

No.	22-1007	
研究課題名	HSV-1ウイルス療法の免疫学的作用機序の解明と効果増強法の開発	
研究代表者	門脇 則光（香川大学・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）
	分担者	内田 俊平（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学・大学院生）
	分担者	久保 博之（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学・大学院生）
	分担者	児島 綾一（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学・技能補佐員）

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

免疫賦活物質 (アジュバント) を腫瘍内に投与する intratumoral immunotherapy は、腫瘍内の自然免疫・樹状細胞を活性化し、抗腫瘍 T 細胞反応を誘導するとともに、腫瘍巣の免疫抑制環境を打破することにより、誘導された抗腫瘍 T 細胞の腫瘍巣での機能を高める合理的ながん免疫療法である。2022 年度は、intratumoral immunotherapy の中でも先行して開発が進む腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)を用いたウイルス療法の免疫学的作用機序を明らかにすることを目的として実験を行った。

B16-nectin-1 皮下腫瘍モデルにおいて、T-01 腫瘍内投与の非投与側腫瘍への効果が、STING ノックアウトマウスに比べ、TLR9 ノックアウトマウス、IFNAR1 ノックアウトマウスでより強く減弱していたことから、STING よりも TLR9 を介する DNA の認識とそれに引き続く I 型インターフェロンの誘導が抗腫瘍免疫反応の誘導に重要であることが示唆された。さらに、形質細胞様樹状細胞(pDC)の除去によって T-01 非投与側腫瘍への効果が消失したことから、pDC が TLR9 を介して DNA を認識し I 型インターフェロンを産生することが、抗腫瘍免疫反応の誘導に重要であることが示唆された。また、貪食した抗原のクロス・プレゼンテーション能に優れた 1 型通常樹状細胞(cDC1)の除去によって、T-01 非投与側腫瘍への効果が減弱した。これは、pDC 由来の 1 型インターフェロンの主要な標的が cDC1 であることを示唆する。