

## 受賞対象論文

Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Morihiro T, Kubota T, Aoyama K, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Mizuguchi H, Urata Y, Fujiwara T: Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy with Anti-PD1 Antibody. *Mol Ther* (2020) 28, 794-804.

## ハイライト

- ・腫瘍融解アデノウイルス製剤（OBP-502）は、免疫原性細胞死を誘導し、腫瘍内リンパ球を増加させた。
- ・OBP-502と抗PD-1抗体の併用療法は、大腸・膵臓癌モデルで、相乗的に腫瘍増殖抑制効果を認めた。
- ・この併用療法は、転移巣に対しても腫瘍内リンパ球を増加させ、アブスコパル効果を認めた。

## 金谷 信彦

Nobuhiko Kanaya

## 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences



## &lt;プロフィール&gt;

平成22年3月 岡山大学医学部医学科卒業  
 平成22年4月 岡山大学病院 初期研修医  
 平成23年5月 岩国医療センター 初期研修医  
 平成24年4月 岩国医療センター 外科 後期研修医  
 平成27年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学  
 平成27年10月 岡山大学病院 消化管外科 医員  
 平成29年10月 岡山少年院 法務技官 医務課長  
 平成30年10月 岡山大学病院 消化管外科 医員  
 平成31年2月 ハーバード大学 プリガム・ウイメンズ病院 脳神経外科 リサーチフェロー  
 令和2年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了  
 現在に至る

## 研究の背景と経緯

免疫チェックポイント阻害剤である抗 programmed death-1 (PD-1) 抗体が、2017年9月、胃癌で保険承認され、消化器癌に対する標準治療が大きく変わりつつある<sup>1)</sup>。抗PD-1抗体は、腫瘍内リンパ球浸潤(TIL), mutation burden の高い腫瘍に対する有効性が報告されているが、散発性大腸癌や膵臓癌では奏功しにくいと言われており、近年、TILsを誘導する薬剤との併用による複合免疫療法が開発されている<sup>2,3)</sup>。一方、我々は、正常細胞に比較して腫瘍でテロメラーゼ活性が高いという特徴に着目し、テロメラーゼ活性依存的に増殖する腫瘍融解アデノウイルス製剤(テロメライン, 開発コード: OBP-301)を開発し、様々な固形癌で治療効果を確認した<sup>4)</sup>。さらに、我々は放射線治療との併用による相乗効果に基づき、食道癌症例に対する第I相臨床試験・治験を行い、その安全性を確認した<sup>5)</sup>。その中で、治療後に腫瘍内リンパ球が増加した症例を

認めたことから、我々のアデノウイルス製剤が抗腫瘍免疫を活性化させる免疫原性細胞死(ICD)を誘導する可能性が示唆された。本研究では、腫瘍融解アデノウイルス製剤の免疫原性薬剤としての可能性と抗PD-1抗体との併用による相乗効果について検討した。

## 研究成果の内容

本研究では、ウイルス製剤として、マウス癌細胞株に感染性の高いRGDペプチド改変ファイバーを搭載した腫瘍融解アデノウイルス(OBP-502)を使用した。まず *in vitro* において、OBP-502がマウス大腸癌細胞(CT26)と膵臓癌細胞(PAN02)に対して高い治療効果を有することをXTT assayにて確認した。興味深いことに、OBP-502感染後にCT26とPAN02のPD-L1発現が増加していることが判明した。さらに、OBP-502感染24時間後の培養上清中のimmunogenic markers(ATP, HMGB1)を測定したところ、有意なATP,

HMGB1 値の増加が認められた。次に *in vivo* において、CT26 および PAN02 の皮下腫瘍マウスモデルを用いて、OBP-502 治療後の TILs (CD8, Foxp3, CD4) の評価を免疫組織化学染色にて行った。その結果、OBP-502 治療は、腫瘍内リンパ球浸潤 (CD8 陽性細胞) を有意に増加させ、Foxp3 陽性細胞を減少させた。さらに、OBP-502 を感染させた癌細胞をワクチンとしてマウスに投与したところ、腫瘍皮下注射後の腫瘍増殖を有意に抑制した。以上の結果より、OBP-502 は ICD を誘導することが示された。

さらに我々は、皮下腫瘍 (CT26, PAN02) マウスモデルにおいて OBP-502 と抗 PD-1 抗体との併用療法の顕著な腫瘍増殖抑制効果を確認した。この併用療法は、マウス両側皮下腫瘍モデルにおいても、OBP-502 治療側だけでなく未治療側にも有意な腫瘍縮小効果を示し、興味深いことに、OBP-502 治療側では67%、未治療側では33%のマウスで腫瘍を消失させた。腫瘍が消失したマウスに再度腫瘍を移植しても、すべてのマウスにおいて腫瘍は拒絶されたことから、腫瘍に対する獲得免疫が持続していることが示唆された。治療後24日目の腫瘍内リンパ球数を免疫組織染色で確認したところ、併用療法群と OBP-502 治療群は、OBP-502 治療側と同様に未治療側で有意に CD8 陽性細胞を増加させ、アブスコパル効果を示した。最後に、臨床に近いモデルとして、直腸癌肝転移 (CT26) マウスモデルを樹立し、直腸原発巣に OBP-502 を投与し、抗 PD-1 抗体との併用療法を行ったところ、原発巣だけでなく肝転移巣の増殖抑制効果を認め、予後を有意に改善さ

せた。抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療では、膵臓や甲状腺に対して、自己免疫性疾患に類似した独特の有害事象が生じることが報告されているが、今回の併用療法では、病理学的に主要臓器に炎症性変化は認められず、安全性も確認できた。

以上より、テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤による免疫原性細胞死によって、抗 PD-1 抗体との相乗的な抗腫瘍効果が期待できることが示唆された (図1)。

### 研究成果の意義

本研究は、テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤「テロメライシン」の臨床応用に向けた前臨床研究として位置付けられている。我々の開発した腫瘍融解アデノウイルス製剤が、直接的な抗腫瘍効果だけでなく、CD8 陽性リンパ球の腫瘍内浸潤を増加させるなどの働きによって抗腫瘍免疫を増強させることを、大腸癌・膵臓癌マウスモデルにて示した。このことから、我々の腫瘍融解アデノウイルス製剤が、腫瘍に対する細胞性免疫などを誘導する免疫原性薬剤であることが証明された。また治療効果が限定的な免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせることによって、その効果を相乗的に増加させた。この成果は、腫瘍融解アデノウイルス製剤と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が、消化器癌に対する新たな治療戦略と成り得ることを示唆している。

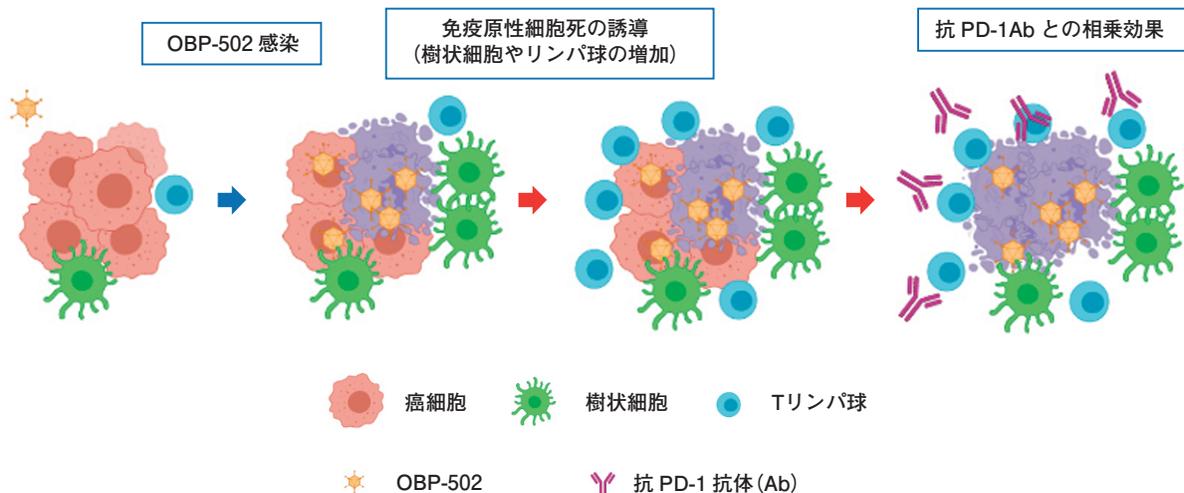


図1 テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルスと抗 PD-1 抗体との併用療法の治療メカニズム

## 今後の展開や展望

世界中で、放射線や化学療法など様々な治療と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法、臨床試験が多数行われている。テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤は、治療部位の腫瘍増殖抑制効果だけでなく、非常に低侵襲であることも認識されており、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の理想的な候補と言える。現在、本邦ならびに米国で、固形癌に対して Pembrolizumab とテロメライシン (OBP-301) の併用療法の臨床試験・医師主導治験が施行中であり、その結果が期待されている。

さらに、p53 を搭載した新規腫瘍融解アデノウイルス製剤 (OBP-702) が、より強力な ICD を誘導する可能性が示唆されており、今後 OBP-702 による詳細な腫瘍内微小環境への影響の解析が行われ、免疫チェックポイント阻害剤との新規併用療法の可能性も期待される<sup>6)</sup>。

## 文 献

- 1) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, et al. : Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-

oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (2017) 390, 2461-2471.

- 2) Haanen JBAG : Converting Cold into Hot Tumors by Combining Immunotherapies. *Cell* (2017) 170, 1055-1056.
- 3) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, et al. : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* (2017) 372, 2509-2520.
- 4) Kawashima T, Kagawa S, Kobayashi N, Shirakiya Y, Umeoka T, et al. : Telomerase-specific replication-selective virotherapy for human cancer. *Clin Cancer Res* (2004) 10, 285-292.
- 5) Kuroda S, Fujiwara T, Shirakawa Y, Yamasaki Y, Yano S, et al. : Telomerase-dependent oncolytic adenovirus sensitizes human cancer cells to ionizing radiation via inhibition of DNA repair machinery. *Cancer Res* (2010) 70, 9339-9348.
- 6) Koujima T, Tazawa H, Ieda T, Araki H, Fushimi T, et al. : Oncolytic Virus-Mediated Targeting of the ERK Signaling Pathway Inhibits Invasive Propensity in Human Pancreatic Cancer. *Mol Ther Oncolytics* (2020) 31, 107-117.

---

令和3年4月30日受稿

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話 : 086-235-7257 FAX : 086-221-8775

E-mail : nkanaya@bwh.harvard.edu