

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15274

研究課題名(和文)PD-L1を標的としたウイルス表面リガンド改変腫瘍溶解性ウイルスの開発

研究課題名(英文)PD-L1 as target for the development of a new oncolytic virus

研究代表者

BUSTOS Itzel (Bustos, Itzel)

名古屋大学・国際機構(医)・特任講師

研究者番号：60788777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、抗PD-L1抗体を腫瘍溶解性ウイルス表面に発現させることにより、ウイルスにPD-L1発現細胞への指向性を付加するだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤としての機能を付加した画期的な新規ウイルスを開発することを目的とした。抗PD-L1抗体遺伝子ベクターの構築に成功したが、目的のウイルス(HF10-PD-L1)の作成には至っていない。マウス扁平上皮癌SCCの両側側腹部腫瘍に対するHF10と抗PD-L1抗体との併用により、両側の腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を示した。この抗腫瘍効果の増強には腫瘍への免疫細胞の浸潤の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍への免疫細胞の浸潤について検討した結果、HF10単独ならびに抗PD-L1抗体との併用群でT細胞、マクロファージ、NK細胞、樹状細胞の浸潤が高率に認められ、これら免疫細胞の腫瘍への浸潤が併用効果の増強に関与することが考えられる。この結果はHF10-PD-L1の強い抗腫瘍効果を期待させる。本研究によって得られた結果はウイルス療法の新たな展開だけでなく、免疫細胞療法分野にも新しい知見を提供し、外科的切除のみでは治癒不可能な多くの癌患者さんの生命予後に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a novel oncolytic virus that not only has a tropism for PD-L1-expressing cells but also has a function as an immune checkpoint inhibitor. We have succeeded in constructing the anti-PD-L1 antibody gene vector, but have not yet created the desired virus. The combination of HF10 and anti-PD-L1 antibody against the bilateral flank tumors of mouse squamous cell carcinoma SCC VII showed a strong antitumor effect on the bilateral tumors. It was suggested that the infiltration of immune cells into the tumor is involved in this enhancement of antitumor effect.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：腫瘍溶解性ウイルス 免疫チェックポイント PD-L1 癌免疫



エクシオンし、相同遺伝子組み換えにより gB に抗 PD-L1 scFv を発現する HF10 (HF10  $\alpha$  PD-L1) を作製することを試みた (図 2)。その過程で相同組み換えの効率の低さが問題となり、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いることで相同組換え効率を向上させることができたが、目的とする HF10  $\alpha$  PD-L1 の構築には至っていない。

(2) HF10 と免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-L1 抗体の組み合わせは、HF10 単剤よりもより強く抗腫瘍抑制効果を示す事が期待される。そこで、SCCVII細胞のマウス両側側腹部腫瘍に対する HF10 と抗 PD-L1 抗体との併用効果を検討した。その結果、投与ならびに非投与両方の腫瘍において HF10/抗 PD-L1 抗体併用群 > HF10 > 抗 PD-L1 抗体の順で抗腫瘍効果が確認できた (図 3)。

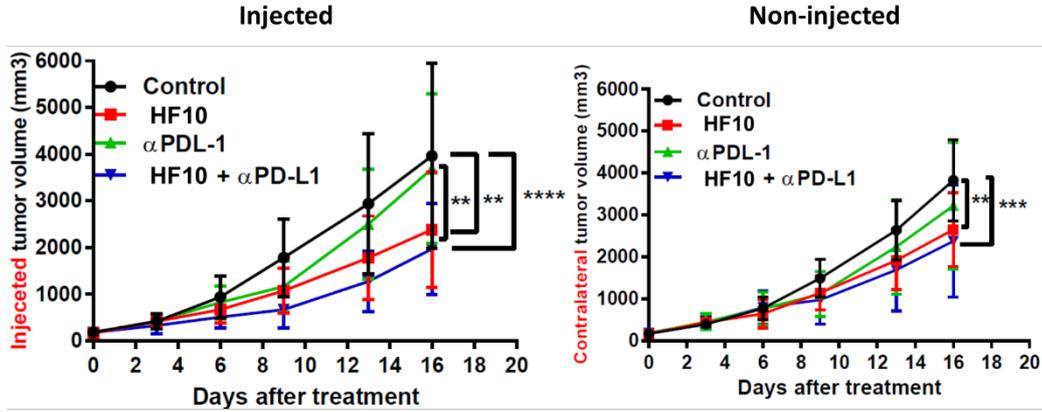


図3 HF10と抗PD-L1抗体の併用による抗腫瘍効果

(3) HF10 と抗 PD-L1 抗体との併用による SCCVII両側側腹部腫瘍内への免疫細胞の浸潤について検討したところ、HF10 単独ならびに HF10/抗 PD-L1 抗体併用群で投与腫瘍において NK 細胞、マクロファージ、樹上細胞、リンパ球および CD8<sup>+</sup> T 細胞の浸潤の増加が認められた。一方、非投与腫瘍においては HF10/抗 PD-L1 抗体併用群で樹上細胞の顕著な増加が認められた (図 4)。このことから、HF10 単独および HF10/抗 PD-L1 抗体併用により腫瘍への免疫細胞の浸潤が促進されることが認められ、これら免疫細胞の浸潤が HF10 と抗 PD-L1 抗体の併用による抗腫瘍効果の増強に關与することが示唆される。

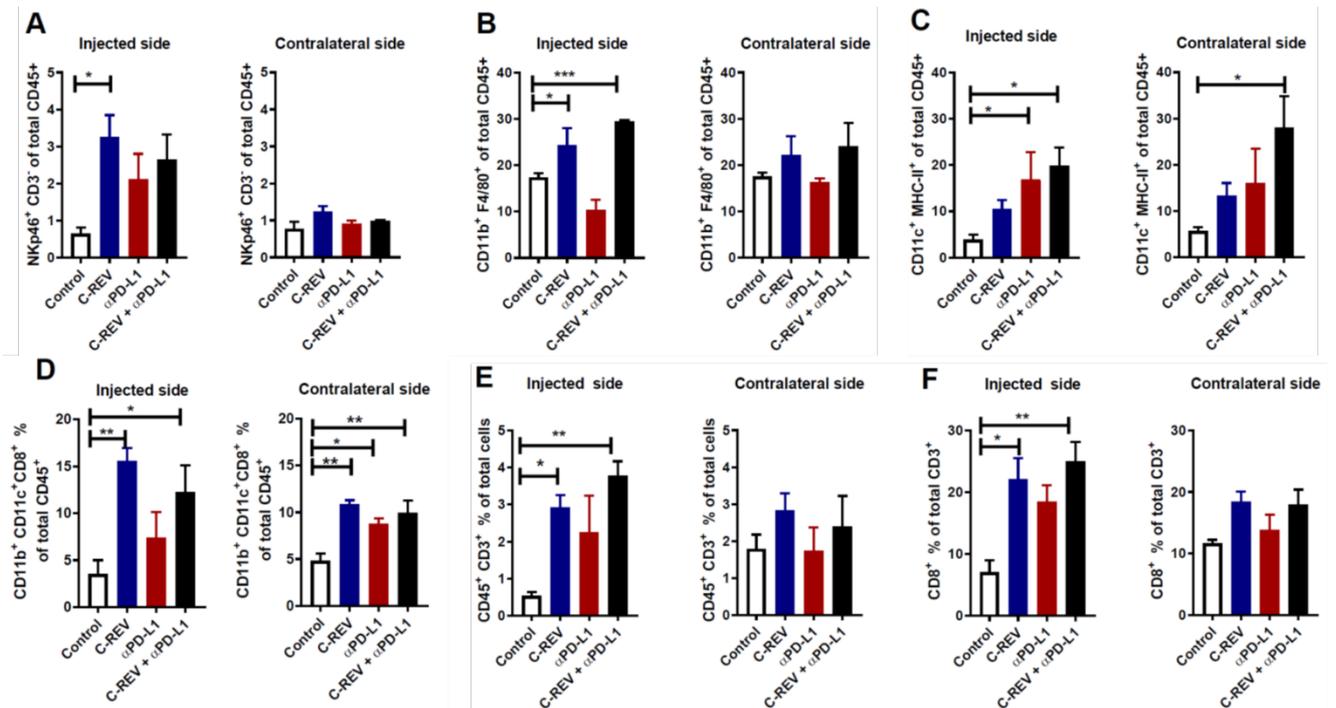


図4 HF10と抗PD-L1抗体の併用による腫瘍への免疫細胞浸潤

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 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Wu Zhiwen, Ichinose Toru, Naoe Yoshinori, Matsumura Shigeru, Villalobos Itzel Bustos, Eissa Ibrahim Ragab, Yamada Suguru, Miyajima Noriyuki, Morimoto Daishi, Mukoyama Nobuaki, Nishikawa Yoko, Koide Yusuke, Kodera Yasuhiro, Tanaka Maki, Kasuya Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Combination of Cetuximab and Oncolytic Virus Canerpatrev Synergistically Inhibits Human Colorectal Cancer Growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Oncolytics	6. 最初と最後の頁 107 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2019.04.004	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 Kasuya H, Aleksic B, Sumigama S, Bustos I, Hasegawa H, Kasai MP, Kobayashi M, Samizo Y	4. 巻 81
2. 論文標題 Joint degree program for graduate students at the Nagoya University Graduate school of medicine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 183 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.81.2.183	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shigeru Matsumura, Zhiwen Wu, Toru Ichinose, Yoshinori Naoe, Itzel Bustos, Ibrahim Eissa, Suguru Yamada, Yasuhiro Kodera, Maki Tanaka, Hideki Kasuya
2. 発表標題 Combination of Cetuximab and oncolytic virus CANERPATUREV synergistically inhibits human colorectal cancer growth
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ibrahim Eissa, Nobuaki Mukoyama, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, Toru Ichinose, Itzel Bustos, Daishi Morimoto, Noriyuki Miyajima, Maki Tanaka, Hideki Kasuya
2. 発表標題 PD-L1 Blockade Enhanced the Therapeutic Efficacy of Oncolytic Virus Canerpatrev in Squamous Cell Carcinoma Model
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ibrahim Eissa, Nobuaki Mukoyama, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, Toru Ichinose, Itzel Bustos, Daishi Morimoto, Noriyuki Miyajima, Maki Ynaka, Hideki Kasuya
2. 発表標題 PD-L1 Blockade Enhanced the Therapeutic Efficacy of the Oncolytic Virus-Canerpaturev in Squamous Carcinoma
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞知用学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>名古屋大学大学院医学系研究科 癌免疫治療研究室  <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/intlexch/cancerimmuno/www/index.html">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/intlexch/cancerimmuno/www/index.html</a></p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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	粕谷 英樹  (Kasuya Hideki)		
研究協力者	直江 吉則  (Naoe Yoshinori)		
研究協力者	松村 繁  (Matsumura Shigeru)		