

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08359

研究課題名(和文) ウイルス療法と腸内細菌叢制御を統合した造血器腫瘍の新規免疫療法

研究課題名(英文) A novel immunotherapy for hematological malignancies integrating oncolytic virus therapy and the manipulation of gut microbiota

研究代表者

門脇 則光 (Kadowaki, Norimitsu)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：60324620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍細胞を優先的に殺傷するウイルスを腫瘍内に投与するがんウイルス療法において、免疫反応に大きな影響を及ぼす腸内細菌叢を変動させることが、がんウイルス療法の投与部位以外の腫瘍への効果を上げるかどうかを調べた。C57BL/6マウスメラノーマ細胞株B16の左右側腹部皮下腫瘍の一方に遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を腫瘍内投与する実験系において、広域抗菌薬を経口投与するとウイルス非投与側の腫瘍の増大速度が低下した。したがって、何らかの腸内細菌が抗腫瘍免疫反応を抑え、これを抗菌薬で除去すると、HSV-1によって誘導される全身性の抗腫瘍免疫反応が高まることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫療法ががん治療の有力な選択肢として発展する中、有効性を上げる努力が進められている。がん免疫療法の有力な一法であるウイルス療法の全身的な抗腫瘍効果が腸内細菌叢の変動によって変化したことは、腸内細菌叢を適切に制御することがウイルス療法の効果を増強することを意味する。特に、本研究で存在が示唆された、ウイルス療法の効果を妨げる腸内細菌を同定しこれを選択的に除去することは、ウイルス療法の有効性を高めることが期待されるとともに、他の免疫療法の効果増強にも応用できる可能性があり、がん免疫療法全般の発展に資するポテンシャルを秘めている。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether manipulation of gut microbiota enhances systemic antitumor immune responses provoked by intratumoral injection of oncolytic virus.

We administered broad-spectrum antibiotics to C57BL/6 mice carrying intradermal tumors of B16 melanoma on right and left flanks and injected recombinant herpes simplex virus type 1 (HSV-1) into one of the intradermal tumors. We found that the oral administration of antibiotics enhanced systemic antitumor effects provoked by intratumoral injection of HSV-1. These data suggest that certain intestinal bacteria inhibit antitumor immune responses induced by oncolytic HSV-1, and that elimination of such bacteria improves the efficacy of oncolytic virus therapy.

研究分野：血液学、免疫学、腫瘍学

キーワード：がん免疫療法 がんウイルス療法 HSV-1 腸内細菌叢

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療の手段として、近年ウイルス療法が有望視されている。ウイルス療法は、遺伝子改変により腫瘍選択性と腫瘍殺傷性を付与した腫瘍溶解性ウイルス(oncolytic virus; OV)を主として腫瘍内に投与し、がん細胞を選択的に殺傷しようと開発された治療だが、その効果のかなりの部分が免疫学的機序によることが示されている。すなわち、OV が腫瘍細胞を殺すとともに腫瘍巣の免疫抑制環境を打破した後、OV によって活性化した樹状細胞が死んだ腫瘍細胞を貪食し、抗腫瘍免疫反応を誘導する(図1)。特筆すべきことに、一部の腫瘍内への投与であっても、抗腫瘍T細胞の遊走により離れた部位の腫瘍も縮小する。

ウイルス療法の中でも、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)である talimogene laherparepvec (T-VEC)が進行期メラノーマに対して欧米で承認され、T-VEC と抗 PD-1 抗体の併用第1b相試験でも有望な結果が示されている(Cell 170: 1109, 2017)。わが国でも遺伝子組換え HSV-1 である G47 の医師主導治験が難治性脳腫瘍(膠芽腫)に対し進められている。

HSV-1 は、腫瘍巣に確実に到達するよう他のウイルス療法と同様に腫瘍内に投与され、免疫学的機序により遠隔の腫瘍巣も縮小することが示されているが、やはり遠隔非投与部位の腫瘍に対する治療効果は劣る。今後ウイルス療法が発展するためには、この問題を解決する必要がある。そのためには、「全体的な免疫環境」を抗腫瘍免疫に有利な方向に動かすことが重要と考えられる。

この「全体的な免疫環境」を大きく左右するものとして、腸内細菌叢がある。腸内細菌叢は抗腫瘍免疫にも大きな影響を与えることが示されている。たとえば、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体の効果が増大することが腸内細菌叢の組成によって大きく変わることが担癌マウスモデルで報告されている(Science 350: 1031, 2015)。したがって、ウイルス療法の有効性を上げるのに腸内細菌叢が大きな鍵を握っている可能性があるが、そのような報告はなされていない。

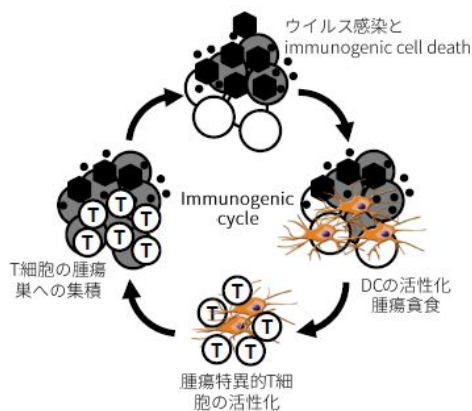


図1 OVによる抗腫瘍免疫反応の誘導

### 2. 研究の目的

がんウイルス療法の効果を決定づける3要素は、

ウイルス感染による腫瘍細胞死：直接的な殺細胞効果

腫瘍局所における自然免疫反応の誘導：間接的な免疫学的効果

全体的な免疫環境を「抗腫瘍性」にもっていく：腸内細菌叢の制御

と考え、  
、  
だけでは限界のある抗腫瘍効果を  
によって高めることを目指す。

### 3. 研究の方法

マウス腫瘍細胞株の左右側腹部皮下腫瘍の一方に遺伝子組換え HSV-1 である T-01 を腫瘍内投与する実験系において、広域抗菌薬を経口投与すると T-01 腫瘍内投与の有効性が影響を受けるかどうかを調べた。

### 4. 研究成果

正常免疫能をもつマウスを用いてがんウイルス療法の実験をする必要があるため、T-01 が感染し殺細胞効果を示すマウス腫瘍細胞株を探したが、適当な細胞株は見当たらなかった。そこで、HSV-1 のエンタリーに必要なレセプターであるヒト nectin-1 をマウス細胞株に遺伝子導入したところ、C57BL/6 マウス由来メラノーマ細胞株 B16 が T-01 によって効率的に殺傷されることを見いだした。

この B16-nectin-1 を C57BL/6 マウスの背部左右に1か所ずつ皮下接種して作製した皮下腫瘍の一方に T-01 を腫瘍内投与する系で、3種類の抗菌薬(イミペネム、ネオマイシン、バンコマイシン)を経口投与するとウイルス療法の効果が影響を受けるかを調べた。すると、T-01 を投与しなくても抗菌薬を経口投与しただけで、両側の皮下腫瘍の増大速度が低下した(図2)。また、T-01 非投与側の腫瘍の増大速度が抗菌薬投与により低下した。したがって、何らかの腸内細菌が抗腫瘍免疫反応を抑え、これを抗菌薬で除去すると抗腫瘍免疫が高まり、免疫を介した T-01 の抗腫瘍効果が高まることが示唆される。

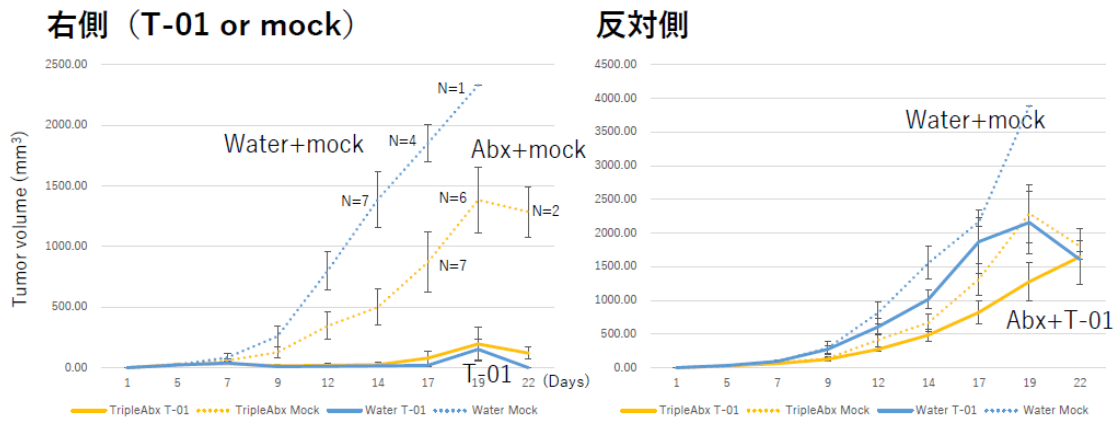


図2 広域抗菌薬の経口投与がHSV-1 ウイルス療法の効果に与える影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishino Ryo, Kawase Yumi, Kitawaki Toshio, Sugimoto Naoshi, Oku Maki, Uchida Shumpei, Imataki Osamu, Matsuoka Akihito, Taoka Teruhisa, Kawakami Kimihiro, van Kuppevelt Toin H., Todo Tomoki, Takaori-Kondo Akifumi, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 29
2. 論文標題 Oncolytic Virus Therapy with HSV-1 for Hematological Malignancies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 762 ~ 774
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymthe.2020.09.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Oku Maki, Ishino Ryo, Uchida Shumpei, Imataki Osamu, Sugimoto Naoshi, Todo Tomoki, Kadowaki Norimitsu	4. 巻 192
2. 論文標題 Oncolytic herpes simplex virus type 1 (HSV 1) in combination with lenalidomide for plasma cell neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 343 ~ 353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bjh.17173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石野 亮、川瀬 有美、北脇 年雄、杉本 直志、奥 真紀、内田 俊平、今滝 修、松岡 亮仁、田岡 輝久、川上 公宏、藤堂 具紀、高折 晃史、門脇 則光
2. 発表標題 がん治療用HSV-1を用いた造血器腫瘍に対するウイルス療法の開発
3. 学会等名 第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門脇 則光
2. 発表標題 造血器腫瘍に対する細胞免疫療法の進歩
3. 学会等名 第65回日本輸血・細胞治療学会中国四国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石野 亮、川瀬 有美、北脇 年雄、杉本 直志、奥 真紀、内田 俊平、今滝 修、松岡 亮仁、田岡 輝久、川上 公宏、藤堂 具紀、高折 晃史、門脇 則光
2. 発表標題 がん治療用HSV-1による全身的な抗腫瘍免疫反応の誘導
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥 真紀、石野 亮、内田 俊平、今滝 修、杉本 直志、藤堂 具紀、門脇 則光
2. 発表標題 形質細胞腫瘍に対するがん治療用HSV-1とレナリドミドの併用療法
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桑原 知巳  (Kawahara Tomomi)  (60263810)	香川大学・医学部・教授    (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------