

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科  
千葉大学大学院薬学研究院

## ナノ粒子化した抗炎症薬による新たながん治療戦略 抗がん剤を使用せずに治療効果を発揮できる戦略として期待

### 【発表のポイント】

- ・ ナノ粒子化した抗炎症薬によって抗がん剤を使用せずとも腫瘍モデルマウスの治療を実現した。
- ・ 脾臓の炎症環境を改善することによってがんに対する免疫抑制細胞の供給を断ち切り、結果として抗腫瘍免疫を再活性化できることを発見した。
- ・ 奏効率<sup>注1</sup>が問題視されている免疫チェックポイント阻害剤<sup>注2</sup>の治療抵抗性を克服する戦略として期待される。

### 【概要】

近年、がんが形成する免疫抑制性の微小環境を改善することで、宿主本来の抗腫瘍免疫が活性化され、がん治療へとつながる”がん免疫療法”が新たな治療方法として注目されています。がんの免疫抑制性の微小環境の形成に寄与する細胞の中でも、骨髄由来抑制細胞(MDSC)<sup>注3</sup>は重要な治療標的ですが、この細胞は骨髄で生まれ成熟の場である脾臓から血液を介して腫瘍組織に供給されることで、がん疾患の増悪や免疫チェックポイント阻害剤の治療抵抗性に関与すると報告されています。このMDSCの組織間クロストーク<sup>注4</sup>は、がんが体内に存在することで発生する慢性的な炎症によって引き起こされる可能性があると考えられています。

東北大学大学院薬学研究科の秋田英万教授、千葉大学大学院薬学研究院の田中浩揮助教、同大医学薬学府博士後期課程3年生の土井瑞貴氏、および医学薬学府博士後期課程(当時)の大東昂良博士を中心とする研究グループは、治療標的として脾臓内の炎症環境に着目し、慢性炎症の改善を介してMDSCの組織間クロストークを断ち切り、二次的に抗腫瘍免疫を正常化する戦略を考案しました。本戦略では、従来のように殺細胞効果を持った抗がん剤を用いてがん細胞自身を傷害するのではなく、抗炎症薬(デキサメタゾン)をナノ粒子に搭載し脾臓に多く存在する貪食細胞<sup>注5</sup>を標的化します。

さらに免疫チェックポイント阻害剤と併用することで、免疫チェックポイント阻害剤単体では治療抵抗性を示すがん種に対しても、本戦略との併用により高い抗腫瘍効果を発揮できます。本戦略は抗がん剤を使用せずにがん治療を実現できるだけでなく、既存の治療法の奏効率を改善する手法としても有用であると期待されます。

本成果は2023年1月27日にSmall誌電子版に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究背景

近年、がんが形成する免疫抑制性の微小環境を改善することで、宿主本来の抗腫瘍免疫が活性化され、がん治療へとつながる”がん免疫療法”が新たな治療方法として着目を受けています。特に抗 PD-1/PD-L1 抗体<sup>注6</sup>を始めとする免疫チェックポイント阻害剤が次世代のがん治療薬として着目され、これらの上市をきっかけにがん免疫療法が急激に発展しました。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤による治療効果は約 30%の患者しか有効性が認められておらず、その奏効率が問題視されています。奏効率が低い原因の一つとして骨髄由来抑制細胞(MDSC)の腫瘍組織内への浸潤が考えられています。MDSC は、PD-1/PD-L1 以外の経路によって腫瘍組織内の免疫抑制環境を形成させ、抗腫瘍免疫を抑えることで免疫チェックポイント阻害剤の治療抵抗性やがん疾患の増悪に寄与しています。MDSC は骨髄で産生された後、二次リンパ組織であり免疫細胞のリザーバーである脾臓から血液を介して腫瘍組織へと供給されます。腫瘍存在下においては生体で慢性的な炎症環境が形成されることにより、MDSC の分化、遊走が促進され、脾臓に貯蓄されます。この MDSC の組織間のクロストークによって、MDSC が腫瘍組織内に浸潤し、抗腫瘍免疫が抑制されると考えられています(図 1)。

### 研究内容

東北大学大学院薬学研究科の秋田英万教授、千葉大学大学院薬学研究院の田中浩揮助教を中心とする研究グループは、治療標的として脾臓内の炎症環境に着目し、慢性炎症の改善を介して MDSC の組織間クロストークを断ち切り、二次的に抗腫瘍免疫を正常化する戦略、**Reprograming of Immuno-reaction in Spleen and Extra-prarenchyma in Tumor, ”RISET 療法”**を考案しました(図 2)。

研究グループは、脾臓に存在する貪食細胞に効率的に抗炎症薬(デキサメタゾン)を送達するため、本薬物を脂質からなるナノ粒子に搭載しました。抗腫瘍免疫においてがん細胞の排除を担う T 細胞はナノ粒子を認識する能力が極めて乏しいため、抗腫瘍免疫を妨げずに慢性炎症だけを改善できると仮説を立てました。がんを移植したマウスモデルに対して本粒子を投与したところ、脾臓と腫瘍組織において炎症性サイトカインやケモカイン<sup>注7</sup>の産生が抑制されました。また、本粒子は単独で抗腫瘍効果を発揮しました(図 3)。粒子化されていないデキサメタゾンでは抗腫瘍効果が減弱したことから、ナノ粒子化が重要であることが示唆されました。

本粒子の抗腫瘍効果のメカニズムを解明するため、研究グループは各組織における MDSC の量を評価しました。その結果、抗炎症薬搭載型ナノ粒子を投与することによって、早いタイムポイントにおいては脾臓でのみ MDSC が減少し、時間を経るにしたがって、血液、腫瘍組織の順に減少していくことが見出されました。一方、MDSC の産生部位である骨髄内では MDSC が増加する結果が示され、移動できなかった細胞が骨髄に隔離されている可能性が示唆されました。また、腫瘍組織内に浸潤する疲弊

T細胞<sup>注8</sup>の減少も観察され抗腫瘍免疫の活性化が示唆されました。さらに、MDSCの誘導能が異なるがん種を複数用いて本粒子の治療効果を検証したところ、MDSCの誘導能が高い場合にのみ、有意な腫瘍体積の減少が認められました。これらの結果から、脾臓を標的として体内の慢性炎症を改善することで組織間のMDSCのクロストークを阻害できることが明らかになりました。また、腫瘍組織へのMDSCの浸潤が抑えられたことで抑制性の免疫環境が改善され、抗腫瘍免疫の活性化を介して抗がん効果が得られることを実証しました。

最後に研究グループはRISSET療法により腫瘍内のMDSCが減少することで、免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強できると考えました。その結果、抗PD-1抗体あるいはナノ粒子の単剤群と比較して、両者の併用群により高い治療効果が認められ、抗炎症薬搭載ナノ粒子によって免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を増強できることを見出しました(図4)。

## **研究の意義**

従来のがん治療における薬物送達戦略は殺細胞効果を持った「抗がん剤」を「がん細胞」へと送達し、効率よくがん細胞を排除する戦略が多く研究されています。一方で、本戦略は細胞傷害性を持たない「抗炎症薬」を利用して治療効果を実現できる点で既存の研究とは一線を画しており、化学療法の観点からも有用性が高いと考えられます。また、本戦略はMDSCの誘導能が高いがん種で治療効果が発揮できることが判明しているため、血中のMDSC量などが治療効果を予想する指標(バイオマーカー)になり得ると考えられ、個別化医療へと応用を広げることが可能です。さらには、近年問題視されている免疫チェックポイント阻害剤の奏効率を克服する可能性も見出していることから、がん患者に対して新たな選択肢を提示できると期待されます。

## **【謝辞】**

本研究は、(国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業科学研究費助成事業 JPMJCR17H1)、日本学術振興会科学研究費助成事業(JP19K22948、JP20H00657、JP21K18320)等の研究費支援を受けて実施されました。

説明図

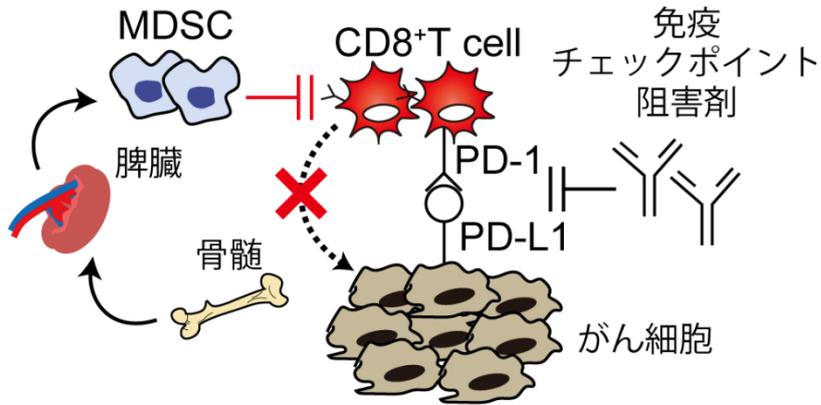


図 1 MDSC の組織間クロストークによる免疫抑制の概略図

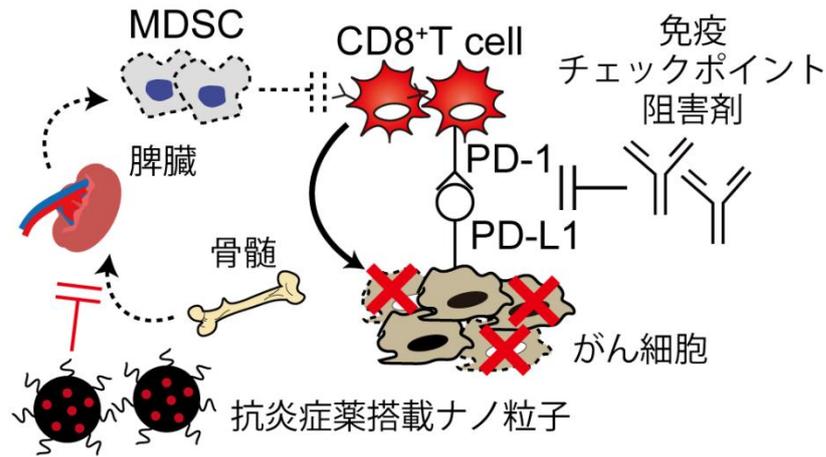


図 2 Riset 療法の概略図

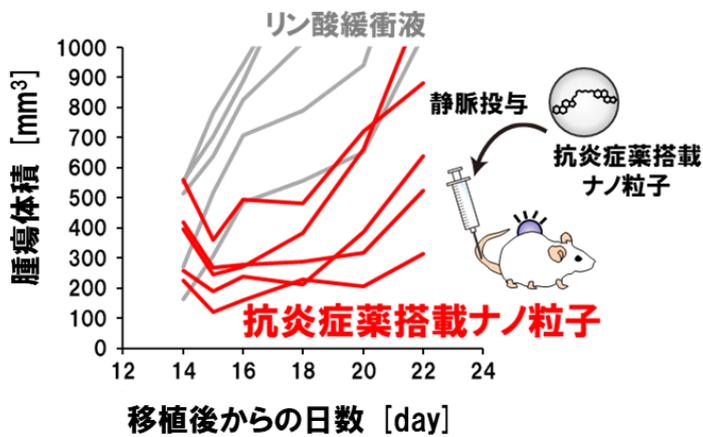


図 3 抗炎症薬搭載ナノ粒子の治療効果

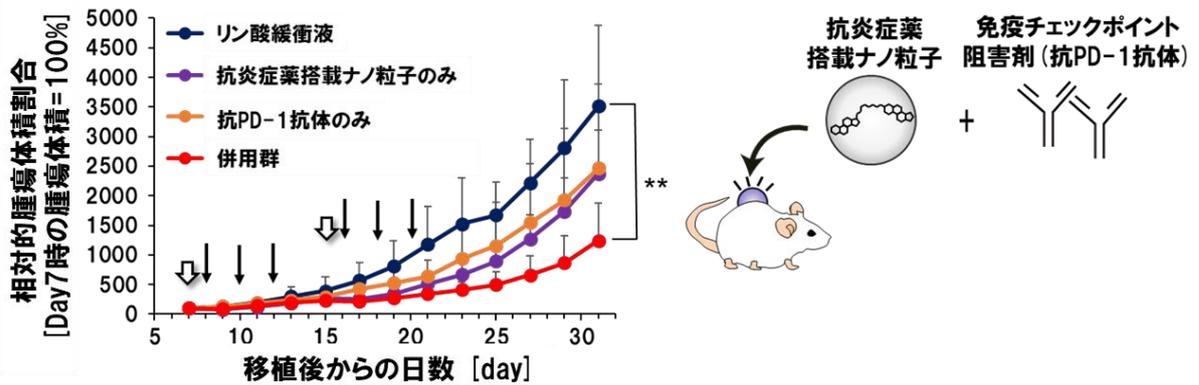


図 4 免疫チェックポイント阻害剤と併用した際の治療効果

【用語説明】

注1) 奏効率

がんに対する治療法の治療効果があらわれた割合、またはあらわれる割合。

注2) 免疫チェックポイント阻害剤

細胞傷害性の T 細胞やその他免疫細胞、もしくは非免疫細胞に免疫細胞の機能を抑制する免疫チェックポイント分子を阻害する抗体治療薬。

注3) 骨髄由来抑制細胞(MDSC)

骨髄の未成熟な単球から分化する免疫抑制細胞の一種。細胞の形態によって顆粒球形 MDSC と単球系 MDSC の二種類に分類され、それぞれメカニズムが異なるものの、免疫細胞を抑制する機能を発揮する。炎症部位の骨髄や脾臓から炎症部位へと遊走され、免疫反応を制御しているが、がんにおいては、抗腫瘍免疫を担う細胞傷害性の T 細胞を抑制し、がんの成長や増悪を促進する一面も持つ。

注4) MDSC の組織間クロストーク

本研究におけるクロストークとは、骨髄、脾臓、腫瘍組織における MDSC の遊走サイクルを意味しており、MDSC が組織間を循環することによって抗腫瘍免疫に対して全身性の抑制環境が形成される。

注5) 貪食細胞

生体内に侵入した病原体や老化した細胞などを貪食し、異物や不要な細胞を排除する細胞。主に肝臓や脾臓に多く存在する。ナノ粒子製剤は主に貪食細胞に取り込まれることが多い。

注6) PD-1/PD-L1 抗体

T 細胞上に発現する programmed death-1 (PD-1)分子とがん細胞の programmed death ligand-1 (PD-L1)分子との相互作用による抗腫瘍免疫の抑制を解除する抗体治療薬

注7) ケモカイン

特定の免疫細胞に作用することで遊走を活性化させるたんぱく質の総称。炎症部位で大量に産生されることによって、単球や MDSC が炎症部位へと遊走される。

注8) 疲弊 T 細胞

体内で慢性的に活性化し続けることによって増殖能や細胞傷害能が抑制された T 細胞を指す。がんにおいてはがん細胞やその他免疫抑制細胞との相互作用によって T 細胞上に PD-1 を始めとする抑制分子が発現し、機能不全状態に陥る。

【発表論文】

雑誌名:Small

論文タイトル:Reactivation of anti-cancer immunity by resetting inter-organ crosstalk in immune-suppressive cells with a nano-particulated anti-inflammatory drug

(日本語訳:抗炎症薬搭載ナノ粒子による免疫抑制細胞の臓器間クロストークの阻害を介した抗腫瘍免疫の再活性化)

著者:Mizuki Doi, Hiroki Tanaka, Takara Ohoto, Naoya Miura, Yu Sakurai, Hiroto Hatakeyama and Hidetaka Akita

DOI:<https://www.doi.org/10.1002/sml.202205131>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 秋田 英万 (あきた ひでたか)

電話 022-795-6831

E-mail [hidetaka.akita.a4@tohoku.ac.jp](mailto:hidetaka.akita.a4@tohoku.ac.jp)

千葉大学大学院薬学研究院

助教 田中 浩揮 (たなか ひろき)

電話 043-226-2894

E-mail [hiroki\\_tanaka8922@chiba-u.jp](mailto:hiroki_tanaka8922@chiba-u.jp)

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

電話 022-795-6801

E-mail [ph-som@grp.tohoku.ac.jp](mailto:ph-som@grp.tohoku.ac.jp)

千葉大学広報室

電話 043-290-2018

E-mail [koho-press@chiba-u.jp](mailto:koho-press@chiba-u.jp)