

## 難治性肉腫に対するウイルス療法の有効性を発見

### 【本件のポイント】

- 難治性肉腫<sup>※1</sup>モデルマウスに対するがん治療用ヘルペスウイルスによる抗腫瘍効果発現
- 肉腫に対するウイルス療法による直接の殺細胞効果および癌免疫による間接的な抗腫瘍効果も確認
- 腹膜播種<sup>※2</sup>モデルで生存延長効果を確認

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）外科学講座（教授・関本貢嗣）八田雅彦病院助教と海堀昌樹診療教授らが、東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科（東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター先端がん治療分野）の藤堂具紀教授との共同研究で、難治性肉腫に対する遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型による腫瘍抑制効果を証明しました。

難治性肉腫の主な組織型は、脂肪肉腫、未分化肉腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma：RMS）、平滑筋肉腫（leiomyosarcoma：LMS）、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍などです。RMS および LMS の患者さんに対する主な治療法は手術や抗がん剤ですが、その治療効果は十分ではなく、予後は極めて不良であるために革新的な治療戦略が求められています。今回、研究チームは難治性肉腫の細胞株を移植したモデルマウスを作製し、遺伝子組換えがん治療用ウイルス（T-01）の直接的な腫瘍抑制効果、間接的な免疫活性化効果による腫瘍増殖抑制効果および腹膜播種モデルでの生存延長効果を明らかにしました。本研究により、今後、第三世代のがん治療用遺伝子組み換えヘルペスウイルスによるがんの治療用ウイルス療法が難治性肉腫の新規治療法となる可能性が期待されます。

なお、本研究についてまとめた論文が6/16(木)付で、アメリカ科学誌「Molecular Therapy - Oncolytics（インパクトファクター：6.3）」に掲載されました。

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 別添資料

### <本研究の背景>

難治性肉腫のうち、発生部位の限られた平滑筋肉腫に対しては、発生部位にかかわらず手術が根治的な治療法ですが、進行期平滑筋肉腫は予後不良であり、二次的な化学療法では効果がありません。また、横紋筋肉腫に対しては、手術、放射線療法、化学療法を併用した集学的治療が標準治療となっています。現在、横紋筋肉腫の小児患者さんの約70%は、放射線療法と化学療法を組み合わせた集学的治療により治療しています。しかし、これらの治療法は成人の横紋筋肉腫の治療率を向上させておらず、横紋筋肉腫の予後は依然として極めて不良です（全生存率はわずか20~40%です）。以上より、再発転移が生じた場合や成人発症例の難治性肉腫の患者さんに対する新しい治療の研究開発が急務となっています。

研究グループは、難治性肉腫に対する新たな革新的治療法の研究開発として、制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(T-01)を用いた検討を行いました。東京大学医科学研究所の藤堂具紀教授と第一三共株式会社が共同開発し、2021年11月に発売されたがん治療用ウイルス製剤「デリタクト注」（一般名・テセルパツレブ）とほぼ同じ構造を持つがん治療用ウイルスがT-01です。T-01は正常細胞で病原性を示さないように遺伝子改変されている一方で、がん細胞ではウイルス感染による細胞障害を直接的効果として抗腫瘍効果を発揮します。また、破壊されたがん抗原がT細胞に認識された後に抗腫瘍免疫を獲得し、免疫反応を介した間接的効果が期待できます。我々の先行実験では、数種のヒト肉腫培養細胞株の実験室内での検討において、ウイルス濃度依存性に殺細胞効果を認めました。本研究では前臨床実験としてヒトの生体内においてT-01の難治性肉腫に対する直接的抗腫瘍効果、および抗腫瘍免疫の効果を検討した上でT-01の有効性を確立し、ヒト難治性軟部肉腫に対しての治療への応用を目指したいと考えております。

### ■書誌情報

掲 載 誌	Molecular Therapy - Oncolytics
論文タイトル	Efficacy of a third-generation oncolytic herpes simplex virus in refractory soft tissue sarcoma xenograft models
筆 者	Masahiko Hatta, Masaki Kaibori, Hideyuki Matsushima, Terufumi Yoshida, Tadayoshi Okumura, Mikio Hayashi, Kengo Yoshii, Tomoki Todo, and Mitsugu Sekimoto

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

<本研究の概要>

図1はがん治療用ウイルスを用いたウイルス治療の概念を表したものです。このウイルスは正常細胞内でウイルスが増幅できないように遺伝子改変されており、がん細胞でのみウイルスが増幅できます。ウイルス複製に伴い細胞のRNAを分解、蛋白質合成を阻害し直接的に細胞傷害し、抗腫瘍効果を発揮します。そして、周囲のがん細胞に拡散して感染拡大し抗腫瘍効果を呈していきます(図1)。今回使用したウイルスの名称はT-01と言い、G47Δで改変されているウイルス遺伝子と同じ3つのウイルス遺伝子に人為的な欠失変異があり、G47Δと同じ作用を有します。正常細胞での複製に必須であるγ34.5遺伝子を欠失されており、これにより、病原性が消失されて安全性が確保され、正常細胞では複製ができなくなっています。次にICP6は非分裂細胞でのDNA合成に必須な遺伝子ですが、これが欠失されており、がん細胞でのみ、この機能が補われてウイルス複製が可能となっています。α47遺伝子はHSV(単純ヘルペスウイルス)が免疫から逃れるウイルスの防御機構として機能しますが、これを欠失させ、ウイルス感染したがん細胞においてMHC class I<sup>※3</sup>に抗原提示されるようになることで、免疫細胞が刺激されるようになっています(図2)。

図1

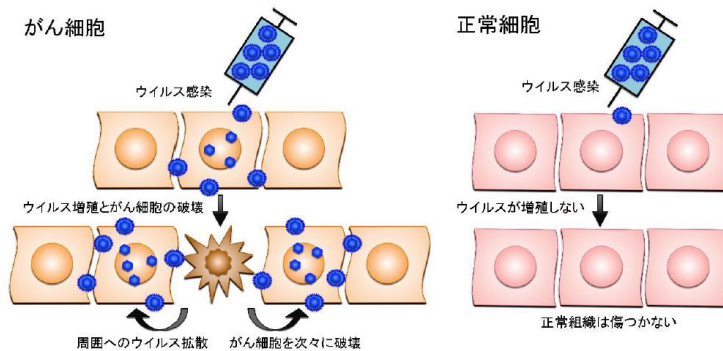
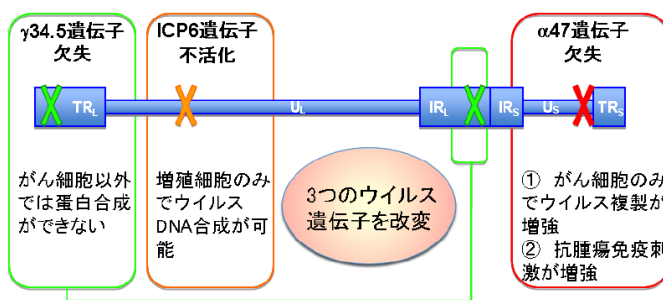


図2

G47ΔのDNA構造と三重変異



出典：国立大学法人東京大学プレスリリース（2021年1月5日） がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ の実用化へ最終段階  
～世界初の脳腫瘍に対するウイルス療法製品～

発表者 東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科 藤堂 具紀 教授

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

以下に私たちが今回行った研究内容の説明を示します。

両側の皮下腫瘍モデルで、片側にのみ T-01 を接種しました。図 3 は、左の図が T-01 接種（投与）側での皮下腫瘍増殖の経過図、右が T-01 非接種側での皮下腫瘍増殖の経過図となります。T-01 接種側では低濃度、高濃度ともに腫瘍の体積増大に有意な抑制効果を認めました。さらに、T-01 非接種側においても有意な抑制効果を認めました。この結果は T-01 が濃度依存性に腫瘍増殖を抑制し、さらに遠隔部位（T-01 接種の皮下腫瘍の対側に作成した T-01 非接種の皮下腫瘍）に対しても濃度依存性に間接的な抗腫瘍効果を有することを示唆します。

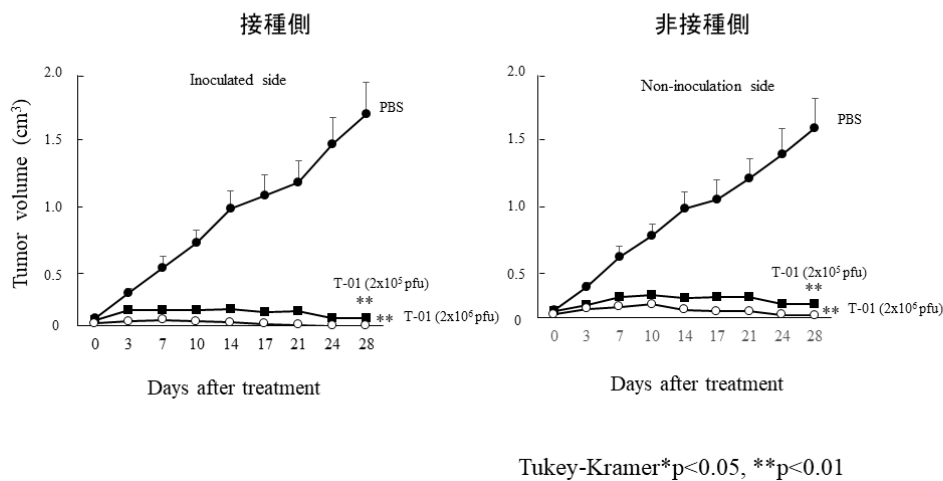


図 3. マウス肉腫両側皮下腫瘍モデル（CCRF S-180 II）における T-01 の濃度別投与比較検討

Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISpot) Assay は、単一細胞レベルで分泌されたサイトカインを検出できる、高感度な抗原・抗体検査です（図 4）。評価項目は細胞性免疫であるヘルパー T 細胞である TH1 細胞の誘導サイトカインの INF $\gamma$  と IL-2、TH2 細胞の誘導サイトカインである IL-4、Treg 細胞が産生する IL-10 の 4 項目です。コントロール（PBS）群と T-01 投与群の 2 群比較を行いました。INF $\gamma$  と IL-4 が T-01 投与群で有意に上昇しており、IL-2 はコントロール群と比較し増加している傾向にありました。IL-10 については T-01 投与群で有意に減少していました。このことから T-01 投与によるリンパ球増加による腫瘍免疫増強効果が考えられました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

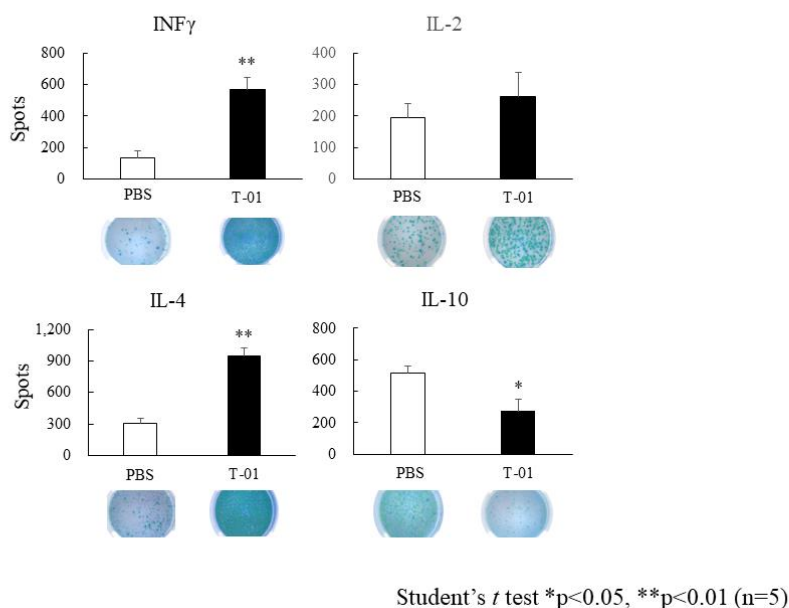


図4. ELISpot Assay による脾臓細胞におけるサイトカイン量の比較検討

摘出した腫瘍細胞で免疫において重要な働きをする CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞を免疫染色し、染色面積を比較した結果です (図5)。評価項目は CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の2項目です。コントロール (PBS) 群と T-01 投与群の2群比較を行いました。グラフの下に示した病理写真は CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞が浸潤している場所が茶色に染まっているところです。図5の通り、T-01 投与群で両方の細胞増加を認めました。T-01 非接種側の腫瘍では増加する傾向を認めました。このことから図5での結果と同様、T-01 投与によるリンパ球増加による腫瘍免疫増強効果が考えられました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・中村)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp



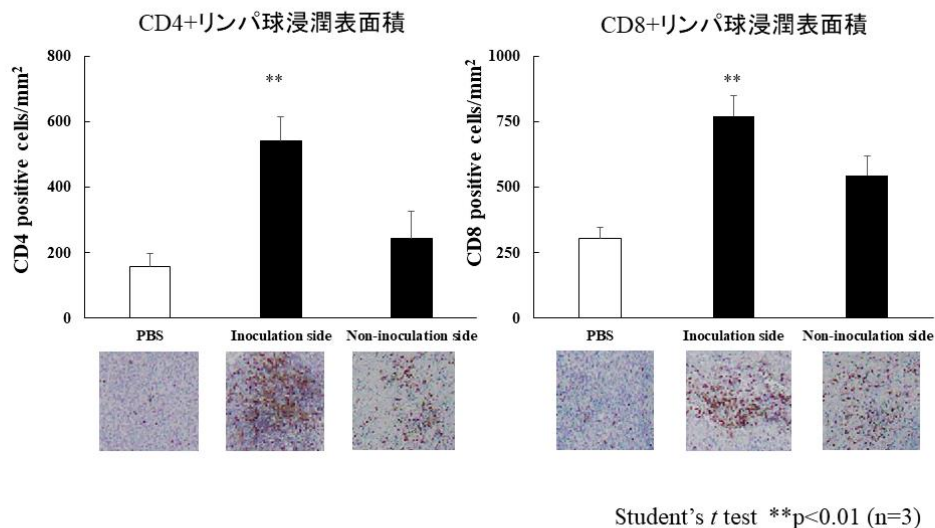


図5. CD4+・CD8+リンパ球の免疫染色：染色面積の比較検討

最後に全身性の抗腫瘍効果による生存延長効果を確認するため腹膜播種モデル※2を作成し実験しました（図6）。60日間観察を行いコントロール（PBS）群およびT-01投与回数別の4群で比較を行いました。コントロール群では全例死亡したのに対し、T-01の8回投与の4週間投与群では100%の生存率を認めました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

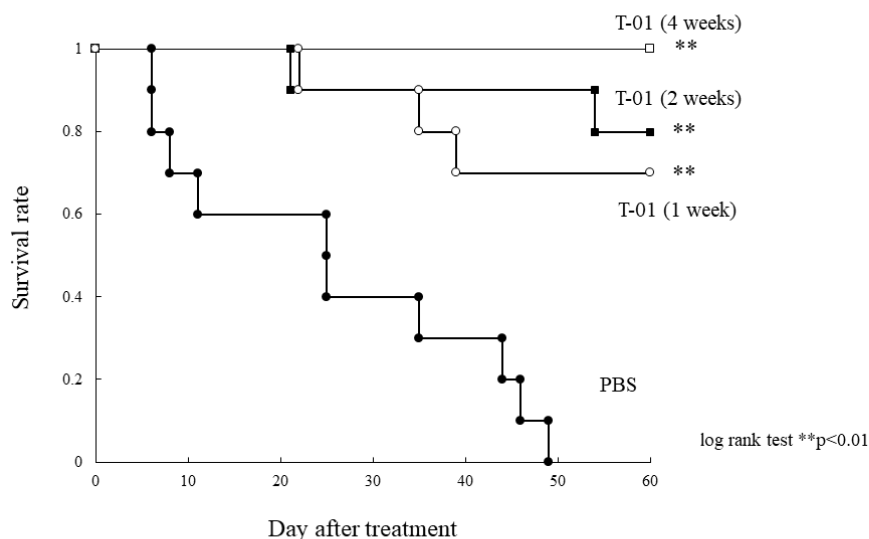


図6. 腹膜播種モデルに対する T-01 の生存延長効果の検討 (T-01 投与回数別)

### <本研究の意義と将来への展望>

切除不能な横紋筋肉腫、平滑筋肉腫に対して今回使用した T-01 と抗癌剤、免疫チェックポイント阻害剤などと併用した新しい革新的な治療戦略が考えられます。今後は臨床応用として横紋筋肉腫・平滑筋肉腫切除不能例に対して体外・開腹/腹腔鏡アプローチでの T-01 の腫瘍内投与を行う臨床試験を視野に入れ、当大学が東京大学と連携し難治性肉腫に対する国内外における代表的な治療施設を目指していきたいと考えております。

なお、本研究は以下の研究事業の支援を受けて行われました。

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

・革新的がん医療実用化研究事業

研究開発課題名 革新的抗がんウイルス療法の実用化臨床研究

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・中村)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

用語説明

1 難治性肉腫

治療抵抗性の肉腫には有効な治療がなく、革新的な医薬（遺伝子治療、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤など）も開発が十分には進んでいない、アンメット・メディカル・ニーズ（いまだに有効な治療方法が見つからない病気に対する、新しい治療薬や治療法への患者さん、医師からの強い要望）の高い難治性がんの一つ。

2 腹膜播種

癌が腹腔内の腹膜に転移した状態。

3 MHC class I

全ての有核細胞の表面に発現し、ウイルスなどの抗原ペプチドを CD8 陽性 T 細胞に提示する働きをする。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

外科学講座

海堀昌樹 診療教授

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：kaibori@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp