

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09364

研究課題名（和文）悪性脳腫瘍に対するウイルス療法における力学動態解析に基づく治療効果増強法の開発

研究課題名（英文）Research on enhancement of therapeutic efficacy based on the kinetic analysis in oncolytic virotherapy for malignant brain tumors

研究代表者

伊藤 博崇 (Ito, Hirotaka)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：30863815

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳腫瘍マウスモデルに対するウイルス療法において、CSF-1受容体阻害薬を併用することによって、ミクログリアの動態に変化が生じること、腫瘍微小環境における遺伝子発現プロファイルに変化を与えること、ウイルス-腫瘍間の力学動態に影響を与えること、治療効果の増強作用があることがわかった。ウイルス療法における治療効果のさらなる向上に向けた基礎データを蓄積することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ウイルス療法における治療抵抗性機序が解明されることで、2021年に実用化され、今後さらなる発展が予想される悪性脳腫瘍に対するウイルス療法において、その治療効果を格段に向上させる可能性があるという点で学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In the oncolytic virotherapy of a mouse model of brain tumor, the concomitant use of a CSF-1 receptor inhibitor was found to alter microglial dynamics, alter gene expression profiles in the tumor microenvironment, affect OV-tumor dynamics, and enhance therapeutic efficacy. We were able to accumulate basic data for further improvement of therapeutic efficacy in oncolytic virotherapy.

研究分野：ウイルス療法

キーワード：悪性脳腫瘍 ウイルス療法

1. 研究開始当初の背景

がんのウイルス療法とは、遺伝子工学技術を用いてウイルスゲノムに人為的遺伝子変異を導入して、正常細胞を傷害することなく、がん細胞でのみ増殖するがん治療用ウイルスを用いた新規治療法である。がん治療用ウイルスはウイルスによる直接的な殺細胞効果に加え、複製したウイルスを破壊したがん細胞とともに免疫が排除することに伴って惹起される特異的抗がん免疫による抗腫瘍効果が期待できることから、免疫療法としての側面が注目されつつある。悪性脳腫瘍の代表である膠芽腫は、手術・化学療法・放射線治療による集学的治療を行っても、平均生存期間は約 15 ヶ月弱と不良で、新規治療法が必要とされて久しい。ここ数年でさまざまなウイルスを用いた臨床試験が盛んに行われ、一部の患者で治療抵抗性を示すことが明らかとなりつつあり、この治療抵抗性の原因の解明は解決すべき課題のひとつである。

2. 研究の目的

ウイルス療法における治療効果を限定している因子としてミクログリアに注目し、ウイルス療法におけるその動態を解明すること、その結果に基づいたウイルス療法の治療効果増強法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

ヒト膠芽腫脳内腫瘍マウスモデルに対するウイルス投与で集族するミクログリアの解析について、はじめに、ウイルス感染細胞と初代培養ミクログリアを用いて、*in vitro* での細胞遊走試験を計画した。次に *in vivo* でヒト膠芽腫 xenograft モデルに対して G47Δ の腫瘍内投与を行い、経時的に脳検体を採取し、多重免疫組織染色によって、ウイルスと腫瘍、ミクログリアの定量的・空間的な解析を行うことを計画した。

CSF-1 受容体阻害薬とウイルスの併用で見られる急性期の治療効果増強と後期の腫瘍再発のメカニズムの解析については、膠芽腫細胞の脳内移植後に CSF-1 受容体阻害薬併用下でのウイルス投与を行い、1) 生存期間の評価、2) MRI による腫瘍体積の経時的評価、3) 採取した脳検体に対する多重免疫染色やフローサイトメトリなどによるウイルス・腫瘍・ミクログリアの評価、RNA シーケンスによる腫瘍微小環境での網羅的遺伝子発現解析を行うことを計画した。

CSF-1 受容体阻害薬とウイルスの併用スケジュールの最適化については、ヒト膠芽腫脳内腫瘍マウスモデルを用いて、前年度までに得られたデータに基づいた CSF-1 受容体阻害薬の様々な併用期間を設定して生存期間の比較実験を行い、CSF-1 受容体阻害薬の投与スケジュールの最適化を行うことを計画した。

4. 研究成果

研究計画に沿って実験を進めた結果、脳腫瘍マウスモデルに対するウイルス療法において、CSF-

1 受容体阻害薬を併用することによって、ミクログリアの動態に変化が生じること、腫瘍微小環境における遺伝子発現プロファイルに変化を与えること、ウイルス-腫瘍間の力学動態に影響を与えること、治療効果の増強作用があることがわかった。ウイルス療法における治療効果のさらなる向上に向けた基礎データを蓄積することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Perlman Or, Ito Hirotaka, Gilad Assaf A., McMahon Michael T., Chiocca E. Antonio, Nakashima Hiroshi, Farrar Christian T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Redesigned reporter gene for improved proton exchange-based molecular MRI contrast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-77576-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mineo Marco, Lyons Shawn M., Zdioruk Mykola, von Spreckelsen Niklas, Ferrer-Luna Ruben, Ito Hirotaka, et al	4. 巻 78
2. 論文標題 Tumor Interferon Signaling Is Regulated by a lncRNA INCR1 Transcribed from the PD-L1 Locus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1223.e8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molcel.2020.05.015	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 -

1. 著者名 Alayo Quazim A., Ito Hirotaka, Passaro Carmela, Zdioruk Mykola, Mahmoud Ahmad Bakur, Grauwet Korneel, Zhang Xiaoli, Lawler Sean E., Reardon David A., Goins William F., Fernandez Soledad, Chiocca E. Antonio, Nakashima Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Glioblastoma infiltration of both tumor- and virus-antigen specific cytotoxic T cells correlates with experimental virotherapy responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5095
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61736-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計3件

1. 著者名 伊藤博崇、藤堂具紀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Medical Science Digest	

1. 著者名 伊藤博崇、藤堂具紀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Medical Science Digest	

1. 著者名 伊藤博崇、藤堂具紀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 CLINICAL NEUROSCIENCE	

〔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
研究協力者	藤堂 具紀 (Todo Tomoki)		

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
---------	---------