

与が急性リンパ性白血病を改善させたり、麻疹ウイルスの投与が白血病や Burkitt リンパ腫、Hodgkin リンパ腫を消退させたりした、などの報告がみられる。これら野生型や弱毒株を用いた研究は、ウイルスの病原性を人為的に制御することができず、癌の治療法として確立されるには至らなかった。

遺伝子工学技術が進歩してウイルスゲノムを操作することが可能になり、またウイルス学の発達によりウイルス遺伝子の機能が明らかになるにつれ、ウイルスの働きを人為的に制御することが可能となった。1991年に Martuza らが HSV-1 に遺伝子工学的に変異を加え、癌細胞に限定して複製できるウイルスを人工的に作製して悪性神経膠腫の治療に応用する概念を発表して以来⁴⁾、癌のウイルス療法の研究は飛躍的に進歩した。HSV-1 に続いて、アデノウイルスや麻疹ウイルスなどの遺伝子組換えウイルスの開発が進み、さらにはヒトを宿主としない種々のウイルスの利用に開発が広がって現在に至っている。

遺伝子操作を加えていないウイルスを用いたウイルス療法

ウイルス療法に用いられる増殖型ウイルスは、野生型ウイルスや継代中に自然に変異した弱毒株ウイルス(遺伝子操作を加えていないウイルス)と、癌細胞でのみ複製可能なようにウイルスゲノムに遺伝子操作を加えたウイルスの2つに大別することができる。現在開発中の遺伝子操作を加えていないウイルスは、原則としてヒトを本来の宿主としないウイルスであり、癌細胞が一律にウイルス感染に対する防御機構を失っているために、癌細胞に限ってヒトの細胞でもウイルス複製が得られることを利用している。ヒトを宿主とするウイルスについては、前述のごとく 1950 年～1970 年代に弱毒株ウイルスがすでに多く試されて、自然の弱毒化のみでは十分な治療域が得られないことがわかっており、遺伝子操作により癌細胞特異的なウイルス複製を獲得させることが実用化には必須であると開発研究者に広く認識されている。遺伝子操作を加えていな

いウイルスは、レオウイルス(reovirus)やニューカッスル病ウイルス(Newcastle disease virus)を代表とする少なくとも9種類のウイルスがこれまで臨床試験で試されている。

レオウイルスは、元来ヒトでは無症候性であるが、Ras シグナル経路が活性化している細胞ではヒトの細胞でもウイルス複製を行うことから、癌のウイルス療法に応用されている。癌治療用レオウイルス(Reolysin[®])の腫瘍内投与の臨床試験において、 1×10^9 pfu(plaque-forming units)投与された局所で腫瘍縮小効果を認めたのは11%であった。それも一時的なもので、遠隔部位での効果は認められなかった。血中からはウイルスが検出されたが、尿中、便、脳脊髄液ではウイルス排出を認めなかった。ただ、重篤な有害事象は認めず、続いての経静脈投与による第I相臨床試験では、腫瘍マーカーの低下を認めたと報告された。

ニューカッスル病ウイルスは、元来鳥類の呼吸器、神経系に感染して症状を呈するウイルスで、ヒトには無症候もしくは弱毒性である。このウイルスも Ras シグナル経路が活性化している細胞ではヒトの細胞でもウイルス複製を行い、感染細胞で抗腫瘍効果を有するサイトカインを産生することが特徴である。ニューカッスル病ウイルスは繰り返し静脈内に投与することが多く、PV701を用いた転移固形癌を対象とした第I相臨床試験では、62症例中14例で4～30カ月にわたり癌の再発進行を認めなかった。投与12時間後に死に至った症例もあったが、急速な腫瘍溶解によるものと考えられた⁴⁾。悪性神経膠腫11例に対して HJ1 株を用いた臨床試験では、1例で3カ月にわたり CR(complete response: 完全寛解)が認められた⁴⁾。有害事象はどの症例でも認めなかった。ウイルス排出は尿、血液、唾液中に認められ、腫瘍の生検検体からもウイルスが検出された。

HSV-1 はヒトを本来の宿主とするウイルスであるが、わが国では、自然変異した弱毒型 HF10 が再発乳癌や肺癌に対して臨床研究に用いられた。皮膚転移乳癌の腫瘍内投与が行われた6症例では、重篤な有害事象を認めなかったという。

遺伝子操作を加えたウイルスを用いたウイルス療法

1. 単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)

HSV-1は癌治療用のウイルスとして臨床応用に有利な以下の特徴を有している⁷⁾。血液系を除くさまざまな種類のヒト細胞に感染可能であり、比較的低いMOI (multiplicity of infection), つまり細胞数に比べて少ない割合のウイルスで癌細胞を全滅させることが可能である。血液中のウイルス抗体は隣接細胞へのウイルス伝搬に影響を及ぼさないため、すでに抗HSV-1抗体を有する宿主に対してや反復投与でも抗腫瘍効果が減弱しない。HSV-1に感受性のあるマウスやサルを用いて、安全性や有効性についての前臨床評価が可能であるうえ、アシクロビル(aciclovir; ACV)やガンシクロビル(ganciclovir; GCV)などの抗ヘルペス薬が存在するため、必要であれば治療を中断することができる。また、HSV-1のDNAは宿主細胞のゲノムに組込まれないため、ウイルス自体の影響が宿主に長く残ることがない。さらに、HSV-1のゲノムが大きく(約152 kb)、多くのウイルス遺伝子の機能がよく解明されているため、遺伝子操作による改良を加えたり、大きな外来遺伝子を挿入したりすることが可能である。

現在臨床試験に用いられている遺伝子組換え HSV-1 (G207, 1716, NV1020, OncoVEX^{GM-CSF}など)はすべて神経原性に関連する $\gamma 34.5$ 遺伝子を欠失させている(ただし、NV1020は2コピーのうち1つのみ)。正常細胞では、ウイルス感染に応じて二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼ(PKR)がリン酸化されウイルスの蛋白合成が抑制されるが、 $\gamma 34.5$ 遺伝子産物はこれに拮抗する作用をもつ。 $\gamma 34.5$ 欠失 HSV-1は、正常細胞ではリン酸化PKRが阻害できず複製できないが、腫瘍細胞ではほとんどリン酸化PKRが低下しているため、ウイルス複製が可能となる。

ウイルス遺伝子を1つだけ変異させた第一世代に対し、安全性をさらに高めるべく開発されたのが第二世代のG207で、 $\gamma 34.5$ 遺伝子の欠失に加えて、*lacZ* 遺

伝子挿入によるICP6遺伝子の不活化という二重変異を有する⁸⁾。G207は、悪性神経膠腫、悪性髄膜腫、乳癌、大腸直腸癌、前立腺癌、頭頸部癌、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、神経芽腫、肝癌、胆嚢癌、悪性黒色腫などさまざまな腫瘍で有効性が確認されている⁹⁾。徹底した非臨床安全性試験が実施され、マウスでは種々の投与経路(大脳、脳室、肝臓、前立腺、静脈)での安全性が確認された。HSV-1に感受性の高いサル(*Aotus nancymae*)への脳内投与の検証でも、野生型の親株Fが 1×10^8 pfuの少量で5日以内に致命的な脳炎を起こしたのに対し、G207は 1×10^8 pfuまで投与してもならん症状を生じなかった^{10,11)}。G207の第I相臨床試験は再発悪性神経膠腫を対象に米国のジョージタウン大学とアラバマ大学で行われた(表1)。 3×10^8 pfuまでの脳腫瘍内投与で、G207に起因する中〜重度の有害事象は認めず、高い安全性が証明された¹²⁾。MRIでの評価で、4日〜1カ月のあいだに20症例中8例に腫瘍の縮小を認めた。2例が治療後5年以上生存した。初発悪性神経膠腫を対象に放射線療法と併用した臨床試験が現在進行中である。

また、G207からさらに $\alpha 47$ 遺伝子を欠失させた三重変異を有する第三世代のG47 Δ (デルタ)が開発された¹³⁾。これはG207の安全性を維持しつつも抗腫瘍効果を増強させ、さらに抗腫瘍免疫の強力な賦活も意図した癌治療用 HSV-1である。 $\alpha 47$ 遺伝子はHSV-1が宿主免疫系から逃れる防御機構として機能するが、 $\alpha 47$ 遺伝子を欠失させることにより、感染した腫瘍細胞の免疫原性低下を防ぎ、抗腫瘍免疫による効果を増強することができる。さらに、本来後期発現の*US11* 遺伝子が $\alpha 47$ プロモーターの制御下となって複製最早期に発現するため、 $\gamma 34.5$ 欠失で減弱したウイルスの複製能力が癌細胞に限って回復する。このG47 Δ は、安全性を犠牲にすることなく抗腫瘍効果を高めることに成功しており、動物実験にて悪性脳腫瘍や前立腺癌、乳癌などに対してG207より高い治療効果を示すことが明らかとなっている¹⁴⁾。わが国で再発神経芽腫を対象にした第I-II相臨床研究がまもなくスタートする見通しであり、前立腺癌など多種の固形癌を対象に臨床

表1 遺伝子操作を加えた増殖型ウイルス

ウイルス	遺伝子	対象疾患	臨床試験	投与方法
HSV-1	ICP6/ γ 34.5	悪性神経膠腫	第I相	腫瘍内
			第Ib相	腫瘍摘出腔壁内
HSV-1	γ 34.5	膠芽腫, 悪性黒色腫	第I相	腫瘍摘出腔壁内 腫瘍内
			膠芽腫	第II~III相 腫瘍内
HSV-1	γ 34.5 (1コピーのみ), 内部繰り返し配列 (inverted repeat), HSV-2 糖蛋白・ α 4-TK 挿入	大腸直腸癌肝転移	第I~II相	肝動脈
HSV-1	γ 34.5/ α 47, GM-CSF 挿入	悪性黒色腫, 乳癌皮膚転移	第I~II相	腫瘍内
アデノウイルス	E1B 55K(-), E3B(-)	頭頸部癌, 大腸直腸癌, 卵巣癌, 肺癌	第I~III相	腫瘍内, 腹腔内, 経動脈, 経静脈
アデノウイルス	E1B 55K(-), E3(-)	頭頸部扁平上皮癌, 鼻咽腔癌	第I~III相	腫瘍内
アデノウイルス	PSE-E1A, E3(-)	前立腺癌	第I相	前立腺内
アデノウイルス	PB-E1A, PSE-E1B	前立腺癌	第I相	前立腺内, 経静脈
アデノウイルス	E1B 55K(-), E3-ADP(-), E3(-), CD/TK 挿入	前立腺癌	第I相	前立腺内
ワクシニアウイルス	TK(-), GM-CSF 挿入	悪性黒色腫, 前立腺癌, 原発性肝癌・転移性肝癌	第I~II相	腫瘍内, 筋肉内
			第I相	腫瘍内

ICP6: infected cell protein 6 (リボヌクレオチド還元酵素大サブユニット), 内部繰り返し配列 (inverted repeat): α 0, α 4, γ 34.5, ORF P, ORF O の5 遺伝子を含む, GM-CSF: 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子, PSE-E1A: prostate-specific antigen promoter/enhancer (PSE)-driven E1A, PB-E1A: rat probasin-driven E1A, PSE-E1B: PSE-driven E1B, CD: シトシンデアミナーゼ, TK: チミジンキナーゼ

開発を展開していく。

1716は γ 34.5遺伝子の欠失のみを有する第一世代のHSV-1で、再発性腫瘍や悪性黒色腫を対象とした第I相臨床試験が英国で行われた¹⁵⁾(表1)。脳腫瘍摘出腔壁への投与や腫瘍内投与が試された。有害事象の報告はなく、試験で用いられたウイルス量の範囲(1×10^5 pfu まで)の安全性が確認されている。第I相臨床試験では、明らかな効果も遠隔病変での反応も認めなかった。第一世代の病原性の減弱の程度が少ないことから、最大投与量はG207の1万分の1にとどまっている。第II相臨床試験の結果が公表されていないが、現在腫瘍に対する第III相臨床試験に進んでいる。

NV1020(R7020)は、元来ワクチンとして開発されたが、ワクチンとしては臨床試験で有効性を認めなかった。しかし、癌治療用ウイルスとして試したところ種々のヒト癌細胞で高い殺細胞効果を示し、前立腺癌や肺癌、頭頸部癌などで研究が進められている。NV1020は、 γ 34.5遺伝子の2コピーのうち1コピーが欠失しており、HSV-2のエンベロープの糖蛋白遺伝子などが挿入されている。NV1020を用いた第I相臨床試験は、大腸直腸癌の肝転移を対象に肝動脈内投与で行われ、 1×10^6 pfu という投与量ではウイルスに起因する明らかな有害事象は認めなかった¹⁶⁾(表1)。現在、大腸直腸癌肝転移の抗腫瘍薬無効例に対して、肝動脈内投与にて第I/II相臨床試験が進行中である。

また、 γ 34.5/ α 17欠失HSV-1にGM-CSF遺伝子を組み込んだOncoVEX^{GM-CSF}の第I相臨床試験が固形癌の皮膚転移や悪性黒色腫を対象に行われた¹⁷⁾(表1)。重篤な有害事象はなく、投与局所での炎症は用量依存的であった。ウイルス排出は潰瘍化した腫瘍の皮膚から認められ、投与局所の病理組織は炎症と壊死を示していた。遠隔部位での効果は認められなかった。悪性黒色腫などの固形癌を対象に、腫瘍内投与の第II相臨床試験も実施された。なお、OncoVEX^{GM-CSF}は、実験室で継代された株ではなく、ヘルペス患者の臨床検体から単離されたHSV-1を親株として作製された点で特徴がある。

2. アデノウイルス

アデノウイルスはヒトの呼吸器疾患や流行性結膜炎などの原因ウイルスとして知られる。アデノウイルスの最大の利点は、高濃度のウイルスを産生し、 10^{13} pfu/mL程度にまで濃縮することが可能な点である。さらにゲノムサイズが約36 kbのため遺伝子操作が容易で、小さな外来遺伝子ならば組み込むこともできる。また、アデノウイルスのDNAはHSV-1同様、宿主細胞のゲノムに組込まれず染色体外にとどまる。欠点としては、ウイルス自体の免疫原性と毒性が比較的高いこと、殺細胞作用が弱く高いMOIが必要なこと(培養細胞でHSV-1と同じ効果を出すにはHSV-1のおよそ1000倍量の感染性ウイルスが必要)、感染が受容体の有無に依存するため感染できる細胞の種類が限られること、宿主の免疫反応で治療効果が下がる可能性などが挙げられる。

ONYX-015(d11520)は、最初に臨床応用された遺伝子組換えアデノウイルスである。1987年にBarkerとBerkによって、E1B領域にコードされる55 kDのp53結合蛋白(E1B 55K)を欠失変異させたウイルス(d11520)として作製された。1996年にBischoffらが、このウイルス(ONYX-015)が癌抑制遺伝子p53を欠損した細胞で特異的に増殖して殺細胞効果を示すことを発表した¹⁸⁾。E1B 55Kは宿主細胞のp53と結合し不活化させてアポトーシスを抑制し、ウイルス複製を可能にする。そのためE1B 55Kを欠失したONYX-015は、正常細胞ではp53を不活化できずにウイルス複製ができないが、元来正常p53がないような癌細胞では複製可能となる。50%以上の癌がp53遺伝子の異常を有しているため、この治療法は当時注目を浴びた。その後、p53が正常な癌細胞においてもこのウイルスが増殖可能であるという報告がなされた。ONYX-015に関しては、15以上の臨床試験がすでに報告されており(表1)、頭頸部癌および肺癌、再発性腫瘍に対して腫瘍内投与で臨床試験が行われた。多く認められた有害事象は、感冒様症状と投与局所での疼痛で、重篤なものはなかった。頭頸部癌に対する臨床試験では、ウイルスDNAは投与部位に10日目まで

認められたが、投与周囲の正常組織ではウイルスの増殖は認めなかった。また、中和抗体はウイルス複製にも抗腫瘍効果にも影響を与えなかったと報告されたが、抗腫瘍効果は14%に一時的に認められたにすぎない。抗腫瘍効果はもっぱら化学療法との併用で観察された。頭頸部癌などを対象とした臨床試験では、シスプラチン(cisplatin)および5-フルオロウラシル(5-fluorouracil)と併用され、化学療法単独群が反応率30%なのに対し、併用群では65%もの症例が治療に反応した¹⁹⁾。消化器癌の肝転移27症例に対しては5-フルオロウラシルと併用した肝動脈内投与が行われ、化学療法無効の2例において著明な腫瘍の消退を認めた。有害事象として炎症性のサイトカインの上昇がみられたほか、2例でgrade 3~4の高ビリルビン血症が認められた。

H101はONYX-015とほぼ同じ構造をもつEIB 55K欠失アデノウイルスであり、頭頸部の扁平上皮癌や鼻咽癌、肺癌に対して、腫瘍内投与による臨床試験が中国で行われた。局所浸潤頭頸部癌に対して、抗腫瘍薬単独群 vs 抗腫瘍薬・ウイルス併用群の無作為化第III相臨床試験が行われ、40% vs 79%の治療反応率を得たとされる。論文未発表のため詳細不明だが、2005年に中国で医薬品として承認された。

ウイルスを腫瘍特異的に複製させるための手段として、ウイルスの必須遺伝子を腫瘍/組織特異的プロモーターで制御する試みもなされている。たとえば、前立腺癌をターゲットとするアデノウイルスとして、prostate-specific antigen (PSA)のエンハンサー・プロモーターでウイルス必須遺伝子E1Aの転写制御を行うもの(CG7060; CN706)や²⁰⁾、ヒトのカリクレイン(kallikrein)プロモーターを使用してE1Aの転写制御を行うもの(CV764)、ラットのプロバシンプロモーターでE1Aを、PSAプロモーターでE1Bを転写制御するもの(CG7870; CN787)、オステオカルシン(osteocalcin)プロモーターでE1Aを制御するもの(Ad-OC-E1a)が開発されている。CG7060とCG7870については、局所再発前立腺癌を対象に前立腺内投与の第I相臨床試験が行われ、重篤な有害事象をみてい

ない(表1)。また、CG7870を用いてウイルス抗体陰性の局所再発前立腺癌23症例を対象に、静脈内投与の臨床試験が行われ、一時的なPSA値の低下が認められた。静脈内投与の有害事象としてgrade 2~3の肝酵素の上昇を認めた。このほか、Ad5-CD/TKrepは、E1B 55Kの欠失に加え、シトシンデアミナーゼ(cytosine deaminase; CD)とチミジンキナーゼ(thymidine kinase; tk)の2つの自殺遺伝子の融合蛋白を発現するアデノウイルスであり、再発前立腺癌を対象に複数の臨床試験が行われ安全性が確認された(表1)²¹⁾。

アデノウイルスは、遺伝子組換えや生産が比較的容易であることから、一時は急速に臨床開発が広がり、多くの臨床試験が実施されたが、期待ほど大きな治療効果が得られていない。その最大の原因は、*in vivo*におけるウイルス複製能が低く、癌組織に複製したウイルスが迅速に広がらないことにある。ONYX-015やH101のようにE3を欠失しているアデノウイルスでは特に、投与した癌からウイルスが消失するのが早いとされる。ウイルスゲノムに挿入できる外来遺伝子の大きさに制限があるため適用がきわめて限られていることや、静脈内投与で効果を出せないこと、遠隔腫瘍に効果がないこと、反復投与時に効果が減弱することなど、実用性の面で課題が多い。

3. そのほかのウイルス

遺伝子組換えワクシニアウイルス(JX-594)は、ワクチンに用いていたウイルス株をもとに、ウイルスtk遺伝子を欠失させてtk活性の高い細胞(癌細胞)のみでウイルス複製が起こるようにし、さらにGM-CSF遺伝子を組み込んで作製された。転移性の悪性黒色腫を対象に臨床試験が行われた²²⁾(表1)。31週間反復投与を繰り返すと、7症例中5例(71%)で投与部位での腫瘍の縮小がみられ、2例でCRを認めた。さらに、1例ではその後の外科切除によって完全治療となった。重篤な有害事象は認められなかった。GM-CSFのmRNAが生検検体で認められ、Tリンパ球やBリンパ球と同様に好酸球の著明な浸潤を認め、

GM-CSFの影響が示唆された。増殖したウイルスは7カ月経過しても検出された。4例では、注射部位以外に遠隔皮膚転移を有していたが、すべてに腫瘍の消退を認めた。原発性肝癌もしくは転移性肝腫瘍14例を対象とした第I相臨床試験では、JX-594が3週おきに腫瘍内投与された(平均3.4回)²³⁾。全例がgrade 1~3の感冒様症状を呈し、4例がgrade 1~3の血小板減少を示した。最高投与量の 3×10^9 pfuでは投与した2例ともに用量制限毒性となるgrade 3の高ビリルビン血症を呈したため、最高耐用量は 1×10^9 pfuとなった。放射線学的評価が可能であった10症例のうち、1例がPD(progressive disease)であったが、3例がPR(partial response)、6例がSD(stable disease)であった。遠隔腫瘍にも抗腫瘍効果を認めた。

MV-CEAはcarcino-embryonic antigen(CEA)を発現する遺伝子組換え麻疹ウイルスで、卵巣癌を対象に経腹腔投与の第I/II相臨床試験が進行中である。血中CEA値を測定することにより、ウイルス複製の状態が把握できる仕組みとなっている。麻疹ウイルスは、長年使用されてきたワクチン株の安全性が確立されている利点があり、ワクチン株は癌細胞で過剰発現しているCD46受容体を介して癌細胞特異的に感染する。また、再発芽腫に対する腫瘍内投与や、多発性骨髄腫に対する静脈内投与の臨床試験が別の麻疹ウイルスを用いて実施されている。

おわりに

ウイルス療法は、「抗腫瘍薬=ウイルス」自体が癌のなかで増幅して抗腫瘍作用を示すという新しい発想に基づく治療法である。HSV-1やワクシニアなどゲノムサイズの大きい遺伝子組換えウイルスならば任意の外来遺伝子を発現させることも可能で、遺伝子治療の利点もあわせもつ、すでに数多くの臨床試験が実施され、一部は無作為化第III相臨床試験まで進んでいる。これまで癌治療用ウイルスが投与された500例以上の症例のうち、脳梗塞などの他要因を除けば、死亡例はニューカッスル病ウイルスPV701の経静脈投与による1例のみであり、安全性の面で大きな問題は生じて

いない。一方、臨床データが蓄積するにともない、さまざまなウイルスの利点・欠点も明らかになってきている。中国におけるH101の承認は、世界で初めて癌治療用ウイルスが医薬品になったという点で大きな朗報であったが、欧米では癌治療用ウイルスとしてのアデノウイルスの限界がみえて、ほかのウイルスに期待が移ってきた時期でもあった。ONYX-015の開発をしていた米国企業は、数多くの第II相までの臨床試験を行いつつ、第III相臨床試験開始を断念し、ONYX-015の権利をH101を開発する中国企業に譲渡した。

知見の積み重ねと遺伝子工学技術の進歩などから、近い将来、ウイルス療法が難治性癌や転移に対する有効な治療法となることに対する期待は大きい。特に、ウイルス遺伝子の機能を応用して合理的にデザインされた遺伝子組換えウイルスは、高い安全性と実用性、そして信頼性を担保している。将来ウイルス療法が普及した際の環境への影響を考慮すると、ヒト以外を宿主とするウイルスをそのまま用いるよりも、ヒトを宿主とするウイルスを用いて、その複製能を人為的に制御するほうが望ましい。わが国は、臨床研究実施における制度の違いもあり、欧米に比べ大幅にウイルス療法の臨床開発が遅れている。癌死亡率の増加に少しでも早く歯止めをかけるためには、安全性の確認を最大限に重視しつつ産官学共同でわが国での臨床実績を積み上げていくことが急務であり、今後特に「官」と「産」の貢献に大きく期待したい。

References

- 1) Martuza RL: *J Clin Invest* 105: 841-846, 2000
- 2) 福原 浩, 藤堂具紀: *分子細胞治療* 2: 62-68, 2003
- 3) 福原 浩, 藤堂具紀: *先端医療シリーズ* 24 泌尿器科(吉田 修 ほか編). 先端医療技術研究所, 東京, 2003, pp.7-13
- 4) Martuza RL et al: *Science* 252: 854-856, 1991
- 5) Pecora AL et al: *J Clin Oncol* 20: 2251-2266, 2002
- 6) Freeman AI et al: *Mol Ther* 13: 221-228, 2006
- 7) Fukuhara H, Todo T: *Drugs Future* 28: 43-49, 2003
- 8) Mineta T et al: *Nat Med* 1: 938-943, 1995
- 9) Todo T et al: *Tumor-Suppressing Viruses, Genes, and Drugs-Innovative Cancer Therapy Approaches*. Academic Press, San Diego, 2002, pp.45-75

- 10) Hunter WD et al : *J Virol* 73 : 6319-6326, 1999
 11) Todo T et al : *Mol Ther* 2 : 588-595, 2000
 12) Markert JM et al : *Gene Ther* 7 : 867-874, 2000
 13) Todo T et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 6396-6401, 2001
 14) Fukuhara H et al : *Clin Cancer Res* 11 : 7886-7890, 2005
 15) Rampling R et al : *Gene Ther* 7 : 859-866, 2000
 16) Kemeny M et al : *Hum Gene Ther* 17 : 1214-1224, 2006
 17) Hu JC et al : *Clin Cancer Res* 12 : 6737-6747, 2006
 18) Bischoff JR et al : *Science* 274 : 373-376, 1996
 19) Khuri FR et al : *Nat Med* 6 : 879-885, 2000
 20) Rodriguez R et al : *Cancer Res* 57 : 2559-2563, 1997
 21) Freytag SO et al : *Cancer Res* 63 : 7497-7506, 2003
 22) Mastrangelo MJ et al : *Cancer Gene Ther* 6 : 409-422, 1999
 23) Park BH et al : *Lancet Oncol* 9 : 533-542, 2008

遺伝子医学 MOOK 10号

トランスレショナルリサーチを支援する

「DNAチップ/マイクロアレイ臨床応用の実際 —基礎、最新技術、臨床・創薬研究応用への 実際から今後の展開・問題点まで—」

編集：油谷浩幸(東京大学先端科学技術研究センター教授)

2008年6月30日発行、B5判、408頁
 定価：6,100円(本体5,810円+税)
 ISBN：978-4-944157-40-2
 発行：株式会社メディカルドゥ



マイクロアレイ解析は基礎研究から臨床研究まで今や不可欠のリサーチツールとなりつつある一方、臨床の現場での診断機器としても実用化されつつある。本書では、基礎的な技術解説から、実際の応用例までを網羅できるよう各分野で研究開発に取り組まれている先生方にご執筆いただいております。

目次

- 総論 マイクロアレイ解析(総論)監修にあたって
- 第1章 DNAチップ/マイクロアレイの基礎
 1. 発現解析 2. 配列解析 3. SNP解析
 4. コピー数解析
- 第2章 DNAチップ/マイクロアレイの最新技術
 1. エビジェネティクス 2. 最新技術/システム
- 第3章 データ解析法
 1. 発現マイクロアレイデータ解析(概論)
 2. マイクロアレイデータ解析法
 3. 遺伝子発現データベース
- 4. 遺伝子セットを使った発現情報の解析(GSEA解析)
- 5. インタクトームからのパスウェイ解析
- 第4章 DNAチップ/マイクロアレイ臨床応用への実際
 1. 疾病の解析—発現解析各論—
 2. 個別化医療
- 第5章 DNAチップ/マイクロアレイ創薬研究応用への実際
 1. 創薬研究応用
 2. トキシコゲノミクス
- 資料

〈問い合わせ先〉

株式会社メディカルドゥ

〒550-0004 大阪市西区鶴本町1-6-6 大阪華東ビル5F

TEL▶06-6441-2231 FAX▶06-6441-3227 E-mail▶home@medicaldo.co.jp

URL▶http://www.medicaldo.co.jp