

平成 26 年度 共同研究報告書

|         |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究課題    |    | 自然免疫受容体リガンドの免疫制御機構解明と次世代がんワクチン開発への応用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 研究区分    |    | 一般共同研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 研究代表者   | 所属 | 医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|         | 氏名 | プロジェクトリーダー・石井健                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 受け入れ教員名 | 氏名 | 北村秀光                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 研究目的    |    | <p>Toll 様受容体 (TLR)などの自然免疫受容体のリガンドはワクチンのアジュバントとして働く事が知られており、世界中で新規アジュバントの開発が行われている。TLR9 の合成リガンドである CpG オリゴデオキシヌクレオチド (ODN)は強力な自然免疫活性化能を持つ事から、がんワクチンのアジュバントのみならず、がんに対する免疫療法剤としても期待されている。そこで本研究課題では、核酸医薬である CpG ODN を基盤とした、新しいがんワクチンおよびがん免疫療法を開発する事を目的とする。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 研究内容・成果 |    | <p>これまでに我々は次世代型の TLR9 リガンドとして、ナノ粒子型 CpG ODN である K3-SPG の開発に成功している。K3-SPG は CpG ODN (K3)と多糖であるシゾフィラン (SPG)から構成されており、これまでに開発されてきた CpG ODN に比べて強力に自然免疫応答を活性化する事、またマウスのみならず、非ヒト霊長類であるカニクイザルにおいても強力なワクチンアジュバントとして働く事を示している。この K3-SPG のがんワクチンへの応用を考え、ペプチド抗原またはタンパク抗原を使用し、細胞傷害性 T 細胞の誘導を確認した。その結果、これらの抗原と単純に混ぜるのみで強力に細胞傷害性 T 細胞を誘導する事が確認された。これらの???果は K3-SPG が、がんワクチンのアジュバントとしても有用である事を示唆している。さらに、抗原を必要としないがん免疫療法の開発を目指し、K3-SPG を担がん状態のマウスの腫瘍に直接投与し、その後の腫瘍の大きさを測定した。その結果、K3-SPG を腫瘍内に直接投与する事で、腫瘍の増殖抑制が確認された。この結果は、K3-SPG が、がんワクチンのアジュバントだけではなく、抗原を必要としない抗腫瘍薬としても有用である事を示唆している。</p> <p>さらに、新たな核酸医薬の試みとして、CpG ODN に異なる自然免疫活性化能を有する cGAMP を加え、ワクチンアジュバントおよび抗腫瘍薬としての検討を行った。その結果、cGAMP または CpG ODN (K3)単独に比べ、併用する事で強力に Th1 型免疫応答を誘導する事が確認された。さらに、腫瘍に直接投与する事で、強力に腫瘍抑制効果を示した事から、抗腫瘍薬としても有用である事が示された。</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>これらの結果は、従来の核酸医薬に比べ形状を変えたり、併用したりする事で新しいワクチンアジュバントおよび抗腫瘍薬として応用可能である事を示唆している。また、ヒト細胞においても強力に自然免疫応答を活性化することから、ヒトへの応用も可能であると考えられる。今後は、より詳細な作用機序の解明および、ヒトへの応用を検討して行く必要がある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 成果 | <p><b>【学会報告】</b></p> <p>■発表者名<br/>Kobiyama K, Kitahata Y, Ishii KJ.</p> <p>■発表タイトル<br/>Antigen free systemic monotherapy by nano-particulate TLR9 agonist induces CTL responses for the tumor regression.</p> <p>■学会名<br/>第 43 回 日本免疫学会学術集会</p> <p>■開催場所<br/>京都 国立京都国際会館</p> <p>■開催日<br/>2014 年 12 月 10 日~12 月 12 日</p> <p>■発表形態<br/>口頭発表 / ポスター発表</p><br><p>■発表者名<br/>Temizoz B, Kuroda E, Kobiyama K, Ishii KJ.</p> <p>■発表タイトル<br/>Synergistic activity of TLR9- and STING-agonists in innate and adaptive Type-II IFN production.</p> <p>■学会名<br/>第 43 回 日本免疫学会学術集会</p> <p>■開催場所<br/>京都 国立京都国際会館</p> <p>■開催日<br/>2014 年 12 月 10 日~12 月 12 日</p> <p>■発表形態<br/>口頭発表 / ポスター発表</p><br><p>■発表者名<br/>Takuto Kishikawa, Junya Ohtake, Shun Kaneumi, Yosuke Ohno, Satoshi Terada, Kentaro Sumida, Toshiyuki Kita, Hidemitsu Kitamura</p> <p>■発表タイトル</p> |

Differential effects of TLR ligands and Type-1 cytokines for activation of human dendritic cells and the induction of antigen-specific T cells

■学会名

第 43 回 日本免疫学会学術集会

■開催場所

京都 国立京都国際会館

■開催日

2014 年 12 月 10 日~12 月 12 日

■発表形態

ポスター発表

■発表者名

岸川拓斗, 大竹淳矢, 金海俊, 大野陽介, 寺田聖, 角田健太郎, 喜多俊行, 北村秀光

■発表タイトル

ヒト樹状細胞の TLR リガンドおよび Type-1 サイトカインによる抗原提示能の制御とがん免疫治療への応用

■学会名

第 79 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会

■開催場所

札幌市・北海道大学医学部学友会館フラテホール

■開催日

2014 年 6 月 19-20 日

■発表形態

ポスター発表

【セミナー発表】

■発表者名

小檜山康司

■発表タイトル

免疫核酸医薬を基盤とした新規がん免疫療法の開発研究

■セミナー名

IGM セミナー

■開催場所

北海道大学医学部中棟 3 階共通セミナー室（札幌市）

■開催日

平成 27 年 3 月 6 日

■発表形態

口頭発表

|  |                         |
|--|-------------------------|
|  | <b>【論文発表】</b><br>該当なし   |
|  | <b>【プロジェクト】</b><br>該当なし |
|  | <b>【新聞報道】</b><br>該当なし   |