

ナノ粒子を用いた複合がん免疫療法の開発に成功

～免疫チェックポイント阻害剤抵抗性がんの治療法として期待～

ポイント

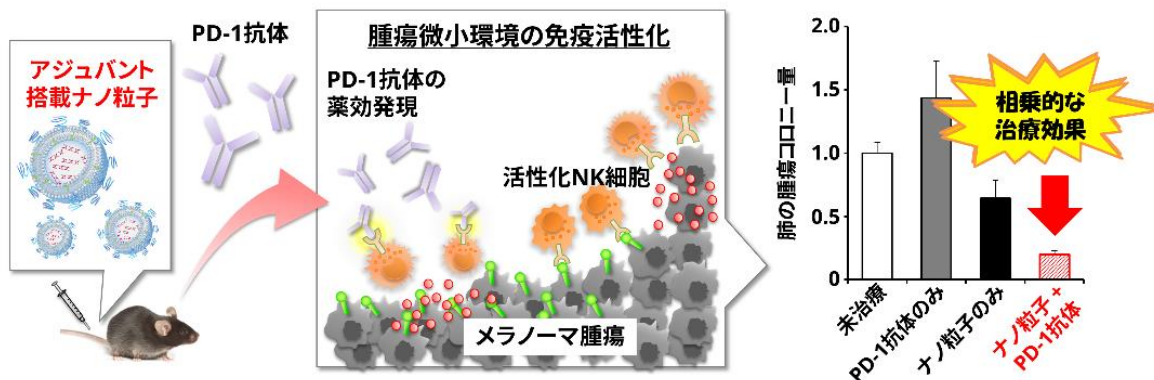
- ・がん免疫を活性化するナノ粒子の併用で、PD-1 抗体に対する治療抵抗性の克服に成功。
- ・ナノ粒子により腫瘍微小環境の免疫状態が変化し、PD-1 抗体が薬効を発揮したことを解明。
- ・PD-1 抗体に治療抵抗性を示すがんに対する複合がん免疫療法の進展に期待。

概要

北海道大学大学院薬学研究院の中村孝司助教、同生命科学院修士課程の佐藤孝紀氏（当時）、同薬学研究院の原島秀吉教授らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害剤である programmed cell death 1 (PD-1) 抗体に治療抵抗性を示すマウスメラノーマ肺転移モデルに対し、がん免疫を活性化させるアジュバントを搭載したナノ粒子を併用することで治療抵抗性の改善と相乗的な抗腫瘍活性を誘導することに成功しました。

免疫チェックポイント阻害剤の登場はがん治療に革命をもたらしましたが、臨床で使用されている免疫チェックポイント阻害剤は、一部のがん患者にしか薬効を示しません。免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示すがんの多くは、がんに対する免疫応答が不十分です。そこで研究グループは、がん免疫を効率的に活性化するナノ粒子を開発し、このナノ粒子と PD-1 抗体との複合がん免疫療法の有用性を検証しました。マウスメラノーマ肺転移モデルは、PD-1 抗体のみでは全く治療効果を示しませんが、ナノ粒子と併用することで相乗的な治療効果が発揮され、腫瘍コロニーの増加を顕著に抑制することができました。ナノ粒子は肝臓マクロファージを活性化して I 型インターフェロンを産生することにより全身のナチュラルキラー (NK) 細胞を活性化します。その結果、腫瘍微小環境の免疫が活性化状態へと移行し、PD-1 抗体の薬効が発揮されたことを見出しました。本研究成果は、NK 細胞の活性化を軸とした複合がん免疫療法として PD-1 抗体に治療抵抗性を示すがんに対する治療に貢献できると期待されます。

本研究成果は、2021 年 7 月 2 日（金）公開の Journal for ImmunoTherapy of Cancer 誌に掲載されました。



ナノ粒子と PD-1 抗体を併用することにより腫瘍微小環境の免疫活性化が起こり、相乗的な治療効果を発揮

【背景】

Programmed cell death 1 (PD-1) 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤の登場は、がん治療に革命をもたらしましたが、その恩恵は一部の患者（20～30%）に限られています。そのため、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を向上させるための様々な治療法の開発が進められています。免疫チェックポイント阻害剤が薬効を示すためには、予めがんに対する免疫応答が起こっていることが前提となりますが、免疫チェックポイント阻害剤が効かないがんでは、がんに対する免疫応答抑制、キラーT細胞からの攻撃回避といった阻害機構が働いています。このようながんに対しては、免疫を活性化させる治療法やキラーT細胞からの攻撃を回避したがん細胞を障害可能なナチュラルキラー（NK）細胞を活性化する治療法が有効です。

【研究手法】

本研究では、NK細胞を効率的に活性化できるナノ粒子とPD-1抗体を併用することで、PD-1抗体に治療抵抗性を示すがんに対する新しい複合がん免疫療法の開発を目指しました。PD-1抗体に治療抵抗性を示すマウスメラノーマ肺転移モデルを用いて、併用療法時の抗腫瘍活性、NK細胞の活性化及び薬効メカニズムを調べました。

【研究成果】

がん免疫を活性化させる重要な免疫応答経路として、stimulator of interferon gene (STING) 経路が知られています。そのため、STING経路を活性化するアゴニストはがんアジュバントとして高いポテンシャルを秘めています。細胞への送達効率の低さが課題でした。これまでに研究グループは、独自合成した脂質分子で構成されるナノ粒子にSTING経路のアゴニストを搭載することで、がん免疫応答を効果的に活性化することに成功しています。本研究では、免疫細胞への送達性に優れた脂質分子YSK12-C4を主成分とした新たなSTINGアゴニスト搭載ナノ粒子を構築しました。

マウスメラノーマ細胞であるB16-F10細胞は、主要組織適合性複合体（MHC）クラスI分子の発現が殆ど認められないことから、キラーT細胞からの攻撃を回避することが考えられました。実際にB16-F10細胞をマウス尾静脈から投与して作製したメラノーマ肺転移モデルは、PD-1抗体に対して治療抵抗性を示し、抗腫瘍活性は全く認められませんでした。続いて、同モデルにナノ粒子を投与した後にPD-1抗体を投与した結果、興味深いことに、ナノ粒子単剤に比べて高い治療効果を示すことを見出しました（図1A）。この効果は相乗的であり、薬効を全く示さなかったPD-1抗体の薬効発現を誘導したことから、ナノ粒子投与が腫瘍微小環境の免疫状態を変化させた可能性が考えられました。そこで、腫瘍微小環境の免疫状態を解析した結果、NK細胞の活性化やインターフェロン（IFN） γ の産生が起こっており、がん免疫が活性化している状態に変化したことが明らかになりました（図1B）。また、マウスメラノーマ肺転移に対する相乗的な抗腫瘍活性は、NK細胞依存的であったことから、NK細胞ががん細胞排除の要であることが示唆されました。

続いて、相乗的な抗腫瘍活性のメカニズムの解明を行いました。マウス尾静脈から投与されたナノ粒子の大部分は肝臓に集積し、肝臓マクロファージに取り込まれることが分かりました。肝臓マクロファージを枯渇させた条件では、I型IFN産生が完全に阻害されたことから、肝臓マクロファージが主にI型IFN産生を担っていることを見出しました。通常、静脈内投与されたアジュバント搭載ナノ粒子の標的は脾臓であると考えられていますが、この発見は肝臓に起因するがん免疫活性化という新しい知見を提供するものです。肺や脾臓のフローサイトメトリー解析の結果、NK細胞の活性化とNK細胞上のPD-1発現がナノ粒子投与により誘導されることが分かりました。さらに、ナノ粒子投与に

より誘導される I 型 IFN や IFN- γ の作用により、B16-F10 細胞の PD-L1 発現が顕著に増加していました。

以上の結果より、相乗的な抗腫瘍活性のメカニズムは次の通りです (図 2)。ナノ粒子投与により活性化した肝臓マクロファージが I 型 IFN を産生し、全身の NK 細胞の活性化と PD-1 発現を誘導します。活性化した肺の NK 細胞から IFN- γ が産生されることで、B16-F10 細胞の PD-L1 発現が増加し、活性化 NK 細胞の PD-1 と B16-F10 細胞の PD-L1 により免疫抑制状態が成立します。ここで PD-1 抗体を投与すると、PD-1/PD-L1 の免疫抑制が解除され、相乗的な抗腫瘍活性が誘導されると考えられます。

【今後への期待】

本研究成果は、キラー T 細胞からの攻撃回避機構により PD-1 抗体に対する治療抵抗性を示すメラノーマ肺転移に対して、NK 細胞の活性化を介した治療抵抗性の改善を STING アゴニストを搭載したナノ粒子を用いて実現した初めての成果です。現在、キラー T 細胞からの攻撃回避による PD-1 抗体への抵抗性獲得が問題となっており、本研究成果で得られた知見はこのようながんに対する複合がん免疫療法の開発に貢献できると期待されます。

【謝辞】

本研究は、愛知工業大学工学部応用科学科の兵藤 守講師 (当時) 及び早川芳宏教授 (当時) らとの共同研究として行われました。

また、本研究は文部科学省科学研究費助成事業、北海道大学機能強化促進事業、小野薬品工業株式会社の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation (STING アゴニスト搭載脂質ナノ粒子は NK 細胞の活性化を介してメラノーマ肺転移の PD-1 抗体抵抗性を克服する)
著者名	中村孝司 ¹ , 佐藤孝紀 ¹ , 遠藤力斗 ¹ , 佐々木駿 ¹ , 高橋直道 ¹ , 佐藤悠介 ¹ , 兵藤 守 ² , 早川芳宏 ² , 原島秀吉 ¹ (¹ 北海道大学大学院薬学研究院, ² 愛知工業大学工学部応用化学科)
雑誌名	Journal for ImmunoTherapy of Cancer (腫瘍免疫学の専門誌)
DOI	10.1136/jitc-2021-002852
公表日	2021 年 7 月 2 日 (金) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 助教 中村孝司 (なかむらたかし)

T E L 011-706-3918 F A X 011-706-3734 メール tnakam@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

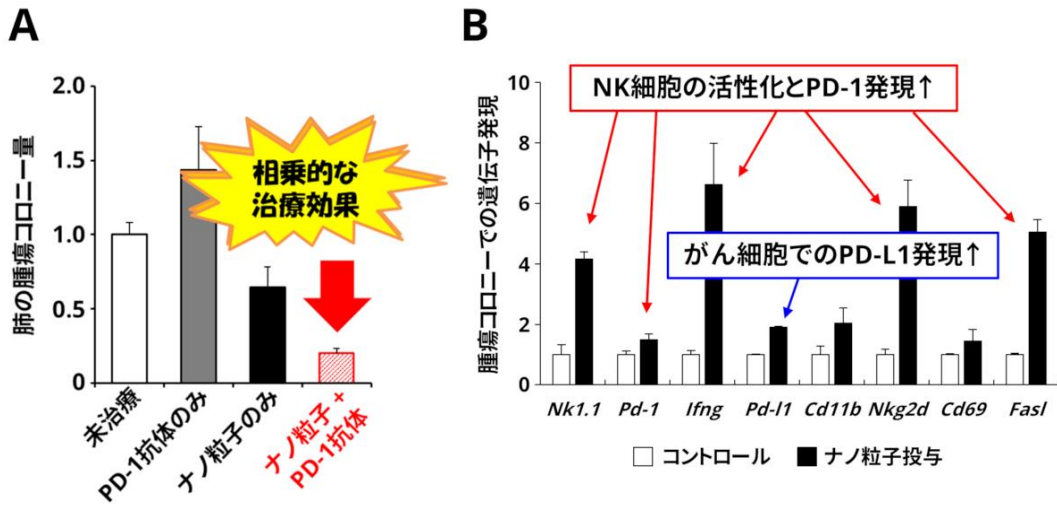


図 1. (A) ナノ粒子と PD-1 抗体の併用療法による相乗的な抗腫瘍活性と (B) ナノ粒子投与による腫瘍微小環境の免疫状態の変化

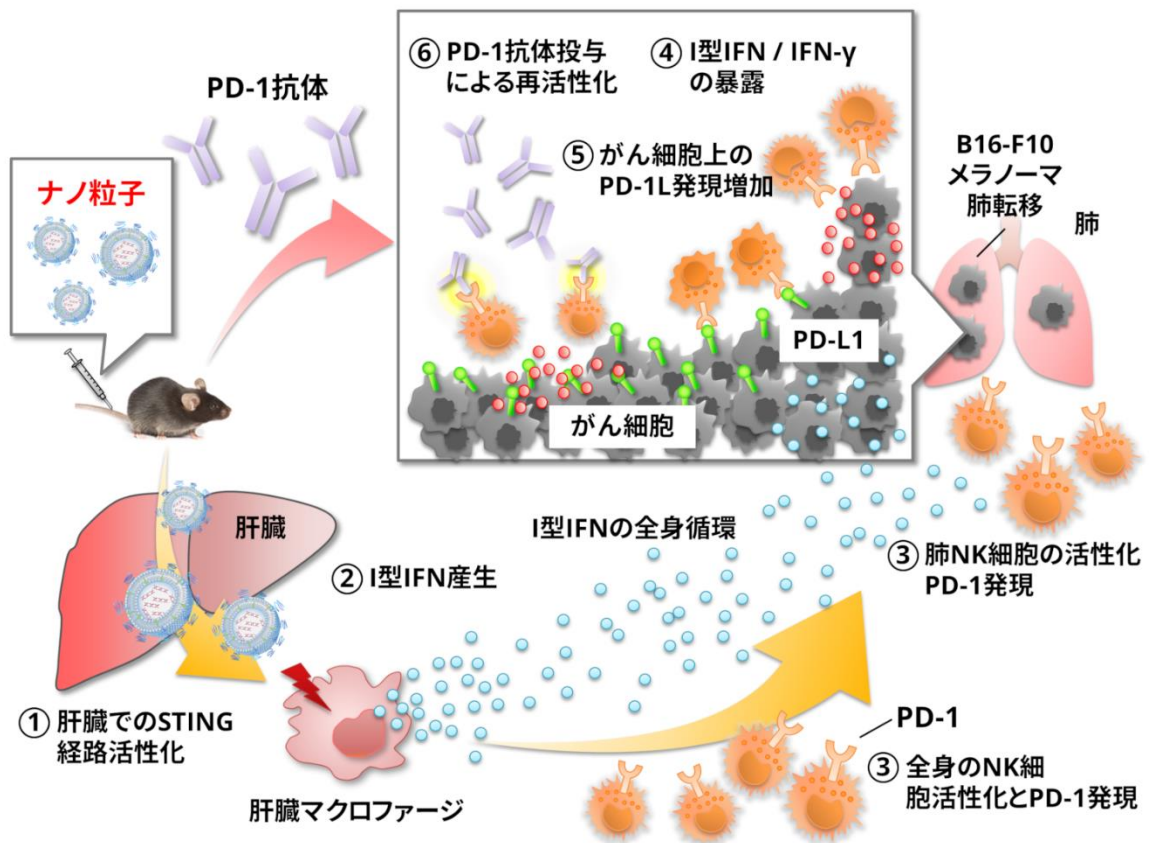


図 2. ナノ粒子と PD-1 抗体の併用療法による相乗的な抗腫瘍活性誘導メカニズム