

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		指向性進化法と抗体テクノロジーを駆使した革新的ながん標的化バイオ医薬の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of novel cancer-targeted biopharmaceuticals using directed evolution and antibody technology			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓) ウチダ	名) ヒロアキ	研究期間 B	2013 ~ 2015年
	漢字 CB	内田	宏昭	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	Uchida	Hiroaki	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学医科学研究所・講師			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめて下さい。)</p> <p>近年、悪性腫瘍に対する新規治療法として単純ヘルペスウイルス (HSV) を用いた腫瘍溶解性ウイルス療法が注目されている。HSV の細胞内侵入は、エンベロープ糖タンパク質 gD がその受容体すなわち herpesvirus entry mediator (HVEM) あるいは nectin-1 に結合することにより開始する。私たちは最近、gD になんがん標的化単鎖抗体を遺伝子工学的に組み込むことにより、がん抗原を介してのみ侵入しうる標的化 HSV プラットフォームの構築に成功した。本研究では、独自の探索プローブを用いた抗体スクリーニング法により樹立したがん標的化抗体のインハウス・リソースを活用して、上皮性腫瘍に特異的な抗原としてよく知られている epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) に対する単鎖抗体を構築した。本来の gD 受容体に結合できなくなるよう変異・欠失を施した gD に抗 EpCAM 単鎖抗体を挿入するとともに、指向性進化法を駆使して細胞侵入効率を促進する変異として独自に同定した gB の2重変異を導入することにより、EpCAM 標的化 HSV を作製した。標的化 HSV の細胞内侵入およびその後の細胞間伝播の標的特異性を検討したところ、これら2つの感染プロセスがともに細胞表面の EpCAM の発現に厳密に依存することが明らかとなった。標的化 HSV のプラーク形成ならびになんがん細胞殺傷効果を解析したところ、興味深いことに、がん細胞株によっては野生型 HSV よりも大きなプラークを形成した上、より強力な殺細胞効果を示した。さらに、担がんヌードマウスを用いた治療実験では、標的化 HSV の腫瘍内投与により抗腫瘍活性が観察された。このように、私たちが構築した EpCAM 標的化 gD を組み込んだ HSV ベクターは、EpCAM を高発現する様々な種類のがんの治療に有用であると考えられる。</p>					
キーワード FA	単純ヘルペスウイルス	腫瘍溶解性ウイルス療法	ターゲティング	EpCAM	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	現在投稿中ですので、後日提出させていただきます。							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Oncolytic herpes simplex virus (HSV) vectors have attracted increasing attention as novel anti-cancer agents. HSV entry is triggered by the binding of glycoprotein D (gD) to its receptors, such as herpesvirus entry mediator or nectin-1. We have recently reported the construction of a fully retargeted HSV platform that incorporates single-chain antibodies (scFv) into gD to mediate entry exclusively via tumor-associated antigens. In this study, we created an scFv directed against epithelial cell adhesion molecule (EpCAM), a well-established carcinoma-specific antigen, and inserted it into the retargeted HSV platform that is ablated for gD recognition of its canonical receptors and contains the entry-enhancing mutations in gB we previously identified. We observed that both initial entry and subsequent cell-to-cell spread of the retargeted virus were stringently dependent on cellular EpCAM expression. Interestingly, the retargeted virus developed larger plaques on some of the human tumor lines tested and killed one of the lines more efficiently than the control virus bearing wild-type gD. Intratumoral injection of the retargeted virus revealed anti-tumor activity in a mouse xenograft model. Our observations illustrate that HSV vectors incorporating our EpCAM-retargeted gD may prove useful for the treatment of various types of cancer that overexpress EpCAM.