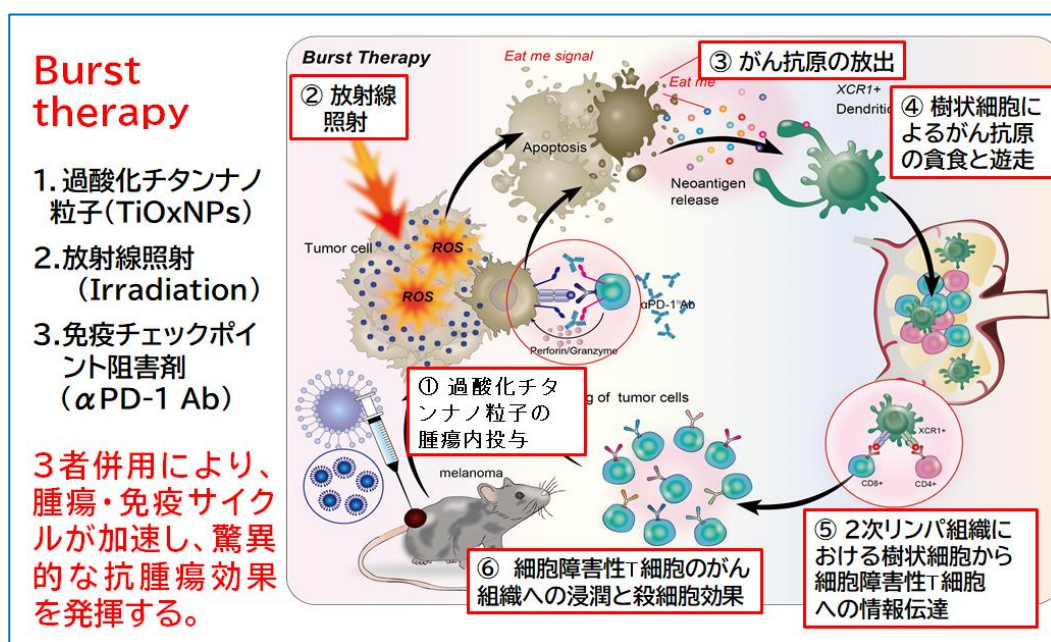


研究テーマ: 過酸化チタンナノ粒子を用いた内因型・がんワクチン療法の新規開発
 神戸大学大学院 医学研究科 佐々木 良平

1 研究の背景と目的

放射線療法は、100 年以上にわたりがん治療の中心的手段として用いられてきた。しかし、根治を得るためには高線量の照射が必要であり、周囲正常組織への副作用を完全に回避することは困難である。すなわち、放射線治療で高い治療効果を得ることは正常臓器への影響とのトレードオフに依存しているのが現状である。そのため、腫瘍選択的に放射線効果を高める放射線増感剤の開発は長年、世界中で試みられてきたが、臨床応用に成功した化合物の例は極めて限られている。一方、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は免疫の力ががんを治癒に導くとしてがん治療に革命をもたらしたが、ICI が有効でない免疫学 Cold tumor が多い事や、ICI が有効な Hot tumor においても治療効果の早期減弱や耐性獲得といった事が課題となっている。これらを克服し ICI の効果を持続させるためには、相補的な治療要素を組み合わせた新しい治療概念の導入が不可欠である。すなわち、腫瘍細胞由来の抗原を大量に放出させてこれを貪食した抗原提示細胞の MHC クラス II およびクラス I への提示を促進し、腫瘍特異的エフェクター細胞の活性化および免疫記憶を効率的に誘導する戦略が求められている。研究代表者は、独自に開発した過酸化チタンナノ粒子(TiOxNPs)を放射線増感剤とする国際特許を保持しており、さらにこれを放射線療法および ICI と併用することで、従来にない強力な抗腫瘍効果を見出した。この新規治療法を「Burst Therapy」と命名し、新たに特許出願を行った。Burst Therapy では、TiOxNPs と放射線照射により腫瘍細胞から放出されたがん抗原が樹状細胞を介して細胞障害性 T 細胞を誘導し、ICI の併用によって転移巣をも抑制するアブスコパル効果を発揮する。さらにがん再発を長期的に監視・制御する内因性がんワクチン様作用が確認された。これらの成果は、放射線抵抗性腫瘍の代表である悪性黒色腫マウスモデルを用いて得られたものであるが、今後、難治がんや転移を有する病態にも応用が期待される。

本研究の最終的な目的は、ナノ・メディシンの中で世界的にも先駆的な立場で開発を進めているの過酸化チタンナノ粒子を用いて、放射線照射によって宿主の腫瘍由来の内因型の腫瘍抗原を大量に発生させて免疫サイクルを加速させ、ICI を併用することで安全性の高い、新たながん・ワクチン療法を検証し、確立する事を目的とする。

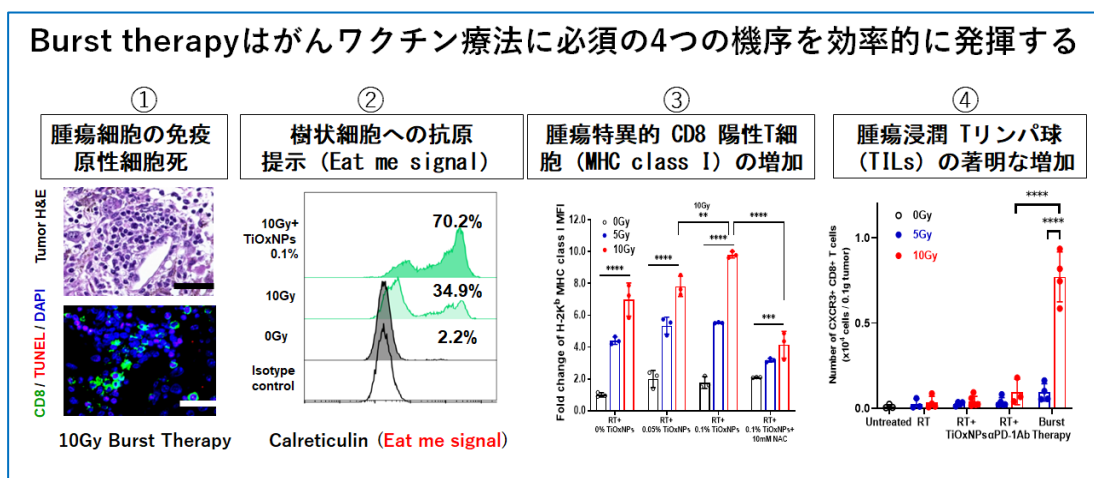


2 研究方法・研究内容

がんワクチン療法を成立させる必要十分条件として以下の4つの機序があげられる。

- ① 腫瘍細胞の免疫原性細胞死
- ② 樹状細胞(Dendritic cell: DC)への抗原提示(Eat me signal)
- ③ 腫瘍特異的CD8陽性T細胞の宿主由来抗原提示(MHC class I)
- ④ 2次リンパ組織にて腫瘍抗原を認識したCD8陽性T細胞の腫瘍床への移動

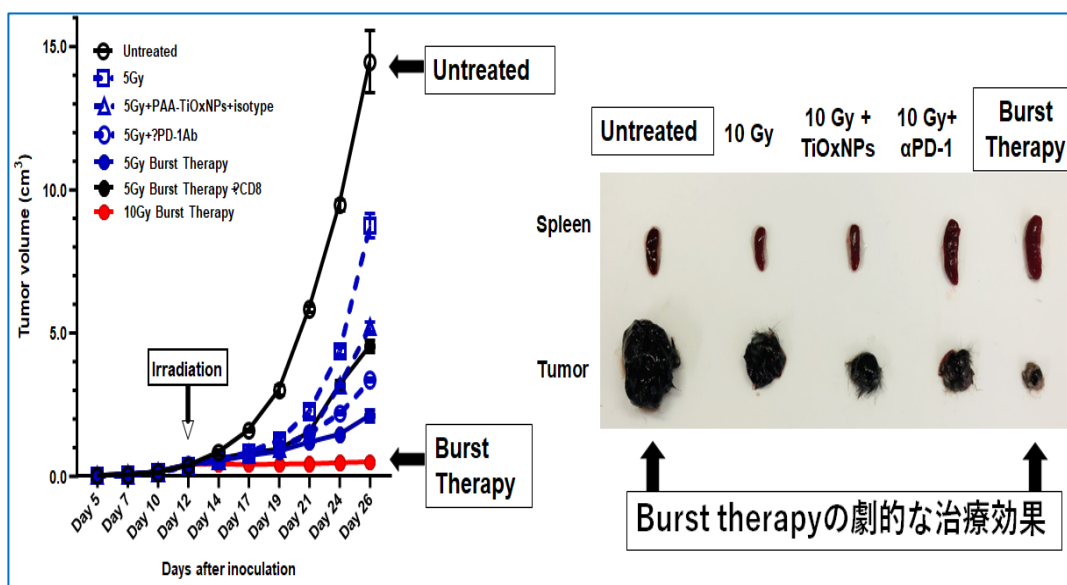
悪性黒色腫のマウス細胞株(BF10)とC57/BL6マウスを用いたマウスモデルを用いて、過酸化チタンナノ粒子を腫瘍に刺入し、放射線照射を実施した後に、免疫チェックポイント阻害剤(anti-PD-1 Ab, オプチャーボ)との併用することで、①~④の過程が作動し(下図)、本併用療法が、驚異的な治療効果を発揮する内因型・がんワクチン療法になりうることを代表



3 研究成果

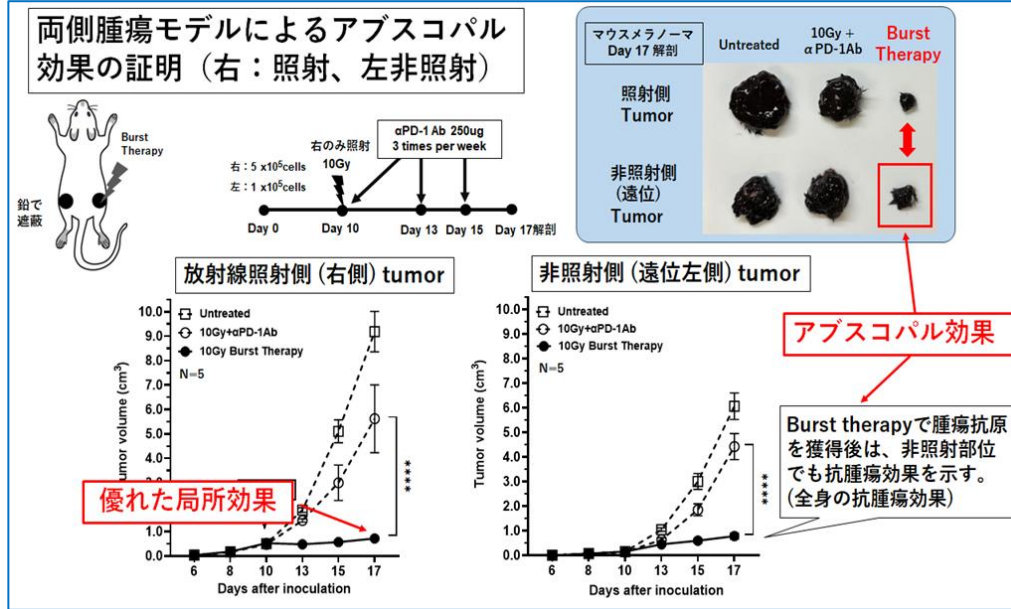
1. Burst Therapy の有効性評価(抗腫瘍効果):

ヒト悪性黒色腫モデルにおいて、Burst therapy では 26 日時点で腫瘍の完全消失という劇的な治療効果が得られ、本治療法の有効性の高さを確認した。



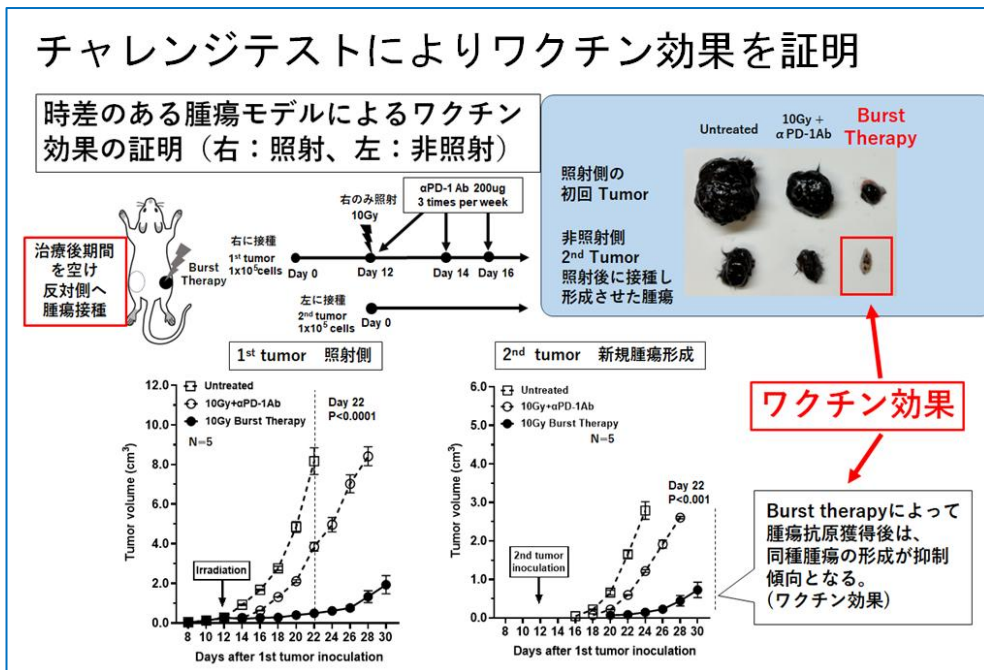
2. Burst Therapy におけるアブスコパル効果の証明

この腫瘍免疫サイクルの活性化により、低線量でも原発巣のみならず遠隔転移巣にもアブスコパル効果を誘導される点は、従来の放射線治療の常識を覆し、転移巣に対して細胞傷害性 T 細胞を介したアブスコパル効果を認めており、転移を有する進行がんに対しても根治治療を提案する可能性を十分に有している。



3. Burst Therapy による再発を抑制することをチャレンジテストにて証明

樹状細胞・細胞傷害性 T 細胞を介した再発抑制効果が確認されており、過酸化チタンナノ粒子・放射線治療による内因性のがんワクチン効果が確認されていることであり、従来の放射線治療の治療対象であった限局性腫瘍のみならず肝臓への転移を有する直腸がんに対しても効果を発揮し、さらに再発予防を期待できることを実験結果より証明した。



4 生活や産業への貢献および波及効果

過酸化チタンナノ粒子、放射線療法、免疫チェックポイント阻害剤の3つのモダリティを併用する本治療法は、以下の優れたアピールポイントがある。

1. 従来の放射線療法の効果は腫瘍のある局所に限定的だったが、今回提案するBurst therapyでは、全身の病変に対して効果が期待できる。
2. Burst therapyでは放射線の線量は根治線量ではなく、小線量で効果があり、従来の放射線療法の副作用を懸念する必要がなくなる。
3. 自己免疫を利用して腫瘍を攻撃するので、抗がん剤の骨髄抑制等の副作用を心配する必要がなくなる。
4. 放射線療法の効果が認めにくい、抵抗性がんにも治療効果が期待でき、腫瘍制御できる可能性が高まる。
5. ワクチン効果により、再発を予防することが期待できる。
6. 世界初の併用治療であり優位性がある。

過酸化チタンナノ粒子の性能やそれを使用した驚異的な効果に関する研究と知財化はほぼ終了しており、ターゲット分子である過酸化チタンナノ粒子のサイズや表面修飾などの最適化に終了し、非臨床試験を予定している。ターゲット分子やその使用法が独創的であり、かつ、開発までの道のりが直線的であり、薬事承認まで最短、最速を目指している。現在、数社と、治験薬の製造に向けた協業の可能性を協議している。将来的には、同社と連携して、粒子径や表面修飾の最適化などの粒子の設計や、GMPに準拠した製造方法等について開発を進める予定である。

