

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26253073

研究課題名(和文) 脳腫瘍微小環境の修飾による根治的ウイルス療法の開発研究

研究課題名(英文) Development of oncolytic virus therapy that can cure malignant brain tumors via modification of tumor microenvironment

研究代表者

藤堂 具紀 (Todo, Tomoki)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：80272566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,300,000円

研究成果の概要(和文)：単純ヘルペスウイルス 型(HSV-1)のゲノムを遺伝子工学的に改変して、腫瘍細胞で選択的に複製するがん治療用ウイルスを作製できる。本研究は、悪性脳腫瘍の根治を可能にする革新的ウイルス療法の基礎開発を目的とした。幹細胞性を阻害するTGF- 阻害因子またはBMP4を発現する脳腫瘍幹細胞標的型HSV-1を作製した。更に、がん幹細胞が豊富な腫瘍や良性腫瘍でも高い複製能を呈する腫瘍特異的プロモータ制御型HSV-1を作製した。脳腫瘍微小環境の修飾を企図して作製した抗VEGF抗体発現型HSV-1は、ウイルス投与直後に生じる腫瘍の腫脹を抑制しながら抗腫瘍効果を発揮し、脳腫瘍治療での有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) can be genetically engineered to create oncolytic HSV-1 that can replicate selectively in and kill cancer cells. This project aimed to develop innovative oncolytic virus therapy that can cure malignant brain tumors. In order to target cancer stem cells, we created oncolytic HSV-1 that expresses TGF- inhibitor or BMP4, a factor that inhibits the stemness of cancer stem cells. Further, to confer a high replication capability even in cancer stem cell-rich tumors or benign brain tumors, we created several oncolytic HSV-1 using tumor-specific promoters. Among newly created, armed oncolytic HSV-1 with a function to modify the brain tumor microenvironment, the one expressing anti-VEGF antibody showed an efficient antitumor activity without causing the tumor swelling that usually occurs after intratumoral virus administration, proving to be highly useful for the treatment of brain tumors.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳腫瘍 ウイルス療法 がん幹細胞

1. 研究開始当初の背景

ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、腫瘍細胞で選択的に複製するウイルスを作製して、ウイルス複製に伴う直接的な殺細胞効果を腫瘍治療に応用する「ウイルス療法」の開発が進んでおり、研究代表者は世界でもその先端を担ってきた。特に、治療域の広い第三世代がん治療用 HSV-1 の G47Δ を開発し、再発膠芽腫患者を対象に、我が国初となるウイルス療法の臨床を開始した。平成 25 年からは更に嗅神経芽細胞腫にも対象を広げて臨床展開中である。本研究は、悪性脳腫瘍の根治的な治療法の確立を目指して、更に革新的かつ実用的なウイルス療法の開発研究を行う。

研究代表者は、第二世代 HSV-1 の G207 を用いた米国初の悪性神経膠腫に対するウイルス療法臨床試験の共同研究者であり、G207 の臨床開発の中心的な役割を担った。また HSV-1 を用いたウイルス療法がマウス脳腫瘍モデルで特異的抗腫瘍免疫を惹起することを見いだし (Todo T, et al. Hum Gene Ther 1999)、可溶性 B7-1 などの免疫遺伝子治療を組み合わせるとウイルス療法の治療効果が増強することを示した (Todo T et al. Cancer Res. 61: 153-161, 2001)。G47Δ は、G207 からさらに α47 遺伝子を除去して開発した世界初の三重変異を有する第三世代遺伝子組換え HSV-1 であり (Todo T et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 2001)、MHC class I 発現を維持して抗腫瘍免疫刺激を増強し、一方で腫瘍細胞に限ってウイルス複製能を還元して強い抗腫瘍作用を現す。G47Δ は、脳腫瘍はもとより他の固形がんに対しても、G207 に比べ格段に高い抗腫瘍効果を示す (Fukuhara H, Todo T et al. Clin Cancer Res 2005)。国産初となる臨床用ウイルス製剤の製造を実施し、厚労省の承認を経て、平成 21 年 11 月より再発膠芽腫患者を対象とした臨床研究が開始された。平成 25 年からは再燃前立腺癌、再発嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床研究も開始し、現在順調に進行している。

HSV-1 は脳腫瘍治療に有利な特徴を多く有するが、組換えウイルス作製に多大の労力を要することに難があった。研究代表者らは、HSV-1 ゲノム全体を bacterial artificial chromosome (BAC) プラズミドに組み入れて組換え酵素を 2 組利用することにより、任意の外来遺伝子を組み込んだ HSV-1 を容易に作製できるシステムを考案した。G47Δ を基本骨格として、IL-18 と可溶性 B7-1 を同時に発現する HSV-1 や (Fukuhara H, Todo T et al. Cancer Res 2005)、抗新生血管因子である platelet factor 4 や dominant-negative FGF receptor を発現する HSV-1 を作製し (Liu T et al. Mol Ther 2006; Liu T et al. Clin Cancer Res 2006)、機能付加により抗腫瘍効果が増強されることを示した。また複数種の機能付加型 HSV-1 の混合投与により治療効果を相乗的に増強できることを明らかにした (Ino Y, Todo T,

et al. Clin Cancer Res 2006)。

平成 16~20 年度基盤研究の成果として、研究代表者らは種々の免疫刺激遺伝子、中でも IL-12 を用いた「武装」が、抗腫瘍免疫惹起を介して HSV-1 の抗腫瘍作用を大きく増強することを示した (Todo T, Cell Adhesion Migration 2008)。平成 21 年度以降の基盤研究でも、マウス single chain IL-23 や可溶性マウス B7-1、CBR ルシフェラーゼなど、さまざまな蛋白を発現する HSV-1 を作製し、がん治療用 HSV-1 に特殊な機能を付加することの実用性を示した。

最近では、膠芽腫の臨床検体から多くのがん幹細胞を樹立し、TGF-β の stemness への関与など新たな特性を明らかにしている (Ikushima H, Todo T et al. Cell Stem Cell 2009; Ikushima H, Todo T, et al. J Biol Chem 2011; Muraguchi T et al. Cancer Res 2011; Koyama-Nasu R et al. Oncogene 2013; Koyama-Nasu R et al. Oncogene Epub2013)。また G47Δ が効率よく膠芽腫由来がん幹細胞を殺すことや、bevacizumab の併用により治療効果が増強することを見いだした。

欧米では HSV-1 を始め、ワクシニア、レオウイルスなど様々ながん治療用ウイルスの臨床開発が終盤を迎え競争が激化している。中でも第二世代 HSV-1 (T-VEC) は Amgen 社が黒色腫の第 1 相試験を終了し、平成 27 年にも FDA の認可が見込まれる。一方、脳腫瘍を対象としたウイルス療法開発は、本プロジェクトの第三世代 HSV-1 が技術的にも臨床的にも世界最先端の開発水準をキープしている。今後、この技術を更に発展させ、我が国発の根治的脳腫瘍治療法の確立を目指す。

2. 研究の目的

単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) のゲノムを遺伝子工学的に改変して、腫瘍細胞で選択的に複製するがん治療用遺伝子組換え HSV-1 を作製できる。研究代表者らは治療域の広い第三世代がん治療用 HSV-1 を開発し、再発膠芽腫患者を対象とした我が国初のウイルス療法を実践し、最近、嗅神経芽細胞腫へも適応を拡大して臨床展開を行っている。本研究は、悪性脳腫瘍の根治的な治療開発を目指して、脳腫瘍微小環境の修飾を介した革新的ウイルス療法の開発研究を行う。臨床研究データやヒト膠芽腫由来がん幹細胞の特性解析、更にはがん細胞におけるウイルス複製等の最新知見に基づき、特に 1) 脳腫瘍幹細胞標的型 HSV-1 の作製、2) 抗 VEGF 分子発現型 HSV-1 の作製、3) miRNA 阻害によるウイルス療法増強法の開発の 3 つを柱とし、脳腫瘍幹細胞を用いた脳腫瘍モデルで有効性を評価する。世界でウイルス療法開発が激化する中、膠芽腫の根治をも可能にする、日本独自の、革新的かつ実用的な脳腫瘍治療の開発研究を推進する。

3. 研究の方法

腫瘍特異的なウイルス複製能に優れ且つ安全性が高い第三世代 HSV-1 の膠芽腫患者への実用化を見据えて、悪性脳腫瘍の根治的な治療開発を目指し、脳腫瘍微小環境の修飾を介した革新的ウイルス療法の開発研究を行う。本研究では特に 1)脳腫瘍幹細胞標的型 HSV-1 の作製、2) 抗 VEGF 分子発現型 HSV-1 の作製、3) miRNA 阻害によるウイルス療法増強法の開発の 3 つを柱とする。新規ウイルス作製には、目的の外來遺伝子を確実に挿入し、且つ複数の HSV-1 を並行して短期間で作製することが可能な、G47Δ を基本骨格とする BAC システムを活用し、脳腫瘍幹細胞を用いた脳腫瘍モデルで有効性を評価する。膠芽腫の根治をも可能にする、日本独自の、革新的かつ実用的な脳腫瘍治療の開発研究を推進する。

4. 研究成果

単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のゲノムを遺伝子工学的に改変して、腫瘍細胞で選択的に複製するがん治療用遺伝子組換え HSV-1 を作製できる。研究代表者らは治療域の広い第三世代がん治療用 HSV-1 を開発し、我が国初のウイルス療法の臨床展開を行っている。本研究は、悪性脳腫瘍の根治的な治療開発を目指して、脳腫瘍微小環境の修飾を介した革新的ウイルス療法の開発研究を行うことを目的とした。臨床研究データやヒト膠芽腫由来がん幹細胞の特性解析、更にはがん細胞におけるウイルス複製等の最新知見に基づいた研究を実践した。目的の外來遺伝子を確実に挿入し、且つ複数の HSV-1 を並行して短期間で作製することが可能な、G47Δ を基本骨格とする BAC システムを活用して、脳腫瘍幹細胞標的型 HSV-1 として、脳腫瘍幹細胞の幹細胞性維持や sphere 形成能を阻害する TGF-β 阻害因子または BMP4 を発現する新規 HSV-1 を作製した。更に、がん幹細胞が豊富な悪性脳腫瘍や良性脳腫瘍でも高いウイルス複製が得られる HSV-1 を作製するため、G47Δ で欠失した ICP6 を腫瘍特異的プロモータで制御した ICP6 遺伝子で置換した新規 HSV-1 を作製した。また、抗血管新生因子を発現する HSV-1 を新規に作製し、悪性脳腫瘍由来のがん幹細胞を用いたマウス脳腫瘍モデルを用いて in vivo 評価を進めた。このうち特に、抗 VEGF モノクローナル抗体を発現する HSV-1 は、ウイルス投与後に通常発生する一過性の腫瘍の腫脹を抑制しながら抗腫瘍効果を発揮することが示され、脳腫瘍治療には特に有用であることが判明した。世界でウイルス療法開発が激化する中、膠芽腫の根治をも可能にする、日本独自の、革新的かつ実用的な脳腫瘍治療の開発研究を推進した。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 33 件)

1. Koyama-Nasu R, Haruta R, Nasu-Nishimura Y, Taniue K, Katou Y, Shirahige K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Matsui M, Takahashi R, Hoshino-Okubo A, Sugano H, Manabe E, Funato K, Akiyama T: The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene* 33(17): 2236-2244, 2014.
2. Echizen K, Nakada M, Hayashi T, Sabit H, Furuta T, Nakai M, Koyama-Nasu R, Nishimura Y, Taniue K, Morishita Y, Hirano S, Terai K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Takayanagi S, Ohtani R, Saito N, Akiyama T. PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(1): 13-18, 2014.
3. Takai H, Masuda K, Hiraoka K, Echizen K, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Ogawa H, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, Akiyama T: 5hmC plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the methylosome. *Cell Reports* 9(1): 48-60, 2014 (Epub 2014 Oct 2. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.071.)
4. Futamura G, Kawabata S, Siba H, Kuroiwa T, Suzuki M, Kondo N, Ono K, Tanaka M, Todo T, Miyatake S: A case of radiation-induced osteosarcoma treated effectively by boron neutron capture therapy. *Radiat Oncol* 9(1): 237-242, 2014 (doi: 10.1186/s13014-014-0237-z.)
5. Tanaka S, Nakada M, Yamada D, Nakano I, Todo T, Ino Y, Hoshii T, Tadokoro Y, Ohta K, Ali MAE, Hayashi Y, Hamada JI, Hirao A. Strong therapeutic potential of γ -secretase inhibitor MRK003 for CD44-high and CD133-low glioblastoma initiating cells. *J Neurooncol* 121(2): 239-250, 2015 (Epub 2014 Oct 8. doi: 10.1007/s11060-014-1630-z.)
6. Fukuhara H, Todo T: New generation of oncolytic herpes virus. *Current Cancer Therapy Reviews* 11 (3): 163-177, 2015 (doi:10.2174/1573394712666160128201756).
7. 藤堂具紀: ウイルス療法. In NPO 法人先端医療をささえる会 (編): 免疫力徹底研究. 東京、2015, pp.56-57.
8. 内橋俊大, 藤堂具紀: がんのウイルス療法. In 坂口志文, 西川博嘉(編): がんと免疫. 東京、南山堂、2015, pp.168-175.
9. 伊藤博崇, 藤堂具紀: 脳腫瘍とがんのウイルス療法. *癌と化学療法* 42 (6): 690-697, 2015.
10. 藤堂具紀: ウイルス療法の夜明け—がん治療の新時代到来. *実験医学* 34 (1): 2-7, 2016.
11. 福原浩, 藤堂具紀: 遺伝子組換え単純ヘル

- ペスウイルス I 型—G47Δ を用いた日本発ウイルス療法薬開発の挑戦。実験医学 34 (1): 8-12, 2016.
12. 藤堂具紀: ウイルス療法を研究してみたい、というときの心得。実験医学 34 (1): 56-57, 2016.
 13. Koso H, Yi H, Sheridan P, Miyano S, Ino Y, Todo T, Watanabe S: Identification of RNA-binding protein LARP4B as a tumor suppressor in glioma. *Cancer Res* 76 (8): 2254-64, 2016 (doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2308. Epub 2016 Mar 1).
 14. 田中実、藤堂具紀: ウイルス療法。In 三國信啓 (編): 脳神経外科診療プラクティス: グリオーマ治療の Decision Making。東京、文光堂、2016, pp.239-241.
 15. 田中実、藤堂具紀: ウイルス療法。日本臨牀 74 (増刊号 7「脳腫瘍学—基礎研究と臨床研究の進歩—」): 780-784, 2016.
 16. 岩井美和子、藤堂具紀: 次世代がん治療用 HSV-1 の開発。遺伝子医学 MOOK 30: 57-62, 2016.
 17. 伊藤博崇、藤堂具紀: 悪性グリオーマに対するウイルス療法。遺伝子医学 MOOK 30: 197-202, 2016.
 18. 田中実、岩井美和子、藤堂具紀: がんのウイルス療法。実験医学 34 (12): 2052-2055, 2016.
 19. Fukuhara H, Ino Y, Todo T: Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016 Oct;107(10): 1373-1377 (doi: 10.1111/cas.13027).
 20. Hegazy AM, Yamada D, Kobayashi M, Kohno S, Ueno M, Ali MA, Ohta K, Tadokoro Y, Ino Y, Todo T, Soga T, Takahashi C, Hirao A: Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balance. *J Biol Chem*. 2016 Oct 7; (41): 21496-21509 (DOI:10.1074/jbc.M116.734756).
 21. 田中実、藤堂具紀: G47Δ を用いた悪性グリオーマのウイルス療法。脳神経外科ジャーナル 25 (12): 973-978, 2016.
 22. Raja E, Komuro A, Tanabe R, Sakai S, Ino Y, Saito N, Todo T, Morikawa M, Koinuma D, Iwata C, Miyazono K: Bone morphogenetic protein signaling mediated by ALK-2 and DLX2 regulates apoptosis in glioma-initiating cells. *Oncogene* 2017 May 1, 36(35), 4963-4974. Doi: 10.1038/onc.2017.112.
 23. Taguchi S, Fukuhara H, Homma Y, Todo T: Current status of clinical trials assessing oncolytic virus therapy for urological cancers. *Int J Urol*. 2017 May; 24(5): 342-351. Doi: 10.1111/iju.13325. Epub 2017 Mar 21.
 24. Hiramatsu H, Kobayashi K, Kobayashi K, Haraguchi T, Ino Y, Todo T, Iba H. The role of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in maintaining the stemness of glioma initiating cells. *Sci Rep* 2017 Apr 18;7(1): 889. Doi: 10.1038/s41598-017-00982-3.
 25. 伊藤博崇、藤堂具紀: 遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型を用いた悪性脳腫瘍のウイルス療法。小児内科 49(7): 1024-1027, Jul. 1, 2017.
 26. 伊藤博崇、藤堂具紀: 遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 (G47Δ) を用いた悪性グリオーマのウイルス療法。遺伝子医学 MOOK 31: 130-135, July 31, 2017.
 27. Kobayashi K, Suemasa F, Dagara H, Nakamura S, Ino Y, Kobayashi K, Hiramatsu H, Haraguchi T, Kurokawa K, Todo T, Nakano A, Iba H: MiR-199a Inhibits Secondary Envelopment of Herpes Simplex Virus-1 Through the Downregulation of Cdc42-specific GTPase Activating Protein Localized in Golgi Apparatus. *Sci Rep*. 2017 Jul 27; 7(1): 6650. Doi:10.1038/s41598-017-06754-3.
 28. Shiraki Y, Mii S, Enomoto A, Momota H, Han YP, Kato T, Ushida K, Kato A, Asai N, Murakumo Y, Aoki K, Suzuki H, Ohka F, Wakabayashi T, Todo T, Ogawa S, Natsume A, Takahashi M: Significance of perivascular tumour cells defined by CD109 expression in progression of glioma. *J Pathol*. 2017 Dec; 243(4): 468-480. Doi: 10.1002/path.4981. Epub 2017 Nov 1.
 29. 藤堂具紀: ウイルス療法。ドクターサロン (2017年10月号、通巻727号 第61巻 第10号、ISSN 0389-7303) 61(10): 47(767)-50(770), Sep 20, 2017.
 30. Komuro A, Raga E, Iwata C, Soda M, Isogaya K, Yuki K, Ino Y, Morikawa M, Todo T, Aburatani H, Suzuki H, Ranjit M, Natsume A, Mukasa A, Saito N, Okada H, Miyazono K, Koinuma D: Identification of a novel fusion gene HMGA2-EGFR in glioblastoma. *Int J Cancer*. 2018 Apr. 15;1627-1639. Doi: 10.1002/ijc.31179. Epub 2017 Dec. 11.
 31. Dong Y, Furuta T, Sabit H, Kitabayashi T, Jiapaer S, Kobayashi M, Ino Y, Todo T, Teng L, Hirao A, Zhao SG, Nakada M: Identification of antipsychotic drug fluspirilene as a potential anti-glioma stem cell drug. *Oncotarget*. 2017 Dec 4;8(67): 111728-111741. Doi: 10.18632/oncotarget.22904. eCollection 2017 Dec 19.
 32. Nakatake R, Kaibori M, Nakamura Y, Tanaka Y, Matsushima H, Okumura T, Murakami T, Ino Y, Todo T, Kon M: A third-generation oncolytic herpes simplex virus inhibits the growth of liver tumors in mice. *Cancer Sci*. 2018 Mar, 109(3);600-610. doi: 10.1111/cas.13492. Epub 2018 Feb 14.
 33. 田中実、藤堂具紀: ウイルス療法。臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 第4版(日本脳神経外科学会・日本病理学会 編集、金原出

版(株)発行): pp.182-185. Mar. 20, 2018.

[学会発表](計128件)主な発表のみ記載

1. Todo T: Clinical development of oncolytic HSV-1 G47delta. The 8th International Conference on Oncolytic Virus Therapeutics, Oxford, UK. April 13, 2014.
2. Todo T: Clinical Development of Oncolytic Herpes Virus G47Δ in Japan. American Society of Gene & Cell Therapy 17th Annual Meeting, Washington DC, USA. May 24, 2014.
3. Todo T, Tanaka M, Ito M, Ito H, Ino Y: Clinical Trials of a third-generation recombinant oncolytic HSV-1 in recurrent glioblastoma and olfactory neuroblastoma patients. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, CA, USA. July 20-23, 2014.
4. Ino Y, Ito M, Todo T: Micro RNA based strategy for enhancing the effect of oncolytic HSV-1 virus therapy. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, CA, USA. July 20-23, 2014.
5. 伊藤博崇, 岩井美和子, 稲生靖, 藤堂具紀: Generation of an oncolytic herpes simplex virus expressing an antibody as a therapeutic molecule. 第20回日本遺伝子治療学会(東京)、2014年8月6日。
6. 帰山ともみ, 稲生靖, 福原浩, 中坪拓也, 岩井美和子, 藤堂具紀: Armig oncolytic HSV-1 (G47Δ) with anti-VEGF factors confers additional therapeutic benefits. 第20回日本遺伝子治療学会(東京)、2014年8月7日。
7. 伊藤博崇, 稲生靖, 田中実, 藤堂具紀: Generation of a therapeutic antibody-expressing oncolytic herpes simplex virus. 第73回日本癌学会学術総会(横浜)、2014年9月27日。
8. 岩井美和子, 稲生靖, 内橋俊大, 赤津裕一, 渡部徹朗, 宮園浩平, 藤堂具紀: がん幹細胞が豊富な腫瘍に対する TGF-β 阻害分子発現型 HSV-1 の治療効果。第73回日本癌学会学術総会(横浜)、2014年9月27日。
9. 帰山ともみ, 稲生靖, 福原浩, 中坪拓也, 岩井美和子, 藤堂具紀: Armig oncolytic HSV-1 (G47Δ) with anti-VEGF factors confers additional therapeutic benefits. 第73回日本癌学会学術総会(横浜)、2014年9月25~27日。
10. 藤堂具紀: ウイルス療法。日本脳神経外科学会第73回学術総会(東京)、2014年10月9~11日。
11. 伊藤博崇, 稲生靖, 田中実, 藤堂具紀: 脳腫瘍治療用の抗体発現型単純ヘルペスウイルス1型の開発。第32回日本脳腫瘍学会学術集会(千葉)、2014年11月30日。
12. 藤堂具紀: 膠芽腫に対するウイルス療法: 第I-IIa 相試験の結果と第II 相医師主導治験の開始。第32回日本脳腫瘍学会学術集会(千葉)、2014年12月2日。
13. 藤堂具紀: がんの遺伝子治療。第29回日本医学会総会 2015 関西(京都、国立京都国際会館)。2015年4月12日。
14. 藤堂具紀: 悪性脳腫瘍に対するウイルス療法。第74回日本医学放射線学会総会(パシフィコ横浜)。2015年4月18日。
15. Todo T: Clinical Trials with oncolytic HSV G47Δ. The 9th International Conference on Oncolytic Virus Therapeutics (Boston, U.S.A.). Jun 14, 2015.
16. 藤堂具紀: がんのウイルス療法。第13回日本臨床腫瘍学会学術集会(北海道、ロイトン札幌)。2015年7月16日。
17. Ito H, Ino Y, Fukuhara H, Iwai M, Todo T: Generation and evaluation of an oncolytic herpes simplex virus expressing a therapeutic antibody. 第21回日本遺伝子治療学会学術集会(大阪、大阪府立国際会議場)。2015年7月25日。
18. 藤堂具紀: 最新型ウイルスでがんを滅ぼす。第21回日本遺伝子治療学会学術集会(大阪、大阪府立国際会議場)。2015年7月26日。
19. Todo T: Clinical development of oncolytic HSV-1 G47Δ. European Society of Gene & Cell Therapy and Finnish Society of Gene Therapy Collaborative Congress (Helsinki, Finland). September 18, 2015.
20. 藤堂具紀: 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開発。第74回日本癌学会学術総会(名古屋、名古屋国際会議場)。2015年10月10日。
21. 伊藤博崇, 稲生靖, 福原浩, 岩井美和子, 藤堂具紀: 抗体発現型単純ヘルペス1型の作製および評価。第74回日本癌学会学術総会(名古屋、名古屋国際会議場)。2015年10月10日。
22. 伊藤博崇, 稲生靖, 田中実, 藤堂具紀: 脳腫瘍治療用の抗体発現型単純ヘルペスウイルス1型の開発。第33回日本脳腫瘍学会学術集会(京都、グランドプリンスホテル京都)。2015年12月6日。
23. Todo T: Clinical Development of Oncolytic HSV-1 G47delta for Glioblastoma. The 21th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (ICBTRT). 万国津梁館(沖縄県名護市)。April 11, 2016.
24. Ino Y, Todo T: Third Generation Oncolytic HSC-1 (G47delta) is efficacious against Glioblastoma-derived cancer initiating cells. The 21th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (ICBTRT). 万国津梁館(沖縄県名護市)。April 11, 2016.

25. Ito H, Ino Y, Todo T: Therapeutic efficacy of third generation oncolytic HSV-1 (G47Δ) for glioma cells with stem cell property. ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy). The Marriott Wardman Park Hotel, Washington, D.C., U.S.A. 19th Annual Meeting. May 6, 2016.
26. 藤堂具紀: 悪性グリオーマのウイルス療法。第 36 回日本脳神経外科コンgres総会。大阪国際会議場 (大阪府大阪市)。2016 年 5 月 21 日。
27. 伊藤博崇、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀: Generation and evaluation of an oncolytic herpes simplex virus expressing an antibody as a therapeutic molecule. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 28 日。
28. 伊藤博崇、稲生靖、藤堂具紀: 抗がんウイルス G47Δ のグリオーマ幹細胞に対する効果と根治療法としての可能性。日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会。福岡国際会議場(福岡県福岡市)。2016 年 9 月 30 日。
29. 藤堂具紀: 日本発の第三世代がん治療用 HSV-1(G47Δ)の臨床開発。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 7 日。
30. 百田洋之、稲生靖、藤堂具紀: RCAS/tv-a システムによる脳腫瘍マウスモデルを用いたウイルス療法の開発。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 7 日。
31. 伊藤博崇、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀: 抗体発現型がん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型の作製と評価。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 8 日。
32. 伊藤博崇、稲生靖、金山政作、百田洋之、田中実、藤堂具紀: がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ のグリオーマ幹細胞に対する治療効果。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会。甲府富士屋ホテル(山梨県甲府市)。2016 年 12 月 5 日。
33. 藤堂具紀: がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ の「先駆け」開発。第 23 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)。2017 年 7 月 21 日。
34. 藤堂具紀: がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ の「先駆け」臨床開発。第 76 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)。2017 年 9 月 30 日。
35. 藤堂具紀: 遺伝子組換え HSV-1 を用いたがんのウイルス療法。第 15 回日本免疫治療学研究会学術集会。東京大学伊藤国際学術研究センター (東京都文京区)。2018 年 2 月 17 日。
36. 藤堂具紀: 悪性脳腫瘍のウイルス療法開発。第 17 回日本再生医療学会総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2018 年 3 月 22 日。
37. 藤堂具紀: 遺伝子組換え HSV-1 を用いたがんのウイルス療法。第 17 回日本再生医療学会総会。パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)。2018 年 3 月 23 日。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 腫瘍発生抑制型腫瘍溶解性ウイルス
 発明者: 藤堂 具紀
 権利者: 国立大学法人東京大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2018- 68847
 出願年月日: 2018 年 3 月 30 日
 国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

- ・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 ホームページ:
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancer/>
- ・東京大学 医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科 ホームページ:
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者: 藤堂 具紀 (TODO, Tomoki)
 東京大学・医科学研究所・教授
 研究者番号: 80272566
- (2) 連携研究者: 稲生 靖 (INO, Yasushi)
 東京大学・医科学研究所・准教授
 研究者番号: 50372371
- (3) 連携研究者: 福原 浩 (FUKUHARA, Hiroshi)
 東京大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号: 20292948