

腫瘍溶解性ウイルスによるIL-7およびIL-12の腫瘍内発現は免疫チェックポイント阻害薬に対する全身感受性を高める

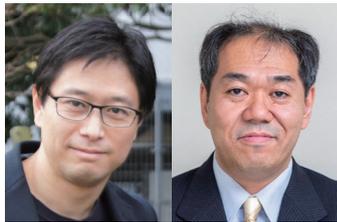
Intratumoral expression of IL-7 and IL-12 using an oncolytic virus increases systemic sensitivity to immune checkpoint blockade

Shinsuke Nakao¹ Yukunori Arai¹ Mamoru Tasaki¹ Midori Yamashita¹ Ryuji Murakami¹ Tatsuya Kawase¹
Nobuaki Amino¹ Motomu Nakatake² Hajime Kurosaki² Masamichi Mori¹ Masahiro Takeuchi¹ Takafumi Nakamura²

¹ Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc.

² Department of Biomedical Science, Graduate School of Medical Sciences, Tottori University

全著者リスト: <https://stm.sciencemag.org/content/12/526/eaax7992.full>



左から中尾 慎典、中村 貴史

中尾 慎典 *Shinsuke Nakao*

アステラス製薬株式会社 研究本部 キャンディードディスカバリー研究所 第2研究室 主管研究員

中村 貴史 *Takafumi Nakamura*

鳥取大学 医学部 医学科 ゲノム再生医学講座 分子医学分野 准教授

Contact

中尾 慎典 E-mail: shinsuke.nakao@astellas.com
所在地: 305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21
中村 貴史 E-mail: taka@tottori-u.ac.jp
所在地: 683-8503 鳥取県米子市西町86

Abstract

腫瘍微小環境の免疫状態は、がん免疫療法の効果を評価するための重要な指標である。腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の活性化および増殖が、固形腫瘍患者において免疫療法の効果を高める役割を果たすことが示されている。われわれは、インターロイキン-7(IL-7)およびIL-12をコードする遺伝子を搭載した腫瘍選択的腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを担がんマウスに腫瘍内投与することで、最初は免疫原性が低かった腫瘍の炎症免疫状態が活性化され、結果として遠隔残存腫瘍にまで完全腫瘍退縮が得られた。完全腫瘍退縮を達成したマウスでは、同じ腫瘍細胞の再注射に対して抵抗性が認められ、このことから長期にわたる腫瘍特異的免疫記憶が確立されたことが示唆される。抗PD-1抗体または抗CTLA4抗体のいずれによっても効果が認められなかった腫瘍モデルにおいて、これらの免疫チェックポイント阻害薬にこのウイルス療法を併用したところ、単独の場合と比較して抗腫瘍効果が高まった。これらの結果から、IL-7およびIL-12をコードする遺伝子を搭載した腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの投与は、直接注射された腫瘍と注射を受けていない遠隔腫瘍の両方で免疫状態の変化を引き起こし、免疫チェックポイント阻害薬に対する感受性が腫瘍に付与された。IL-7およびIL-12の腫瘍内発現による抗腫瘍効果は、ヒト腫瘍細胞を有するヒト化マウスでも認められた。これらのデータは、免疫原性の低い固形腫瘍患者におけるさらなる研究の実施を支持している。

Figure and Note

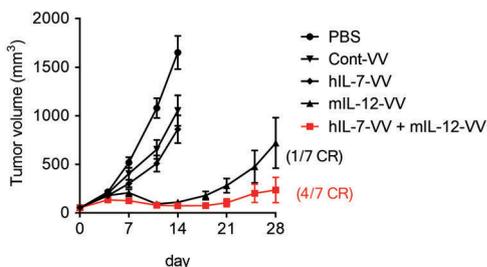


図1: IL-7搭載ウイルスとIL-12搭載ウイルスとの組み合わせによる腫瘍退縮作用

免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性の腫瘍(Lewis lung carcinoma)にIL-7搭載ウイルスとIL-12搭載ウイルスを注射したところ、7匹中4匹で腫瘍が消失した。

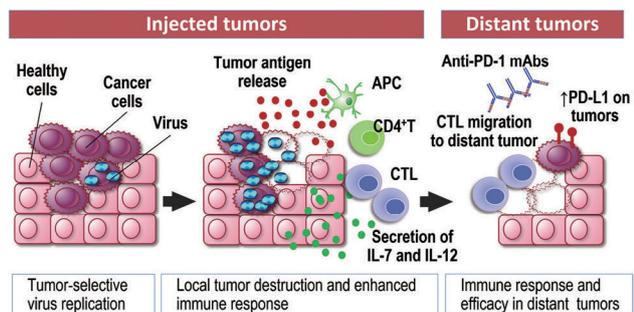


図2: IL-7 および IL-12 搭載ウイルスの作用メカニズム

IL-7 および IL-12 搭載ウイルスは、直接注射された腫瘍と注射を受けていない遠隔腫瘍の両方で免疫状態の変化を引き起こし、免疫チェックポイント阻害薬に対して感受性にする。

IL-7およびIL-12搭載腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの発明

2010年代前半に免疫チェックポイント阻害薬が承認されて以降、がん治療体系は大いに変遷を遂げつつあります。免疫チェックポイント阻害薬は標準療法では治癒できないような難治性の進行がんに対しても優れた効果を示し、完全寛解をも達成することができますが、その恩恵を受けることができる患者さんはごく限られています。複雑ながん微小環境の免疫抑制においては単一の免疫チェックポイント阻害だけでは十分に効果的な腫瘍内環境の改善が難しく、異なる薬剤の組み合わせ治療、例えば抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体との組み合わせは、高い奏効率が期待されるものの全身性の過度な自己免疫反応が課題となることが知られています。そこでわれわれは、腫瘍局所において限定的に免疫活性化させることでより安全かつ効果的な治療方法の確立を目指し、遺伝子組換え腫瘍溶解性ウイルスの創薬研究を進めてきました。腫瘍溶解性ウイルスはがん細胞を直接殺傷するだけでなく、その結果放出されるがん抗原と自然免疫の活性化によって生体内ワクチン効果を生じさせることができます。さらに、ウイルスゲノムに免疫制御分子をコードする遺伝子を挿入すれば、腫瘍内でがん免疫をより活性化させることができます。例えば2015年に米国で上市された「T-VEC」は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を搭載したヒトヘルペスウイルスです。われわれはウイルスに搭載する分子を工夫することでより効果的な免疫活性化と薬効向上が期待できると考え、試行錯誤の末、IL-7とIL-12の組み合わせが有望であることを見出しました。IL-7はT細胞のホメオスタシス(恒常性維持)に重要な分子です。IL-12は自然免疫と獲得免疫との両方の活性化に寄与します。

本研究においてわれわれはIL-7およびIL-12搭載ウイルス(以下、本ウイルス)について次の知見を得ました。1)免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性の腫瘍(Lewis lung carcinoma, LLC)を完全退縮させる。GM-CSF単独搭載ウイルス、IL-7単独搭載ウイルス、GM-CSFおよびIL-12搭載ウイルスでは完全退縮しない。2)LLC腫瘍において、IL-7あるいはIL-12単独搭載ウイルスよりも多くの腫瘍内リンパ球浸潤を示す。3)左右の横腹に担がんしたモデルマウスにおいて、本ウイルスを片側の腫瘍にのみ注射すると、処置した腫瘍と処置していない腫瘍の両方にリンパ球浸潤が認められ、両方の腫瘍で退縮が得られる。4)本ウイルスの投与により腫瘍内免疫環境が改善し、免疫チェックポイント阻害薬抵抗性の腫瘍が応答性に変化する。本ウイルスと免疫チェックポイント阻害薬の併用は腫瘍を完全退縮させる。5)本ウイルスはヒトがん細胞を担がんさせたヒト化マウスにおいても腫瘍退縮効果を示す。

今後われわれはIL-7およびIL-12による腫瘍内免疫環境変化についてさらに深く追究するとともに、本ウイルスのトランスレーショナルリサーチを進めていきます。

基礎研究からの産学連携の成果

独創性の高いワクシニアウイルス研究を進めていた鳥取大学とアステラス製薬とで、研究のごく初期段階からタッグを組み、互いの英知を集結させ、このような大きな研究成果に発展させることができました。免疫賦活遺伝子搭載腫瘍溶解性ウイルスは革新的ながん免疫治療につながることを期待されます。われわれは世界の人びとの健康に貢献するため、これからも研究を進めていきます。

