



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会 御中

令和 5 年 6 月 28 日  
岡 山 大 学

### 幹細胞と腫瘍融解ウイルス製剤を用いた新規遺伝子細胞治療開発に成功 ～悪性黒色腫脳転移に新たな希望の光～

#### ◆発表のポイント

- ・岡山大学とハーバード大学医学大学院の共同研究で、「CRISPR/Cas9 技術」を用い、悪性黒色腫の脳転移に対して腫瘍融解ウイルスと免疫治療薬を同時に運搬できる新規間葉系幹細胞治療法を開発しました。
- ・脳転移マウスモデルを用いて、ウイルス/免疫治療薬を搭載した間葉系幹細胞を髄腔内投与したところ、抗腫瘍免疫を誘導し、マウスの生命予後が有意に改善されました。
- ・さらに、ヒトの免疫細胞を有する脳転移ヒト化マウスの作製にも成功し、ヒト遺伝子改変間葉系幹細胞の抗腫瘍効果を示したことにより、臨床試験への道筋をつけることができました。

岡山大学病院 低侵襲治療センターの黒田新士講師、消化管外科の金谷信彦医員らの研究グループは、ハーバード大学医学大学院ブリガム・アンド・ウィメンズ病院脳神経外科との共同研究において、悪性黒色腫の難治性脳転移マウスモデルに対して、遺伝子改変間葉系幹細胞を用いた新規腫瘍融解ウイルス免疫療法の開発に成功しました。本研究成果は 2023 年 5 月 31 日、米国の科学雑誌「*Science Translational Medicine*」（米国科学振興協会（AAAS）発行の Science 姉妹紙）で公開されました。

間葉系幹細胞は、自己複製能のある幹細胞の一種で再生医療の分野ですすでに臨床応用されており、幹細胞の腫瘍移行性という特徴が注目されています。腫瘍融解ウイルスは現在、国内臨床試験において局所投与による有効性が検証され、近年、悪性神経膠腫に対してヘルペスウイルス製剤が再生医療等製品として承認され、岡山大学病院でも食道がんに対する腫瘍融解アデノウイルス製剤「テロメライシン」の治験が進んでいます。

さらに腫瘍融解ウイルス療法は局所での強力な抗腫瘍効果に加えて、近年では全身の抗腫瘍免疫の活性剤としての有効性が注目されており、今後臨床の現場に普及する可能性の高い治療法と考えられています。脳転移などの根治困難な遠隔転移に対する有効性は示されていませんでしたが、今回、腫瘍融解ヘルペスウイルスと免疫活性薬を搭載した間葉系幹細胞の臨床開発を進めていくことで、現行の治療では根治困難な遠隔転移を有する進行がんへのウイルス免疫治療が可能となり、新薬開発につながることを期待されます。

#### ◆研究者からのひとこと

岡山大学で培ったウイルス製剤と、ハーバード大学医学大学院で出会った細胞工学のアイデアを組み合わせ、現行の治療法では治らない脳転移の新規治療法を開発することが出来ました。将来の患者様の希望になるべく遺伝子治療研究を推し進めて参ります！ご興味ある方はいつでもご連絡下さい！



金谷医員



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

肺がん、乳がん、悪性黒色腫などのがんでは、しばしば脳転移を認め、化学療法、手術、放射線治療などを組み合わせた治療が行われますが、その予後は不良であり新規治療の開発が望まれています。近年、免疫チェックポイント阻害剤など免疫治療が様々ながんで新しく標準治療となっていますが、脳内、特に髄腔内への薬剤運搬が課題となっています。

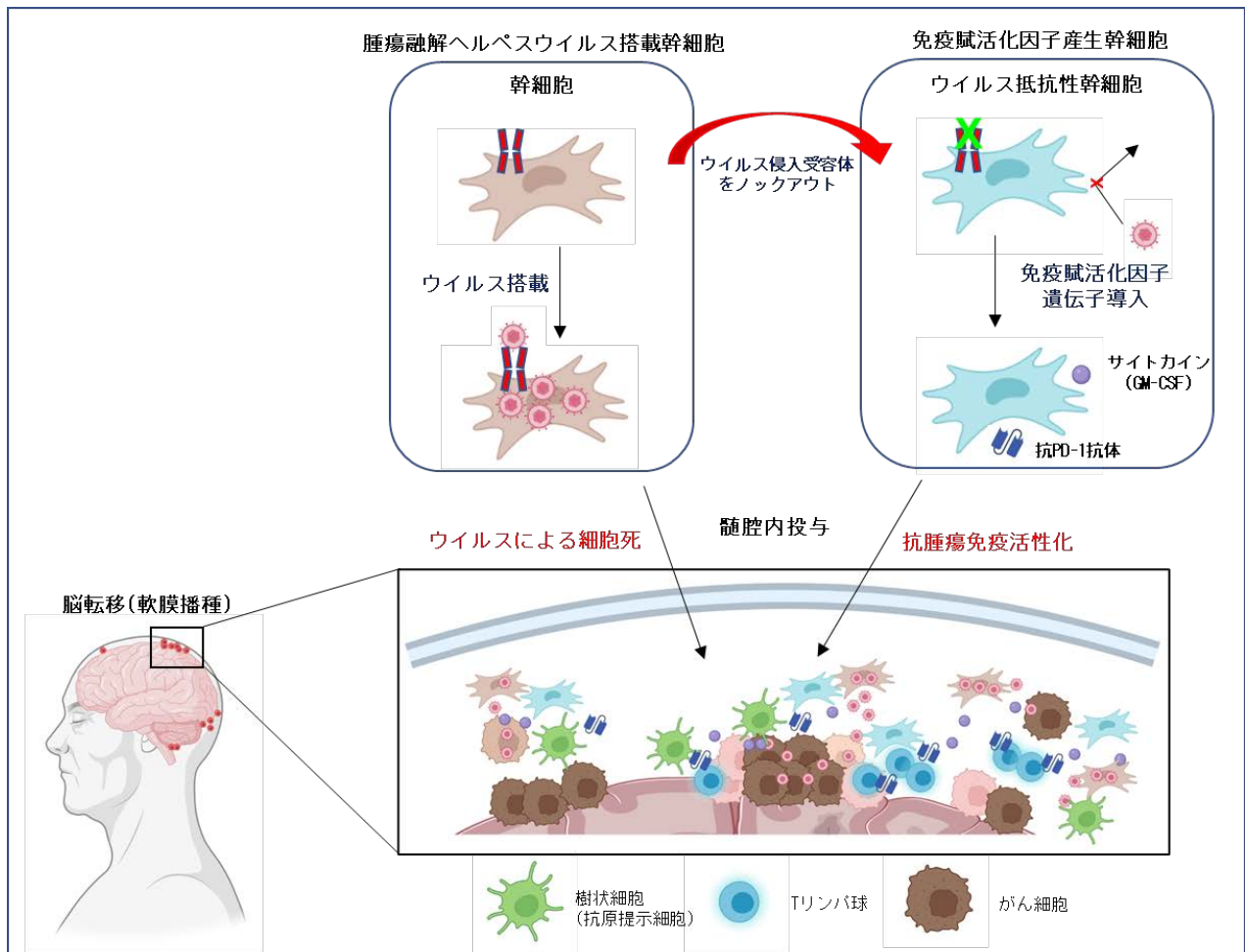
一方、腫瘍融解ウイルスとは、がんの中でのみ増殖することができるよう遺伝子改変されたウイルス製剤で、国内では悪性神経膠腫に対してヘルペスウイルス製剤が再生医療等製品として承認され、米国でも進行悪性黒色腫に対してサイトカインを産生する腫瘍融解ヘルペスウイルス製剤が薬事承認されています。岡山大学病院でも、食道がんに対する腫瘍融解アデノウイルス製剤「テロメライシン」と放射線治療を併用する治験が進んでいます。とても魅力的な治療と期待されていますが、ウイルス製剤は局所投与できる病変が適応となり、遠隔転移へのウイルス運搬が課題となっています。

間葉系幹細胞とは、主に骨髄や脂肪細胞から採取できる自己複製能や様々な細胞への多分化能を有する幹細胞の一種です。また組織再生能を持ち、すでに脊椎損傷や急性移植片対宿主病などの良性疾患に臨床応用されています。近年、幹細胞の腫瘍への運搬能、遺伝子操作の容易さが注目され、薬剤の運搬役として期待されています。

#### <研究成果の内容>

ハーバード大学医学大学院・カハリド・シャー教授の研究室では、以前より抗がん薬の運搬薬として間葉系幹細胞に注目してきました。今回、岡山大学病院低侵襲治療センターの黒田新士講師の研究室から金谷信彦医員がシャー教授の研究室に出向して共同研究を行った結果、脳転移の中でも特に治りにくい軟膜播種マウスモデルに、ウイルス製剤を運搬する間葉系幹細胞を髄腔内投与すると、ウイルス製剤が効率よく腫瘍に運搬されることを示しました。さらにその治療効果を高めるため、CRISPR/Cas9 技術を用いウイルスで死滅しない免疫活性薬(サイトカインや免疫チェックポイント阻害剤)を作り出す幹細胞を作製しました。その2種類のツイン幹細胞を髄腔内投与することによって、軟膜播種マウスモデルでも樹状細胞(がんを敵と認識する細胞)とTリンパ球(がんを殺す細胞)を効率よく誘導することにより抗腫瘍効果を示し、ウイルス製剤と免疫活性薬剤を同時に運搬できるツイン幹細胞治開発に成功しました(下図)。

今後の臨床試験に向けて、ヒト化マウスというヒトの免疫細胞を有する特殊なマウスを用いて、ヒト免疫細胞由来の抗腫瘍免疫も活性化させ、がんを死滅させることも確認し、不治の病と言われる脳転移に対する新たな治療戦略を示しました。



＜社会的な意義＞

腫瘍融解ウイルス製剤は、がん細胞内でのみ選択的に治療効果を発揮するという魅力的な治療薬ですが、投与方法が局所投与に限定されるという欠点がありました。今回、共同開発したウイルス搭載間葉系幹細胞治療は、細胞を利用して免疫系からの逃避できると同時に腫瘍へ移行してくれるため、全身投与による治療効果が期待できる治療法です。これまでウイルス製剤が適応にならないような全身に転移を有するがん、あるいは局所投与が困難な領域のがんへの適応拡大につながる可能性があります。さらに、より治療効果を高めるために免疫活性薬を遺伝子導入させたウイルス抵抗性幹細胞を併用することにより、より強い抗腫瘍免疫が誘導されることを示しました。

この新規遺伝子細胞治療法は、脳転移以外の遠隔転移に対しても応用が可能で、将来的には当研究グループで臨床開発している腫瘍融解アデノウイルス製剤（テロメライシンや p53 武装テロメライシン）にも拡大適応が可能で、根治困難な遠隔転移に対する新たな治療法へつながる可能性を秘めていると考えられます。

■論文情報等

発表誌 : *Science Translational Medicine*

発表日 : 2023年05月31日

著者 : Nobuhiko Kanaya, Yohei Kitamura, Maria Lopez Vazquez, Arnaldo Franco, Kok Siong Chen,



## PRESS RELEASE

Thijs A. van Schaik, Touraj Aligholipour Farzani, Paulo Borges, Toru Ichinose, Waleed Seddiq, Shinji Kuroda, Genevieve Boland, Nusrat Jahan, David Fisher, Hiroaki Wakimoto, Khalid Shah

タイトル : Gene-edited and -engineered stem cell platform drives immunotherapy for brain metastatic melanomas

★発表論文はこちらからご覧いただけます。

<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.ade8732>

### ■補足・用語解説

CRISPR/Cas9 技術:細胞中のデオキシリボ核酸(DNA)を切断する機能を持つ人工酵素「Cas9」で DNA を切断し、切断した部分の遺伝子の働きを失わせたり、ある遺伝子を挿入することのできる遺伝子改変技術です。

#### <お問い合わせ>

岡山大学病院 低侵襲治療センター

講師 黒田 新士

岡山大学病院 消化管外科

医員 金谷 信彦

岡山大学学術研究院医歯薬学域(医) 消化器外科学

教授 藤原 俊義

(電話番号) 086-235-7257 (FAX番号) 086-221-8775

(URL) <http://www.ges-okayama-u.com/>



岡山大学は持続可能な開発目標(SDGs)を支援しています。