

2023年5月30日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

リンパ行性がん免疫療法における 抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減を実証

【発表のポイント】

- 免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の投与により間質性肺炎などの免疫関連有害事象（irAEs）を発症する疾患モデルマウスを世界で初めて樹立しました。
- 本モデルマウスはリンパ節に容易に薬物注入が可能なヒトと同等の大きさのリンパ節を有します。
- 本モデルマウスの転移リンパ節に免疫チェックポイント阻害剤を注入し（リンパ行性がん免疫療法^{（注1）}）、高い抗腫瘍効果と副作用の抑制効果を実証しました。
- 本成果は安全性が高く低侵襲のがん治療法の開発に貢献すると期待されます。

【研究概要】

私たちの免疫システムには、自己に対する免疫応答や過剰な免疫反応を抑制するチェックポイント分子を用いて免疫細胞の活動を調節・制御する仕組みがあります。時にがん細胞はこのチェックポイントを利用し、免疫担当細胞からの攻撃を免れることがあります。免疫チェックポイント阻害療法は、チェックポイントをブロックすることで、免疫系が本来持っているがんと戦う力を強化する強力な免疫療法です。しかし、免疫担当細胞ががん細胞以外の正常細胞まで攻撃してしまう重大な副作用（irAE）が課題となっていました。

東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野の小玉哲也教授と同大学院歯学研究科顎顔面口腔腫瘍外科学分野の森士朗非常勤講師らの研究チームは、ICIの投与により間質性肺炎などのirAEを発症する疾患モデルマウスを世界で初めて樹立しました。このモデルマウスはまた、リンパ節に容易に薬物注入が可能なヒトと同等の大きさのリンパ節を有しています。研究チームは、腫瘍が増殖しているリンパ節にICIを注入することで、リンパ節転移や遠隔転移に対して高い抗腫瘍効果とICIの副作用である免疫関連有害事象(irAEs)の抑制効果が得られることを、新たに樹立した疾患モデルを用いて実証しました。

本研究成果は、2023年6月1日 Journal of Experimental and Clinical Cancer Research 誌（電子版）に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

私たちの免疫システムは、自己に対する免疫応答や過剰な免疫反応を抑制する免疫チェックポイント分子を用いて、免疫細胞の活動を調節・制御しています。しかし、がん細胞は時にこのチェックポイントを利用して、免疫担当細胞によるがん細胞に対する攻撃を免れることがあります。免疫チェックポイント阻害療法（ICB）は、がんを直接標的とするのではなく、このチェックポイントをブロックして、免疫系が本来持っているがんと戦う力を強化する強力な免疫療法です。しかし、ICB 治療の効果には個人差があり、また、免疫担当細胞ががん細胞以外の正常細胞を攻撃してしまう重大な副作用をとまなうことがあります。医学的には、これらを免疫関連有害事象（irAEs）と呼びます。

今回の取り組み

東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野の小玉哲也教授と同大学院歯学研究科顎顔面口腔腫瘍外科学分野の森士朗非常勤講師らの研究チームは、これまで、ヒトと同等の大きさのリンパ節を有するリンパ節転移モデルマウスを用いて、リンパ節を介して薬物をリンパネットワークに送達させるリンパ行性薬物送達法(LDDS)を開発してきました。これらのマウスがICI 投与により間質性肺炎などの irAEs を発症することを見出し、世界で初めてICI による irAEs の疾患モデルマウスを樹立しました。

小玉教授らの研究チームは、ICI による抗腫瘍効果を向上させるためには、免疫担当細胞が密集しているリンパ節に ICI を投与することが有効であるという仮説を立てましたが、その際、ICI による irAEs の発症にも対処する必要性を認識しておりました。本研究では、この疾患モデルを用いることにより、LDDS を用いたICI による抗腫瘍効果と irAEs の発症状況を同時に把握することが可能となりました。

研究チームは、実験的にリンパ節転移と遠隔転移を誘発可能な上記疾患モデルマウスに抗CTLA4抗体（免疫チェックポイント阻害剤として広く使用されている）を用いて、この仮説を検証しました。その結果、CTLA4 阻害剤を腫瘍が存在するリンパ節に直接投与することで、リンパ節転移および遠隔転移に対する強力な抗腫瘍反応がみられ、マウスの生存期間が延長されることが確認されました。このがん免疫療法効果は、腫瘍が存在しているリンパ節および脾臓において活性化したT細胞集団のアップレギュレーションによって媒介されました。一方、ICI による間質性肺炎の重症度は、LDDS によるICI 投与群において抑制されていることが確認されました。

今後の展開

「今回の発見は、ICB の有効性を高めつつ、それにとまなう副作用を抑制す

るシンプルな方法を提供するものであり、患者様の治療成績やQOLの向上を低侵襲・低コストで実行できる新しいがん治療に道を拓くものと期待しております」と小玉教授は述べています。

今後、研究チームは、抗腫瘍効果の向上と副作用の軽減のためのリンパネットワークを介したがん治療をさらに検討し、臨床試験での有効性を確認する予定です。

【謝辞】

支援：本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（JP20K20161, JP22K18203 Ariunbuyan Sukhbaatar; JP20H00655, JP21K18319, JP23H00543 小玉哲也）および鈴木謙三記念医科学応用研究財団(Ariunbuyan Sukhbaatar)の支援を受けました。

【用語】

注 1. リンパ行性がん免疫療法

本研究チームが提唱している新たな免疫療法である。リンパ節に免疫チェックポイント阻害剤などの薬剤を投与し、抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減を可能にする。

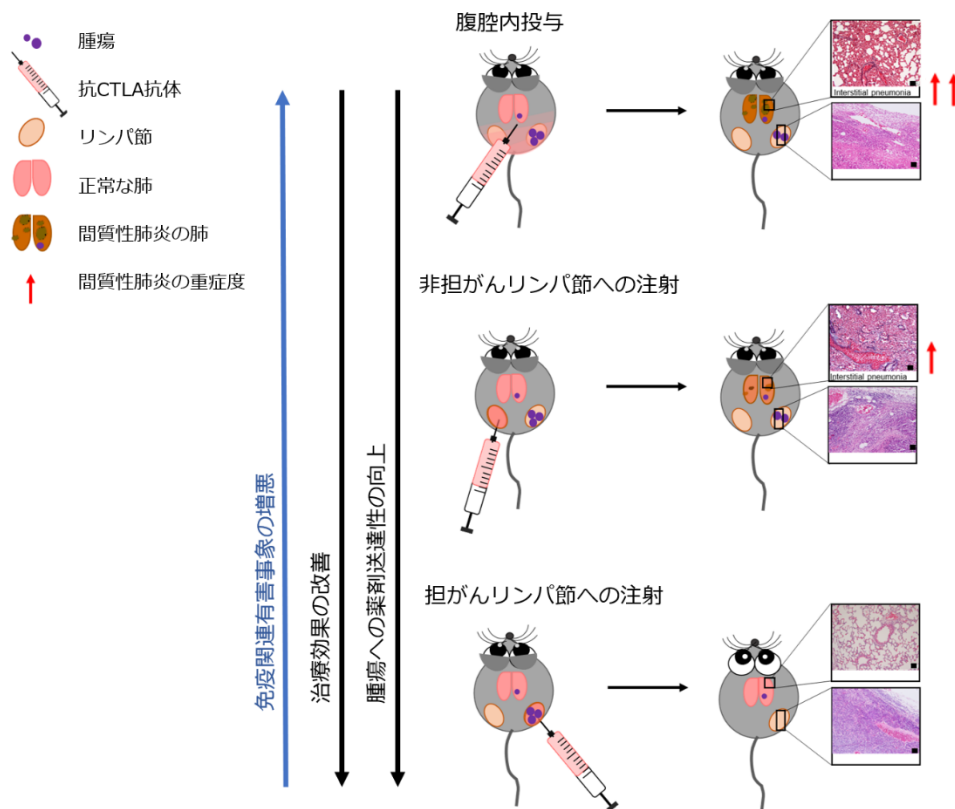


図 1. 転移性リンパ節を標的とした免疫チェックポイント阻害薬（ICB）は強い治療効果を引き出し、ICB 誘発性間質性肺炎を改善させる。

【論文題目】

Title : Metastatic lymph node targeted CTLA4 blockade: a potent intervention for local and distant metastases with minimal ICI-induced pneumonia

Authors: Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, Shiro Mori, Tetsuya Kodama

タイトル : 転移性リンパ節を標的とした CTLA4 遮断 : ICI 誘発肺炎を最小限に抑えた局所および遠隔転移に対する強力な介入法

著者 : Radhika Mishra, Ariunbuyan Sukhbaatar, 森士朗, 小玉哲也*

*責任著者 : 大学院医工学研究科・教授・小玉哲也

雑誌名 : Journal of Experimental and Clinical Cancer Research

DOI : 10.1186/s13046-023-02645-w

【本学研究者情報】

小玉哲也 東北大学大学院医工学研究科 教授

研究者データベース

- ・ 研究室ウェブサイト <https://web.tohoku.ac.jp/kodama/>
- ・ researchmap <https://researchmap.jp/read0184510>

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医工学研究科

腫瘍医工学分野

教授・小玉 哲也（こだま てつや）

電話 : 022-717-7583

Eメール : kodama@tohoku.ac.jp

（取材に関すること）

東北大学大学院医工学研究科

Eメール : bme-pr@grp.tohoku.ac.jp