

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：24405
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2022
課題番号：19K10321
研究課題名(和文) 難治口腔癌に対するウイルス療法の開発—免疫チェックポイント阻害剤との併用療法—

研究課題名(英文) Brandnew oncolytic virus therapy for oral cancer

研究代表者
中原 寛和 (Nakahara, Hirokazu)

大阪公立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70324796
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：第三世代遺伝子組換えHSV-1(G47)を用いた臨床開発は、平成24年の厚生労働科学研究補助金(以降AMEDに移行)において「希少がんに対するウイルス療法の実用化臨床研究」を受けて、実用化を進め、東京大学医科学研究所病院にて再発悪性脳腫瘍に対してphase IIの治験が進行中である。また、ホルモン非感受性再発前立腺がんおよび再発嗅神経芽細胞腫を対象に臨床試験が進行中である。一方、口腔癌への応用として、培養口腔癌細胞株を用いた基礎実験においてin vivo、in vitroの実験を進め、口腔癌細胞においても、HSV-1(G47)は殺細胞効果を発揮するという良好な結果を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌は全癌の5%程度を占め、手術を中心とした集学的治療が行われており治療の可能な癌の一つになってきた。しかしながら、口腔癌は呼吸、咀嚼・嚥下、発声、構音などの生活上で重要な機能が集中した部位の癌であり、手術による機能障害は大きなQOLの低下をもたらす。そこで手術による機能障害を避け得る新しい治療法の出現が待望されている。その要望に応えうる研究として本研究は位置づけられる。現時点ではまだ直ちに臨床応用にはハードルがあるが、臨床応用に期待しうる研究成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：We evaluate the therapeutic efficacy of G47, a third-generation oncolytic herpes simplex virus type 1 (HSV-1), in mouse tongue cancer models. Intratumoral injection with G47 prolonged the survival in all orthotopic models investigated. In both athymic and immunocompetent models, G47 injected into the tongue cancer swiftly traffics to the draining cervical lymph nodes and suppresses lymph node metastases. In the immunocompetent KLN205-MUC1 model, in which the metastatic cascade that tongue cancer patients commonly experience is reproduced, intratumoral G47 injection even immediately prior to a tumor resection prolonged survival. Cervical lymph nodes 18 h after G47 treatment showed the presence of G47 infection and an increase in CD69-positive cells, indicating an immediate activation of T cells. The use of G47 can lead to entirely new treatment strategies for tongue cancer and other OSCC at all clinical stages.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：口腔がん ウイルス療法 免疫チェックポイント阻害剤

1. 研究開始当初の背景

(1) 口腔癌は全癌の5%程度を占め、手術を中心とした集学的治療が行われており治療の可能な癌の一つになってきた。しかしながら、口腔癌は呼吸、口腔癌は全癌の5%程度を占め、手術を中心とした集学的治療が行われており治療の可能な癌の一つになってきた。しかしながら、口腔癌は呼吸、咀嚼・嚥下、発声、構音などの生活上で重要な機能が集中した部位の癌であり、手術による機能障害は大きなQOLの低下をもたらす。そこで手術による機能障害を避け得る新しい治療法の出現が待望されている。

(2) 近年、ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、癌細胞で選択的に複製するウイルスを癌治療に応用する試みがなされ、特に単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)は癌治療に適した特徴を有することがわかってきた。治療用の増殖型変異 HSV-1 は、癌細胞に感染すると複製し、その過程で宿主の癌細胞を死滅させる。複製したウイルスは周囲に散らばって再び癌細胞に感染し、その後、複製、細胞死、感染を繰り返して抗腫瘍効果を現す。第二世代の増殖型 HSV-1 (G207) は二重変異を有し、脳腫瘍に投与できるよう安全性を重視して世界で初めて臨床用に開発された。本研究の礎を築いた研究分担者藤堂具紀(東京大学医科学研究所先端がん治療分野・教授)は、治療原理、抗腫瘍効果の機序、他の治療法との併用効果、安全性などを解明した。藤堂らはその開発経験から、世界で初めて三重変異を有する第三世代遺伝子組換え HSV-1(G47)を作製することに成功した。

2. 研究の目的

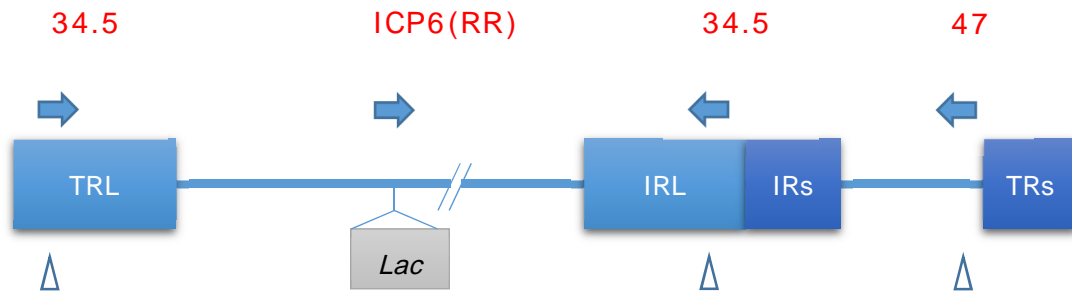
現在の分子生物学の画期的な進歩が医療分野に応用され、幾多の疾患の治療に遺伝子治療が応用されてきた。ウイルスの殺腫瘍に応用する試みは早くから注目されていたものの、その安全性の不安のため、臨床応用は困難とされてきた。しかしながら HSV-1 に関しては世界で初めて三重変異を有する第三世代遺伝子組換え HSV-1 (G47) を作製することに成功し、高い殺細胞効果を発揮しつつ、生体応用に十分な安全性を確保するに至った。一方、免疫チェックポイント阻害剤は本庶佑教授が平成30年10月、PD-1の発見および抗PD-1阻害剤のニボルマブ(オプジーボ®)がノーベル賞受賞に至った薬剤で、現時点では頭頸部腫瘍にも適応を有しており、一定の効果を示している。しかしながら、未反応症例もあり、さらなる研究が期待されている。本研究では腫瘍溶解ウイルス療法の効果を高めるため、ウイルスに対し免疫チェックポイント阻害剤を加えるという画期的な組み合わせを考案し、その創造性の高い治療法の臨床応用への実現性を検討する基礎研究である。

本研究の目的は臨床応用が迫っている腫瘍溶解ウイルス療法の治療効果を高めるため、既に臨床にて多用されつつある免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の治療効果を検討する研究である。

3. 研究の方法

動物実験で5-6週のBALB/c nu/nu 雌マウス(ヌードマウス)およびDBAマウスを使用する。マウスは日本エスエルシーから購入し、specific pathogen free (SPF) 環境下で飼育する。動物実験は「動物愛護および管理に関する法律」を遵守し行う。動物実験使用するウイルスの希釈には全て10%グリセロール添加PBSを使用する。腫瘍溶解ウイルスG47またはコントロール実験用ウイルス(H0-1)を用いる。プレリミナリーデータとしてBALB/cマウスでのG47の抗腫瘍効果、DBAマウスにおける免疫チェックポイント阻害剤(ニボルマブ)の抗腫瘍効果を得ている。本研究においては大項目として以下の結果を得ることを目的としている。

4. 研究成果



1. マウスに接種した腫瘍へのウイルスの抗腫瘍効果に対し、免疫チェックポイント阻害剤をウイルス投与前、ウイルス投与後に投与することで、抗腫瘍効果を増強しうる可能性が示唆された。
2. 前述で検討した条件において各リンパ節における免疫担当細胞 (CD4, CD8)、免疫チェックポイント阻害剤の局在知ることが示唆された。

<引用文献>

Uchihashi, T., Nakahara, H., Fukuhara, H., Iwai, M., Ito, H., Sugauchi, A., Tanaka, M., Kogo, M., Todo, T. Oncolytic herpes virus G47D injected into tongue cancer swiftly traffics in lymphatics and suppresses metastasis. Molecular Therapy Oncolytics 22, 388-398

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 Uchihashi Toshihiro, Nakahara Hirokazu, Fukuhara Hiroshi, Iwai Miwako, Ito Hirotaka, Sugauchi Akinari, Tanaka Minoru, Kogo Mikihiro, Todo Tomoki	4. 巻 22
2. 論文標題 Oncolytic herpes virus G47 injected into tongue cancer swiftly traffics in lymphatics and suppresses metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Oncolytics	6. 最初と最後の頁 388 ~ 398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2021.06.008	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 Yamada Shin-Ichi, Soutome Sakiko, Hasegawa Takumi, Tojyo Itaru, Nakahara Hirokazu, Kawakami Mao, Hirose Marina, Fujita Shigeyuki, Komori Takahide, Kirita Tadaaki, Shibuya Yasuyuki, Umeda Masahiro, Kurita Hiroshi	4. 巻 99
2. 論文標題 A multicenter retrospective investigation on the efficacy of perioperative oral management in cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e19129 ~ e19129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000019129	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 Iwata Eiji, Hasegawa Takumi, Yamada Shin-ichi, Kawashita Yumiko, Yoshimatsu Masako, Mizutani Tomomi, Nakahara Hirokazu, Mori Kazuyo, Shibuya Yasuyuki, Kurita Hiroshi, Komori Takahide	4. 巻 165
2. 論文標題 Effects of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia after lung resection: Multicenter retrospective study with propensity score matching analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1003 ~ 1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2018.11.020	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	八代 正和 (Yashi ro Masakazu) (60305638)	大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授 (24402)	
研究分担者	藤堂 具紀 (Todo Tomoki) (80272566)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	

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