

TLR 7 選択的アゴニストの抗腫瘍作用に関する研究

山川, 絵里奈

<https://doi.org/10.15017/1441334>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (工学), 論文博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名 : 山川 絵里奈 (古賀 絵里奈)

論文題名 : TLR7 選択的アゴニストの抗腫瘍作用に関する研究

区 分 : 乙

論 文 内 容 の 要 旨

がんは1981年以降我が国の死亡要因の第1位となっており、欧米諸国や新興国においても死亡要因の上位を占め、世界的にアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患である。がんの治療法には3大療法と呼ばれる、外科療法、化学療法、放射線療法があり、現在、第4の治療法として免疫療法がある。2010年に入り、相次いで2つの免疫療法剤(樹状細胞ワクチン Sipuliucel-T、抗CTLA-4抗体 Ipilimumab)が承認され、これらの薬剤の成功を受け免疫療法に対する期待が高まっている。

1995年、ショウジョウバエのToll分子が成体の真菌感染防御に重要であることが明らかとなり、翌年、哺乳類のTollホモログが同定され、Toll-like receptor: TLRと命名された。TLRは細菌やウイルス感染から生体を防御する自然免疫に関わる重要な分子であり、自然免疫のみならず、獲得免疫の誘導にも重要な役割を果たしていることが近年明らかとなった。形質細胞様樹状細胞(pDC)のエンドソーム内には主にTLR7、8および9が発現しており、リガンド刺激に伴い大量のType I IFNを産生する。また同時に、炎症性サイトカインの産生を誘導し、腫瘍細胞を直接殺傷する能力のあるナチュラルキラー細胞(NK)の活性化や、樹状細胞の成熟化を誘導する。また、成熟樹状細胞は抗原提示能を獲得し、抗原特異的なT細胞を活性化する。このようにTLRリガンドによる獲得免疫の活性化メカニズムが明らかとなるにつれ、TLRリガンドががんの免疫療法剤として有用であることが期待されるようになった。さらに、イミダゾキノリン骨格を有する低分子化合物がTLR7/8のアゴニストであることも重なり、医薬品として低分子TLRアゴニストを開発できる可能性が示された。

一方で、腫瘍組織はがん微小環境を形成し、抗腫瘍免疫から逃避していることが報告されている。そのため、非臨床研究において免疫療法剤治療のみでの腫瘍の完全退縮はハードルが高く、抗腫瘍作用を最大化するために放射線治療や化学療法剤との併用が試みられている。そんな中、局所の放射線 (Ionizing Radiation; IR)治療は、ホストの免疫を抑制することなく、免疫原性の高いがん細胞死を誘導することが報告されている。そのため、抗腫瘍免疫を活性化するTLR7アゴニストと、がんの免疫原性を誘導するIR治療を併用することは、それぞれの治療を補完し合い、抗腫瘍効果が増強することが期待される。

本論文では全身投与に忍容性のある新規TLR7選択的アゴニストをがん免疫療法剤として開発することを目的とし、経口投与可能なSM-276001および、溶解性の向上した静脈内投与可能なDSR-6434を見出し、TLR7アゴニストの抗腫瘍作用を評価した。すなわち、SM-276001および、DSR-6434のTLR7アゴニスト活性および、その選択性を評価し、両化合物がTLR7選択的アゴニストであることを示した。また、両化合物が炎症性サイトカイン・ケモカインを誘導すると共に、各種免疫細胞を活性化することを明らかとした。一方、DSR-6434はTLR7^{-/-}マウスを用いた検討ではサイトカインを誘導せず、TLR7特異性が高いことが示された。またSM-276001の経口投与は、良好なPK/PDプロファイルを有することを示した。まず、SM-276001を用いてTLR7アゴニスト単剤

の抗腫瘍効果を、同種移植モデル(Renca および、CT-26 モデル)を用いて評価し、有意な抗腫瘍効果を有することを示した。さらに、自然転移モデル(HM-1 モデル)を用いて、全身投与と局所投与による転移抑制作用の比較をおこなった。局所投与では、主に局所性の免疫反応が誘導され、投与局所の転移を有意に抑制した。一方、全身投与では、全身性の免疫反応が誘導され、全身の転移抑制作用が認められた。このように、投与ルートにより免疫の活性化部位が異なり、それに伴った抗腫瘍作用が認められることを示した。次に、DSR-6434 の全身投与と IR 治療の併用効果を、同種移植モデル(CT-26 および、KHT モデル)を用いて評価した。免疫原性の高い CT-26 モデルでは、それぞれ単剤群では腫瘍の完全退縮が認められないにも関わらず、DSR-6434 と IR 治療を併用すると、約 55% のマウスで完全な腫瘍の退縮が認められ長期間生存した。また、これらのマウスは、がん抗原特異的メモリーT 細胞が誘導されていることが示唆された。免疫原性の低い KHT モデルに対し、DSR-6434 単剤治療は抗腫瘍効果を示さなかったが、DSR-6434 は IR 治療の抗腫瘍作用および、転移抑制作用を有意に増強することを示した。以上の結果より、TLR7 アゴニストの全身投与は抗がん治療として期待でき、アンメット・メディカル・ニーズの高い転移に対しても有効な治療法である可能性が示された。また、局所 IR 治療と TLR7 アゴニストの併用は、がん抗原特異的メモリーT 細胞の誘導を含め、抗腫瘍免疫を効率的に惹起し、強い抗腫瘍作用を誘導できることが示唆された。