

がん治療における次のフロンティア：腫瘍溶解性ウイルスについて

常に変化するがん医療分野では、複雑な課題に取り組むための革新的アプローチが日々生まれている。そのような有望なアプローチのうち注目を集めているのが、がん細胞を破壊するとともに宿主免疫系を強化することによりその効果を高める、腫瘍溶解性ウイルス（OV）の開発である。そのメカニズムは、修飾ウイルスを利用して免疫応答を刺激することである。それはどういうことか。ある種のウイルス感染にはいいこともある。以下ではそのことをよく考えてみたい。



すべてのウイルスが有害なわけではない

ウイルスは、最小限の単純な構造でできており、寄生性であるため従来から生物と非生物の中間的存在と考えられており、古典的には、ゲノム構成（一本鎖か二本鎖か、DNA か RNA か、+鎖か-鎖か）、形態、および脂質膜の有無によって分類されている。しかし、少なくともヒトから見て、ウイルスはもっと単純な3つのカテゴリー、すなわち「善玉ウイルス」、「悪玉ウイルス」、そして「それほど悪くないウイルス」に分類できる。

ウイルスはほとんどの場合、感染症に関与する「悪玉」として知られている。これは、活発な複製と増殖の過程で細胞溶解がおり、組織と臓器が破壊されるためである。

「悪玉」ウイルスに感染すると治療法がなく致命的となるが、そのようなウイルスは少数である（HIV、エボラ出血熱など）。これに対して免疫不全状態にない患者でも感染が重篤化し、まれに致死性的となるウイルスはそれよりも多い（SARS-COV2、インフルエンザウイルスなど）。がん原性ウイルス（HPV、EBV、HCV）では、間接的悪影響もある。すなわち、DNAに組み込まれてウイルス由来のがん遺伝子が発現すると、がんウイルスが腫瘍形成にも寄与する可能性がある。感染しても気づかない（あるいはごく軽い症状しか表れない）多くのウイルス群は、「中立的ウイルス」に分類できる（風邪や咽頭痛の原因であるアデノウイルスなど）。

ウイルス感染の良い面はあまり知られていないが、ウイルスは生命にとって必要不可欠でもある

おそらく生命が誕生した当初から、ウイルスにはダーウィン進化論的な多様性において必須の役割があった。機能性ウイルスは遺伝情報を種と種の間で水平方向に交換することを可能にし、複雑な生物に必須の特徴（胎盤、ミエリン等）の獲得にも寄与した。非機能性ウイルス配列断片はヒトゲノムの非コード配列のかなりの部分を構成しているが、これもゲノム可塑性と進化に非常に重要である。今日では、進化の最終段階として、複製能力を持たない欠損ウイルスが遺伝子組換え作物（GMO）操作のための手段として非常に多く用いられている。

生態系の中では、ウイルスは宿主集団の個体数を調節するという非常に重要な役割を担っている。個体数が多すぎるとウイルス感染拡大に有利となり、個体数が十分減少するまで、または最終的に集団免疫に至るまで、個体数が減少する。この例が、海や川での藻類開花制御についてよく記述されている。また、共生関係制御においてもウイルスは非常に重要である。例えば、バクテリオファージ（細菌ウイルス）は腸管微生物叢の増殖を適度に制御している。この適切な増殖は、正常な腸管機能と免疫応答に必要不可欠である。今日、バクテリオファージは、多剤耐性病原菌に対する抗生物質に代わり得るかもしれないという点でも注目を集めている。

腫瘍溶解性ウイルスの背景機序

腫瘍溶解性ウイルスは、「それほど悪くない」ウイルスのカテゴリーに属する。このようなウイルスは腫瘍細胞を特異的にターゲットとして、その数が大きく減少するまで、あるいは抗ウイルス免疫によってそれらが不活化され排除されるまで、腫瘍細胞を排除する。

ウイルス感染後のがんが治癒し得ることは20世紀初頭にすでに確認されていたが、野生型

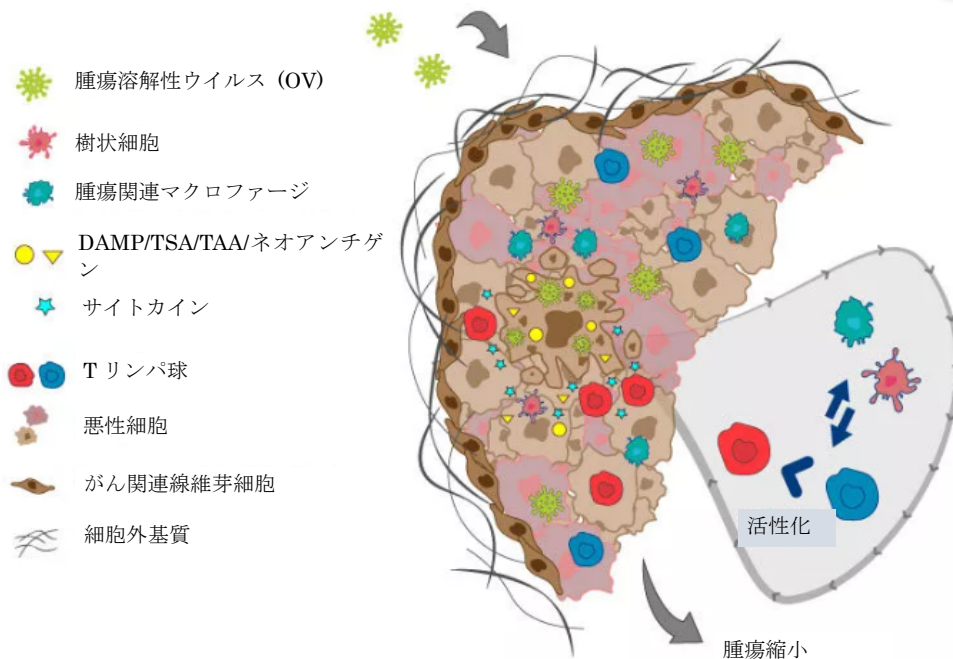
ウイルスを治療目的で使用する初期の試みは成功しなかった。今日では、ウイルスサイクルの機構とがんおよび免疫系の関係が分子レベルで解明されたことにより、ウイルスの腫瘍溶解性が改善されたウイルスを構築するためのソリューションが得られ、がんに対する新たな治療手段が得られている。

腫瘍溶解性ウイルスとして、多くのウイルスがすでに臨床試験で検討されている。歴史的に、当初最も広く用いられたのはアデノウイルス (AV)、単純ヘルペスウイルス (HSV) およびワクシニアウイルス (VV) であった。世界的に承認されている唯一の腫瘍溶解性ウイルスである T-VEC が HSV をベースとしたものであるのはこのためである。現在、これ以外にアデノウイルスや HSV をベースとする他の 4 種類の腫瘍溶解性ウイルスの臨床使用が承認されているが、承認国数はそれぞれ 1 カ国である (中国、日本または米国)。最近では、VSV、レオウイルス、ピコルナウイルスといった他のさまざまなウイルスについて前臨床試験や臨床試験が行われている。これらのほとんどは、多くの場合、病原性が低いこと、先進国で見られないことおよび臨床使用時にセロネガティブとなることが理由で選択された。

腫瘍溶解性ウイルスの非常に重要な特性の一つとして、このようなウイルスは正常組織よりも腫瘍に感染しやすいことがあるが、これは一般に腫瘍細胞の方がウイルスに対する感受性が高いためである。この易感染性は、腫瘍化したときアポトーシスや免疫細胞認識に関与する遺伝子が増加したことで、ウイルスに対する自然抵抗力が低下しているためである。例えば、IFN-JAK-STAT 経路の変異は腫瘍感受性を高める。

作用機序を詳しくみると

今日では、腫瘍溶解性ウイルスの溶解活性は腫瘍全体を排除するには十分でないが、同時に自然免疫と適応免疫経路による抗腫瘍免疫が作用することで、腫瘍全体が縮小し得ることがよく知られている。このような活性化は、枯渇または不活化していた TIL (腫瘍浸潤リンパ球) が細胞溶解後または抗ウイルス反応により回復し、樹状細胞へ抗原が提示され、マクロファージが活性化され、サイトカインが発現し、細胞外基質 (ECM) またはがん関連線維芽細胞 (CAF) レベルで腫瘍微小環境 (TME) が変化するといったさまざまな変化が連鎖的に生じることによって得られる。



腫瘍溶解性ウイルスは特異的にがん細胞内に入り、細胞を溶解する。この溶解によって誘引物質と腫瘍抗原が遊離し、それによって樹状細胞が活性化され、ケモカイン分泌が刺激される。自然免疫系と適応免疫系が覚醒してリクルートされ、これらも腫瘍縮小に活発に参加することにより、最終的に転移排除に至る。

実際には、野生型ウイルスは危険過ぎることが多く、忍容できた場合も腫瘍溶解性が弱いため、野生型が使われることはまれである。今日では、野生型ウイルスは腫瘍溶解性を最適化するため操作され、遺伝子が削除されたり追加されたりしている。外因性遺伝子を増やすため追加のゲノムをどの程度組み込めるかが、ウイルスの重要な特性の一つである。組み込めるウイルスは数個に過ぎないこともあれば、何十個も組み込めることもある。

ウイルス遺伝子を除去すると、一般に悪性度が低下する（これは、初期段階の有害な親和性が抑制される、または抗ウイルス免疫が低下することによる）。腫瘍溶解性ウイルスに必須のプロモーターが腫瘍細胞内で選択的に活性化されるよう、そのプロモーターを操作し、複製のための適切な親和性を高められるかもしれない。

腫瘍溶解性ウイルスに遺伝子を挿入すると、細胞溶解は、野生型ウイルスでみられる非免疫原性経路から免疫原性細胞死（ICD）に移行することが多い。ウイルスによっては、腫瘍関連抗原（TAA）や腫瘍特異的抗原（TSA）、ネオアンチゲンが発現する可能性もある。これらは、腫瘍縮小をもたらす転移出現・増殖を阻止する、長期持続する予防接種効果を惹起す

る。第 2 世代の腫瘍溶解性ウイルスは、T 細胞を腫瘍ターゲットに誘引する Bite (二重特異性 T 細胞誘導抗体)や、腫瘍微小環境内で不活化された既存の T 細胞や NK 細胞を再活性化させる抗 CTLA4 や抗 PD1 のような免疫チェックポイント阻害抗体さえ発現する。

現在、新規腫瘍溶解性ウイルスは炎症促進性サイトカインを武器として持っていることが多い。すでに承認されている腫瘍溶解性ウイルス 2 品目は、樹状細胞の成熟を促進する GM-CSF を発現する。IL ファミリーから IFN、TNF およびその他ケモカイン分子まで、それぞれ独自の活性化特性をもつ他のさまざまなサイトカインについても研究が行われているが (至適活性化のため、それらの変異や併用についても検討されている)、成功の程度はさまざまである。

このような可能性から多くの腫瘍溶解性ウイルスが設計されているが、これらはいずれも次のような点に関する適切なバランスを見つけるべく、さらに検討が必要である。

- ・ 腫瘍を完全に縮小させるための抗がん免疫促進と、その一方で、投与量と投与回数を減らすことを可能にする抗ウイルス免疫の抑制
- ・ 致命的サイトカインストームのリスク排除
- ・ 転移・再発を防止する空間的応答 (abscopal effect; 遠隔部位への作用) と時間的応答 (予防接種効果) を可能にする免疫応答を得るための、免疫賦活作用最大化
- ・ 体内腫瘍の治療や転移へのアクセスを容易にするため、腫瘍部位への注射よりも好ましい全身注射を可能にすること

併用療法はどうか

相乗効果を得るため、腫瘍溶解性ウイルスを他の治療と併用する可能性も考えられる。ウイルス接種に対する適応応答をさらに活性化するため、免疫チェックポイント阻害薬を腫瘍溶解性ウイルスと併用することが多い。放射線治療、ある種の化学療法または特定経路に対する分子標的治療と併用することで、免疫原性細胞死が改善する可能性もある。分子標的治療によりウイルス複製速度も上昇し、それによりウイルスの腫瘍溶解力が高まる結果、免疫応答が強くなる可能性がある。腫瘍溶解性ウイルスと CAR-T 細胞の併用も成功している。特に CAR-T 細胞の移行、浸潤および活性化の促進がみられ、固形腫瘍における効力改善の可能性が示唆されている。

前臨床試験を刺激するには

ウイルスはどれも同じではない。それぞれが、免疫系を逃れ、細胞合成と代謝をリダイレク

トして自分自身のゲノムを選択的に増幅し、それを自分のカプシド蛋白質で包む独自の作用機序を有している。同様にがんもそれぞれが異なっており、不死化のための特定の変異群を獲得し、腫瘍形成を促進する微小環境を発達させ、免疫応答を逃れる。上記の通り、腫瘍とその転移排除効果をもつ腫瘍溶解性ウイルスを構築するにはさまざまな戦略が考えられる。

Oncodesign Services は数百種類の正所性および皮下げっ歯類・ヒト CDX、PDX 腫瘍モデルを有しており、それらを、同系モデルやヒト化免疫再構築モデルにおける腫瘍溶解性ウイルス活性と作用機序の研究に容易に利用できる。ウイルスは BSL2 および BSL3 条件下で操作でき、その増殖特性は画像または直接定量により追跡可能で、免疫応答はフローサイトメトリーまたはサイトカイン定量により評価できる。腫瘍溶解性ウイルスの活性をさらに高めることを目的とした他の化学療法、免疫療法薬（免疫チェックポイント阻害薬、抗体薬物複合体、BiTEs、CAR-T 細胞）または放射線治療との併用に関する研究についても、**Oncodesign Services** は 30 年の経験と数千件の研究実績により支援のノウハウを有している。

腫瘍溶解性ウイルスについて、そして **Oncodesign Services** が貴社のプロジェクトをどのように支援できるかについて詳細をご希望の場合、下のボタンから最新情報を入手して下さい。

最新情報を入手する

著者について

このブログ記事は、**Dr. Guillaume Serin** (**Oncodesign Services** 研究部長) が執筆した。同氏は現在、腫瘍溶解性ウイルスの顧客向けプログラム支援活動を推進している。