



2022年11月1日

各 位

会 社 名 オンコリスバイオフーマ株式会社
代 表 者 名 代表取締役社長 浦田 泰生
(コード番号：4588)
問 合 せ 先 取 締 役 吉村 圭司
(TEL.03-5472-1578)

熊本大学とオンコリスバイオフーマ 共同発表論文 「Molecular Therapy - Oncolytics」に掲載

オンコリスバイオフーマ株式会社（本社：東京都港区、代表取締役社長：浦田泰生、以下、「オンコリスバイオフーマ」）および熊本大学（所在地：熊本県熊本市、学長：小川久雄）は、このたび共同発表した論文“An oncolytic virus as a promising candidate for the treatment of radioresistant oral squamous cell carcinoma”（以下、「本論文」が、“Molecular Therapy - Oncolytics”に掲載されましたので、お知らせいたします。

なお、論文の概要は下記の通りです。

- ① テロメライシン（suratadenoturev; OBP-301）を放射線に併用することで、放射線耐性口腔がん細胞の放射線抵抗性を解除できることを明らかにしました。
- ② 放射線耐性口腔がん細胞や実際の口腔がん患者の組織を移植した動物モデルにおいて、テロメライシン併用放射線療法が放射線療法単独に比べて優れた治療効果を発揮することを明らかにしました。
- ③ テロメライシン併用放射線療法が放射線耐性口腔がんに対する有望な治療法であることが示され、難治性口腔がんへの腫瘍溶解ウイルスの臨床応用が期待されます。

【代表者のコメント】

オンコリスバイオフーマ株式会社 代表取締役社長 浦田泰生

「今回の試験結果はテロメライシンの口腔がんへの適応を強く示唆する結果です。放射線治療抵抗性のがん細胞ならず、既存治療に抵抗性を示す患者からの口腔癌細胞に対してもテロメライシンが奏功したことは非常に有意義な結果だと考えます。今後の臨床研究に期待したいと思います。」

熊本大学 大学院生命科学研究部歯科口腔外科学 教授 中山秀樹

「口腔がんは会話や食事などの生命活動の自由を奪う命にかかわる重大な病気です。口腔がんに対し、手術、放射線治療、薬物治療を組み合わせる治療を行いますが、わが国では急激な高齢化が進み、手術や抗がん剤の投与が困難なため放射線治療のみを受ける患者が増加しています。しかし、放射線治療のみで口腔がんを治すことは難しいことから、私たちは腫瘍溶解ウイルス（テロメライシン®）を用いて放射線治療の効果を高める研究を進めてきました。その結果、放射線耐性の培養口腔がん細胞において、テロメライシン®が放射線の効果を相乗的に増強することを確認

しました。さらに、口腔がんを移植したマウスモデルを用いて放射線照射時にテロメライシン®を併用し、マウスの健康状態に悪影響なく放射線単独照射よりも有意な腫瘍抑制効果がみられることを明らかにしました。以上の結果は、テロメライシン®が口腔がん患者に対して副作用を生じずに放射線治療の効果を高める可能性を示唆しており、新たな低侵襲治療の開発に繋がる大きな成果と考えています。今後は、高齢の進行口腔がん患者に対するテロメライシン®併用放射線療法の実用化を目指し、臨床研究を進めてゆきたいと考えています。」

※添付資料も、併せてご参照ください。

【テロメライシンについて】

がんのウイルス療法テロメライシン (suratadenoturev; OBP-301) は、がん細胞で特異的に増殖し、がん細胞を破壊することができるように遺伝子改変された 5 型のアデノウイルスです。テロメライシン®の活性の高いがん細胞で特異的に増殖することでがん細胞を溶解させる強い抗腫瘍活性を示します。また、正常な細胞の中ではテロメライシン®の活性が低くテロメライシン®の増殖能力が極めて低いため、臨床的な安全性を保つことが期待されています。身体への負担も少なく、これまで嘔吐・脱毛・造血器障害などの重篤な副作用は報告されていないことから、患者様の QOL (Quality of Life) の向上が期待されます。

【熊本大学について】

国立大学法人熊本大学は、教育基本法及び学校教育法の精神に則り、総合大学として、知の創造、継承、発展に努め、知的、道徳的及び応用的能力を備えた人材を育成することにより、地域と国際社会に貢献することを目的としています。また、国内外の大学、研究機関、様々なステークホルダーと協働して教育・研究やオープンイノベーションを推進することで、大きな発展を目指していきます。詳細は、www.kumamoto-u.ac.jp/をご覧ください。

【オンコリスバイオフーマ社について】

オンコリスバイオフーマ社は、「がんのウイルス療法」と「重症ウイルス感染症治療薬」を事業領域としたウイルス創薬を基盤として、がんや重症感染症領域の医療ニーズ充足に貢献することを目指しています。特にがん領域では、「がんを切らずに治す」というコンセプトに基づき開発を進めているテロメライシン®をはじめとする腫瘍溶解ウイルスの開発を進め、先駆け審査指定制度の対象品目に指定された食道がん領域で 2024 年の承認申請を目指しています。詳細は、www.oncolys.com をご覧ください。

以 上



令和4年11月1日

報道機関 各位

熊本大学
オンコリスバイオフーマ株式会社

治療抵抗性口腔がんに対する
腫瘍溶解ウイルス併用放射線療法の有効性を確認
-口腔がんの革新的治療法実用化への大きな一歩-

(ポイント)

- 腫瘍溶解ウイルス (suratadenoturev; OBP-301) ^{*1}を放射線に併用することで、放射線耐性口腔がん細胞の放射線抵抗性を解除できることを明らかにしました。
- 放射線耐性口腔がん細胞や実際の口腔がん患者の組織を移植した動物モデルにおいて、OBP-301併用放射線療法が放射線単独療法に比べて優れた治療効果を発揮することを明らかにしました。
- OBP-301併用放射線療法が放射線耐性口腔がんに対する有望な治療法であることが示され、難治性口腔がんへの腫瘍溶解ウイルスの臨床応用が期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部歯科口腔外科学講座の吉田遼司准教授、中山秀樹教授らの研究グループは、オンコリスバイオフーマ株式会社との共同研究により、放射線治療が効きにくい口腔がん細胞に対して、放射線療法に腫瘍溶解ウイルスを併用することで極めて高い抗腫瘍効果が得られることを明らかにしました。

超高齢社会を迎えた本邦で、口腔がんの治療において放射線治療が手術に次ぐ有用な治療法となっています。しかし、放射線治療に抵抗性を示し再発・増悪することが問題となっており、単独療法での治療効果は限定的です。したがって、低侵襲で高い治療効果を示す併用療法の開発が急務となっています。近年、腫瘍溶解ウイルスである「suratadenoturev (OBP-301)」を既存の治療法と併用することで高い治療効果を発揮することが複数の悪性腫瘍で報告されていますが、放射線耐性口腔がんにおけるOBP-301の有効性についてはほとんど研究されていませんでした。

今回、本研究グループは、放射線療法にOBP-301を併用することで従来よりも高い治療効果が得られるかを複数の口腔がん細胞や実際の口腔がん患者の腫瘍組織から樹立したPDXモデル^{*2}を用いて検討しました。

その結果、OBP-301は放射線が効きにくい口腔がん細胞に対して、アポトーシス^{*3}やオートファジー^{*4}を増強して放射線治療の効果を向上させることを明らかにしました。また、同じ結果は複数の口腔がん移植動物モデルにおいても確認され、問題となるような副作用は認めませんでした。以上の結果から、OBP-301併用放射線療法は実際のヒト口腔がんにおいても低侵襲で高い抗腫瘍効果を発揮する可能性が示されました。

本研究の結果は、既存治療では限界を迎えつつある口腔がんに対する、低侵襲かつ効果的な革新的治療法開発への大きな一歩であり、臨床応用に向けた早期の臨床試験実施が期待

されます。

本研究成果は、分子標的治療に関する国際科学雑誌である「Molecular Therapy - Oncolytics」に 令和4年10月8日にオンラインで掲載されました。本研究は、日本学術振興会「科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 18K09771」および、OBP-301の開発元であるオンコリスバイオフーマ株式会社などの支援を受けて実施したものです。

(説明)

[背景]

超高齢社会を迎えた本邦では標準治療と呼ばれる手術療法や化学放射線療法を行えない患者さんが増加しています。そのような場合、放射線療法が選択されます。しかし、放射線治療が効かない“放射線抵抗性がん細胞”の存在が臨床上的の問題となっています。実際の臨床においても放射線単独療法の治療効果は十分ではなく、不良な予後^{**5}をたどるケースが少なくありません。そこで、副作用が少なく、高い治療効果が期待できる新たな治療法の開発が急務です。

「suratadenoturev (OBP-301)」はアデノウイルスを改変した国産の腫瘍溶解ウイルスで、通常、コクサッキーアデノウイルス受容体 (CAR) を介して細胞に感染します。悪性腫瘍では、hTERTというタンパク質を利用して細胞内で増殖し、細胞死を起しますが、正常細胞ではhTERTの発現は低く、感染してもウイルスが増殖しないことから、細胞への影響は少ないとされます。したがって、OBP-301は悪性腫瘍選択的に殺細胞効果を発揮する副作用の少ない治療薬として注目されています (図1)。

既に基礎研究のレベルでは、様々な悪性腫瘍で高い抗腫瘍効果が報告されています。また、海外を含め複数の悪性腫瘍を対象に、臨床試験が進んでいます。しかし、放射線抵抗性口腔がんにおけるOBP-301の有効性については、ほとんど研究されていませんでした。

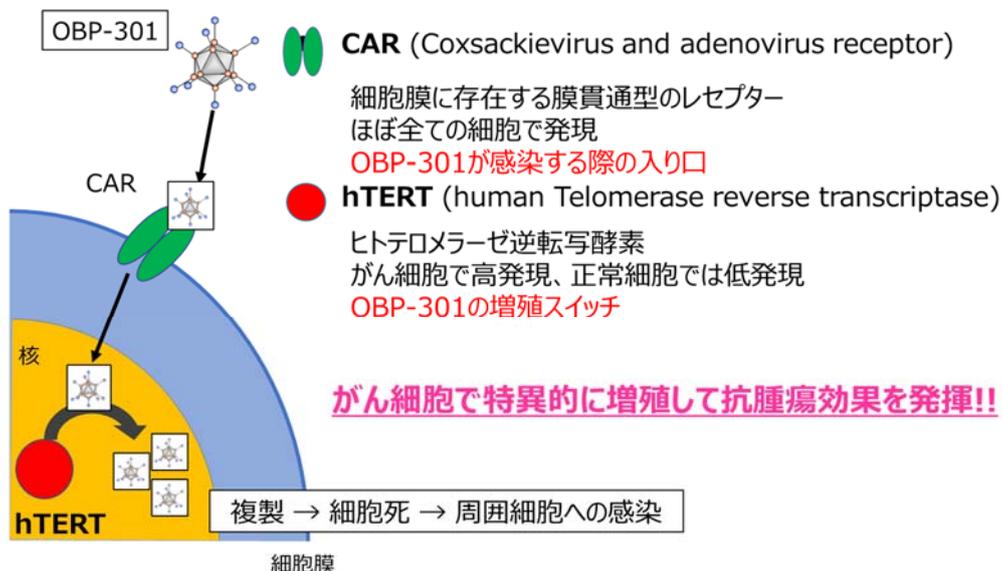


図1 OBP-301の作用機序とその特徴

[研究の内容・成果]

まず、OBP-301の治療効果に関わるCARやhTERTが口腔がん細胞で発現しているかを調べたところ、放射線抵抗性口腔がん細胞を含む、ほぼ全ての口腔がん細胞でCARやhTERTが発現していることを確認しました。また、実際の口腔がん患者において、腫瘍組織でhTERTの発現が高いと化学放射線療法の治療効果や患者の予後が有意に不良となることが分かりました (図2)。このことから、既存の治療に抵抗性を示す難治性口腔がん患者の中に、

OBP-301による治療が有効な患者が存在する可能性が示されました。

表: 腫瘍組織におけるhTERT発現と化学放射線療法の治療効果との関係

	hTERT発現 (対象 = 口腔がん50例)	
	高発現 症例数 (%)	低発現 症例数 (%)
病理学的治療効果		
無効、部分奏功	13 (52%)	12 (48%)
完全奏功	4 (16%)	21 (84%)

hTERT高発現群では化学放射線療法が効かない患者割合が高い

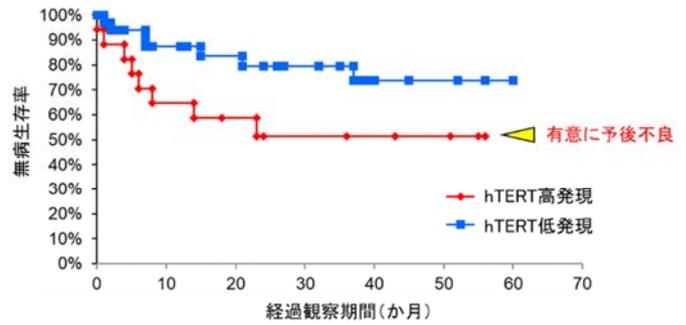
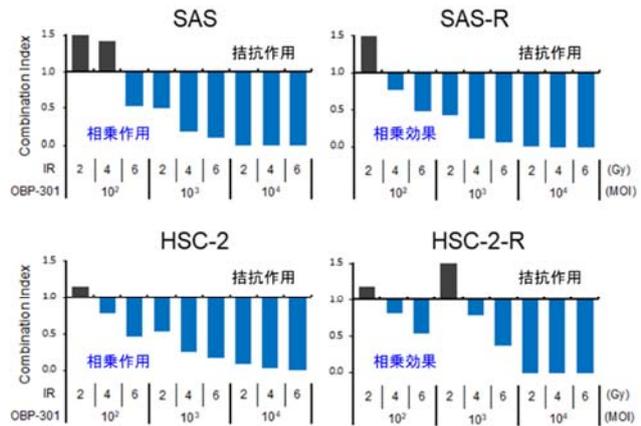
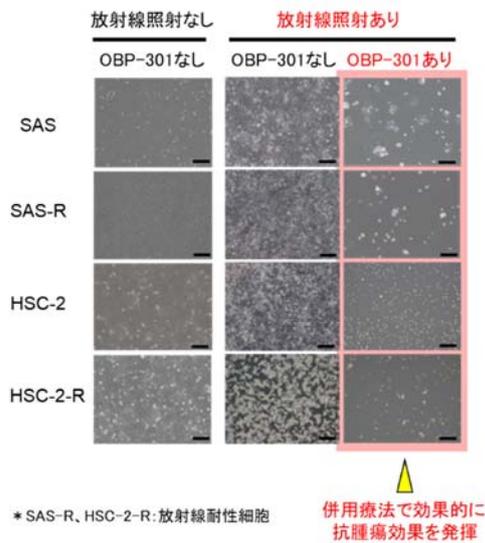


図2 化学放射線療法施行口腔がん患者におけるhTERTの臨床的意義

次に、口腔がん培養細胞を用いた実験から、放射線照射にOBP-301を併用することで放射線耐性口腔がん細胞であるSAS-R、HSC-2-Rを含めた複数の口腔がん細胞で効果的に細胞死を誘導できることを明らかにしました (図3)。また、その効果は相乗的に発揮されることが分かりました。さらに、どのようなメカニズムで放射線耐性を解除するかを検討したところ、アポトーシスやオートファジーを増強して細胞死を誘導している可能性が示唆されました。



すべての細胞で一定量のウイルス併用で放射線療法との相乗効果を発揮

* Combination index (CI): 2種類の治療法を併用した場合の治療効果の判定に用いる数値
 CI = 1: 組み合わせた際の効果が単に各々の治療の効果に過ぎないこと(相加効果)を示す。
 CI > 1: 数値が高くなるほど2つの治療法が互いにその効果を打ち消し合うこと(拮抗作用)を示す。
 CI < 1: 数値が低くなるほど個々の治療だけの場合よりも大きな効果が得られたこと(相乗効果)を示す。

図3 OBP-301併用による放射線照射への相乗効果と放射線耐性解除

最後に、培養細胞におけるOBP-301併用放射線療法の抗腫瘍効果が、実際のヒト腫瘍でも期待できるかを、口腔がん細胞をマウス皮下に移植した動物モデルを用いた治療実験で検証しました。その結果、OBP-301併用放射線療法は放射線単独療法と比較して有意に腫瘍増殖を抑制しました。また、その効果は放射線耐性口腔がん細胞を用いた動物モデルでも確認されました (図4)。さらに、実際の口腔がん患者組織を移植したPDXモデルにおいても、放射線単独療法に比べてOBP-301併用放射線療法が効果的に腫瘍増殖を抑制しました。なお治療実験では、心臓、肺、肝臓といった重要臓器にOBP-301による副作用は全く観察されず、ウイルス投与によるマウスへの健康への影響は認めませんでした。

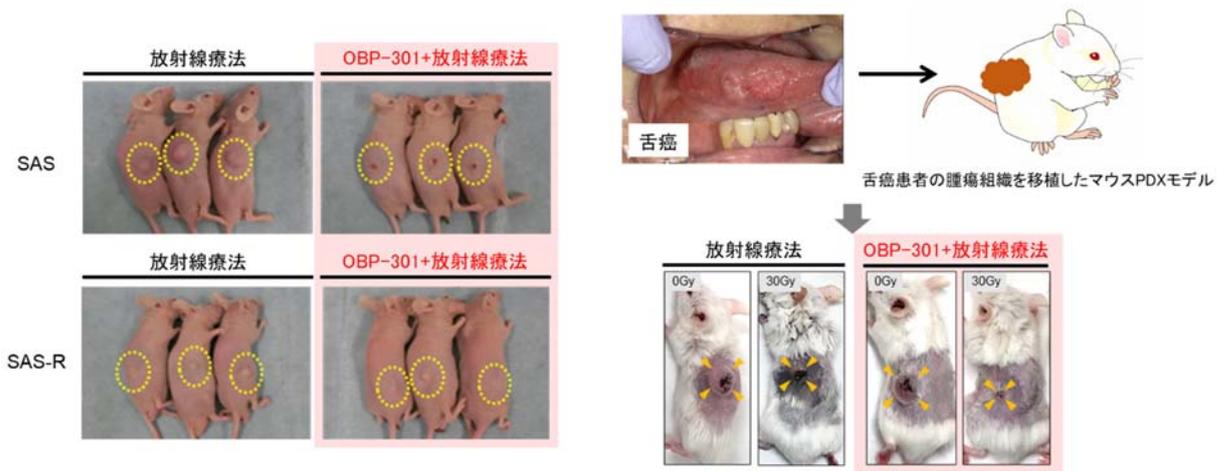


図4 マウスモデルにおけるOBP-301併用放射線療法の治療効果

[展開]

今回の研究成果から、腫瘍溶解ウイルスが放射線耐性口腔がんに対する放射線療法の抗腫瘍効果を、効果的に増強することが明らかとなりました。また、動物モデルの結果から実際の口腔がん患者においても低侵襲かつ効果的な治療法となり得ることが示されました。今後、臨床試験を推進することで、放射線治療が効きにくい口腔がんや高齢口腔がん患者に対する新たな治療法の実用化につながる可能性があります。

[用語解説]

※1 腫瘍溶解ウイルス (suratadenoturev; OBP-301) : がん細胞で特異的に増殖し、がん細胞を破壊することができるように遺伝子改変されたアデノウイルス。細胞増殖に関わる「テロメラーゼ活性」の高いがん細胞で特異的に増殖することでがん細胞を溶解させる強い抗腫瘍活性を示す。一方、正常な細胞の中ではテロメラーゼ活性が低くウイルスは極めて増殖しにくく、高い安全性を保つと考えられる。

※2 PDX モデル : 免疫不全マウスに患者の腫瘍組織をそのまま移植する手法。腫瘍が生体の中で三次元的に増殖することができるため、シャーレの中で培養する場合に比べて、患者の体内での腫瘍の性質を良く反映するモデルとされる。近年は抗がん剤などの効果スクリーニングに用いられる。

※3 アポトーシス : 個体をより良い状態に保つために積極的に引き起こされる、管理・調節された細胞死のこと。がん細胞では、遺伝子変異などの影響でこの現象が起きにくくなっている。

※4 オートファジー : 細胞が持っている、細胞内のタンパク質を分解する機能のこと。がんや神経変性疾患、感染症など様々な生命現象に関わるとされる。

※5 予後 : 患者が罹った疾患の今後の病状についての医学的な見通し。病気の進行具合、治療の効果、生存できる確率など、すべてを含めた見通しを指す。

(論文情報)

論文名 : An oncolytic virus as a promising candidate for the treatment of radioresistant oral squamous cell carcinoma

著者 : Shunsuke Gohara, Kosuke Shinohara, Ryoji Yoshida, Ryusho Kariya, Hiroshi Tazawa, Masashi Hashimoto, Junki Inoue, Ryuta Kubo, Hikaru Nakashima, Hidetaka Arita, Sho Kawaguchi, Keisuke Yamana, Yuka Nagao, Asuka Iwamoto, Junki Sakata, Yuichiro Matsuoka, Hisashi Takeshita, Masatoshi Hirayama, Kenta Kawahara, Masashi Nagata, Akiyuki Hirose, Yoshikazu Kuwahara, Manabu Fukumoto, Seiji Okada, Yasuo Urata, Toshiyoshi Fujiwara, and Hideki Nakayama

掲載誌 : Molecular therapy -Oncolytics-

doi : <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.10.001>

URL : [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncolytics/fulltext/S2372-7705\(22\)00123-1#relatedArticles](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncolytics/fulltext/S2372-7705(22)00123-1#relatedArticles)

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

歯科口腔外科学講座

担当 : 准教授 吉田遼司

電話 : 096-373-5288

E-mail : ryoshida@kumamoto-u.ac.jp

オンコリスバイオファーマ株式会社

電話 : 03-5472-1578 (代表)

E-mail : oncolys_information@oncolys.com