

平成30年度学術賞受賞者

藤 堂 具 紀 博 士

東京大学医科学研究所先端医療研究センター
先端がん治療分野 教授
東京大学医科学研究所附属病院
脳腫瘍外科 科長



研究業績 遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発
Clinical development of oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes virus

藤堂具紀博士のプロフィール

藤堂具紀博士は、1960年名古屋で生まれました。曾祖父は外交官でもあり東京外国語学校教授、祖父も国際商船の機関長、父は国際畑の銀行員という国際派の家系でした。父について一家で日米を往き来し、2歳から6歳、中学1年から高校1年までをシカゴで暮らしました。1962年からの4年間はほとんど記憶にありませんが、1963年にはケネディ大統領が暗殺されており、まだ有色人種が白人と対等に扱われない時代の米国で人格形成期を過ごしたことは、藤堂博士の反骨精神の形成に少なからず寄与しました。1973年の二度目の渡米では、中学校で英語が話せない頭が悪い子だと思われて苦労しました。高校では一転、能力を伸ばす機会を与えてくれましたが、当時有色人種に対しては明白な差別もありましたから、自分の考えを明確に言葉で表現し、能力をアピールする術を身につけました。

暁星高等学校への編入を経て、1979年に東京大学理科三類に入学、1985年医学部卒業と同時に脳神経外科を専門に選びました。脳外科医の修練を積む傍ら、1988年から東京大学医学部脳研究施設に通い、実験病理学的手法を用いて脳腫瘍におけるプロテインキナーゼCの発現やシグナル伝達を研究しました。その成果がきっかけで、1990年から2年間、ドイツ Erlangen-Nürnberg 大学脳神経外科に留学することになり、Rudolf Fahlbusch 教授の下で、髄膜腫細胞の成長因子を遮断して、薬で髄膜腫の発育を抑える方法を見いだしました。以来、手術以外の方法でがんを制御する新しい治療法の開発を目指すようになります。1993年に帰国後、国立国際医療センターの近藤達也先生（当時脳神経外科医長）の下で、臨床医を実践しながら研究を続け、悪性神経膠腫の根治に挑戦し始めました。

大学に入学した当初から、漠然と、がんはウイルスで治せるのではないかと感じていた藤堂博士は、Science 誌の論文で、遺伝子組換え技術を用いて人工的に作製したウイルスを使う「ウイルス療法」を知り、1995年に米国ワシントン DC に渡り、論文著者の Robert L. Martuza 教授（ジョージタウン大学）の研究チームに加わりました。1998年に独立した助教授になり、2000年にはボストンのハーバード大学 MGH に場を移して、実用的ながん治療用ウイルスの開発に力を注ぎました。2003年、開発したがん治療用ウイルスを自らの手で実用化しようと決意し、東京大学医学部脳神経外科に戻りました。日本では、前例のない医薬品開発は、まさにナタを使ってジャングルを切り進むようなものでしたが、ようやく実用化への道が開け、今回の受賞につながりました。（文責 若林 敬二）

業績のあらまし

藤堂博士は、遺伝子工学技術を用いてウイルスゲノムを改変し、がん細胞を特異的に複製する遺伝子組換えヘルペスウイルスを作製して、ウイルスを薬として利用する新しいがん治療法の開発に取り組んできました。脳腫瘍に対する世界初のウイルス療法臨床試験につながった第二世代ヘルペスウイルスの開発過程で、がん治療用ウイルスが治療効果を発揮する機序として、ウイルスが複製してがん細胞を直接破壊することに加え、がん細胞に特異的な抗腫瘍免疫が惹起されることを見いだしました。がんの局所治療が免疫を介して全身に作用し、遠隔のがんにも治療効果をもたらすことは、これまでのがん治療の常識を覆す治療メカニズムとして注目され、現在ではウイルス療法における常識となっています。

更に、ヘルペスウイルスゲノムに三重変異を加えて、抗腫瘍効果と安全性を格段に改善させた第三世代がん治療用ヘルペスウイルス (G47Δ) を世界で初めて開発し、我が国において前例のないウイルス療法の臨床開発を推進しました。G47Δ はがん細胞での複製能が増強し、かつ特異的抗腫瘍免疫を強力に惹起するように設計され、あらゆる固形がんにも有効で、がん幹細胞を効率良く破壊します。国産初となるウイルス製剤の治験薬を東京大学内で製造し、2009年には複製型遺伝子組換えウイルスを用いた臨床試験として初めて国の承認を得て、悪性脳腫瘍患者を対象に G47Δ の脳腫瘍内投与の安全性を証明しました。2013年からは、前立腺がんと嗅神経芽細胞腫をそれぞれ対象とした G47Δ の臨床試験も開始しました。2015年からは悪性脳腫瘍を対象とした国内初のウイルス療法の「治験」を第Ⅱ相から医師主導で開始するに至り、国産初の抗がんウイルス薬としての承認が期待されています。2018年からは悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床試験も開始しました。

開発研究では、細菌人工染色体 (BAC) プラズミドを活用して G47Δ のゲノムに任意の外来配列を短期間かつ的確に挿入可能な遺伝子組換えヘルペスウイルス作製システムを開発しました。免疫刺激因子や抗血管新生因子の発現など異なる機能を付加したがん治療用ウイルスを次々に作製できる革新的技術であり、創薬のツールとして役立っています。さまざまな機能付加型の開発によって、がんの種類や進行度、進展様式に応じてがん治療用ウイルスの種類や組み合わせを選んでウイルス療法を行えるようになります。

藤堂博士の貢献によって新しいがん治療の分野が切り開かれました。ウイルス療法という治療選択肢が増えることにより、がんの治療戦略は大きく様変わりし、これまでの標準治療は刷新されると期待されます。
(文責 若林 敬二)

略歴

- 1985年 東京大学医学部医学科卒業、東京大学医学部脳神経外科入局
- 1990年 ドイツ連邦共和国エアランゲン・ニュルンベルグ大学研究員
- 1992年 国立病院医療センター (現国立国際医療研究センター) 脳神経外科医師 (厚生技官) 復職
- 1995年 東京大学医学部脳神経外科助手 (文部教官)
アメリカ合衆国ジョージタウン大学医学部脳神経外科研究員 (1998年 同助教授)
- 2000年 ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院脳神経外科助教授
- 2003年 東京大学医学部脳神経外科講師
- 2008年 東京大学大学院医学系研究科特任教授
- 2011年 東京大学医科学研究所教授、現在に至る