

抗がん作用を有する核酸脂質ナノ粒子製剤の開発

プロジェクト 責任者

1) 大阪大学 微生物病研究所、2) 長崎大学 医歯薬総合研究科

招へい教授¹⁾、教授²⁾ 青枝 大貴

プロジェクト概要

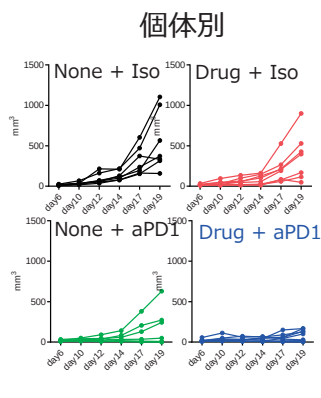
がんに対する免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫治療が実現し大きな注目を集めている。しかしながら、その奏効率は概ね2割程度に留まり、その恩恵を受けることのできる患者は限られている。我々はこの問題に自然免疫の観点からアプローチすることを試み、免疫を活性化するアプセルとして機能し、かつ安全性に優れた免疫賦活化CpG核酸であるD35を陽性電荷脂質でナノ粒子 (Lipid Nano Particle) 化したD35LNPを開発した。D35LNPはマウス腫瘍モデルにおいて腫瘍排除に有効な1型自然免疫反応を惹起し、抗PD-1抗体との併用によって、D35LNPや抗PD-1抗体の単剤治療と比べて有意な抗腫瘍効果を誘導した。他にもCpG核酸をがん免疫に適応する試みは複数存在しているが、それらは効果を発揮するには腫瘍内投与が必須である一方で、D35LNPは静脈内による全身投与でも抗腫瘍効果を発揮でき、他のCpG核酸製剤にくらべて、より幅広い適応 (年齢やがん腫) が考えられる。

「自然免疫」は最初の「きっかけ」

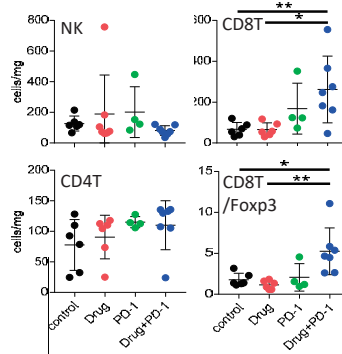


1型の自然免疫応答を惹起する
免疫賦活化薬剤で腫瘍排除に
向かうきっかけを誘導する

核酸脂質製剤の静脈内投与+抗PD-1抗体による併用治療効果

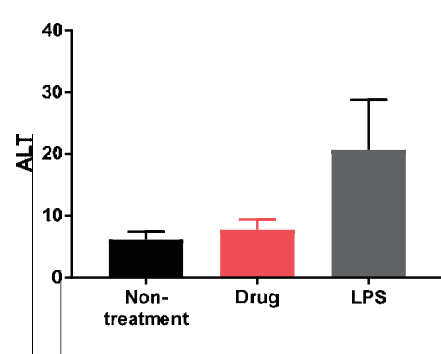


TIL細胞変化



静脈内投与後の肝障害性評価

治療に伴う低い生体負荷



論文: Lipid nanoparticles of Type-A CpGD35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice. Munakata L, Tanimoto Y, OsaA, Meng J, Haseda Y, Naito Y, Machiyama H, Kumanogoh A, Omata D, Maruyama K, Yoshioka Y, Okada Y, Koyama S, Suzuki R, Aoshi T. J Control Release. 2019 Nov 10;313:106-119. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.09.011.10.1016/j.jconrel.2019.09.011. Epub2019 Oct 16. PMID: 31629036

特許: PTC/JP2019/028269: AタイプCpGオリゴデオキシヌクレオチド含有脂質粒子

Development of Nucleic Acid Lipid Nanoparticles with Anticancer Effects

Principal Investigator

1) Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka
2) Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Guest Professor¹⁾, Professor²⁾ Taiki AOSHI

Project Outline

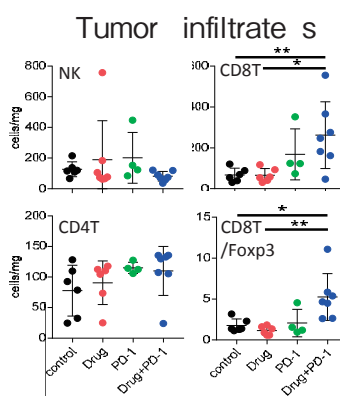
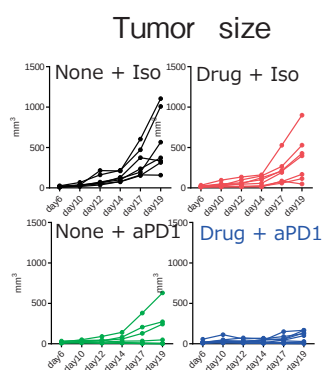
Cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors has received much attention. However, the response rate is generally only about 20%, and the number of patients who can benefit from the therapy is still limited. We have attempted to approach this problem from the viewpoint of innate immunity and developed D35LNP, a lipid nanoparticle formulation of D35 (a safe and effective immunostimulatory CpG nucleic acid), which functions as an accelerator to activate cancer immunity. It elicited an effective type 1 innate immune responses, and in combination with anti-PD-1 antibodies induced a significant anti-tumor effect compared to monotherapy with D35LNP or anti-PD-1 antibodies. Several other CpG nucleic acids have been used for cancer therapy, but they require intratumoral administration to be effective, while D35LNP is effective even by administered systemically, indicating that a broader range of age and carcinoma can be treated by D35LNP than other CpG nucleic acid drugs.

“Innate immune response” is the first “ignition” to start cancer immunity

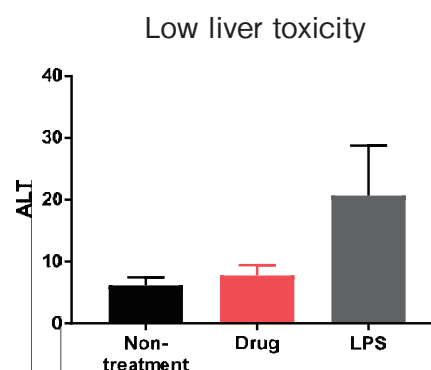


D35LNP activates Type I innate immune responses in the host, and then resulting in tumor eradication by activating immune responses against tumor

D35LNP + PD-1 therapy in mice tumor model



Liver toxicity after i.v. injection



Reference: Lipid nanoparticles of Type-A CpGD35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice. Munakata L, Tanimoto Y, Osa A, Meng J, Haseda Y, Naito Y, Machiyama H, Kumanogoh A, Omata D, Maruyama K, Yoshioka Y, Okada Y, Koyama S, Suzuki R, Aoshi T. J Control Release. 2019 Nov 10;313:106-119. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.09.011.10.1016/j.jconrel.2019.09.011. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629036

Patent: PTC/JP2019/028269