

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) がん生物学とウイルス学の融合による抗がんウイルス創薬システムの開発  
(英語) Conjugation of cancer biology and virology for systematic oncolytic virus drug development

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授 藤堂 具紀

所属 役職 氏名： (英語) Tomoki Todo, M.D., Ph.D., Professor,  
Division of Innovative Cancer Therapy, The Institute of Medical Science,  
The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

【研究開発代表者】

分担研究 (日本語) 新規がん治療用 HSV-1 の開発—研究計画と研究統括

開発課題名： (英語) Development of new oncolytic HSV-1: Research planning and management

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野・教授・藤堂 具紀

所属 役職 氏名： (英語) Tomoki Todo, M.D., Ph.D., Professor,  
Division of Innovative Cancer Therapy, The Institute of Medical Science,  
The University of Tokyo

【研究開発分担者】

分担研究 (日本語) 新規がん治療用 HSV-1 の作製と評価

開発課題名： (英語) Generation and evaluation of new oncolytic HSV-1

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野・准教授・稲生 靖

所属 役職 氏名： (英語) Yasushi Ino, M.D., Ph.D., Associate Professor,  
Division of Innovative Cancer Therapy, The Institute of Medical Science,  
The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 新規がん治療用 HSV-1 の作製と評価  
開発課題名: (英語) Generation and evaluation of new oncolytic HSV-1  
研究開発分担者 (日本語) 東京大学 大学院医学系研究科 泌尿器科・准教授・福原 浩  
所属 役職 氏名: (英語) Hiroshi Fukuhara, M.D., Ph.D., Associate Professor,  
Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

本研究は、抗がんウイルス創薬システムを構築し、次世代のがん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) をシステムティックに新規開発して、がんの多様性とがん幹細胞の治療抵抗性を克服する根治療法の開発を目指す。

研究開発代表者らが開発した第三世代 HSV-1 (G47Δ) は、 $\gamma$ 34.5、ICP6、 $\alpha$ 47 の 3 つの遺伝子の人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現し、世界に先駆けた臨床開発を展開している。本研究では、G47Δのゲノム構造を元に、その安全性を保持しつつ更に抗腫瘍機能を増強して、がんの多様性とがん幹細胞の治療抵抗性に対応できる新規 HSV-1 をシステムティックに作製することが可能な創薬システムを構築する。新規 HSV-1 作製の手法として、ゲノム編集技術と、G47Δゲノムを丸ごと BAC プラスミドとし、Cre-loxP と FLP-FRT の 2 つの recombinase 系を利用して独自に開発した遺伝子組換え HSV-1 作製システム (T-BAC システム) を活用した。がんの多様性に対応する機能付加型 HSV-1 の開発、がん共通の特性を利用した万能型がん治療用 HSV-1 の開発、および抗がん免疫刺激力を強化した新規 HSV-1 の開発、の 3 つのアプローチを計画・実践した。

### 英文

The objective of this project is to develop next generation oncolytic herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in a systematic fashion. We intend to establish oncolytic virus drug development systems by conjugating two scientific fields, cancer biology and virology. We aim to develop new oncolytic HSV-1 that can cure cancer by overcoming the hurdles of cancer heterogeneity and therapy resistance of cancer stem cells.

G47Δ is a third generation oncolytic HSV-1 developed by this project leader that has genetically-engineered, triple mutations in the viral genome. G47Δ exhibits strong antitumor activity and high safety features at the same time, and its clinical development is in progress in Japan. In this project, we develop oncolytic virus drug development system that allows generation of next generation oncolytic HSV-1 systematically using the G47Δ backbone. The new oncolytic HSV-1 should retain the safety features of G47Δ but exhibit enhanced antitumor activities that can overcome cancer heterogeneity and therapy resistance of cancer stem cells. For systematic oncolytic virus generation, we use two different techniques in parallel: One is a recombinant HSV-1 generation system that we originally created (T-BAC system) that uses two DNA recombinase systems (Cre-loxP and FLP-FRT) and a BAC plasmid that contains the whole genome of G47Δ. The other is a genome editing technique. We planned and performed this project via three approaches; development of armed oncolytic HSV-1 aimed for overcoming cancer heterogeneity, development of all-round oncolytic HSV-1 that utilizes features common to all cancer, and development of novel oncolytic HSV-1 with enhanced capability of stimulating antitumor immunity.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌：14件、国際誌：37件）

【 研究代表者：藤堂 具紀 】

1. Koso H, Yi H, Sheridan P, Miyano S, Ino Y, Todo T, Watanabe S: Identification of RNA-binding protein LARP4B as a tumor suppressor in glioma. *Cancer Res* 76 (8): 2254-64, 2016.
2. 田中実、藤堂具紀：ウイルス療法。In 三國信啓（編）：脳神経外科診療プラクティス7：グリオーマ治療の Decision Making。pp.239-241, 2016.
3. 田中実、藤堂具紀：ウイルス療法。日本臨牀 74 巻 増刊号 7（通巻第 1106 号）「脳腫瘍学—基礎研究と臨床研究の進歩—」：780-784, 2016.
4. 田中実、岩井美和子、藤堂具紀：がんのウイルス療法。実験医学 34(12): 2052-2055, 2016.
5. 岩井美和子、藤堂具紀：次世代がん治療用 HSV-1 の開発。遺伝子医学 MOOK30: 57-62, 2016.
6. 伊藤博崇、藤堂具紀：悪性グリオーマに対するウイルス療法。遺伝子医学 MOOK30: 197-202, 2016.
7. Fukuhara H, Ino Y, Todo T: Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. 107(10): 1373-1379, 2016.
8. Hegazy AM, Yamada D, Kobayashi M, Kohno S, Ueno M, Ali MA, Ohta K, Tadokoro Y, Ino Y, Todo T, Soga T, Takahashi C, Hiaro A: Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balance. *J Biol Chem* 291(41): 21496-21509, 2016.
9. 田中実、藤堂具紀：G47Δ を用いた悪性グリオーマのウイルス療法。脳神経外科ジャーナル 25 (12): 973-978, 2016.
10. 伊藤博崇、藤堂具紀：遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型（G47Δ）を用いた悪性グリオーマのウイルス療法。遺伝子医学 MOOK 31 号. 2017 (in press).
11. Raja E, Komuro A, Tanabe R, Sakai S, Ino Y, Saito N, Todo T, Morikawa M, Koinuma D, Iwata C, Miyazono K: Bone morphogenetic protein signaling mediated by ALK-2 and DLX2 regulates apoptosis in glioma-initiating cells. *Oncogene* 2017 (in press).
12. Taguchi S, Fukuhara H, Homma Y, Todo T: Current status of clinical trials assessing oncolytic virus therapy for urological cancers. *Int J Urol*. 2017 (Epub ahead of print).

【 研究分担者：稲生 靖 】

1. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016, 107, 1373-79.
2. Hegazy AM, Yamada D, Kobayashi M, Kohno S, Ueno M, Ali MA, Ohta K, Tadokoro Y, Ino Y, Todo T, Soga T, Takahashi C, Hirao A. Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balance. *J Biol Chem*. 2016, 291, 21496-509.
3. Koso H, Yi H, Sheridan P, Miyano S, Ino Y, Todo T, Watanabe S. Identification of RNA-binding protein LARP4B as a tumor suppressor in glioma. *Cancer Res*. 2016, 76, 2254-64.

【 研究分担者：福原 浩 】

1. Taguchi S, Fukuhara H, Homma Y, Todo T: Current status of clinical trials assessing oncolytic virus therapy for urological cancers. *Int J Urol*. 2017, in press.

2. Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H, Sugihara T, Takemura K, Kakutani S, Suzuki M, Nakagawa T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Incidence and risk factors of inguinal hernia after robot-assisted radical prostatectomy. *World J Surg Oncol*. 2017, 15, 61.
3. Taguchi S, Buti S, Fukuhara H, Otsuka M, Bersanelli M, Morikawa T, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Benefit of adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: A myth or a reality? *PLoS One* 2017,12: e0172341.
4. Kamei J, Yagihara Y, Kume H, Horiuchi T, Sato T, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Moriya K, Homma Y. Prevalence and characteristics of fecal antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in a cohort of Japanese men undergoing prostate biopsy. *Int J Urol*. 2017, in press.
5. Aizawa N, Ito H, Sugiyama R, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Effects of Sildenafil, a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, on the Primary Single Afferent Activity of the Rat Bladder. *Low Urin Tract Symptoms*. 2017, 9, 57-61.
6. Nakagawa T, Taguchi S, Uemura Y, Kanatani A, Ikeda M, Matsumoto A, Yoshida K, Kawai T, Nagata M, Yamada D, Komemushi Y, Suzuki M, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Nagase Y, Kondo Y, Tanaka Y, Okaneya T, Hirano Y, Shinohara M, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Nomogram for predicting survival of postcystectomy recurrent urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2017, S1078-1439, 30418-5.
7. Naito A, Taguchi S, Nakagawa T, Matsumoto A, Nagase Y, Tabata M, Miyakawa J, Suzuki M, Nishimatsu H, Enomoto Y, Takahashi S, Okaneya T, Yamada D, Tachikawa T, Minowada S, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y. Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the urinary bladder. *World J Urol*. 2017, 35, 97-103.
8. Taguchi S, Fukuhara H, Homma Y. Re: Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival: A. Abugharib, W. C. Jackson, V. Tumati, R. T. Dess, J. Y. Lee, S. G. Zhao, M. Soliman, Z. S. Zumsteg, R. Mehra, F. Y. Feng, T. M. Morgan, N. Desai and D. E. Spratt. *J Urol* 2017; 197: 662–668. *J Urol* 2017, in press.
9. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016, 107, 1373-1379.
10. Hirata Y, Morino K, Suzuki T, Guo Q, Fukuhara H and Aihara K. System identification and parameter estimation in mathematical medicine: examples demonstrated for prostate cancer. *Quantitative Biology* 2016, 4, 13-19.
11. Yamada Y, Nakagawa T, Sugihara T, Horiuchi T, Yoshizaki U, Fujimura T, Fukuhara H, Urano T, Takayama K, Inoue S, Kume H, Homma Y. Prognostic value of CD66b positive tumor-infiltrating neutrophils in testicular germ cell tumor. *BMC Cancer* 2016, 16: 898.
12. Nozaki K, Kamijo Y, Nakatsuka M, Azuma T, Nakagawa T, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Ishibashi Y, Homma Y. Computed tomography for the management of exit-site and tunnel infections in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*. 2016, 86, 328-332.
13. Aizawa N, Fukuhara H, Fujimura T, Homma Y, Igawa Y. Direct influence of systemic desensitization by resiniferatoxin on the activities of A $\delta$ - and C-fibers in the rat primary bladder mechanosensitive afferent nerves. *Int J Urol*. 2016, 23, 952-56.

14. Yamada Y, Takayama KI, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Takahashi S, Ikeda K, Kakutani S, Urano T, Fukuhara H, Homma Y, Inoue S. A novel prognostic factor TRIM44 promotes cell proliferation and migration, and inhibits apoptosis in testicular germ cell tumor. *Cancer Sci.* 2016, 108, 32-41.
15. Ito H, Kamei J, Aizawa N, Fujita Y, Suzuki M, Fukuhara H, Fujimura T, Kojima T, Homma Y, Kubota Y, Ito M, Andersson KE, Igawa Y. Preventive effects of long-term caloric restriction on aging-related in vivo bladder dysfunctions and molecular biological changes in the bladder and dorsal root ganglia in rat. *J Urol.* 2016, 196, 1575-1583.
16. Makino K, Nakagawa T, Kanatani A, Kawai T, Taguchi S, Otsuka M, Matsumoto A, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y. Biphasic decline in renal function after radical cystectomy with urinary diversion. *Int J Clin Oncol.* 2016, in press.
17. Taguchi S, Fukuhara H, Morikawa T, Matsumoto A, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Cessation of long-term adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy: is it feasible? *Jpn J Clin Oncol.* 2016, 46, 1143-1147.
18. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Naito A, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Homma Y. Optimal timing of salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: is ultra-early salvage radiotherapy beneficial? *Radiat Oncol.* 2016, 11, 102-107.
19. Niimi A, Suzuki M, Yamaguchi Y, Ishii M, Fujimura T, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Akishita M, Homma Y. Sleep apnea and circadian extracellular fluid change as an independent factor for nocturnal polyuria. *J Urol.* 2016, 196, 1183-1189.
20. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Naito A, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Homma Y. Impact of Gleason pattern 5 including tertiary pattern 5 on outcomes of salvage treatment for biochemical recurrence in pT2-3N0M0 prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016, 21, 975-980.
21. Taguchi S, Kume H, Fukuhara H, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Suzuki M, Fujimura T, Nakagawa T, Ishikawa A, Igawa Y, Homma Y. Symptoms at diagnosis as independent prognostic factors in retroperitoneal liposarcoma. *Mol Clin Oncol.* 2016, 4, 255-260.
22. Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H, Miyagawa J, Miyazaki H, Nakagawa T, Kume H, Homma Y. Measuring Contact Pressure of Lower Extremities in Patients Undergoing Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Urol Int.* 2016, 96, 268-273.
23. Fujimura T, Menon M, Fukuhara H, Kume H, Suzuki M, Yamada Y, Niimi A, Nakagawa T, Igawa Y, Homma Y. Validation of an educational program balancing surgeon training and surgical quality control during robot-assisted radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2016, 23, 160-166.
24. Otsuka M, Taguchi S, Nakagawa T, Kawai T, Morikawa T, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y. Lower ureteral lesion is an independent predictor of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2016, 34, 59e9-13.
25. Taguchi S, Akamatsu N, Nakagawa T, Gono W, Kanatani A, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y. Sarcopenia Evaluated Using the Skeletal Muscle Index Is a Significant Prognostic Factor for Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2016, 14, 237-243.

26. Aizawa N, Sugiyama R, Ichihara K, Fujimura T, Fukuhara H, Homma Y, Igawa Y. Functional roles of the bladder alpha1-adrenoceptors in the activation of single-unit primary bladder afferent activity in rats. *BJU Int.* 2016, 117, 993-1001.
27. Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Hydrodistension with or without fulguration of hunner lesions for interstitial cystitis: Long-term outcomes and prognostic predictors. *Neurourol Urodyn.* 2016, 35, 965-969.
28. Ito H, Aizawa N, Sugiyama R, Watanabe S, Takahashi N, Tajimi M, Fukuhara H, Homma Y, Kubota Y, Andersson KE, Igawa Y. Functional role of the TRPM8 ion channel in the urinary bladder assessed by conscious cystometry and ex vivo measurements of single-unit mechanosensitive bladder afferent activities in the rat. *BJU Int.* 2016, 117, 484-494.
29. Aizawa N, Gandaglia G, Hedlund P, Fujimura T, Fukuhara H, Montorsi F, Homma Y, Igawa Y. URB937, a peripherally-restricted inhibitor for fatty acid amide hydrolase, reduces prostaglandin E2 -induced bladder overactivity and hyperactivity of bladder mechano-afferent nerve fibers in rats. *BJU Int.* 2016, 117, 821-828.
30. 福原浩、田口慧、本間之夫：【泌尿器科から発信する医療イノベーション】 遺伝子組換えウイルスを用いたがん治療開発. *泌尿器外科*, 2016, 29, 351-354.
31. 福原浩、藤堂具紀：【新薬認可で治療革命の幕開け がんのウイルス療法 がん細胞だけを破壊する組換えウイルスその作用機序と開発動向】 遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 G47Δ を用いた日本発ウイルス療法薬開発の挑戦. *実験医学*, 2016, 34(1), 8-12.
32. 角谷成紀、福原浩、本間之夫：【新前立腺癌学-最新の基礎研究と診断・治療-】 臨床応用を目指した基礎研究 新規治療開発 ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法. *日本臨床*, 2016, 74 増刊 3, 244-247.
33. 福原浩、本間之夫：【新前立腺癌学-最新の基礎研究と診断・治療-】 前立腺癌の治療 前立腺癌治療の歴史と現況 概論. *日本臨床*, 2016, 74 増刊 3, 409-415.
34. 角谷成紀、福原浩、本間之夫：【基礎研究から臨床への架け橋】 遺伝子組換えヘルペスを用いたウイルス療法：臨床試験を中心に. *Prostate journal* 2016, 3, 7-10.
35. 藤村哲也、福原浩、山田雄太、中川徹、新美文彩、久米春喜、本間之夫；ロボット支援下根治的前立腺全摘除術における癌制御、尿禁制、勃起能の解析. *日本内視鏡外科学会雑誌*, 2016, 21, 811-816.
36. 大塚真史、久米春喜、藤井陽一、新美文彩、宮寄英世、藤村哲也、中川徹、福原浩、井川靖彦、保科克行、重松邦広、川合一茂、須並英二、渡邊聡明、小林寛、河野博隆、本間之夫；外腸骨動脈切断・仙骨前面大量出血に大腿動脈バイパス手術とガーゼパッキングで対応した骨盤内巨大脂肪肉腫の 1 例. *日本泌尿器科学会雑誌*, 2016, 107, 106-110.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【研究代表者：藤堂 具紀】

1. Todo T: Clinical Development of Oncolytic HSV-1 G47delta for Glioblastoma. The 21th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (ICBTRT). 万国津梁館 (The Bankoku Shinryokan) (沖縄県名護市)。April 11, 2016. (口頭、国内 (国際学会)) .

2. Ino Y, Todo T: Third Generation Oncolytic HSC-1 (G47delta) is efficacious against Glioblastoma-derived cancer initiating cells. The 21th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (ICBTRT). 万国津梁館 (The Bankoku Shinryokan) (沖縄県名護市)。April 11, 2016. (口頭、国内 (国際学会)) .
3. 中竹利知、海堀昌樹、中村有佑、稲生靖、藤堂具紀、權雅憲：第三世代がん治療用 HSV-1 を用いた肝細胞癌の新規治療戦略。第 116 回日本外科学会定期学術集会。大阪国際会議場 (大阪府大阪市)。2016 年 4 月 14 日。(口頭、国内) .
4. 角谷成紀、福原浩、田口慧、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀：がん治療用ウイルス G47Δ (増殖型第三世代 HSV-1) の非セミノーマ精巣腫瘍への応用。第 104 回日本泌尿器科学会総会。仙台国際センター他 (宮城県仙台市)。2016 年 4 月 24 日。(口頭、国内) .
5. 福原浩、竹島雄太、藤村哲也、宮寄英世、中川徹、久米春喜、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀：第三世代ヘルペスウイルス G47Δ を用いたウイルス療法 of 去勢抵抗性前立腺癌に対する臨床研究。第 104 回日本泌尿器科学会総会。仙台国際センター他 (宮城県仙台市)。2016 年 4 月 25 日。(口頭、国内) .
6. Yajima S, Ino Y, Fukuhara H, Iwai M, Seto Y, Todo T: The Efficacy and Bio-Distribution of Oncolytic HSV-1 (G47Δ) in Mouse Orthotopic Esophageal Cancer Models. ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy). The Marriott Wardman Park Hotel, Washington, D.C., U.S.A. 19th Annual Meeting. May 5, 2016. (ポスター、国外) .
7. Ito H, Ino Y, Todo T: Therapeutic Efficacy of Third Generation Oncolytic HSV-1 (G47Δ) for Glioma Cells with Stem Cell Property. ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy). The Marriott Wardman Park Hotel, Washington, D.C., U.S.A. 19th Annual Meeting. May 6, 2016. (ポスター、国外) .
8. Abe S, Ino Y, Fukuhara H, Iwai M, Watanabe T, Todo T: Therapeutic Effect of Oncolytic Herpes Simplex Virus Type 1 (G47Δ) in Combination with Chemotherapy on Colorectal Cancer. ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy). The Marriott Wardman Park Hotel, Washington, D.C., U.S.A. 19th Annual Meeting. May 6, 2016. (ポスター、国外) .
9. Fukuhara H, Takeshima Y, Homma Y, Ino Y, Todo T: A phase 1 study of a third-generation oncolytic HSV-1 G47Δ in patients with castration resistant prostate cancer. American Urological Association (AUA) 2016 Annual Meeting. San Diego, USA. May 8, 2016. (ポスター。国外) .
10. 藤堂具紀：悪性グリオーマのウイルス療法。第 36 回日本脳神経外科コンgres総会。大阪国際会議場 (大阪府大阪市)。2016 年 5 月 21 日。(口頭、国内) .
11. 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀：Oncolytic herpes simplex virus type 1 G47Δ induces immunogenic cell death in murine models of colon cancer. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 28 日。(口頭、国内) .
12. 伊藤博崇、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀：Generation and evaluation of an oncolytic herpes simplex virus expressing an antibody as a therapeutic molecule. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 28 日。(ポスター、国内) .
13. 稲生靖、福原浩、田中実、金山政作、伊藤博崇、百田洋之、藤堂具紀：Clinical trials of oncolytic HSV-1 G47Δ for patients with glioblastoma. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 29 日。(口頭、国内) .
14. Kakutani S, Fukuhara H, Taguchi S, Takeshima Y, Homma Y, Ino Y, Todo T: Potent antitumor efficacy of oncolytic HSV-1 expressing interleukin 12 in cisplatin-resistant testicular cancer. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 29 日。(口頭、国

- 内) .
15. 谷島翔、稲生靖、岩井美和子、福原浩、瀬戸泰之、藤堂具紀 : The efficacy and safety of oncolytic HSV-1 (G47Δ) in mouse orthotopic esophageal cancer models. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 29 日。(ポスター、国内) .
  16. 立野陽子、稲生靖、岩井美和子、篠崎大、藤堂具紀 : A therapeutic potential of a third generation oncolytic HSV-1 G47Δ for biliary tract cancer with peritoneal dissemination. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 29 日。(ポスター、国内) .
  17. 長友孝文、稲生靖、岩井美和子、福原浩、西野宏、藤堂具紀 : Antitumor effect of oncolytic herpes simplex virus G47Δ in human head and neck cancers. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 29 日。(ポスター、国内) .
  18. Nakamori M, Kato T, Matsumura S, Tsuji T, Fukuhara H, Ino Y, Todo T, Yamaue H: Antitumor efficacy of hTERT promoter regulated oncolytic herpes simplex viruses for human gastric cancer. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。虎の門ヒルズフォーラム (東京都港区)。2016 年 7 月 29 日。(ポスター、国内) .
  19. 百田洋之、稲生靖、伊藤博崇、金山政作、田中実、藤堂具紀 : 自動染色装置を用いた免疫染色法によるグリオーマの補助診断。日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会。福岡国際会議場 (福岡県福岡市)。2016 年 9 月 30 日。(口頭、国内) .
  20. 伊藤博崇、稲生靖、藤堂具紀 : 抗がんウイルス G47Δ のグリオーマ幹細胞に対する効果と根治療法としての可能性。日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会。福岡国際会議場 (福岡県福岡市)。2016 年 9 月 30 日。(口頭、国内) .
  21. 角谷成紀、福原浩、内藤晶裕、田口慧、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀 : 非セミノーマ精巣腫瘍における IL-12 発現型第三世代 HSV-1 の抗腫瘍効果。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 6 日。(口頭、国内) .
  22. 坂田義詞、稲生靖、岩井美和子、池田徳彦、藤堂具紀 : 肺癌に対するがん治療用ヘルペスウイルス G47Δ とエルロチニブとの併用療法。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 6 日。(口頭、国内) .
  23. 立野陽子、岩井美和子、稲生靖、篠崎大、藤堂具紀 : 第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型を用いた胆道癌に対する新規治療法の開発。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 6 日。(ポスター、国内) .
  24. 須河内昭成、内橋俊大、稲生靖、古郷幹彦、藤堂具紀 : Therapeutic efficacy of triple mutated oncolytic HSV-1 expressing soluble B7-1 in a mouse tongue cancer model. 第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 6 日。(ポスター、査読有)
  25. 藤堂具紀 : Clinical development of third-generation oncolytic HSV-1 (G47Δ) in Japan. (日本発の第三世代がん治療用 HSV-1(G47Δ)の臨床開発)。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 7 日。(口頭、国内) .
  26. 百田洋之、稲生靖、藤堂具紀 : RCAS/tv-a システムによる脳腫瘍マウスモデルを用いたウイルス療法の開発 (RCAS/tv-a mouse model system for the development of oncolytic virus therapy for brain tumors.)。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。2016 年 10 月 7 日。(口頭、国内) .

27. 長友孝文、稲生靖、福原浩、岩井美和子、西野宏、藤堂具紀：頭頸部癌に対する第三世代 HSV-1 (G47Δ) を用いた新規治療戦略。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。2016 年 10 月 7 日。（ポスター、国内）。
28. 岩井美和子、稲生靖、渡部徹郎、宮園浩平、藤堂具紀：脳腫瘍幹細胞を標的とした BMP4 発現型 HSV-1 の治療効果。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。2016 年 10 月 8 日。（口頭、国内）。
29. 伊藤博崇、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀：抗体発現型がん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型の作製と評価。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。2016 年 10 月 8 日。（口頭、国内）。
30. 谷島翔、稲生靖、福原浩、岩井美和子、瀬戸泰之、藤堂具紀：第 3 世代がん治療用 HSV-1 の周術期使用と術後免疫不全に伴う再発の予防。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。2016 年 10 月 8 日。（口頭、国内）。
31. 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀：頭頸部癌に対する第三世代 HSV-1 (G47Δ) を用いた新規治療戦略。第 75 回日本癌学会学術総会。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。2016 年 10 月 8 日。（口頭、国内）。
32. 阿部真也、稲生靖、福原浩、渡邊聡明、藤堂具紀：第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型ウイルス G47Δ を用いた大腸がんの新規治療。第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会。三重県営サンアリーナ（三重県伊勢市）。2016 年 11 月 18 日。（口頭、国内）。
33. Sakata Y, Ino Y, Todo T, Ikeda N: Combination Therapy of Oncolytic Herpes Simplex Virus Type 1 with Erlotinib in a Human Lung Cancer Xenograft Model. IASLC 17th World Conference on Lung Cancer. Vienna, Austria. December 4- 7, 2016. （ポスター発表、国外）。
34. 田中実、稲生靖、伊藤博崇、金山政作、百田洋之、藤堂具紀：抗がんウイルス G47Δ を用いた膠芽腫の第 2 相試験。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会。甲府富士屋ホテル（山梨県甲府市）。2016 年 12 月 5 日。（口頭、国内）。
35. 百田洋之、稲生靖、伊藤博崇、金山政作、田中実、藤堂具紀：タンパク発現で見るグリオーマの分子以上と PDGF シグナルの関係。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会。甲府富士屋ホテル（山梨県甲府市）。2016 年 12 月 5 日。（ポスター、国内）。
36. 伊藤博崇、稲生靖、金山政作、百田洋之、田中実、藤堂具紀：がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ のグリオーマ幹細胞に対する治療効果（Therapeutic efficacy of oncolytic HSV-1 (G47Δ) for glioma cells with stem cell property）。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会。甲府富士屋ホテル（山梨県甲府市）。2016 年 12 月 5 日。（ポスター、国内）。
37. 角谷成紀、福原浩、田口慧、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀：非セミノーマ精巣腫瘍における IL-12 発現型第三世代 HSV-1 の抗腫瘍効果。第 1 回日本遺伝子治療学会若手研究会セミナー。東京慈恵会医科大学（東京都港区）。2016 年 12 月 9 日。（口頭、国内）。
38. 田口慧、福原浩、蔡松潔、李小康、内藤晶裕、角谷成紀、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀：膀胱癌に対する IL-12 発現型がん治療用ウイルスと樹状細胞の併用療法。第 1 回日本遺伝子治療学会若手研究会セミナー。東京慈恵会医科大学（東京都港区）。2016 年 12 月 9 日。（口頭、国内）。

【 研究分担者：稲生 靖 】

1. Therapeutic efficacy of third generation oncolytic HSV-1 (G47Δ) for glioma cells with stem cell property. ポスター発表, Hiroataka Ito, Yasushi Ino, Tomoki Todo. American Society of Gene & Cell Therapy 19th Annual Meeting of, Washington, DC, USA. May 4-7, 2016. 国外
2. Therapeutic effect of oncolytic herpes simplex virus type 1 (G47Δ) in combination with chemotherapy on colorectal cancer. ポスター発表, Shinya Abe, Yasushi Ino, Hiroshi Fukuhara, Miwako Iwai, Toshiaki Watanabe, Tomoki Todo. American Society of Gene & Cell Therapy 19th Annual Meeting of, Washington, DC, USA. May 4-7, 2016. 国外
3. The efficacy and bio-distribution of oncolytic HSV-1 (G47Δ) in mouse orthotopic esophageal cancer models. ポスター発表, Shoh Yajima, Yasushi Ino, Hiroshi Fukuhara, Miwako Iwai, Yasuyuki Seto, Tomoki Todo. American Society of Gene & Cell Therapy 19th Annual Meeting of, Washington, DC, USA. May 4-7, 2016. 国外
4. Third generation oncolytic HSV-1 (G47Δ) is efficacious against glioblastoma-derived cancer initiating cells. 口頭, Yasushi Ino. The 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Okinawa, Japan. April 10-13, 2016. 国内
5. Clinical trials of oncolytic HSV-1 G47Δ for patients with glioblastoma. 口頭, 稲生靖、福原浩、田中実、金山政作、伊藤博崇、百田洋之、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
6. Oncolytic herpes simplex virus type 1 G47Δ is efficacious in mouse colon cancer models and induces immunogenic cell death. 口頭, 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
7. Generation and evaluation of an oncolytic herpes simplex virus expressing an antibody as a therapeutic molecule. 口頭, 伊藤博崇、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
8. Potent antitumor efficacy of oncolytic HSV-1 expressing interleukin 12 in cisplatin-resistant testicular cancer. 口頭, 角谷成紀, 福原浩、田口慧、竹島雄太、本間 之夫、稲生靖、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
9. A Therapeutic Potential of a third generation oncolytic HSV-1 G47 Δ for biliary tract cancer with peritoneal dissemination. ポスター発表, 立野陽子、稲生靖、岩井美和子、篠崎大、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
10. The efficacy and safety of oncolytic HSV-1(G47Δ) in mouse orthotopic esophageal cancer models. ポスター発表, 谷島翔、稲生靖、福原浩、岩井美和子、瀬戸泰之、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
11. Antitumor effect of oncolytic herpes simplex virus G47Δ in human head and neck cancers. ポスター発表, 長友孝文、稲生靖、岩井美和子、西野宏、藤堂具紀. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
12. Antitumor efficacy of hTERT promoter regulated oncolytic herpes simplex viruses for human gastric cancers. ポスター発表, 中森幹人、加藤智也、松村 修一、辻俊明、福原浩、稲生靖、藤堂具紀、山上裕機. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京)、2016 年 7 月 28 日-30 日。国内
13. 自動染色装置を用いた免疫染色法によるグリオーマの補助診断. 口頭, 百田洋之、稲生靖、伊藤博崇、金山政作、田中実、藤堂具紀. 日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会 (福岡)、2016 年 9

月 29 日-10 月 1 日。国内

14. 抗がんウイルス G47Δ のグリオーマ幹細胞に対する効果と根治療法としての可能性. 口頭, 伊藤博崇、稲生靖、藤堂具紀. 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会 (福岡)、2016 年 9 月 29 日-10 月 1 日。国内
15. 非セミノーマ精巣腫瘍における IL-12 発現型第三世代 HSV-1 の抗腫瘍効果. 口頭, 角谷 成紀、福原浩、内藤晶裕、田口慧、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀. 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜)、2016 年 10 月 6 日-8 日。国内
16. 肺癌に対するがん治療用ヘルペスウイルス G47Δ とエルロチニブとの併用療法. 口頭, 坂田義詞、稲生靖、岩井美和子、池田徳彦、藤堂具紀. 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜)、2016 年 10 月 6 日-8 日。国内
17. 第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型を用いた胆道癌に対する新規治療法の開発. 口頭, 立野陽子、稲生靖、岩井美和子、篠崎大、藤堂具紀. 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜)、2016 年 10 月 6 日-8 日。国内
18. Generation and evaluation of an oncolytic herpes simplex virus type 1 expressing a therapeutic antibody. 口頭, 伊藤博崇、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀. 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜)、2016 年 10 月 6 日-8 日。国内
19. 抗がんウイルス G47Δ を用いた膠芽腫の第 2 相治験, 口頭, 田中実、稲生靖、伊藤博崇、金山政作、百田洋之、藤堂具紀. 第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会 (甲府)、2016 年 12 月 4 日-6 日。国内
20. がん治療用ヘルペスウイルス G47Δ のグリオーマ幹細胞に対する治療効果. ポスター発表, 伊藤博崇、稲生靖、金山政作、百田洋之、田中実、藤堂具紀. 第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会 (甲府)、2016 年 12 月 4 日-6 日。国内
21. タンパク発現で見るグリオーマの分子異常と PDGF シグナルの関係. ポスター発表, 百田洋之、稲生靖、伊藤博崇、金山政作、田中実、藤堂具紀. 第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会 (甲府)、2016 年 12 月 4 日-6 日。国内

【 研究分担者：福原 浩 】

1. A phase 1 study of a third-generation oncolytic HSV-1 G47Δ in patients with castration resistant prostate cancer、口頭、Fukuhara H, Takeshima Y, Homma Y, Ino Y, Todo T: American Urological Association (AUA) 2016 Annual Meeting, 2016/5/8、国外
2. がん治療用ウイルス G47Δ (増殖型第三世代 HSV-1) の非セミノーマ精巣腫瘍への応用、角谷成紀、福原浩、田口慧、竹島雄太、本間之夫、稲生 靖、藤堂具紀、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016/4/24、国内
3. 第三世代ヘルペスウイルス G47Δ を用いたウイルス療法の去勢抵抗性前立腺癌に対する臨床研究、福原浩、竹島雄太、藤村哲也、宮寄英世、中川徹、久米春喜、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016/4/25、国内
4. ロボット支援下腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RARP) 後における腎機能変化、竹島雄太、田口 慧、宮寄英世、藤村哲也、鈴木基文、中川徹、福原浩、久米春喜、本間之夫、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016/4/25、国内
5. Potent antitumor efficacy of oncolytic HSV-1 expressing interleukin 12 in cisplatin-resistant testicular cancer, Kakutani S, Fukuhara H, Taguchi S, Takeshima Y, Homma, Yasushi Ino, Tomoki Todo、第 22 回

日本遺伝子治療学会学術集会、2016/7/29、国内

6. 非セミノーマ精巣腫瘍における IL-12 発現型第三世代 HSV-1 の抗腫瘍効果、角谷成紀、福原造、内藤晶裕、田口慧、本間之夫、稲生 靖、藤堂具紀、第 75 回日本癌学会学術総会、2016/10/7、国内
7. 前立腺全摘後・生化学再発の救援治療における Gleason パターン 5 の意義、田口慧、福原造、白石憲史郎、中川恵一、森川鉄平、内藤晶裕、角谷成紀、竹島雄太、宮寄英世、中川徹、藤村哲也、久米春喜、本間之夫、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/22、国内
8. 前立腺全摘後の生化学再発に対する救援放射線療法の最適なタイミングについて～超早期救援照射は有効か～、田口慧、福原造、白石憲史郎、中川恵一、森川鉄平、宮寄英世、中川徹、藤村哲也、久米春喜、本間之夫、日本泌尿器腫瘍学会第 2 回学術集会、2016/10/22、国内
9. 当院におけるロボット支援腎部分切除術の手術成績、福原造、藤村哲也、山田雄太、高橋さゆり、新美文彩、宮寄英世、中川徹、久米春喜、本間之夫、第 30 回日本泌尿器内視鏡学会総会、2016/11/18、国内
10. 膀胱癌に対する IL-12 発現型がん治療用ウイルスと樹状細胞の併用療法、田口慧、福原造、蔡松潔、李小康、内藤晶裕、角谷成紀、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀、第 1 回日本遺伝子治療学会若手研究会セミナー、2016/12/9、国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

#### 【 研究代表者：藤堂 具紀 】

1. がんのウイルス療法開発の現状。藤堂具紀。信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 院内セミナー（長野、信州大学医学部附属病院）。2016 年 8 月 18 日。国内。
2. 日本発のウイルス療法の臨床開発—遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型を用いたがん治療法。藤堂具紀。がん研究開発費「がん治療の早期開発試験及びその研究体制確立に関する研究班班会議（東京、フクラシア浜松町）。2016 年 9 月 13 日。国内。
3. 悪性脳腫瘍に対する日本発のウイルス療法の臨床開発。藤堂具紀。脳腫瘍カンファレンス（静岡、オークラアクティホテル浜松）。2016 年 9 月 15 日。国内。
4. 日本発の抗がんウイルス療法薬の開発。藤堂具紀。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出プロジェクト プロジェクト連携シンポジウム（東京、大手町サンケイプラザ）。2016 年 9 月 27 日。国内。
5. がんのウイルス療法。藤堂具紀。第 22 回北関東頭頸部腫瘍研究会（埼玉、浦和ロイヤルパインズホテル）。2016 年 11 月 10 日。国内。
6. アカデミア主導の新薬開発（ウイルス療法）。藤堂具紀。第 6 回がん新薬開発合同シンポジウム（東京、三井住友銀行東館ライジングスクエア）。2016 年 11 月 25 日。国内。
7. ウイルスに関する現状—HSV。藤堂具紀。カルタヘナ法に基づく運用の在り方に関する検討会（「遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一使用規程の考え方に関する研究」班会議）（東京、東京慈恵会医科大学）。2017 年 1 月 18 日。国内。
8. 遺伝子組み換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発。藤堂具紀。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 28 年度成果報告会（東京、TKP ガーデンシティ品川）。2017 年 3 月 3 日。国内。

9. 革新的抗がんウイルス療法の実用化臨床研究。藤堂具紀。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト平成 28 年度市民向け成果発表会（東京、アキバホール）。2017 年 3 月 4 日。国内。

【 研究分担者：福原 浩 】

1. 前立腺癌に対する私見およびウイルス療法の臨床試験について、福原浩、山梨前立腺癌検診フォーラム、2016 年 6 月 23 日、国内。
2. 前立腺癌の治療 やはり手術とホルモン療法が基本、福原浩、第11回城東LUTSセミナー、2017年2月17日、国内。

(4) 特許出願

該当なし