



## がんの根治を目指して —局所療法で全身のがんに極めて高い治療効果を発揮する 次世代がん治療用ワクシニアウイルスの開発に成功—

このたび、鳥取大学医学部ゲノム再生医学講座ゲノム医療学分野の中村貴史教授らの研究グループは、ウイルスを投与した部位だけでなく、遠隔に位置する転移がんに対しても高い治療効果を示す「次世代がん治療用ワクシニアウイルス」の開発に成功しましたのでお知らせします。

### 【概要】

ウイルス療法は、がんに直接作用させる局所治療でありながら、免疫を活性化して体全体のがんにも効果を及ぼすことが期待されていますが、これまでには投与していない転移がんで十分な治療効果が得られない課題がありました。研究グループは、以前開発した「FUVAC」に加えて、免疫を強く呼び起こす2つの遺伝子(IL-12/CCL21)を搭載することで、免疫反応を迅速かつ強力に誘導。免疫チェックポイント阻害薬が効かない腫瘍にも効果を高めることを明らかにしました。また、遠隔腫瘍を攻撃するT細胞が活性化・増加していることも確認され、前回研究から大きく進展した成果となりました。なお、本研究成果は国際科学誌「Molecular Therapy」で2025年10月30日(日本時間)、オンライン公開されています。

### 発表のポイント

- ・ウイルス療法は、局所療法が全身のがんにも治療効果を及ぼすという新しい概念のがん治療法ですが、ウイルスを投与しない遠隔のがんに対する治療効果は限定的であるなどの課題が残されています。
- ・がん細胞同士の融合によって強力に腫瘍を溶かしながら、IL-12（注1）とCCL21（注2）という2種類の免疫制御遺伝子の搭載発現によって迅速かつ強力な抗腫瘍免疫応答（注3）を誘導する次世代がん治療用ワクシニアウイルス（注4）FUVAC121（論文中では「FUVAC-IL-12/CCL21」と表記）を開発しました。
- ・FUVAC121は両側皮下担がんモデルマウスにおいて、ウイルスを投与した局所のがんのみならず、ウイルスを投与しない遠隔のがんに対してもがんを完全に退縮させる極めて高い治療効果を発揮しました。
- ・FUVAC121の局所療法によって、遠隔腫瘍におけるCD8陽性T細胞（注5）の浸潤が高まっており、その中で疲弊T細胞(Tex)が減少し、エフェクターメモリーT細胞(Tem)が動員されていることを明らかにしました。

- ・さらに FUVAC121 は、免疫チェックポイント阻害薬（注6）抵抗性の腫瘍をも応答性に変えることを見出しました。

### 発表概要

ウイルス療法は、がん治療用ウイルスによってがん細胞を直接溶解し破壊する局所療法が、抗腫瘍免疫応答を賦活化し、全身のがんにも治療効果を及ぼすという新しい概念のがん治療法です。しかしながら、ウイルスを投与したがん原発巣における治療効果は十分であるものの、ウイルスを投与しない転移巣における治療効果は限定的であるなどの課題が残されています。

今回、鳥取大学医学部医学科ゲノム再生医学講座ゲノム医療学分野の中村貴史教授、中武大夢助教、黒崎創講師、板谷華大学院生（研究当時）らの研究グループは、同グループで過去に樹立されたがん細胞を融合させる強力ながん治療用ワクシニアウイルス FUVAC に、IL-12 と呼ばれるサイトカインと CCL21 と呼ばれるケモカインの 2 種類の免疫制御遺伝子を搭載発現した次世代がん治療用ウイルス FUVAC121（論文中では「FUVAC-IL-12/CCL21」と表記）を開発しました。両側皮下担がんモデルマウスにおいて、ウイルスを投与した局所のがんのみでなく遠隔のがんを完全に退縮させる極めて高い抗腫瘍効果を実証するとともに、最新のシングルセル RNA シークエンス解析や空間遺伝子発現解析（注7）によりその作用機序を解明しました。さらに、従来型の FUVAC や免疫チェックポイント阻害薬抗 PD-1 抗体に抵抗性を示す腫瘍に対しても、FUVAC121 はその抵抗性を解除し抗 PD-1 抗体との併用効果を高めることも成功しました。

本研究の成果は、日本時間 2025 年 10 月 30 日に国際科学誌 Molecular Therapy のオンライン版に掲載されました。

## 発表内容

### 研究の背景

ウイルス療法は、正常細胞は傷害せず腫瘍のみを標的破壊するように改良したがん治療用ウイルスを抗がん剤として用いる新しいがん治療法であり、2015 年の米国でのがん治療用ウイルス薬の承認を皮切りに、世界中で研究・開発競争が激化しております。ウイルス療法の作用機序は、第一にウイルスが感染したがん細胞・組織内で増殖伝播することによって直接腫瘍を溶解します。第二にそれに伴って抗腫瘍免疫応答が賦活化され全身に治療効果を発揮します（図 1）。

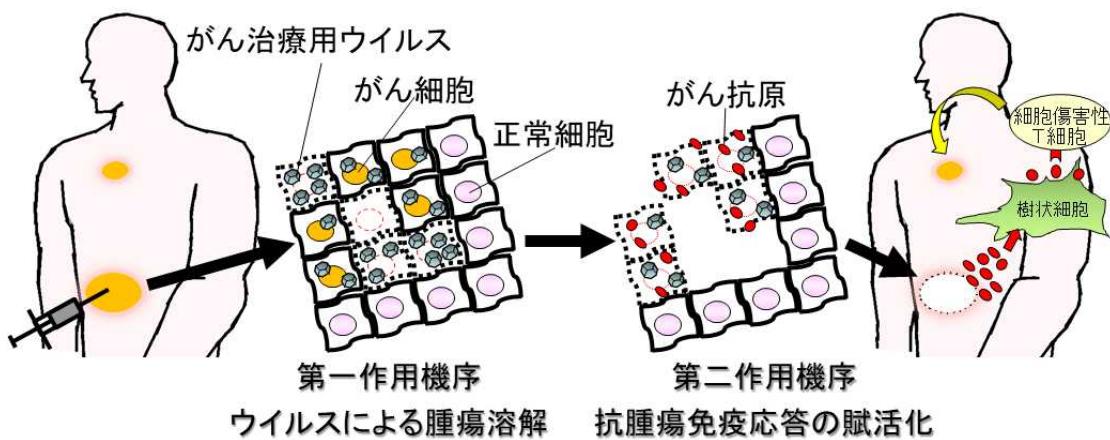


図 1. ウイルス療法の概念図

この多様な作用機序により、がん治療用ウイルスを腫瘍内に投与する局所療法が、抗腫瘍免疫応答を賦活化し、遠隔に位置する転移がんに対しても全身性に治療効果を発揮する画期的ながん治療法であると言えます。これまで当研究グループは天然痘のワクチンに由来するワクシニアウイルスを基に、ウイルスの持つ細胞増殖促進因子を欠損させることで正常細胞でのウイルス複製を抑制し、がん細胞でのみ複製することを可能としたがん治療用ワクシニアウイルス MDRVV、並びに MDRVV から単離され、細胞融合作用により強力な抗がん作用をもたらす新たな治療用ウイルス FUVAC の独自開発に成功してきました。両側皮下担がんモデルマウスにおいて、FUVAC の細胞融合作用は投与した腫瘍の溶解作用を高めるのみでなく、投与局所での免疫抑制環境を改善し、さらに全身への細胞傷害性 T 細胞の浸潤を促すことで、効果的に抗腫瘍免疫応答を引き起こすことが分かっています。しかしながら、ウイルスが直接行き渡らない遠隔腫瘍への治療効果はウイルスによる直接作用を欠いてしまうため、投与局所と比較するとその効果が弱まり、遠隔のがんを完全に退縮させるには至りませんでした。

## 研究手法と成果

そこで本研究では、FUVAC に様々な免疫制御遺伝子を搭載発現させた武装化 FUVAC を作製し、マウス大腸癌 CT26 細胞を両側の皮下に移植した担癌マウスモデルにおいて、単独およびそれらの組み合わせによる抗がん効果を評価しました。その結果、NK 細胞や T 細胞の活性化を誘導する IL-12 と樹状細胞や T 細胞を誘引する CCL21 を同時に搭載発現させた武装化 FUVAC-IL-12/CCL21 (FUVAC121) の片側腫瘍への単回投与は、FUVAC では見られない投与側と非投与側の両方の腫瘍を完全寛解 (CR) させ、その CR 率は 72% に達しました。それに対して融合しない MDRVV に IL-12 と CCL21 を搭載発現させた MDRVV-IL-12/CCL21 では、両方の腫瘍の CR 率が 29% でした (図 2)。即ち FUVAC121 では、細胞融合能と 2 つの免疫制御遺伝子発現、特に IL-12 と CCL21 の組み合わせの両方が極めて高い抗がん効果に寄与していることが分かりました。

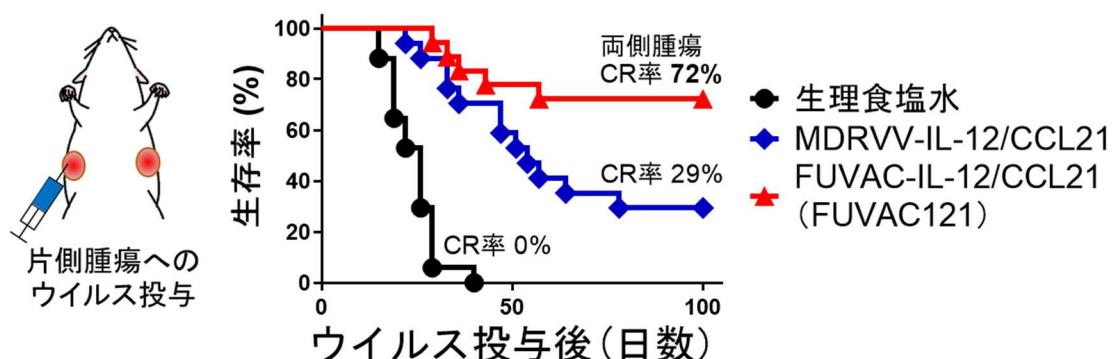


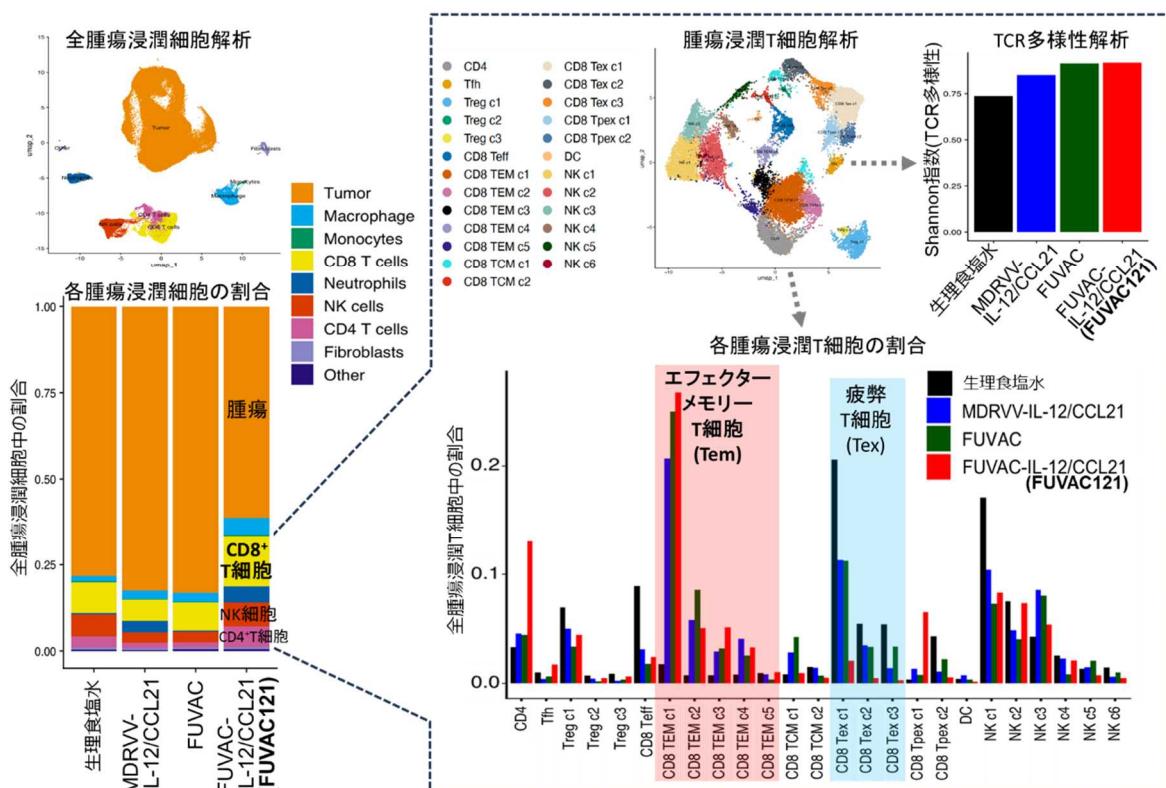
図 2. 大腸癌両側移植モデルに対する FUVAC121 の片側腫瘍内投与による治療効果

この作用機序を解明すべく、治療 7 日目のウイルス非投与腫瘍を回収し、シングルセル RNA シークエンス解析を行いました。その結果、PBS、FUVAC および MDRVV-IL-12/CCL21 に比べ FUVAC-IL-12/CCL21 では、がん細胞が減少し、腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) が増加して Cold から Hot 腫瘍へ変わっていました。注目すべきは FUVAC-IL-12/CCL21 によって CD8 陽性 T 細胞の腫瘍への浸潤が高まっており、特に CD8 陽性 T 細胞の中で疲弊 T 細胞 (Tex 細胞) が減少し、エフェクターメモリー T 細胞 (Tem) が動員されていました (図 3)。また T 細胞受容体 (TCR) レパートア解析 (注 8) の結果より、FUVAC-IL-12/CCL21 は CD8 陽性 T 細胞がもつ TCR の多様性を増加させました (図 3)。一方、治療 7 日目の脾細胞を回収し、マイトイシン処理した腫瘍細胞、又は UV 不活化したワクシニアウイルスによる刺激後の IFN- $\gamma$  ELISA 試験を行いました。その結果、ウイルス反応性 T 細胞では

なく腫瘍反応性T細胞の誘導が確認され、がん特異的な免疫応答が優位になつていきました。

図3. シングルセルRNAシークエンスによる  
FUVAC121投与後のウイルス非投与側腫瘍内の免疫動態解析

さらに、FUVAC121治療によるエフェクターメモリーT細胞の動員やその多様化は、免疫チェックポイント阻害薬抵抗性の腫瘍を応答性に変えることが期待されました。そこで、抗PD-1抗体治療に高い抵抗性を示すマウス膵臓癌Pan02



腹膜播種モデルマウスにおいて、FUVAC121と抗PD-1抗体の腹腔内投与による併用効果を検討しました。その結果、免疫制御遺伝子を搭載していないFUVACでは単独でも抗PD-1抗体との併用投与でも十分な延命効果は得られなかったのに対し、FUVAC121は単独でも有意な生存延長を示したのみでなく、抗PD-1抗体との併用では5匹中1匹のマウスで腹膜播種した腫瘍を完治させるさらなる延命効果が得られました（図4）。

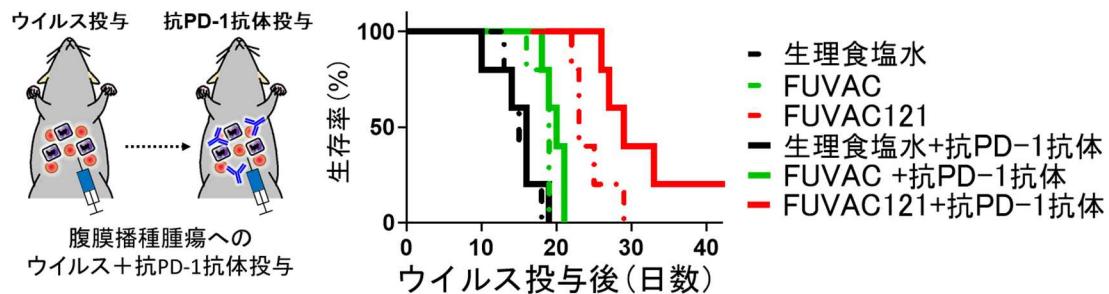
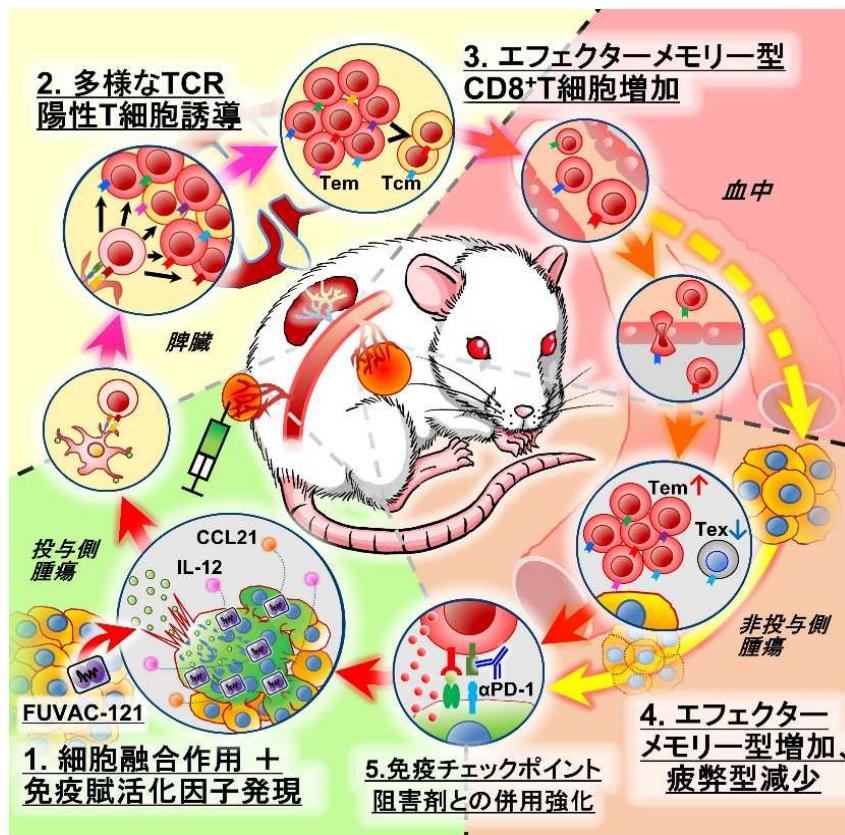


図 4. 治療抵抗性膵臓癌モデルに対する FUVAC121 と抗 PD1 抗体との併用による治療効果

以上より FUVAC121 は、1) ウィルスを投与した腫瘍内において細胞融合が免疫応答のトリガーとなると共に、IL-12 と CCL21 の産生が起こることでその免疫応答がブーストされ、2) 細胞融合により多くの腫瘍抗原が放出されたことを受けてリンパ組織において多様な腫瘍抗原を標的とする T 細胞が誘導され、3) 特に T 細胞の中でも若く高活性状態にあるエフェクターメモリー型の T 細胞が増員されることで、4) 通常役割を終えた疲弊状態にある T 細胞が優位となるウィルス非投与側腫瘍内の腫瘍微小環境を改善し、5) 免疫チェックポイント阻害薬抵抗性の腫瘍を応答性に変えることで併用効果を最大化し、腫瘍を完全寛解させる



極めて高い治療効果を発揮しました（図5）。

#### 図5. FUVAC121 の作用機序

#### 今後期待される展開

今後は次世代がん治療用ワクシニアウイルスFUVAC121の早期実用化を目指し、様々な難治性がんの担がんモデルマウスにおいてFUVAC121の有効性と安全性を実証しながら、アカデミアにおいて大きなハードルとなる製造課題の克服にも取り組んでおり、ベンチサイドからベッドサイドへの橋渡し研究を推進していきます。一方、免疫チェックポイント阻害薬は標準療法では治癒できないような難治性の進行がんに対しても優れた効果を示しますが、抗腫瘍免疫が十分に誘導されていない患者さんには効果が認められません。従ってFUVAC121との併用はこの問題を解決する1つの手段となることが期待されます。

#### 研究支援

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（非臨床PoC取得研究課題）「難治性がんに対する次世代ウイルス療法の研究開発（JP23bm1223018）」（研究代表者：中村貴史）をはじめ、AMED再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題）「難治性がんの根治を目指した腫瘍溶解性ワクシニアウイルスベクターによる次世代がん遺伝子治療法の研究開発（JP23bm1123021）」（研究代表者：中村貴史）、AMED先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「次世代がん治療用ワクシニアウイルスの研究開発（JP20am0401017）」（研究代表者：中村貴史）、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究（B）「がん原発巣と転移巣の両方の根治を目指した抗がんウイルス療法の新戦略（JSPS科研費 JP19H03515）」および「腫瘍微小環境の統合的理解と制御を介した抗がんウイルス療法の新戦略（JSPS科研費 JP22H02921）」（研究代表者：中村貴史）などの支援により行われました。

#### 用語説明

##### （注1）IL-12（インターロイキン-12）

NK細胞とT細胞を活性化させ、特にIFN $\gamma$ （インターフェロンガンマ）の産生を誘導する重要なサイトカイン（生体の恒常性維持や様々な疾患の発症や抑制に極めて重要な役割を果たす生理活性物質）です。マクロファージや樹状細胞などの免疫細胞から分泌され、細胞性免疫を調節する役割を担っています。

##### （注2）CCL21

樹状細胞やT細胞を二次リンパ組織（リンパ節や脾臓など）へ誘引する重要なケモカイン（濃度勾配の方向に特定の免疫細胞を遊走させる生理活性物質）で、

免疫応答全体のバランスを調整する役割を担っています。

#### (注3) 抗腫瘍免疫応答

宿主ががんを異物であると認識し、がんを排除する機構のことです。抗腫瘍免疫応答が機能するには、7ステップ（①がん細胞からがん抗原の放出、②樹状細胞によるがん抗原の捕獲と提示、③樹状細胞によるT細胞の感作と活性化、④活性化した細胞傷害性T細胞の腫瘍への遊走、⑤細胞傷害性T細胞の腫瘍への浸潤、⑥細胞傷害性T細胞によるがん細胞の認識、⑦細胞傷害性T細胞によるがん細胞の殺傷）にて一巡するがん免疫サイクルが回り続けることが重要です。がん患者の多くは、これらの一連のステップのうち、ひとつまたは複数で障害が生じており、効果的な抗腫瘍免疫応答が誘導されなくなってしまっています。従って免疫によるがん治療は、いかに抗腫瘍免疫応答を賦活化するかがキーポイントとなります。

#### (注4) がん治療用ワクシニアウイルス

ワクシニアウイルスは天然痘のワクチン株として樹立されたウイルス株であり、ワクチンという言葉の語源とされています。実際に天然痘が根絶される1980年まで種痘接種に用いられるなど、既にヒトで使われてきた実績があります。また、その増殖の速さ、様々ながらん細胞への感染能、変異原性の低さなどの特性を持っており、ウイルス療法に適したウイルスと言えます。一方、がん治療用ウイルスとは、遺伝子換え技術を用いてウイルスゲノムを再設計して、がん細胞では複製しても正常細胞では複製しない人工的に作製したウイルスのことで、本研究ではFUVAC、MDRVV-IL-12/CCL21やFUVAC-IL-12/CCL21のことを指します。

#### (注5) CD8陽性T細胞

CD8陽性T細胞は、機能や分化ステージによって主にナイーブT細胞（Tn）、セントラルメモリーT細胞（Tcm）、エフェクターメモリーT細胞（Tem）、疲弊T細胞（Tex）といったサブセットに分類され、それぞれ異なる役割と特徴を持っています。Tnは未感作のT細胞であり、抗原提示細胞からの抗原刺激を受け活性化し、ウイルス感染細胞やがん細胞などを直接攻撃して排除するエフェクターモード機能を有する細胞傷害性T細胞へと分化します。Tcmは記憶T細胞の一種であり、抗原再刺激時に迅速に増殖し、多くのエフェクターモード細胞を供給します。Temは記憶T細胞の一種であり、抗原再刺激時に速やかに細胞傷害性機能を発揮します。Texは慢性的な抗原刺激により機能が低下・消失したT細胞といえます。

#### (注6) 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント分子あるいはそのリガンドであるPD-1やPD-L1、CTLA-4などを標的として、その機能を阻害する治療薬です。PD-1やCTLA-4は主に細

胞傷害性 T 細胞の持つチェックポイント分子であり、どちらも リガンドからのシグナルが入ることで T 細胞の活性が抑えられます。この機構は本来自己免疫応答を避けるための機構ですが、がん細胞はこの機構を自身の防御のために流用してしまいます。特に PD-1 のリガンドである PD-L1 は多くのがん細胞でその発現亢進が認められており、細胞傷害性 T 細胞による攻撃を回避する大きな要因となっています。本阻害薬は、これらの分子を抗体によって塞いでしまうことで、宿主免疫によるがんの攻撃に余計なブレーキが掛からないように働くわけです。

#### (注 7) シングルセル RNA シークエンス解析や空間遺伝子発現解析

シングルセル RNA シーケンス解析は、次世代 DNA シーケンサーによって個々の細胞の遺伝子発現プロファイルを網羅的に分析する技術であり、従来の集団解析と異なり、細胞間の機能や状態の違いを明らかにします。一方、空間遺伝子発現解析は、組織切片上での遺伝子発現を、細胞の位置情報を保持したまま単一細胞レベルで解析する技術です。これら二つの技術を組み合わせることで、組織内の細胞を分類し、その空間的な分布と遺伝子発現を詳細に解析できます。

#### (注 8) T 細胞受容体 (TCR) レパートア解析

T 細胞は、病原微生物やがんなどの抗原を認識する T 細胞受容体 (TCR) を発現しています。TCR 遺伝子には遺伝子再構成により膨大な種類が生み出され、同じ種類の TCR 遺伝子を持つ T 細胞をクローンと呼びます。TCR レパートア解析は、次世代 DNA シーケンサーによって T 細胞が集団として持っている TCR 遺伝子のコレクション（クローンの種類と個々のクローンの頻度）を解析する手法です。

### 発表情報

#### 雑誌名

Molecular Therapy

#### 論文タイトル

Cell-cell fusion and immunostimulatory cytokines significantly impact oncolytic vaccinia virus immunotherapeutic potential

#### 著者

Motomu Nakatake, Hana Itadani, Hajime Kuroasaki, and Takafumi Nakamura

#### DOI 番号

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.10.055>.

### お問い合わせ先

#### 研究に関するこ

**研究に関するこ**

鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座ゲノム医療学分野

教授 中村貴史（なかむらたかふみ）

Tel : 0859-38-7550

E-mail : taka “AT” tottori-u.ac.jp

**報道に関するこ**

鳥取大学米子地区事務部総務課広報係

Tel : 0859-38-7037

E-mail : me-kouhou “AT” ml.adm.tottori-u.ac.jp

**AMED 事業に関するこ**

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

再生・細胞医療・遺伝子治療事業部 再生医療研究開発課 再生・細胞医療・遺  
伝子治療実現加速化プログラム担当

E-mail : saisei-poc “AT” amed.go.jp

※E-mail は上記アドレス “AT” の部分を@に変えてください。