



2022年8月3日

がん細胞のみを攻撃する人工免疫細胞と 人工ウイルスを用いた新しい治療の開発に成功 ～悪性脳腫瘍への治療に期待～

【本研究のポイント】

- ・悪性脳腫瘍は手術で完全に除去することは難しく、患者は、術後に放射線治療や化学療法を受けたとしても生存率が非常に低い病気である。
- ・今回の実験で人工的に作ったキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞^{注1)}を投与し、悪性脳腫瘍のがん細胞だけを攻撃することに成功した。
- ・さらにヘルペスウイルス G47Δ(デルタ)^{注2)}を悪性脳腫瘍のがん細胞に感染させ死滅させ、実験マウスの生存率を向上させることが明らかになった。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学未来社会創造機構の夏目 敦至 特任教授らは、東京大学医科学研究所先端がん治療分野の藤堂 具紀 教授、東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野の加藤 幸成 教授と共同で、がん細胞のポドプラニン^{注3)}を見分けるキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞をつくりだすことに成功しました。

さらに、腫瘍細胞のみに感染し壊す作用を持った遺伝子改変ヘルペスウイルス G47Δ(デルタ)を投与すると、膠芽腫(こうがしゅ)^{注4)}の成長を抑え、生存率を高める可能性をマウスの実験で明らかにしました。

副作用が少なく、さらに有効な治療が期待されます。

ポドプラニンは、がん細胞の表面のタンパクで、がんの悪性化に関係があります。しかし、ポドプラニンは、肺、腎臓やリンパ管にも出ていることが課題でした。

本研究では、正常のポドプラニンにはない、異常な糖鎖^{注5)}を見分ける抗体(がん特異的抗体)の遺伝子配列の一部とT細胞^{注6)}の遺伝子の一部をハイブリッドさせたキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞を作製しました。このCAR-T細胞とG47Δの投与を併せて行うことで、さらなる効果がみられました。

本研究成果は、2022年7月20日付学術雑誌「Molecular Therapy – Oncolytics」(電子版)に掲載されました。

【研究背景と内容】

脳腫瘍の中でも、**膠芽腫**と呼ばれる腫瘍は、悪性度が最も高いとされています。手術で完全に腫瘍を取り除くことは難しく、再発を防ぐため、手術後に放射線治療や抗がん剤を使用した化学療法を組み合わせる治療が行われます。しかし、このような治療を受けたとしても、膠芽腫を発症した患者の生存率は非常に低く、平均的な余命は1~2年という厳しい現実があります。

今の**膠芽腫**の治療法は、抗がん剤治療と放射線治療です。この治療法の最大のデメリットは、がん細胞だけでなく、正常な細胞までも攻撃してしまうことでした。抗がん剤や放射線治療の副作用として、脱毛や吐き気、白血球の数が減るなどが出ると言われるのにはこういった理由があります。そこで近年、特定のがん細胞だけに的を絞って、悪いものだけを撃退する治療法の研究が進んでいます。

そこで名古屋大学らの研究グループは、悪性脳腫瘍の新たな治療法を開発すべく、**ポドプラニン**という分子に注目しました。**ポドプラニン**とは、がん細胞の表面に多く出てくることが多いとされるタンパク質であり、特にがんの悪性化に関係があることがわかっています。**ポドプラニン**が現れているがん細胞を標的（ターゲット）にし、がん細胞だけを攻撃することができれば、患者の負担が少ない状態で治療をすることが可能になります。

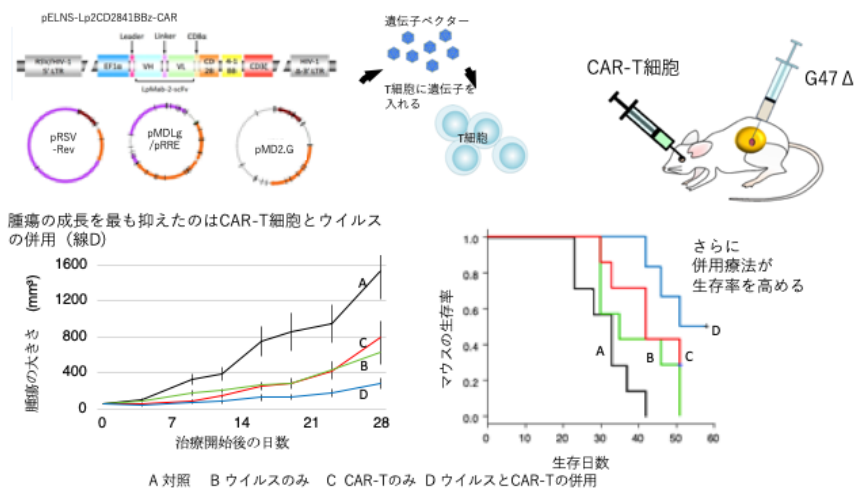
しかし、ここで課題となるのが、**ポドプラニン**は、肺、腎臓、リンパ管にある正常な細胞の表面にも出ているということです。この課題を解決するために、東北大学の研究グループは、がん細胞の**ポドプラニン**が、正常細胞の**ポドプラニン**に比べて異常な**糖鎖**が多く、構造が少し異なることを発見し、がん細胞の**ポドプラニン**を見分ける抗体（がん特異的抗体）を作製しました。これを元に、名古屋大学のグループは、この抗体の遺伝子配列の一部とがん細胞を攻撃するT細胞がもつT細胞受容体の遺伝子の一部をハイブリッドさせた人工的なT細胞をつくることに成功しました。このような方法でつくられた細胞を**キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞**と呼びます。この**CAR-T細胞**を実験マウスの全身に注入することによって、膠芽腫の細胞だけを正確に攻撃することが確認できました。

次に注目したのは、ヒトの体に比較的身近なヘルペスウイルスです。私たちにとって悪者であるはずのウイルスが、実はがん細胞に感染し死滅させてくれることがわかっています。実験では、口唇ヘルペスや角膜ヘルペスの原因となるウイルスを、東京大学の研究グループが人工的に改変してつくられたヘルペスウイルス**G47Δ**を用いました。この改変した**G47Δ**は**デリタクト注（一般名テセルパツレブ）**として2021年に世界で初めて保険承認された新しい脳腫瘍治療薬です。この改変されたウイルスもまた、脳腫瘍のがん細胞だけに感染し、腫瘍細胞を破壊します。

その結果、**G47Δ**を併せて投与すると、**CAR-T細胞療法**を単独で行うよりも、飛躍的に腫瘍の成長を抑制し、実験マウスの生存期間を延長させることが明らかになりました。

キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞の遺伝子構造と作成

CAR-T細胞とヘルペスウイルスG47Δを併用



【成果の意義】

本研究により、悪性脳腫瘍の治療にもキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞療法が期待できる可能性が明らかになりました。マウスの実験では、副作用は確認されず高い安全性が確認されましたが、今後の臨床試験での応用を目標に、ヒトへの安全性を十分に検討する方針です。

また、CAR-T細胞療法とウイルス療法の併用療法がCAR-T細胞療法の効果を強めるという結果が得られたことから、悪性脳腫瘍である膠芽腫の新規治療法が期待されます。今後、この併用療法の実現に向けて更なる免疫学的メカニズムの解明が必要と考えられます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム/生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業、および日本学術振興会 (JSPS) の支援により実施した成果を一部活用したものです。

【用語説明】

注1) キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞：

本来ヒトに備わっている免疫機能だけでは死滅させることが困難な難治性のがんのために開発された人工的な細胞。がん抗原を見分ける抗体部分の遺伝子の一部と細胞傷害物質を放出させる活性化シグナルの遺伝子を人工的に結合させたキメラ抗原受容体がT細胞の細胞表面上に出るように作製した遺伝子改変T細胞を患者の体内に戻して治療する。

注2) G47Δ (デルタ)、デリタクト注 (一般名テセルパツレブ)：

口唇ヘルペスや角膜ヘルペスの原因となる単純ヘルペスウイルス 1 型を遺伝子改変

したもの。ウイルスの複製に必要な 3 つのウイルス遺伝子を取り除くことで、がん細胞だけで増えるよう作製されたがん治療用遺伝子組換えヘルペスウイルス。日本で初めてウイルス療法製品として承認された脳腫瘍治療薬である。国内での販売名をデリタクト注、国際的な一般名をテセルパツレブと呼ぶ。

注 3) ポドプラニン :

細胞膜を貫通して存在するタンパク質のひとつ。一部の正常細胞に加え、がん細胞の多くに発現している。ポドプラニンは肺や腎臓やリンパ管にも存在する。

注 4) 膠芽腫 (こうがしゅ) :

脳の神経細胞を支持する役割を持つ神経膠細胞が腫瘍化したもの。脳腫瘍の中でも悪性度が最も高いとされる悪性脳腫瘍。手術で完全に除去することができず、標準的な治療法も見つかっていない。平均余命は 1~2 年と言われている。現在の治療法は、抗がん剤治療と放射線治療である。この治療法の最大のデメリットは、がん細胞だけではなく、正常細胞も殺してしまうことであり、抗がん剤や放射線治療の副作用として、脱毛や吐き気、白血球の数が減るなどが出ると言われるのにはこういった理由がある。

注 5) 糖鎖 :

DNA、RNA、タンパク質の次の“第 4 の鎖”と呼ばれ、糖が複雑に繋がった鎖である。タンパク質と結合すると糖タンパク質と呼ばれ、特に細胞の表面に多く存在し、生体にとって重要な働きをする。一方、異常な糖鎖、がんなどの様々な病気に関わることも知られている。

注 6) T 細胞 :

免疫細胞の一種。細胞表面に発現する T 細胞抗原受容体を介して、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞から抗原情報を受け取る。特にキラー T 細胞は細胞性免疫に関わり、特異的にがん細胞を殺傷し排除する役割を担う。

【論文情報】

雑誌名 : Molecular Therapy – Oncolytics

論文タイトル : Efficacy of cancer-specific anti-podoplanin CAR-T cells and oncolytic herpes virus G47delta combination therapy against glioblastoma

著者 : Lushun Chalise^{1,2,3}, Akira Kato¹¹, Masasuke Ohno⁴, Sachi Maeda¹, Akane Yamamichi⁵, Shunichiro Kuramitsu⁶, Satoshi Shiina⁷, Hiromi Takahashi⁸, Sachiko Ozone¹¹, Junya Yamaguchi¹, Yukinari Kato^{9,10}, Yumi Rockenbach¹¹, Atsushi Natsume^{11*}, Tomoki Todo^{3*}

1. Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2. Department of Neurosurgery, Nagoya Central Hospital, Nagoya, Japan
3. Division of Innovative Cancer Therapy, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
4. Department of Neurosurgery, Aichi Cancer Centre Hospital, Nagoya, Japan
5. Department of Neurological Surgery, University of California San Francisco, CA, USA
6. Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan
7. East Nagoya Imaging Diagnosis Center
8. Department of Biomolecular Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya University, Nagoya, Japan
9. Department of Molecular Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
10. Department of Antibody Drug Development, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
11. The Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

* Corresponding author

DOI: 10.1016/j.omto.2022.07.006

【研究者連絡先】

東海国立大学機構 名古屋大学未来社会創造機構

特任教授 夏目 敦至 (なつめ あつし)

TEL : 052-747-6978

E-mail : atsushi.natsume@mirai.nagoya-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野

教授 加藤 幸成 (かとう ゆきなり)

E-mail : yukinarikato@med.tohoku.ac.jp

【報道連絡先】

東海国立大学機構 名古屋大学広報室

TEL : 052-789-3058 FAX : 052-789-2019

E-mail : nu_research@adm.nagoya-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL : 022-717-8032

E-mail : press@pr.med.tohoku.ac.jp