

- leukemia and thrombopoietin receptor agonist in immune thrombocytopenia patients: a preliminary signal report」第 54 回米国血液学会学術集会, 2012/12/10
7. 臼杵憲祐、東條有伸、他. 「Sustained molecular response with maintenance dose of interferon alfa after imatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia」第 54 回米国血液学会学術集会, 2012/12/08
  8. Mina Hikichi, Minoru Kidokoro, Hisatoshi Shida, Hideaki Tahara and Takafumi Nakamura. Enhancing therapeutic index of oncolytic vaccinia virus through combining microRNA regulation and thymidine kinase deletion : The 14th Annual Meeting of American Society of Gene & Cell Therapy, Seattle, USA, 2011/5/20, <Oral presentation>
  9. Tojo A. “New insights into Bcr-Abl-mediated transformation of hematopoietic cells using regulatable Bcr-Abl”. The seasonal combined conference of the Hematology Society and Blood and BM transplantation Society of Taiwan. Dec 17, 2011. (Kaohsiung, Taiwan) <Keynote Speech>
  10. Bidisha C, Izawa K, Harnprasopwat R, Takahashi K, Kobayashi S, Kanegae Y, Saito I, Tojo A. Bcr-Abl impairs T cell development from murine induced pluripotent stem cells and hematopoietic stem cells; a partial explanation for the concept that Ph<sup>+</sup> clone never involves T cell lineage in CML. 53<sup>rd</sup> ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting and Exposition. (San Diego, USA) Dec 12, 2011 <Poster Presentation>
  11. Nagamura-Inoue T, Kobayashi S, Ogami K, Yamamoto Y, Izawa K, Tojo A. The Significance of mTOR inhibitor, Everolimus in TGF- $\beta$ -induced regulatory T cells from cord blood. 53<sup>rd</sup> ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting and Exposition. (San Diego, USA) Dec 11, 2011 <Poster Presentation>
  12. Yokoyama K, Yokoyama N, Izawa, K, Kotani A, Harnprasopwat R, Harashima A, Kobayashi S, Tojo A. The *in vitro* and *in vivo* oncogenic activity of homodimeric mutant of interleukin-7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R $\alpha$ ) highlights the significance of the IL7R $\alpha$ /Jak1 pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. 53<sup>rd</sup> American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. (San Diego, USA) Dec 11, 2011 <Oral Presentation>
  13. Tojo A. “Current CML Treatment in Japan.” Korea-Japan Collaborative Symposium on Chronic Myelogenous Leukemia”. Nov 25, 2011. (Seoul, Korea) <Invited Speaker>
  14. Bidisha C, Izawa K, Harnprasopwat R, Takahashi K, Kobayashi S, Kanegae Y, Saito I, Tojo A. Bcr-Abl impairs T cell development from murine induced pluripotent stem cells; a possible explanation for T cell escape from leukemic clone in chronic myeloid leukemia. 9<sup>th</sup> ISSCR (International Society for Stem Cell Research) Annual Meeting. (Toronto, Canada) Jun 16, 2011 <Poster Presentation>
- (国内)
1. Naoyoshi Nitta, Nao Okada, Ikumi Goto, Masato Yamane, Motomu Nakatake, Hajime Kurosaki, and Takafumi Nakamura. Safety profile, tumor selectivity and oncolytic effects after systemic administration of oncolytic vaccinia virus MDVV. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013/10/5
  2. Naoyoshi Nitta, Nao Okada, Ikumi Goto, Masato Yamane, Motomu Nakatake, Hajime Kurosaki, and Takafumi Nakamura. SYSTEMIC CANCER VIROTHERAPY WITH MDVV, A COMBINED miRNA-REGULATED AND THYMIDINE KINASE-DELETED

- ONCOLYTIC VACCINIA VIRUS. The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 岡山, 2013/7/4
3. 大野伸広、田野崎隆二、福田隆浩、井上明威、藤重夫、伊藤歩、小林真之、佐藤広太、城憲秀、川俣豊隆、湯地晃一郎、石垣智寛、小林誠一郎、渡辺信和、内丸薫、東條有伸. Significance of the allogeneic HSCT in the treatment of the aggressive ATL patients. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013/10/11-13
  4. 湯地晃一郎、佐藤広太、城憲秀、小林真之、磯部優理、島田直樹、石橋通宏、小沼貴晶、大野伸広、小林誠一郎、小柳津直樹、内丸薫、東條有伸. Mantle cell lymphoma with hypersensitivity to mosquito bites in the elderly: a distinct entity Mantle cell lymphoma with hypersensitivity to mosquito bites in the elderly: a distinct entity. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013/10/11-13
  5. 城憲秀、大野伸広、小林真之、佐藤広太、川俣豊隆、石垣智寛、小林誠一郎、湯地晃一郎、内丸薫、東條有伸. Mogamulizumab treatment for ATL patients in IMSUT hospital. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013/10/11-13
  6. 佐藤広太、湯地晃一郎、津田真由子、大野伸広、内丸薫、東條有伸. Marked Eosinophilia Caused by Interleukin-5-producing Cardiac Myxoma. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013/10/11-13
  7. 小林真之、佐藤広太、川俣豊隆、湯地晃一郎、大野伸広、高橋聡、内丸薫、東條有伸. Clinical profile of adult Langerhans cell histiocytosis: A single-institute experience in Japan 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013/10/11-13
  8. Haiping He, 長村登紀子、角田肇、湯沢美紀、山本由紀、東條有伸. SSEA4 is not a marker for proliferation and pluripotency in Wharton's Jelly-derived MSCs. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013/10/11-13
  9. マイクロRNA制御性ワクシニアウイルスは多発性骨髄腫細胞選択的に細胞死をもたらす. 二見宗孔、中村貴史、東條有伸. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013/10/3-5
  10. Takafumi Nakamura. MicroRNA regulation of viral replication for oncolytic virotherapy: The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA Study "RNA Biofunctions and Viruses", 福岡, 2013/1/9
  11. Takafumi Nakamura. Systemic cancer therapy with MDVV, a combined miRNA-regulated and thymidine kinase-deleted oncolytic vaccinia virus: 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012/9/19
  12. 中村貴史. 「マイクロRNAによって制御されるウイルスベクターの開発」第14回日本RNA学会年会, 仙台, 2012/7/18
  13. Mina Hikichi, Minoru Kidokoro, Hisatoshi Shida, Hideaki Tahara and Takafumi Nakamura. SYSTEMIC ONCOLYTIC VIROTHERAPY WITH TUMOR-SPECIFIC REPLICATING VACCINIA VIRUSES: The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 熊本, 2012/6/29
  14. Chanda Bidisha, 東條有伸, 他. 「Impairment of T cell development in chronic myeloid leukemia, partial explanation by in vitro model」第74回日本血液学会学術集会, 2012/10/20
  15. 大野伸広、東條有伸, 他. 「CD3とCD7の展開によるATL細胞の同定: 急性型ATLの治療反応性とTCRレパトア解

- 析」第74回日本血液学会学術集会,  
2012/10/20
16. 小林誠一郎、東條有伸、他。「CD7 vs CADM1 in FACS reflects multi-step oncogenesis of ATL and discriminates HTLV-1 infected cells」第74回日本血液学会学術集会, 2012/10/19
  17. 塚田端夫、東條有伸、他。「リウマチ性多発筋肉痛症を合併したt(1;7)を伴う骨髓異形成症候群の一例」第74回日本血液学会学術集会, 2012/10/19
  18. 何 海萍、東條有伸、他。  
「Characterization of stem cell in human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells」第74回日本血液学会学術集会, 2012/10/19
  19. Takafumi Nakamura. MicroRNA Targeting of Oncolytic Viruses for cancer therapy: 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011/10/4, <Oral presentation>
  20. Mina Hikichi, Minoru Kidokoro, Hisatoshi Shida, Hideaki Tahara and Takafumi Nakamura. MicroRNA Regulation of Glycoprotein B5R in Oncolytic Vaccinia Virus Reduces Viral Pathogenicity without Impairing its Antitumor Efficacy: The International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, 札幌, 2011/9/12, <Oral presentation>
  21. Takafumi Nakamura, Mina Hikichi, Minoru Kidokoro, Hisatoshi Shida and Hideaki Tahara. Development of tumor-targeting vaccinia viruses as novel oncolytic agents: The 17th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 福岡, 2011/7/17, <Oral presentation>
  22. 東條有伸, 『CML イマチニブ治療の現状と展望』 第 73 回日本血液学会学術集会 (名古屋) 教育講演 2011 年 10 月 16 日
  23. 東條有伸, 『造血幹細胞移植医療の最先端と課題』 第 100 回日本病理学会総会 (横浜) ワークショップ 13 2011 年 4 月 30 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
発明の名称：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ依存性組換えワクシニアウイルス (MD-RVV) 及びその使用  
出願番号：2013-241299  
発明者：中村貴史  
出願人：国立大学法人鳥取大学、一般財団法人化学及血清療法研究所  
出願日：2013 年 11 月 22 日  
発明の名称：マイクロRNA制御組換えワクシニアウイルス及びその使用  
発明者：中村貴史、他4人  
出願人：東京大学、北海道大学、国立感染症研究所長  
出願日：2011年3月15日  
出願番号：PCT/JP2011/056693
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中村貴史	miRNA制御ウイルスによるがん細胞特異的治療法の開発	落谷孝広 黒田雅彦 尾崎充彦	遺伝子医学MOOK23号 臨床・創薬利用が見えてきたmicroRNA	株式会社 メディカルドゥ	日本	2012	176-181
東條有伸	イマチニブ	相羽恵介	抗がん剤の臨床薬理	南山堂	日本	2013	458-65
東條有伸	造血因子	直江知樹、 小澤敬也、	血液疾患 最新の治療	南江堂	日本	2013	25-31
東條有伸	序にかえて～ G-CSFの発見から	東條有伸	G-CSFの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	日本	2013	1-6

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohashi T, Nakamura T et al.	Combined Cytolytic Effects of a Vaccinia Virus Encoding a Single Chain Trimer of MHC-I with a Tax-Epitope and Tax-Specific CTLs on HTLV-I-Infected Cells in a Rat	BioMed Research International.		2014 902478	2014
Hikichi M, Kidokoro M, Haraguchi T, Iba H, Shida H, Tahara H, Nakamura T.	MicroRNA regulation of glycoprotein B5R in oncolytic vaccinia virus reduces viral pathogenicity without impairing its antitumor efficacy.	Molecular Therapy	19	1107-1115	2011
He H, Tojo A et al.	Stage-Specific Embryonic Antigen 4 is not a marker for proliferation and pluripotency in Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem	Tissue Engineering Part A.	20 (7-8)	1314-24	2014
Yokoyama K, Tojo A, et al.	<i>In vivo</i> leukemogenic potential of an interleukin-7 receptor- $\alpha$ mutant in hematopoietic stem/progenitor	Blood	22 (26)	4259-63	2013
Tomokuni A Tojo A, et al.	Effect of <i>in vivo</i> administration of reprogramming factors in the mouse liver.	Oncology Letters	6 (2)	323-8	2013

Okuyama K, Tojo A, et al.	miR-126-mediated control of cell fate in B cell-myeloid progenitors as a potential alternative to transcriptional factors.	Proceedings of the National Academy of Sciences USA	110 (33)	13410-5	2013
Kobayashi S, Tojo A, et al.	The CD3 versus CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I.	PLoS One.	8 (1)	e53728	2013
Morimoto A, Tojo A, et al.	Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group.	International Journal of Hematology	97 (1)	103-8	2013

## 10. miRNA 制御ウイルスによるがん細胞特異的治療法の開発

中村貴史

現在世界中において、生きたウイルスを利用してがんを治療するウイルス療法 (oncolytic virotherapy) に関する前臨床研究および臨床試験が積極的に行われている。これは、ウイルスが本来もっているがん細胞に感染後、がん組織内で増殖しながら死滅させるという性質 (腫瘍溶解性) を利用する方法であり、最大のキーポイントは正常組織に対するウイルス病原性をいかに排除するかという点にある。本稿では、がんにおける microRNA (miRNA) の特性と、その遺伝子発現調節機構を利用することによって、がん細胞特異的に増殖し正常細胞では増殖しない miRNA 制御ウイルスの開発について紹介する。

### はじめに

がんウイルス療法は、1900年代の初めより始まり、実は日本でもムンプスウイルスなどを使って試みられていた<sup>1)</sup>。しかし、その当時は正常細胞でも増殖能を保持した、つまり野生型に近いウイルスを投与していたので、安全性の観点よりなかなか新しい治療法としては定着するには難しかったのかもしれない。最近、遺伝子工学技術、ウイルスおよびがんの分子病態解析の発展により、ウイルスが元来もっている正常組織に対する病原性を排除し、ウイルスをがん細胞だけで増殖させることによって、がんを標的化することが可能になってきた。アデノウイルスやヘルペスウイルスは本来人間に対して病原性を有するが、その病原性を抑え、がん細胞で選択的に複製するための変異が加えられている<sup>2)</sup>。一方、本来人間に対して病原性をもたないニューカッスル病ウイルスやレオウイルスは、遺伝子操作を行わなくてもヒトがん

細胞に対して腫瘍溶解性を発揮する<sup>3)</sup>。われわれが注目している麻疹ウイルスやワクシニアウイルス<sup>4,5)</sup>はこの中間に位置づけられ、本来は麻疹や痘瘡のワクチンとして利用するため弱毒化されたウイルスである<sup>4,5)</sup>。

ウイルスを腫瘍選択的に増殖させ溶解させるための制御法には、①ウイルスが細胞に感染する際、がん細胞特異的に感染するように制御する方法と、②ウイルスが細胞に感染した後、がん細胞特異的に増殖するように制御する方法の2つに大別できる。前者の一例として、われわれは麻疹ウイルスと宿主細胞レセプターの相互作用を解明し、その感染制御を利用してがん細胞特異的に感染する麻疹ウイルスの開発に成功し、その効果と安全性をマウスモデルにおいて実証してきた<sup>6,7)</sup>。一方、後者に関しては、がんにおける microRNA (miRNA) の特性を利用して、がん細胞特異的に増殖し破壊するワクシニアウイルスの開発に成功したので、本稿にて詳しく解説させていただくことにする<sup>8)</sup>。

### key words

がんウイルス療法, 腫瘍溶解性, miRNA, ワクシニアウイルス, B5R, 遺伝子組換え, がん特異的, let-7a, 相同組換え法, 遺伝子発現調節

## I. miRNA

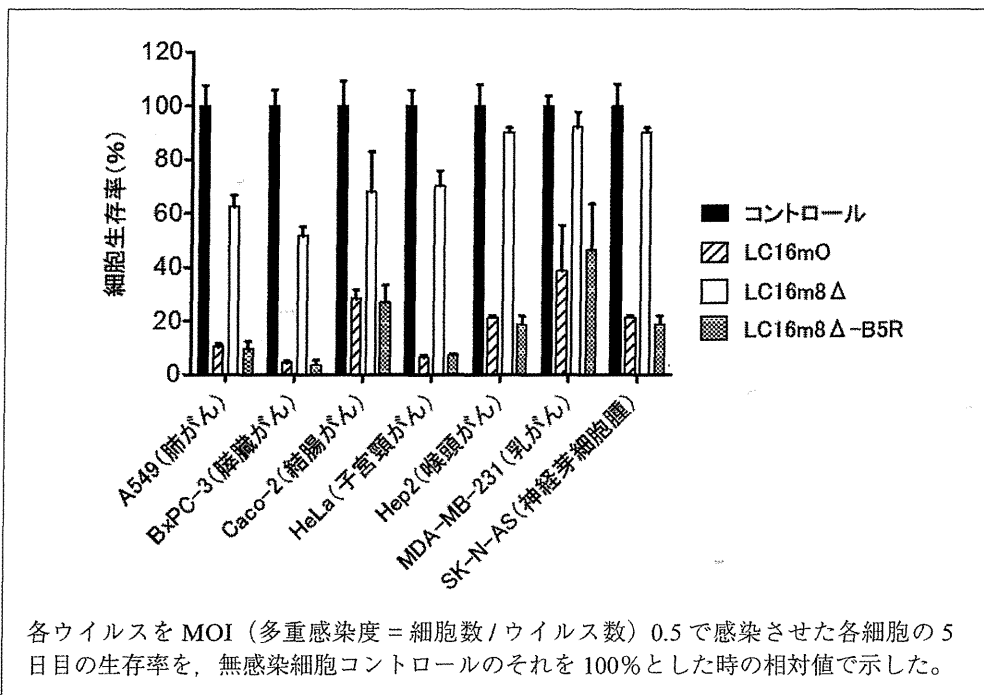
miRNA 遺伝子は、ゲノム上に少なくとも数百存在し、まず数百から数千ヌクレオチドの長さの初期 miRNA が転写され、次にマイクロプロセッサーと呼ばれるタンパク質複合体によって消化され、約 60~70 ヌクレオチドのヘアピン型前駆体 miRNA となる。その後、エクスポートン5 (Exportin 5) を介して核から細胞質内に移り、ダイサー (Dicer) と呼ばれるリボヌクレアーゼIIIによってさらに消化され、19~24ヌクレオチドの成熟した miRNA 二量体となる。そして、成熟した miRNA 二量体は、アルゴノート (Argonaute) タンパク質などとともに複合体 (RISC: RNA-induced silencing complex) を形成し機能する。その複合体は、標的メッセンジャー RNA の 3'非翻訳領域 (UTR) 内にある部分相補的な配列に結合し、その翻訳抑制や分解作用によって、標的遺伝子発現を抑制する<sup>10)</sup>。miRNA による制御は多くの生命現象に関与しており、この発現異常が疾患と深く関わっている。これより、この異常を補正する治療戦略が提案されている。一方われわれは、miRNA を直接作用させるのではなく、その特性を利用したがんウ

イルス療法を提案している。

## II. ワクシニアウイルス

われわれが注目しているワクシニアウイルスは、4半世紀前の日本国内で痘瘡ワクチンとしてヒトに投与され、重篤な副作用がなく安全に使われていたワクチン株 (LC16m8) である。この株では、ワクシニアウイルスの伝播増殖に重要な役割を果たすウイルス膜タンパクをコードする B5R 遺伝子にフレームシフト変異がみられ、このタンパクが機能しなくなるため正常細胞での増殖性が著しく減弱している。そこで、B5R の変異が腫瘍細胞での増殖にどう影響するかを明らかにするため、B5R が正常に発現・機能する LC16mO 株 (LC16m8 株を分離する過程の株であり、性質としては親株である Lister 株と類似)、LC16m8 $\Delta$  (B5R 遺伝子の全長を完全に欠失させた遺伝子組換え<sup>11)</sup>ウイルスであり、性質としては LC16m8 と類似)、および正常な B5R 遺伝子を再挿入した遺伝子組換えウイルス LC16m8 $\Delta$ -B5R の腫瘍溶解性を、7種類の様々なヒトがん細胞株で比較検討した (図1)。その結果、B5R を発現する LC16mO 株はすべてのがん細胞に対して高い腫瘍溶解性を示したが、

図1 ワクシニアウイルス膜タンパク B5R と腫瘍溶解性





B5Rを発現しないLC16m8Δはその腫瘍溶解性が低下した。このLC16m8Δゲノムに再びB5Rを挿入し発現させた遺伝子組換えウイルス(LC16m8Δ-B5R)では、LC16m8Δ株と同等の腫瘍溶解性を示したことより、B5Rはウイルスの弱毒化だけではなく、腫瘍溶解性とも深く関与していることが明らかとなった。

### Ⅲ. miRNA制御ワクシニアウイルス

#### 1. miRNA制御ワクシニアウイルスの構築

以上の結果より、がん細胞ではB5Rを発現するが、正常細胞ではB5Rを発現しないようにLC16m8Δ-B5Rを改良できれば、高い腫瘍溶解性による抗腫瘍効果と高い安全性を兼ね備えたがんウイルス療法になりうるという着想に至った。ワクシニアウイルスは、アデノウイルスやヘルペスウイルスなど他のDNAウイルスとは異なり、宿主細胞の細胞質でのみ複製・増殖するウイルスである。このため、ウイルスゲノム中にごん特異的プロモーターを挿入することによって、ウイルス遺伝子発現を制御するアプローチ<sup>2)</sup>が適用できない。そこでわれわれは、miRNAによるB5Rの発現制御を試みるため、正常細胞に比べ肺がんや膵臓がんなどの様々ながん細胞で発現が低下し、この異常ががんの発生や進展と深く関わっていることが報告されているmiRNAの1つであるlet-7に注目した。相同組換え法<sup>3)</sup>を用いて、LC16m8Δ-B5RゲノムのB5R遺伝子の3'UTRにlet-7aの標的配列(22塩基)を4回繰り返して挿入した遺伝子組換えmiRNA制御ワクシニアウイルスを作製した(図2)。

#### 2. miRNA制御ワクシニアウイルスの伝播増殖性

最初にB5Rの発現とウイルスの伝播増殖性の関係を明らかにするため、B5RのC末端側にGFP(緑色蛍光タンパク)タグをつけたmiRNA制御ワクシニアウイルス(LC16m8Δ-B5Rgfp<sup>let7a</sup>)を作製し、感染細

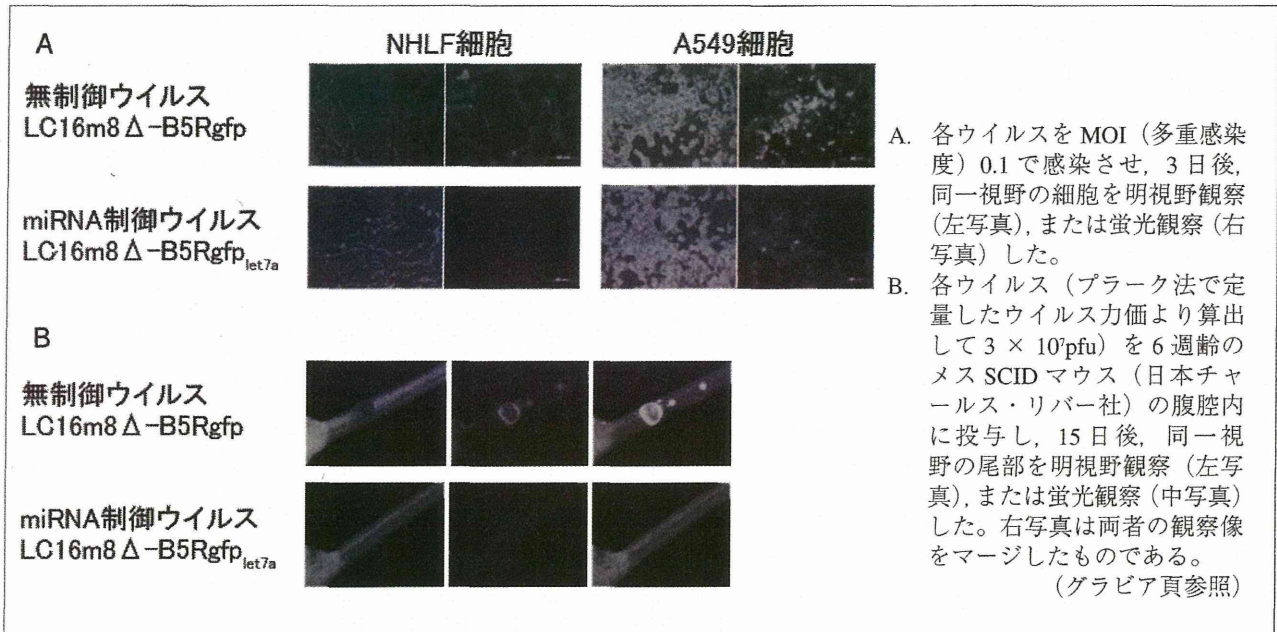
胞内のB5R発現を蛍光顕微鏡下で観察しながら、その伝播増殖性を検討した。その結果、let-7a高発現NHLF(正常ヒト肺線維芽)細胞ではウイルスのB5R発現が低下したが、let-7a低発現A549(ヒト肺がん)細胞ではB5Rの高発現が確認された。同様にNHLF細胞では、ウイルスの増殖による細胞の変化(細胞変性効果)もA549細胞に比べほとんどみられなかった。一方、B5Rを恒常的に発現する無制御ウイルス(LC16m8Δ-B5Rgfp)は、どちらの細胞においてもB5Rを高発現し、広範な細胞変性効果がみられた(図3A)。

図2 がんにおけるmiRNAの特性を利用したがん特異的ウイルス療法開発の新戦略





図3 ワクシニアウイルス膜タンパク B5R の miRNA 制御と伝播増殖性



次に各ウイルスをマウスの腹腔内に投与し、let-7a が高発現している正常組織でのウイルス伝播増殖性を比較検討した。その結果、無制御ウイルスでは投与部位から尾に伝播し、そこで B5R 発現とウイルス増殖による皮膚傷害が観察されたが、miRNA 制御ウイルスは伝播しなかった (図 3 B)。これらの結果より、この miRNA 制御ウイルスでは、let-7a の制御機構による遺伝子発現調節と同調して、正常細胞における B5R 発現は抑制されるが、がん細胞では let-7a が低下しているため B5R 発現は抑制されず、がん特異的に伝播増殖することが示された。

### 3. miRNA 制御ワクシニアウイルスの抗がん効果と安全性

miRNA 制御ワクシニアウイルスの抗がん効果と伝播増殖性を明らかにするため、ホタルシフェラーゼ遺伝子を発現する miRNA 制御ワクシニアウイルス (▲: LC16m8 Δ-B5R<sub>let7a</sub>/LG) を作製し、ヒト膵臓がん細胞 BxPC3 の皮下腫瘍マウスモデルにおいて、マウス体内のウイルス分布を非侵襲的に観察しながら、その抗がん効果を検討した。miRNA 制御ウイルスは、B5R を恒常的に発現する無

図4 担がんマウスモデルにおける miRNA 制御ワクシニアウイルスの抗がん効果と安全性

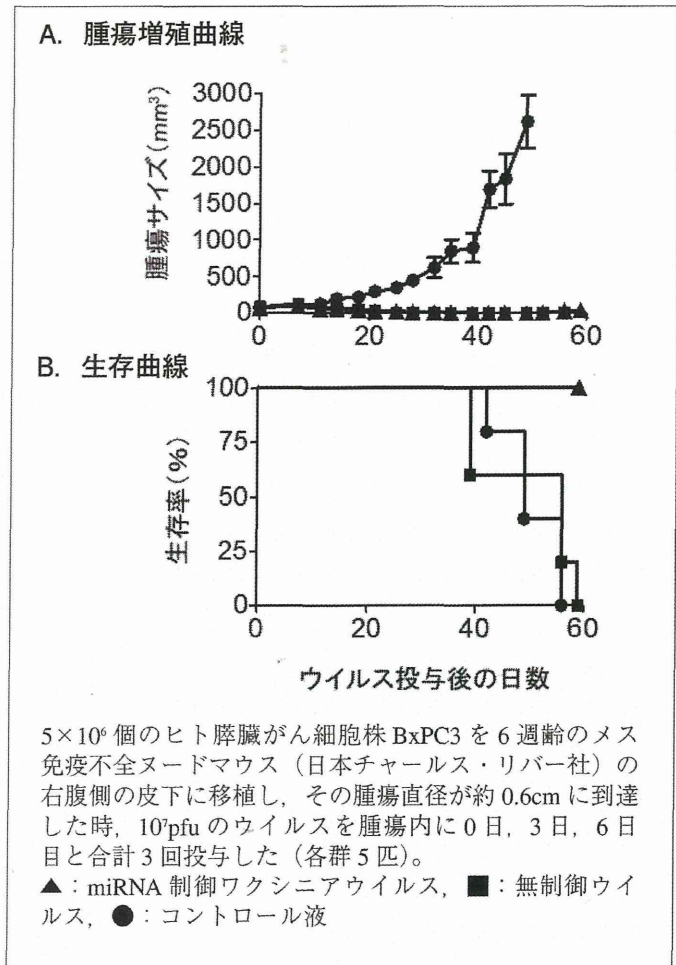
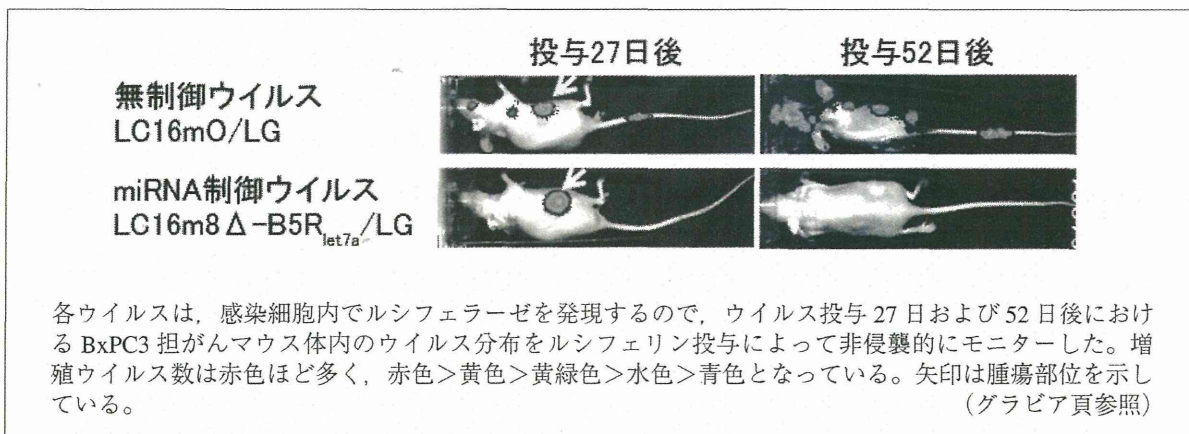


図5 担がんマウスモデルにおける miRNA 制御ワクシニアウイルスの腫瘍特異的増殖性



制御ウイルス (■: LC16mO/LG) と同等に、強力な抗がん作用を示した (図4 A)。しかしながら、無制御ウイルスを投与したマウスでは、治療 60 日後までにウイルス毒性による急激な体重減少によってすべてのマウスが死亡した。ウイルスを含まないコントロール液 (●) を投与したマウスでは、治療効果がなく腫瘍増大によってすべてのマウスが死亡した。一方、それらに対し miRNA 制御ウイルスは、治療 60 日後で 5 匹中 4 匹のマウスにおいて完全な腫瘍の消失が観察され、すべてのマウスが生存していた (図4 B)。

次に、この BxPC3 担がんマウスにおいて 27 日および 52 日後にルシフェリン (VivoGlo™ Luciferin, In Vivo Grade · Promega 社) を腹腔内投与し、IVIS イメージングシステム (Xenogen 社) によってウイルス分布を非侵襲的にモニターした。無制御ウイルスを投与したマウスでは、27 日後に全身の正常組織でウイルス増殖がみられ、52 日後と時間経過に従ってウイルス増殖は増加し、それに伴う急激な体重減少によって死亡した。それに対し miRNA 制御ウイルスを投与したマウスでは、27 日後のウイルス増殖は移植したがん細胞のみに限局し、完全に腫瘍が消失したマウスを含め正常組織におけるウイルス増殖はみられなかった。さらに、52 日後の腫瘍が消失したマウスにおいて、ウイルスは完全に消失していた (図5)。

## おわりに

以上の結果より、miRNA 制御ワクシニアウイル

スは、がん細胞では B5R を発現するが、正常細胞では B5R を発現しないため、強力な腫瘍溶解性による抗腫瘍効果と高い安全性を兼ね備えたウイルスであることが実証された。さらに miRNA 制御ワクシニアウイルスは、担がんマウスにおいて血中を介して効率よく腫瘍に到達し腫瘍のみを破壊することも確認しており、転移した全身のがんを標的化できる可能性をもっていることが示唆された。

miRNA によるウイルスの制御は、その miRNA の標的配列を DNA または RNA ウイルスゲノムに挿入することによって、ワクシニア以外にも他の様々なウイルスでも報告されている。アデノウイルス<sup>(11)(12)</sup> やヘルペスウイルス<sup>(13)(14)</sup> などの DNA ウイルスは、miR-122, miR-124, miR-143, miR-145, miR-199 や let-7 によって、コクサッキーウイルス<sup>(15)</sup>、水疱性口内炎ウイルス<sup>(16)</sup> や麻疹ウイルス<sup>(17)</sup> などの RNA ウイルスは、miR-7, miR-133, miR-206 や let-7 によって、正常細胞での増殖が抑制され、がん特異的に増殖するようになった。miR-7, miR-122, miR-124, miR-133, miR-206 は特定の臓器で発現が高い miRNA であり、miR-143, miR-145, miR-199, let-7 は正常細胞に比べがん細胞で発現低下している miRNA である。本アプローチでは、あらゆる種類の miRNA が利用可能となり、各ウイルスの病原性を示す臓器とがんの種類に依存して、どの miRNA を単独で、もしくは複数で利用するかが選択されている。

がんウイルス療法は始まったばかりであるが、従来の化学療法や放射線療法と比較して、様々な