ライフサイエンス

## 従来の腫瘍溶解性アデノウイルスの問題点を克服可能な 新規腫瘍溶解性アデノウイルスの開発

薬学研究科 分子生物学分野

准教授 櫻井 文教 教授 水口 裕之

Researchmap https://researchmap.jp/read0165081

Researchmap https://researchmap.jp/read0165079





## 研究の概要

がん細胞特異的に感染し、がん細胞を死滅させる腫瘍溶解性ウイル スが、新たな抗がん剤として大きな注目を集めています。特にアディ ウイルス(Ad)を基盤とした腫瘍溶解性ウイルスは、その優れた抗腫 瘍効果から活発に臨床開発が進められています。従来の腫瘍溶解性 Ad は、70を超えるヒトAdのなかで、C群に属する5型Adを基本骨格と しております。しかし成人の多くは、5型 Ad に対する抗体を既に保有 しているため、既存抗体により治療効果が減弱する可能性があります。 また、5型 Ad の感染受容体は、悪性度の高いがん細胞では発現が低く、 5型 Ad はそれらの細胞に効率よく感染できません。そこで我々は、抗 体を保有している人の割合が低く、多くのがん細胞で高発現している CD46を感染受容体として感染する35型 Ad (B 群に属する) を基本骨 格とした新しい腫瘍溶解性Adを開発しました。腫瘍溶解性35型Adは、 従来の腫瘍溶解性5型 Ad と比較し、各種がん細胞に対し同等以上の殺 細胞効果を示しました。さらに、抗5型Ad抗体による阻害を受けませ んでした。

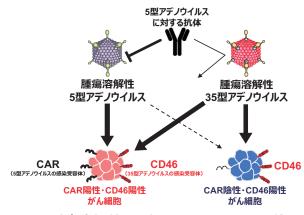
## 研究の背景と結果

正常細胞には感染することなく、がん細胞特異的に感染し、がん細 胞を効率よく死滅させる腫瘍溶解性アデノウイルスは、新たながん治 療薬として期待を集めており、多くの臨床試験が行われています。こ れまでの腫瘍溶解性アデノウイルスは、C群に属する5型アデノウイ ルスを基本骨格としています。日本人を含め、成人の多く(90%以 上) は自然感染により5型アデノウイルスに対する抗体を保有している ため、抗体により治療効果が減弱する可能性が指摘されています。ま た、5型アデノウイルスの感染受容体(coxsackievirus-adenovirus receptor; CAR) は、悪性度の高いがん細胞をはじめとする一部のが ん細胞では発現が低く、効率よく感染できないという課題がありました。

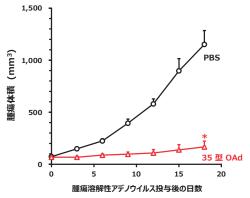
そこで我々は、B群に属する35型アデノウイルスを基本骨格とした 新しい腫瘍溶解性アデノウイルスを開発しました。35型アデノウイル スに対する抗体を保有している人の割合は約20%以下と低いことから、 抗体によって治療効果が減弱する可能性は低く、さらには腫瘍溶解性 5型アデノウイルスでは困難であった静脈内投与による治療が可能に なると期待されます。さらに35型アデノウイルスの感染受容体である CD46は、ほぼ全ての細胞で発現しており、特に悪性度の高いがん細胞 で高発現していることが知られています。したがって、腫瘍溶解性35 型アデノウイルスは、悪性度の高いがん細胞を含む広範ながん種に対 し効率よく感染し、高い治療効果が期待できます。

## 研究の意義と将来展望

腫瘍溶解性35型Adは、従来の腫瘍溶解性Adでは高い治療効果が 期待できなかったがんに対しても高い治療効果を示すことから、新た な抗がん剤として期待されます。



腫瘍溶解性35型アデノウイルスの特長



腫瘍溶解性35型Adを担癌マウスに腫瘍内投与した後の腫瘍体積

許 PCT/JP2020/006383

Ono, Ryosuke; Sakurai, Fuminori; Mizuguchi, Hiroyuki et al. Efficient antitumor effects of a novel oncolytic adenovirus fully composed of species B adenovirus serotype 35. Mol. Ther. Oncolytics. 2021; 20: 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015.

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210217\_2

ワード 腫瘍溶解性ウイルス、アデノウイルス、がん、中和抗体