

No.	25-1130	
Project Title	肝がんに対する次世代抗がん剤HSV-1の非臨床開発	
Principal Investigator	Masaki Kaibori (Kansai Medical University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Tomoki Todo (The Institute Of Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	藤堂 具紀 (・教授)
	Project Member (s)	海堀 昌樹 (関西医科大学 肝臓外科学講座・教授)
	Project Member (s)	林 美樹夫 (関西医科大学 生理学講座・講師)
	Project Member (s)	Nguyen Van Khanh (関西医科大学 肝臓外科学講座・大学院生)
	Project Member (s)	Lai Thanh Tung (関西医科大学 肝臓外科学講座・大学院生)
	Project Member (s)	Hoang Duong Hai (関西医科大学 肝臓外科学講座・大学院生)

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）

研究課題名

肝がんに対する次世代抗がんHSV-1の非臨床開発

研究概要および目的

本研究は、肝胆臓がんに対する新規治療法の開発を目的として、次世代抗がんHSV-1の非臨床有効性POCの取得を目指すものである。特に肝細胞がんは世界で年間50万人以上が罹患し、有効な化学療法が限られているため、新規治療法の開発が急務である。これまで当グループは、三重変異型HSV-1を用い、肝細胞がんおよび神経内分泌腫瘍に対する抗腫瘍効果を検証し、肝内腫瘍モデルおよび腹膜播種モデルにおいて強力な腫瘍抑制効果と安全性を確認してきた。さらに、免疫チェックポイント阻害抗体との併用により治療効果が増強されることを示している。本研究では、免疫調節分子を発現する次世代抗がんHSV-1の有効性を評価し、臨床応用に向けた基盤データの集積を行う。

研究内容および方法

2025年度には、同種マウス両側皮下腫瘍モデルを用い、片側腫瘍へのウイルス投与による非投与腫瘍への抗腫瘍免疫効果を検討した。腫瘍径および体重を経時的に測定した。また、改変型ルシフェラーゼ（Akaluc）を導入した肝がん細胞株を用いて肝内腫瘍可視化モデルを構築し、IVIS Imaging Systemによる定量評価系を確立した。

研究成果

(1) in vitro解析

T-01および免疫調節因子発現型ウイルス（T-01-IL12、T-01-PD1、T-01-CTLA4）は、マウスおよびヒト肝がん細胞株に対して強い細胞傷害活性およびウイルス増殖能を示した。Hepa1-6細胞ではMOI依存的に細胞生存率が低下し、感染後4日目には顕著な細胞死が認められた。

(2) in vivo解析

免疫能を有するBALB/cマウスを用いた同種移植モデルにおいて、両側皮下腫瘍を形成し、片側腫瘍にT-01-IL12を投与した。その結果、投与側のみならず非投与側腫瘍においても有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた（ $p < 0.01$ ）。この結果は、全身性抗腫瘍免疫応答の誘導を示唆する。

(3) 肝内腫瘍モデルの評価

Akalucを用いた肝内腫瘍モデルにより、IVISによる発光強度の定量化を行い、腫瘍量評価系を確立した。

(4) 免疫学的評価

腫瘍組織におけるCD3、CD4、CD8、PD-L1、CTLA-4、IL-12発現細胞の分布を免疫組織化学法により解析中であり、腫瘍微小環境の変化および免疫応答の誘導機構について検討を進めている。

考察

本研究により、次世代抗がんHSV-1は直接的な細胞傷害作用に加え、全身性抗腫瘍免疫を誘導することが明らかとなった。特にIL-12発現型ウイルスは遠隔腫瘍にも抑制効果を示し、免疫療法としての有効性が高いことが示唆された。

結論

本研究の成果から、次世代抗がんHSV-1は肝がんに対する有望な治療戦略となり得ることが示された。今後は、投与条件の最適化および免疫応答機構の詳細な解析を進めるとともに、他の改変ウイルスについてもin vivo評価を継続し、非臨床POCの確立を目指す。さらに、臨床応用に向けた研究展開を推進する。