

**[AW] 学会賞授賞式受賞講演**

司会：瀬戸 泰之（東京大学大学院 消化管外科学） 大段 秀樹（広島大学大学院医歯薬保健学研究科消化器・移植外科学）

日時：2018年7月12日（木） 11:10～11:40 会場：第2会場 | 城山ホテル鹿児島 2F ロイヤルガーデンA

## AW-1 JSGS Science of the Year（学術部門）

## 消化器がんの診断・治療に有用な遺伝子改変ウイルス製剤の開発研究

藤原 俊義:1

1:岡山大学大学院 消化器外科学

【背景】遺伝子工学技術を応用してウイルスゲノムに改変を加えることで、多彩な生物学的機能を付加したり、増殖を制御して安全性を確保したりすることが可能となる。1990年代から、ウイルス自身を薬剤として、消化器がんの非侵襲的な診断や集学的治療に応用するための臨床開発を行ってきた。

【治療開発】初期に使用したレトロウイルスは、恒常的に外来遺伝子を発現するには適したベクターであり、SV40 遺伝子を導入した不死化肝細胞を用いた急性肝不全の予防研究には有用であったが、がん治療には導入効率が高く、より強力な遺伝子発現を誘導するアデノウイルスが有望と考えた。まず、安全性を確保するため、増殖能を欠損させたアデノウイルスに多機能がん抑制遺伝子 p53 を搭載したが、日本含め世界で行われた臨床試験において、その臨床効果はまだ不十分であった。そこで、より強力な抗腫瘍効果が期待できるテロメラーゼ特異的がん選択的増殖型アデノウイルス (OBP-301: Telomelysin) を構築した。米国食品医薬品局 (US FDA) の承認のもと、米国ダラスで固形がんに対する第 I 相臨床試験を完遂し、腫瘍内投与の安全性と腫瘍縮小効果を実証した。基礎研究において、Telomelysin は DNA 修復を抑制することで放射線感受性を増強することを明らかにしたので、現在、高齢者や全身状態不良の食道癌患者を対象として、Telomelysin の内視鏡的投与と放射線治療を併用する臨床研究および国立がん研究センター東病院と多施設共同の企業治験が進行中である。

【診断技術】本技術をがん診断に応用するために、蛍光 GFP 遺伝子を搭載したがん選択的増殖型アデノウイルス (OBP-401: TelomeScan) を開発し、マウス同所性直腸癌モデルでリンパ節転移が可視化できることを証明した。Telomelysin を基盤とする TelomeScan には抗腫瘍活性もあり、原発巣への投与でリンパ節転移の治療にもつながる。また、TelmeScan は循環がん細胞 (circulating tumor cells; CTC) の検出にも有用であり、70.3% の胃癌患者の末梢血中で CTC が認められた。さらに、蛍光発現 CTC はフローサイトメトリーで回収可能であり、遺伝子解析により低侵襲な大腸癌のコンパニオン診断となり得る。

【展望】今後は消化器がんの診断・治療用ウイルス製剤としての早期薬事承認を目指す。