

No.	25-1177	
Project Title	マウス舌癌頸部リンパ節転移モデルを用いた抗CTLA-4抗体発現型第三世代がん治療HSV-1の治療効果の検討	
Principal Investigator	Toshihiro 内橋 (Osaka University・Assistant professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Tomoki Todo (The Institute Of Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	田中 晋 (大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座・教授)
	Project Member (s)	須河内昭成 (大阪大学医学部附属病院歯科治療室・助教)
	Project Member (s)	Sena Usta (大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座・大学院生)
	Project Member (s)	光吉 希 (大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座・大学院生)
	Project Member (s)	伊藤博崇 (先端がん治療分野・助教)
	Project Member (s)	岩井美和子 (大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座・技術専門員)
	Project Member (s)	栗岡恭子 (大阪大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座・招聘教員)

**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)

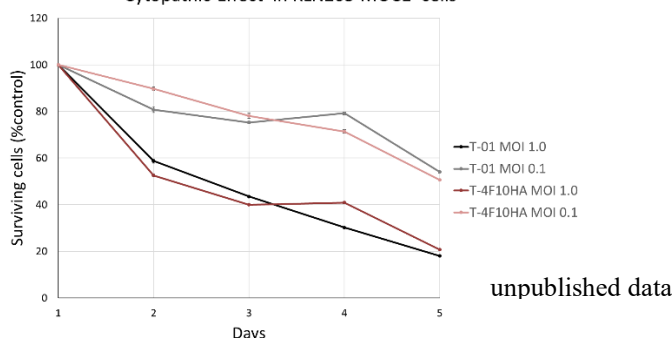
口腔がんの約9割を占める口腔扁平上皮癌 (Oral Squamous Cell Carcinoma; 以下 OSCC) に対して現在集学的治療が行われているが、患者の高齢化が進むなか、その治療は高侵襲である。また頸部リンパ節転移を来した症例はいまだ予後不良であるため、低侵襲かつ治療効果の高い新規治療法が切望されている。これまでに我々は、第三世代のがん治療用HSV-1であるG47Δを OSCC の治療に応用すべく、G47Δおよび、G47Δと同様の三重変異を有するT-01、および免疫賦活化因子であるマウス可溶性B7-1を発現する T-B7-1 を用いてマウス肺扁平上皮癌細胞であるKLN205-MUC1を用いた舌癌頸部リンパ節転移モデルを用いてその治療効果を検討した。G47Δをはじめとするがん治療用HSV-1の原発巣への投与は、原発巣への抗腫瘍効果にとどまらず、所属リンパ節へのウイルス流入およびリンパ節転移抑制効果を認め、口腔癌の大きな予後規定因子の一つであるリンパ節転移を制御し得る極めて有効な治療法であることが示された (“Oncolytic herpes virus G47Δ injected into tongue cancer swiftly traffics in lymphatics and suppresses metastasis” Uchihashi T, et al. *Mol Ther Oncol*, 2021.).

また、T-B7-1は複製時にマウス可用性B7-1を発現する武装型ウイルスで、T細胞表面に発現するCD28と結合することで T リンパ球の活性化を補助し得る。一方、活性化した T リンパ球表面に発現し、B7-1 と結合することで T リンパ球の活性化を抑制するCTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen) とも結合する。そこで、同舌癌モデルを用いて、T-01、T-B7-1と抗CTLA-4抗体 (腹腔内投与による全身投与) との併用実験を行った結果、いずれのウイルスにおいてもウイルス単独投与よりも、抗 CTLA-4 抗体を併用した方が高い抗腫瘍効果を示し、とりわけT-B7-1においてはウイルス単独投与よりも併用群の方が有意な生存延長効果を示した。 (“Triple-Mutated HSV-1 Expressing Soluble B7-1 Plus CTLA-4 Blockade Suppresses Lymph Node Metastasis in Tongue Cancer” Sugauchi A, et al. *Cancer Sci*, 2026.).

抗 CTLA-4 抗体は、ipilimumab として臨床応用されている免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の一つで、その全身投与によりirAE (immune related adverse effect) という、死に至り得る重度の臓器不全等などの特有の有害事象が報告されている。そこで安全な投与策として抗CTLA-4抗体発現型のがん治療用ウイルス (T-4F10HA) を用いてその治療効果を検討し、OSCCにおいて T-4F10HAが T-01やT-B7-1などの既存のウイルスよりさらに強力な頸部リンパ節転移抑制効果を有するか、抗CTLA-4抗体の全身投与と比較し安全であるのか、さらにはT-01やT-B7-1との併用療法では相乗効果が得られるかをKLN205-MUC1 舌癌頸部リンパ節転移モデルを用いて検討を進めている。

今年度は、T-4F10HAの *in vitro*における抗腫瘍効果の検討を、T-01と比較して行った。マウスSCC細胞株である KLN205-MUC1を用いて殺細胞試験 (*in vitro* cytotoxicity assay) を行ったが、*in vitro*においては殺細胞効果に差は認めなかった。(Fig.1)

Fig. 1 Cytopathic Effect in KLN205 MUC1 cells



また、HSV-1 に感受性の強い A/J マウスを用いて、T-4F10HA の舌への投与による安全性試験を現在施行中であり、生存期間や体重変化、行動変化を測定中である。