

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：癌治療用組換え麻疹ウイルスの開発
2. 研究開発代表者： 甲斐 知恵子 （東京大学）
3. 研究開発の成果

我々は麻疹ウイルス野外株(MV-HL)が、乳癌細胞に対して高い殺傷能力を持つこと、細胞侵入には病原性発現に必須の SLAM 受容体ではなく PVRL4 受容体を介することを発見し、SLAM 結合部位を欠失させた組換え麻疹ウイルス rMV-SLAMblind を作出した。PVRL4 は胚発生期に発現するが、健康成人組織では胎盤以外では発現せず、癌細胞で発現上昇することが報告されている。本開発研究は、rMV-SLAMblind について、新規癌治療製剤候補としての有効性、安全性などを検証し、品質保証製剤を製造して、医師主導治験につなげることを目的とした。

まず、rMV-SLAMblind の増殖用マスターセルバンク構築のため、PVRL4 恒常的発現細胞 (Vero/PVRL4) を樹立した。作出した Vero/PVRL4 細胞で rMV-SLAMblind を継代後、各継代数のウイルスゲノム配列を解析し、SLAMblind 変異の安定性を確認した。また、GMP 対応に必要な標準手順書や手続き等を整え、GMP 対応標準手順書に沿ってウイルス増殖用マスターセルバンクを作製した。海外の専門試験機関によるバリデーションの結果、マスターセルバンクとしての品質が保証された。この細胞を用いて、ワーキングセルバンク、およびマスターウイルスバンクも製造した。

rMV-SLAMblind の適用範囲試験の結果、難治性乳癌、肺癌、大腸癌細胞のいずれの癌種にも PVRL4 を高発現する細胞株が存在すること、それらの癌細胞には rMV-SLAMblind がよく感染して傷害すること、および異種移植モデルにおける抗腫瘍効果も顕著に高いことを明らかにした (Fujiyuki et al, *Oncotarget*, 2015; Amagai et al, *Scientific Reports*, 2016)。また、免疫不全マウスへの肺癌細胞の異種移植モデルを用いた解析の結果、rMV-SLAMblind の血管内投与によって、肺に散発的に定着・増殖した癌組織にウイルスが到達することが判った。これらの成果は、rMV-SLAMblind 療法の、広範囲の癌種や転移癌への適用可能性を示唆するものである。

免疫系の関与を解析するため、イヌ自家腫瘍症例を用いた獣医臨床試験を目指して、イヌ乳癌培養細胞株に対する rMV-SLAMblind の有効性を検討した。その結果、rMV-SLAMblind はイヌ PVRL4 を利用してイヌ乳癌細胞にも感染性と細胞傷害性を示すこと、および異種移植モデルにおける抗腫瘍効果も示すことが明らかとなった (Shoji et al, *Molecular Therapy-Oncolytic*, 2016)。さらに、ウイルス感受性乳癌細胞の迅速判定法としてイヌ PVRL4 検出法を確立し、イヌの乳癌症例を検討した結果、半数近くの検体で PVRL4 が発現することを見出した。PVRL4 陽性自家腫瘍組織から作製した初代培養細胞への感染も確認できた。また、イヌの獣医臨床試験に必要な各種委員会、施設、獣医師ネットワークを整備し、農林水産省の第一種使用試験の承認申請のための準備を整えた。

rMV-SLAMblind の安全性試験として、実験犬における安全性を確認した。

また、国内外でのウイルス療法の規制動向の調査を行った。さらに本組換え麻疹ウイルス療法開発について、PMDA の薬事戦略相談事前面談、および対面助言を行い、製造方法の確認および安全性試験の実施に目処をつけることができた。

がんは厚生労働省が医療イノベーションとして推進する 8 つの重点領域の一つであり、我が国が現在、癌治療薬の 75% を輸入に依存していることに鑑みると、日本発の新治療製剤を開発する本研究は医療保険料の軽減にもつながり、厚生労働行政への貢献が期待できる。

4. その他
特になし