

## ウイルス療法とは

藤原俊義

Toshiyoshi FUJIWARA

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学 教授

### はじめに

ウイルスはその生活環として、本来ヒトの細胞に感染・増殖し、その細胞をさまざまな機序により破壊する。最近の遺伝子工学の進歩により、この増殖能に選択性を付加することで、ウイルスをがん細胞のみを殺傷する治療用医薬品として用いることができるようになってきた。外来性にウイルスが感染することで、生体内でさまざまな免疫反応が惹起される。ウイルス感染細胞からのインターフェロンの分泌はよく知られており、ウイルス増殖と同時に産生されることで局所的あるいは全身的な影響を及ぼす。ウイルスそのものを用いた免疫療法や免疫チェックポイント阻害剤との併用など、多様な治療戦略が試みられている。

### ウイルス療法の歴史

がん細胞でその殺細胞効果を期待して、1900年代の初めより野生型のウイルスを用いたがん治療が行われた。1950年代には、プニヤムウェラウイルスなどを用いた最初の報告がなされ、子宮癌や黒色腫に対する狂犬病ウイルスの投与や、コクサッキーB型ウイルス、ミクソウイルス、アルポウイルスなどによる固形がんの治療が続いた<sup>1)</sup>。しかし、これらの野生型ウイルスはあらゆる細胞で増殖するため、正常組織への毒性などにより一般的な治療としては使用されるには至らなかった。

腫瘍選択性を求めて積極的に研究が進み、多くのウイルスのスクリーニングから、ムンプスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、Moloneyマウス白血病ウイルス、レオウイルスなどはがん細胞に自然親和性を示すことが

明らかとなった。一方、アデノウイルス、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus : HSV)、水疱性口内炎ウイルス(vesicular stomatitis virus : VSV)などは、遺伝子改変によってがん特異的増殖能と殺細胞活性が付与された。2005年には、中国国家食品薬品监督管理局(sFDA)により、治療抵抗性頭頸部癌に対して腫瘍融解アデノウイルスであるH101 (Oncorine<sup>®</sup>)が化学療法と併用で承認され、中国国内限定ではあるが初めてウイルス治療薬が市場展開された。

### ウイルスによる免疫原性細胞死

免疫原性細胞死(immunogenic cell death : ICD)は、通常のネクローシスやアポトーシスに比べて免疫応答を惹起しやすい細胞死の形態であり、シクロホスファミドなどある種の抗がん剤や薬剤でその誘導が知られている。ICDにより、効率よく樹状細胞で抗原が提示されT細胞が活性化するが、ある種のウイルスでもICDが誘導されることが明らかになっている。実際に前臨床研究において、ウイルス単独あるいは抗がん剤と併用で、ICDの特徴であるカルレティキュリン発現やHMGB1とATPの放出などが認められている。また、腫瘍融解アデノウイルスとテモゾロミド、シクロホスファミドを併用した臨床試験では、血中HMGB1値と抗腫瘍T細胞活性が相関していたと報告されている<sup>2)</sup>。

筆者らも、テロメラゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス(Telomelysin<sup>®</sup> : OBP-301)の感染で、danger signalであるがん細胞内の尿酸が上昇し、樹状細胞でのインターフェロンやinterleukin-12 (IL-12)の産生が