

第1回 日本ウイルス療法学会学術集会

The 1st Annual Meeting of the Japan Society of Oncolytic Virus Therapy

2023年11月3日 金

会場 東京大学 安田講堂

会長 谷 憲三郎 東京大学定量生命科学研究所
ALA 先端医療学社会連携部門 特任教授

ウイルス療法の 黎明

—The dawn of oncolytic virus therapy—

<http://jsovt2023.umin.jp/>

プログラム・抄録集





Blood.
Essential to life, and to our work.

抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

薬価基準収載

ベスポンサ® 点滴静注用1mg

BESPONSA® Injection 1mg イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 毒薬 処方箋医薬品^(注)

注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品 毒薬 処方箋医薬品^(注) 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

マイロターゲット® 点滴静注用5mg

MYLOTARG® Injection 5mg

ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

抗CD20モノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

リツキシマブ

BS点滴静注 100mg・500mg「ファイザー」

RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 100mg・500mg [Pfizer]

リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2]製剤

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼインヒビター

薬価基準収載

ボシュリフ®錠 100mg

Bosulif® tablets ポスチニブ水和物錠

劇薬 処方箋医薬品^(注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

免疫抑制剤

薬価基準収載

アトガム® 点滴静注液 250mg

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン点滴静注液

ATGAM® Intravenous Infusion 250mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注) 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤 (プロテアソーム阻害剤)

薬価基準収載

ボルテゾミブ 注射用1mg「ファイザー」

ボルテゾミブ 注射用3mg「ファイザー」

注射用ボルテゾミブ Bortezomib for Injection 1mg・3mg [Pfizer]

毒薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

- 効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については、電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先:
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
<https://pfizerpro.jp/> (PfizerPro) にも製品関連情報を掲載

販売情報提供活動に関するご意見:
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

第1回 日本ウイルス療法学会学術集会

The 1st Annual Meeting of the Japan Society of Oncolytic
Virus Therapy

プログラム・抄録集

テーマ

ウイルス療法の黎明
—The dawn of oncolytic virus therapy—

会長：谷 憲三郎

東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門 特任教授

会 期：2023年11月3日（金）

会 場：東京大学 安田講堂

大会事務局：東京大学定量生命科学研究所
ALA 先端医療学社会連携部門
〒113-0032 東京都文京区弥生 1-1-1

連絡事務局：株式会社コンベックス
〒106-0041 東京都港区麻布台 1-11-9
TEL：03-3505-1600 FAX：03-3505-3366
E-mail：jsovt2023@convex.co.jp

一般社団法人 日本ウイルス療法学会

- 理事長：藤堂 具紀 東京大学医科学研究所 先端がん治療分野
- 副理事長：福原 浩 杏林大学医学部 泌尿器科
- 理事：青木 一教 国立がんセンター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター免疫創薬部門
- 池田 徳彦 東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野
- 奥山 隆平 信州大学医学部 皮膚科学
- 甲斐知恵子 東京大学生産技術研究所 感染症制御学部門
- 海堀 昌樹 関西医科大学 外科学講座
- 門脇 則光 香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学
- 小賤健一郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野
- 瀬戸 泰之 東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学
- 田中 実 東京大学医科学研究所 ウイルス療法開発寄付研究部門
- 谷 憲三朗 東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門
- 中村 貴史 鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座分子医学分野
- 監事：伊藤 博崇 東京大学医科学研究所 先端がん治療分野
- 田口 慧 東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学分野

(50音順敬称略)

- 発起人：青木 一教 国立がんセンター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター免疫創薬部門
- 池田 徳彦 東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野
- 石原聡一郎 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科・血管外科
- 内田 宏昭 東京薬科大学
- 岡崎 利彦 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部未来医療センター
- 奥山 隆平 信州大学医学部 皮膚科学
- 甲斐知恵子 東京大学生産技術研究所 感染症制御学部門
- 海堀 昌樹 関西医科大学 外科学講座
- 粕谷 英樹 名古屋大学大学院医学系研究科 癌免疫治療研究室
- 門脇 則光 香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学
- 久保 秀司 兵庫医科大学先端医学研究所 分子遺伝治療学部門
- 久米 春喜 東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学分野
- 小賤健一郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野
- 塩谷 彰浩 防衛医科大学校 耳鼻咽喉科学
- 島田 英昭 東邦大学大学院 消化器外科学講座

瀬戸 泰之 東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学
高橋 俊二 公益財団法人がん研究会有明病院 総合腫瘍科
田川 雅敏 千葉大学大学院医学研究院 遺伝子生化学
田中 晋 大阪大学大学院歯学研究科 口腔外科学系部門顎顔面口腔外科学講座
田中 実 東京大学医科学研究所 ウイルス療法開発寄付研究部門
谷 憲三朗 東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門
藤堂 具紀 東京大学医科学研究所 先端がん治療分野
中島 貴子 京都大学大学院医学研究科 早期医療開発学
中原 寛和 大阪公立大学大学院医学研究科
病態診断・生体機能管理医学講座歯科・口腔外科学
中村 貴史 鳥取大学医学部医学科ゲノム再生医学講座分子医学分野
中森 幹人 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 外科
西野 宏 自治医科大学医学部 耳鼻咽喉科学
福原 浩 杏林大学医学部 泌尿器科
藤城 光弘 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学
森 良之 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学第2講座 歯科口腔外科

一般社団法人日本ウイルス療法学会
Japan Society of Oncolytic Virus Therapy

〒106-0041

東京都港区麻布台1-11-9 BPR プレイス神谷町（株）コンベックス内

TEL : 03-3505-1610 E-mail : jsovt@convex.co.jp

URL : <https://jsovt.com/>

会長挨拶

第1回日本ウイルス療法学会学術集会

会長 谷 憲三朗

東京大学定量生命科学研究所
ALA 先端医療学社会連携部門 特任教授



この度、第1回日本ウイルス療法学会学術集会を2023年11月3日（金）に東京大学安田講堂にて開催させていただきます。

「ウイルス療法」はウイルスの機能を最大限に利用した新たな治療法として近年開発が進められてきており、がんの標準治療を根本から変える可能性のある革新的な治療法として、世界レベルで大きな注目を集めています。世界でさまざまなウイルスを用いたウイルス療法開発が加速化しており、我が国においても、国産のウイルス療法薬が悪性神経膠腫を適応症として2021年11月より販売開始されました。今後、基礎・臨床の領域で、ウイルス療法の知見や研究開発が発展し、近い将来、手術療法、薬物治療や放射線療法に並ぶ、がん治療の標準療法になるものと予想されます。そして必ずやウイルス療法で開発された基礎技術や臨床知見はがんのみならず他の多くの難病治療へも応用できるものと確信致します。ご承知のように Covid19 ワクチンの臨床開発において牛後に甘んじた我が国において、ウイルス療法関連の技術を早急に整備・発展させ臨床に展開することで、世界における熾烈な技術開発競争におけるリーダーシップをとりつつ、国際的な協力・協働体制を着実に確立していくことが急務と考えます。

このような背景から日本において本研究領域の更なる発展を使命として、2022年10月26日に一般社団法人「日本ウイルス療法学会」が設立されました。日本はウイルス療法開発において世界最先端の技術を育んできましたが、その臨床面での国際競争力をさらに高めるため、学・産・官・国民の連携・結束が必須であることは自明です。

そしてこのような状況の中、此の度「第1回日本ウイルス療法学会学術集会」を開催させていただく機会を得ましたことは、長年遺伝子治療研究に携わってまいりました小生に取りまして大変名誉なことでありますとともに、身の引き締まる思いでもございます。

本学会は社会のコロナ感染がまだ完全に癒えてはいない状況での開催が予想されますが、可能な限り会場にお集まりいただき、シンポジウム、特別講演を中心にプログラムを組ませて頂き本領域の最近の話題をご提供いただくとともに、本領域を今後牽引いただく若手の先生にポスターセッションの実施とともに、対面での活発なご議論を行っていただく場を提供させていただきたいと願っております。そして研究者の皆さんの熱い思いでコロナ感染も退散できるものと確信致しております。

日本におけるウイルス療法の今後の発展の第一歩として、「第1回日本ウイルス療法学会学術集会」への皆様のご参加を心よりお待ちしております。

理事長挨拶

一般社団法人 日本ウイルス療法学会
理事長 藤堂 具紀
東京大学医科学研究所 病院長



記念すべき第1回日本ウイルス療法学会学術集会が、谷憲三朗先生を会長として、東京大学安田講堂で開催されますこと、「嬉しい」という言葉だけでは到底表しきれない感激と感慨を感じております。まだヨチヨチ歩きの本学会の学術集会の会長を率先してお引き受け下さいました谷先生に深く感謝申し上げますと共に、大変なご苦勞を乗り越えて開催を実現させました谷先生および関係者の皆様には、心より敬意とお祝いを申し上げます。

一般社団法人日本ウイルス療法学会は、世界で初めての、がんのウイルス療法の専門学会として2022年10月に設立されました。全国30名のウイルス療法学に関わる先生方が発起人に加わり、うち13名が理事になって下さいました。アジアで初めて開催された第14回国際ウイルス療法カンファレンス（2022年10月軽井沢）にて、間野博行先生（国立がん研究センター研究所長）をお招きして設立記念講演会を開催し、学会発足の記者発表会を実施したことは、まだ記憶に新しいことと思います。

ご存じの通り、我が国では2021年に国産のウイルス療法薬が初めて、悪性神経膠腫を適応症として製造販売承認され、同年11月より販売開始となりました。先進国で承認された2つめのウイルス療法薬です。日本発のウイルス療法薬は他にも数多く臨床開発が進行中です。手術以外の標準治療は、これまで放射線治療と薬物療法に限られてきましたが、実用化に伴い、ウイルス療法が標準的ながんの治療選択肢となるのも、遠い先ではありません。今後は、がんの新しい治療モダリティとして、ウイルス療法が飛躍的に発展すると予想され、近い将来、がんの標準治療を根本から変えることになるでしょう。学術的にも、臨床と基礎の双方に渡って、ウイルス療法の知見や研究が加速的に進むと想定され、分野の垣根を越えて叡智を結集し、情報交換を行うことは、我が国のみならず世界のウイルス療法の発展と普及に寄与すると思われます。

日本はウイルス療法開発において世界最先端の技術を有しております。本学術集会では、ウイルス療法に関わる基礎・臨床の幅広い研究成果や知見が得られ、学・産・官・国民で活発な意見交換ができるものと、大きな期待でワクワクしております。

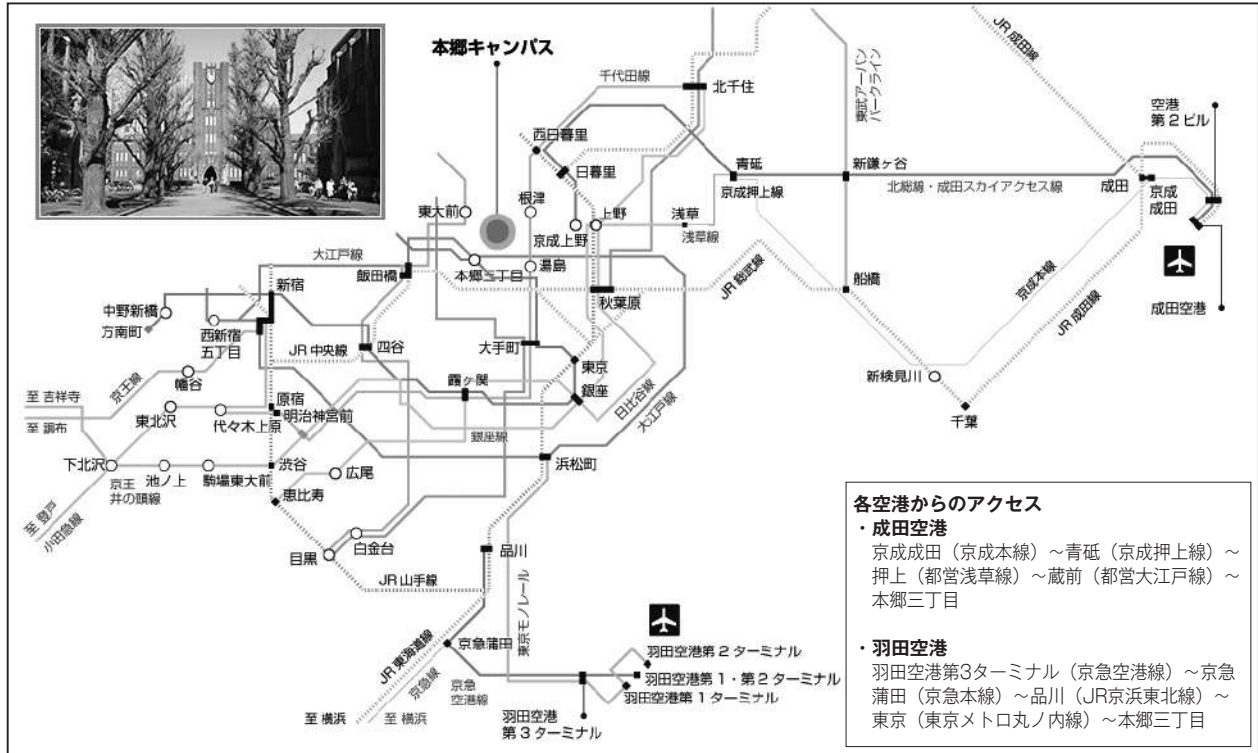
2023年9月

会場までのアクセス

東京大学 安田講堂

〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1

アクセス https://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/cam01_00_01_j.html



本郷地区キャンパスマップ



電車・バスでお越しになりたい場合 最寄り駅からのアクセス

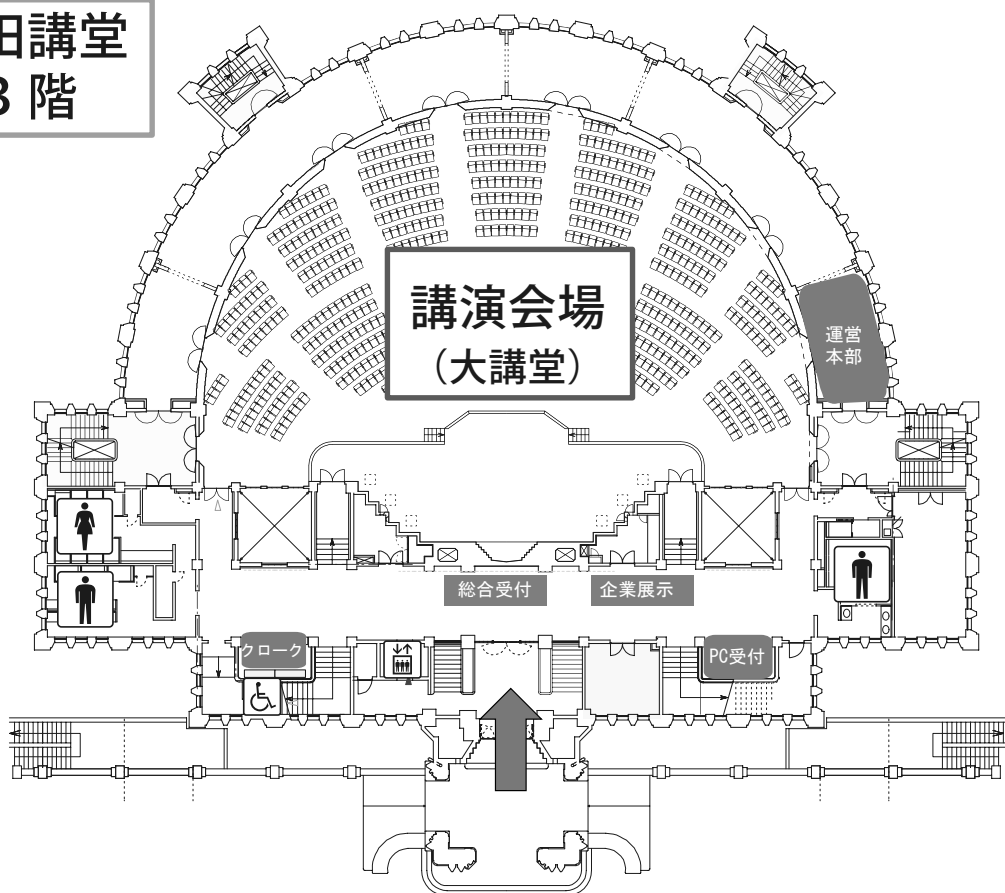
- ・本郷三丁目駅（地下鉄丸の内線）より徒歩8分
- ・本郷三丁目駅（地下鉄大江戸線）より徒歩6分
- ・湯島駅又は根津駅（地下鉄千代田線）より徒歩8分
- ・東大前駅（地下鉄南北線）より徒歩1分
- ・春日駅（地下鉄三田線）より徒歩10分

その他主要駅からのアクセス

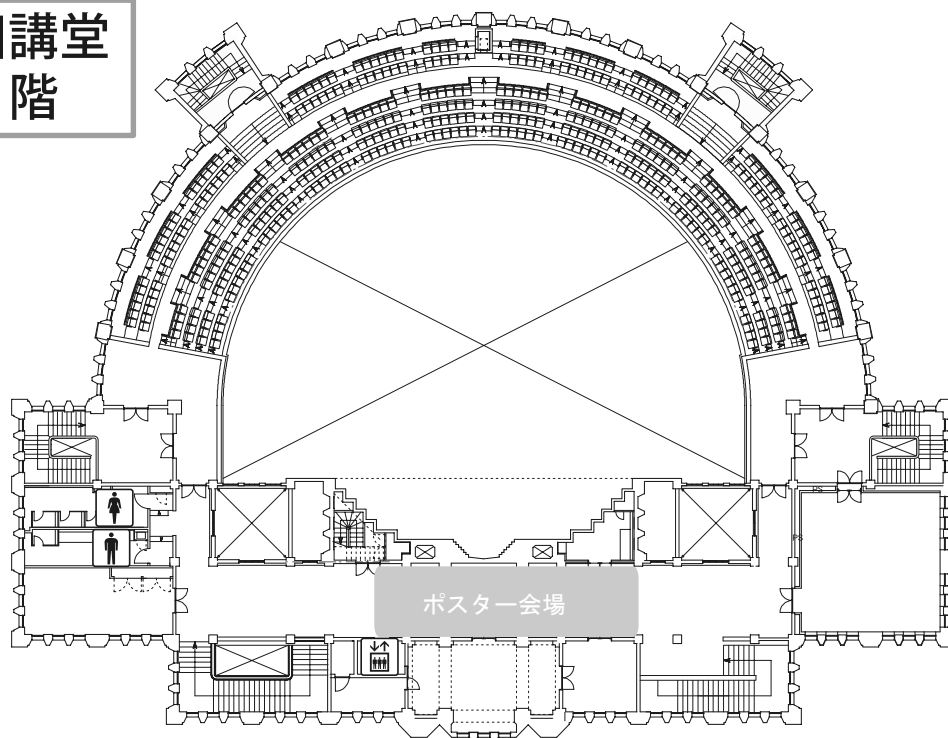
- ・御茶ノ水駅（JR中央線、総武線）
（地下鉄利用）丸の内線（池袋行）を利用し、本郷三丁目駅下車
（地下鉄利用）千代田線（取手方面行）を利用し、湯島駅又は根津駅下車
（都バス利用）茶51系統 駒込駅南口、又は東43系統 荒川土手操車所前行を利用し、東大（赤門前、正門前、農学部前バス停）下車
（学バス利用）学07系統 東大構内行を利用し、東大（龍岡門、病院前、構内バス停）下車
- ・上野駅（JR山手線等）
（学バス利用）学01系統 東大構内行を利用し、東大（龍岡門、病院前、構内バス停）下車
- ・御徒町駅（JR山手線等）
（都バス利用）都02系統 大塚駅前又は上69系統 小滝橋車庫前行を利用し、本郷三丁目駅下車
（都バス利用）都02系統 大塚駅前又は上69系統 小滝橋車庫前行を利用し、湯島四丁目下車

会場案内図

安田講堂 3階



安田講堂 4階



参加者の皆様へご案内

●開催形式

現地開催

会期：2023年11月3日（金）

会場：東京大学 安田講堂 3F

〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1

●当日の参加受付

受付場所・時間 3F ホワイエにて

11月3日（金）8：30～16：30

●参加登録費

カテゴリー	事前参加登録費	当日参加登録費
会員	10,000円	12,000円
非会員	22,000円	24,000円
学生（学生証提示）	5,000円	6,000円
企業関係者	30,000円	

※領収書はマイページよりダウンロードできます。

※当日参加受付は現金決済のみとさせていただきます。会場にて上記の当日参加登録費をお納めください。

●学会入会手続き

会期中ホワイエに日本ウイルス療法学会事務局の受付を設置いたします。年会費・新入会・住所変更の手続きを行っておりますのでご利用ください。会期前に入会希望の方は、下記にご連絡いただきますようお願いいたします。

【一般社団法人 日本ウイルス療法学会 事務局】

〒106-0041 東京都港区麻布台1-11-9 BPR プレイス神谷町（株）コンベックス内

TEL：03-3505-1610 E-mail：jsovt@convex.co.jp

一般社団法人日本ウイルス療法学会 ホームページ <https://jsovt.com/>

●参加登録

事前参加登録を済ませた方は、事前参加受付にて参加章を受け取り入場してください。

当日参加登録の方は、上記「当日参加登録費」を参加登録受付にてお納めください。領収書付き参加章をお渡します。

会場内では参加章は必ず着用して下さい。

【プログラム・抄録集】

参加証と一緒に1部お渡しします。

プログラム・抄録集は¥3,000にてご購入いただけます。

【クローク】

会場3F ホワイエに設置しています。

8：30～18：30

なお、貴重品・PC などはお預かりできません。予めご了承ください。

【企業展示】

企業展示は口演会場前ホワイエに設けております。

【学会賞に関しまして】

一般演題（口演・ポスター）の中から、学会賞（各1題）を選出し、閉会式で発表・表彰いたします。

【その他】

- ・会場内でのスライドによる呼び出しはいたしません。
- ・ご来場の際は、できるだけ公共の交通機関をご利用ください。
- ・会場内では携帯電話はマナーモードにしてください、通話をご遠慮ください。
- ・発表者や事務局の許可が無い撮影・録画・録音をご遠慮ください。
- ・食事はランチョンセミナー終了後、お弁当を配布致します。会場内は飲食厳禁です。詳細は当日ご案内いたします。数に限りがありますので、予めご了承下さい

座長・演者の皆様へのご案内

1. 演発表の座長のみなさまへ

- ・講演会場では、担当セッションの開始20分前には会場右手前方にてお待ち下さい。
- ・進行は、各プログラムで定められた時間を厳守して下さい。

2. 発表者へのご案内

1. 口演発表の皆様へ

1) 発表形式

口演発表はPCによる発表のみとさせていただきます。スクリーンは1面です。スライドは16：9の比率です。舞台上に、モニター・マウス・キーボードをご用意しておりますので、発表者ご自身でスライド操作を行って下さい。

2) 発表言語

口演は日本語または英語でお願いいたします。
発表者は会場左手前方の席に着席をお願い致します。

3) 口演時間

時間厳守でお願い致します。
シンポジウム・共催セミナーは事前にお伝えした通りです。
・プレナリーセッション：発表8分、質疑4分
・一般演題（口演）：発表6分、質疑2分
・ポスターセッション：13：20～13：50でポスター前に立ち質疑応答をお願い致します。

3. PC 受付

3F ホワイエ 8：30～17：00

4. 発表データの受付

- 1) 発表の約30分前までに、PC 受付にて、受付・試写をお済ませ下さい。
- 2) 動画の再生、音声の出力はPC センターにてお申し付けください。
- 3) 発表データは、USB フラッシュメモリでご持参ください。プレゼンテーションに動画などを含まれる方

は、バックアップとしてご自身の PC をご持参いただくことをお勧めします。Mac で PPT をお作りの方は、バックアップとしてご自身の PC をお持ちください。

- 4) 使用 OS は Windows です。
- 5) 使用アプリケーションは Microsoft PowerPoint です。対応解像度は Full HD (1920 × 1080) となります。アスペクト比は 16 : 9 のワイドサイズとなります。
- 6) 発表データは、USB フラッシュメモリで最新のウイルスチェックを済ませたものをご持参ください。
- 7) 文字フォントは Windows 版 Microsoft PowerPoint に標準装備されたものをご使用ください。
日本語：MS ゴシック / MSP ゴシック / MS 明朝 / MSP 明朝
英語：Times New Roman / Arial / Arial Black / Arial Narrow / Century / Century Gothic / Courier New / Georgia
※上記以外のフォントを使用した場合、文字・段落ずれ、文字化け、表示されないなどのトラブルが発生する可能性があります。
- 8) 保存した発表データは、ご自身のパソコン以外でも文字化け等が無く、データを読み込めるか事前にご確認下さい。
- 9) 発表者ツールの使用はご遠慮ください。原稿が必要な場合はあらかじめ印刷するなどしてご準備をお願いいたします。
- 10) 発表データは、学会が用意するサーバーにいったんコピーいたしますが、学会終了後、事務局が責任をもって消去いたします。

<メディアを持参される場合>

- 1) 発表データは Windows のみとなります。USB フラッシュメモリに保存して PC 受付にお持ち下さい。(Mac の方は PC 持ち込みをお願いいたします。)

<PC 本体をお持ち込まれる場合>

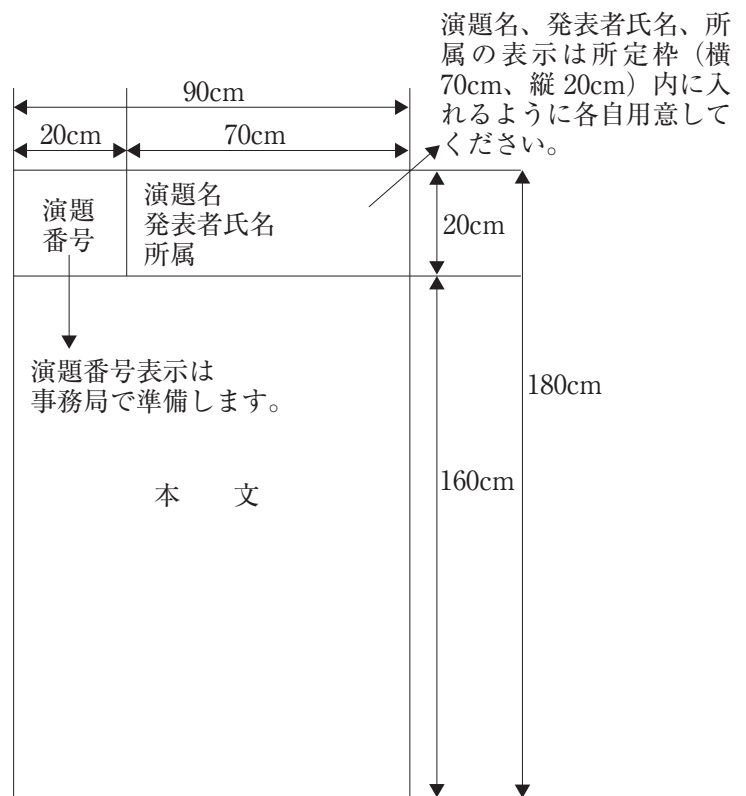
- 1) AC アダプターをお忘れなくご持参下さい。
- 2) 学会でご準備する接続ケーブルの端子は HDMI です。
- 3) 発表者ツールの使用はご遠慮ください。原稿が必要な場合はあらかじめ印刷するなどしてご準備をお願いいたします。
- 4) 演台上にはモニター、キーボード、マウスをご用意いたします。
- 5) スクリーンセーバー、省電力設定、起動時のパスワード設定は事前に解除しておいてください。
- 6) PC 本体のモニター出力に関する設定を変更させて頂く場合がありますのでご了承ください。
- 7) 万が一に備え、バックアップ用として USB フラッシュメモリにデータを保存し、ご持参ください。

5. ポスターセッション

- 1) ポスター会場は4階ロビーです。
- 2) ポスター番号を掲示したポスターパネルをご用意いたします。ご自身のポスター番号のパネルに貼付してください。
- 3) ポスターセッション (13:20~13:50) では、ご自身のポスター前に立って質疑応答を行ってください。
- 4) 演題名、発表者名、所属の表示 (幅70cm ×高さ20cm) は、各自でご準備ください。掲示に必要な押しピンは事務局で用意いたします。

- ・ポスター貼付時間：8:30~10:00
- ・ポスター撤去時間：15:30~17:00

※時間内に撤去されなかったポスターは
運営事務局にて破棄いたしますので、
予めご了承ください。



日程表

	3階 安田講堂	3階 ホワイエ	4階 ホワイエ	
8:00				
	8:30~ 参加受付	8:30~17:00 企業展示	8:30~10:00 ポスター貼付	
9:00	8:50~ 開会式			
	9:00~11:40		ポスター閲覧	
10:00	国際シンポジウム Basic and clinical development of new oncolytic viruses 座長：Takafumi Nakamura、Hiroshi Fukuhara 演者：Takafumi Nakamura、Chae-Ok Yun、Chieko Kai、 Kah-Whye Peng、Hiroshi Fukuhara、 Noriyuki Kasahara			
11:00				
12:00	11:50~12:50 ランチョンセミナー 座長：奥山 隆平 演者：清水 晶 共催：サノフィ株式会社			
13:00	13:00~13:20 総会 司会：谷 憲三朗		演者：中川 萌 須河内昭成 中武 大夢 Mohamed Abdelmoneim 佐々木賢一 坂田 義詞 森藤可南子 曾田 泰 内橋 俊大 田口 慧 藤幸 知子 秋元 颯門 福田(園田)絵観子 坂下 裕紀 岩井美和子	13:20~13:50 ポスターセッション
14:00	13:50~14:10 会長講演 座長：藤堂 具紀 演者：谷 憲三朗			ポスター閲覧
	14:10~14:30 理事長講演 座長：谷 憲三朗 演者：藤堂 具紀			
15:00	14:40~15:40 スポンサーセミナー 座長：門脇 則光 演者：山岸 誠 共催：第一三共株式会社			
16:00	15:50~16:30 一般口演1 座長：粕谷 英樹、小賤健一郎 演者：山田 友春、Patricia Angela Sibal、西川路祐那、Mona Alhussein Aboalela、伊藤 博崇	15:30~17:00 ポスター撤去		
17:00	16:30~17:10 一般口演2 座長：伊藤 博崇、久保 秀司 演者：鈴木 拓真、久保 秀司、福原 浩、宮本 将平、竹島 雄太			
18:00	17:20~18:20 プレナリーセッション 座長：田川 雅敏、田中 実 演者：奥山 隆平、中武 大夢、田中 実、鈴木 拓真、内田 俊平			
	18:20~ 閉会式			
19:00				

プログラム



2023年11月3日 (金)

3階 安田講堂

8:50~

開会の辞

谷 憲三朗

第1回日本ウイルス療法学会学術集会

9:00~11:40

インターナショナルシンポジウム

Basic and clinical development of new oncolytic viruses

座長: Takafumi Nakamura Faculty of Medicine Tottori University Division of Genomic
Medicine

Hiroshi Fukuhara Kyorin University Hospital Urology

IS-1 Next-generation vaccinia viral platform for oncolytic virotherapy

○Takafumi Nakamura

Division of genomic Medicine

Department of Genomic Medicine and Regenerative Therapeutics

School of Medicine, Tottori University Faculty of Medicine

IS-2 Potentiating oncolytic adenovirus using nanomaterial-based delivery systems

○Chae-Ok Yun

Department of Bioengineering, College of Engineering, Hanyang University

IS-3 An oncolytic recombinant measles virus, rMV-SLAMblind, is a promising candidate for cancer therapy

○Chieko Kai

Institute of Industrial Science, The University of Tokyo

IS-4 Oncolytic VSV virotherapy as an immunotherapeutic approach in hematologic malignancies

○Kah-Whye Peng

Department of Oncology and The Virus and Gene Therapy Toxicology and Pharmacology
Service Lab at Mayo Clinic

IS-5 Oncolytic virus therapy using G47 Δ for patients with prostate cancer

○Hiroshi Fukuhara

Department of Urology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

IS-6 Retroviral Replicating Vectors for Gene Therapy and Immunotherapy of Cancer: From Bench to Bedside and Back Again

○Noriyuki Kasahara

Departments of Neurological Surgery and Radiation Oncology University of California, San Francisco (UCSF)

11:50~12:50

ランチョンセミナー

座長：奥山 隆平 信州大学医学部 皮膚科学教室

LS 「ヒト乳頭腫ウイルスによるイボと皮膚癌」

～ HPV タイプ、皮膚免疫応答、感染部位の重要性～

○清水 晶

金沢医科大学皮膚科学講座

共催：サノフィ株式会社

13:00~13:20

総会

司会：谷 憲三郎 第1回日本ウイルス療法学会学術集会 会長

13:50~14:10

会長講演

座長：藤堂 具紀 東京大学医科学研究所先端がん治療分野

PL コクサッキーウイルスを用いた新規ウイルス療法の開発

○谷 憲三郎

東京大学定量生命科学研究所

14:10~14:30

理事長講演

座長：谷 憲三郎 東京大学定量生命科学研究所

CL 世界に発信する日本発ウイルス療法

○藤堂 具紀

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

14:40~15:40

スポンサードセミナー

座長：門脇 則光 香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学

SS HTLV-1感染症におけるエピゲノム異常と新たな治療薬開発

○山岸 誠

東京大学大学院 新領域創成科学研究所 メディカル情報生命専攻 感染症ゲノム腫瘍学分野

共催：第一三共株式会社

一般口演1

座長：粕谷 英樹 名古屋大学大学院医学系研究科癌免疫治療研究室
小賤健一郎 鹿児島大学遺伝子治療・再生医学分野

O1-1 肝細胞癌・膵癌に対する、がん治療用ウイルス G47Δを用いた新規免疫複合療法の開発

○山田 友春¹⁾、建石 良介¹⁾、岩井美和子²⁾、田中 実²⁾、藤堂 具紀²⁾

1) 東京大学医学部附属病院消化器内科、2) 東京大学医科学研究所先端がん治療分野

O1-2 Combination Therapy of HSV-1 based Oncolytic Virotherapy with STING activator 2'3'-cGAMP Synergistically Amplifies Systemic Anti-Tumor Immunity

○Patricia Angela Sibal^{1,2)}、Shigeru Matsumura¹⁾、Itzel Bustos-Villalobos¹⁾、
Mohamed abdelmoneim^{1,2,4)}、Mona Alhussein Aboalela^{1,2,4)}、Yoshinori Naoe¹⁾、
Maki Tanaka⁵⁾、Hideki Kasuya¹⁾

1) Cancer Immune Therapy Research Center, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.
2) Department of Surgery II, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan.
3) Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.
4) Medical Microbiology and Immunology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt. 5) Takara Bio Inc., Kusatsu, Shiga, Japan

O1-3 腫瘍溶解性ウイルス・免疫療法における至適プロモーターによる免疫遺伝子の発現制御の重要性

○西川路侑耶¹⁾、川上 広高^{1,2)}、小浜 祐行¹⁾、松田恵理子¹⁾、三井 薫^{1,3,4)}、渡邊 真季¹⁾、
小賤健一郎^{1,3,4,5)}

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学、
2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 整形外科、
3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 付属南九州先端医療開発センター、
4) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 革新的治療開発研究センター、
5) 鹿児島大学病院 探索的医療開発センター

O1-4 Combination therapy of chimeric antigen receptor T cell therapy and an HSV-1-based oncolytic virus expressing the tumor antigen for the CAR T cells.

○Mona Alhussein Aboalela^{1,2,3)}、Mohamed abdelmoneim^{1,2,4)}、Yoshinori Naoe¹⁾、
Shigeru Matsumura¹⁾、Patricia Angela Sibal¹⁾、Hideki Kasuya¹⁾

1) Cancer Immune Therapy Research Center, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.
2) Department of Surgery II, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan.
3) Medical Microbiology and Immunology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Egypt.
4) Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

O1-5 抗 VEGF 抗体発現型単純ヘルペスウイルス I 型の臨床開発

○伊藤 博崇、岩井美和子、藤堂 具紀
東京大学医科学研究所 先端がん治療分野

16:30~17:10

一般口演2

座長：伊藤 博崇 東京大学医科学研究所先端がん治療分野
久保 秀司 兵庫医科大学先端医学研究所分子遺伝治療学部門

O2-1 多核巨細胞形成型腫瘍溶解性 HSV の感染拡大はがん細胞と非がん細胞の融合により誘導される細胞死によって抑制される

○鈴木 拓真、内田 宏昭
東京薬科大学

O2-2 播種性がん治療を目指した増殖型レトロウイルスベクター新規輸送法の開発

○久保 秀司¹⁾、竹内 雄哉^{1,2)}、小川 奈桜^{1,2)}、笠原 典之³⁾、福田(園田)絵観子¹⁾
1) 兵庫医科大学 先端医学研究所 分子遺伝治療学部門、2) 関西学院大学 理工学部 生命医化学科、
3) カリフォルニア大学サンフランシスコ校 脳神経外科学・放射線腫瘍学部門

O2-3 がん治療用ヘルペスウイルスの IL-12 武装における融合タンパク発現型の優位性—サブユニット共発現型との比較

○福原 浩²⁾、佐藤ゆずり¹⁾、侯 劍剛¹⁾、岩井美和子¹⁾、藤堂 具紀¹⁾
1) 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、2) 杏林大学 医学部 泌尿器科

O2-4 免疫刺激性遺伝子改変コクサッキーウイルス療法の開発

○宮本 将平¹⁾、相良 京²⁾、伊藤 駿²⁾、坂下 裕紀¹⁾、小林由紀子¹⁾、秋山 徹³⁾、
谷 憲三朗²⁾、村橋 睦了¹⁾
1) 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 悪性腫瘍治療研究部、
2) 東京大学 定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門、
3) 東京大学 定量生命科学研究所 分子病態情報学社会連携研究部門

O2-5 組織特異的遺伝子制御を有する前立腺がん治療用 HSV-1 の治療効果増強

○竹島 雄太¹⁾、福原 浩²⁾、藤堂 具紀¹⁾
1) 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、2) 杏林大学医学部附属病院 泌尿器科

プレナリーセッション

座長：田川 雅敏 千葉大学大学院医学研究院 遺伝子生化学
田中 実 東京大学医科学研究所ウイルス療法開発分野

PS-1 IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的なウイルス免疫療法の開発

○奥山 隆平¹⁾、松本 和彦²⁾、古賀 弘志¹⁾、中村 謙太¹⁾、芦田 敦子²⁾、田中 実³⁾、
藤堂 具紀³⁾

1) 信州大学 医学部 皮膚科、2) 信州大学 医学部附属病院 臨床研究支援センター、
3) 東京大学 医科学研究所 先端がん治療分野

PS-2 細胞融合と免疫活性化遺伝子の相乗効果による新たな腫瘍溶解性ワクシニアウイルス療法の開発

○中武 大夢、飼鶴丸恵美、桑野 望、黒崎 創、中村 貴史
鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 ゲノム医療学分野

PS-3 残存・再発膠芽腫例における G47Δウイルス療法の効果要因の検討

○田中 実、伊藤 博崇、藤堂 具紀
東京大学医科学研究所 先端がん治療分野

PS-4 受容体標的化腫瘍溶解性 HSV (RR-oHSV) への syn 変異の導入による抗腫瘍効果の増強

○鈴木 拓真¹⁾、田原 秀晃²⁾、内田 宏昭¹⁾
1) 東京薬科大学、2) 大阪国際がんセンター

PS-5 がん治療用 HSV-1の効果発現に重要な樹状細胞サブセット

○内田 俊平¹⁾、内田 俊平¹⁾、瀬谷 司²⁾、審良 静男³⁾、佐藤 克明⁴⁾、改正 恒康⁵⁾、
福井竜太郎⁶⁾、三宅 健介⁶⁾、藤堂 具紀⁷⁾、門脇 則光¹⁾

1) 香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学、2) 青森大学 青森ねぶた健康研究所、
3) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター、4) 宮崎大学医学部 感染症学講座 免疫学分野、
5) 和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部、
6) 東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野、
7) 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

2023年11月3日 (金)

4階 ホワイエ

13:20~13:50

ポスターセッション

PO-1 間質の制御による難治性膵臓がんの治療を目指した新たな腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの開発

○中川 萌¹⁾、中武 大夢¹⁾、黒崎 創¹⁾、高橋 真美²⁾、中村 貴史¹⁾

1) 鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 ゲノム医療学分野、

2) 国立がん研究センター 研究所 動物実験施設

PO-2 マウス舌癌頸部リンパ節転移巣に対する可溶性 B7-1発現型がん治療用単純ヘルペスウイルス I 型の治療効果の検討

○須河内昭成^{1,2)}、内橋 俊大¹⁾、伊藤 博崇³⁾、栗岡 恭子¹⁾、岩井美和子³⁾、田中 実³⁾、
田中 晋¹⁾、福原 浩⁴⁾、藤堂 具紀³⁾

1) 大阪大学大学院歯学研究所 顎顔面口腔外科学講座、2) 大阪大学医学部附属病院 歯科治療室、

3) 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、4) 杏林大学医学部 泌尿器科学講座

PO-3 腫瘍溶解性ウイルスの抗がん効果を最大限引き出す細胞融合作用とその強化のための併用療法

○中武 大夢、黒崎 創、中村 貴史

鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 ゲノム医療学分野

PO-4 Metformin and the oncolytic HSV C-REV combination promote antitumor efficacy in a bilateral pancreatic cell cancer subcutaneous model

○Mohamed Abdelmoneim^{1,2,3)}、Mona Alhoussein Aboalela^{1,2,4)}、Ibrahim Ragab Eissa^{1,2)}、
Yoshinori Naoe¹⁾、Shigeru Matsumura¹⁾、Patricia Angela Sibal¹⁾、
Itzel Bustos-Villalobos¹⁾、Maki Tanaka⁵⁾、Yasuhiro Kodera²⁾、Hideki Kasuya¹⁾

1) Cancer Immune Therapy Research Center, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

2) Department of Surgery II, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan.

3) Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

4) Medical Microbiology and Immunology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

5) Takara Bio Inc., Kusatsu, Shiga, Japan

PO-5 腎細胞がんに対する抗がんヘルペス G47Δと免疫チェックポイント阻害薬の併用

○佐々木賢一^{1,2)}、竹島 雄太^{1,2)}、岩井美和子¹⁾、福原 浩³⁾、久米 春喜²⁾、藤堂 具紀¹⁾

1) 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、

2) 東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学、3) 杏林大学医学部 泌尿器科

PO-6 肺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法

○坂田 義詞、岩井美和子、藤堂 具紀

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

PO-7 腫瘍溶解性組換え麻疹ウイルス癌治療における免疫反応の治療効率への影響

○森藤可南子、藤幸 知子、佐藤 宏樹、米田美佐子、甲斐知恵子

東京大学生産技術研究所

PO-8 Coxsackievirus A11はヒト非小細胞肺癌を完全退縮させる腫瘍溶解性ウイルス療法である

○曾田 泰¹⁾、井上 博之²⁾、宮本 将平³⁾、伊藤 駿¹⁾、坂本 旭¹⁾、谷 憲三朗¹⁾

1) 東京大学 定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門、2) 福岡大学 医学部 呼吸器内科学、
3) 慈恵医科大学 総合医科学研究センター 悪性腫瘍治療研究部

PO-9 第三世代がん治療用 HSV-1を用いた、マウス口腔扁平上皮癌骨浸潤モデルにおける骨浸潤抑制効果の検討

○内橋 俊大¹⁾、須河内昭成¹⁾、松田 拓馬¹⁾、犬伏 俊博²⁾、栗岡 恭子¹⁾、笠原 駿¹⁾、
伊藤 博崇³⁾、田中 晋¹⁾、藤堂 具紀³⁾

1) 大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座、2) 大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔矯正学教室、
3) 東京大学医科学研究所先端がん治療分野

PO-10 患者由来肉腫細胞に対する第三世代がん治療用 HSV-1の効果の検討

○田口 慧¹⁾、福原 浩²⁾、内藤 晶裕¹⁾、齋藤 愛穂¹⁾、小山理恵子³⁾、久米 春喜¹⁾、
近藤 格³⁾、藤堂 具紀⁴⁾

1) 東京大学医学部 泌尿器科、2) 杏林大学医学部 泌尿器科、
3) 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野、4) 東京大学医科学研究所 先端がん治療分野

PO-11 改変型腫瘍溶解性麻疹ウイルス, rMV-SLAMblind-deltaV, の抗腫瘍効果

○藤幸 知子¹⁾、米田美佐子¹⁾、雨貝 陽介²⁾、池田 房子¹⁾、南波 千春¹⁾、森藤可南子¹⁾、
佐藤 宏樹¹⁾、甲斐知恵子¹⁾

1) 東京大学生産技術研究所、2) 東京大学医科学研究所

PO-12 犬原発性肺癌細胞に対する組換え麻疹ウイルスの抗腫瘍効果

○秋元 颯門²⁾、田村 啓³⁾、藤幸 知子¹⁾、森藤可南子¹⁾、飯塚 恵悟³⁾、佐藤 宏樹¹⁾、
浅野 和之³⁾、甲斐知恵子¹⁾、米田美佐子²⁾

1) 東京大学生産技術研究所人間・社会系部門、2) 東京大学生産技術研究所機械・生体系部門、
3) 日本大学生物資源学部獣医学科獣医外科学研究室

PO-13 増殖型レトロウイルスベクターを用いたイヌ悪性腫瘍に対する細胞死誘導型
がんウイルス療法

○福田(園田)絵観子¹⁾、竇田 徹²⁾、野口 俊助³⁾、笠原 典之⁴⁾、久保 秀司¹⁾

- 1) 兵庫医科大学 先端医学研究所 分子遺伝治療学部門、2) 神戸薬科大学 機能性分子化学研究室、
- 3) 大阪公立大学大学院 獣医学研究科 獣医放射線学研究グループ、
- 4) カリフォルニア大・サンフランシスコ校・脳神経外科学・放射線腫瘍学

PO-14 胃癌に対するコクサッキーウイルス B 群3型を用いたウイルス療法の開発

○坂下 裕紀¹⁾、宮本 将平¹⁾、小林由紀子¹⁾、相良 京²⁾、伊藤 駿²⁾、谷 憲三朗²⁾、
村橋 睦了¹⁾

- 1) 東京慈恵会医科大学 悪性腫瘍治療研究部、
- 2) 東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門

PO-15 免疫チェックポイント阻害抗体発現型抗がんヘルペスウイルスの開発

○岩井美和子、藤堂 具紀

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

抄 録



○谷 憲三朗

東京大学定量生命科学研究所

「ウイルス療法」はウイルスの機能を最大限に利用した新たな治療法として近年開発が進められてきており、がんの標準治療を根本から変える可能性のある革新的な治療法として、世界レベルで大きな注目を集めている。様々なウイルスを用いたウイルス療法開発が加速化しており、1995年に欧州医薬品庁は talimogene laherparepvec を切除不能な悪性黒色腫に対して承認した。我が国においても、2021年に医薬品医療機器総合機構は国産のウイルス療法薬・テセルパツレブを悪性神経膠腫に対して承認した。今後、基礎・臨床の領域で、ウイルス療法の知見や研究開発がさらに発展し、近い将来、手術療法、薬物治療や放射線療法に並ぶ、がん治療の標準療法になるものと強く期待されている。このような背景の中、われわれはこれまでコクサッキーウイルスに注目し、その臨床展開を図るべく非臨床試験をおこなってきた。コクサッキーウイルスはピコルナウイルス科エンテロウイルス属に属する、エンベロープを持たない直鎖1本鎖プラス鎖RNAウイルスである。コクサッキーウイルスはA群とB群に分かれ両群に共通する感染時兆候として非特異的発熱性疾患、発疹、上気道炎に加え、ウイルス性髄膜炎などを起こすこともある。我々は国立感染症研究所との共同研究として38種類のエンテロウイルス株の供与を受け、新たな癌に対するウイルス療法開発のシーズとしての検討を、12種類のヒト癌細胞株を用いてまずおこなった。その結果としてコクサッキーウイルス A11と B3が強い抗腫瘍効果を示すことがわかった。本講演ではこれらのウイルスの臨床応用に向けたこれまでの我々の開発研究成果について報告させていただくとともに、その臨床応用に向けての問題点についてもご紹介させていただく。種々のウイルス療法の開発により、永続性のある癌治療法の開発が可能であると考えられる。

○藤堂 具紀

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

我々は、単純ヘルペスウイルスI型 (HSV-1) を用い、安全に応用できるがん治療用 HSV-1 の臨床開発を進めている。特に、三重変異を有する第三世代のがん治療用 HSV-1 (G47 Δ) は、がん細胞に限ってウイルスがよく増えるように改良され、がん幹細胞をも効率良く殺し、抗がん免疫をより強く惹起することから、既存のがん治療用 HSV-1 に比べて安全性と治療効果が格段に向上した。

First-in-human 試験は、膠芽腫を対象として、世界に先駆けて2009年より5年間実施され、その後第II相試験が医師主導治験として2015年から2020年まで実施された。高い治療成績が得られる一方、G47Δの副作用は限定的であったため、医師主導治験を pivotal study として2020年12月に製造販売承認申請がなされ、2021年6月に日本初、また悪性神経膠腫を対象としたものとしては世界初のウイルス療法製品が承認された (条件及び期限付)。手術を伴う6回の脳腫瘍内投与が可能且つ有効であることは、皆保険制度の日本だからこそ実証できた。今後、可及的速やかに全ての固形がん G47 Δ の適応を拡大することを目指す。

我々はさらに、G47 Δ のゲノムの中に任意の遺伝子を組み込んで、付加的な抗がん機能を発揮するがん治療用 HSV-1 を作製する技術を有する。ヒトインターロイキン12発現型がん治療用 HSV-1 を用いて、悪性黒色腫を対象にした第I/II相医師主導治験を進めている。他にもさまざまな機能付加型がん治療用 HSV-1 の開発を行っており、更なる展開を目指す。

日本発のウイルス療法は、異なるウイルスを用いて、少なくない数の臨床開発が進んでおり、技術的にも世界をリードしている。ウイルス療法開発は、がん医療に革命をもたらすのみならず、日本の産業としての発展が期待される。

Next-generation vaccinia viral platform for oncolytic virotherapy

○Takahumi Nakamura

Division of genomic Medicine

Department of Genomic Medicine and Regenerative Therapeutics

School of Medicine, Tottori University Faculty of Medicine

Vaccinia virus, once widely used for smallpox vaccine, has been genetically engineered and used as an oncolytic virus for cancer virotherapy. The therapeutic index is successfully enhanced by stricter tumor-specific viral replication, stronger oncolytic potency, and optimized induction of antitumor immunity. Two viral proteins VGF and O1 contribute to viral replication and spread by activation of EGFR-dependent MAPK/ERK pathway. VGF- and O1-deleted vaccinia virus (MDRVV) inhibited pathogenic viral replication in normal cells without impairing therapeutic replication in tumor cells. Recently, fusogenic vaccinia virus (FUVAC) was discovered during plaque purification of the MDRVV. Whole-genome sequencing identified that FUVAC has a nonsense mutation in the viral gene K2L, in addition to double deletions of VGF and O1L. FUVAC exerted more potent antitumor immune responses by modulating the tumor microenvironment than non-fusogenic vaccinia virus MDRVV. Furthermore, simultaneous expression of immune-modulating genes in FUVAC augmented the antitumor activity via inducing potent and durable antitumor immune responses following viral oncolysis. Single-cell analysis of tumor microenvironment revealed new insight to therapeutic response of the armed FUVAC. Taken together, the combined properties of next-generation oncolytic vaccinia virus have the potential to overcome oncolytic virus-resistant tumors which limit the clinical benefits due to tumor heterogeneity and the complexity of tumor microenvironment.

Potentiating oncolytic adenovirus using nanomaterial-based delivery systems

○Chae-Ok Yun

Department of Bioengineering, College of Engineering, Hanyang University

Clinical development of oncolytic adenovirus (oAd) has surged recently, and considerable progress has been achieved. Still, there is margin for further innovations to maximize the therapeutic benefits of oAd. To this end, nanomaterial-based delivery systems has the potential to improve the effectiveness and safety profiles of oncolytic virotherapy, since nanohybrid system can exert complex and diverse functionalities that are difficult to achieve using either biological or synthetic system alone. Nanomaterials enable either locally or systemically administered oAd to evade host immune recognition, prolong blood retention, enhance antitumor activity, and restrict nonspecific shedding to normal tissues. For local delivery, magnetic nanoparticle-based oAd system show high level of accumulation and prolonged biological activity in tumor tissues. Similarly, systemic delivery of oAd using nanomaterials has been shown to exhibit promising pharmacokinetics and biodistribution profiles. Collectively, nanomaterial-based oAd delivery systems have shown promising safety and efficacy profiles over conventional oncolytic virotherapy, making them promising candidates for future clinical trials.

An oncolytic recombinant measles virus, rMV-SLAMblind, is a promising candidate for cancer therapy

○Chieko Kai¹⁾、Tomoko Fujiyuki¹⁾、Kanako Moritoh¹⁾、Shunji Takahashi²⁾、Kenji Nakano²⁾、Fumitaka Nagamura³⁾、Hiroki Sato¹⁾、Misako Yoneda¹⁾

1) Institute of Industrial Science, The University of Tokyo

2) Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research

3) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

An oncolytic recombinant measles virus for cancer therapy (rMV-SLAMblind), that we previously generated from a wild-type measles virus by introducing genetical modification, is unable to use SLAM as its principal receptor and thus lost the MV pathogenicity. It infects cancer cells via Nectin-4 and kills them, and therefore target the Nectin-4 expressing tumors. Nectin-4 is known as a tumor marker that is highly expressed in various types of cancers, particularly malignant tumors. We have demonstrated its in vitro oncolytic activities and significant anti-tumor effects against various types of tumors in xenograft mouse models (Gene Therapy 2012, Oncotarget 2015, Scientific Reports 2016, Cancer Science 2016, Mol Ther Oncolytics, 2020). Its anti-tumor effect was the most pronounced in breast and lung cancers. In safety-tox studies using experimental healthy beagles and monkeys, rMV-SLAMblind neither caused measles-like symptoms nor proliferated in any organ, demonstrating its safety. It was also clarified that the therapy with rMV-SLAMblind has an ability to induce anti-tumor cell-mediated immunity by using immunocompetent mouse models. Therefore, it is expected that rMV-SLAMblind is a novel viral platform for cancer therapy. Based on those studies, we are conducting phase I clinical study of the rMV-SLAMblind in patients with Nectin-4-positive solid tumors for future practical application. I would like to introduce the overview of the translational research and the current status of clinical study.

Oncolytic VSV virotherapy as an immunotherapeutic approach in hematologic malignancies

○Kah-Whye Peng

Department of Oncology and The Virus and Gene Therapy Toxicology and Pharmacology Service Lab at Mayo Clinic

Voyager-V1 (VV1) is an oncolytic vesicular stomatitis virus encoding the immunostimulatory cytokine interferon beta (IFN β) and the sodium iodide symporter as a reporter gene.

The virus is currently being evaluated as a single agent monotherapy for intravenous infusion in patients with hematological malignancies of multiple myeloma and lymphoma.

In particular, preliminary clinical activity in patients with relapsed refractory T cell lymphoma is especially encouraging.

We are excited to share the phase 1 dose escalation trial data and the follow on expansion group in patients with T cell lymphoma.

Oncolytic virus therapy using G47 Δ for patients with prostate cancer

○Hiroshi Fukuhara¹⁾、Tomoki Todo²⁾

1) Department of Urology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

2) Division of Innovative Cancer Therapy, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

G47 Δ (teserpaturev; Delytact[®]), an oncolytic herpes simplex virus type 1 (HSV-1), was approved as a new drug for malignant glioma in 2021. G47 Δ is a third-generation oncolytic HSV-1 that has triple mutations in the *gamma34.5*, *alpha47* and *ICP6* genes. The preclinical studies have shown G47 Δ to be effective in several malignancies including prostate cancer. The phase I clinical study for patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) was performed from 2013 to 2018. In this single-arm study, patients with prostate cancer that had not received prostatectomy and recurred after hormonal therapy, with or without prior record of chemotherapy and with or without remote metastases, are included. Nine patients were enrolled, and this clinical trial was successfully completed. Intra-prostate administration of G47 Δ was well-tolerated with minimal toxicity.

Based on this safety POC, a phase II trial in patients with metastatic prostate cancer started in 2022. In this study, patients with metastatic prostate cancer that was newly diagnosed are included. Intra-tumoral inoculations of G47 Δ (1×10^9 pfu) in the prostate are performed on day 1, day 8 and every 4 weeks thereafter, up to 6 times. Patients are concurrently treated with androgen depletion therapy, the standard therapy for prostate cancer at the same time. The primary endpoint is the one-year failure-free survival rate. The treatment has been well tolerated by the patients, and no severe adverse events attributable to G47 Δ have been observed so far.

Disclosure of COI:

There is no COI to disclose.

Retroviral Replicating Vectors for Gene Therapy and Immunotherapy of Cancer: From Bench to Bedside and Back Again

○Noriyuki Kasahara

Departments of Neurological Surgery and Radiation Oncology University of California, San Francisco (UCSF)

Retroviral Replicating Vectors (RRV) replicate tumor-selectively and stably integrate into actively-dividing cancer cells, enabling efficient transgene delivery throughout tumors in a wide variety of cancer models. Toca 511 (*vocimagene amiretrorepvec*) is a clinical-stage RRV expressing yeast cytosine deaminase, which intratumorally converts the prodrug 5-fluorocytosine (5-FC) into the active drug 5-fluorouracil (5-FU). Tumor-localized in situ production of 5-FU kills infected cancer cells and adjacent myeloid-derived suppressor cells, thus activating anti-tumor immunity while avoiding systemic myelotoxicity. In multiple Phase I dose-escalation trials for recurrent high-grade glioma, Toca 511 + 5-FC resulted in objective radiographic responses, mOS 14.4 months, 21.7% durable response rate, with all responders in CR and still alive at median follow-up >47.8+ months. While a Phase 3 trial failed to meet endpoints overall, highly significant survival benefit was seen in pre-specified patient subgroups compared to matched randomized controls. Further efforts are on-going to pursue biomarker-targeted patient selection, and new combination therapies to enhance potency.

Biography

Dr. Kasahara is Professor and Alvera L. Kan Endowed Chair of Neurological Surgery and Radiation Oncology at the University of California, San Francisco (UCSF). He is an internationally recognized pioneer in gene therapy, the lead inventor on core gene transfer and genetic engineering technologies currently under clinical development, and scientific co-founder of Tocagen Inc., a San Diego-based biotech venture. After obtaining his medical degree in 1986 from Tokyo Medical & Dental University, Dr. Kasahara completed his clinical residency in Laboratory Medicine at UCSF, where he also received his Ph.D. in 1994 for thesis research with Professor Y. W. Kan, a pioneer in genetic diagnostics and recipient of the Lasker Award. Dr. Kasahara was previously on the faculty at the University of Southern California (USC) and the University of California, Los Angeles (UCLA), where he was a tenured Professor and Director of the UCLA Vector Core & Shared Resource facility, and at the University of Miami, where he was Co-Leader of the Viral Oncology Program. As a Board-certified clinical pathologist, Dr. Kasahara was also Associate Medical Director of the HLA Laboratory for Eurofins VRL in Los Angeles, a clinical reference lab for OneLegacy, the regional organ procurement organization (OPO), and served as a member of OneLegacy's Board of Advisors and Chair of the OneLegacy Histocompatibility Committee. He was previously a Visiting Professor at the University of Oxford UK and Waseda University in Japan, and is now a Designated Professor at Tokyo Medical & Dental University. Dr. Kasahara's current research program focuses on: 1) translational development of tumor-selective retroviral replicating vectors (RRV) for gene therapy of cancer, currently being evaluated in a registrational Phase III clinical trial for patients with recurrent high-grade glioma; 2) genetic engineering of mesenchymal stem cells for cancer gene therapy and immunotherapy; and 3) genetic engineering of allogeneic cells to reduce immunological rejection and enable selective in vivo expansion.

「ヒト乳頭腫ウイルスによるイボと皮膚癌」 ～ HPV タイプ、皮膚免疫応答、感染部位の重要性～

○清水 晶

金沢医科大学皮膚科学講座

ヒト乳頭腫ウイルス (Human papillomavirus, HPV) は2本鎖 DNA ウイルスであり、微小な傷より上皮の基底細胞に感染する。現在まで200以上の報告があり、HPV 関連癌として子宮頸癌を始め、陰茎癌、肛門癌、中咽頭癌などが知られているが、皮膚科領域においても多くの HPV 関連疾患がある。HPV 関連皮膚疾患では HPV タイプと臨床、病理像が良く相関する。

良性疾患としては、イボ (尋常性疣贅など) が挙げられる。イボにも様々な種類があり、簡単に治癒するものからツリーマン症候群の様に難治となるケースもある。イボの臨床像は、主として HPV タイプにより決まり、宿主免疫、感染部位により変化する。また、免疫不全症に関連するイボも難治である。イボ以外にも結核、細菌感染などを合併するような先天性免疫不全はよく知られている。これに対し、皮膚科領域では特殊なβ属 HPV に対し易感染性となる疣贅状表皮発育異常症が有名である。

皮膚癌では外陰部と手指の有棘細胞癌 (上皮内癌はボーエン病) において HPV 感染に起因するものがある。演者はこれまで爪部有棘細胞癌 / ボーエン病を中心に検討し、特に爪部ボーエン病は若年者に見られ、様々な粘膜型ハイリスク HPV が検出されることを明らかにしてきた。爪部が粘膜型ハイリスク HPV のリザーバーである可能性があり、研究を進めている。

今回は様々な HPV 関連皮膚疾患の症例を提示しながら、皮膚科領域における HPV 感染の検出法、考え方を紹介したい。HPV はヘルペスウイルスの様に腫瘍を溶解することはないが、ヘルペスと同様にありふれた疾患であり感染率は高い。今回の講演が、「ウイルス療法」研究の一助となれば幸いである。

○山岸 誠

東京大学大学院 新領域創成科学研究所 メディカル情報生命専攻 感染症ゲノム腫瘍学分野

わが国における HTLV-1 感染者は82万人以上と推定され、一部のキャリアが極めて予後不良な成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)、HTLV-1関連脊髄症(HAM/TSP)、HTLV-1ぶどう膜炎(HU)の異なる疾患を発症する。ATLは極めて予後不良で、化学療法の治療成績は過去30年間でほとんど改善されていない。新たな治療法の開発や、科学的根拠に基づいた発症高リスクキャリアの選定と早期治療介入法の確立が急務である。

我々は、全国多施設から提供を受けた臨床検体と感染モデルを対象に、大規模な多層的オミクス解析を実施し、臨床データと統合することで、感染細胞や腫瘍細胞の特性解明、関連疾患の発症メカニズムの解明、新規治療標的分子の同定、発症リスク評価法の開発、を試みている。

これまでに、HTLV-1感染細胞の多段階発がん過程を調べることで、エピゲノム異常の重要性(Cancer Cell 2012; Blood 2016; Nat Commun 2021)と治療標的として有効性(Cell Rep 2019)を基礎研究から示した。ATLはEZH1とEZH2の異常な活性化によるヒストンH3K27トリメチル化(H3K27me3)が蓄積しており、がん抑制遺伝子群の発現抑制が発症と分子病態に極めて重要である。ファーストインクラスEZH1/2阻害薬valemestostatはATLの分子病態に対応した分子標的薬であり、再発難治ATLに対して有効であることが示された。さらに最近、valemestostat臨床試験に付随した研究開発において、有効性、作用機序、長期奏功後の耐性化獲得機序について新たな知見を得た。本シンポジウムでは、がんのエピゲノム異常の重要性に注目し、最新の研究成果や今後の展望について紹介したい。

IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的なウイルス免疫療法の開発

○奥山 隆平¹⁾、松本 和彦²⁾、古賀 弘志¹⁾、中村 謙太¹⁾、芦田 敦子²⁾、
田中 実³⁾、藤堂 具紀³⁾

1) 信州大学 医学部 皮膚科、2) 信州大学 医学部附属病院 臨床研究支援センター、
3) 東京大学 医科学研究所 先端がん治療分野

ウイルス免疫療法は、ウイルスゲノムに遺伝子改変を加えてがん細胞特異的な複製を可能にしたウイルスを感染させ、ウイルスの直接的な殺細胞作用によりがん細胞を破壊する。また、がん細胞でウイルスが複製し免疫に排除される過程で、特異的抗腫瘍免疫を惹起し、効率の良いがんワクチンとしても作用する。

藤堂らが開発した第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) G47 Δは、人為的三重変異によって高い安全性を獲得し、同時にがん細胞に限ったウイルス複製能の向上と抗腫瘍免疫の惹起力増強を実現している。さらに、抗腫瘍効果の増強を図るため、G47 Δを基本骨格としてそこに抗腫瘍効果を有する遺伝子を組み込んだ機能付加型のウイルスの開発が進められている。IL-12は腫瘍免疫を惹起するサイトカインであり、腫瘍組織で発現することで、抗腫瘍効果が増強することが想定される。そこで、IL-12遺伝子を組み込んだヒトIL-12発現型第三世代がん治療用HSV-1 (T-hIL12) が作製され、ヒトにおける安全性と有効性を検討することとした。

臨床試験は悪性黒色腫を対象とした医師主導治験 (第I / II相試験) である。First-in-human 試験であることから、第I相パートではT-hIL12のヒトでの安全性を慎重に検討する。その上で第II相パートでは、悪性黒色腫の標準治療である抗PD-1抗体に上乗せしてT-hIL12を投与し、T-hIL12の有効性を検討する治験デザインとなっている。

第I相は順調に進み安全性は確認されたので、第II相へ移行しT-hIL12の安全性とともに有効性の検討が進められている。現在、想定外の重篤な有害事象は認められていない一方、有効性の点で興味深い事象も観察されてきている。進行中であるが、臨床試験の現状に関して紹介したいと考えている。

細胞融合と免疫活性化遺伝子の相乗効果による新たな腫瘍溶解性ワクシニアウイルス療法の開発

○中武 大夢、飼鶴丸恵美、桑野 望、黒崎 創、中村 貴史

鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 ゲノム医療学分野

がんウイルス療法は、ウイルスをがんの治療へと応用する新たな治療手法である。この治療法ではウイルスによる腫瘍溶解と溶解した腫瘍への抗腫瘍免疫の誘導という2つ作用によりがんを治療する。当研究室では天然痘のワクチン株であるワクシニアウイルスを基に、感染細胞に細胞融合を引き起こす新規治療用ウイルスFUVACを開発してきた。これまでの研究で、FUVACは従来の非融合型ウイルスよりも投与局所での腫瘍溶解作用を高め、腫瘍免疫微小環境を改善することで全身への抗腫瘍免疫誘導を促すことが判明している。

一方で、腫瘍への直接投与が主となるがんウイルス療法では、ウイルスが直接作用する投与局所の腫瘍に比べ、転移腫瘍等の遠隔腫瘍に対する治療効果は低下する傾向があった。そこで本研究では、FUVACによる腫瘍免疫微小環境の改変を全身へと広げるべく、2つの免疫活性化遺伝子IL12とCCL21を新たに導入したウイルスFUVAC-IL12/CCL21を作製した。

始めにIL12とCCL21それぞれの単独搭載ウイルスと両搭載ウイルスを比較した。マウス大腸癌CT26細胞を左右両側腹部へ移植したマウスの片側腫瘍のみにウイルスを投与し、投与局所及び遠隔腫瘍への治療効果を検討した。その結果、FUVAC-IL12/CCL21はそれぞれの単独搭載ウイルスよりも投与側・非投与側双方への抗腫瘍効果を高めた。さらにFUVAC-IL12/CCL21と同遺伝子を搭載した非融合型ウイルスとの治療効果を比較したところ、非融合型では29%のマウスの両側腫瘍を寛解させたのに対し、FUVAC-IL12/CCL21による寛解率は72%に達した。ウイルス投与後の生化学的解析ではIL12及びCCL21は主に腫瘍局所に留まり、血中への流出は許容内であった。さらにFUVAC-IL12/CCL21による腫瘍免疫微小環境の変化をSingle cell RNA-seqにより解析中であり、非投与側腫瘍での腫瘍細胞の減少と腫瘍浸潤免疫細胞の増加を確認している。

以上より、FUVAC-IL12/CCL21はウイルスの融合作用と搭載した免疫活性化サイトカインとの相乗効果により、強力な抗腫瘍免疫を誘導することが示された。FUVAC-IL12/CCL21は次世代のがんウイルス療法となり得る。

PS-3

残存・再発膠芽腫例における G47Δ ウイルス療法の効果要因の検討

○田中 実、伊藤 博崇、藤堂 具紀

東京大学医科学研究所 先端がん治療分野

膠芽腫は、悪性神経膠腫のうちで最も悪性度が高く、再発による腫瘍死を免れない。初発例に対する標準治療は手術とテモゾロマイド (TMZ) 併用の局所照射60 Gy 及び TMZ による維持療法であるが、多くが8か月以内に再発し、初回手術からの生存期間中央値は約15か月で、再発から1年後の生存割合は15%に過ぎない。第三世代単純ヘルペスウイルスI型 (HSV-1) である G47Δ (一般名 tesseraturev: 製品名 Delytact) は、2021年に悪性神経膠腫を対象としたウイルス療法薬としては世界で初めて製造販売承認 (条件及び期限付) された。G47Δはγ34.5遺伝子の欠失、ICP6遺伝子の不活化、α47遺伝子の欠失の三重変異を有する HSV-1 であり、高いウイルス複製能と殺細胞能に基づく即時効果としての直接的殺細胞効果と遅発効果としての特異的抗がん免疫効果を有している。第II相試験は残存または再発膠芽腫を対象に行われた。この pivotal study で最も注目値する結果は、本来100%腫瘍死する残存・再発膠芽腫の患者19例のうち3例が、腫瘍縮小後再発なしに5年以上生存していることである。G47Δの腫瘍内投与を6回反復して受けた12例のうち7例はMRI上で標的病変の縮小を認めたが、腫瘍縮小にはG47Δの最終投与から9-12カ月を要した。今回、腫瘍縮小例の患者背景から治療効果に寄与した要因を検討したので報告する。

PS-4

受容体標的化腫瘍溶解性 HSV (RR-oHSV) への syn 変異の導入による抗腫瘍効果の増強

○鈴木 拓真¹⁾、田原 秀晃²⁾、内田 宏昭¹⁾

1) 東京薬科大学、2) 大阪国際がんセンター

正常細胞では増殖せず、がん細胞選択的に増殖する腫瘍溶解性ウイルスが数多く開発されてきた。中でも、正常細胞で増殖するために必要な遺伝子を欠失した単純ヘルペスウイルス (HSV) を用いた腫瘍溶解性 HSV (oHSV) は、国内外で医薬品承認されるに至っているが、治療効果のさらなる強化が今後の課題と考えられている。この課題を克服するために、本研究グループの内田らは、HSVの細胞内侵入・細胞間伝播を規定するエンベロープ糖タンパク質に、がん関連抗原に結合する単鎖抗体を組み込むことにより、標的分子選択的に細胞内侵入・細胞間伝播する受容体標的化腫瘍溶解性 HSV (RR-oHSV) を開発し、その強い抗腫瘍効果を報告した。本研究では、この RR-oHSV の治療効果をさらに強化するために、感染細胞の多核巨細胞形成を誘導する syn 変異を RR-oHSV に導入した多核巨細胞形成型 RR-oHSV (RRsyn-oHSV) を作製し、ヒトがん細胞株の担がんマウスモデルでの治療効果を親株の RR-oHSV や正常細胞での増殖に必要な遺伝子を欠失した制限増殖型 oHSV (CR-oHSV) と比較することにより、その有用性を評価した。単回の腫瘍内投与での検討では、RRsyn-oHSV はごく少量 (10 pfu) でも腫瘍を完全に退縮させ、親株の RR-oHSV の10万倍以上の効果を示した。さらに、単回の静脈内投与により、巨大な腫瘍をも完全に退縮させるほどの極めて強力な抗腫瘍効果を発揮した。これらの治療効果は、既に開発が進んでいる CR-oHSV、さらには多核巨細胞形成型 CR-oHSV (CRsyn-oHSV) と比較してもはるかに強力であり、それらとは一線を画す新たなモダリティであると考えられた。この卓越した抗腫瘍効果には、①標的化・② syn 変異の両方が必要であった。現在、RRsyn-oHSV の社会実装に向けた取り組みを進めている。

○内田 俊平¹⁾、内田 俊平¹⁾、瀬谷 司²⁾、審良 静男³⁾、佐藤 克明⁴⁾、
改正 恒康⁵⁾、福井竜太郎⁶⁾、三宅 健介⁶⁾、藤堂 具紀⁷⁾、門脇 則光¹⁾

- 1) 香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学、2) 青森大学 青森ねぶた健康研究所、
- 3) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター、4) 宮崎大学医学部 感染症学講座 免疫学分野、
- 5) 和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部、
- 6) 東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野、
- 7) 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

【背景】 HSV-1 を用いた腫瘍溶解性ウイルス (OV) 療法は、投与部位への直接的な殺細胞効果に加えて、自然免疫系の刺激により腫瘍巢の免疫抑制環境を打破し、Cancer-Immunity Cycle を効率よく回転させると考えられる。我々は HSV-1 受容体であるヒト nectin-1 を発現させ HSV-1 による感染を可能にしたマウス腫瘍細胞株を用いて、ウイルス療法の免疫学的機序を in vivo で解析できる動物実験モデルを確立した。各種の免疫コンポーネントを欠失するマウスを用いて、HSV-1 ウイルス療法の効果発現に重要なコンポーネントを明らかにすることを旨とした。

【方法】 がん治療用第三世代遺伝子組換え HSV-1 の G47 Δ と同様の遺伝子改変を施した T-01 を OV として使用した。ヒト nectin-1 を発現させた C57BL/6 マウス由来の悪性黒色腫細胞株 B16 をマウスの両側腹部皮下に移植し、片側の腫瘍内へ直接 T-01 を 2 回投与して、経時的に腫瘍径を測定した。

【結果】 非投与側の腫瘍内では T-01 ウイルス DNA は検出されなかった。T-01 非投与側に認められる抗腫瘍免疫効果が STING-KO で減弱し、MyD88-KO、TLR9-KO、IFNAR1-KO で完全に消失した。XCR1 を発現する DC (cDC1) を除去すると抗腫瘍免疫効果が減弱し、Siglec-H を発現する形質細胞様樹状細胞 (pDC) を除去すると完全に消失した。

【考察】 HSV-1 ウイルス療法は TLR9 刺激を主体としたアジュバント効果により抗腫瘍免疫を最大限に誘導すると考えられた。また、抗原のクロスプレゼンテーション能を持つ cDC1 が抗腫瘍免疫の誘導に重要であり、さらに、HSV-1 刺激により大量の I 型インターフェロンを産生する pDC が免疫誘導に必須であると考えられた。

O1-1

肝細胞癌・膵癌に対する、がん治療用ウイルス G47Δを用いた新規免疫複合療法の開発

○山田 友春¹⁾、建石 良介¹⁾、岩井美和子²⁾、田中 実²⁾、藤堂 具紀²⁾

1) 東京大学医学部附属病院消化器内科、2) 東京大学医科学研究所先端がん治療分野

【目的】ヒト単純ヘルペスウイルス1型を遺伝子改変した G47 Δは、本邦で初めて承認されたがん治療用ウイルスであり、悪性神経膠腫以外にも多癌腫で臨床試験が進んでいる。肝細胞癌は治療後の再発が多く、膵癌は間質などの腫瘍微小環境の影響で免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の奏効性が限られるという課題があり、これらを克服するために G47 Δを用いた肝細胞癌・膵癌に対する新規免疫複合療法の可能性を検証した。

【方法】ヒト肝細胞癌・膵癌細胞株を使用し、in vitro, in vivo で G47 Δの有効性を評価した。次に肝細胞癌治療モデルとして Neuro2a 細胞株を使用し、同系である A/J マウスに両側皮下腫瘍を形成し、RFA と G47 Δによる未治療腫瘍への腫瘍増大抑制効果、FCM(flow cytometry) による腫瘍浸潤リンパ球の評価、ELISpot assay、リチャレンジ試験で抗腫瘍免疫を評価し、抗 PD-L1 抗体との併用実験を行った。腫瘍微小環境を模した膵癌治療モデルとして、遺伝子改変マウスモデル (Pdx1cre/+;LSL-KrasG12D/+;Trp53fl/+) 由来の膵癌細胞株、遺伝子改変マウス PKF (Ptf1acre/+;LSL-KrasG12D/+;Tgfr2fl/fl) を用いて、間質に作用する Focal adhesion kinase inhibitor (FAKi)、抗 PD-L1 抗体と抗 CTLA-4 抗体との併用実験を行い、FCM で腫瘍微小環境における免疫動態を評価した。

【結果】 G47 Δは多くの細胞株に抗腫瘍効果を示した。肝細胞癌治療モデルでは、RFA と併用することで対側の未治療の腫瘍内に CD8 陽性 T 細胞が有意に多く浸潤し、皮下腫瘍の増大を抑制した。ELISpot assay、リチャレンジ試験により G47 Δは腫瘍特異的な抗腫瘍免疫を引き起こし、腫瘍の再発を減らす可能性が示された。さらには G47 Δ + RFA 併用療法は ICI 単剤治療に有意に治療上乘せ効果を認めた。膵癌治療モデルでは、FAKi と G47 Δは皮下腫瘍モデルで相乗効果を示し、腫瘍内に CD8 陽性 T 細胞の集簇増加を認めた。さらに PKF マウスにおいて、G47 Δ と FAKi と ICI の3剤併用療法は2剤併用療法と比較し有意に予後延長効果を認めた。

【結語】 G47 Δを用いた免疫複合療法は肝細胞癌の再発を減らし、膵癌の ICI の奏効性を増す可能性があり、臨床応用が期待される。

O1-2

Combination Therapy of HSV-1 based Oncolytic Virotherapy with STING activator 2'3'-cGAMP Synergistically Amplifies Systemic Anti-Tumor Immunity

○Patricia Angela Sibal^{1,2)}、Shigeru Matsumura¹⁾、Itzel Bustos-Villalobos¹⁾、Mohamed abdelmoneim^{1,2,4)}、Mona Alhussein Aboalela^{1,2,4)}、Yoshinori Naoe¹⁾、Maki Tanaka⁵⁾、Hideki Kasuya¹⁾

1) Cancer Immune Therapy Research Center, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.

2) Department of Surgery II, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan.

3) Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

4) Medical Microbiology and Immunology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

5) Takara Bio Inc., Kusatsu, Shiga, Japan

Recent researches have demonstrated that oncolytic virus (OV) therapy remodels the microenvironment of immunologically cold tumors, making it a promising strategy to evoke anti-tumor immune responses. Since OV infections activate the STING pathway, which serves as the principal cellular host defense system against viruses, it was expected that the use of STING agonists would potentially enhance anti-viral immune responses. Consequently, the combination of OV therapies with STING agonists has not been extensively pursued despite the reported potential of low-dose STING agonists to boost anti-tumor immune responses by enhancing Dendritic Cell (DC) maturation. In this study, we have demonstrated that the combination therapy of an HSV1-based OV, C-REV, with a natural non-cell permeable STING agonist, 2'3'-cGAMP, significantly reduced tumor burden in both treated and non-treated distal tumors. Even with the addition of a cell-permeable STING agonist, DMXAA, the largely defective STING pathway of tumor cells rendered tumor cells incapable of inducing IFNs thus permitting efficient C-REV replication. While 2'3'-cGAMP alone had a marginal impact on the recruitment of immune cells to tumors, combination therapy with C-REV effectively stimulated the expansion of both the proliferative KLRG1-high PD1-low CD8+ T cells and the activated dendritic cells populations. Additionally, combination therapy induced higher numbers of tumor-antigen-specific CD44+ CD8+ T cells in the tumor-draining lymph nodes. Finally, combination therapy-treated mice that successfully eradicated primary tumors displayed resistance to secondary tumor rechallenge experiments. Collectively, these findings provide strong evidence that the combination of C-REV with 2'3'-cGAMP synergistically enhances systemic anti-tumor immune responses.

O1-3

腫瘍溶解性ウイルス・免疫療法における至適プロモーターによる免疫遺伝子の発現制御の重要性

○西川路侑耶¹⁾、川上 広高^{1,2)}、小浜 祐行¹⁾、松田恵理子¹⁾、三井 薫^{1,3,4)}、
渡邊 真季¹⁾、小賤健一郎^{1,3,4,5)}

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学、
- 2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 整形外科、
- 3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 附属南九州先端医療開発センター、
- 4) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 革新的治療開発研究センター、
- 5) 鹿児島大学病院 探索的医療開発センター

腫瘍溶解性ウイルス (Oncolytic virus; OV) に、各種の免疫遺伝子を搭載した OV・免疫療法 (OV・Immunotherapy; OVI) は、有望な可能性を示している一方で、最大限の効果と最小限の副作用を同時に達成する戦略的コンセプトはまだ十分に検討されていない。本分野における臨床試験において、致命的な有害事象は報告されていないものの、新しいモダリティの治療法の臨床応用においては、安全性の最大限の確保が最優先事項である。

我々はまず、次世代の腫瘍溶解性ウイルスのプラットフォーム技術として「多因子制御によるがん特異的増殖型アデノウイルス:m-CRA」の作製法を独自開発した。本技術でのハイスループット開発で見出した、第一弾医薬のサバイビン反応性 m-CRA (Surv.m-CRA) は、骨軟部腫瘍に対する第 I 相の医師主導治験を完了し、現在はさらに2つの第 II 相臨床試験を進行中である。本研究では、Surv.m-CRA の治療遺伝子として、サイトカイン遺伝子を恒常的かつ強力なプロモーター下で発現する従来型の OVI を作製・腫瘍内投与すると、2匹のハムスターがん移植モデルにおいて、全身のサイトカイン循環が引き起こされ、全生存期間はむしろ短縮することを明らかにした。対照的に、サイトカイン遺伝子をがん優性かつ軽度活性プロモーター下で発現させた新しいコンセプトの OVI は、致死的な有害事象を消失させただけでなく、全生存期間の延長や全身的な抗腫瘍免疫などの治療効果を最大化した。この結果は、高い安全性と優れた治療効果を同時に実現する次世代 OVI の開発には、最適なプロモーターによる免疫遺伝子の発現制御が重要であることを示唆している。

O1-4

Combination therapy of chimeric antigen receptor T cell therapy and an HSV-1-based oncolytic virus expressing the tumor antigen for the CAR T cells.

○Mona Alhussein Aboalela^{1,2,3)}、Mohamed abdelmoneim^{1,2,4)}、Yoshinori Naoe¹⁾、
Shigeru Matsumura¹⁾、Patricia Angela Sibal¹⁾、Hideki Kasuya¹⁾

- 1) Cancer Immune Therapy Research Center, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.,
- 2) Department of Surgery II, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan.,
- 3) Medical Microbiology and Immunology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Egypt.,
- 4) Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is resistant to traditional anticancer treatment modalities; therefore, developing new therapeutic strategies with a robust antitumor effect is required. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy is one of the targeted immunotherapies approved by the food and drug administration (FDA) for treating patients with B-cell malignancies. However, CAR T cell therapy showed limitations in solid tumors due to heterogeneous surface antigen expression patterns with partial or complete loss of the target antigen. Furthermore, solid tumors, especially PDACs, have an immunosuppressive tumor microenvironment with a low penetration rate of T cells due to dense stroma. To overcome these limitations, we planned to use oncolytic viruses (OVs), which deliver target antigens to tumor cells' surfaces and simultaneously stimulate the antitumor immune responses. Here we engineered an attenuated oncolytic herpes simplex virus-1 (HSV-1) by deletion of the neurovirulence viral gene ICP 34.5 and replacing it by insertion of human mesothelin (hMSLN) gene (HSV-hMSLN). The HSV-hMSLN virus has a cytotoxic effect on pancreatic tumor cells in vitro in a dose- and time-dependent manner. In addition, the virus can effectively induce hMSLN expression on the surface of tumor cells in a dose-dependent manner. The hMSLN-targeted CAR T (hMSLN-CAR T) cells are activated with high IFN γ production when co-cultured with HSV-hMSLN infected tumor cells in an MOI-dependent manner. Moreover, the virus showed an antitumor effect with safety in vivo. Lastly, the combination of HSV-hMSLN and hMSLN-CAR T cells enhances the antitumor activity in the subcutaneous pancreatic tumor model. Our findings may reveal a potential therapy that allows the combination of OV and CAR-T to improve CAR-T cell antitumor responses in solid tumors.

○伊藤 博崇、岩井美和子、藤堂 具紀
東京大学医科学研究所 先端がん治療分野

悪性脳腫瘍の中で悪性神経膠腫は最も頻度が高く、脳という全摘出不可能な臓器に発生する上、腫瘍の不均一性と高度な浸潤性、低い免疫原性による複合的かつ高度な治療抵抗性を示す。手術・放射線・化学療法による集学的治療が行われているにもかかわらず、生命予後は1年あまりとここ数十年でほとんど改善が見られていない。抜本的新規治療法に対する社会的要望が高まる中、多角的な抗がんメカニズムをもつがん治療用ウイルスを用いたウイルス療法は、悪性神経膠腫に対する新規治療法として高い期待が寄せられてきた。2021年の実用化を前に悪性神経膠腫を対象として行われたがん治療用単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) である G47Δ の治験では、ほぼ全例 MRI にて、G47Δ 投与の都度、投与後短期に、腫瘍の「腫脹」が観察された。大きな病変や多発病変、後頭蓋窩病変など、多様な病態を呈する悪性脳腫瘍に対してウイルスの反復投与が望まれる際に、ウイルス投与後急速に生じる腫脹は、治療における大きな障壁となり得る。それを効果的に抑制して安全性・実用性を高め、幅広い病態を示す悪性神経膠腫に対する治療柔軟性を広げることを目的として、G47Δ の基本骨格に抗ヒト血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) モノクローナル抗体ペバシズマブをコードする遺伝子を組み込んだ、ペバシズマブ発現型抗がん HSV-1 (T-BV) を開発した。これまでの非臨床試験で、腫脹抑制効果が確認されており、悪性脳腫瘍に対するウイルス療法の安全性・実用性を向上させる「腫れない」次世代ウイルス療法製品として実用化が期待され、臨床開発を進めている。

02-1

多核巨細胞形成型腫瘍溶解性 HSV の感染拡大はがん細胞と非がん細胞の融合により誘導される細胞死によって抑制される

○鈴木 拓真、内田 宏昭

東京薬科大学

腫瘍溶解性ウイルスの抗腫瘍効果の増強方法として、多核巨細胞形成型に改変する方法が注目されている。腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス (oHSV) では、特定の HSV 遺伝子に多核巨細胞誘導変異 (syn 変異) の導入、あるいは gibbon ape leukemia virus fusogenic membrane glycoprotein (GALV-FMG) の搭載により多核巨細胞形成型 oHSV (syn-oHSV) に改変することが可能である。これまで、もともと syn 変異を有する HF10 や欧米にて医薬品承認されている T-VEC に GALV-FMG を搭載させた syn-oHSV の臨床試験が行われている。最近、我々は、正常細胞での HSV の増殖に必要な ICP34.5 遺伝子を欠失させた制限増殖型 syn-oHSV (CRsyn-oHSV)、あるいは、がん細胞表面に発現する標的受容体を介してのみ侵入・伝播する受容体標的化 syn-oHSV (RRsyn-oHSV) を作製し、単細胞培養系においてはどちらのウイルスも同程度の感染性を示す一方で、担がんマウスモデルに対する抗腫瘍効果は RRsyn-oHSV の方が顕著に優れていることを見出した。本研究では、がん細胞と非がん細胞が共存する条件における syn-oHSV の感染性を評価した。同一条件下で、RRsyn-oHSV はがん細胞のみからなる多核巨細胞を形成し、CRsyn-oHSV はがん細胞と非がん細胞が融合した多核巨細胞を形成した。感染拡大能を比較したところ、RRsyn-oHSV が形成した多核巨細胞は長期的に拡大し続けた一方で、CRsyn-oHSV が形成した多核巨細胞形成は早期に細胞死が誘導され、感染拡大が停滞した。これらの結果から、がん細胞と非がん細胞が融合することにより誘導される細胞死が、syn-oHSV の有効性を低下させる大きな要因となりうる事が明らかとなった。

02-2

播種性がん治療を目指した増殖型レトロウイルスベクター新規輸送法の開発

○久保 秀司¹⁾、竹内 雄哉^{1,2)}、小川 奈桜^{1,2)}、笠原 典之³⁾、福田(園田)絵観子¹⁾

1) 兵庫医科大学 先端医学研究所 分子遺伝治療学部門、

2) 関西学院大学 理工学部 生命医化学科、

3) カリフォルニア大学サンフランシスコ校 脳神経外科学・放射線腫瘍学部門

増殖型レトロウイルスベクター (RRV) は腫瘍内投与により腫瘍特異的に増殖伝播し、高い遺伝子導入効率を示す。しかし、RRV は体腔液中や血液中の補体により不活化されるため、転移性がんの治療には、全身投与により RRV を腫瘍に効率良く輸送する方法の開発が必要不可欠である。そこで我々は、がんに遊走・集積する特性を有する間葉系幹細胞 (MSC) を RRV 輸送のキャリアとして利用することで、がんにも効率よく RRV を輸送・伝達させる新技術の開発研究を進めている。これまでの研究で、MSC は RRV に感染し RRV を産生すること、また腫瘍細胞に向かって遊走し、腫瘍細胞に RRV を伝達することを明らかにした。本研究では、腹膜播種モデルにおける RRV 伝達能と抗腫瘍効果を評価した。

まず、腹膜播種マウスモデルを用いて RRV 伝達能を生体イメージングで評価したところ、非腹水モデルにおいては、RRV 単独投与群 (RRV 群) に比べて、RRV を感染させた MSC を投与した群 (MSC/RRV 群) では高い RRV 腫瘍伝達能を認めた。一方、ヒト血清を用いて作製した腹水モデルにおいては、RRV 群では腫瘍への RRV 伝達を認めなかったが、MSC/RRV 群では高い RRV 腫瘍伝達能を認めた。次に、自殺遺伝子シトシン脱アミノ化酵素を発現する RRV を用いて腹膜播種モデルにおける抗腫瘍効果を評価したところ、非腹水モデルにおいては、RRV 群および MSC/RRV 群とも高い抗腫瘍効果を示した。一方、腹水モデルにおいては、MSC/RRV 群では RRV 群に比べ腫瘍シグナル減少、体重減少抑制、生存期間の延長のいずれの効果も有意に高かった。

以上より、RRV を用いたがん自殺遺伝子療法は MSC をキャリアとして用いることで播種性がんの革新的な治療法となる可能性が示された。

がん治療用ヘルペスウイルスの IL-12 武装における融合タンパク発現型の優位性—サブユニット共発現型との比較

○福原 浩²⁾、佐藤ゆずり¹⁾、侯 剣剛¹⁾、岩井美和子¹⁾、藤堂 具紀¹⁾

- 1) 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、
2) 杏林大学 医学部 泌尿器科

我々はこれまで、実用化されたがん治療用単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) G47Δを基本骨格として、さまざまな武装型 HSV-1を開発してきた。その中でも、特異的抗腫瘍免疫惹起を刺激するインターロイキン12(IL-12)発現型 HSV-1は、単独因子の発現では非常に抗腫瘍効果が高い。

IL-12は2つのサブユニット (p35および p40) からなるため、発現に工夫を要する。武装型 HSV-1を作製する BAC システムを利用して、2種類のマウス IL-12発現型、T-mfIL12と T-mIL12-IRES を作製した。T-mfIL12は、2つのサブユニットが elastin motif を介して融合され IL-12が1つのペプチドとして発現される一方、T-mIL12-IRES では、IRES 配列によって分離された2つのサブユニットが別々に共発現し、生体内で機能的 IL-12となる。

In vitro では、T-mIL12-IRES と比較して、T-mfIL12は、検討した全ての細胞株で複製能力や抗腫瘍効果に有意差を認めなかった一方、IL-12の産生効率は有意に高いことが判明した。In vivo においても、マウス神経芽細胞腫細胞 Neuro2a およびマウス前立腺細胞 TRAMP-C2の2種類の同系マウス皮下腫瘍モデルで腫瘍内に接種した場合、T-mfIL12は T-mIL12-IRES よりも有意に高い抗腫瘍効果を示した。さらに、T-mfIL12は機能的 IL-12の腫瘍内発現が有意に高く、T-mIL12-IRES よりも強い特異的抗腫瘍免疫反応を惹起した。

これらの結果は、IL-12を1つの融合ペプチドとして発現させる方法が、機能的 IL-12分子をより多く産生させるため、サブユニットを別々に共発現させる方法よりも優れていることを示唆している。この結果を基に、融合型の IL-12を発現するヒト IL-12発現型 HSV-1を作製し、現在、悪性黒色腫を対象に第 I / II 相医師主導治験が進行している。

免疫刺激性遺伝子改変コクサッキーウイルス療法の開発

○宮本 将平¹⁾、相良 京²⁾、伊藤 駿²⁾、坂下 裕紀¹⁾、小林由紀子¹⁾、
秋山 徹³⁾、谷 憲三朗²⁾、村橋 睦了¹⁾

- 1) 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 悪性腫瘍治療研究部、
2) 東京大学 定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門、
3) 東京大学 定量生命科学研究所 分子病態情報学社会連携研究部門

難治性悪性腫瘍への新規治療法の開発・導入は喫緊の課題である。近年、ウイルスが本来保有する細胞傷害性を利用したウイルス療法は、既存の抗悪性腫瘍薬と較べて、その抗腫瘍作用機序が著しく異なっており新たな治療法として注目されている。我々はこれまでにエンテロウイルス38種について殺腫瘍細胞能を指標としたスクリーニングを行い、中でもコクサッキーウイルス B 群3型 (以下 CVB3と略) は肺癌、中皮腫、乳癌に対する抗腫瘍作用及び抗腫瘍免疫誘導能に優れていることを明らかにした。さらに、臨床応用をめざし遺伝子改変を重ね、現在まで第二世代遺伝子改変 CVB3-BHP の開発に成功し、安全性が著しく向上した。

また、CVB3の感染は非小細胞肺癌において細胞表面への Calreticulin の大量発現と ATP の分泌を誘導し、免疫原性細胞死に必要な HMGB1 の核外移行を誘導することを明らかにした。さらに CVB3-BHP と抗 PD-L1 抗体の併用は、マウス腫瘍モデルにおいて CVB3-BHP の単独投与と比較して腫瘍を大幅に退縮させ、生存率を大きく向上させた。

次に、我々は臨床試験に向けて CVB3-BHP の閉鎖系製造法の開発を試み、二段階のクロマトグラフィーを用いたウイルス精製法の開発に成功した。製造した試験物を用いて薬効試験、生体内分布試験および毒性試験を実施した結果、どの試験においても被験物質投与による一般状態の異常は認められなかった。非臨床試験の結果から、CVB3-BHP を臨床応用できる可能性が示唆され、今後は PMDA との薬事戦略相談に臨みつつ、CVB3の強力な免疫刺激性を生かした抗 PD-L1 抗体との併用療法の開発を進める予定である。

組織特異的遺伝子制御を有する前立腺がん治療用 HSV-1 の治療効果増強

○竹島 雄太¹⁾、福原 浩²⁾、藤堂 具紀¹⁾

- 1) 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、
- 2) 杏林大学医学部附属病院 泌尿器科

第三世代がん治療用ヘルペスウイルス (HSV-1) G47 Δ (teserpaturev) は世界で初めて悪性神経膠腫の治療薬として承認されたウイルス療法製品であり、今後様々ながん種に対する適応拡大が期待されている。G47 Δに代表される ICP6 遺伝子を欠損したがん治療用 HSV-1 は、欠落した ICP6 機能を代償する宿主がん細胞のリボヌクレオチド還元酵素 (RR) 活性にその複製能が依存するため、緩徐に増殖する前立腺がんの一部では最大限の治療効果が得られない可能性がある。そこで ICP6 欠損により得られた安全性を損ねることなく、緩徐に増殖する前立腺がんの高い抗腫瘍効果を得るために、我々は G47 Δ を基本骨格に ICP6 遺伝子をそれぞれオステオカルシン (OC) プロモータ・PSES プロモータの制御下においた 2 種類の遺伝子組換え HSV-1、T-OC および T-PSES を作製した。前立腺がん特異的なプロモータで ICP6 を制御することにより、宿主前立腺がん細胞の RR 活性に依存せず常に高いウイルス複製能を発揮すると考えられた。

T-OC と T-PSES はヒト前立腺がん細胞株内で高レベルの ICP6 発現を認め、ヒトグリオーマ細胞株内では ICP6 発現を認めなかった。この前立腺がん特異的な ICP6 発現により、ヒト前立腺がん細胞 DU145 内で T-OC および T-PSES はコントロールウイルスに対し有意に高い複製能を示した。無胸腺マウスのヒト前立腺がん皮下腫瘍モデルでは T-OC、T-PSES はコントロールウイルスと比較し有意に高い抗腫瘍効果を示し、一方でヒトグリオーマ皮下腫瘍モデルに対しコントロールウイルスと同等の抗腫瘍効果が保持された。緩徐に進行する前立腺がんにも高い治療効果を発揮する万能型 HSV-1 の開発は、ウイルス療法の実用化を更に促進すると期待される。

間質の制御による難治性膵臓がんの治療を目指した新たな腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの開発

○中川 萌¹⁾、中武 大夢¹⁾、黒崎 創¹⁾、高橋 真美²⁾、中村 貴史¹⁾

- 1) 鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 ゲノム医療学分野、
2) 国立がん研究センター 研究所 動物実験施設

がんウイルス療法はがん細胞だけを選択的に破壊するウイルスを用いた新たながん治療法である。本治療法では治療ウイルスによる腫瘍溶解とそれに伴うがん抗原の放出に伴う抗腫瘍免疫の誘導という2つの作用により高い治療効果を発揮する。これまで我々は天然痘のワクチン株であるワクシニアウイルスを基に、MAPK 経路の亢進に関わる VGF と O1L を欠損させた腫瘍特異的に増殖する改変ワクシニアウイルスを MDRVV として樹立している。また MDRVV が感染細胞の融合形質を獲得した自然変異株 FUVAC を新たに樹立した。FUVAC は MDRVV と比較して投与局所での腫瘍溶解を高め、免疫抑制性の腫瘍微小環境を改善し抗腫瘍免疫の誘導を促すことが明らかとなっている。さらに免疫活性化遺伝子 IL12 と CCL21 を搭載したウイルス Fuvac-IL12/CCL21 を作製し、全身のがんに対する免疫応答を増強させることに成功した。その一方で、難治性がんの一つである膵臓がんは免疫抑制性の腫瘍微小環境に加え腫瘍の周囲が豊富な間質に覆われていることで治療ウイルスの増殖・伝播が阻害されるために十分な治療効果が得られない可能性がある。そこで膵臓がんの間質の制御に向けて膵臓がんの悪性度に関連するとされるヒアルロン酸に着目しヒアルロン酸分解酵素 PH20 を搭載した FUVAC-IL12/CCL21/PH20 を作製した。まず in vitro においてウイルスの細胞傷害性とヒアルロン酸の分解活性を検証した。その結果 FUVAC-IL12/CCL21/PH20 はヒアルロン酸の分解活性を持つものの、FUVAC-IL12/CCL21/DsRed と比較して細胞傷害性が低下するという傾向がみられた。次に in vivo においてヒトの膵臓がんの病態の特徴である間質を再現するマウス膵臓がん細胞である KMPC9 の皮下移植モデルにおいて FUVAC-IL12/CCL21/DsRed と FUVAC -IL12/CCL21/PH20 の腫瘍内投与を行い、腫瘍を回収し免疫組織化学染色を行ったところ FUVAC -IL12/CCL21/PH20 で腫瘍組織への傷害性がより高まっていた。

以上より膵臓がんに対する効果的なウイルス療法になり得る可能性が示され、PH20 の搭載発現ウイルスの増殖とヒアルロン酸の分解、また免疫細胞の腫瘍への浸潤などのさらなる解析を進めている。

マウス舌癌頸部リンパ節転移巣に対する可溶性 B7-1 発現型がん治療用単純ヘルペスウイルス I 型の治療効果の検討

○須河内昭成^{1,2)}、内橋 俊大¹⁾、伊藤 博崇³⁾、栗岡 恭子¹⁾、岩井美和子³⁾、

田中 実³⁾、田中 晋¹⁾、福原 浩⁴⁾、藤堂 具紀³⁾

- 1) 大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔外科学講座、2) 大阪大学医学部附属病院 歯科治療室、
3) 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、
4) 杏林大学医学部 泌尿器科学講座

口腔扁平上皮癌に対しては、手術療法を中心とした集学的治療が行われる。しかし頸部リンパ節転移を来した症例は、いまだ予後不良であり、高齢化社会において、低侵襲な新規治療法が切望される。これまでにわれわれは、第三世代のがん治療用 HSV-1 である G47 Δ を口腔癌の治療に応用すべく検討を行ってきた。本研究では、マウス扁平上皮癌細胞株である KLN205-MUC1 細胞を用いた DBA/2 マウスの舌癌モデルにおいて、G47 Δ と同様の三重変異を有する T-01 およびマウス可溶性 B7-1 を発現する T-B7-1 の治療効果を検討した。このモデルの特徴は、頸部リンパ節転移に続いて致死的な肺転移を来し、口腔癌の臨床所見と類似した経過を辿る点である。これまでの研究で、G47 Δ を舌の腫瘍内に投与すると、G47 Δ が速やかに所属リンパ節に移動することが判っている。T-B7-1 を腫瘍内に単回接種すると同時に原発巣の外科的切除を行いその予後を観察すると、T-01 を投与した場合と比較して生存期間が延長する傾向がみられた。さらに、T-01 または T-B7-1 と近年免疫チェック阻害剤として臨床応用されている抗 CTLA-4 抗体を併用したところ、ウイルス単独投与と比較して有意な生存延長効果を示した。これらの結果は、可溶性 B7-1 の頸部リンパ節転移巣における局所発現ががん治療用ウイルスの治療効果を高め、さらに抗 CTLA-4 との併用が、口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移に対するより強力な治療選択肢になり得ることを示唆している。

腫瘍溶解性ウイルスの抗がん効果を最大限引き出す細胞融合作用とその強化のための併用療法

○中武 大夢、黒崎 創、中村 貴史

鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 ゲノム医療学分野

ウイルスをがんの治療薬として用いるがんウイルス療法では、ウイルスによる直接的な腫瘍溶解と溶解した腫瘍への抗腫瘍免疫誘導という2つ作用によりがんを治療する。当研究室では天然痘のワクチン株であるワクシニアウイルスを基に、感染細胞に細胞融合を引き起こす新規治療用ウイルス FUVAC を開発してきた。これまで、FUVAC はその細胞融合作用により従来の非融合型よりも投与局所での腫瘍溶解作用を高め、腫瘍免疫微小環境を改善することで全身への抗腫瘍免疫誘導を促すことが判明している。

一方、FUVAC による細胞融合作用は全ての癌細胞に一律ではなく、細胞融合し難い癌細胞への治療効果は弱まる傾向もあった。融合し難い癌細胞は元々ウイルスが増殖し難い傾向もあり、ウイルス増殖を抑制する I 型 IFN の影響が示唆された。そこで本研究では、抗がん作用や免疫抑制作用など多様な作用を持つ HDAC 阻害剤との併用により、ウイルス増殖、細胞融合、そして抗がん効果を増強できるか検証した。

HDAC 阻害剤トリコスタチン A (TSA) を細胞融合し難い2つのマウス癌細胞株 CT26 と B16-F10 に添加し FUVAC を感染させたところ、TSA はその濃度依存的に FUVAC の細胞融合を強めた。TSA は FUVAC のウイルス増殖を有意に増加させていたが、その増加率は従来の非融合型ウイルスとほぼ同等であった。さらに TSA 処理による遺伝子発現変化を RNA-seq により解析したところ、TSA は両細胞の細胞構成関連遺伝子の発現を変動させることで、細胞融合活性を高めることが示唆された。最後に TSA と FUVAC の併用療法を CT26 両側皮下移植モデルにおいて検討したところ、TSA + FUVAC 投与のみ両側腫瘍の寛解が見られ、他の単剤投与や非融合型ウイルス + TSA 投与よりも有意に生存期間を延長させた。

以上より、HDAC 阻害剤 TSA は癌細胞の細胞構成に関わる遺伝子発現を調節することで、FUVAC の細胞融合作用を高め抗がん効果を引き出すことが示された。当併用療法は FUVAC の抗がん作用を多様な癌細胞へと発揮させる新たなアプローチとなり得る。

Metformin and the oncolytic HSV C-REV combination promote antitumor efficacy in a bilateral pancreatic cell cancer subcutaneous model

○Mohamed Abdelmoneim^{1,2,3}、Mona Alhussein Aboalela^{1,2,4}、Ibrahim Ragab Eissa^{1,2}、Yoshinori Naoe¹、Shigeru Matsumura¹、Patricia Angela Sibal¹、Itzel Bustos-Villalobos¹、Maki Tanaka⁵、Yasuhiro Kodera²、Hideki Kasuya¹

- 1) Cancer Immune Therapy Research Center, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan.
- 2) Department of Surgery II, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan.
- 3) Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.
- 4) Medical Microbiology and Immunology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt.
- 5) Takara Bio Inc., Kusatsu, Shiga, Japan

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common form of pancreatic cancer, and it represents the fourth leading cause of cancer death in Japan. However, limited treatment options, advanced tumor stages due to late diagnosis, and the aggressive behavior of PDAC contribute to the disease's high mortality. Recently, immunotherapy has been considered a promising approach to cancer treatment. One immune therapeutic targeted agent with the potential against cold tumors is Oncolytic viruses (OVs). Canerpaturev (C-REV) is a promising OV, which was originally isolated from herpes simplex virus-1 (HSV-1) strain HF as clone 10 (Previously known as HF10). C-REV showed potent antitumor effects against various preclinical models, including pancreatic cancer. Metformin is an FDA-approved, commonly prescribed systemic antidiabetic medication for type II diabetes patients. Recently, metformin demonstrated its cancer antitumor effectiveness. We hypothesized that the combination of C-REV as an oncolytic virus plus metformin might be a good option for pancreatic cancer treatment. In vitro, low doses of metformin, comparable to the physiological concentration in vivo, did not affect C-REV replication nor the cytotoxicity of C-REV. However, in the in vivo model, intratumoral administration of C-REV with the systemic administration of metformin led to synergistic antitumor effect on both tumor sides and prolonged survival. Combination therapy enhanced the infiltration of IFN- γ + CD8+ CD3+ cells. Moreover, the combination therapy increased the effector CD44+ CD8+ PD1- and CD69+ CD8+ PD1- subsets as well as decreased the proportion of terminally-differentiated CD103+ KLRG1+ T-regulatory cells on both sides of the tumor. Besides, combination treatment significantly increased tumor-infiltrating DCs (CD11c+ MHC-II+) on both sides. Especially, combination therapy significantly enhanced XCR-1 expression on cDC1 on both sides. Moreover, combination treatment increased the cDC1 population in the TDLNs. These results suggest that combination therapy may modulate conventional dendritic cells type-1 (cDC1) on tumors and tumor-drained lymph nodes. Our findings provide new insights into the role of combination treatment in modulating immune-suppressive tumors.

腎細胞がんに対する抗がんヘルペス G47Δと免疫チェックポイント阻害薬の併用

○佐々木賢一^{1,2)}、竹島 雄太^{1,2)}、岩井美和子¹⁾、福原 浩³⁾、久米 春喜²⁾、藤堂 具紀¹⁾

1) 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、
2) 東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学、3) 杏林大学医学部 泌尿器科

第三世代がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ (teserpaturev) は悪性神経膠腫の新薬として承認されたウイルス療法製剤であり、現在、前立腺がんや嗅神経芽細胞腫などで臨床試験が行われている。

G47Δは局所の殺細胞効果のみならず抗腫瘍免疫の賦活を介した全身作用を有するため、免疫療法との親和性が高いと考えられる。転移性腎細胞がんは免疫原性が高いことが知られ、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は転移性腎がん治療の一翼を担っているものの、有効性が限定的である。その理由の一つとして、腫瘍に浸潤する T 細胞が少ない "cold tumors" では ICI の効果が乏しいことが挙げられる。G47Δは CD4、CD8 陽性 T 細胞を腫瘍内に動員し腫瘍微小環境を免疫学的に "hot" に変換することが非臨床・臨床の両面で確認されており、ICI を組み合わせることで治療効果の増強が期待される。本研究では、それをマウスモデルで検証し、腎細胞がんの臨床応用に向けた足掛かりとすることを目的とした。

複数種のマウスおよびヒト腎がん細胞株に対して G47Δの感染能・複製能試験、殺細胞試験を施行した。細胞株によってウイルスの複製・感染能に差を認めるものの、いずれも G47Δの殺細胞効果が認められた。免疫正常マウスの腎がん皮下腫瘍モデルにおいて、G47Δの腫瘍内投与および ICI の腹腔内投与を行ったところ、単剤療法および併用療法のいずれもが有効性を示した。さらに併用療法はそれぞれの単剤療法と比較し有意に高い抗腫瘍効果を示した。免疫組織化学やフローサイトメトリーを通し、併用療法による治療効果増強の背景にある免疫学的機序について解析を行う。

肺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法

○坂田 義詞、岩井美和子、藤堂 具紀

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

多くの新たな治療薬が開発されているにも関わらず、肺癌は依然世界におけるがん関連死因の第1位である。近年、免疫チェックポイント阻害薬が肺癌治療において重要な役割を果たすようになったが、効果を認めない症例も依然多数存在し、また耐性獲得などの問題点も指摘されている。その為、従来とは異なるアプローチによる新たな治療法の開発が不可欠である。G47Δは、既に米国で臨床試験に用いられた第二世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型の G207 を改良することで、腫瘍細胞特異的なウイルス複製と殺細胞作用、特異的抗腫瘍免疫の惹起力を増強することに成功した遺伝子組換え単純ヘルペス I 型ウイルスである。前臨床モデルにおいて様々な癌種に対し有望な治療アプローチとなりうることが示されており、既に前立腺癌、嗅神経芽細胞腫、悪性胸膜中皮腫などを対象とした複数の臨床試験が行われている。2015年より開始した、残存または再発性膠芽腫患者を対象としたフェーズ II 試験では、中間解析により高い治療効果が示されたため有効中止となり、2020年12月に製造販売承認申請を行い、2021年6月に承認を取得した。

今回我々は、複数の肺癌細胞株を用い、in vitro および in vivo における G47Δの効果を評価した。結果、多くの細胞株において十分な感染能、複製能を持つことが確認され、また高い殺細胞効果も示された。更に今後の臨床応用を想定し、免疫チェックポイント阻害薬との併用効果についても、マウス肺癌同所移植モデルで評価した。その結果 G47Δを抗 PD-1 抗体と併用することで、それぞれの単剤療法と比較して有意に生存期間が延長することが示された。

これらの結果より、G47Δが肺癌の新たな治療法の一つとなり得ると考えられ、特に免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせることで、より高い治療効果が得られることが示唆された。

腫瘍溶解性組換え麻疹ウイルス癌治療における免疫反応の治療効率への影響

○森藤可南子、藤幸 知子、佐藤 宏樹、米田美佐子、甲斐知恵子

東京大学生産技術研究所

腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスが癌細胞に感染し癌細胞を直接的に破壊する新規の癌治療法である。さらに本治療法は、ウイルス感染が癌微小環境に炎症を引き起こすため、抗腫瘍免疫の増強を介した間接的効果があると期待されている。

我々は、開発中の腫瘍溶解性組換え麻疹ウイルス (rMV-SLAMblind) の、癌治療後の免疫反応を解析するため、正常免疫保有マウスモデルを樹立した。そして、rMV-SLAMblind 癌治療がNK細胞、CD4+ T細胞の活性化と腫瘍抗原特異的CD8+ T細胞の癌微小環境への集簇を誘導することを明らかにしてきた。本研究では、rMV-SLAMblind 癌治療が引き起こす免疫反応が治療効果に影響するかを検索した。

抗体を用いてNK細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞を除去した担癌マウスにrMV-SLAMblind 癌治療を行い、治療後の腫瘍の成長を比較した。その結果、CD8+ T細胞除去がrMV-SLAMblind 癌治療効率を顕著に下げ、NK細胞除去マウスにおいても治療効率の低下が観察された。rMV-SLAMblind 癌治療において、CD8+ T細胞、NK細胞が治療効果に大きく貢献することが示された。また両側腫瘍モデルを用いて、治療を受けた個体におけるウイルス投与をされていない腫瘍の成長を観察した。rMV-SLAMblind 癌治療を受けた個体において、ウイルスを投与されていない腫瘍の成長遅延が観察された。

免疫細胞は、全身を自由に移動することができる。本研究で、rMV-SLAMblind 癌治療は抗腫瘍免疫を誘導し治療した癌のみならず、遠隔転移への治療効果を発揮することが示された。

Coxsackievirus A11はヒト非小細胞肺癌を完全退縮させる腫瘍溶解性ウイルス療法である

○曾田 泰¹⁾、井上 博之²⁾、宮本 将平³⁾、伊藤 駿¹⁾、坂本 旭¹⁾、

谷 憲三朗¹⁾

1) 東京大学 定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門、

2) 福岡大学 医学部 呼吸器内科学、

3) 慈恵医科大学 総合医科学研究センター 悪性腫瘍治療研究部

非小細胞肺癌 (NSCLC) は、世界的にがん関連死亡の主な原因となっている。進行した NSCLC の全生存率を向上させるためには、革新的な治療法が必要である。エンテロウイルスを用いた腫瘍溶解性ウイルス療法は、有望な抗がん戦略として浮上している。安全性が向上した新規の強力なウイルス療法を特定するため、我々は28種類のエンテロウイルス株の腫瘍溶解活性を評価し、コクサッキーウイルス A11 (CVA11) に焦点を当てた。CVA11の感染は、検討した3つのヒト NSCLC 細胞株すべてにおいて広範な癌細胞溶解活性を引き起こし、細胞間接着分子-1 (ICAM-1) の高い発現は、CVA11による細胞傷害の大きさと関連していた。汎カスパーゼ阻害剤を用いた *in vitro* 阻害作用とウェスタンブロットによる切断ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) の検出により、アポトーシスがCVA11による細胞毒性に一部寄与していることが示された。CVA11感染による *in vitro* での免疫原性細胞死は、カルレチキュリンの大幅な発現と high mobility group box-1 protein (HMGB1) の放出によって強く示唆された。さらに、*in vivo* でヒト NSCLC 異種移植片にCVA11を腫瘍内注入して治療したところ、治療したすべてのマウスで、著しい体重減少を伴うことなく、完全な腫瘍退縮が認められた。この結果は、CVA11を利用した新規のオンコリティックウイルス療法は、ヒト NSCLC に対する現行の治療法よりも毒性が低く、効果的である可能性を示しており、特に免疫療法との組み合わせで、臨床試験の場でさらなる検討が必要であることを示した。

第三世代がん治療用 HSV-1 を用いた、マウス口腔扁平上皮癌骨浸潤モデルにおける骨浸潤抑制効果の検討

○内橋 俊大¹⁾、須河内昭成¹⁾、松田 拓馬¹⁾、犬伏 俊博²⁾、栗岡 恭子¹⁾、
笠原 駿¹⁾、伊藤 博崇³⁾、田中 晋¹⁾、藤堂 具紀³⁾

- 1) 大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座、
- 2) 大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔矯正学教室、
- 3) 東京大学医科学研究所先端がん治療分野

口腔扁平上皮癌（以下 OSCC）は、その解剖学的特徴から速やかに顎骨へ浸潤し、生存率の低下のみならず、手術や放射線療法後などの根治的治療後の quality of life の著しい低下を伴う。免疫賦活化サイトカインである IL-12 は、in vitro において破骨細胞の分化を抑制することが報告されている。本研究では、世界初の悪性膠芽腫の治療薬として用いられている第三世代がん治療用 HSV-1 である G47 Δ と同等の効果を持つ T-01、ならびにマウス IL-12 を発現するように武装化された T-mfIL-12 を用いて、マウス OSCC 骨浸潤モデルを用いて、骨浸潤に対する抑制効果を μ CT を用いて評価した。ヒト OSCC 細胞である HSC-3 をヌードマウス頭頂部骨膜下に投与すると、頭頂部に腫瘍形成すると共に経時的に骨浸潤を来す。このモデルに対して、mock もしくは T-01 を 5.0×10^5 pfu 腫瘍内に投与すると、 μ CT にて有意な骨浸潤抑制効果を認められた。また、マウス OSCC 細胞株である SCCVII を C3H マウスの咬筋へ移植すると、下顎骨への浸潤が徐々に進行し、実臨床の顎骨浸潤と類似した経過を示す。In vitro では、SCCVII に対する T-mfIL-12 の殺細胞効果は、T-01 と同等であったが、本顎骨浸潤モデルの腫瘍接種7日後に、下顎骨骨膜近傍に T-mfIL-12 または T-01 (5.0×10^5 pfu) を投与したところ、T-mfIL-12 を投与したマウスの生存期間は、T-01 を投与したマウスよりも有意に長く、また μ CT の比較では、T-01 と mock の間では有意差はなかったものの、T-mfIL-12 は mock と比較して骨吸収を有意に抑制した。これらの結果から、第三世代がん治療用 HSV-1、特に武装型の T-mfIL-12 は、OSCC の顎骨浸潤を非侵襲的に抑制する新規治療法となり得ることが示唆された。

患者由来肉腫細胞に対する第三世代がん治療用 HSV-1 の効果の検討

○田口 慧¹⁾、福原 浩²⁾、内藤 晶裕¹⁾、齋藤 愛穂¹⁾、小山理恵子³⁾、
久米 春喜¹⁾、近藤 格³⁾、藤堂 具紀⁴⁾

- 1) 東京大学医学部 泌尿器科、
- 2) 杏林大学医学部 泌尿器科、
- 3) 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野、
- 4) 東京大学医科学研究所 先端がん治療分野

【目的】 第三世代がん治療用 HSV-1 の G47 Δ はあらゆる固形がんにも有効であり、本邦発のウイルス療法薬として2021年に悪性神経膠腫に対して承認された（デリタクト[®]注；一般名 tesorparev）。肉腫は既存治療の有効性が低いためウイルス療法が有効であれば治療体系のブレイクスルーとなる可能性があるが、希少疾患ゆえに研究材料を得難いことなどがハードルとなり十分な検討はなされていない。本研究は、患者由来肉腫細胞を用いてウイルス療法の効果を検討した。

【方法】 G47 Δ と同等の機能を持つ実験用ウイルスである T-01 を用いた。国立がん研究センター研究所で作成された患者由来肉腫細胞（平滑筋肉腫、未分化多形肉腫、明細胞肉腫、CIC-DUX4 肉腫、横紋筋肉腫）を対象に、ウイルスの複製能比較試験、in vitro の殺細胞効果、マウス皮下腫瘍モデルを用いた腫瘍縮小効果を検討した。

【結果】 複製能比較試験では、いずれの肉腫細胞においても T-01 は良好な複製能を示した。in vitro の殺細胞効果の検討では、T-01 を MOI 0.1 で感染させると4日目にはほぼ全ての肉腫細胞が死滅した。横紋筋肉腫と明細胞肉腫の2種で、マウス皮下腫瘍モデルの検討も行った。腫瘍径が5 mm となった時点でウイルスを腫瘍内投与したところ、T-01 投与群では腫瘍の完全消失を認めた（day 45 時点で横紋筋肉腫は5/8匹、明細胞肉腫は5/10匹が消失）。

【結論】 がん治療用 HSV-1 の T-01 は、複数の患者由来肉腫細胞に対して有意な抗腫瘍効果を示した。本研究結果は、肉腫に対するウイルス療法の臨床試験へと進む1つの根拠となる。ウイルス療法は、肉腫に対する新たな治療選択肢となるポテンシャルを有する。

PO-11

改変型腫瘍溶解性麻疹ウイルス，rMV-SLAMblind-deltaV，の抗腫瘍効果

○藤幸 知子¹⁾、米田美佐子¹⁾、雨貝 陽介²⁾、池田 房子¹⁾、南波 千春¹⁾、
森藤可南子¹⁾、佐藤 宏樹¹⁾、甲斐知恵子¹⁾

1) 東京大学生産技術研究所、2) 東京大学医科学研究所

我々はこれまでに麻疹ウイルス (measles virus; MV) を用いた癌治療法の開発を進めてきた。MV の病原性発現には免疫細胞表面上の受容体 SLAM を介した免疫細胞への感染が必須であることから、我々は SLAM との結合部位の 1 アミノ酸に変異を導入することによって弱毒化させたウイルス、rMV-SLAMblind、を作出した。rMV-SLAMblind は別の受容体である Nectin-4 を介して乳がん、肺がん、大腸がん、膵臓がんといった様々な難治性がん由来する細胞株に感染し、抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなっている。

rMV-SLAMblind の安全性をさらに高めるため、我々は MV の病原性発現に寄与すると知られているアクセサリータンパク質に着目し、その一つである V タンパク質を発現しないウイルス、rMV-SLAMblind-deltaV、を新たに作出した。各種がん細胞株への感染性や殺細胞効果を検討した結果、肺がんや乳がん由来する細胞株に対しては rMV-SLAMblind-deltaV と親株は同等の効果を示した。一方、大腸がん細胞株の中には、rMV-SLAMblind-deltaV による殺細胞効果が認められない耐性株が存在した。この細胞株では、親株よりも MV-SLAMblind-deltaV のウイルス増殖が遅く、最大ウイルス力価も低かった。

以上の結果から、MV-SLAMblind-deltaV は肺がんや乳がんに適用可能であることが示唆された。同時に、大腸がんには未知の抵抗性メカニズムが存在することが示唆された。rMV-SLAMblind-deltaV を用いた治療法の適用範囲を拡大するためには、この細胞株での耐性機構の解明とその V タンパク質との関連性の解明が必要と考えられる。

PO-12

犬原発性肺癌細胞に対する組換え麻疹ウイルスの抗腫瘍効果

○秋元 颯門²⁾、田村 啓³⁾、藤幸 知子¹⁾、森藤可南子¹⁾、飯塚 恵悟³⁾、
佐藤 宏樹¹⁾、浅野 和之³⁾、甲斐知恵子¹⁾、米田美佐子²⁾

1) 東京大学生産技術研究所人間・社会系部門、2) 東京大学生産技術研究所機械・生体系部門、
3) 日本大学生物資源学部獣医学科獣医外科学研究室

犬の原発性肺癌 (CPLC) は、有効な治療法がなく予後不良である。我々はこれまでに、麻疹ウイルスの主な受容体である SLAM との結合能を欠損させた組換え麻疹ウイルス (rMV-SLAMblind) を作製し、腫瘍マーカーである nectin-4 陽性のヒトおよびイヌのがん細胞に対して抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきた。本研究では、犬肺癌細胞株に対する rMV-SLAMblind の抗腫瘍効果を検討した。

まず、3種の犬肺癌細胞株 (CLAC、AZACL1、AZACL2) における nectin-4 の発現を解析したところ、全ての細胞で発現していた。これら3種の細胞株に rMV-SLAMblind を感染させると、CLAC 細胞において細胞生存率の低下を認めた。そこでヌードマウスを用いて CLAC 細胞の異種移植実験を行ったところ、rMV-SLAMblind の腫瘍内投与により腫瘍増殖が有意に抑制された。また、rMV-SLAMblind 投与後のマウスリンパ節から分離した細胞を解析したところ、NK 細胞が活性化され、また、Cxcl10 および Il12a レベルが対照群と比較して有意に上昇していた。そこで NK 細胞枯渇ヌードマウスを用いた実験を行ったところ、NK 細胞を持たない個体において rMV-SLAMblind の抗腫瘍効果が抑制された。さらに、CPLC3種におけるウイルス増殖とインターフェロン関連遺伝子の発現を比較すると、ウイルス増殖は CLAC 細胞で最も高く、IFN β および IFN 応答遺伝子の発現は CLAC 細胞で最も低いレベルであった。

これらの結果により、rMV-SLAMblind は一部の CPLC に対し抗腫瘍効果を示し、その in vivo での作用には NK 細胞が重要な役割を果たすことが明らかとなった。また、ウイルス感染後の各細胞のインターフェロン応答の違いが、その抗腫瘍効果に影響を及ぼすことが示唆された。

増殖型レトロウイルスベクターを用いたイヌ悪性腫瘍に対する細胞死誘導型がんウイルス療法

○福田(園田)絵観子¹⁾、竇田 徹²⁾、野口 俊助³⁾、笠原 典之⁴⁾、久保 秀司¹⁾

- 1) 兵庫医科大学 先端医学研究所 分子遺伝治療学部門、2) 神戸薬科大学 機能性分子化学研究室、
3) 大阪公立大学大学院 獣医学研究科 獣医放射線学研究グループ、
4) カリフォルニア大 - サンフランシスコ校・脳神経外科学・放射線腫瘍学

増殖型レトロウイルス複製ベクター (RRV: Retroviral Replicating Vector) は腫瘍細胞特異的に感染・増殖する性質を持つ。RRV そのものは細胞傷害性を持たないが、自殺遺伝子を搭載させ、薬物前駆体を投与することにより腫瘍細胞死を誘導することができる。我々はこれまでに様々なヒトがんマウスモデルを用いて RRV が治療効果を持つことを示してきた。また高悪性度神経膠腫を対象として、自殺遺伝子シトシン脱アミノ化酵素 (CD) を搭載した RRV を用いた臨床試験が第Ⅲ相まで行われ、二度以上再発した患者の生存期間が有意に延長したという有望な結果が得られている。イヌはヒトと同様に悪性腫瘍の発生率が増加しており、新たな治療法の開発が求められているが、イヌを対象としたがんウイルス療法の開発は進んでいない。本研究では由来の異なる2種の RRV を用いた細胞死誘導型がんウイルス療法のイヌ腫瘍マウスモデルにおける有効性を検討した。

胃癌に対するコクサッキーウイルス B 群3型を用いたウイルス療法の開発

○坂下 裕紀¹⁾、宮本 将平¹⁾、小林由紀子¹⁾、相良 京²⁾、伊藤 駿²⁾、
谷 憲三朗²⁾、村橋 睦了¹⁾

- 1) 東京慈恵会医科大学 悪性腫瘍治療研究部、
2) 東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門

胃癌は罹患率の高い悪性腫瘍のひとつであり、本邦においては約半数が早期癌で発見され、内視鏡下切除などのさまざまな低侵襲治療法が開発されている。一方で、切除不能進行再発胃癌の生存期間中央値は15カ月と予後不良であり、完全治癒は困難である。近年では、化学療法とともに分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などの発展もあり、予後は延長しているもののより効果の高い新たな治療法の開発が期待されている。

我々は、これまでにコクサッキーウイルス B 群3型 (CVB3) が複数の癌細胞に対し優れた殺細胞効果を持つことを報告してきた。さらに、野生型 CVB3 (CVB3-WT) が持つ副作用を減弱させる目的で、第一世代遺伝子改変腫瘍溶解性 CVB3-HP に加え第二世代遺伝子改変 CVB3-BHP を作製し、その安全性を飛躍的に向上させることに成功した。本研究では、CVB3の適応拡大を視野に胃癌細胞株における抗腫瘍効果の検討を実施した。

まず、ヒト胃癌細胞株10種に対して CVB3感染受容体である CAR および DAF の発現量を解析したところ、すべての細胞株において CAR および DAF の発現が認められた。次に、これら細胞株に CVB3-WT および CVB3-BHP を感染させ細胞障害性を検討したところ、1種類を除きすべての細胞株において細胞障害性が認められた。その後、ヒト胃癌細胞株を用いた担癌ヌードマウスモデルを作製し in vivo における抗腫瘍効果を検討したところ、CVB3-WT、CVB3-BHP ともに有意な腫瘍退縮能を認めた。以上の結果から、胃癌に対して CVB3を用いたウイルス療法が有効である可能性が示唆された。今後は、CVB3が有する免疫刺激性に注目して解析を加え、胃癌に対する新たな治療法として開発を進める予定である。

免疫チェックポイント阻害抗体発現型抗がんヘルペスウイルスの開発

○岩井美和子、藤堂 具紀

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

単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) はがん治療に有利な特長を多く有し、殊に所属研究室において開発された第三世代のがん治療用 HSV-1 である G47 Δ は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現し、世界に先駆けて悪性脳腫瘍を対象とした臨床開発を展開し、2021 年には悪性神経膠腫に対する日本初のウイルス療法薬として製造販売承認された。G47 Δ および G47 Δ 由来の機能付加型抗がん HSV-1 の最大の特徴は、破壊したがん細胞に対する特異的免疫を強力に惹起することであり、この機能を強化することで、抗がん免疫を介して不均一ながん細胞に対する攻撃能力を増すことができる。更に機能付加型抗がん HSV-1 の利点として、搭載したタンパクはウイルスが増える際にがん局所で発現するため全身性の副作用を回避した治療となりうる。そこで、G47 Δ を基本骨格として免疫チェックポイント阻害抗体発現型抗がん HSV-1 を 3 種類作製し、その効果を検証したので報告する。

協賛企業・団体一覧

アステラス製薬株式会社
アツヴィ合同会社
株式会社 NPT
オンコリスバイオフーマ株式会社
キッセイ薬品工業株式会社
Cytiva
サノフィ株式会社
サンファーマ株式会社
セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
第一三共株式会社
タカラバイオ株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
ナカライテスク株式会社
日本化薬株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
ヒューマンライフコード株式会社
ファイザー株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
ミルテニーバイオテク株式会社
Meiji Seika ファルマ株式会社
メディリッジ株式会社
ヤンセンファーマ株式会社
ユーシービージャパン株式会社
レオフーマ株式会社

(50音順、2023年10月4日現在)

第1回日本ウイルス療法学会学術集会を開催するにあたり、上記企業ならびに団体からご協賛、ご支援を賜りました。この場をお借りして深謝申し上げます。ご協賛、ご支援誠に有り難うございました。

第1回日本ウイルス療法学会学術集会
会長 谷 憲三郎

第1回日本ウイルス療法学会学術集会 プログラム・抄録集

発行日：2023年11月3日

発行：第1回日本ウイルス療法学会学術集会

会長：谷 憲三郎（東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門 特任教授）

大会事務局：東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門

〒113-0032 東京都文京区弥生1-1-1

連絡事務局：株式会社コンベックス

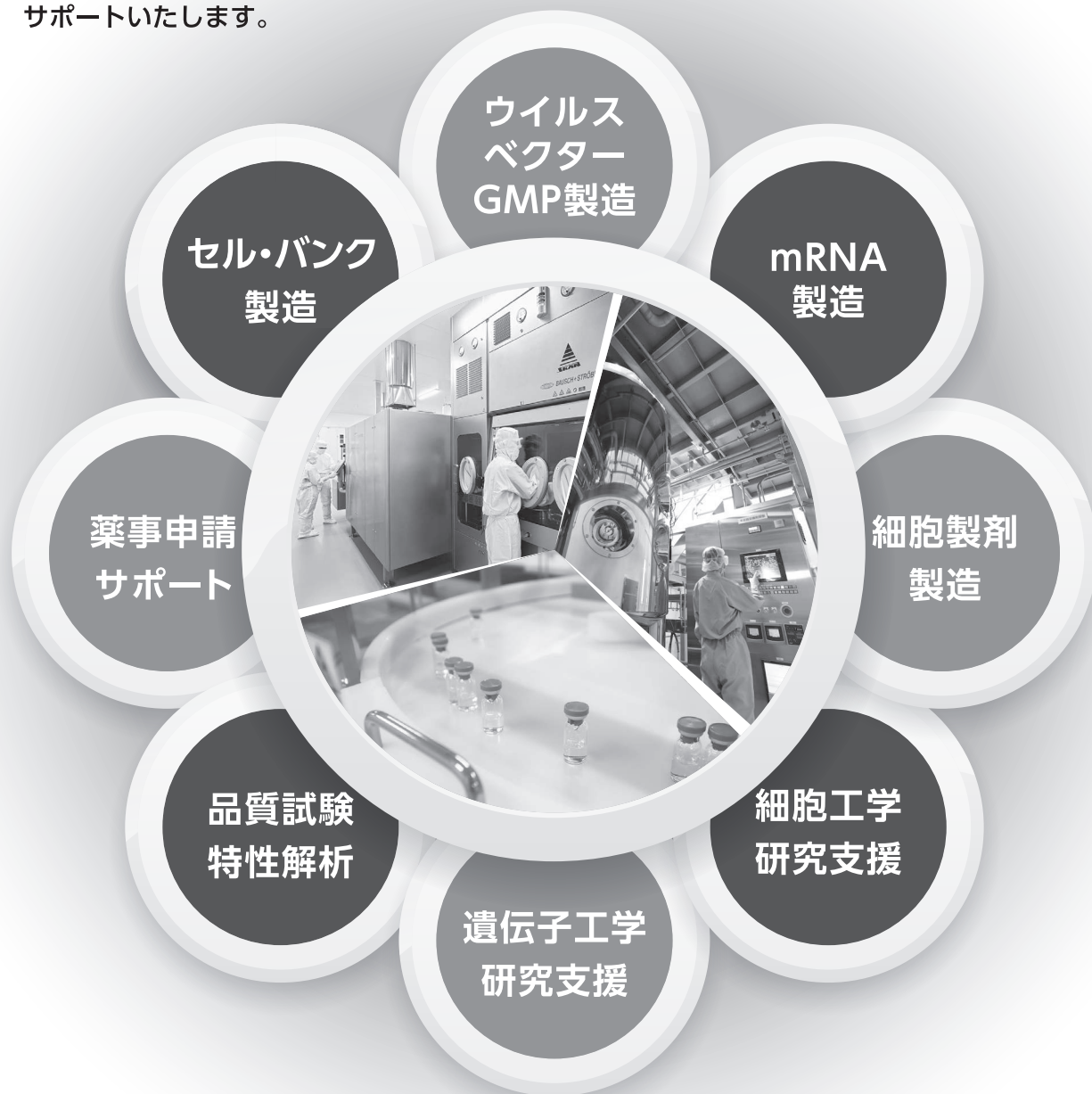
〒106-0041 東京都港区麻布台1-11-9

TEL: 03-3505-1600 FAX: 03-3505-3366

E-mail: jsomt2023@convex.co.jp

再生／細胞医療・遺伝子治療 支援サービス

タカラバイオでは、遺伝子治療や細胞医療で培った技術をもとに、技術開発から製造、薬事対応まで、再生／細胞医療・遺伝子治療の臨床開発ベストパートナーとしてお客様を幅広くサポートいたします。



医薬品の受託開発製造 (CDMO) をトータルサポート

Clontech Takara cellartis



タカラバイオ株式会社

<https://catalog.takara-bio.co.jp/jutaku/>

Novartis Pharma K.K.



新しい発想で医療に貢献します

ノバルティスのミッションは、より充実した、
すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。
イノベーションを推進することで、
治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、
新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS


ノバルティス ファーマ株式会社

<http://www.novartis.co.jp/>



サイエンスを通じて、 患者さんの人生に違いをもたらす™

深刻な病と闘う患者さんに革新的な医薬品を開発し、提供する。私たちは、この使命を胸に、世界中であくなき挑戦を続けます。ひとりでも多くの患者さんに、新たな希望をお届けするために。患者さんの人生に違いをもたらすイノベーションを起こす。それが、私たちの務めです。

 Bristol Myers Squibb™
ブリストルマイヤーズスクイブ



変化する医療の最先端へ

私たちは、常に患者さんを中心に考えて行動しています。

患者さんへの想いが、革新的な医薬品を生み出す原動力となります。

アステラスはグローバルな製薬企業として、
変化する医療の最先端に立ち、科学の進歩を患者さんの「価値」に変えていきます。

astellas.com/jp/



CODE PLACEHOLDER



ヤンセンが目指すのは、 病が過去のものになる未来を作ることです。

世界のすべてが、私たちの研究室。
病と懸命に闘う患者さんのために、
高い科学技術、独創的な知性、
世界中の力を合わせ、新しい可能性を切り拓く。

すべては、私たちの解決策を待つ、ひとつの命のために。
複雑な課題にこそ挑んでいく。
新しい薬を創るだけでなく、それを最適な方法で提供する。

革新的な薬や治療法を、届ける。
世界中に、私たちを待つ人がいる限り。

誰もが健やかに、いきいきと暮らす社会。
そんな「当たり前」の願いのために、
自ら変化し、努力を続けます。

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

ヤンセンファーマ株式会社

www.janssen.com/japan

www.facebook.com/JanssenJapan



Better Health, Brighter Future

タケダは、世界中の人々の健康と、
輝かしい未来に貢献するために、
グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、
革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、
常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、
社会的評価を向上させ、事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



新発売

経口血小板破壊抑制薬 / 脾臓チロシンキナーゼ阻害薬 薬価基準収載

タバリス錠 100mg
150mg

Tavalisse Tablets (ホスタマチニブナトリウム水和物錠)

創薬 処方箋医薬品[※] 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等
につきましては電子化された添付文書をご参照ください。

 **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野19番48号
<https://www.kissei.co.jp>

文献請求先および問い合わせ先
〈文献請求先〉くすり相談センター
東京都文京区小石川3丁目1番3号
TEL 0120-075-168(タバリス専用)
〈販売情報提供活動問い合わせ先〉0120-115-737

TL004-02
2023年4月作成

●
We chase
the *miracles*
of science
to improve
people's lives



●
私たちは人々の暮らしをより良くするため、科学のもたらす奇跡を追求します。

●
サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp

sanofi

Dermatology
beyond the skin

We help people achieve healthy skin

私たちは、世界中の人々が健康な肌を
手に入れるための手助けをします

レオ ファーマ株式会社は、デンマークに本社を置く
LEO Pharma A/S の100%出資の日本法人として
2010年6月に設立されました。

皮膚科領域に特化した、スペシャリティファーマと
して日本での確固たる地位を築くべく、事業活動を
展開しています。



レオ ファーマ株式会社

〒101-0051東京都千代田区神田神保町1-105
神保町三井ビルディング9F
<http://www.leo-pharma.jp/>

MAT-65208
2023年4月作成



Human Life
CORD JAPAN

つなぐ命のきずな
つながる未来

私たちは、廃棄されている臍帯（へその緒）由来の細胞を再生医療等製品として製品化することにより、
新たな治療選択肢が必要な患者さんの生きる希望につなげ（“コード”する）、
誰もが歳を重ねるごとに楽しみな世界（“ヒューマンライフ”）を創ります。

代表取締役社長 原田雅充

再生医療等製品の研究開発、製造及び販売

ヒューマンライフコード株式会社

〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-9-10 日本橋ライフサイエンスビルディング7 5階
Email: info@humanlifecord.com

www.humanlifecord.com



より良い 明日へ

バイエルはイノベーションや治療法の提供を通じて、患者さんのための治療に変革をもたらす持続可能な取り組みを推進しています。私たちの目的 "Science for a better life" に沿って、人々のクオリティ・オブ・ライフの向上に貢献していきます。

バイエル薬品株式会社 <https://pharma.bayer.jp>

Science for a better life

PP-GEN-JP-0345-29-11



ヒト化抗ヒトIL-36レセプターモノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

スベビゴ[®] 点滴静注 450mg

スペンリマブ(遺伝子組換え)製剤 Spevigo[®] 450mg for I.V. Infusion

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

新発売

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、電子添文をご参照ください。

製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号ThinkPark Tower

Tel: 0120-189-779 【受付時間】 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)



2022年11月作成

笑顔につながる 明日を、共に。

この社会の誰もが
その人らしく
笑顔ある日々を
過ごせることを目指して。



アッヴィ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦三丁目1番21号
msb Tamachi 田町ステーションタワーS
<https://www.abbvie.co.jp/>

abbvie

病気だけでなく、
創薬の常識にも立ち向かう。
未知のイノベーションで、
病気より先に未来へ行く。
できそうもない薬でなければ
私たちが生み出す意味はない。

創造で、想像を超える。



CHUGAI

中外製薬



ロシュグループ



明日の しあわせに 化ける術。



人知れずこっそり、世界中の“すきま”に潜んでいる。火薬の力を使って瞬時にエアバッグを膨らませたり、電子機器の半導体に使われる樹脂をつくったり、また、人々の健康を守る抗がん剤などの医薬品や食料の安定供給に欠かせない農薬を提供していたり。私たちは、技術をしあわせに化けさせる会社です。現在から未来へ。すきまから世界へ。これからの暮らしになくてはならない価値を、次々と発想します。



世界的すきま発想。

 日本化薬



そこにある幸せを、
尊ぶために。

私たちは、そこにある幸せを大切にします。
患者さんの笑顔のために、
私たちは科学の力で貢献しつづけます。

ユーシービージャパン株式会社



Inspired by patients.
Driven by science.

健康にアイデアを
meiji



抗悪性腫瘍剤 劇薬、処方箋医薬品^注

薬価基準収載

 **ハイスタ[®]錠10mg**
Hiyasta[®] tablets
ツシジノスタート錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細については、電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

〈文献請求先及び問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396
電話(03)3273-3539、FAX(03)3272-2438

作成：2022.12