

ID No.	106
研究課題名	悪性胸膜中皮腫に対するサイトカインシグナル伝達抑制分子 (SOCS)を用いた遺伝子治療法の臨床応用
研究代表者	仲 哲治 (医薬基盤研究所・研究部長)
研究組織 受入教員 研究分担者	田原 秀晃 (東京大学医科学研究所・教授) 水口 裕之 (大阪大学・教授) 白川 利朗 ((株) GMJ 医薬品研究開発本部・副社長)
研究報告書	
申請者らは悪性胸膜中皮腫細胞株にアデノウイルスベクターを用いて SOCS3 を遺伝子導入することで抗腫瘍効果を示す事を <i>in vitro</i>、及び <i>in vivo</i> (皮下、及び胸腔内移植マウスモデル)にて明らかにし、SOCS を用いた悪性胸膜中皮腫の遺伝子治療の有用性を示した(Iwahori et al 2011 International Journal of Cancer)。しかしながら、遺伝子治療用として最も有用性の高いベクターである従来型のアデノウイルスベクターは、ウイルス増幅時に、ベクターゲノムとパッケージング細胞中のアデノウイルス E1 遺伝子との相同組換えのため生じる野生型アデノウイルス(RCA)が混入することが避けられず、遺伝子治療を行う上でベクター製造上、および安全性の面で大きな問題となっている。この問題を解決するため、本研究では、悪性胸膜中皮腫の遺伝子治療に AdSOCS3 を用いる上で、安全性を高める目的として RCA が発生しないアデノウイルスベクターの開発を試みた。その結果、RCA の発生しない AdSOCS3 の開発に成功した。本年度では、RCA が発生しない AdSOCS3 を治療ベクター開発室にて GMP 品質でウイルス増幅、精製を行った。 AdSOCS3 の胸腔内局所投与による急性毒性を確認するため、治療ベクター開発室にて精製した AdSOCS3 を用いて、カニクイザル（正常）を用いた毒性試験を実施した。外観を観察する限り、ウイルスベクター投与後のカニクイザルの健康状態に特記すべき異常を認められなかった。AdSOCS3 投与群においてコントロールよりも高い肝機能値（ALT）の上昇が認められ、投与 1 日後がピークであった。これらの値はその後、次第に回復したことから、一過性の肝機能異常と炎症反応が認められるものであった。ウイルスベクター投与量が多いほど肝機能異常と炎症反応は強く認められた。これらの結果、AdSOCS3 の胸腔内投与は一過性の炎症が認められるが可逆的なものであることが判明した。	
成果発表 <論文>	
Iwahori K, Serada S, Fujimoto M, Ripley B, Nomura S, Mizuguchi H, Shimada S, Takahashi T, Kawase I, Kishimoto T, Naka T. SOCS-1 gene delivery cooperates with cisplatin plus pemetrexed to exhibit preclinical antitumor activity against malignant pleural mesothelioma. Int J Cancer. 2013 Jan 15;132(2):459-71.	