

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「免疫機構をターゲットとした創薬」
(新規核酸医薬による抗原を必要としないがん免疫療法の開発)
2. 研究開発代表者： 米田 悦啓 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 研究所長)
3. 研究開発の成果

多くのがんワクチン開発が行なわれているが、がん抗原の heterogeneity およびがん抗原に対する免疫寛容の克服など未だ解決すべき問題点が残されている。一方で免疫核酸医薬は自然免疫応答を活性化しワクチンアジュバントとして働くことが知られているが、腫瘍部位に直接投与することで単剤でも抗腫瘍薬として働くことも報告されている。そこで我々は、免疫核酸医薬に着目し抗原を必要としない新しいがん免疫療法の開発を試みた。

すでに我々が有していた核酸医薬である CpG オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) およびナノ粒子型核酸医薬である K3-SPG を中心とし、各種核酸医薬の抗腫瘍効果に関してスクリーニングを行った。その結果、K3-SPG は従来型の CpG ODN (K3) と比べ強い抗腫瘍活性を有していることを担がん状態のマウスに投与することで示した。実際に臨床で抗腫瘍薬としての応用を鑑みると直接腫瘍部位に投与することが困難である状況も考えられる。そこで、これらの核酸医薬を全身性に投与し抗腫瘍効果を検討した結果、K3-SPG は強い抗腫瘍効果を有していることが示された。さらにより治療難易度が高い腹膜播種モデルでの検討を行ったところ、K3-SPG の全身性投与により高い生存率が確認された。生体イメージング法を用い K3-SPG の腫瘍環境における体内動態を解析したところ、K3-SPG は腫瘍部位に集積することが示された。また、K3-SPG を腫瘍移植マウスに全身性投与を行うことで、腫瘍周辺で I 型インターフェロンや IL-12 が発現誘導されていることが確認された。さらに遺伝子欠損マウスを用いて検討を行ったところ、I 型インターフェロン受容体と IL-12 の両者の遺伝子欠損マウスでは抗腫瘍効果が確認されなかった。これらの結果から、K3-SPG は腫瘍に集積することで腫瘍周辺において自然免疫応答を活性化することで抗腫瘍効果を発揮していることが示唆された。次にヒトへの応用を考え霊長類であるカニクイザルを用いて安全性の検討を行った。K3-SPG を局所または全身性に投与し、血液学的検査および血中サイトカイン濃度を測定したところ、K3-SPG 投与による顕著な毒性は確認されなかった。ヒト細胞における自然免疫活性化能と細胞障害性 T 細胞誘導能を検討したところ、K3-SPG は強力に自然免疫応答および抗原特異的 CD8 T 細胞を誘導することを明らかとした。これらの結果からナノ粒子型核酸医薬である K3-SPG はヒトにも有用であることが示唆された。

我々が行ったスクリーニングでは他の核酸医薬も候補として上がったものの、単剤での効果は不十分であった。そのため新たなシーズ探索として、従来型の CpG ODN との併用を試みた。その結果、異なる自然免疫活性化機序を持つ核酸医薬である STING リガンドと CpG ODN を併用することで、強力に Th1 型免疫応答を誘導するアジュバントになり得ることを見出した。さらに CpG ODN と STING リガンドを腫瘍に直接投与することでそれぞれ単剤での投与に比べ強力な抗腫瘍効果を有していることがマウス腫瘍移植モデルを用いることで示された。この併用療法は全身性投与においても一定の抗腫瘍効果を示した。併用療法において抗腫瘍効果に関する詳細な作用機序解析を行ったところ、併用することによりナチュラルキラー細胞から相乗的に IFN-g 産生を誘導していることを見出した。同様の現象がヒト末梢血単核球においても確認されたことから、併用療法がヒトにおいて有用であることを示唆している。

これらの開発研究により、ナノ粒子型核酸医薬 K3-SPG および CpG ODN と STING リガンドの併用療法と二つのシーズが抗腫瘍薬の候補として選定された。従来のワクチン療法と異なり、我々の核酸医薬を用いたがん免疫療法はがん抗原の投与が必要なく、自然免疫応答を強力に誘導することにより効果を示す。そのため、特定のがん抗原の発現の有無に関わらず治療に用いることが可能であり、新しいがん免疫療法として期待される。