

「がん難民」をつくらないために標準治療^{プラス}

統合医療で がんに克つ

2025

5

vol.203

特集

有機ゲルマニウムとは

有機ゲルマニウムの可能性

中村篤史 有機ゲルマニウム研究会代表 ナカムラクリニック 院長

有機ゲルマニウムの症例報告から

中村篤史 有機ゲルマニウム研究会代表 ナカムラクリニック 院長

肛門科における有機ゲルマニウムの臨床応用

佐々木みのり 大阪肛門科診療所 副院長

生命力を引き上げる「有機ゲルマニウム」

矢野信吾 矢野小児科・循環器内科医院 院長 有機ゲルマニウム研究会 ボードメンバー

国際ラドンα線臨床研究会 理事

シリーズ 医療の現場から

医療法人 さくらクリニック

堂園 貞巳

院長に訊く

私の患者さんで高濃度ビタミンC点滴を受けていらっしゃる方は、皆さん明るく過ごされています

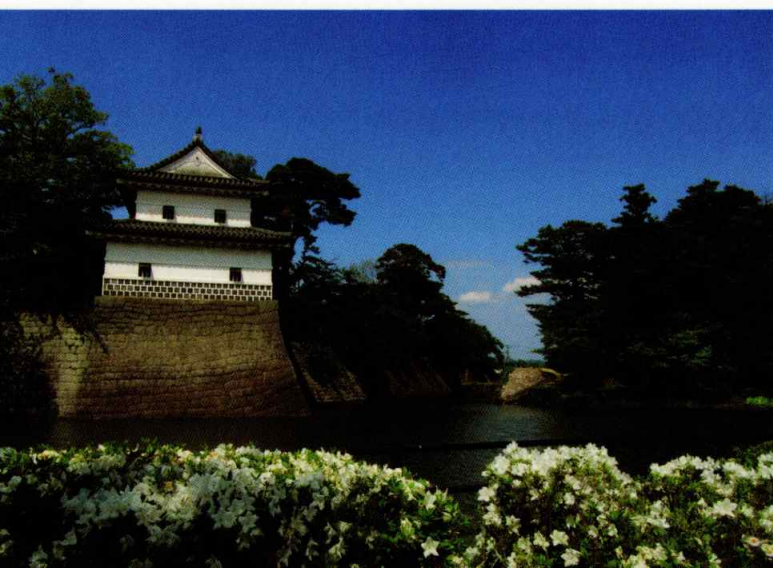
——医師に任せっきりになるのではなく、ご自身の考えを第一に後悔しない治療を選んでいただきたいと思います

特別 インタビュー

佐藤 守仁 堂島ライフケアクリニック 院長に訊く

私のがん治療

「分化誘導療法」はビタミンAやDなどの天然成分を分化誘導剤として使いがんをアポトーシスさせます



連載
第40回

統合 医療は

あきらめない

患者さん本位の医療とは



古田 一徳
医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本当に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「がん治療における腫瘍溶解ウイルス療法とは」についてお話しします。

がん治療における 腫瘍溶解ウイルス療法とは

●腫瘍溶解ウイルス療法について

腫瘍溶解性ウイルス (Oncolytic viruses 以下OV) は、がん治療の新たなアプローチとして注目されている革新的な技術です。この方法は、遺伝子改変されたウイルスや天然のウイルスを利用して、

がん細胞を特異的に破壊し、同時に免疫反応を誘発するものです。

具体的には、がん細胞のみで増えることができるウイルスを感染させ、ウイルスが直接がん細胞を破壊する治療法です。ウイルスによって感染したがん細胞は、細胞内でウイルスタンパク質を作り出し、その結果アポトーシス(自死)、

壊死性アポトーシス、オートファジーなどの細胞死ががん細胞内で引き起こされます。

正常な細胞には影響を与えずにがん細胞だけを選択的に破壊するため、副作用が少なく患者さんに優しい治療法として期待されています。

1. 腫瘍溶解性ウイルス

腫瘍溶解性ウイルスは、以下の2つの重要な特性を持つウイルスといえます。

●がん細胞の選択的感染

腫瘍溶解性ウイルスは、正常細胞よりもがん細胞を選択的に感染します。がん細胞内で増殖し、細胞を破壊(溶解)していきます。

●免疫系の活性化

がん細胞が破壊される過程で放出される抗原や炎症性分子が体内の免疫反応を引き起こし、免疫の活性化をおこし、他のがん細胞も攻撃するようになります。

2. 腫瘍溶解性ウイルスの作用メカニズム(図1、図2、図3)

●ウイルスのがん細胞への感染
腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞特有の特徴(増殖速度の速さや特定の受容体の発現など)を利用して感染し、がん細胞に特異的に感染する性質を持ちます。これは、がん細胞の特徴的な環境で、正常

細胞と異なり特定の受容体が過剰発現している場合があります。この受容体を利用してウイルスが細胞に侵入します。

また、がん細胞には抗ウイルス応答の弱さがあります。正常な細胞は感染時にインターフェロンを分泌しウイルスの増殖を抑制しますが、がん細胞はこの防御機構が弱いので、ウイルスが増殖しやすくなります。

3. ウイルスの複製と細胞破壊

腫瘍溶解性ウイルスががん細胞内に侵入すると、ウイルスはがん細胞内で複製を始めます。ウイルスの増殖に伴い、がん細胞の内部は圧迫され、最終的に細胞膜が破裂(細胞溶解)してがん細胞が死滅します。溶解した細胞からは新たに増殖したウイルスが放出され、周囲のがん細胞にさらに感染を広がります。

4. 免疫反応の活性化

壊れたがん細胞から放出される抗原が免疫系を刺激し、免疫細胞(T細胞など)が他のがん細胞も攻撃するようになります。このような効果は「抗腫瘍免疫応答」といわれています。

ウイルスによる細胞溶解に伴い、次のような免疫活性化が起こります。

●腫瘍抗原の放出

がん細胞が破壊される際、腫瘍抗原（がん細胞特有の分子）が放出されます。

●免疫細胞の活性化

放出された腫瘍抗原は、樹状細胞やマクロファージなどの免疫細胞によって認識され、免疫系が活性化します。特にT細胞が刺激を受け、他のがん細胞を攻撃するようになります。

5. サイトカインの分泌
ウイルス感染やがん細胞破壊によって、炎症性サイトカインが放出され、免疫応答がさらに強化されます。このプロセスにより、ウイルスが感染していない遠隔部位のがん細胞（未処置部位）にも攻撃を加えることが可能になります。

6. 微小環境の

再構築

がん細胞を取り巻く微小環境（腫瘍微小環境）は、通常はがん細胞の増殖、成長を助けるように働いています。腫瘍溶解性ウイルスはこの環境を変化させ、免疫細胞が腫瘍内に侵入しやすくなるようにします。また、腫瘍の血管形成（新しい血管を作り出してがんに栄養を供給するプロセス）を抑制する効果も期待されています。

●対象疾患（適応疾患）は非常に幅広い
脳腫瘍、甲状腺がん、舌がん、血液のがん、原発不明がんのステージからIからステージIVでも、治療対象になるといわれています。また、再発予防、転移予防も適応になります。

てくると思いますが、点滴を3日間連続で行い、その後18日間の休薬期間を設ける合計3週間のスケジュールを1セットとし、治療は合計で4セット行います。3週間の冒頭の3日点滴をして、これを1クールとして通常4クール（約3カ月）おこなって治療効果をみます。

●所要時間

静脈点滴の場合、初回のみ1時間前後。2回目以降は30分前後で行われることが多いようです。

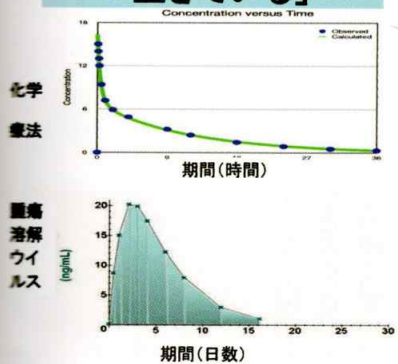
●副作用について

主なリスクや副作用として、発

腫瘍溶解ウイルス (Oncolytic virus, OV) :

正常細胞に毒性や副作用を与えることなく、腫瘍細胞に**選択的**に感染して死滅させることができる自然に存在するウイルス又は遺伝子組み換えウイルスを指す。

「生きている」



腫瘍標的特性

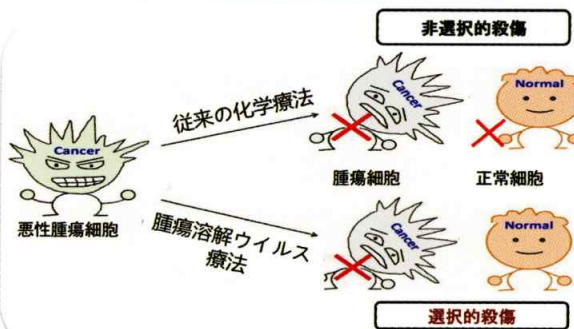


図1 腫瘍溶解ウイルス：「毒」を以て「毒」を制す

直接的な腫瘍溶解作用

ウイルスは腫瘍細胞に入り込むと大量に増殖し、腫瘍細胞を破壊させて死滅させます。



メカニズム：
ERストレス誘導によるアポトーシス (ER stress-induced apoptosis)
ネクローシス (Necroptosis)
バイスタンダー効果 (Bystander killing effect)

図2 腫瘍殺傷機序

抗腫瘍の活性化

腫瘍細胞が破壊されると、大量のサイトカインが放出され、ウイルスに感染していない近隣の腫瘍細胞を殺傷していく

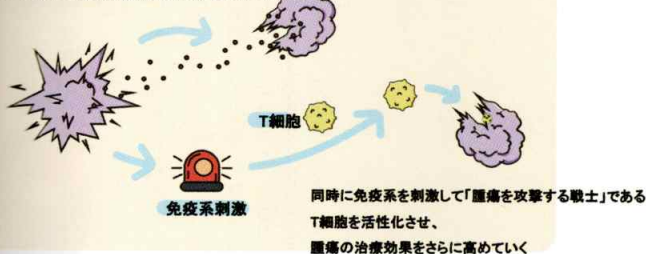


図3 腫瘍殺傷機序

古田一徳(ふるた・かずのり)

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野県生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年 ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆脾主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開院。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、寒気などの全身症状が現れることがあります。しかし、これらの症状は一時的なもので、解熱鎮痛剤を使用することでコントロール可能な場合がほとんどです。

●臨床応用と承認された腫瘍溶解性ウイルスについて

中国ではVRT106というウイルスが承認され臨床で使用されています。日本においても、腫瘍溶解性ウイルス療法の臨床研究や試験が進められています。たとえば、名古屋大学では弱毒型の自然変異株である単純ヘルペスウイルス(HF10)を用いた研究が行われています。また、東京大学医学部研究所附属病院では、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(G47Δ)を用いた臨床試験が実施されています。

アメリカFDAおよび欧州で承認済みのT-VEC (Talimogene Laherparepvec) というウイルスがあります。これは単純ヘルペスウイルス1型を遺伝子改変して作成され悪性黒色腫(メラノーマ)に対して使用されています。

この他にも海外ではさまざまなウイルスで臨床研究がおこなわれ

ています。

●腫瘍溶解性ウイルス療法と免疫チェックポイント阻害薬

腫瘍溶解性ウイルス療法は抗腫瘍免疫を活性化することから、免疫チェックポイント阻害薬などのがん免疫療法との相性がよく、併用することで治療効果が增强することが期待されています。

免疫チェックポイント阻害薬はがん薬物療法におけるキーとなる薬剤ですが、免疫細胞の浸潤が少ないがん(いわゆる“Coldながん”)には効きにくいことが知られています。腫瘍溶解性ウイルスは免疫細胞を活性化しがん微小環境への浸潤を促進することで、“Coldながん”を“Hotながん”に変えることが期待されています。

腫瘍溶解性ウイルスと免疫チェックポイント阻害薬の組み合わせは、腫瘍溶解性ウイルスが腫瘍細胞を直接破壊すると同時に、腫瘍抗原を放出して免疫系を刺激することで、腫瘍に対する全身的な免疫応答を誘導し、“Hotながん”状態をつくり出すことで治療効果の増強が期待されています。

腫瘍溶解性ウイルスと免疫チェックポイント阻害薬との併用については、数多くの臨床試験が実施されています。

●まとめ

腫瘍溶解性ウイルス療法は、体への負担が少なく年齢やステージを問わず治療可能と思われます。ウイルスががん細胞を溶解に導き、がん細胞を自分の免疫力で追撃することが可能です。また、従来の標準治療(手術・放射線・手術)と併用して治療が可能です。正常細胞への影響が少なく治療後の副作用は比較的軽微であるため、広い適応があるのではと考えます。

腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルス感染を利用してがん細胞を直接破壊し、免疫系を活性化するという二重のメカニズムで作用するものです。これによりがん治療の新たな可能性として期待されています。ただし、患者さんごとの効果のばらつきや免疫応答の調整など、課題もたくさん残っています。今後の研究でさらなる改良が進めば、さまざまながん種に適用可能な治療法として発展していくのではと思われます。

参考文献

- 1) Chaturvedi, S., Chen, N. G. & Fong, Y. Oncolytic viruses and immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 51, 83-90 (2018).
- 2) Li, Y. et al. Oncolytic virotherapy in hepatobiliary-pancreatic cancer: the key to breaking the log jam? *Cancer Med.* 9, 2943-2959 (2020).
- 3) Kelly, E. & Russell, S. J. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Mol. Ther.* 15, 651-659 (2007).
- 4) Wu, J. Analysis of a three-way race between tumor growth, a replication-competent virus and an immune response. *Bull. Math. Biol.* 66, 605-625 (2004).
- 5) Bonmarrecq, P. K., Shettigam, M. & Kaufman, H. L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 498-513 (2018).
- 6) Coffey, M. C., Strong, J. E., Forsyth, P. A. & Lee, P. W. K. Reovirus therapy of tumors with activated Ras pathway. *Science* 282, 1332-1334 (1998).
- 7) Hashiro, G., Loh, P. C. & Yau, J. T. The preferential cytotoxicity of reovirus for certain transformed cell lines. *Arch. Virol.* 54, 307-315 (1977).
- 8) Sjojod, D. F. et al. Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat. Med.* 6, 821-825 (2000).
- 9) Heise, C. et al. An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic antitumoral efficacy. *Nat. Med.* 6, 1134-1139 (2000).
- 10) McCart, J. A. et al. Systemic cancer therapy with a tumor-selective vaccinia virus mutant lacking thymidine kinase and vaccinia growth factor genes. *Cancer Res.* 61, 8751-8757 (2001).
- 11) Wong, R. J. et al. Oncolytic herpesvirus effectively treats murine squamous cell carcinoma and spreads by natural lymphatics to treat sites of lymphatic metastases. *Hum. Gene Ther.* 13, 1213-1223 (2002).
- 12) Frampton, J. E. Tseparepvec(G47Δ): first approval. *BioDrugs* 36, 667-672 (2022).
- 13) Liang, M. Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China. *Curr. Cancer Drug Targets* 18, 171-176 (2018).