Advanced Bioscience Seminar / アドバンス生命理学特論

ウイルスを利用した新しい医療用ツールの開発

藤幸 知子 博士

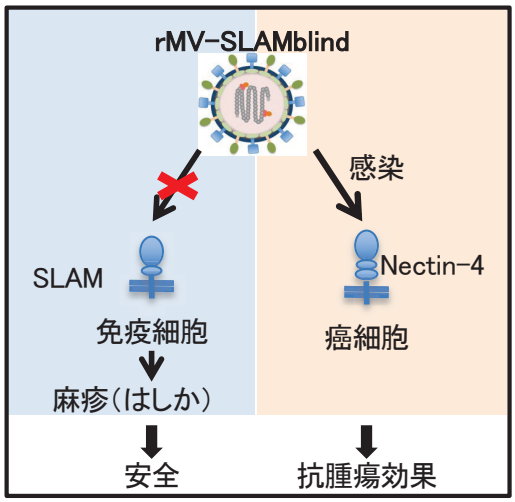
Tomoko Fujiyuki, PhD

東京大学　生産技術研究所

ウイルスは病原体として恐れられることが多い存在であるが、近年ではがん治療における新たなツールとしての開発が急速に進んでいる。がん細胞に感染・増殖して細胞死を引き起こす腫瘍溶解性ウイルスを用いた療法は、既存の治療法とは異なる作用機序に基づく新しい治療法として注目されつつある。

我々が用いている麻疹ウイルス(Measles virus; MV)は、本来は麻疹（はしか）を引き起こす病原性ウイルスである。MV野外株が宿主細胞に感染する際には、受容体としてsignaling lymphocytic activation molecule (SLAM)やNectin-4/PVRL4 (poliovirus receptor-related protein 4)を使用する。MVの病原性発揮に寄与するのは免疫細胞に発現しているSLAMであるため、SLAMとの結合能を失わせたMV変異体はサル感染モデルでの病原性を失う。一方のNectin-4は、様々な腫瘍での発現亢進、また高発現と腫瘍の悪性度との関連が報告され、腫瘍マーカーや治療標的として着目されている分子である。Nectin-4を介して癌細胞に感染するMVは、がん特異性の高いツールになると期待できる。

これまでに我々は、逆遺伝学的手法を用いてSLAMとの結合能を失わせた弱毒化組換えMV (rMV-SLAMblind)を作出し、開発を進めてきた。まず、rMV-SLAMblindが肺がんや難治性乳がんを含む様々な難治性癌由来のNectin-4陽性細胞株に感染し、in vitroでの細胞傷害性を発揮することを示した。また、rMV-SLAMblindは免疫不全マウスを用いた異種移植モデルにおける抗腫瘍効果を発揮した。これらの結果から、rMV-SLAMblindが新規がん治療ツールとして有望であると示唆した（文献1, 2）。また、非臨床試験として複数の動物種を用いてrMV-SLAMblindの安全性を示した。さらに、製剤の製造や規制対応などの様々な準備を経て、現在はrMV-SLAMblindの医師主導治験を実施中である。



癌治療だけでなく、我々はMV弱毒化株をベクターとした新興感染症に対する新規ワクチンの開発も進めている（文献3,4）。

本セミナーでは、医療用ツールとしてのウイルスの有用性を紹介するとともに、アカデミアでの実用化研究の現状と課題についても議論したい。

関連する文献 1. Fujiyuki T, et al (2020) Recombinant SLAM-blind measles virus is a promising candidate for necctin-4-positive triple negative breast cancer therapy. Molecular Therapy Oncolytics, 19, 127-135.

2. Fujiyuki T, et al (2015) A measles virus selectively blind to signaling lymphocytic activation molecule shows anti-tumor activity against lung cancer cells. Oncotarget, 6, 24895-24903.

3. Fujiyuki T, et al (2017) Efficacy of recombinant measles virus expressing highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) antigen against HPAIV infection in monkeys. Scientific Reports, 7, 12017.

4. Fujiyuki T, et al (2013) Experimental Infection of Macaques with a Wild Water Bird-Derived Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1). PLOS ONE, 8, e83551.

2024 年 2 月 9 日（金） 15:30-17:00

理学部 G館 101 にて対面開催

Contact: Azusa Kamikouchi (kamikouchi@bio.nagoya-u.ac.jp)