

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01399

研究課題名(和文)がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正を同時に実現するがんワクチンの開発

研究課題名(英文)Development of cancer vaccine with both specific anti-cancer immunity stimulation and immunosuppression break

研究代表者

王 秀鵬 (Wang, Xiupeng)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号：70598789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：がん抗原に特異的な抗腫瘍免疫の誘導を最適化するために、組成・構造・形態・サイズのナノ粒子の制御を行った。合成した粒子の物理化学特性、in vitro及びin vivoでの抗がん免疫活性を評価し、がんワクチン候補材料の探索を行った。ナノ粒子組成・構造・形態・サイズの制御により、アジュバントの抗がん免疫活性化能の制御が可能になった。メソポーラスシリカと抗CTLA4抗体の併用は、投与局所に抗原提示細胞の蓄積を増加させ、脾臓でのCTLA4+ T細胞の発現を減少及びIFN + T細胞の発現を増強させ、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正を同時に実現できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がんワクチンアジュバントの構造、形態、サイズを最適化し、がんワクチンアジュバントに組み合わせる免疫チェックポイント阻害剤やがん抗原や免疫刺激物質を最適化することで、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正を同時に実現できることを示した。研究成果はがん免疫治療技術を飛躍的に向上させるものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：To optimize the tumor-specific anti-tumor immune response, several nanoparticles with different composition, structure, morphology and size were synthesized. The physicochemical properties, in vitro immunogenic activity and in vivo immunogenic activity were studied. The results showed that the immunogenic activity of the nanoparticles can be controlled by their composition, structure, morphology and size. The combination of mesoporous silica and anti-CTLA4 antibody, increased antigen-presenting cell accumulation at injection site, decreased CTLA4+ expression and increased IFN + expression in T cells of mice, inhibited both treated and untreated tumor growth, indicating the combination of mesoporous silica and anti-CTLA4 antibody not only broke immunosuppression but also stimulated specific anti-cancer immunity.

研究分野：生体材料

キーワード：抗がん免疫 メソポーラスシリカ がんワクチン アジュバント

1. 研究開始当初の背景

がんワクチンや免疫チェックポイント阻害剤では、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の刺激または免疫抑制の是正のいずれか一方のみに重点が置かれ、それらの両方を発揮させる研究は少ない。

免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-L1 抗体や抗 CTLA-4 抗体）が免疫抑制を是正して、がんの治療効果を高めることがわかってきた。しかし免疫チェックポイント阻害剤は (i) がん抗原特異的抗腫瘍免疫を刺激できず、(ii) T 細胞浸潤がない腫瘍には効果が低く、(iii) 費用が高額で、(iv) 全身に大量に投与される場合致命的な副作用リスクがある。

一方、我々は、酸化ケイ素である球状中空メソポーラスシリカナノ粒子が、がん抗原とともに投与するだけでがん抗原特異的抗腫瘍免疫を誘導できることを初めて実証した (Angewandte Chemie 2016, Small 2016)。しかしがんワクチンは抗腫瘍免疫の増強が重視され、免疫抑制の是正が軽視されてきたため、臨床での有効性は不十分とされてきた。

従って、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正を同時に且つ効果的に実現する新規がんワクチンはがん免疫治療技術を飛躍的に向上させるものと期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、がんワクチンアジュバントの構造、形態、サイズを最適化し、がんワクチンアジュバントに組み合わせる免疫チェックポイント阻害剤やがん抗原や免疫刺激物質を最適化することで、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正を同時に且つ効果的に実現するがんワクチンの開発を目指す。

3. 研究の方法

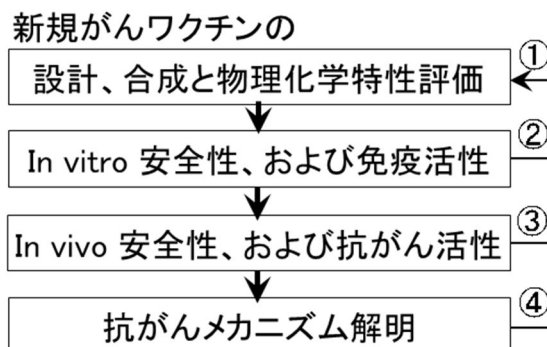


図1 研究概要

3.1 がんワクチンアジュバント合成と物理化学特性評価

組成・構造・形態・サイズが制御できるがんワクチンアジュバントを合成し、その物理化学特性を X 線回折装置、透過型電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡、ゼータ電位測定装置等により評価した。担持物質の徐放特性と担持量を分光光度計等により評価した。

3.2 がんワクチンアジュバントの in vitro 評価

抗原提示細胞(マウス骨髄由来樹状細胞等)を用いて、in vitro での安全性、および免疫活性試験を実施した。新規がんワクチンの細胞毒性は、市販の Cell Counting Kit-8 等の方法で評価した。新規がんワクチンの in vitro 免疫活性は、サイトカイン産生量を ELISA 法で定量し評価した。

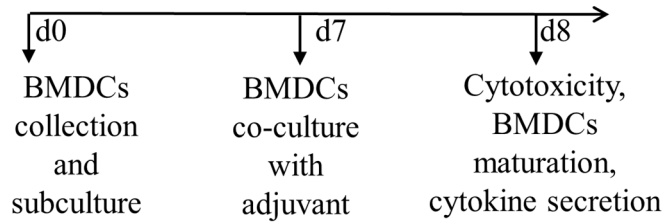


図2 がんワクチンアジュバントの in vitro 評価

3.3 がんワクチンアジュバントの in vivo 評価

複数の担がんマウスモデルを使用して、がんワクチンと免疫チェックポイント阻害剤を投与したマウスの腫瘍成長抑制効果を評価した。マウスモデルを使用して、がんワクチンの in vivo 安全性を評価した。

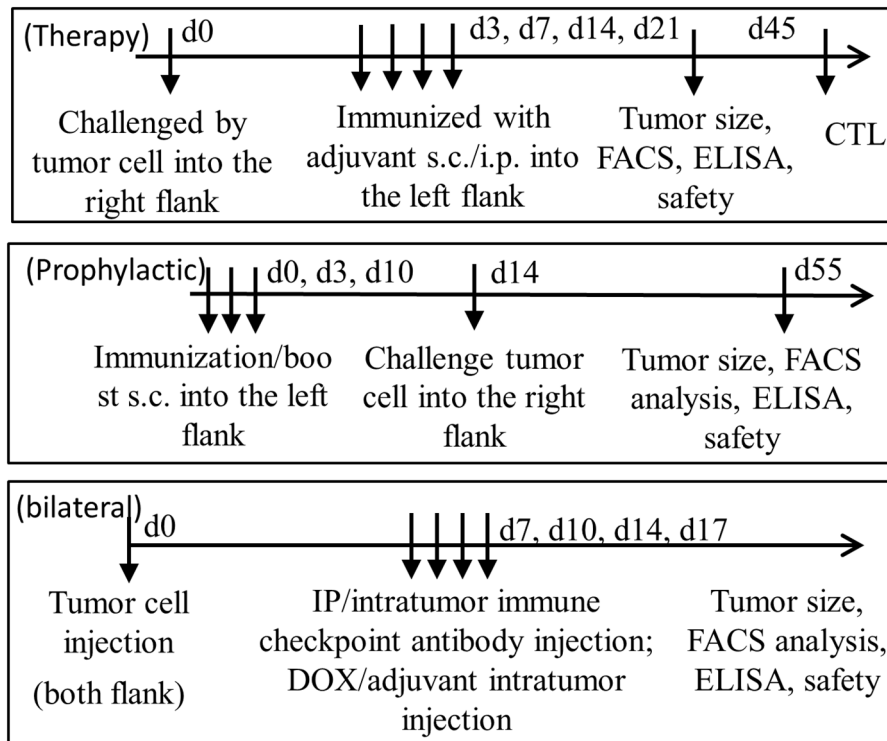


図3 がんワクチンアジュバントの in vivo 評価

3.4 がん抗原特異的抗腫瘍免疫と免疫抑制の解除

脾臓、癌などのサイトカインを ELISA キットによって定量した。がんワクチンを投与したマウスの脾臓、リンパ節、投与部位などでの抗がん免疫に関連する細胞集団のフローサイトメトリー解析を行った。免疫細胞とがん細胞を共培養し、がんワクチンのがん抗原特異的抗腫瘍免疫を評価した。

4 . 研究成果

4.1 がんワクチンアジュバントの最適化

4.1.1 金属イオン (Ca, Mg, Zn) をドーピングしたメソポーラスシリカを合成した (MS-Ca, MS-Mg, MS-Zn)。金属イオン (Ca, Mg, Zn) ドーピングは、メソポーラスシリカのサイズと形態に明らかな影響を与えなかった。メソポーラスシリカの抗がん免疫効果を保ったまま、金属イオンのドーピングにより生体内の分解性を促進した。

4.1.2 シリコンドープヒドロキシアパタイトナノロッド (Si/P モル比 0~0.65) を合成し、免疫アジュバントとして評価した。シリコンドープングにより、ヒドロキシアパタイトナノロッドのサイズが減少した。シリコンドープングは、Th1 および Th2 サイトカイン分泌の両方を増加させ、シリコンドープヒドロキシアパタイトナノロッドは免疫アジュバントとして有望であることを示した。

4.1.3 p-トルエンスルホン酸ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、トリエタノールアミン、テトラエトキシシラン等を使用して、35nm までの細孔を有するメソポーラスシリカナノ球を合成した。これらのメソポーラスシリカナノ球は、細孔構造がないシリカナノ球により、優れた抗がん免疫活性を示した。さらに、メソポーラスシリカに Poly I:C を吸着させると、Poly I:C の抗がん免疫効果を維持したまま、動物実験で Poly I:C の用量を 1/4 まで減らせることが確認された。

4.1.4 形態および組成が制御可能なメソポーラスシリカ-酸化亜鉛マイクロゼットを合成した。抗がん剤および Poly I:C を担持したメソポーラスシリカ-酸化亜鉛マイクロゼットは、移植された腫瘍増殖を阻害するだけでなく、腫瘍転移を抑制できることを示した。

4.2 がんワクチンアジュバントや免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせ

4.2.1 薄い殻中空メソポーラスシリカナノスフェアを合成した。抗 CTLA4 抗体の腹腔内投与と組み合わせ、DOX を担持したメソポーラスシリカナノスフェアの腫瘍内注射を行った。対照群はメソポーラスシリカナノスフェア無しの群で、全てのマウスの抗 CTLA4 抗体の投与量は 200ug/mouse であった。メソポーラスシリカナノスフェアを使用した群はメソポーラスシリカナノスフェアを使用しなかった群に対して、移植された腫瘍増殖を阻害するだけでなく、未治療の遠隔腫瘍を抑制できた。メソポーラスシリカナノスフェアとの併用は、投与局所にマクロファージ、樹状細胞などの蓄積を増加させ、脾臓での CTLA4⁺ T 細胞の発現を減少及び IFN⁺ T 細胞の発現を増強させ、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正を同時に実現できることを示した。

4.2.2 メソポーラスシリカと免疫チェックポイント阻害剤及びがん抗原を混合し、メソポーラスシリカの優れた吸着能を利用して、免疫チェックポイント阻害剤及びがん抗原をメソポーラスシリカに担持した。メソポーラスシリカの Th1 抗がん免疫刺激作用を利用し、メソポーラスシリカと免疫チェックポイント阻害剤及びがん抗原の複合することにより、がん抗原特異的抗腫瘍免疫の増強と免疫抑制の是正の相乗効果が見られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Pang Shumin, Li Xia, Wu Dongwei, Li Hong, Wang Xiupeng	4. 巻 177
2. 論文標題 Tuning inflammation response via adjusting microstructure of hydroxyapatite and biomolecules modification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 496 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.02.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Qian Guowen, Wang Xiupeng, Li Xia, Ito Atsuo, Sogo Yu, Ye Jiandong	4. 巻 55
2. 論文標題 An immuno-potentiating vehicle made of mesoporous silica-zinc oxide micro-rosettes with enhanced doxorubicin loading for combined chemoimmunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 961 ~ 964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1039/c8cc09044k	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wang Xiupeng, Ihara Shu, Li Xia, Ito Atsuo, Sogo Yu, Watanabe Yohei, Tsuji Noriko M., Yamazaki Atsushi	4. 巻 174
2. 論文標題 Si-doping increases the adjuvant activity of hydroxyapatite nanorods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 300 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.11.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Li Xia, Wang Xiupeng, Ito Atsuo	4. 巻 47
2. 論文標題 Tailoring inorganic nanoadjuvants towards next-generation vaccines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Society Reviews	6. 最初と最後の頁 4954 ~ 4980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CS00028J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Xiupeng, Li Xia, Ito Atsuo, Sogo Yu, Watanabe Yohei, Hashimoto Kaoru, Yamazaki Atsushi, Ohno Tadao, Tsuji Noriko M.	4. 巻 54
2. 論文標題 Synergistic effects of stellated fibrous mesoporous silica and synthetic dsRNA analogues for cancer immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1057 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC08222C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Xiupeng, Li Xia, Ito Atsuo, Sogo Yu, Watanabe Yohei, Tsuji Noriko M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Hollow ZnO Nanospheres Enhance Anticancer Immunity by Promoting CD4+ and CD8+ T Cell Populations In Vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 1701816 ~ 1701816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/smll.201701816	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Xiupeng, Li Xia, Ito Atsuo, Sogo Yu, Watanabe Yohei, Tsuji Noriko M., Ohno Tadao	4. 巻 9
2. 論文標題 Biodegradable Metal Ion-Doped Mesoporous Silica Nanospheres Stimulate Anticancer Th1 Immune Response in Vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 43538 ~ 43544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1021/acsmami.7b16118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Xiupeng, Li Xia, Ito Atsuo, Sogo Yu, Watanabe Yohei, Hashimoto Kaoru, Yamazaki Atsushi, Ohno Tadao, Tsuji Noriko M.	4. 巻 54
2. 論文標題 Synergistic effects of stellated fibrous mesoporous silica and synthetic dsRNA analogues for cancer immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1057 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC08222C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Xia, Shenashen Mohamed A., Wang Xiupeng, Ito Atsuo, Taniguchi Akiyoshi, El-Safty Sherif A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Hierarchically porous, and Cu- and Zn-containing -AlOOH mesostrands as adjuvants for cancer immunotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41598-017-12446-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Li Xia, Shenashen Mohamed A., Wang Xiupeng, Ito Atsuo, Taniguchi Akiyoshi, El-Safty Sherif A.	4. 巻 2
2. 論文標題 Mesoporous Caged- -AlOOH-Double-Stranded RNA Analog Complexes for Cancer Immunotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Advanced Biosystems	6. 最初と最後の頁 1700114 ~ 1700114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.201700114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Xia, Wang Xiupeng, Ito Atsuo	4. 巻 in print
2. 論文標題 An MRI-visible immunoadjuvant based on hollow Gd2O3 nanospheres for cancer immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 in print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1039/d0cc03568h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件(うち招待講演 3件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 王 秀鵬
2. 発表標題 Tailoring Inorganic Adjuvants towards Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 Regenerative Medicine and Stem Cells 2018 (RMSC-2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年 ~ 2019年

1. 発表者名 王 秀鵬、李 霞、伊藤 敦夫
2. 発表標題 Tailoring Structure of Inorganic Adjuvants towards Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2019年年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 王 秀鵬、李 霞、伊藤 敦夫
2. 発表標題 Tailoring Composition of Inorganic Adjuvants towards Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2019年年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 橋本 薫、王 秀鵬、安永 菜由、山崎淳司、伊藤 敦夫
2. 発表標題 免疫原性細胞死を活用するためのがん光熱免疫療法用メソポーラスシリカアジュバン
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 十河 友、伊原秀、王 秀鵬、辻 典子、吉行和子、伊藤 敦夫、山崎淳司
2. 発表標題 ケイ酸イオン含有アパタイトを利用した免疫アジュバント
3. 学会等名 平成30年度四国オープンイノベーションワークショップ
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 王 秀鵬、李 霞、吉行 和子、渡邊 要平、十河 友、Tadao Ohno、辻 典子、伊藤 敦夫
2. 発表標題 Comprehensive Mechanism Analysis of Mesoporous Silica Nanoparticle Induced Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 王 秀鵬、李 霞、辻 典子、伊藤 敦夫、十河 友
2. 発表標題 Hollow Mesoporous Silica Adjuvant Stimulated Th1 and Immune Memory against Tumor
3. 学会等名 The Tenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 李 霞、王 秀鵬、Zhang Jun、伊藤 敦夫、Yoshio Bando、Dmitri Golber
2. 発表標題 Inorganic nanoporous materials for cancer therapy
3. 学会等名 The 3rd International Symposium on Advanced Inorganic Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 王 秀鵬、伊藤 敦夫、李 霞、十河 友
2. 発表標題 INORGANIC PARTICLE-BASED ADJUVANTS SYNTHESIS AND APPLICATION IN CANCER IMMUNOTHERAPY
3. 学会等名 Biomaterials International 2017 conference (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 伊藤 敦夫、王 秀鵬、十河 友、辻 典子
2. 発表標題 Ceramic adjuvants for cancer immunotherapy
3. 学会等名 The 2nd Asian Symposium on Biofunctional Materials and Regenerative Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 十河 友、伊原秀、王 秀鵬、辻 典子、吉行和子、伊藤 敦夫、山崎淳司
2. 発表標題 Fabrication of immunoadjuvant with silicate-containing apatite
3. 学会等名 The Tenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 王 秀鵬、李 霞、渡邉 要平、伊藤 敦夫、十河 友、辻 典子
2. 発表標題 Mesoporous Silica Spheres for Cancer Immunoadjuvant
3. 学会等名 第17回 産総研・産技連LS-BT合同発表会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 王 秀鵬、李 霞、渡邉 要平、伊藤 敦夫、十河 友、辻 典子
2. 発表標題 Metal Doped Mesoporous Silica Nanospheres with Good Biodegradability and Anti-cancer Immune Response
3. 学会等名 第17回 産総研・産技連LS-BT合同発表会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 十河 友、伊原秀、王 秀鵬、辻 典子、吉行和 子、伊藤 敦夫、山崎淳司
2. 発表標題 アパタイトを利用した免疫アジュバント
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 橋本 薫、王 秀鵬、十河 友、山崎淳司、伊藤 敦夫
2. 発表標題 がん光熱療法用ナノ材料の合成
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2018
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 李 霞、王 秀鵬、渡邊 要平、伊藤 敦夫、十河 友、辻 典子
2. 発表標題 Synergistic effects of MS and poly ionic for cancer immunotherapy
3. 学会等名 第17回 産総研・産技連LS-BT合同発表会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 霞、王 秀鵬、渡邊 要平、伊藤 敦夫、十河 友、辻 典子
2. 発表標題 Hollow ZnO Nanospheres for Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 第17回 産総研・産技連LS-BT合同発表会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 古園 勉、岡田正弘（がん免疫療法用無機ナノ粒子アジュバント，伊藤 敦夫、王 秀鵬）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 176
3. 書名 ヴィジュアルでわかるバイオマテリアル 改訂第3版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	伊藤 敦夫 (Ito Atsuo) (30356480)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究 グループ長 (82626)	