

受賞対象論文

Shirakawa Y, Tazawa H, Tanabe S, Kanaya N, Noma K, Koujima T, Kashima H, Kato T, Kuroda S, Kikuchi S, Kagawa S, Katsui K, Kanazawa S, Urata Y, Fujiwara T : Phase I dose-escalation study of endoscopic intratumoral injection of OBP-301 (Telomelysin) with radiotherapy in oesophageal cancer patients unfit for standard treatments. Eur J Cancer (2021) 153, 98-108.

ハイライト

- ・放射線併用 OBP-301ウイルス療法の医師主導臨床研究を標準治療が困難な食道癌患者を対象に行った。
- ・対象の13人に重篤な有害事象は見られず、Stage I に対して83%、Stage II/IIIにおいて60%のCR率を示した。
- ・組織病理学的検査にてCD8陽性細胞の浸潤とPD-L1発現の増加が明らかになり、免疫学的な効果も期待された。

白川 靖博

Yasuhiro Shirakawa



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

<プロフィール>

1991年3月 岡山大学医学部医学科卒業
 1991年4月 岡山大学医学部 第一外科入局
 1991年8月 寺田病院 外科 医師
 1993年8月 福山市民病院 外科 医師
 1996年11月 岡山大学医学部 第一外科 研究生
 1999年11月 恵佑会札幌病院 外科 医師
 2000年11月 岡山大学医学部附属病院 第一外科 医員
 2008年2月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
 2009年4月 岡山大学病院 消化管外科 助教
 2010年6月 岡山大学病院 消化管外科 講師
 2014年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 准教授
 2020年7月 広島市立広島市民病院 栄養室 室長・外科 部長
 2021年4月 広島市立広島市民病院 手術室 主任部長・外科 部長
 2022年1月 岡山大学医学部医学科 臨床教授
 2022年4月 広島市立広島市民病院 外科 主任部長
 現在に至る

研究の背景と経緯

食道癌の発生率は年齢とともに増加し、高齢化が進んでいる^{1,2)}。根治術としての外科治療は頸部、胸部、腹部の3領域の操作を伴うため侵襲度が高く、併存疾患を有する高齢者では手術困難な場合も多い。また、切除不能症例では化学療法が標準的に行われるが、血液毒性、消化器毒性、心肺毒性などの有害事象の出現頻度も高い。術前化学療法に続く外科治療などの集学的治療で一定の治療成績の向上はみられるが、高齢の患者には安全性と有効性を兼ね備えた新たな治療戦略の確立が望まれている。

アデノウイルスやヘルペスウイルスなどを用いたウイルス療法はがんに対する有望な新規治療法の一つとして、その研究・開発が進められている。ウイルス遺伝子をがん細胞内で特異的に増殖するよう組み換え、さらに細胞融解という独特のメカニズムで抗腫瘍免疫

の活性化に重要な免疫原性細胞死を誘導する治療法としても注目されている³⁾。著者らは腫瘍で特異的に活性の高いヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) のプロモーターにより増殖が制御される腫瘍融解アデノウイルス製剤 (OBP-301) を開発し⁴⁾、米国にて各種固形腫瘍に対する第I相臨床試験を終え、その人体における安全性と体内動態を確認した⁵⁾。しかし、腫瘍内投与を基本とする本剤は、病変局所を制御するためには極めて有効であるが、全身への影響は限定的であり、集学的治療を考慮する必要がある。

著者らは基礎研究において OBP-301 が標的がん細胞の放射線感受性を増強することを明らかにしており⁶⁾、現在、高齢でフレイルな食道がん患者を対象として放射線併用 OBP-301 治療の臨床開発を目指している。本研究では、本邦における医師主導臨床研究として放射線併用 OBP-301 の第I相試験を行い、その結果を示した。

研究成果の内容

本研究は、テロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）プロモーターでがん細胞特異的に増殖が制御される腫瘍融解ウイルス製剤 OBP-301 と放射線治療を併用した食道癌に対する臨床試験の報告である。

OBP-301 はがん細胞の DNA 修復を阻害することで放射線治療の感受性を増強し、逆に放射線は OBP-301 の細胞内取り込みに重要なコクサッキー・アデノウイルス受容体（CAR）発現を増強することで OBP-301 の感染効率を上げる。標準的な手術または化学療法に不適格な食道癌患者を対象に、OBP-301 の安全性と有効性を評価した。

組織学的に食道癌と確認された13人の患者で、第1、18、および32日目に内視鏡的に OBP-301 を腫瘍内投与し、第4日目から6週間にわたって計 60Gy の放射線治療が行われた（図1）。13人の患者のうち、7、3、および3人の患者が、それぞれ 10^{10} 、 10^{11} 、および 10^{12} virus particles の OBP-301 が投与された。男性10人、女性3人で、年齢の中央値は82歳（53～91歳）であった。安全性評価では、すべての患者で一過性のリンパ球減少症が観察されたが、重篤な有害事象は見られず、薬理動態では血漿中の一過性のウイルス流出が認められた。臨床効果では8人の患者が局所完全奏効

（CR）を示し、その生検標本では病理学的に悪性所見は認められなかった。臨床的 CR 率はステージ I で 83.3%，ステージ II/Ⅲ で 60.0% であり、日本食道学会の全国登録データベースのステージ I で 56.7%，ステージ II/Ⅲ で 26.8% と比較して OBP-301 の併用効果が確認された。組織病理学的検査では、CD8 陽性細胞の顕著な浸潤と PD-L1 発現の増加が明らかになった。

以上より、放射線治療を併用した内視鏡的 OBP-301 腫瘍内投与は安全であり、標準治療に適さない食道癌患者における有望な治療選択となり得ることを示した。

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 OBP-301 の臨床応用に向けた臨床研究である。本研究の結果から、著者らの開発した腫瘍融解アデノウイルス製剤が高齢者に対して安全に投与可能であること、放射線治療と比較して局所の完全奏効率を高めることが明らかとなった。また直接的な抗腫瘍効果だけでなく、放射線治療と併用することで OBP-301 投与局所のみならず、所属リンパ節の腫瘍制御ができることも明らかになった。経時的な生検検体を用いた免疫染色では治療後の CD8 陽性リンパ球の腫瘍内浸潤を増加や腫瘍の PD-L1 の発現を増強させるな

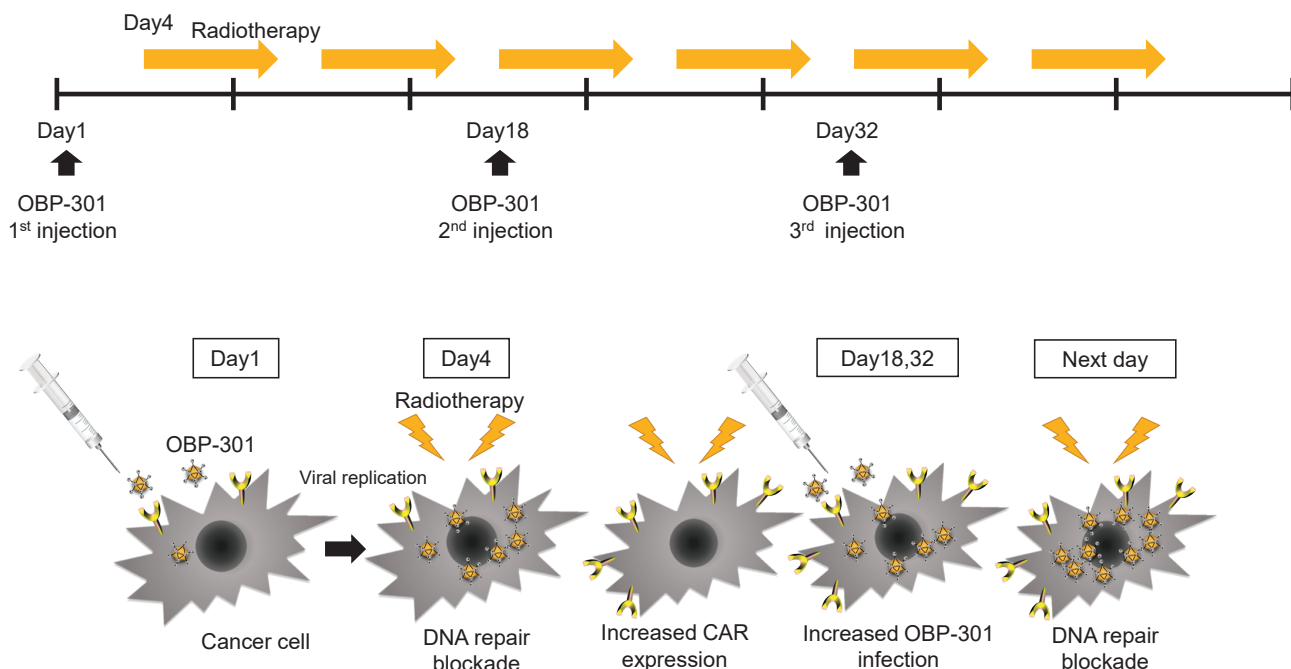


図1 放射線併用 OBP-301 療法の治療スケジュールとそのメカニズム

ど抗腫瘍免疫を増強させることも示唆された。これらの結果から、著者らの腫瘍融解アデノウイルス製剤が、放射線治療との併用で耐術能の低い高齢者を中心としたフレイルの患者を対象として有望な治療薬となりうると考えられた。また、特に消化管領域において治療効果が限定的な免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせも相乗効果を得られる可能性が示唆され、今後複合免疫療法の薬剤としての期待が高まった。

今後の展開や展望

現在、OBP-301は食道癌に対する治療薬として薬事承認を目指して多施設共同第Ⅱ相試験の企業治験を施行中であり、その結果が待たれている。また、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法においても基礎研究データでの相乗効果が示唆され⁷⁾、本邦ならびに米国で、複合免疫療法の治療薬として固形癌に対して抗PD-1抗体（Pembrolizumab）と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、次世代ウイルス療法の候補として、OBP-301にがん抑制遺伝子であるp53を搭載した新規腫瘍融解アデノウイルス製剤OBP-702を開発し、現在、肺癌や胃癌腹膜播種などの難治性がんに対する治療に挑戦している。OBP-702に関しては現在、first-in-human（FIH）試験に向けて臨床ロットの開発を進めるとともに基礎研究データを集積している。これまでにOBP-301より強力なアポトーシス、オートファジーを誘導することや^{8,9)}、強力な免疫原性細胞死を誘導することが示されている¹⁰⁾。これらの結果から、OBP-702はOBP-301とともに免疫チェックポイント阻害剤との併用療法を中心に複合免疫療法の治療薬としても期待されている。

文 献

- 1) Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Ishihara R, Matsubara H, et al.: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2010. *Esophagus* (2017) 14, 189-214.
- 2) Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, et al.: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2014. *Esophagus* (2022) 19, 1-26.
- 3) Workenhe ST, Mossman KL: Oncolytic virotherapy and immunogenic cancer cell death: sharpening the sword for improved cancer treatment strategies. *Mol Ther* (2014) 22, 251-256.
- 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) Nemunaitis J, Tong AW, Nemunaitis M, Senzer N, Phadke AP, et al.: A phase I study of telomerase-specific replication competent oncolytic adenovirus (telomelysin) for various solid tumors. *Mol Ther* (2010) 18, 429-434.
- 6) 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.
- 7) Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, et al.: Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy with Anti-PD1 Antibody. *Mol Ther* (2020) 28, 794-804.
- 8) Yamasaki Y, Tazawa H, Hashimoto Y, Kojima T, Kuroda S, et al.: A novel apoptotic mechanism of genetically engineered adenovirus-mediated tumour-specific p53 overexpression through E1A-dependent p21 and MDM2 suppression. *Eur J Cancer* (2012) 48, 2282-2291.
- 9) Hasei J, Sasaki T, Tazawa H, Osaki S, Yamakawa Y, et al.: Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther* (2013) 12, 314-325.
- 10) Araki H, Tazawa H, Kanaya N, Kajiwar Y, Yamada M, et al.: Oncolytic virus-mediated p53 overexpression promotes immunogenic cell death and efficacy of PD-1 blockade in pancreatic cancer. *Mol Ther Oncolytics* (2022) 27, 3-13.

2023年5月2日受稿
〒730-8518 広島市中区基町7-33
広島市民病院 外科
電話：082-221-2291 FAX：082-223-5514
E-mail：yasuwr@city-hosp.naka.hiroshima.jp