

令和元年5月20日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05413

研究課題名(和文) HF10ウイルスの抗腫瘍効果における新たな免疫因子の役割

研究課題名(英文) Role of immune cells in anti-tumor effect of HF10

研究代表者

粕谷 英樹 (Kasuya, Hideki)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00402636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：HF10は扁平上皮癌細胞株SCC7に対して強い抗腫瘍効果を示した。さらに、PD-L1抗体と併用において相乗的な抗腫瘍効果を認められた。次に腫瘍にどのような免疫細胞が浸潤したか検討した。その結果、HF10ならびにHF10/抗PD-L1抗体併用群で投与腫瘍において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た。一方、非投与腫瘍においてはT細胞の浸潤が高率に認められた。このことから、HF10およびHF10/抗PD-L1抗体併用群で腫瘍への免疫細胞の浸潤が認められ、これら免疫細胞の浸潤が併用効果増強に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腫瘍溶解性ウイルス治療により、多くの免疫細胞、特にT細胞が腫瘍に浸潤し、腫瘍を攻撃すること、さらに、腫瘍溶解性ウイルスと免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-L1抗体の併用により腫瘍の増殖を著しく抑制する有効性が明らかになった。このことから、臨床において従来の治療にないHF10と抗PD-L1抗体併用の新たな治療法の可能性を提案することが出来た。

研究成果の概要(英文)：HF10 showed a strong antitumor effect on squamous cell carcinoma cell line SCC7. Furthermore, a synergistic antitumor effect was observed in combination with the PD-L1 antibody. Next, we examined what kind of immune cells infiltrated into the tumor. As a result, infiltration of T cells, macrophages, NK cells and dendritic cells was observed at a high rate in the tumors administered in the HF10 and HF10 / anti-PD-L1 antibody combination group. On the other hand, in non-treated tumors, T cell infiltration was found at a high rate. From this, infiltration of immune cells into the tumor was observed in the HF10 and HF10/anti-PD-L1 antibody combination group, which suggested that infiltration of these immune cells was involved in the enhancement of the combined effect.

研究分野：外科学

キーワード：腫瘍溶解性ウイルス HF10 癌免疫



HF10 と免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-L1 抗体との併用試験を行ったところ、著しい腫瘍増殖抑制効果が認められた (図 4)。この効果は HF10 投与側腫瘍だけでなく HF10 非投与側腫瘍においても見られた。PD-L1 は腫瘍に発現し、T 細胞が発現する PD-1 と結合することによって、T 細胞の機能を抑制することが知られている。抗 PD-L1 抗体により HF10 投与側腫瘍だけでなく、HF10 非投

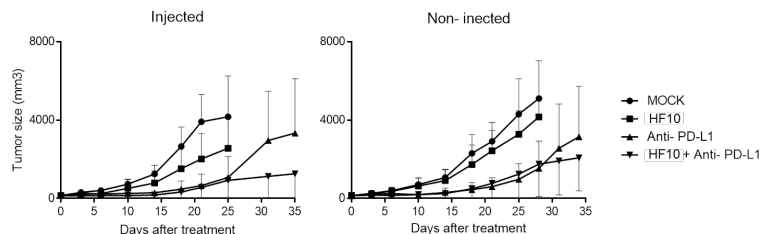


図 4. HF10と抗PD-L1抗体の併用による抗腫瘍効果

与側腫瘍においても、HF10 の効果が高められたことから、腫瘍溶解性ウイルスによる癌免疫惹起作用に T 細胞が関与していることが示唆された。

### (3) HF10 による腫瘍 PD-L1 発現に対する作用

HF10 投与により腫瘍の PD-L1 発現にどのような作用が見られるか、in vivo で検討した。その結果、HF10 投与により腫瘍 PD-L1 の発現が上昇することが確認できた (図 5)。

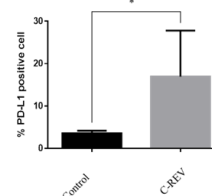


図 5 HF10 投与に PD-L1 発現

### (4) HF10 と抗 PD-L1 併用による免疫細胞の腫瘍内浸潤

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ヘルパー T 細胞、細胞障害性 T 細胞、マクロファージ、M1 マクロファージ、M2 マクロファージ、NK 細胞、cDC 細胞、ならびに pDC 細胞の浸潤が高率に認められた。一方、非投与腫瘍においてはヘルパー T 細胞および細胞障害性 T 細胞の浸潤が高率に認められた (図 6)。このことから、HF10 単独および HF10/抗 PD-L1 抗体併用群で腫瘍への免疫細胞の浸潤が認められ、これら免疫細胞の浸潤が併用効果増強に関与することが示唆された。

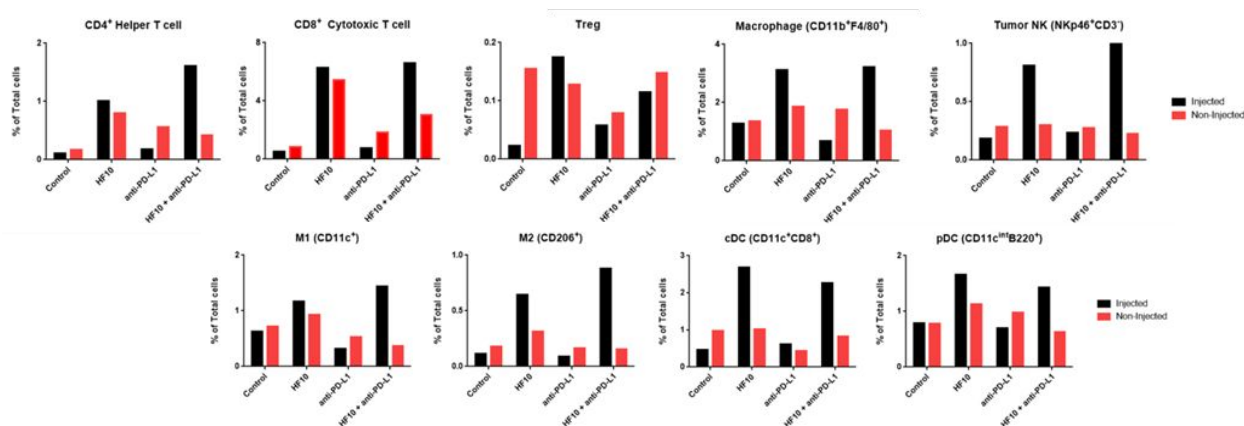


図 6 HF10 および HF10/抗 PD - L1 抗体併用による腫瘍への免疫細胞の浸潤

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

1. Ibrahim Ragab Eissa, Itzel Bustos-Villalobos, Toru Ichinose, Shigeru Matsumura, Yoshinori Naoe, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Nobuaki Mukoyama, Wu Zhiwen, Maki Tanaka, Hitoki Hasegawa, Seiji Sumigama, Branko Aleksic, Yasuhiro Kodera, Hideki Kasuya, The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic and Breast cancers, *Cancers (Basel)*, 査読有、2018 Sep;10(10)
2. Yoshiki Hirooka, Hideki Kasuya, Takuya Ishikawa, Hiroki Kawashima, Eizaburo Ohno, Itzel Bustos-Villalobos, Yoshinori Naoe, Toru Ichinose, Nobuto Koyama, Maki Tanaka, Yasuhiro Kodera, Hidemi Goto, A Phase I clinical trial of EUS-guided intratumoral injection of the oncolytic virus, HF10 for unresectable locally advanced pancreatic cancer, *BMC Cancer*, 査読有、2018May;18(1):596
3. Yoshihiro Hotta, Hideki Kasuya, Itzel Bustos-Villalobos, Yoshinori Naoe, Toru Ichinose, Maki Tanaka, Yasuhiro Kodera, Curative effect of HF10 on liver and peritoneal metastasis mediated by host antitumor immunity, *Oncolytic Virotherapy*, 査読有、Volume 6、2017、31-38、DOI: 10.2147/OV.S127179
4. Ibrahim Ragab Eissa, Yoshinori Naoe, Itzel Bustos-Villalobos, Toru Ichinose, Maki Tanaka, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Taishi Morimoto, Noriyuki Miyajima, Hitoki Hasegawa, Seiji Sumigama, Branko Aleksic, Yasuhiro Kodera and Hideki Kasuya, Genomic Signature of the Natural Oncolytic Herpes Simplex Virus HF10 and Its Therapeutic Role

in Preclinical and Clinical Trials, Front.Oncol、査読有、Volume 7、2017、149、  
DOI:10.3389/fonc.2017.00149

〔学会発表〕(計 28 件)

1. Shigeru Matsumura, Daishi Morimoto, Yoshinori Naoe, Toru Ichinose, Maki Tanaka, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, STING is dispensable for low susceptibility to C-REV(HF10) in pancreatic cancer cell lines, 4th ONCOLYTIC VIROTHERAPY Summit, 2018/12/4~6、ポストン(アメリカ)
2. Hideki Kasuya, Yoshiki Hirooka, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, Itzel Bustos-Villalobos, Toru Ichinose, Ibrahim Ragab Eissa, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Hidemi Goto, Maki Tanaka, Clinical trial using HF10 with Gemcitabine and Erlotinib for 9 patients of Unresectable pancreatic cancer, 第56回日本癌治療学会学術集会、2018/10/18~20、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
3. Yoshinori Naoe, Nobuaki Mukoyama, Ibrahim Ragab Eissa, Toru Ichinose, Shigeru Matsumura, Itzel Bustos-Villalobos, Wu Zhiwen, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Maki Tanaka, Yasushi Fujimoto, Michihiko Sone, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, The synergistic effect of the combination therapy of PD-L1 immune checkpoint inhibitor and oncolytic herpes simplex virus Canerpatuhev(C-REV), 第56回日本癌治療学会学術集会、2018/10/18~20、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
4. Hideki Kasuya, Yoshiki Hirooka, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, Itzel Bustos-Villalobos, Toru Ichinose, Ibrahim Ragab Eissa, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Hidemi Goto, Maki Tanaka, Final total Data of Clinical trial using HF10 with Gemcitabine and Erlotinib against Unresectable Pancreatic Cancer, 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2018/7/26~28、虎ノ門ヒルズフォーラム(東京都港区)
5. Nobuaki Mukoyama, Ibrahim Eissa, Yoshinori Naoe, Toru Ichinose, Shigeru Matsumura, Itzel Bustos Ragab, Wu Zhiwen, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Maki Tanaka, Yasushi Fujimoto, Michihiko Sone, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, The synergistic effect of the combination therapy of PD-L1 immune checkpoint inhibitor and oncolytic herpes simplex virus HF10, 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2018/7/26~28、虎ノ門ヒルズフォーラム(東京都港区)
6. Noriyuki Miyajima, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, Itzel Bustos-Villalobos, Toru Ichinose, Ibrahim Ragab Eissa, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Daishi Morimoto, Maki Tanaka, Hideki Kasuya, Involvement of cGAS and STING in sensitivity to oncolytic virus HF10 in breast cancer cell lines, 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2018/7/26~28、虎ノ門ヒルズフォーラム(東京都港区)
7. Daishi Morimoto, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, Toru Ichinose, Ibrahim Ragab Eissa, Itzel Bustos-Villalobos, Noriyuki Miyajima, Nobuaki Mukoyama, Wu Zhiwen, Maki Tanaka, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, Does the expression level of STING correlate with susceptibility to oncolytic virus HF10 in human pancreatic cell lines?, 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2018/7/26~28、虎ノ門ヒルズフォーラム(東京都港区)
8. Hideki Kasuya, Overview of the Immunotherapy Combinations with HF10 from Clinical Trial and Basic Research, Armed Oncolytic Immunotherapies Summit, 2018/6/26~28、フランクフルト(ドイツ)
9. Hideki Kasuya, Yoshinori Naoe, Shigeru Matsumura, I Bustos-Villalobos, Toru Ichinose, Ibrahim Ragab Eissa, Wu Zhiwen, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Maki Tanaka, Combination therapy of oncolytic HSV HF10 and immunecheckpoint inhibitor, International Oncolytic Virus Conference, 2018/4/9~11、オックスフォード(イギリス)
10. 森本 大士, 直江 吉則, 向山 宜明, 宮嶋 則行, Ibrahim Ragab Eissa, 一ノ瀬 亨, Itzel Bustos-Villalobos, 山田 豪, 田中 舞紀, 藤本 保志, 小寺 泰弘, 粕谷 英樹, 腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルスHF10と免疫チェックポイント阻害剤の併用, 第51回制癌剤適応研究会, 2018/3/23、下呂温泉水明館(岐阜県下呂市)
11. 森本 大士, 直江 吉則, 向山 宜明 一ノ瀬 亨, Itzel Bustos-Villalobos, 神田 光郎, 丹羽 由紀子, 岩田 直樹, 林 真路, 小林 大介, 田中 千恵, 中山 吾郎, 山田 豪, 杉本 博行, 小池 聖彦, 藤原 道隆, 田中 舞紀, 藤本 保志, 粕谷 英樹, 小寺 泰弘, Combination therapy of PD-L1 immune checkpoint inhibitor and oncolytic herpes simplex virus HF10, 第28回日本消化器癌発生学会総会, 2017/11/17~18、メルパルク熊本(熊本県熊本市)
12. 呉 智聞, 一ノ瀬 亨, 駱 晨虹, 直江 吉則, Itzel Bustos-Villalobos, 山田 豪, 杉本 博行, 宮嶋 則行, 森本 大士, 向山 宣昭, 西川 洋子, 小出 悠介, 小寺 泰弘, 田中 舞紀, 粕谷 英樹, COMBINATION THERAPY AGAINST HUMAN COLORECTAL CANCER WITH THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITOR CETUXIMAB AND ONCOLYTIC HERPES SIMPLEX VIRUS HF10, 第55回日本癌治療学会学術集会、2017/10/20~22、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
13. Hideki Kasuya, Toru Ichinose, Yoshinori Naoe, Itzel Bustos-Villalobos, Ibrahim Ragab

- Eissa, Luo Chenhong, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Yoshiki Hirooka, Hidemi Goto, Maki Tanaka, Clinical trial data using HF10, oncolytic herpes simplex virus, 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2017/7/20~22、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
14. Toru Ichinose, Yoshinori Naoe, Ibrahim Ragab Eissa, Luo Chenhong, Itzel Bustos-Villalobos, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Suguru Yamada, Tsutomu Fujii, Hiroyuki Sugimoto, Maki Tanaka, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, Systemic therapeutic potential of oncolytic herpes simplex virus HF10 adsorbed on antigen-specific lymphocytes, 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2017/7/20~22、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
  15. Wu Zhiwe, Toru Ichinose, Luo Chenhong, Yoshinori Naoe, Itzel Bustos-Villalobos, Suguru Yamada, Tsutomu Fujii, Hiroyuki Sugimoto, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Nobuaki Mukoyama, Yoko Nishikawa, Yuauke Koide, Toshie Kuwahara, Yasuhiro Koderu, Maki Tanaka, Hideki Kasuya, Combination therapy against human pancreatic cancer with oncolytic herpes virus HF10 and abraxane, 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2017/7/20~22、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
  16. Nobuaki Mukoyama, Yoshinori Naoe, Toru Ichinose, Ibrahim Ragab Eissa, Luo Chenhong, Itzel Bustos-Villalobos, Wu Zhiwen, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Maki Tanaka, Yasushi Fujimoto, Michihiko Sone, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, Combination therapy of PD-L1 immune checkpoint inhibitor and oncolytic herpes simplex virus HF10, 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2017/7/20~22、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
  17. Hideki Kasuya, Gewen Tan, Luo Chenhong, Toru Ichinose, Itzel Bustos-Villalobos, Yoshinori Naoe, Combination therapy of oncolytic herpes virus and anti-angiogenesis agent (bevacizumab) against human gastric cancer xenograft, EACR-AACR-SIC Special Conference 2017, 2017/6/24~27、フィレンツェ (イタリア)
  18. 粕谷 英樹, 直江 吉則, Itzel Bustos-Villalobos, 一ノ瀬 亨, 森本 大士, 向山 宣昭, 吳智聞, 藤井 努, 小寺 泰弘, 田中 舞紀, HF10 ウイルス療法における in situ vaccination 効果についての検討, 第117 回日本外科学会定期学術集会、2017/4/27、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
  19. 吳智聞, 一ノ瀬 亨, 駱 晨虹, 直江 吉則, Itzel Bustos-Villalobos, 山田 豪, 藤井 努, 杉本 博行, 森本 大士, 向山 宣昭, 小寺 泰弘, 田中 舞紀, 粕谷 英樹, ヒト大腸がんモデルにおけるセツキシマブとの併用による腫瘍溶解性ウイルスHF10 の抗腫瘍効果, 第117 回日本外科学会定期学術集会、2017/4/27、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
  20. 森本 大士, 直江 吉則, 一ノ瀬 亨, Itzel Bustos-Villalobos, 神田 光郎, 丹羽 由紀子, 岩田 直樹, 林 真路, 小林 大介, 田中 千恵, 山田 豪, 中山 吾郎, 杉本 博行, 小池 聖彦, 藤原 道隆, 藤井 努, 田中 舞紀, 粕谷 英樹, 小寺 泰弘, ヒト膵癌異種移植モデルにおける nab-Paclitaxel (nab-PTX) と腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルスHF10 との併用療法, 第117 回日本外科学会定期学術集会、2017/4/27、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
  21. 藤井 努, 山田 豪, 杉本 博行, 高見 秀樹, 林 真路, 神田 光郎, 二宮 豪, 高野 奈緒, 森本 大士, 多代 充, 田中 伸孟, 岩田 直樹, 丹羽 由紀子, 小林 大介, 田中 千恵, 中山 吾郎, 粕谷 英樹, 小池 聖彦, 藤原 道隆, 小寺 泰弘, 膵空腸吻合における Blumgart 変法縫合 (Nagoya method) の短期および長期成績, 第117 回日本外科学会定期学術集会、2017/4/27、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
  22. Hideki Kasuya, Effectiveness Comparison of Different Routes of Administration of Oncolytic Virus in Abdominal Tumors, The 2nd Annual Oncolytic Virotherapy Summit (招待講演)、2016/12/07~8、サンディエゴ (アメリカ合衆国)
  23. Hideki Kasuya, Effectiveness of HF10 in Clinical Trial against Pancreatic Cancer, 第54回日本癌治療学会学術集会 (招待講演)、2016/10/20~22、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
  24. Yoshinori Naoe, Toru Ichinose, Luo Chenhong, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Maki Tanaka, Hideki Kasuya, Most recent clinical trial data using HF10 for 9 patients with non resectable pancreatic cancer, The 10th International Meeting on Replicating Oncolytic 、2016/10/01~4、バンクーバー (カナダ)
  25. Toru Ichinose, Luo Chenhong, Yusuke Koide, Wu Zhiwen, Nobuaki Mukoyama, Noriyuki Miyajima, Daishi Morimoto, Suguru Yamada, Tsutomu Fujii, Hiroyuki Sugimoto, Maki Tanaka, Yasuhiro Koderu, Hideki Kasuya, Systemic delivery strategy of oncolytic herpes simplex virus HF10 adsorbed on antigen-specific lymphocytes, 第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2016/07/28~30、虎ノ門ヒルズフォーラム (東京都港区)
  26. 粕谷英樹, 廣岡芳樹, 後藤秀実, 小寺泰弘, 田中舞紀, 腫瘍溶解性ヘルペスウイルスHF10 を使用した新規膵癌治療法の研究, 第71回日本消化器外科学会総会、2016/7/14~16、あわぎんホール・アスティとくしま (徳島県徳島市)
  27. Yoshiki Hirooka, Hiroki Kawashima, Eizaburo Ohno, Hideki Kasuya, Maki Tanaka, Hidemi



- Goto, EUS-Guided Injection of HF10 for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer(Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial)、the 12th AFSUMB 2016、2016/5/27~29、Kyoto International Conference Center・Grand Prince Hotel Kyoto (京都府京都市)
28. 粕谷英樹, 山村和生, 藤井努, 堀田佳宏, 西山幸廣, 小出悠介, 田中舞紀, 駱晨虹, 一ノ瀬亨, 宮嶋則行, 向山宣昭, 中尾昭公, 小寺泰弘、腫瘍溶解性ヘルペスウイルスHF10を使用した新規がん治療法の研究、第116回日本外科学会定期学術集会、2016/4/14~16、大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル大阪(大阪府大阪市)

〔図書〕(計 4件)

1. 粕谷英樹, 一ノ瀬 亨, 直江 吉則, 松村 繁, Itzel Bustos-Villalobos, 炭竈 誠二, 長谷川 仁紀, Branko Aleksic、愛知県医師会、現代医学65巻2号、癌免疫治療トピックス、2017、116ページ(77-81)
2. Hideki Kasuya, et al Editor: Hiroki Yamaue, Springer、Innovation of Diagnosis and Treatment for Pancreatic Cancer Part 4, Chap. 18 The Potential of Oncolytic Virus Therapy for Pancreatic Cancer、2017、260ページ (253-260)
3. 粕谷 英樹, 直江 吉則, 一ノ瀬 亨, 廣岡 芳樹, 後藤 秀実, 田中 舞紀、(株)メディカルドウ、遺伝子医学MOOK 31号 がん免疫療法 - What's now and what's next? 第2章の4の3) 腫瘍溶解性ウイルスHF10による再発乳がん多発結節症例、切除不能進行膵がん症例に対する臨床研究、2017、294 ページ(136-143)
4. 粕谷 英樹、田中 舞紀、村上 善則、村山 貴彦、後藤 典子、鈴木 拓、仲瀬 裕志、小川原 陽子、北林 一生、小田 裕昭、梶 康一、田賀 哲也、村松 智輝、稲澤 譲治、原田 浩、河上 裕、塚原 智英、鳥越 俊彦、升田 雄士、山本 拓也、石井 健、濱西 潤三、万代 昌紀、小西 郁生、(株)エヌ・ティー・エス、次世代がん治療～発症・転移メカニズムからがん免疫療法・ウイルス療法、診断法まで 第3章第2節 単純ヘルペスウイルス1型自然変異株「HF10」の実用に向けた臨床開発、2017、386ページ (239-248)

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：小寺 泰弘  
ローマ字氏名：KODERA Yasuhiro  
所属研究機関名：名古屋大学  
部局名：医学系研究科  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：10345879

研究分担者氏名：駱 晨虹  
ローマ字氏名：Lou Chenhong  
所属研究機関名：名古屋大学  
部局名：医学系研究科  
職名：招へい教員  
研究者番号(8桁)：40759627

研究分担者氏名：藤井 努  
ローマ字氏名：FUJII Tsutomu  
所属研究機関名：富山大学  
部局名：大学院医学薬学研究部(医学)  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：60566967

研究分担者氏名：珠玖 洋  
ローマ字氏名：SHIKU Hiroshi  
所属研究機関名：三重大学  
部局名：医学系研究科  
職名：寄附講座大学教員  
研究者番号(8桁)：80154194

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。