

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：82108

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20517

研究課題名（和文）低温自己組織化によるがん治療ナノワクチンの開発

研究課題名（英文）Development of therapeutic cancer nanovaccine by low-temperature self-assembly

研究代表者

李霞 (Li, Xia)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・高分子・バイオ材料研究センター・主任研究員

研究者番号：50750684

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、低温自己組織化により、細胞性免疫を賦活できる鉄ベースの金属有機構造体に、免疫関連生体分子をナノスケールで均一かつ高効率的に封入することで、がん治療ナノワクチンを開発した。生体に投与された後、ナノワクチンの各成分が、同一の抗原提示細胞によって貪食され、より効果的に抗原提示細胞の活性化及びがん抗原特異的抗腫瘍免疫を誘導することで、高い奏効率を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の自己組織化がんワクチンは、免疫賦活作用をもつ安価な鉄ベースの金属有機構造体に、免疫関連生体分子を均一かつ高効率的に封入することで、各成分を同一の抗原提示細胞に送達し、相乗効果を生み出すことで、免疫関連生体分子の軽減及びがんワクチン奏効率の向上につながる。従来のがんワクチンよりも合成の容易さ、免疫関連生体分子の担持効率、安定性において格段に優れており、次世代がん治療ワクチンの研究・開発に資するため、実用的・学術的波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, therapeutic cancer nanovaccines were developed through low-temperature self-assembly by uniformly and highly efficiently encapsulating immune-related biomolecules at the nanoscale into an iron-based metal-organic platform. After being administered into tumor-bearing mice, the nanovaccines can effectively activate the antigen-presenting cells, induce tumor antigen-specific anti-tumor immunity, and inhibit tumor growth.

研究分野：がん免疫療法

キーワード：自己組織化 がん治療 ナノワクチン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がん免疫療法が国内外で急速に進み、手術、化学療法、放射線治療に続く第4の治療法として脚光を浴びている。がん免疫療法には、免疫チェックポイント阻害剤やがんワクチンなどが含まれる。免疫システムが車を目的の場所まで動かすのを制御するとすれば、免疫チェックポイント阻害剤はブレーキを解除し、がんワクチンはアクセルを踏むようなものである。免疫チェックポイント阻害剤が機能するための前提条件として、腫瘍部位に多くの免疫細胞が存在するため、その奏効率は単剤で10~40%にとどまっている^{1,2}。そのため、がん抗原特異的細胞性免疫を誘導するがんワクチン療法が、免疫チェックポイント阻害剤の不足を補うことが期待されている。

がんワクチンは、がん抗原(免疫系ががん細胞を認識する際の目印)とアジュバントなどの部分で構成されている。アジュバントはがん抗原に対する免疫応答を増強させることができる物質である。アジュバントの適切な選択は、がん抗原の投与量を効果的に減らし、がん抗原の免疫原性を高め、がん抗原に対する免疫応答を望ましいタイプに誘導し、抗腫瘍免疫の有効性を高めることができる。生体材料を使用してがん抗原とアジュバントの共送達は、強力な抗腫瘍免疫を誘導し、効果的で低コストのがんワクチンを開発すると期待される^{1,2}。過去数十年にわたる多大な努力にもかかわらず、簡便で迅速かつ低コストを兼ね備えた効果的ながん治療ワクチンの調製技術はまだ実現していない。

2. 研究の目的

本研究は、自己組織化により、細胞性免疫を賦活できる鉄ベースの金属有機構造体材料に、免疫関連生体分子(がん抗原、免疫刺激分子等)を同時にナノスケールで均一かつ高効率的に封入することで、がん治療ナノワクチンの開発を目指す。生体に投与された後、ナノワクチンの各成分が、同一の抗原提示細胞によって貪食され、より効果的に抗原提示細胞の活性化及びがん抗原特異的抗腫瘍免疫を誘導することで、高い奏効率の実現が期待される。

3. 研究の方法

(1) 合成条件と材料/がんワクチンの物理化学的特性

反応物濃度、合成温度、反応時間等を制御することにより、材料/がんワクチンのサイズ、構造、分散性、免疫関連生体分子の封入効率及び放出特性を評価する。

(2) In vitro で免疫関連生体分子の送達及び免疫活性の評価

がんワクチンを抗原提示細胞の培養系に添加し、抗原提示細胞への取り込み、交差提示効果、サイトカイン産生量(TNF-、IFN-等)を共焦点レーザー走査顕微鏡、フローサイトメトリー解析、酵素結合免疫吸着測定法等で評価する。

(3) In vivo で抗腫瘍免疫効果の評価及び作用機序の解明

腫瘍細胞をマウスの背部皮下に播種し、担がんモデルマウスを作製する。3~14日後、がんワクチンを反対側の背部皮下に3回投与する。その後、マウスの生存率、遠隔腫瘍の抑制効果などを指標として抗腫瘍効果を評価する。

4. 研究成果

(1) 鉄ベースの金属有機構造体材料に基づくがんワクチンのワンポット合成

本研究では、Fe³⁺イオンとフマル酸リガンド間の配位相互作用に基づいて、モデルがん抗原または自己腫瘍抗原を利用してワンポット合成経路でがんワクチンを開発した。ここでは、鉄ベースの金属有機構造体材料は、80%を超える高い効率でがん抗原を担持し、がん抗原の送達システムとアジュバントの両方として機能する。合成パラメータを調整することにより、得られたがんワクチンは、長さ約0.8µm(ML)のマイクロスケールのロッド状の形態から、サイズが約50~80nm(MS)のナノスケールの形態まで制御できた(図1)。抗原提示細胞と共培養すると、ナノスケールのがんワクチンは、マイクロスケールのものよりも抗原提示細胞への取り込みとTh1サイトカインの分泌をより効果的に促進した(図2)。ナノスケールがんワクチンは、マイクロスケールがんワクチンや腫瘍抗原のみに比べて、高い抗腫瘍免疫機能を示した(図3)³。

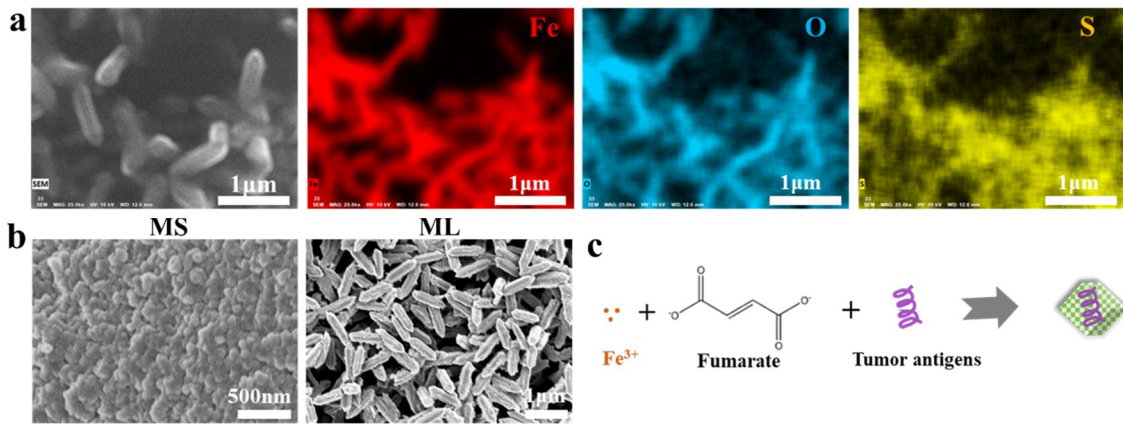


図 1. がんワクチンの物理化学的特性。(a) EDX マッピング分析。Fe、O、S 元素の均一な分布は、がん抗原 OVA が金属有機構造体材料に均一に埋め込まれていることが示された。(b) がんワクチンの SEM 画像。(c) がんワクチンの合成の概略図。文献 3 より許可を得て転載。

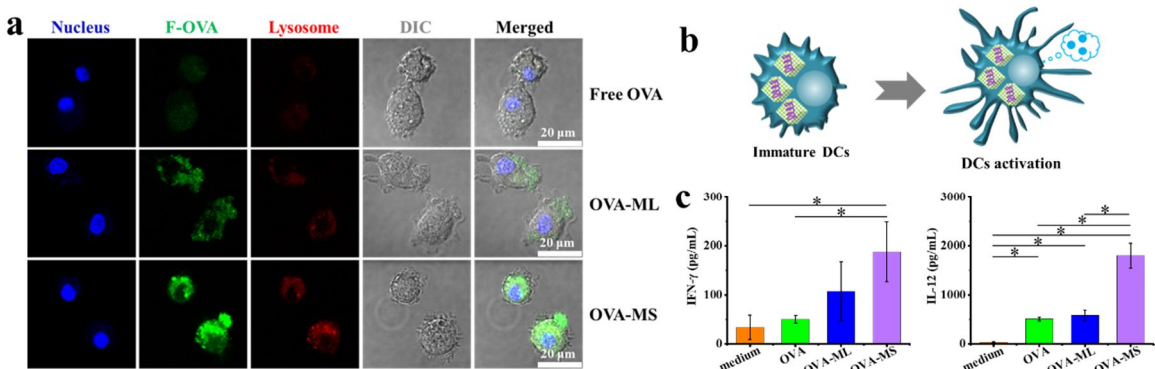


図 2. がんワクチンは、in vitro で抗原提示細胞への取り込みと活性化を促進する。(a) 共焦点レーザー走査顕微鏡画像。(b) 抗原提示細胞への取り込みと活性化の模式図。(c) サイトカインの定量分析 (n=3、*p<0.05)。文献 3 より許可を得て転載。

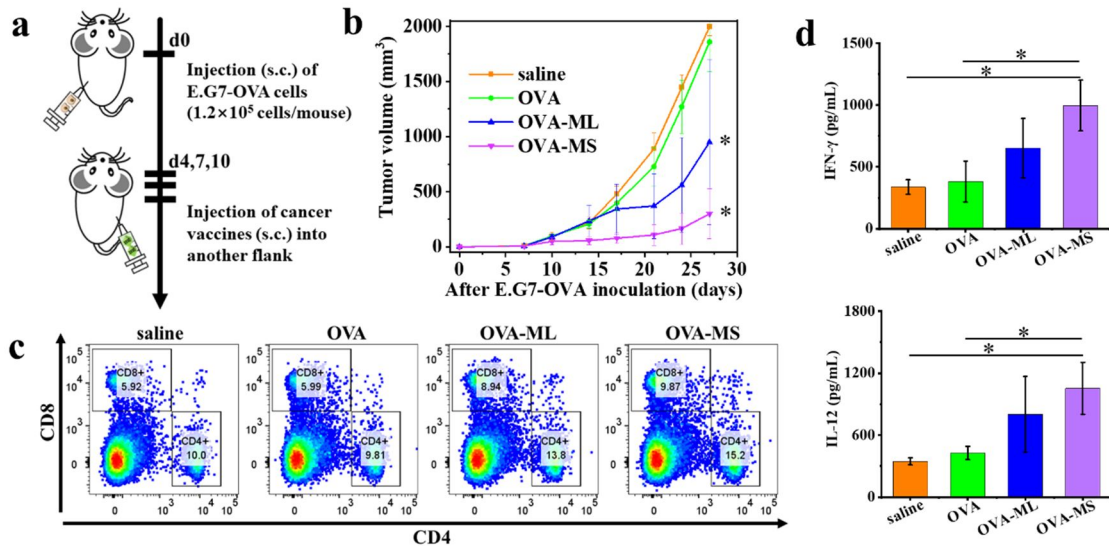


図 3. リンパ腫マウスモデルにおける抗腫瘍効果。(a) 抗腫瘍実験の流れ。(b) 腫瘍増殖曲線 (n=5、*p<0.05)。(c) 脾臓中の CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞の数。(d) 脾臓中のサイトカインの定量分析 (n=3、*p<0.05)。文献 3 より許可を得て転載。

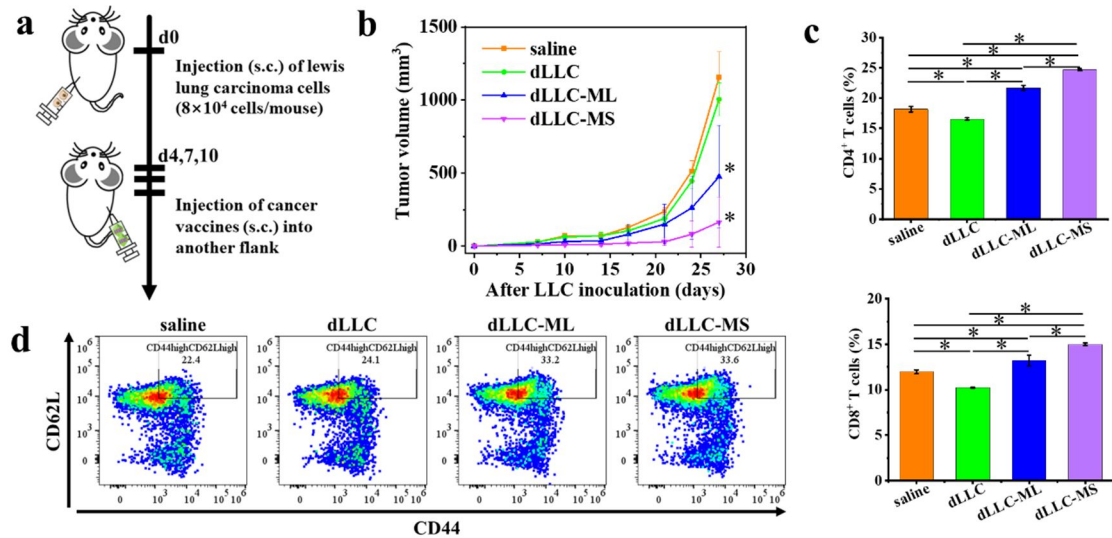


図 4. 肺癌マウスモデルにおける抗腫瘍効果。(a) 抗腫瘍実験の流れ。(b) 腫瘍増殖曲線 (n=4、*p<0.05)。(c) 脾臓の CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞の定量分析 (n=4、*p<0.05)。(d) 脾臓の CD4⁺ T 細胞における CD44^{high}CD62L^{high} の数。文献 3 より許可を得て転載。

(2) がんワクチンにおける金属有機構造体材料と免疫刺激核酸分子の相乗効果

メチル化されていないシトシン-リン酸-グアノシン (CpG) モチーフを含むオリゴデオキシヌクレオチド (ODN) は、免疫細胞上の Toll 様受容体 9 によって容易に認識され、Th1 偏向免疫環境を誘導し、がんワクチンのアジュバントとして期待される。しかし、遊離 CpG ODN は、半減期が短い (60 分未満) 体内から容易に排出される、免疫細胞による取り込み効率が低いなどの理由から、抗腫瘍効果は限られている。本研究では、グリーンプロセスで合成されたアミノリッチ鉄ベースの金属有機構造体材料 (FN) 材料に、モデルがん抗原または自己腫瘍抗原とグアニン四重鎖構造を持つ CpG ODN 核酸分子を同時に担持し、がんワクチンを開発した。FN 材料と CpG ODN 免疫刺激核酸分子は相乗効果を生み出し、がん抗原の免疫原性を高め、リンパ腫マウスモデルと肺癌マウスモデルで、高い抗腫瘍免疫機能を示した⁴。

References

- Li, X, Yamazaki, T, Ebara, M, Shirahata, N, Hanagata, N. Nanoengineered coordination polymers boost cancer immunotherapy. *Mater Today* **67**, 127-150 (2023).
- Li, X, Yamazaki, T, Ebara, M, Shirahata, N, Hanagata, N. Rational design of adjuvants boosts cancer vaccines. *chapter 5, PMBTS: Cancer Immunotherapy*, DOI: 101016/bspmbs202403001, (2024).
- Li, X, Hattori, S, Ebara, M, Shirahata, N, Hanagata, N. A facile approach to preparing personalized cancer vaccines using iron-based metal organic framework. *Front Immunol* **14**, 1328379 (2024).
- Li, X, Ebara, M, Shirahata, N, Yamazaki, T, Hanagata, N. Synergistic effects of metal-organic nanoplatform and guanine quadruplex-based CpG oligodeoxynucleotides in therapeutic cancer vaccines with different tumor antigens. *Vaccines* **12**, 649 (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Xia LI, Tomohiko Yamazaki, Mitsuhiro Ebara, Naoto Shirahata, Nobutaka Hanagata | 4. 巻 67 |
| 2. 論文標題 Nanoengineered coordination polymers boost cancer immunotherapy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Materials Today | 6. 最初と最後の頁 127 ~ 150 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mattod.2023.06.001 | 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 Xia LI, Shinya Hattori, Mitsuhiro Ebara, Naoto Shirahata, Nobutaka Hanagata | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 A facile approach to preparing personalized cancer vaccines using iron-based metal organic framework | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 1328379 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1328379 | 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 Xia LI, Mitsuhiro Ebara, Naoto Shirahata, Tomohiko Yamazaki, Nobutaka Hanagata | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Synergistic effects of metal-organic nanoplatfrom and guanine quadruplex-based CpG oligodeoxynucleotides in therapeutic cancer vaccines with different tumor antigens | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Vaccines | 6. 最初と最後の頁 649 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vaccines12060649 | 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 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件/うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Xia LI |
| 2. 発表標題 Tailoring porous biomaterials for cancer therapy |
| 3. 学会等名 International Conference on Frontier Materials 2022（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Xia LI |
| 2. 発表標題 Nanoengineering design of iron-based coordination polymers for cancer immunotherapy |
| 3. 学会等名 Tsukuba Biomedical Engineering Forum 2024 (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Xia LI |
| 2. 発表標題 Nanoengineered biomaterials boost cancer immunotherapy |
| 3. 学会等名 Nano Material and Biomedicine Workshop 2024 (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Xia LI, Tomohiko Yamazaki, Mitsuhiro Ebara, Naoto Shirahata, Nobutaka Hanagata | 4. 発行年 2024年 |
| 2. 出版社 Elsevier | 5. 総ページ数 26 |
| 3. 書名 Chapter 5: Rational design of adjuvants boosts cancer vaccines, PMBTS: Cancer Immunotherapy. | |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |