



平成28年12月16日

## 広がったがん細胞へ選択的に治療薬を届ける新技術を開発 新規 T 細胞「HOZOT」のウイルス療法への応用

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）消化器外科学分野の藤原俊義教授、岡山大学病院新医療研究開発センターの田澤大准教授、株式会社林原の中村修治研究員らの研究グループは、2006年に林原が開発した新規の制御性 T 細胞「HOZOT（ホゾティ）」を用いて、腫瘍融解ウイルス製剤をがん細胞へ選択的に運搬する技術の開発に成功しました。本研究成果は11月30日、英国の科学雑誌『*Scientific Reports*』（Nature Publishing Group）電子版で公開されました。

HOZOT 細胞は、ヒト臍帯血から樹立された新規の制御性 T 細胞で、がん細胞へ選択的に侵入する機能を有しています。現在、腫瘍融解ウイルスを用いたウイルス療法の臨床開発が進められていますが、ウイルスのがん細胞への選択的なデリバリー技術がないために全身に広がった転移巣にウイルスを運搬することは困難でした。

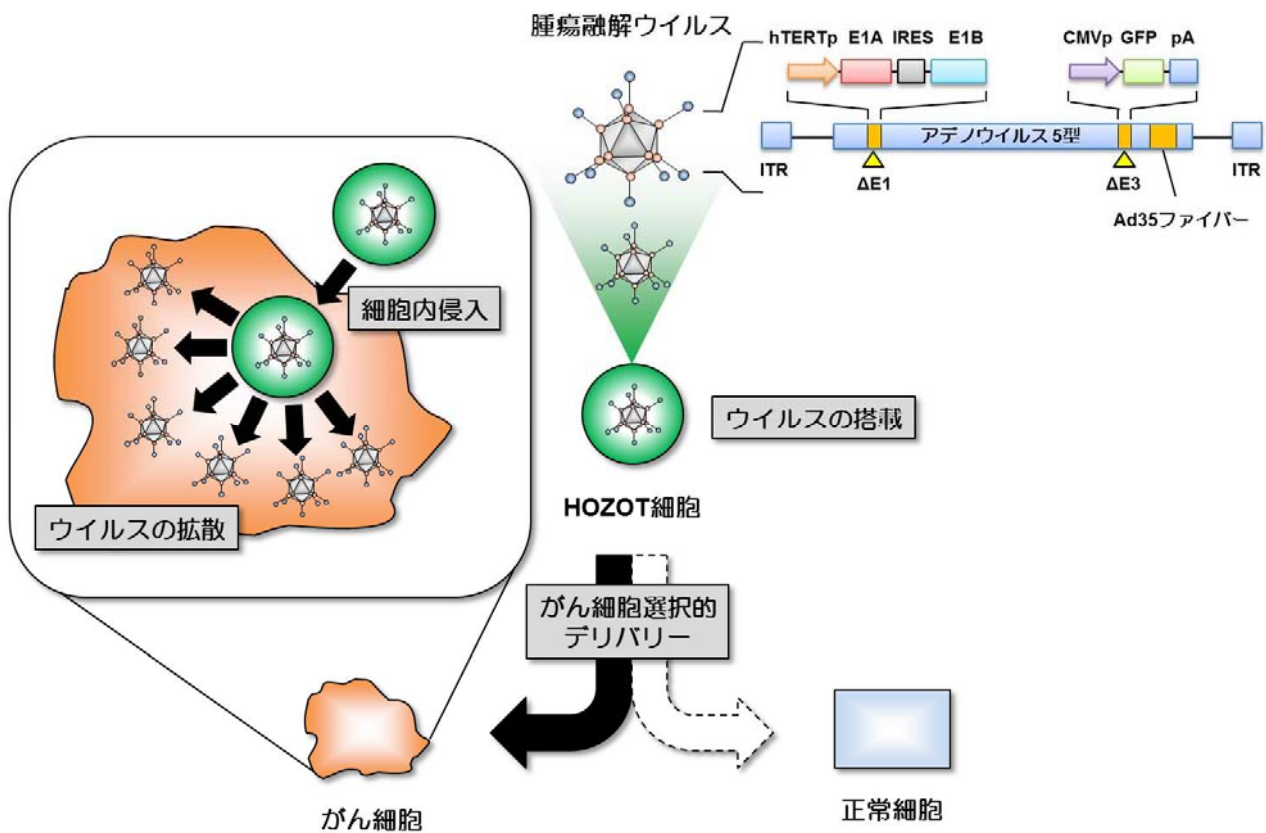
今後、腫瘍融解ウイルスを搭載した HOZOT 細胞を用いたウイルス療法の臨床開発を進めていくことで、将来的にヒトへの投与が可能となれば、進行したがん患者の生存率を改善できる可能性が期待されます。

### <業績>

腹膜播種転移は、がんの進行に伴って原発巣から腹腔内にはがん細胞が広がった状態で、全身の化学療法にしばしば抵抗性を示し、予後不良な経過を辿ります。現在、腹膜播種転移に対する腹腔内化学療法が行われていますが、臨床試験ではまだ十分な生存率の改善には至っておらず、より有効ながんへの指向性が求められています。

今回、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学分野の藤原教授、大学院生の大西医師、岡山大学病院新医療研究開発センターの田澤准教授、株式会社林原の中村研究員らの研究グループは、新規の制御性 T 細胞「HOZOT」のがん細胞への選択的な細胞内侵入効果（Cell-in-Cell activity）を利用して、腫瘍融解ウイルスを搭載した HOZOT 細胞を作製。がん細胞へ選択的に腫瘍融解ウイルスをデリバリーする技術を開発しました。腫瘍融解ウイルスを搭載した HOZOT 細胞は、がん細胞への選択的なデリバリー機能によってがん細胞内に侵入してウイルスを拡散させるため、腹腔内に広がったたくさんのがん細胞を死滅させる事を動物モデルで証明しました（図）。

今後、個々のがん患者の血液から HOZOT 細胞を樹立する事ができれば、それぞれの患者に合った腫瘍融解ウイルスのがん細胞への選択的なデリバリー技術が可能となり、難治性の腹膜播種転移に対する新たな治療戦略となる事が期待されます。



図：腫瘍融解ウイルス OBP-401/F35 を搭載した HOZOT 細胞は、がん細胞への選択的なデリバリー機能を有しており、がん細胞内に侵入してウイルスを拡散させる事で治療効果を発揮する。

### <見込まれる成果>

全身に広がったがん細胞を効率的に治療するためには、治療薬を用いたがん細胞への選択的なデリバリー技術の開発が必要不可欠です。そのため、がん細胞への選択的なデリバリー技術の開発は、進行したがん患者の生存率を改善するためにとっても重要な課題です。

今回、がん細胞へ選択的な細胞内侵入効果を有する HOZOT 細胞をウイルスのキャリアー細胞として用いる事で、腫瘍融解ウイルスを用いたウイルス療法が将来的に腹膜播種転移を有するがん患者にも適応できる可能性があります。

本研究成果から、難治性の腹膜播種転移に対して腫瘍融解ウイルスを搭載した HOZOT 細胞を投与することで治療効果が期待できます。今後、腫瘍融解ウイルスを搭載した HOZOT 細胞の臨床開発が進むと、腹膜播種転移に対する新たな治療法が開発されます。



## PRESS RELEASE

### <補 足>

HOZOT 細胞とは：

HOZOT 細胞は、ヒト臍帯血から樹立した新規の制御性 T 細胞です。がん細胞への選択的な細胞内侵入機能を有しており、がん細胞内に侵入する事で細胞傷害を引き起こします。

腫瘍融解ウイルスとは：

腫瘍融解ウイルスは、がん細胞のみを選択的に殺傷するウイルスで、正常細胞へのダメージは低く抑えられています。岡山大学では、風邪ウイルスの一種であるアデノウイルスの E1 領域に、多くのがん細胞で活性が上昇しているテロメラーゼという酵素のプロモーターを遺伝子改変によって組み込み、がん細胞内で特異的に増殖して、がん細胞を破壊する治療用ウイルス製剤「テロメライシン」を開発しています。テロメライシンがヒトのがん細胞に感染すると、一日で 10 万～100 万倍に増え、がん細胞を破壊します。一方、テロメライシンは正常細胞にも同様に感染しますが、テロメラーゼ活性がないためにウイルスは増殖せず、正常組織でのダメージは少ないと考えられます。米国で実施したテロメライシンの臨床試験において、重篤な副作用は認められておらず、一部のがん患者では投与部位での腫瘍縮小効果などの有効性が認められています。さらに、岡山大学病院では食道がん患者に対するテロメライシンと放射線を併用した臨床研究が進められています。

### <論文情報>

著 者： Teppei Onishi, Hiroshi Tazawa, Yuuri Hashimoto, Makoto Takeuchi, Takeshi Otani, Shuji Nakamura, Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi, Hiroyuki Kishimoto, Yuzo Umeda, Yasuhiro Shirakawa, Yasuo Urata, Shunsuke Kagawa, and Toshiyoshi Fujiwara.

タイトル： Tumor-specific delivery of biologics by a novel T-cell line HOZOT.

論文誌： *Scientific Reports*, 6:38060, 2016. doi: 10.1038/srep38060

発表論文はこちらからご確認いただけます

<http://www.nature.com/articles/srep38060>

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
消化器外科学分野 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/>