

ID No.	1028
研究課題名	マウス新規舌癌モデルを用いた進行口腔扁平上皮癌に対する第三世代がん治療用 HSV-1 の効果および安全性の検討
研究代表者	古郷 幹彦 (大阪大学・教授)
研究組織	
受入教員	藤堂 具紀 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	内橋 俊大 (大阪大学・助教) 須河内 昭成 (大阪大学・医員) 田中 晋 (大阪大学・講師) 栗岡 恭子 (大阪大学・医員) 笠原 駿 (大阪大学・大学院生) 児玉 晨吾 (大阪大学・大学院生)
研究報告書	<p>舌癌などの口腔癌は、手術、化学療法、放射線療法を併せた集学的治療が行われているが、しばしば顎骨への浸潤や頸部リンパ節・肺転移を来し、その予後は不良である。新規治療法の開発として、東京大学医科学研究所藤堂具紀教授らが開発した第三世代がん治療用HSV-1であるG47Δの頭頸部癌への応用を目指している。G47Δは腫瘍内でのみ複製可能であり、抗腫瘍免疫を強力に惹起する。すでに東京大学において、膠芽腫、前立腺癌、嗅神経芽細胞腫で臨床試験が進行中であり、高い安全性および効果が認められている。研究分担者である内橋は、2012年5月～2015年2月にかけて藤堂教授の指導の下先端がん治療分野において、マウス舌癌リンパ節転移モデルを作成しG47Δの安全性および抗腫瘍効果に関する研究を行い、高い安全性を示し、強力な局所における抗腫瘍効果とともに局所からリンパ節転移巣へのウイルスの移行性により局所投与のみでもリンパ節転移を抑制できることを明らかにした。大阪大学において、藤堂らが新たに開発した第三世代がん治療用HSV-1（可溶性B7-1, マウスIL-12発現型 = T-B7-1, T-mfIL-12）を用いて、さらなる進行癌に対する抗腫瘍効果が得られるかを検討した。In vitro で、ヒト、マウスの扁平上皮癌細胞を用いてそれぞれのウイルスの殺細胞効果を検討し、コントロールウイルス（T-01）と比し、免疫賦活化因子発現型ウイルスと殺細胞効果は同等であることがわかった。しかし、舌がんモデルや皮下腫瘍モデルなど、in vivoにおいては、これらのウイルスはimmunocompetent mouse model を用いると、T-01より抗腫瘍作用が増大することがわかった。ヒト舌癌進行過程と類似するDBA/2マウス由来のKLN205-MUC1舌がんモデルにおいて、リンパ節転移巣の増大のみに着目したところ、T-01に比してT-B7-1はリンパ節転移抑制効果を示す傾向があり、複数回投与により有意差を示した。さらにT-B7-1と免疫チェックポイント阻害剤である抗CTLA-4抗体を併用したところ、その効果はより上昇した。このことは、リンパ節転移を高頻度起こし、患者の予後に大きな影響を与える口腔癌において、極めて有効ながん治療用ウイルスである可能性が示唆された。また、このモデルを用いてT-mfIL12を用いて同様に検討したところ、これもT-01に比してリンパ節転移抑制効果を示す傾向があり、ウイルスが流入したリンパ節のリンパ球を新たに作成したKLN205-MUC1皮下腫瘍に投与したところ、T-01より有意に皮下腫瘍増殖抑制効果があった。このことから、T-mfIL12は頸部リンパ節転移の強力な抑制効果、およびリンパ節転移巣内で特異的抗腫瘍免疫の優れた惹起効果を示すことが示唆され、口腔癌の治療法として大いに期待できるものと考えられた。</p>