

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	がんワクチンの創製に向けた mRNA 封入 LNP 製剤に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
	研究分担者	所属・職名	静岡県立静岡がんセンター 研究所・所長	氏名	秋山 靖人
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩

講演題目	pH 応答性ジペプチド脂質を用いた mRNA がんワクチンの開発
------	----------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

脂質ナノ粒子 (LNP) は、mRNA の送達キャリアとして実用化されている。LNP の構成成分の 1 つであるイオン化脂質は、mRNA の保持やエンドソーム脱出に寄与する一方、副作用に関与することが知られており、安全性の高い脂質の開発が求められている。そこで我々は LNP 製剤の忍容性を高めるべく、新規 pH 応答性脂質 (DPL: dipeptide lipid) を設計した。DPL は極性頭部にグルタミン酸とアルギニンを組み込んだジペプチドの構造を持つ。本研究では DPL を含有する LNP (DPL-LNP) に抗原をコードした mRNA を封入し、がんワクチンとしての有用性について検討した。まず炎症性の指標として炎症性サイトカインの産生レベルを評価した。C57BL/6J マウスに LNP を筋肉内投与後、投与部位の筋組織と血清を採取しフローサイトメトリーにて測定した。DPL-LNP 投与マウスでは炎症性サイトカインの産生が抑えられ、特に IL-6 については対照のイオン化脂質 SM-102 を含有する LNP (SM-102-LNP) と比較して有意に減少した。続いてがんワクチンとしての有効性を評価するため、マウスを用いてがんの予防効果並びに治療効果を検討した。モデル抗原であるオプアルブミン (OVA) をコードした mRNA あるいは対照のルシフェラーゼ mRNA を DPL-LNP に封入した。予防効果検討では、DPL-LNP を 7 日毎に予め筋肉内投与した C57BL/6J マウスに対して、初回 LNP 投与から 14 日後に OVA 発現マウスリンパ腫細胞である E.G7 OVA 細胞を移植し、3 日おきに腫瘍径を測定した。DPL を使用した OVA mRNA 封入 LNP は、対照群と比較し有意に腫瘍増殖を抑制した。また、ルシフェラーゼ mRNA 封入 LNP 群については vehicle 群と有意差は見られず、DPL-LNP のキャリア毒性は観察されなかった。治療効果検討においては同細胞を移植したマウスに対し DPL-LNP を移植 3 日および 10 日後に投与した。OVA mRNA を封入した DPL-LNP 投与群では、治療実験においても対照群と比較して有意に腫瘍増殖を抑制し、SM-102-LNP 投与群と同等以上の抑制効果を示した。さらに腫瘍増殖抑制のメカニズム解析のため、細胞障害性 T 細胞 (CTL) の誘導を ELISpot 法で評価した。予防実験と同様に各 LNP を投与し、がん細胞移植から 14 日後に脾臓を採取して CTL の誘導を評価したところ、DPL-LNP 投与群では vehicle 群と比較して有意に CTL の誘導が観察された。

DPL-LNP は優れたタンパク質発現および免疫応答をもたらす一方で、炎症は低減するという優れた性質を持ち、既存の LNP 製剤よりも安全性の高いキャリアになり得ると考えられる。また、抗原 mRNA を封入した DPL-LNP は、動物試験において顕著な腫瘍抑制効果を示すことが明らかとなり、がんワクチンとしての有効性が示唆された。