

201309042A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

難治性固形癌に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究

(H25-医療技術-一般-010)

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 俊義

平成26 (2014) 年 5月

目 次

I.	総括研究報告 -----	1
	「難治性固形癌に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究」	
II.	分担研究報告（総括研究報告に一括して記載）	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	5
IV.	研究成果の刊行物・別刷 -----	7

難治性固形癌に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた 放射線併用ウイルス療法の臨床研究

研究代表者 藤原 俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授

【研究要旨】

進行食道癌および頭頸部癌に対する標準治療は未だ確立されておらず、嚥下機能や呼吸機能への影響や合併症を有する高齢患者が多いことから、現行の広域リンパ節郭清を伴う外科切除や放射線化学療法が困難な症例が増えてきている。多くの場合、経口摂取が不能となり生活の質（QOL）の低下は極めて重篤であるが、副作用の少ない分子標的薬剤や抗体医薬品などの新規抗がん医薬品の適応も得られていないため、何らかの新しい有効な治療法の開発が望まれているのが現状である。

Telomelysin（OBP-301）は岡山大学で開発された国産の抗がんアデノウイルス製剤であり、がん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起す。また、Telomelysinのアデノウイルス由来のE1B55kDa蛋白質が、放射線によるがん細胞の二重鎖DNA障害により誘導されるMre11/Rad50/NBS1（MRN）蛋白質複合体を分解することでDNA修復を阻害し、放射線感受性を飛躍的に増強することを証明されている。

平成25年度は、厚生労働大臣より実施の承認を得ている臨床研究プロトコールに従って、米国Lonza Houston Inc.に保管してあったTelomelysinの臨床用ロットを輸入し、受け入れ試験としてバイオアッセイを行い薬効の安定性を確認した。また、薬理動態試験としての血中ウイルス濃度測定のためのバリデーションを委託企業で実施し、再現性のあるアッセイシステムを確立した。さらに、平成25年11月29日より第1例目の食道癌患者へのTelomelysin投与を実施した。現在までに、3例の食道癌患者への治療が行われている。

研究分担者：

白川 靖博

（岡山大学病院・消化管外科・講師）

香川 俊輔

（岡山大学病院・消化管外科・講師）

田澤 大

（岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教）

A. 研究目的

Telomelysin（OBP-301）は、腫瘍特異的なhTERTプロモーターを用いた遺伝子改変アデノウイルス製剤であり、がん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起す。Telomelysinはウイルスの生活環に由来する巧妙な分子機構を基盤とする遺伝子改変生物製剤であり、従来の抗癌治療とは全く異なる作用機序を有することから独創性の高いシーズである。薬理動態に関しては、腫瘍内に投与されたTelomelysinはリンパ流に乗って所属リンパ節領域に拡散し、微小転移で選択的に増殖することが検証された（Kishimoto *et al*, Nature Ned., 2006）。集学的治療への応用では、Telomelysinは

がん細胞の放射線によるDNA傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強し、また放射線照射はTelomelysinのがん細胞への感染効率を亢進させる（Kuroda *et al*, Cancer Res., 2010）。すなわち、双方向性の相乗効果が期待でき、ウイルスの拡散領域は放射線治療の照射野とほぼ一致することから、放射線併用Telomelysinウイルス療法は基礎的にも臨床的にも合理的な集学的治療である。

Telomelysinの第I相臨床試験は、2006年10月よりテキサス州ダラスのMary Crowley Medical Research Centerなどにて実施され、単回投与16例、複数回投与6例、計22例においてその臨床的な安全性および6.6～34%の腫瘍縮小などの臨床効果が確認されている（Nemunaitis *et al*, Mol. Ther., 2010）。また、定量的DNA-PCRによる血中ウイルス濃度は、投与直後と7～14日目に2峰性ピークを呈しており、生体内でのウイルス増殖が実証された。

本研究では、難治性固形癌である進行食道癌および頭頸部癌患者を対象に、臨床研究として3回のTelomelysinの内視鏡的腫瘍内投与と6週間の放射線治療の併用の安全性および臨床効果を検討することを目的とする。平成25年度の研究計画では、

Telomelysinの臨床ロットの輸入と薬理動態解析のためのTelomelysin濃度測定方法のバリデーション実施、臨床研究の開始を達成目標とした。

B. 研究方法

1) 臨床研究のためのTelomelysinの調達

米国の第I相臨床試験のためオンコリスバイオファーマ（株）が製造したGood Manufacturing Practice（GMP）規格のTelomelysinの臨床ロットは、生物製剤の大量製造・精製を専門とするグローバル企業Lonza Houston Inc.が保管し、定期的に品質試験を実施している。平成24年12月に予定している試験結果を確認した後、薬監証明書類を厚生労働省近畿厚生局に提出し、オンコリス社から臨床試験材料の専門的な輸送、保管、配送企業であるワールド・クウリアー社に委託して、Telomelysinバイアル100本を岡山大学病院新医療研究開発センター探索的医薬品開発室に輸入・保管する

2) 薬理動態解析のための技術基盤の確立

体液中のTelomelysinの濃度およびヒト血中抗アデノウイルス中和抗体価の測定技術を確立する。

3) 放射線併用Telomelysinの臨床研究開始

臨床研究プロトコル「頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究」に基づいて、適応患者を選定して臨床研究を開始する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施計画書は「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づいて作成され、またインフォームドコンセントの説明と同意文書は新GCPに準って作成されている。学内の遺伝子治療臨床研究審査委員会での審議の後、厚生労働省科学技術部に提出し、平成24年8月23日、「厚生労働省発科0823第3号」にて厚生労働大臣よりその実施が承認されている。また、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程」についても、同日「厚生労働省発科0823第4号」、「環自野発第120823002号」にて厚生労働大臣および環境大臣より承認されている。

C. 研究結果

1) 臨床研究のためのTelomelysinの調達

米国の第I相臨床試験のためにオンコリス社が製造したGMP規格のTelomelysinの臨床ロットは、米国テキサス州ヒューストンのLonza Houston Inc.が保管し、毎年品質試験を実施してきた。昨年12月に実施された製造後84ヶ月目の試験では、ウイルス力価 1.1×10^{11} IU/ml、HPLCによるウイルス粒子 1.2×10^{12} vp/mlで、50以下に保たれるべきvp/IU比が11 vp/IUと良好な結果であった。そこで、厚生労働省近畿厚生局に薬監証明書類を提出し、臨床試験材料の専門的な輸送、保管、配送企業であるワールド・クウリアー社に委託して、Telomelysinバイアル100本を輸入した。輸送中はドライアイスにて凍結し、温度記録モニターにて解凍がなかったことを確認した。受け入れ試験として、外観確認、ウイルス粒子測定、アデノウイルス感受性H1299細胞を用いた力価測定を行い、薬効劣化がないことを検証した上で岡山大学病院新医療研究開発センター探索的医薬品開発室に保管した。

2) 薬理動態解析のための技術基盤の確立

体液中のTelomelysinの濃度測定およびヒト血中抗アデノウイルス中和抗体価測定を受注可能な委託先を公募し、技術的・費用的に妥当な積水メディカル（株）を選定した。その上で、アデノウイルス中和抗体価を測定するバイオアッセイ、血漿、喀痰、唾液、尿中のTelomelysin DNAを検出するためのIRES配列を標的とする定量的PCR（SYBR Green法）のバリデーションを行った。具体的には、陽性コントロールと健常者のサンプルを用いて、再現性のある検出技術を確立した。

3) 放射線併用Telomelysinの臨床研究開始

Telomelysinの調整、患者の治療前後の看護手順やバイオハザード対応などに関する標準作業手順書（Standard Operation Procedure; SOP）、具体的には「ウイルス液調整手順書」、「ウイルス投与手順書」、「看護手順書」、「検体採取手順書」などを作成し、開始に向けて準備を進めた。患者リクルートは6月ごろから行っていたにもかかわらず、なかなか至適な患者が現れなかったが、高齢で手術困難かつ腎機能障害で標準的な化学療法ができない82歳の食道癌の女性が受診し、11月25日に院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会で審議の後に適応ありと判断された。11月29日、局所麻酔下に内視鏡を用いて胸部食道の患部を注射針で穿刺し、 $10e10$ vpのTelomelysinを0.2 mlずつ5ヶ所に投与した。Telomelysin投与後3日目の12月2日より、1日2Gy、週5日の放射線治療を開始した。平成26年1月17日から85歳の第2例目、また2月21日から92歳の第3例目の食道癌患者への治療開始が開始されている。

D. 考察

がんは1981年以来、日本人の死亡原因の第1位を占めており、がん対策推進基本計画に掲げる「がんによる死亡者の減少」を達成し国民の健康と安全・安心な社会を確保するためには、既存の治療コンセプトとは異なる革新的な治療技術シーズの育成が不可欠である。Telomelysinはテロメラゼ活性を標的とするがん治療を目的とした生物製剤であり、生体内で自立性を持って増殖することにより、がん細胞の増殖を抑制し、がん治療の効果を高めることが期待されている。

よる従来の抗がん剤にない抗腫瘍効果の作用機序を有している。

Telomelysinの非臨床的なPOC (proof of concept) としては、Telomelysinによる細胞死にはmicroRNA-7 (miR-7) を介したオートファジーが関与しており (Tazawa *et al*, *Int. J. Cancer*, 2012)、低酸素環境でもhTERTプロモーターの活性化で効率的に細胞障害を起こすことを明らかにしている (Hashimoto *et al*, *PLoS One*, 2012)。また、テロメラーゼ活性が低いalternative lengthening of telomere (ALT) 機構をもつ肉腫細胞でも、アデノウイルスのE1A蛋白質がhTERTプロモーターを活性化し、活発なウイルス増殖により細胞死が誘導される (Sasaki *et al*, *Clin. Cancer Res.*, 2011)。

これらの非臨床POCおよび単独投与の第I相臨床試験結果に基づき、本研究では難治性固形癌である進行食道癌および頭頸部癌患者を対象に、臨床研究として3回のTelomelysinの内視鏡的腫瘍内投与と6週間の放射線治療の併用の安全性の検討 (最大耐量の推定) (主要エンドポイント) および評価可能症例における治療効果 (副次エンドポイント) を検討することを目的としている。

平成25年度の総括として、掲げた目標はすべて達成できており、計画は比較的順調に進んでいると言える。ただ、第2四半期に予定した患者登録が実際には第3四半期とやや遅れたことで、本年度の登録患者は最大3名に留まることから、達成度は約90%と考える。平成26年度以降は、引き続き食道癌・頭頸部癌の適応患者のリクルートと登録を積極的に行い、初期3例の患者の安全性を安全・効果評価・適応判定部会で審査の上、10倍量 (10e11 vp) のTelomelysin投与群 (3例) へと研究を進める。また、採取した喀痰、唾液、尿、血液検体を用いて、ウイルスのsheddingや薬理動態に関する解析を実施する。さらに、最も臨床効果が期待される6例の最高用量 (10e12 vp) のTelomelysin投与群への段階的増量を目指す。

Telomelysinの基本特許は平成14年に国内申請し、平成18年に成立 (特許番号 第3867968号) している。その他、国際特許として米国 (Patent No. US8,163,892B2) をはじめ、南アフリカ・シンガポール・ニュージーランド・オーストラリア・中国・香港・韓国・カナダでも成立している。本研究で有望な臨床研究データが得られれば、大手製薬企業などと連携して資金協力体制を組織化し、ランダム化第IIb相および第III相臨床試験を計画することで、将来的な市場展開を具体化することが可能となる。

E. 結論

Telomelysinの臨床ロットを輸入し、薬理動態解析のためのTelomelysin濃度測定方法のバリデーションを実施、放射線併用Telomelysinウイルス療法

の臨床研究を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

【英文】

1. Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus. *Gene Ther.*, 20: 112-118, 2013.
2. Umeda, Y., Nagasaka, T., Mori, Y., Sadamori, H., Sun, D. S., Shinoura, S., Yoshida, R., Satoh, D., Nobuoka, D., Utsumi, M., Yoshida, K., Yagi, T., Fujiwara, T. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J. Hepato-Biliary Pancreat. Sci.*, 20: 223-233, 2013.
3. Hasei, J., Sasaki, T., Tazawa, H., Osaki, S., Yamakawa, Y., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol. Cancer Ther.*, 12: 314-325, 2013.
4. Ohara, T., Noma, K., Urano, S., Watanabe, S., Nishitani, S., Tomono, Y., Kimura, F., Kagawa, S., Shirakawa, Y., Fujiwara, T. A novel synergistic effect of iron depletion on anti-angiogenic cancer therapy. *Int. J. Cancer*, 132: 2705-2713, 2013.
5. Shigeyasu, K., Kagawa, S., Uno, F., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Gochi, A., Kimura, T., Takahata, T., Nonaka, Y., Ninomiya, M., Fujiwara, T. Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 71: 937-943, 2013.
6. Satoh, D., Yagi, T., Nagasaka, T., Shinoura, S., Umeda, Y., Yoshida, R., Utsumi, M., Tanaka, T., Sadamori, H., Fujiwara, T. CD14 upregulation as a distinct feature of non-alcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy. *World J. Hepatol.*, 5: 189-195, 2013.
7. Utsumi, M., Umeda, Y., Sadamori, H., Nagasaka, T., Takaki, A., Matsuda, H., Shinoura, S., Yoshida, R., Nobuoka, D., Satoh, D., Fuji, T., Yagi, T., Fujiwara, T. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transpl. Int.*, 26: 842-852, 2013.
8. Nobuoka, D., Yoshikawa, T., Takahashi, M., Iwama, T., Horie, K., Shimomura, M., Suzuki, S., Sakemura, N., Nakatsugawa, M., Sadamori, H., Yagi, T., Fujiwara, T., Nakatsura, T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 62: 639-652, 2013.
9. Li, G.D., Kawashima, H., Ogose, A., Ariizumi, T., Hotta, T., Kuwano, R., Urata, Y., Fujiwara, T., Endo, N. Telomelysin shows potent antitumor activity through apoptotic and non-apoptotic cell death in soft tissue sarcoma cells. *Cancer Sci.*, 104: 1178-1188, 2013.
10. Yano, S., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Shirakawa, Y., Kuroda,

- S., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Uno, F., Nagasaka, T., Urata, Y., Kagawa, S., Hoffman, R. M., Fujiwara, T. A genetically engineered oncolytic adenovirus decoys and lethally traps quiescent cancer stem-like cells in S/G2/M-phases. *Clin. Cancer Res.*, 19:6495-6505, 2013.
11. Matsumoto, K., Miyake, Y., Umeda, Y., Matsushita, H., Matsuda, H., Takaki, A., Sadamori, H., Nouse, K., Yagi, T., Fujiwara, T., Yamamoto K. Serial changes of serum growth factor levels and liver regeneration after partial hepatectomy in healthy humans. *Int. J. Mol. Sci.*, 14: 20877-20889, 2013.
 12. Fujiwara, Y., Yamada, T., Naomoto, Y., Yamatsuji, T., Shirakawa, Y., Tanabe, S., Noma, K., Kimura, T., Aoki, H., Matsukawa, H., Kimura, M., Nonaka, Y., Sasaki, H., Onoda, T., Otawa, Y., Takaoka, M., Fukazawa, T., Ohno, Y., Fujiwara, T. Multicentred surgical site infection surveillance using partitioning analysis. *J. Hosp. Infect.*, 85: 282-288, 2013.
 13. Nishimura, W., Eto, K., Miki, A., Goto, M., Kawaguchi, M., Nammo, T., Udagawa, H., Hiramoto, M., Shimizu, Y., Okamura, T., Fujiwara, T., Yasuda, Y., Yasuda, K. Quantitative assessment of Pdx1 promoter activity *in vivo* using a secreted luciferase reporter system. *Endocrinology*, 154: 4388-4395, 2013.
 14. Kishimoto, H., Momiyama, M., Aki, R., Kimura, H., Suetsugu, A., Bouvet, M., Fujiwara, T., Hoffman, R.M. Development of a clinically-precise mouse model of rectal cancer. *PLoS One*, 8: e79453, 2013.
 15. Itoh, M., Iwamoto, T., Matsuoka, J., Nogami, T., Motoki, T., Shien, T., Taira, N., Niikura, N., Hayashi, N., Ohtani, S., Higaki, K., Fujiwara, T., Doihara, H., Symmans, W. F., Pusztai, L. Estrogen receptor (ER) mRNA expression and molecular subtype distribution in ER-negative/progesterone receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.*, 143: 403-409, 2013.
 16. Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T. Advances in adenovirus-mediated p53 cancer gene therapy. *Expert Opin. Biol. Th.*, 13: 1569-1583, 2013.
 17. Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T. Oncolytic adenovirus-induced autophagy: tumor-suppressive effect and molecular basis. *Acta Med. Okayama*, 67: 333-342, 2013.
 18. Kuroda, S., Kagawa, S., Fujiwara, T. Selectively replicating oncolytic adenoviruses combined with chemotherapy, radiotherapy, or molecular targeted therapy for treatment of human cancers. In "*Gene Therapy of Cancer, 3rd Edition*" (Lattime, E. C., Gerson, S. L., ed.), pp171-183, Academic Press, 2013.
 19. Kagawa, S., Fujiwara, T. Gene therapy for cancer treatment. In "*Gene Therapy: Technologies & Applications*" (Morishita, R., Nakagami, H., ed.), pp70-83, Future Medicine Ltd, London, UK, 2013.
 20. Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T. Application of cancer gene therapy using tumor suppressor p53 gene. In "*Tumor Suppressor Genes: Functions, Regulation and Health Effects*" (Gunduz, M., Gunduz, E., ed.), pp81-103, Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, 2013.
- 574-580, 2013.
3. 永坂岳司、藤原俊義：消化器がんと分子標的治療薬。 *岡山医学会雑誌* 125: 145-152, 2013.
 4. 田澤大、矢野修也、吉田亮介、山崎泰源、佐々木剛、橋本悠里、黒田新士、大内正明、大西哲平、宇野太、香川俊輔、浦田泰生、藤原俊義：腫瘍融解アデノウイルスによる E2F1-マイクロ RNA-7-EGFR 経路を介したオートファジー細胞死の誘導分子機構（平成 24 年度岡山医学会賞がん研究奨励賞（林原賞・山田賞）受賞論文）。 *岡山医学会雑誌* 125: 195-199, 2013.
 5. 藤原俊義：消化器がんの分子病態に基づいた治療開発。 *第 100 回日本消化器病学会中国支部例会記念誌* 181-187, 2013.
 6. 藤原俊義：消化器癌の Molecular Theranostics：分子イメージングと治療の融合。 *G. I. Research* 22: 24-30, 2014.
- ## 2. 学会発表
- ### 【国際学会】
1. Fujiwara, T. Role of surgeon in translational cancer research. *National University Health System "Upper GI Tumour Board"[invited]*, Singapore, 2013.
 2. Fujiwara, T. Novel diagnostic tool to detect gastric cancer cells using tumor-specific viral agent "TelomeScan". *6th Annual Scientific Meeting Singapore Gastric Cancer Consortium [invited]*, Singapore, 2013.
- ### 【国内学会】
1. 香川俊輔、岸本浩行、宇野太、黒田新士、石田道弘、橋本悠里、重安邦俊、西崎正彦、白川靖博、永坂岳司、藤原俊義：胃癌における蛍光発現ウイルスによる腹腔洗浄液診断：生物学的悪性度指標としての可能性。 *第 113 回日本外科学会定期学術集会（シンポジウム）*、福岡、2013 年 4 月。
 2. 稲田涼、永坂岳司、母里淑子、榎田祐三、森川達也、久保田暢人、近藤喜太、宇野太、貞森裕、八木孝仁、三嶋秀行、藤原俊義：遺伝子情報を用いた多臓器転移大腸癌の検討および治療戦略の構築。 *第 113 回日本外科学会定期学術集会（パネルディスカッション）*、福岡、2013 年 4 月。
 3. 重安邦俊、橋本悠里、宇野太、永坂岳司、田澤大、香川俊輔、水口裕之、浦田泰生、藤原俊義：テロメラーゼ活性を指標とする血中遊離癌細胞の高感度検出法の開発と遺伝子解析技術への応用。 *第 113 回日本外科学会定期学術集会（ワークショップ）*、福岡、2013 年 4 月。

【邦文】

1. 藤原俊義：癌遺伝子と癌抑制遺伝子の多様性と治療への応用。 *臨床と研究* 90: 38-42, 2013.
2. 藤原俊義：肺癌の遺伝子治療の現状。 *呼吸と循環* 61:

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kuroda, S., Kagawa, S., Fujiwara, T.	Selectively replicating oncolytic adenoviruses combined with chemotherapy, radiotherapy, or molecular targeted therapy for treatment of human cancers.	Lattime, E. C., Gerson, S. L.	“ <i>Gene Therapy of Cancer, 3rd Edition</i> ”	Academic Press	United Kingdom	2013	pp171-183
Kagawa, S., Fujiwara, T.	Gene therapy for cancer treatment.	Morishita, R., Nakagami, H.	“ <i>Gene Therapy: Technologies & Applications</i> ”	Future Medicine Ltd	United Kingdom	2013	pp70-83

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T.	A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus.	Gene Therapy	20	112-118	2013
Hasei, J., Sasaki, T., Tazawa, H., Osaki, S., Yamakawa, Y., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T.	Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells.	Molecular Cancer Therapeutics	12	314-325	2013
Ohara, T., Noma, K., Urano, S., Watanabe, S., Nishitani, S., Tomono, Y., Kimura, F., Kagawa, S., Shirakawa, Y., Fujiwara, T.	A novel synergistic effect of iron depletion on antiangiogenic cancer therapy.	International Journal of Cancer	132	2705-2713	2013
Yano, S., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Shirakawa, Y., Kuroda, S., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Uno, F., Nagasaka, T., Urata, Y., Kagawa, S., Hoffman, R. M., Fujiwara, T.	A genetically engineered oncolytic adenovirus decoys and lethally traps quiescent cancer stem-like cells in S/G2/M phases.	Clinical Cancer Research	19	6495-6505	2013

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kishimoto, H., Momiya, M., Aki, R., Kimura, H., Suetsugu, A., Bouvet, M., Fujiwara, T., Hoffman, RM.	Development of a clinically-precise mouse model of rectal cancer.	PLoS One	8	e79453	2013
Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T.	Advances in adenovirus- mediated p53 cancer gene therapy.	Expert Opinion on Biological Therapy	13	1569-1583	2013
Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T.	Oncolytic adenovirus- induced autophagy: tumor- suppressive effect and molecular basis.	Acta Medica Okayama	67	333-342	2013

GENE THERAPY OF CANCER

Translational Approaches from
Preclinical Studies to Clinical
Implementation

THIRD EDITION

Edited by

EDMUND C. LATTIME, PhD

*Rutgers Cancer Institute of New Jersey and Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, Rutgers,
The State University of New Jersey, New Brunswick, New Jersey, USA*

STANTON L. GERSON, MD

*Case Western Reserve University and University Hospital
of Cleveland, Cleveland, Ohio, USA*



AMSTERDAM • BOSTON • HEIDELBERG • LONDON
NEWYORK • OXFORD • PARIS • SANDIEGO
SAN FRANCISCO • SINGAPORE • SYDNEY • TOKYO

Academic Press is an imprint of Elsevier



Selectively Replicating Oncolytic Adenoviruses Combined with Chemotherapy, Radiotherapy, or Molecular Targeted Therapy for Treatment of Human Cancers

Shinji Kuroda, Shunsuke Kagawa and Toshiyoshi Fujiwara

Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

KEYWORDS

Oncolytic virus; adenovirus; chemotherapy; radiotherapy; molecular targeted therapy; clinical trial; combined therapy

Abstract

Oncolytic adenovirotherapy presents a novel approach for cancer therapy. Oncolytic adenoviruses are modified to replicate and induce oncolytic cell death in cancer cells but not in normal somatic cells. The first oncolytic adenovirus to be developed was ONYX-015, an E1B-55 kDa gene-deleted oncolytic adenovirus; after which many inventive oncolytic adenoviruses have followed. H101, an oncolytic adenovirus with very similar gene constructs as ONYX-015, was approved in China as the world's first adenovirus cancer treatment in humans in 2005. Many clinical trials have revealed that oncolytic adenoviruses produce synergistic antitumor effects in combination with conventional chemotherapeutic agents, radiation, and some molecular targeted agents, although monotherapy with oncolytic adenoviruses shows limited effects. In this chapter, we discuss the developments of oncolytic adenoviruses, focusing on their synergistic effects when combined with other treatment modalities. Then we discuss the problems that must be overcome for adenoviruses to become more attractive as cancer treatment agents and to expand their clinical applications.

INTRODUCTION

Gene and vector-based molecular therapies for cancer encompass a wide range of treatment types that

use genetic material to modify cancer cells and/or surrounding tissues to exhibit antitumor properties. One of the most common approaches from the concept of gene therapy is the introduction of foreign therapeutic genes, such as the p53 gene, into target cells [1]. However, failure to achieve complete viral delivery to the majority of the cells within a clinically presented three-dimensional solid tumor mass is a limitation of this approach. To overcome these clinical limitations of cancer gene therapy based on replication-defective virus vectors, the use of oncolytic virus vectors for selective tumor cell destruction has rapidly emerged as a promising area of molecular therapy for cancer. Infection with oncolytic viruses results in viral replication and ultimately the release of viral progeny, which facilitates viral spread to neighboring tumor cells and enhances distribution throughout the targeted tumor bed. Therefore, oncolytic viruses can be used as anti-cancer agents by genetic engineering to replicate selectively in cancer cells while remaining innocuous to normal tissues [2].

Moreover, in addition to their own oncolytic capability, these oncolytic viruses can be engineered to facilitate gene delivery to virus-infected tumor cells to produce therapeutic effects such as apoptosis, cytokine secretion, and antitumor immune responses prior to the induction of oncolytic cell death [3]. Indeed, many types of oncolytic viruses, such as herpes simplex virus [4], adenovirus [5], Newcastle disease virus [6], reovirus [7], vaccinia virus [8], and Sindbis virus [9], have been