

## 腫瘍溶解性ヒト35型アデノウイルス製剤の開発基盤研究

プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院薬学研究科

教授 水口 裕之

## プロジェクト概要

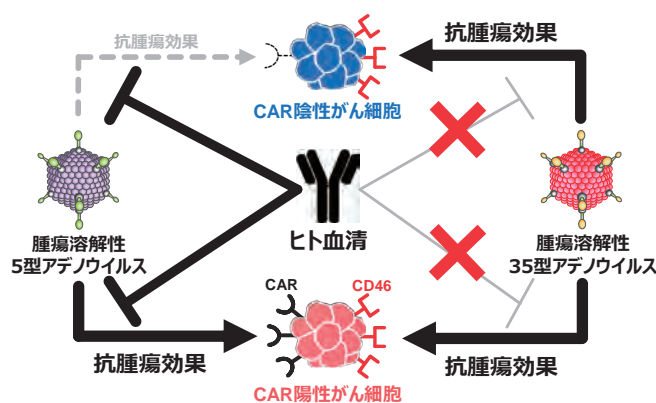
## 〈研究の概要〉

正常細胞には感染することなく、がん細胞特異的に感染し、がん細胞を効率よく死滅させる腫瘍溶解性アデノウイルスは、新たながん治療薬として期待を集めており、多くの臨床試験が行われています。これまでの腫瘍溶解性アデノウイルスは、C群に属する5型アデノウイルスを基本骨格としています。日本人を含め、成人の多く(90%以上)は自然感染により5型アデノウイルスに対する抗体を保有しているため、抗体により治療効果が減弱する可能性が指摘されています。また、5型アデノウイルスの感染受容体 (coxsackievirus-adenovirus receptor; CAR) は、悪性度の高いがん細胞をはじめとする一部のがん細胞では発現が低く、効率よく感染できないという課題がありました。

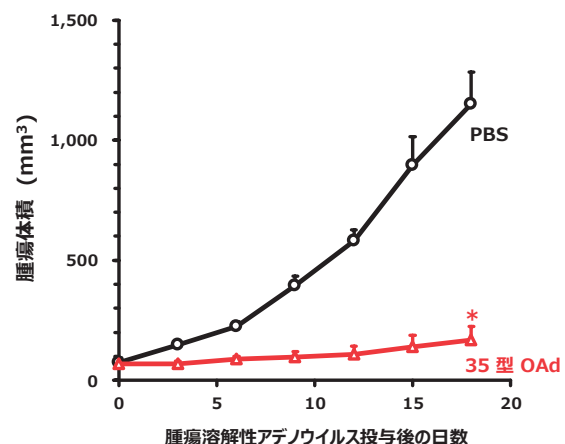
そこで我々は、B群に属する35型アデノウイルスを基本骨格とした新しい腫瘍溶解性アデノウイルスを開発しました。35型アデノウイルスに対する抗体を保有している人の割合は約20%以下と低いことから、抗体によって治療効果が減弱する可能性は低く、さらには腫瘍溶解性5型アデノウイルスでは困難であった静脈内投与による治療が可能になると期待されます。さらに35型アデノウイルスの感染受容体であるCD46は、ほぼ全ての細胞で発現しており、特に悪性度の高いがん細胞で高発現していることが知られています。したがって、腫瘍溶解性35型アデノウイルスは、悪性度の高いがん細胞を含む広範ながん種に対し効率よく感染し、高い治療効果が期待できます。

## 〈研究の意義と将来展望〉

腫瘍溶解性35型Adは、従来の腫瘍溶解性Adでは高い治療効果が期待できなかったがんに対しても高い治療効果を示すことから、新たな抗がん剤として期待されます。



腫瘍溶解性35型アデノウイルスの特長



腫瘍溶解性35型アデノウイルス (35型OAd) を担癌マウスに腫瘍内投与した後の腫瘍体積

対象疾患：がん一般

特許情報：特許第7508109、特願2023-138116、PCT/JP2024/28319

関連論文：Mol. Ther. Oncolytics. 2021, 20, 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015

bioRxiv, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.09.519732>.

開発における課題：より臨床に即したモデルでの前臨床試験の実施（現在実施中）

希望する企業連携の内容：臨床応用に向けた研究全般のサポートを希望

## Development of oncolytic adenovirus agents composed of human adenovirus type 35

**Principal Investigator**

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Osaka

**Professor Hiroyuki MIZUGUCHI**

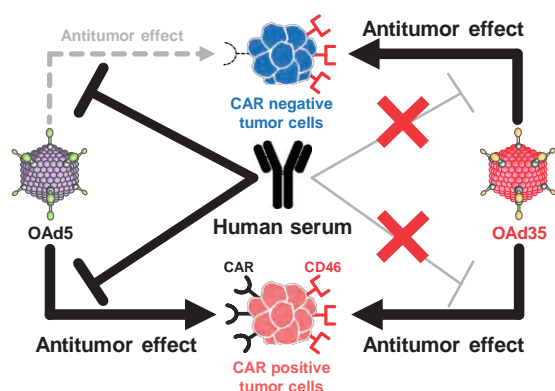
### Project Outline

#### [Abstract]

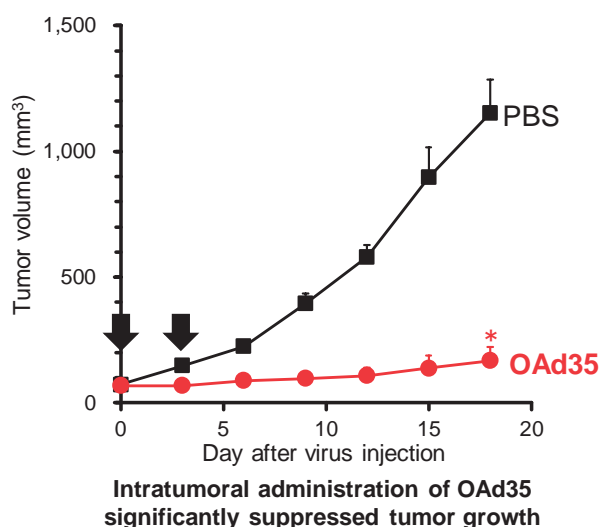
Oncolytic viruses, which can specifically replicate in and kill tumor cells without apparent toxicity to normal cells, are attracting much attention as a novel cancer therapeutic agent. Among various types of oncolytic viruses, the oncolytic adenoviruses (OAd5) are one of the most promising. Almost all OAd5s are composed of human adenovirus (Ad) serotype 5 (Ad5), which belongs to species C. However, the OAd5s composed of Ad5 (OAd5) have two major drawbacks. OAd5 recognizes coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) as an infection receptor. CAR expression is often reduced on malignant tumor cells, leading to inefficient infection with OAd5. In addition, more than 80% of adults have neutralizing antibodies against Ad5 due to natural infection with Ad5 during childhood. In order to overcome these drawbacks, we developed a novel OAd fully composed of human Ad serotype 35 (Ad35) (OAd35), which belongs to species B2. Ad35 recognizes human CD46 as an infection receptor. CD46, which is a complement regulatory protein, is ubiquitously expressed on all human cells except erythrocytes. Moreover, CD46 is often upregulated on malignant tumor cells. In addition, 20% or fewer adults have neutralizing antibodies against Ad35. OAd35 efficiently killed not only CAR-positive but also CAR-negative tumor cells. Anti-Ad5 serum did not inhibit the OAd35-mediated tumor cell killing. Intratumoral administration of OAd35 resulted in significant growth suppression of the subcutaneous CAR-positive and CAR-negative tumors.

#### [Significance of the research and Future perspective]

OAd35 becomes a promising alternative oncolytic virus, especially for tumors resistant to a conventional oncolytic Ad.



**Characteristics of OAd35**



Target disease. : Cancer

Patent information : Patent No. JP7508109、 Application No. JP2023-138116、 PCT/JP2024/28319

Reference papers : Mol. Ther. Oncolytics. 2021, 20, 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015

bioRxiv, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.09.519732>.

Subject for development : Preclinical studies in clinically relevant models (currently in progress)

Details of desired corporate collaboration : General research support for clinical application