

# ウイルス導入による新しい治療戦略 医師主導治験へ

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子治療・再生医学分野教授

革新的治療開発研究センター長

小賤 健一郎

## ●はじめに●

がんへの遺伝子・ウイルス治療は、最近、米国で初めての医薬品の認可が出され、革新的ながん治療薬の最有力候補の1つとして、世界ではこの分野全体が、その技術の開発と医薬実用化が期待されています。まず、この分野の技術や歴史的な背景を説明し、次に我々のがん遺伝子・ウイルス治療の研究の現状と臨床応用の展望についてご紹介させていただきます。

## ●がんに対する遺伝子・ウイルス治療の歴史●

遺伝子治療は「細胞に遺伝子を薬として導入することにより疾患を治療する方法」で、そのため遺伝子組み換えによりウイルスを望むベクター（遺伝子の運び屋）に作り変える技術を開発するということが、最重要の研究課題です。がんへの遺伝子治療研究が始まった1990年代には、ウイルスを増殖できずに遺伝子だけを運ぶように改変し（これを「非増殖型ウイルスベクター」と呼びます）、何らかの殺傷遺伝子などをがん細胞に導入して治療するという、いわゆる「遺伝子を医薬とする」治療法でした。これは臨床試験でも安全性が確認された一方で、がんは全ての細胞を殺傷しなければ根治につながらないわけですが、局所投与でウイルス液が到達していないがん細胞では治療効果が十分でない（これは遺伝子治療に限らず、がん治療の一般的な難しさですが）、という点で限界がありました。これを解決できる次世代のウイルスベクターとして登場したのが、がん細胞のみでウイルスが増殖し、体内でがん細胞だけを次々に殺傷していくように遺伝子組み換えをした「腫瘍溶解性ウイルス」です。これは遺伝子治療の技術を基盤としながらも、ウイルス自体でがんを殺傷するため、「がんウイルス療法」などと呼ばれます。さらに、このような腫瘍溶解性ウイルスに、治療遺伝子を搭載したものは、ウイルスと治療遺伝子の両方でがんを殺傷するため、「遺伝子・

ウイルス治療」と呼ばれることもあります。

腫瘍溶解性ウイルスによるがんウイルス療法あるいは遺伝子・ウイルス治療は、従来のがん遺伝子治療の限界を克服することが期待されていますが、しかし開発における技術的限界という問題がありました。つまり単一の因子でがんを特異化するウイルスでもその作製に時間がかかるため、さらに複数の因子を組み入れて高度に遺伝子組み換えされた腫瘍溶解性ウイルスを作製することは、技術的に困難という状況でした。我々の研究室では、真にがん克服につながるように医薬品として本邦で実用化することを最終目標としておりますので、そのためには全て自身で基盤技術から開発し、その特許を取得するようにしています。つまり海外で開発された技術を輸入して臨床応用をするのではなく、従来・競合技術より優れたものを、基盤のベクター作製技術から全て独自開発していくという方針で研究を続けてきました。よって我々はまず、複雑な遺伝子組み換えで高度なウイルスベクターを迅速・効率作製する標準化作製技術の独自開発に取り組み、従来の「制限増殖型アデノウイルス」

(Conditionally replicating adenovirus; CRA) の性能を越える、「多因子で精密にがん特異標的治療するCRA (CRA regulated with multiple factors; m-CRA)」という次世代の腫瘍溶解性ウイルスの効率的作製技術の開発に成功し、国内・国際特許を取得しました。次に、この独自技術で医薬となる複数のm-CRAを作製して解析しましたが、そのなかで特に治療効果と安全性が優れていたものが、がん特異的に発現しているサバイビン (Survivin) の異常機構に反応してウイルスが増殖しがんを殺傷する、「サバイビン反応性m-CRA (Surv.m-CRA)」です。サバイビン遺伝子は、ほとんどの種類のがんで高レベルで発現している一方で、正常細胞では発現がほとんどみられません。実際、Surv.m-CRAはがん細胞ではウイルスが旺盛に増殖し細胞死を誘導する一方、正常細胞では効率的なウイルス増殖が起こらないため、細胞傷害(副作用)はほとんどみられませんでした。一方、Surv.m-CRAの治療効果に関しても、動物での前臨床研究において、比較的少ない量の単回腫瘍内投与でも、著明な腫瘍抑制効果が確認できました。また将来的に全身投与も可能となるような、さらに安全性(がん特異性)の増したSurv.m-CRAの開発にも成功しました。またSurv.m-CRAは、従来の抗がん剤や放射線治療が治療できない「がん幹細胞」も非常に効果的に治療できるという、既存の医薬・医療に優位性を示す、非常に有望な研究結果も得られました。

さて、平成26年に薬事法が大きく改正され、いわゆる「医薬品医療機器等法」に変更されたわけですが、そのなかで「再生医療等製品」が新たに定義されました。これはiPS細胞等による再生医療に加え、遺伝子治療製品もそのなかに加えられているのですが、この再生医療等製品には治験第Ⅲ相試験まで実施しなくても、安全性と有効性が確認できれば治験早期で承認が可能となる「条件付き期限付き承認制度」が導入されました。「日本再興戦略」のなかでも述べられている、「世界に先駆けて、有効な治療法がなく、命に関わる疾患(希少がん、難病等重篤な疾患)等の革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品等について、日本発の早期実用化を目指す」という目標の実現に、寄与するものと期待されています。一方で、本邦でのこれまでの遺伝子・ウイルス治療の臨床試験は、薬事法に基づかない臨床研究が主体でした。我々は本邦で全て独自技術の開発を行い、国内・国際特許を取得しており

ますので、基礎研究開発と並行して、実用化に繋がる医師主導治験の準備をしてきました。

### ●日本発の革新的がん治療薬についての共同研究●

日本医療研究開発機構（AMED）は、健康・医療戦略推進本部の下、医療分野研究開発推進計画に基づき、基礎から実用化まで切れ目ない研究支援を一体的に行うため、「日本再興戦略」の目玉の1つとして、省庁の壁を越えた医療分野の研究開発の司令塔として平成27年4月に発足しました。今回、難治性のがんへの実用化を目指してSurv.m-CRAの医師主導治験を実施する我々の研究課題は、AMEDの革新的がん医療実用化研究事業や橋渡し研究加速ネットワークプログラムに採択されております。これらの事業において、研究面は鹿児島大学の私の研究室である遺伝子治療・再生医学分野（私、小賤と伊地知暢広先生を始めとする全メンバー）が中心となって行っておりますが、医師主導治験の準備と実施に関しては、私達の教室だけでなく、本学の薬剤部／治験管理部門（武田泰生教授、二川俊隆先生）、整形外科（小宮節郎教授、永野聡先生）、臨床検査部門（橋口照人教授、山口宗一先生）、そして京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター（清水章教授、角栄里子先生）との全面的な共同研究で進めております。まず我々は、従来の医療が無効な難治性がんの患者さんに対し、Surv.m-CRAの医師主導治験を計画しています。治験薬としてのGMPグレードのSurv.m-CRAの製造ならびに試験、GLP準拠の毒性試験等の非臨床試験を進めるとともに、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の薬事戦略相談などの規制対応も進め、治験準備は整ってまいりました。まだ治験届けが終了しておりませんので、今回はその詳細について語れないのは残念ですが、本邦発の革新的がん治療薬候補となる我々のSurv.m-CRAという遺伝子・ウイルス治療薬を、世界で初めて患者さんに投与する、「First-in-human」の医師主導治験を早期に開始できるように鋭意努力しているところです。

さて最近（2015年10月27日）、米国で遺伝子・ウイルス治療薬の1つが初めて承認されたことで、この分野全体が革新的がん治療薬の最有力候補の1つとして期待されており、世界では益々遺伝子・ウイルス治療の実用化は促進されていくと思われまます。我々も基礎研究面ではさらに優れた遺伝子・ウイルス治療を研究開発して行っておりますので、今回の第一弾のSurv.m-CRAの医師主導治験を進めながら、この分野で本邦発の医薬シーズの開発と実用化をどんどん進めていきたいと思っております。