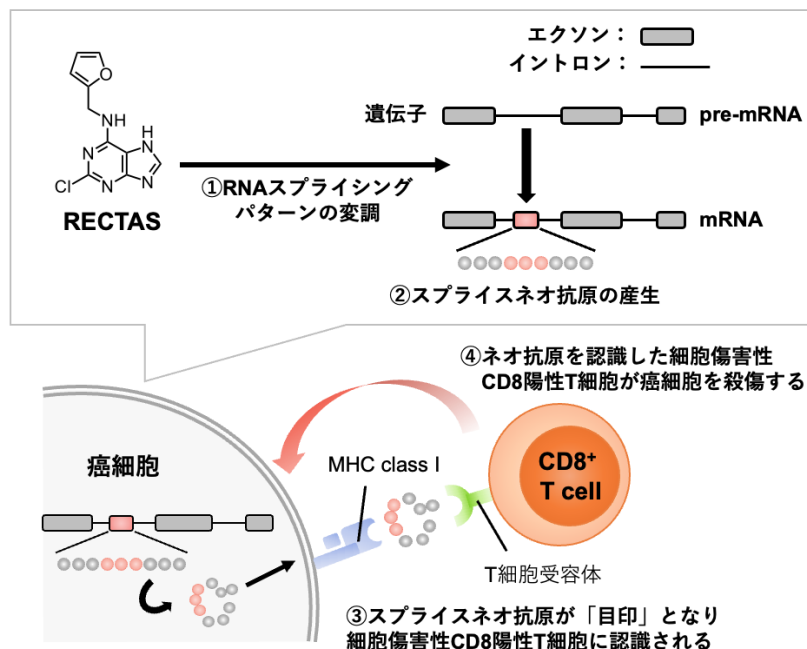


RNA スプライシング制御による新規がん免疫療法 —ネオ抗原を産生増強する治療薬候補の同定—

概要

PD-1 阻害抗体など免疫チェックポイント阻害剤は、T 細胞の賦活化を抑制する PD-1 などに結合することにより、がん細胞に対する T 細胞の攻撃を活性化し、末期がん患者をも救済する画期的な治療薬で、がん治療戦略の中心的存在となりつつあります。残念ながら、免疫チェックポイント阻害剤が奉功しないがん患者様も多数いらっしゃいますが、T 細胞は、がん細胞に特異的に発現するネオ抗原を目印としてがん細胞を認識し攻撃しているため、がん細胞のネオ抗原の発現量や多様性を増やすことができれば、がん免疫療法の効果を劇的に高められると予想されます。

京都大学医学研究科 形態形成機構学教室（萩原研究室）では、遺伝病治療のために mRNA のスプライシングパターンを変える低分子化合物の研究開発を行ってきましたが、そのスプライシング制御化合物の一つである RECTAS をがん細胞に投与すると、がん細胞の mRNA スプライシングパターンが変化し、ネオ抗原の発現が亢進することを見出し、これらを「スプライスネオ抗原」と名付けました。また RECTAS は PD-1 阻害療剤の治療効果を高めるのみならず、RECTAS で誘導される「スプライスネオ抗原」のよるがんワクチン療法も可能であることを示しました。RECTAS は元々遺伝病治療のために開発されたため毒性もほとんどなく、今回の実験結果は、RNA スプライシング制御薬による次世代がん免疫療法への道を拓く研究成果であると言えます。以上の研究は、萩原正敏教授、網代将彦同特定講師、松島慎吾同博士課程学生らの研究グループが、近畿大学情報学研究科 飯田慶講師、本庶佑京大特別教授、茶本健司同特定准教授らと共同で行ったもので、本研究結果は、2022 年 11 月 30 日に国際学術誌「Science Translational Medicine」に掲載されました。



1. 背景

世界で初めて誕生した免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブは、がん細胞による腫瘍免疫の回避に重要な役割を果たす PD-1/PD-L1 経路をブロックすることにより腫瘍免疫を活性化し、抗腫瘍効果を示します。免疫チェックポイント阻害剤は京都大学特別教授である本庶佑氏らの研究を元に開発され、その功績によって 2018 年のノーベル医学・生理学賞が同氏に授与されました。本庶氏は基礎研究の成果をもとに、アメリカのベンチャー企業メダレックス社と日本の小野薬品工業と共同で実用化を目指し、2014 年に皮膚がんの一種である悪性黒色腫の治療薬として世界初の免疫チェックポイント阻害薬・ニボルマブが日本で承認されました。それを皮切りに、イピリムマブ、ペムブロリズマブなどが相次いで承認され、現在も適応拡大や既存治療との併用療法で研究開発が進められています。免疫チェックポイント阻害剤は、既存のがん治療と比較して副作用が少なく、生活の質を下げることが少ないため、現在では多くのがん種で第一選択治療となりつつあります。しかし、免疫チェックポイント阻害剤単独で治療効果が十分に得られる患者はがん患者の半数に満たず、自己免疫疾患等の副作用も認められるなど、問題点も明らかとなっています。

一方、遺伝病の治療薬創製を目標に、萩原研究室では世界的にもユニークな mRNA スプライシング制御化合物の研究を行ってきました。「スプライシング」とは、DNA から写しとった遺伝情報 (mRNA) の中から、不要な部分を取り除く分子的な編集作業のことであり、この作業を経て生体を構成する数々のたんぱく質が合成されます。遺伝子が正しく機能する上で重要な反応であり、スプライシングに異常をきたすとがんや疾患の原因ともなるので、萩原研では、RNA スプライシングパターンの変化を生体内で可視化する独自の技術を開発し (*Nature Methods* 2006)、このスプライシングレポーターを使って異常 RNA スプライシングを是正できる化合物を探索する独創的創薬戦略によって、家族性自律神経失調症 (*Proc Natl Acad Sci* 2015, *Nature Commun* 2021)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (*Nature Commun* 2011)、嚢胞性線維症 (*Cell Chem Biol* 2020)、QT 延長症候群などの患者細胞で有効な治療薬候補化合物を見出すことに成功しています。本研究は、これらスプライシング制御化合物を用いて、がん細胞内の RNA スプライシングパターンを変化させ、ネオ抗原の量や多様性を増強することによって、がん免疫を高める可能性についての検討から始まりました。

2. 研究手法・成果

我々はまず、MC38 大腸がん細胞株を移植した担がんマウスに、RNA スプライシング制御化合物 RECTAS を投与すると、腫瘍増殖が抑制され、担がんマウスの延命効果があることを見出しました。RECTAS の抗腫瘍効果には、腫瘍免疫のキープレイヤーである CD8 陽性 T 細胞と、がん細胞側の抗原提示に必要な MHC class I の存在が必須であったことから、ネオ抗原の産生増強が重要なメカニズムであることが示唆されました。そこで RECTAS が RNA スプライシングの変調に伴うネオ抗原「スプライスネオ抗原」の産生を増強するかを検証するため、トランスクリプトーム解析を行いました。その結果、RECTAS 投与により誘導される複数のスプライシング産物が同定され、それらのスプライシング産物から翻訳され MHC class I に結合すると予想されたネオ抗原候補ペプチドのうち、6 種類のネオ抗原がマウス生体内で CD8 陽性 T 細胞を活性化することを見出しました。同定された RECTAS 誘導性スプライスネオ抗原をマウスに免疫することで細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞が増加し、RECTAS で感作されたがん細胞を特異的に殺傷することが確認されたことから、RECTAS の抗腫瘍効果はがん細胞内の RNA スプライシングパターンを変化させてスプライスネオ抗原の産生を高め、がん細胞の免疫原性を向上させるというコンセプトが証明されました。RECTAS が PD-1 阻害剤の抗腫瘍効果を促

進させるかを検証したところ、期待通り RECTAS は PD-1 阻害剤の効果を増強することが担がんマウスで確認されました。最後に、6 種類のスプライスネオ抗原を担がんマウスに免疫すると、RECTAS 投与下で顕著な抗腫瘍効果が観察され、世界初の薬剤誘導性がんワクチンの可能性が示されました。

3. 波及効果、今後の予定

従来ではアプローチが困難であったがん細胞中のネオ抗原の量や多様性を増加させるという試みに対して、低分子化合物を用いた RNA スプライシングの意図的な変調という手段を用いて実現することで、新たながん免疫療法としての有用性を実証することが出来ました。本研究で示されたアプローチは PD-1 阻害剤に代表されるがん免疫療法の効果増強が期待できるのみならず、世界初の薬剤誘導性がんワクチン開発に資する成果です。今後はヒトがん細胞でのコンセプト検証を進めると同時に、RNA スプライシング制御化合物の非臨床試験を行い、3 年以内に新しいがん免疫療法の臨床試験の準備を整えたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会と AMED による研究費支援を受けて実施されました。

<用語解説>

スプライスネオ抗原：がん細胞に特異的に発現して MHC class I によって細胞表面に提示され、T 細胞が、がん細胞を攻撃する目印となるペプチドをネオ抗原といいますが、我々のスプライシング化合物により誘導されるネオ抗原をスプライスネオ抗原と呼ぶことにしました。

<研究者のコメント：松島 慎吾>

本研究は、化合物で RNA スプライシングを操作することで、がん細胞に「目印」をつけるというユニークな発想から始まりました。今後もチャレンジングな基礎研究に立ち向かうと同時に、この基礎研究から生まれた成果を臨床開発へ繋げるために研究を進めて参ります。

<研究者のコメント：網代 将彦>

本研究は癌研究において RNA スプライシングの機能の新たな側面を明らかにする成果でもあります。今後も癌の本態に迫るべくさらに研究を進めていきたいと思ひます。

<研究者のコメント：萩原 正敏>

本庶佑特別教授をセンター長とする新しいがん免疫総合研究センターが京大に出来たので、その新センターに集う新進気鋭の研究者たちとも協力して、一刻も早く新しいがん免疫療法を実用化し、難治のがんに苦しむ方々を一人でも多く救いたいと思ひています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Chemical induction of splice-neoantigens attenuates tumor growth in a preclinical model of colorectal cancer (化合物によるスプライスネオ抗原誘導が腫瘍増殖を抑制する)

著者：Shingo Matsushima, Masahiko Ajiro, Kei Iida, Kenji Chamoto, Tasuku Honjo, and Masatoshi Hagiwara

掲載誌：Science Translational Medicine

DOI：10.1126/scitranslmed.abn6056