

## —特集 [遺伝子治療 update : 日本医科大学の遺伝子治療研究 (8)]—



## 癌の遺伝子治療

黒田 誠司 助川 誠

日本医科大学生化・分子生物学 (分子遺伝学)

## Gene Therapy for Cancer

Seiji Kuroda, Makoto Sukegawa

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

## Abstract

A quarter of a century has passed since the expected realization of “Conquering cancer in the 21st century” due to advances in pharmaceuticals and medical technology. However, the effectiveness of treatments for malignant tumors, especially refractory cancers, remains inadequate and is difficult to achieve with conventional treatment methods alone. For example, there are high rates of metastasis and residual recurrence following surgical treatment, while chemotherapy and radiotherapy all too quickly lead to disease resistance, and their side effects significantly reduce patients’ quality of life. Under such circumstances, gene therapy products targeting cancer are some of the most highly desired therapies worldwide. The advantages of these innovative treatments are their clear mechanism of action and clinical efficacy based on molecular pathology. Several gene therapies have been approved for hematologic tumors and have shown dramatic therapeutic effects. On the other hand, the efficacy of gene therapies against solid tumors remains limited and improving their therapeutic efficacy remains a major challenge. In this review, we report the background and current status of gene therapy for cancer. In addition, oncolytic virus therapy and CAR-T cell therapy, which have the potential to be curative and are undergoing research and development, will be introduced in detail.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 235-241)

**Key words:** cancer gene therapy, oncolytic virus therapy, CAR-T cell therapy

## はじめに

遺伝子治療とは遺伝子導入ベクターなどを用いて治療用遺伝子を外から導入し欠損している遺伝子を補完する、あるいは遺伝子改変技術を用いて治療機能を搭載した細胞を投与し疾患の制御・根治を目指す次世代医療の最重要技術分野の一つである<sup>1</sup>。遺伝子導入には

導入効率の高いウイルスベクターが主に利用され、様々な性質の異なるウイルスが治療の目的や標的細胞に応じて選択される。特に近年、圧倒的な治療効果を実証し製品化された事例が続々と登場したことから<sup>25</sup>、本邦でも産官による研究開発投資が急拡大している。そして、悪性腫瘍に対しても遺伝子治療が手術・

Correspondence to Seiji Kuroda, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: kuro1982@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

化学療法・放射線治療に続く第4の柱となるべく開発が進んでいる。その代表としてまずCAR-T細胞療法が挙げられ、特に血液腫瘍に対してすでに目覚ましい成績を積み重ねている。また、がん細胞で選択的に増殖して細胞を破壊する性質を持つウイルスを利用した腫瘍溶解性ウイルス療法も、遺伝子治療用ベクターと同様の遺伝子組換えウイルスを用いることから遺伝子治療の一種とされ<sup>6</sup>、固形がんに対する根治療法を実現する可能性がある21世紀の医療技術として大きな注目を集めている。

### 1. 癌に対する遺伝子治療の歴史

癌に対する遺伝子治療の歴史は古く、特に腫瘍溶解性ウイルス療法 (oncolytic virotherapy) の発想は20世紀初めにまで遡る。1950年代にはすでに子宮頸癌に対し生ワクチン株 (狂犬病ワクチン) や野生型ウイルス (アデノウイルス) そのものを用いた治療が行われていた。しかし以降、化学療法が急速に進歩してきた一方で本治療法は単発的な報告が散見されるのみの時代が続いた。ただし、その間も分子生物学・遺伝子工学の発達・技術革新を背景にウイルス増殖・癌化・生体防御機構についての研究は進み、1989年に初めて悪性黒色腫患者へのTNF遺伝子導入腫瘍浸潤リンパ球の投与が行われたことを皮切りに、米国を中心にがん患者に対する遺伝子治療が本格的に開始された。本邦でも1998年には東京大学医科学研究所でGM-CSF遺伝子を用いた腎細胞がんの遺伝子治療臨床研究が行われた。今日、遺伝子治療の臨床研究の3分の2はがん患者を対象にした内容になっている。そしてoncolytic virotherapyについても1991年ヒトgliomaに対する腫瘍溶解性ウイルスの有効性が発表され、1997年以降アデノウイルス・麻疹ウイルス・水胞性口内炎ウイルス (VSV)・レオウイルス・単純ヘルペスウイルス (HSV)・センダイウイルスなど様々な野生型ウイルスをベースとする腫瘍溶解性ウイルスを用いた数多くの臨床研究が行われ、ついに薬事承認を得た製品が登場するまでになった。また、CAR-T細胞療法については1987年に本邦よりCARのコンセプトの土台となる研究成果<sup>7</sup>、そしてCAR自体は1993年にイスラエルのグループによりはじめて報告された<sup>8</sup>。1998年には第2世代CARがはじめて報告され<sup>9</sup>、その後開発が進み2010年代には次々と臨床的有効性が報告されるようになり、現在では数多くの承認薬が登場している<sup>10-16</sup>。

### 2. がん遺伝子治療の世界市場規模と今後の動向 新型コロナウイルス・ワクチンで新モダリティとし

ての遺伝子治療技術の革新性や有用性が広く認知されたこともあり、今後は遺伝子治療製品の開発競争が世界的にさらに激しさを増すと考えられる。例えば、世界の腫瘍溶解性ウイルス療法の市場規模は2022年に1億3,040万米ドルに達し、今後2023年から2028年の間に20.90%のCAGR (年平均成長率) を示し、2028年までに4億9,260万米ドルに達すると予想されている。また、世界のCAR-T細胞療法の市場規模は2022年に28億583万米ドルと推定され、2028年までに135億304万米ドルに、2022年から2028年の間にCAGRで29.94%の成長が予測されている。ただし、これらのがん遺伝子治療と同じ免疫療法の一つとして数えられる免疫チェックポイント阻害剤の世界市場規模は2021年に311億5,029万米ドルとなり、2029年には1,324億2,741万米ドルに達すると予測されることを考えると依然未開の領域であるのは間違いない<sup>17</sup>。

### 3. 難治性がんに対する治療の現状

全国がんセンター協議会の報告によると、本邦におけるがん全体 (全部位・全臨床病期) の5年生存率は68.4% (2009~2011年症例) と徐々に向上してきている一方、膵癌・胆道癌・悪性中皮腫・肺小細胞癌・卵巣癌などのいわゆる難治性がんの予後はいまだに不良と言わざるを得ない。例えば膵癌は、5年生存率が約9%と悪性腫瘍の中でも極めて予後不良な癌である。超高齢社会に突入した本邦では膵癌の罹患者数・死亡者数ともに急速に増加しており、厚生労働省人口動態統計によると2021年における死亡者数は悪性新生物による全死亡者数の10.1% (38,579人)、癌死亡者数順位において第4位であった。一方、標準治療として手術・化学療法・放射線治療が挙げられるが、なお根治の可能性のある治療法は外科手術による完全切除のみである。ただし、罹患者数と死亡者数がほぼ同数と満足の行く成績には程遠いのが現状であり、様々な治療法に抵抗性を示す膵癌などの難治性がんに対する新規治療法の早急な開発が現代医学における大きな課題の1つである。

### 4. 新たな治療法として遺伝子治療の開発

難治性がん克服に向けた新規治療法としてがん遺伝子治療の注目度は非常に高く、令和4年7月に開催された第28回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2022) でのoncologyセッションでもほとんどすべての演題が腫瘍溶解性ウイルス療法とCAR-T細胞療法で占められた。そこで、ここではそれら2種類の新規治療法について解説する。

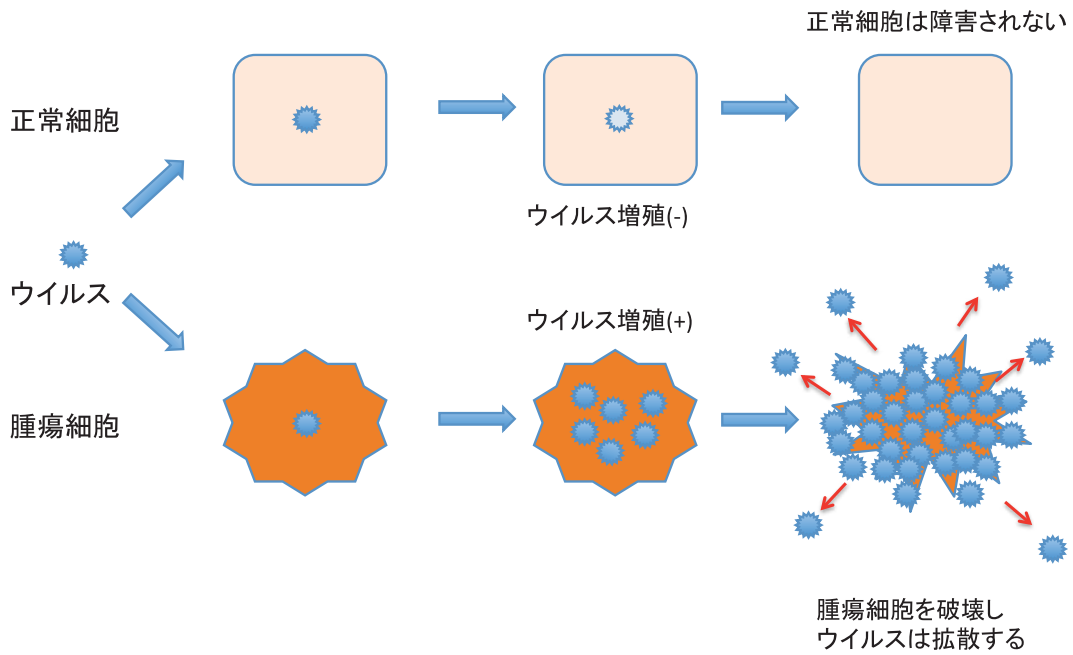


図1 oncolytic virus の仕組み 実験医学 Vol.38, No.2, 156-162 図1より改変

(1) 腫瘍溶解性ウイルス療法

腫瘍溶解性ウイルスとは天然または遺伝子操作されたウイルスで、正常組織に過度の損傷を与えることなく腫瘍組織内で選択的に増殖・拡散し腫瘍組織を破壊するウイルス<sup>18</sup>であり(図1)、それをを用いた腫瘍溶解性ウイルス療法はがんに対するin vivo 遺伝子治療(体内に遺伝子を直接導入する)に分類される。多くのがん細胞ではウイルス感染に対する防御機構が損なわれているため、ほとんどのウイルスは正常細胞よりもはるかに感染しやすい<sup>19</sup>。腫瘍溶解性ウイルスはがん細胞内に取り込まれると効率的に自己複製し、その過程で宿主となったがん細胞は溶解し破壊される。腫瘍溶解により新しいウイルスおよびがん抗原が放出されるとそれらのウイルスによる周囲のがん細胞の溶解に加え、腫瘍微小環境(TME)がリモデリングされケモカインやサイトカインの産生を刺激する炎症性カスケードを開始される。そして、それらに刺激を受けて活性化した細胞傷害性T細胞が腫瘍へ浸潤しがん細胞を破壊すると考えられている<sup>20-23</sup>。本邦での腫瘍溶解性ウイルスの研究はわれわれの研究グループの他に東京大・名古屋大・信州大などがHSVベースに進めているが、岡山大や鹿児島大はアデノウイルス、防衛医大はセンダイウイルス、九州大はエンテロウイルスなど、各研究室が個々のウイルスの強みを活かした研究がなされている。

HSVを用いることのメリットを3つ紹介すると、1つ目に様々な治療遺伝子を組み込める搭載許容量の大

きさ、2つ目に強力な抗腫瘍活性である。HSVは150 kb以上の2本鎖DNAを有する大型のウイルスで10 kb以上の遺伝子の挿入が可能であり、またほぼすべての細胞種に感染でき腫瘍溶解効果が強いという特徴がある。そして3つ目に、腫瘍溶解性ウイルスは従来の抗がん剤と違って正常細胞には無毒のため副作用はほとんど認めないが、万一有害事象が発生してもHSVには抗ウイルス薬(Aciclovir)がすでに存在しているということで安全性が担保されていることである。

腫瘍溶解性HSVは現在、第三世代まで開発が進んでいる。具体的には第一世代:1カ所の遺伝子を変異させ腫瘍で選択的に増殖できるようにしたもの、第二世代:複数箇所の遺伝子を改変することでより安全性を高めたもの、第三世代:治療に必要な外来遺伝子を導入し抗腫瘍効果を高めたものとされる。2015年には悪性黒色腫に対し米国、続いて欧州で第二世代腫瘍溶解性HSVのImlygic(talimogene laherparepvec;略称:T-Vec)がFirst-in-Class医薬品として承認された<sup>24</sup>。T-Vecはウイルスのがん細胞特異的な増殖による直接の抗腫瘍効果に加え、免疫賦活化作用のある顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)遺伝子を搭載することで抗腫瘍免疫が増強されている。そして本邦でもついに2021年、悪性神経膠腫に対し先駆け審査指定制度の指定を受けて開発された第三世代腫瘍溶解性HSVのデリタクト(teserpaturev;別名:G47Δ)が限定承認された<sup>25</sup>。G47ΔはHSVの3つの遺伝子を改変させ、癌細胞でのウイルス増殖能と抗腫瘍

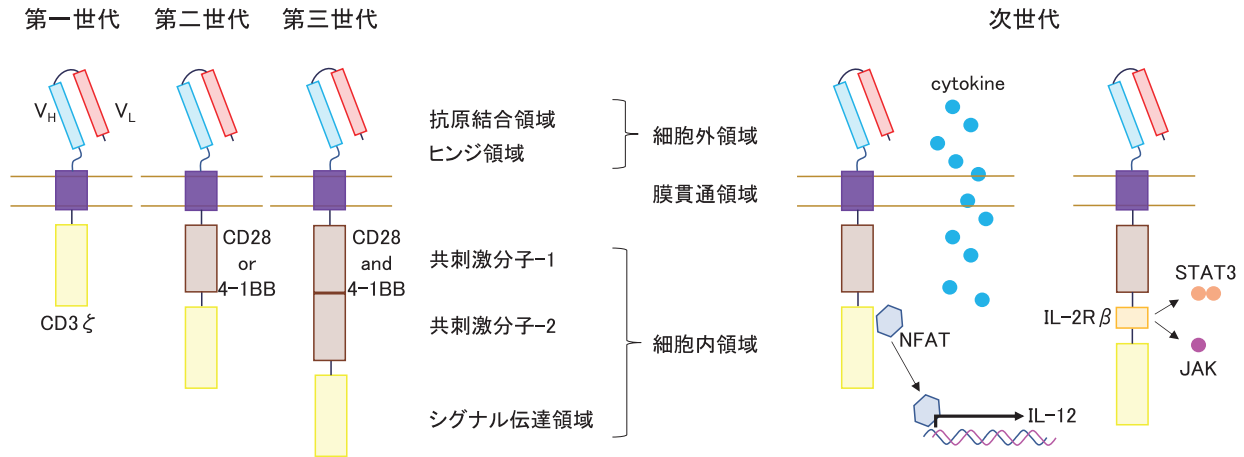


図2 CARの構成(第一世代～次世代)サイヤジェン株式会社資料より改変

免疫が増強されている。また G47Δ に免疫細胞誘導力の強い IL12 遺伝子を搭載し抗腫瘍免疫をさらに高めた T-hIL12 の第 I/II 相臨床試験も行われている。一方、名古屋大学で発見されタカラバイオ社が開発を進めてきた自然変異型の腫瘍溶解性 HSV である C-REV (Canerpaturev; 別名: TB-1401, 旧称: HF10) は、米国で 2009 年から第 I 相、2014 年から第 II 相臨床試験が、国内でも 2017 年から第 II 相臨床試験が実施された<sup>26</sup>。その他にも、遺伝子改変技術を用いてがん細胞で免疫調節タンパク質が発現するよう武装化 (armed) した腫瘍溶解性ウイルスの開発や、中和抗体からの逃避方法の研究、他剤との併用も含む至適レジメンの検証など治療効果向上のためのオプションは膨大に存在し、研究テーマとしても大変魅力的である<sup>27-30</sup>。

## (2) CAR-T 細胞療法

CAR-T 細胞とはがん患者から採取した T 細胞に、キメラ抗原受容体 CAR (Chimeric Antigen Receptor) を遺伝子導入したものである<sup>31,32</sup>。そして体外での約 2 週間の培養期間を経てできた CAR-T 細胞をがん患者へ再投与することで、がん抗原を認識しこれを標的として攻撃・治療する CAR-T 細胞療法は ex vivo 遺伝子治療 (体外に取り出した細胞に遺伝子を導入して投与する) に分類される<sup>33-35</sup>。CAR は標的分子に特異的に結合する抗原結合ドメインとヒンジドメインからなる細胞外領域、CAR を細胞膜上に固定しリガンド認識シグナルを細胞内へ伝達する細胞膜貫通領域、T 細胞の活性化に直接寄与する共刺激ドメインとシグナル伝達ドメインからなる細胞内領域の 3 つの部分から構成されている。

CAR-T 細胞は現在、第五世代まで開発が進んでい

る。具体的には第一世代: 一本鎖抗体 scFv に CD3ζ を直接繋げて一つのタンパク質とし発現させた T 細胞、第二世代: 第一世代 CAR-T の scFv と CD3ζ の間に共刺激ドメイン (CD28 or 4-1BB) を繋げたもの、第三世代: 共刺激ドメイン 2 つ (CD28 and 4-1BB) を繋げたもの、そして次世代 (第四・五世代以降): 安全性を高めるために低分子化合物で CAR の活性調節を行う (switch CAR-T 細胞)<sup>36</sup>、治療効果を強化するために IL-7 や CCL19 などを発現させる (prime CAR-T 細胞)<sup>37</sup>、時間やコストの節約のために患者由来の T 細胞ではなくバンクから直接供給できる (ユニバーサル CAR-T)<sup>38</sup> などが挙げられる (図 2)。ちなみにこれまで薬事承認を受けた CAR-T 細胞製剤はすべて第二世代のものである。2023 年 3 月現在、本邦では次の 5 つの製品が白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫などの血液腫瘍に対し承認されている。キムリア (Tisagenlecleucel, 2019 年)・イエスカルタ (Axicabtagene ciloleucel, 2021 年)・ブレヤンジ (Lisocabtagene maraleucel, 2021 年) はいずれも B 細胞の表面抗原である CD19 を認識する scFv を含む CAR を自己 T 細胞に発現させたもので、CD19 を発現する B 細胞性腫瘍を特異的に認識して細胞障害活性を示す。キムリアの CAR は抗 CD19 抗体の scFv、共刺激分子 4-1BB、CD3ζ 鎖からなるが、イエスカルタでは共刺激分子として CD28、ブレヤンジではヒンジドメインとして IgG4 が用いられている。またキムリア・ブレヤンジは CAR の導入にレンチウイルスベクターが、イエスカルタはレトロウイルスベクターが用いられているが、現在 piggyBac トランスポゾンなどの非ウイルス遺伝子改変法を用いた CAR-T の開発研究も行われている。次に、CD19 以外の有効な標的抗原の

探索が進み、アベクマ (Idecabtagene vicleucel, 2022年) とカービクティ (Ciltacabtagene autoleucel, 2022年) は多発性骨髄腫患者の形質細胞や骨髄腫細胞にのみ発現している B 細胞成熟抗原 (BCMA) を標的としている。アベクマは従来 CAR の抗原結合ドメインと同様、重鎖および軽鎖からなる scFv を採用しているのに対し、カービクティは 2 種類のシングルドメイン抗体 [重鎖抗体の可変領域 (VHH) 1 および VHH2] で構成された BCMA 結合ドメインを有している。

また CAR-T 細胞療法に加え、腫瘍抗原ペプチドを特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子をウイルスベクターなどで T 細胞に導入した TCR-T 細胞を用いて、主に固形がんに対する研究開発も盛んに行われており<sup>39-42</sup>、今後はそれらを特徴に適した疾患ごとに使い分けられるようになって考えられている。

### (3) 課題と併用療法について

ここまで腫瘍溶解性ウイルス療法と CAR-T 細胞療法について述べてきたが、残念ながら現状においては単独での特に固形がんに対する治療効果はまだ限定的と言わざるを得ない。その要因として、難治性がんに見られる薬物送達の障壁となる密な線維形成性間質の存在、免疫抑制性 TME などがあげられる。ただし幸いなことに、これまで紹介してきた遺伝子治療は互換性に優れておりいくつか組み合わせること (combination therapy) でそれらを克服できると期待されている。例えば、われわれのグループでも研究を進めている内容だが、腫瘍溶解性ウイルスのキャリアとして間葉系幹細胞 (MSC) を用いることで転移先へも効率的に送達できるようにし抗腫瘍効果を向上させたり<sup>43</sup>、腫瘍溶解性ウイルスの感染による TME のリモデリング (hot tumor) により CAR-T 細胞の浸潤・持続・機能の制限が改善することでより高い治療効果が発揮でき、現在実用化への準備が進められている<sup>44</sup>。また、膀胱癌への MEKi+STAT3i 投与が TME をリモデリングし免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果が改善され実際に臨床試験が開始されたが<sup>45</sup>、腫瘍溶解性ウイルスも免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を相乗的に増強する<sup>46-49</sup> ことが前臨床研究で示されている。これらの併用療法と手術等の従来の標準治療を組み合わせることで患者の生命予後の延長につながると考えられる。

その他の課題として遺伝子治療の場合、治療コストがおおよそ 1,000 万円~2 億円と極めて高額な点が挙げられる。世界各国で医療費の高騰が問題視される中で、現状のままでは普遍的な医療として展開する可能性は

低い。医学的観点からの安全性や有効性に加えて、社会的側面からの経済性をクリアすることも非常に重要である。この経済的問題を解決すべく、われわれの研究室では以前より AAV や HSV ベクターの製造工程を効率化する研究を重ね、いくつかのベクターに関して至適プロトコルの作成にも成功している<sup>50-53</sup>。

### おわりに

癌に対する遺伝子治療薬は分子病態に基づく明確な作用機序と臨床的效果から、世界的に革新的がん治療薬の最有力候補の一つとして期待されている。先述の通り、コスト面など依然として課題が山積みではあるが国も遺伝子治療の研究支援に力を入れており、今後は臨床研究や治験がより活発に行われると考えられる。それらの実用化に向けてわれわれもその一役を担うべくこれからも日々、研究開発に励む所存である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文献

1. 国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター (CRDS) : 研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野 2021; 220-229.
2. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al.: Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-1722.
3. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al.: AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovect) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6: 307-317.
4. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, et al.: Etranacogene dezaparovect (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv* 2019; 3: 3241-3247.
5. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, et al.: Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovect for Hemophilia B. *N Engl J Med* 2023; 388: 706-718.
6. 内田恵理子 : 日本における遺伝子治療の開発と規制の現状と課題. *Bull Natl Inst Health Sci* 2020; 138: 5-15.
7. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al.: Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 960-968.
8. Eshhar Z, Waks T, Gross G, et al.: Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 720-724.
9. Finney HM, Lawson AD, Bebbington CR, et al.: Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells from a single gene product. *J Immunol* 1998; 161: 2791-2797.

10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al.: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439–448.
11. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al.: Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 725–733.
12. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al.: Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509–1518.
13. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507–1517.
14. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al.: Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010; 116: 4099–4102.
15. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al.: CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013; 5: 177ra38.
16. 今井千速 : CAR-T細胞療法の歴史と展望. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2020; 57: 354–359.
17. Global Information, Inc: Global CAR T-Cell Therapy Market Insights, Forecast to 2028. *Oncolytic Virus Therapies Market by Virus Type. Global Immune Checkpoint Inhibitors Market-2022-2029.*
18. ICH considerations: *Oncolytic Viruses-Scientific guideline. EMEA/CHMP/ICH/607698/2008.*
19. Plataniias LC: Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 375–386.
20. Babiker HM, Riaz IB, Husnain M, et al.: Oncolytic virotherapy including Rigvir and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virother* 2017; 6: 11–18.
21. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A: Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 642–662.
22. Seymour LW, Fisher KD: Oncolytic viruses: finally delivering. *Br J Cancer* 2016; 114: 357–361.
23. Zhang B, Wang X, Cheng P: Remodeling of Tumor Immune Microenvironment by Oncolytic Viruses. *Front Oncol* 2021; 10: 561372.
24. Harrington KJ, Puzanov I, Hecht JR, et al.: Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): a modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 1389–1403.
25. Todo T, Ito H, Ino Y, et al.: Intratumoral oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med* 2022; 28: 1630–1639.
26. タカラバイオ株式会社 HP : 遺伝子医療 TOP 臨床開発状況. <https://www.takara-bio.co.jp/medi/dev.html>
27. Seymour LW, Fisher KD: Oncolytic viruses: finally delivering. *Br J Cancer* 2016; 114: 357–361.
28. Aurelian L: Oncolytic viruses as immunotherapy: progress and remaining challenges. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2627–2637.
29. Uusi-Kerttula H, Hulin-Curtis S, Davies J, et al.: Oncolytic adenovirus: strategies and insights for vector design and immuno-oncolytic applications. *Viruses* 2015; 7: 6009–6042.
30. Tysome JR, Lemoine NR, Wang Y: Update on oncolytic viral therapy-targeting angiogenesis. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1031–1040.
31. Eshhar Z, Waks T, Gross G, et al.: Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 720–724.
32. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al.: Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 149: 960–968.
33. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al.: Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 725–733.
34. Porter DL, Kalos M, Zheng Z, et al.: Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies. *J Cancer* 2011; 2: 331–332.
35. Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al.: T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 95ra73.
36. Roberts ZJ, Better M, Bot A, et al.: Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 1785–1796.
37. Adachi K, Kano Y, Nagai T, et al.: IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. *Nat Biotechnol.* 2018; 36: 346–351.
38. Couzin-Frankel J: CANCER IMMUNOTHERAPY. Baby's leukemia recedes after novel cell therapy. *Science* 2015; 350: 731.
39. Crowther MD, Dolton G, Legut M, et al.: Genome-wide CRISPR-Cas9 screening reveals ubiquitous T cell cancer targeting via the monomorphic MHC class I-related protein MR1. *Nat Immunol* 2020; 21: 178–185.
40. Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al.: “CRISPR-engineered T Cells in Patients With Refractory Cancer. *Science* 2020; 367: eaba7365.
41. Okamoto S, Mineno J, Ikeda H, et al. : Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR. *Cancer Res* 2009; 69: 9003–9011.
42. 影山慎一 : 固形がんに対する TCR-T細胞療法. *実験医学 増刊 第38巻第2号. いま, 本格化する遺伝子治療 : 遺伝性疾患・がんと戦う新たな一手. 小澤敬也編. 羊土社 東京. 2020; 117–122.*
43. Mahasa KJ, de Pillis L, Ouifki R, et al.: Mesenchymal stem cells used as carrier cells of oncolytic adenovirus results in enhanced oncolytic virotherapy. *Sci Rep* 2020; 16; 10: 425.
44. Evgin L, Kottke T, Tonne J, et al.: Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabn2231.
45. Datta J, Dai X, Bianchi A, et al.: Combined MEK and STAT3 Inhibition Uncovers Stromal Plasticity by Enriching for Cancer-Associated Fibroblasts With

- Mesenchymal Stem Cell-Like Features to Overcome Immunotherapy Resistance in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2022; 163: 1593–1612.
46. Dong H, Li M, Yang C, et al.: Combination therapy with oncolytic viruses and immune checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinomas: an approach of complementary advantages. *Cancer Cell Int* 2023; 23: 1.
  47. Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, et al.: Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 226ra32.
  48. Chen CY, Wang PY, Hutzen B, et al.: Cooperation of oncolytic herpes virotherapy and PD-1 blockade in murine rhabdomyosarcoma models. *Sci Rep* 2017; 7: 2396.
  49. Chen CY, Hutzen B, Wedekind MF, et al.: Oncolytic virus and PD-1/PD-L1 blockade combination therapy. *Oncolytic Virother* 2018; 7: 65–77.
  50. Kuroda S, Miyagawa Y, Sato Y, et al.: Protocol Optimization for the Production of the Non-Cytotoxic JANI5 HSV Vector Deficient in Expression of Immediately Early Genes. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 17: 612–621.
  51. Kuroda S, Miyagawa Y, Sukegawa M, et al.: Evaluation of parameters for efficient purification and long-term storage of herpes simplex virus-based vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 26: 132–143.
  52. Tomono T, Hirai Y, Okada H, et al.: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016; 3: 15058.
  53. Tomono T, Hirai Y, Okada H, et al.: Highly Efficient Ultracentrifugation-free Chromatographic Purification of Recombinant AAV Serotype 9. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018; 11: 180–190.

(受付：2023年3月23日)

(受理：2023年7月3日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。