

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10996

研究課題名(和文)膀胱癌に対するウイルス療法と樹状細胞療法とを併用したウイルス免疫療法の確立

研究課題名(英文)Combination immunotherapy of oncolytic virus and dendritic cells for bladder tumor

研究代表者

福原 浩 (Fukuahra, Hiroshi)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：20292948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：膀胱癌に対して、これまで、抗がんウイルスを用いたウイルス療法が有効であることを示してきた。現在、免疫療法が注目を集めているが、抗腫瘍免疫を誘導する必要がある。そのため、まず癌をウイルス療法にて破壊し、さらに樹状細胞に認識させて抗腫瘍免疫を誘導させる「抗がんウイルス免疫療法」を確立させた。具体的には、まず、マウスIL-12を分泌しうるがん治療用ウイルスを準備した。動物実験にて、IL12発現型ウイルス+樹状細胞併用群が単独群と比較して有意に腫瘍抑制効果があることを示した。さらに、IL12発現型ウイルスと樹状細胞の併用群では、有意にIFN- γ 産生リンパ球数およびCD8陽性細胞浸潤が多い結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性膀胱癌はきわめて難治であり、革新的な治療法の開発が期待されている。今回、IL-12を発現したウイルスを用いてさらにウイルス療法の効果を増強すると同時に、ウイルス療法にて破壊された癌を樹状細胞に認識させて抗腫瘍免疫を誘導させる「抗がんウイルス免疫療法」を行う点において独創的であり、学術的意義があると考えている。また、今回使用したウイルスの元のがん治療用ウイルスは既に脳腫瘍などで臨床試験が進行中であり、今回、腫瘍効果が確認されれば、臨床応用に向けてすぐに動き出せるというトランスレーショナルリサーチとしての社会的意義も有する。

研究成果の概要(英文)：We investigated the efficacy of using a combination immunotherapy of dendritic cells and a newly-developed oncolytic virus: herpes simplex virus type 1 (HSV-1) expressing IL-12, a cytokine that enhances dendritic cell function, to suppress tumor growth in a subcutaneous mice model of bladder cancer. New oncolytic HSV-1 expressing IL-12 plus dendritic cells were more efficient than mono-therapy alone in reducing tumor volume, promoting CD8+ lymphocyte infiltration and increasing IFN- γ expression in the MB49 bladder cancer xenograft model. As a conclusion, combination therapy of dendritic cells with oncolytic HSV-1 expressing IL-12 is a promising option for bladder cancer treatment.

研究分野：医師薬学

キーワード：膀胱癌 ウイルス療法 遺伝子治療 樹状細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

転移性膀胱癌に対して、シスプラチンを主剤とした多剤併用抗癌剤治療である M-VAC 療法や GC 療法などが行われ、比較的奏功率は高いと言われてきたが、それでも 5 年生存率は 10%以下であるのが現状である。M-VAC 療法から忍容性のある GC 療法にレジメン変更されるなどの変化はあったが、この領域では 30 年間治療のパラダイムシフトは起きていない。難治性膀胱癌に対する新規の治療法、しかも既存の治療法とは異なるメカニズムで作用する治療法の出現が期待されている。最近、抗 PD-1/PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が注目を集めているが、単独では効果にやはり限界があり、免疫療法としては、強力に抗腫瘍免疫を誘導する必要がある。そこで、抗癌ウイルスで癌を死滅させるだけでなく、破壊した癌細胞を樹状細胞に認識させて抗腫瘍免疫を誘導する治療法が有用であると考えた。

まず、ウイルス療法自体が新治療法となる可能性を秘めている。癌細胞に感染したウイルスが、癌細胞内で複製し、その過程でウイルスに感染した細胞は死滅する。複製したウイルスはさらに周囲の腫瘍細胞に感染し、その後複製 細胞死 感染を繰り返して抗腫瘍効果を発揮する。ウイルスが本来有する直接的な殺細胞効果を利用した治療法である。中でも、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) は、ウイルス感染に伴って癌細胞特異的な全身性免疫が惹起されて抗腫瘍効果に加担する効果もあり、ウイルス療法に適している。海外では、2015 年 5 月に悪性黒色腫での有効性を示唆した第 Ⅲ 相試験の結果も公表された。このウイルス療法は、癌細胞を物理的に破壊するため、破壊された癌細胞は抗原提示するのに適しており、樹状細胞免疫療法との併用が有効であると考えられた。

2. 研究の目的

進行性膀胱癌はきわめて難治であり、革新的な治療法の開発が待たれている。現在、免疫療法が注目を集めているが、抗腫瘍免疫を強力に誘導する必要がある。そのため、まず癌をウイルス療法にて破壊し、さらに樹状細胞に認識させて抗腫瘍免疫を誘導させる抗癌ウイルス免疫療法を行うことを目的とした。Interleukin-12 (IL-12) を発現するがん治療用 IL-12 発現型 HSV-1 ウイルスを開発し、複数の癌腫に対して親ウイルスよりも高い抗腫瘍効果を発揮することを確認している。IL-12 発現型ウイルスと樹状細胞を併用すれば、IL-12 の CD8 (+) T 細胞誘導作用との相乗効果で、さらに強い抗腫瘍効果が得られることが期待される。マウスの皮下腫瘍モデルで腫瘍抑制効果を評価し、その機序についても考察することを最終的な目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者は独自の T-BAC システムを利用して、IL-12 発現型 HSV-1 を既に作製済みである。また、これまでに、C57BL/6 マウスの膀胱癌細胞株である MB49 を用いて、IL-12 発現型ウイルスが対照ウイルスに対し、有意な腫瘍抑制効果を持つことを示すことを明らかにしている。この予備実験の結果を踏まえて、本研究では、IL-12 発現型ウイルスと樹状細胞との併用が、単独群と比較して強い抗腫瘍効果を持つかどうか検討した。予備実験と同様、C57BL/6 マウスの MB49 皮下腫瘍モデルを作成し、IL-12 発現型ウイルスおよび骨髓由来樹状細胞を、それぞれ day 0, 5 および day 2 に腫瘍内投与して経時的に腫瘍体積を測定した。宿主の免疫賦活状況を ELISPOT や CTL assay で評価し、機序の解明も行った。具体的には、day 15 で各群の脾臓および腫瘍を採取

し、脾臓からはリンパ球を単離し、ELISPOT assay および CTL assay にて樹状細胞による宿主の免疫賦活効果を評価した。また、腫瘍はホルマリン or 凍結ブロックにして、免疫染色(マウス CD4・CD8)による評価を行った。

4. 研究成果

マウス IL-12 を分泌する IL-12 発現型ウイルスを用いた。今回、C57BL/6 マウスの MB49 皮下腫瘍モデルを作成し、IL-12 発現型 HSV-1 および骨髄由来樹状細胞を腫瘍内投与して、経時的に腫瘍体積を測定したところ、IL-12 発現型ウイルス + 骨髄由来樹状細胞併用群が、単独群に比べて有意に強い腫瘍抑制効果を示す結果を得た。ELISPOT assay では、IL-12 発現型ウイルス + 樹状細胞併用群で最も IFN- γ 産生リンパ球数が多かった。また、免疫染色においても、IL-12 発現型ウイルス + 樹状細胞併用群で CD8 陽性細胞浸潤が最も多いという結果であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taguchi Satoru, Fukuhara Hiroshi, Miyakawa Jimpei, Morikawa Teppei, Naito Akihiro, Kawai Taketo, Fujimura Tetsuya, Kume Haruki	4. 巻 48
2. 論文標題 Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in collecting duct carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 692 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy076	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 Otsuka Masafumi, Taguchi Satoru, Nakagawa Tohru, Morikawa Teppei, Maekawa Shigekatsu, Miyakawa Jimpei, Matsumoto Akihiko, Miyazaki Hideyo, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Kume Haruki, Igawa Yasuhiko, Homma Yukio	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinical significance of random bladder biopsy in primary T1 bladder cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1587	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 Taguchi Satoru, Fukuhara Hiroshi, Todo Tomoki	4. 巻 49
2. 論文標題 Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 201 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy170	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 Otsuka Masafumi, Taguchi Satoru, Nakagawa Tohru, Kawai Taketo, Morikawa Teppei, Miyazaki Hideyo, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Kume Haruki, Homma Yukio	4. 巻 34
2. 論文標題 Lower ureteral lesion is an independent predictor of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 59.e9 ~ 59.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2015.08.015	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 Taguchi Satoru, Akamatsu Nobuhiko, Nakagawa Tohru, Gonoji Wataru, Kanatani Atsushi, Miyazaki Hideyo, Fujimura Tetsuya, Fukuhara Hiroshi, Kume Haruki, Homma Yukio	4. 巻 14
2. 論文標題 Sarcopenia Evaluated Using the Skeletal Muscle Index Is a Significant Prognostic Factor for Metastatic Urothelial Carcinoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 237 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2015.07.015	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 Fukuhara Hiroshi, Ino Yasushi, Todo Tomoki	4. 巻 107
2. 論文標題 Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1373 ~ 1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13027	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 Taguchi Satoru, Fukuhara Hiroshi, Homma Yukio, Todo Tomoki	4. 巻 24
2. 論文標題 Current status of clinical trials assessing oncolytic virus therapy for urological cancers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 342 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13325	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 福原 浩、田口 慧、本間之夫	4. 巻 29
2. 論文標題 【泌尿器科から発信する医療イノベーション】 遺伝子組換えウイルスを用いたがん治療開発	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 351-354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 福原 浩、藤堂具紀	4. 巻 34
2. 論文標題 【新薬認可で治療革命の幕開け がんのウイルス療法 がん細胞だけを破壊する組換えウイルスその作用機序と開発動向】 遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型 G47 を用いた日本発ウイルス療法薬開発の挑戦	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 8-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 角谷成紀、福原 浩、本間之夫	4. 巻 74増刊3
2. 論文標題 【新前立腺癌学-最新の基礎研究と診断・治療-】 臨床応用を目指した基礎研究 新規治療開発 ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 244-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 角谷成紀、福原 浩、本間之夫	4. 巻 3
2. 論文標題 【基礎研究から臨床への架け橋】 遺伝子組換えヘルペスを用いたウイルス療法：臨床試験を中心に	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Prostate journal	6. 最初と最後の頁 7-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌にはやはり手術とホルモン療法！
3. 学会等名 第43回 神戸Urogenital Tumor Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌にはやはり手術とホルモン療法！
3. 学会等名 第19回 杏林イブニングセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌には、手術とホルモン療法
3. 学会等名 わかしゃち泌尿器科セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 がん治療：次の波はウイルス療法か
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌にはやはり手術とホルモン療法！
3. 学会等名 千葉泌尿器科集団会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌 ホルモン療法と手術、そしてウイルス療法
3. 学会等名 第2回 UrologicalForum in城北
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 がん治療用ウイルスG47deltaを用いた去勢抵抗性前立腺癌に対するウイルス療法の臨床研究
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 A phase 1 study of an oncolytic HSV-1 G47delta in patients with castration resistant prostate cancer
3. 学会等名 第23回日本遺伝子治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Fukuhara, Yuta Takeshima, Yukio Homma, Yasushi Ino, Tomoki Todo
2. 発表標題 A phase 1 study of a third-generation oncolytic HSV-1 G47d; in patients with castration resistant prostate cancer,
3. 学会等名 American Urological Association (AUA) 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福原 浩、竹島雄太、藤村哲也、宮寄英世、中川 徹、久米春喜、本間之夫、稲生 靖、藤堂具紀
2. 発表標題 第三世代ヘルペスウイルスG47 を用いたウイルス療法の去勢抵抗性前立腺癌に対する臨床研究
3. 学会等名 第104回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌に対する私見およびウイルス療法の臨床試験について
3. 学会等名 山梨前立腺癌検診フォーラム
4. 発表年 2016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	本間 之夫 (Homma Yukio) (40165626)	東京大学・医学部附属病院・登録診療員 (12601)	