

令和 7 年 4 月 28 日

各報道機関文教担当記者 様

腫瘍内の血管を破壊する新しいがん治療法の開発に成功

金沢大学医薬保健研究域薬学系の中村孝司教授、北海道大学大学院薬学研究院の原島秀吉教授、北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授の共同研究グループは、**ナノ粒子を用いて腫瘍内の血管を破壊する新しいがん治療法の開発に成功しました。**

がん治療法のなかでも、薬物療法は、近年目覚ましい発展を遂げ、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など、新しいタイプの医薬品が使用されるようになりました。しかしながら、多くの薬物療法において薬剤耐性が問題となっており、がんの克服には至っていません。そのような中、腫瘍組織の血管、すなわち腫瘍血管を破壊することで、がん細胞への栄養供給を断つ新しいタイプの治療法の開発が進んでいます。現在開発が進んでいるものは低分子化合物を用いているため、腫瘍血管への選択性が乏しく、薬効や副作用の面で課題がありました。そのため、新しい薬物モダリティや作用機序の腫瘍血管破壊剤の開発が望まれていました。

本研究グループは、腫瘍血管を標的とする脂質ナノ粒子（※1）と自然免疫を活性化する脂質ナノ粒子を併用することで、腫瘍血管を選択的に破壊できることを見出しました。本併用療法による腫瘍血管破壊は、腫瘍組織におけるがん細胞の急速な細胞死（アポトーシス）を引き起こし、強力ながん治療効果を示しました。その治療効果は、既存の血管破壊剤や血管新生阻害剤を大きく凌駕していました。また、免疫チェックポイント阻害剤に耐性を示す腫瘍モデルや、ヒト膀胱がん細胞を含む複数のヒト腫瘍モデルに対しても腫瘍血管の破壊を伴う顕著な治療効果を示しました。さらには、本併用療法が、I 型インターフェロンのシグナル経路を介した新しい作用メカニズムであることが示唆されています。**これらの知見は将来、新しいがん治療法の開発に活用されることが期待されます。**

本研究成果は、2025 年 3 月 27 日午後 10 時（日本時間）に国際学術誌『*Biomaterials*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

現在のがんに対する薬物治療では、がん細胞を標的にした戦略、腫瘍血管を標的にした戦略、免疫系を標的にした戦略が主に用いられています。最近の治療法の進歩により、患者さんの予後は大きく改善されましたが、がんは依然として深刻な疾患であり、特に薬剤耐性獲得が大きな問題となっています。がん細胞を標的とする薬剤には、化学療法薬や分子標的薬があり、がん細胞の変異が薬剤耐性につながります。腫瘍血管を標的とする薬剤は、通常、血管新生阻害薬であり、血管内皮増殖因子を阻害する薬剤が含まれます。この腫瘍血管を標的とした戦略は、薬剤をがん細胞に直接送達するよりも効果的であり、血管新生を阻害して血管を正常化することでがんの増殖を遅らせます。ただし、腫瘍内皮細胞（tumor endothelial cell: TEC）の不均一性や、血小板由来増殖因子、アンジオポエチン、線維芽細胞増殖因子などの他の血管新生メカニズムの活性化は、耐性につながる可能性があります。さらに、免疫チェックポイント阻害剤などの免疫系を標的とした薬剤は、その有効性が、標的チェックポイント分子の発現レベル、T細胞からの逃避機構の獲得、および他の免疫抑制機構の有無、すなわち腫瘍微小環境の免疫状態に左右されます。したがって、新しいメカニズムの薬剤や複数の薬剤を戦略的に組み合わせることによって、この耐性を克服する治療法を開発する必要があります。

血管破壊剤（vascular disrupting agent: VDA）は、腫瘍血管を直接標的として TEC を傷害し、腫瘍血管の崩壊と結果として広範囲のがん細胞の壊死（ネクロシス）を引き起こす薬剤です。VDA は、TEC に到達しやすい、がん細胞の特性や腫瘍微小環境の免疫状態に左右されない、耐性リスクが低いなど、他の薬物療法と比較して利点があります。しかしながら、現在開発中の薬剤は、低分子化合物であるため、全身血管への影響による心毒性などの副作用が実用化の妨げとなっています。さらに、がん細胞の壊死の結果として生じる強い低酸素状態は、低酸素誘導因子を介した血管新生を活性化し、腫瘍の再増殖につながります。そのため、腫瘍血管選択性を持つ薬剤や、血管を破壊するメカニズムが異なる薬剤の開発が望まれています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、TEC を標的とした脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）と自然免疫を活性化する LNP を併用することで、腫瘍血管を選択的に破壊できることを見出しました（図 1）。TEC を標的とした LNP は、Fas リガンド（FasL）（※2）の発現を抑制する small interfering RNA（siRNA）を封入し、LNP 表面に TEC 標的化リガンドとして、環状 RGD ペプチド（cRGD）が修飾されています（以下、cRGD-LNP（siFasL）と表記）。また、自然免疫を活性化する LNP は、自然免疫応答経路である stimulator of interferon genes（STING）経路（※3）を活性化する cyclic di-GMP をアジュバントとして封入しています（以下、STING-LNP と表記）。

マウス大腸がん細胞 CT26 を皮下移植した腫瘍モデルに対し、cRGD-LNP（siFasL）と STING-LNP の併用療法を行った結果、併用療法を行った群においてのみ、緑色蛍光で染色した腫瘍血管が減少していました。一方で、コントロール群や単剤投与群での腫瘍血管の減少は認められませんでした（図 2）。この血管破壊は、腫瘍組織に選択的に誘導することができます。続いて、同 CT26 腫瘍モデルを用いて抗腫瘍活性を評価しました。

現在臨床試験段階にある低分子化合物の VDA である combretastatin-A4-phosphate (CAP4) と plinabulin との比較において、本併用療法はこれらの血管破壊剤よりも顕著に強い治療効果を示しました (図 3A)。また、本併用療法は、現在臨床で使用されている血管新生阻害剤と比較しても顕著に治療効果を示しました (図 3B)。他にも、免疫チェックポイント阻害剤に耐性を示すマウス腫瘍モデルに対しても、本併用療法は強い治療効果を示すことが明らかになりました。

さらに、複数のヒトがん細胞株をヌードマウスに皮下移植した腫瘍モデルを用いた抗腫瘍活性の検討も実施しました。その結果、ヒト肺がん細胞 A549 やヒト膵がん細胞 BxPC-3 を移植した腫瘍に対して、顕著な治療効果を示すことが明らかになりました (図 4)。これらのヒト腫瘍モデルにおいても、併用療法時に血管破壊が誘導されていることが明らかになっており、ヒトでも同じメカニズムを介したがん治療効果を示す可能性が示唆されています。

薬効メカニズムの検討では、各種自然免疫応答の阻害抗体を用いた実験から、I 型インターフェロンのシグナル経路が併用療法の抗腫瘍活性に寄与していること、RNA シークエンス解析の結果から、コラーゲン形成の阻害が関与している可能性が明らかになり、新しいメカニズムによる血管破壊であることが強く示唆されています。また、低分子化合物の VDA は腫瘍組織の急速なネクロシスを引き起こし、低酸素状態によるがん細胞の再増殖が懸念されていますが、本併用療法は腫瘍組織のネクロシスは誘導せず、アポトーシスによるがん細胞死を誘導することが明らかになりました (図 5)。このことから、従来の VDA の問題点を回避できる可能性が示唆されます。

【今後の展開】

本研究では、新しいメカニズムによる腫瘍血管選択的な破壊を誘導することができるがん治療法を見出しました。本研究成果は、新しいタイプのがん治療法の開発に貢献できると期待されます。今後は、詳細な薬効メカニズムの解明を進め、創薬シーズとしての有用性を検討していく予定です。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) (JP22K19448)、基盤研究 (A) (JP24H00785)、基盤研究 (S) (JP23H05451)、上原記念生命科学財団研究助成金、北海道大学機能強化促進事業「血管を標的とするナノ医療の実装」、AMED 創薬基盤推進研究事業 (サブセットレベルで細胞標的化を可能とする脂質ナノ粒子技術の開発 (JP21ak0101172)) の支援を受けて実施されました。

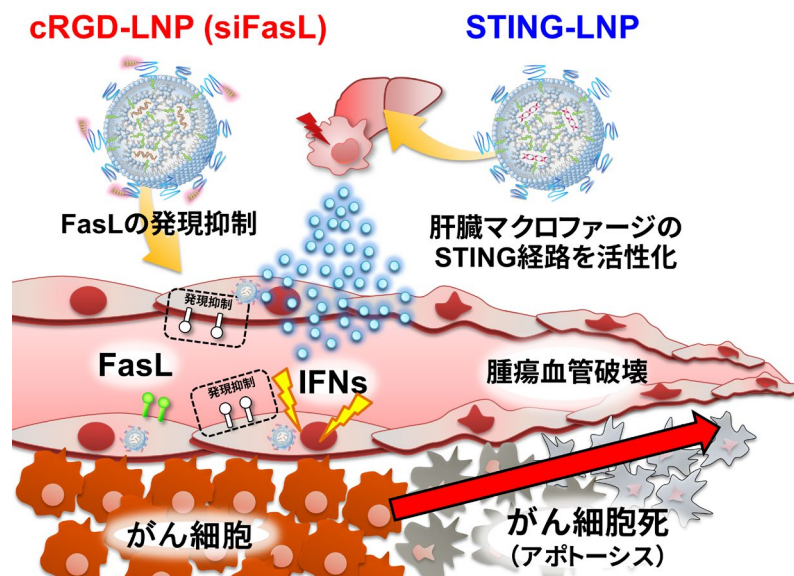


図1 腫瘍血管を標的とする LNP と自然免疫を活性化する LNP の併用による腫瘍血管破壊

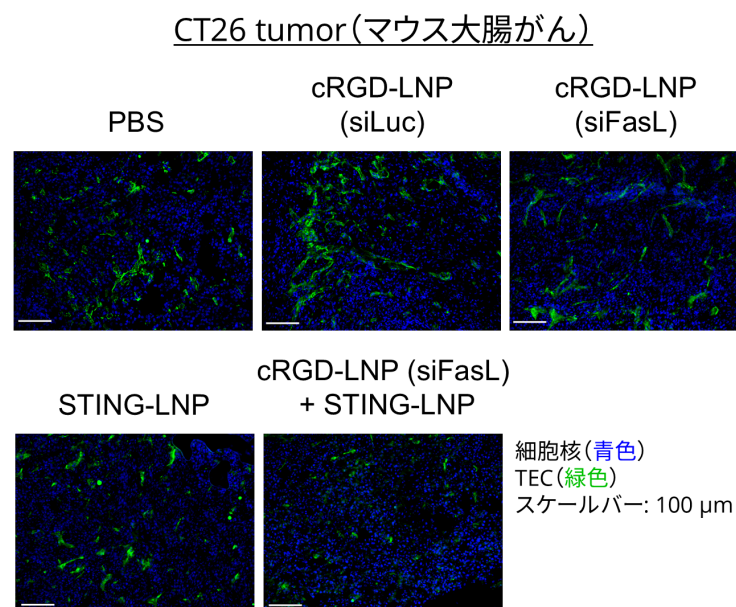
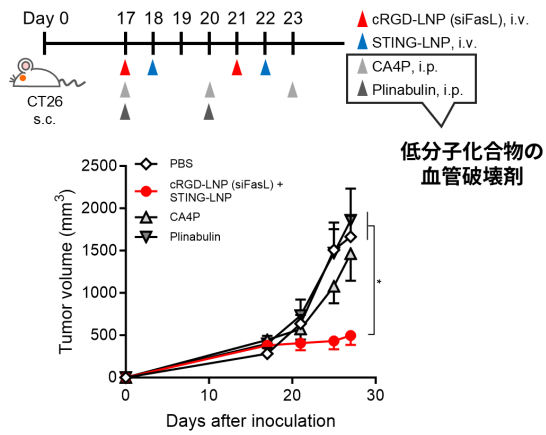


図2 併用療法による腫瘍血管の破壊

A CT26 tumor(マウス大腸がん)



B CT26 tumor(マウス大腸がん)

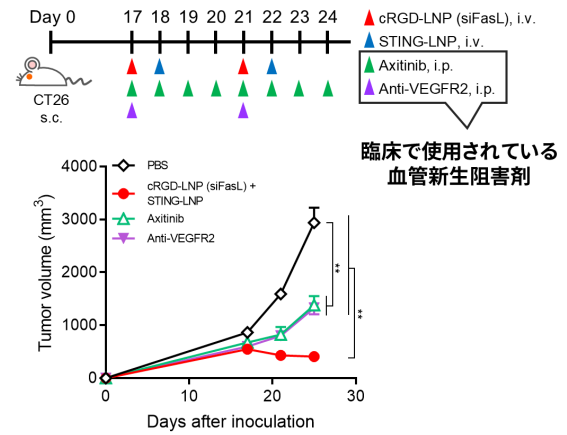
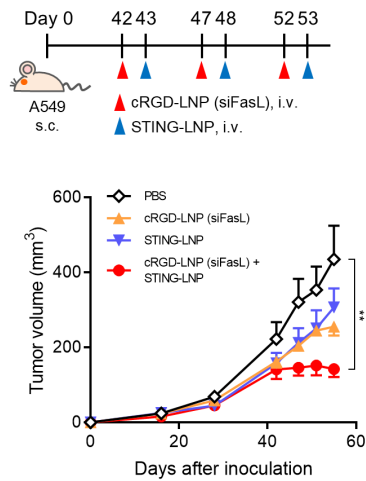


図3 マウス腫瘍モデルを用いた既存薬剤との抗腫瘍活性比較
(A) 低分子化合物の血管破壊との比較 (B) 血管新生阻害剤との比較

A A549 tumor(ヒト肺がん)



B BxPC-3 tumor(ヒト膵がん)

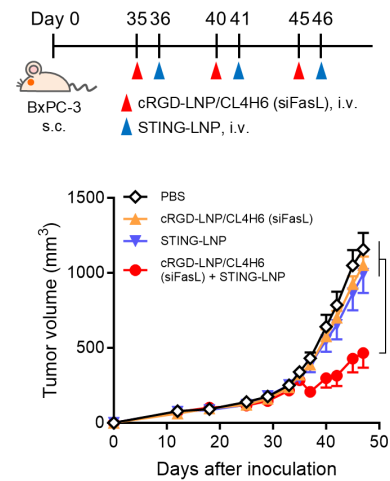


図4 ヒト腫瘍モデルに対する抗腫瘍活性評価
(A) ヒト肺がんモデル (B) ヒト膵がんモデル

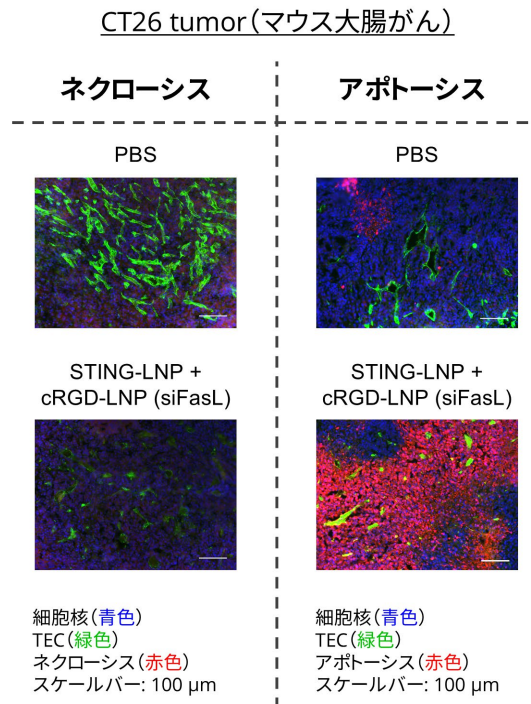


図 5 併用療法時のがん細胞死の様式

【掲載論文】

雑誌名 : *Biomaterials*

論文名 : Selective vascular disrupting therapy by lipid nanoparticle-mediated Fas ligand silencing and stimulation of STING

(Fas リガンドの発現抑制と STING 経路活性化による選択的な腫瘍血管破壊療法)

著者名 : Rikito Endo, Tomoki Ueda , Takumi Nagaoki , Yusuke Sato , Nako Maishi , Kyoko Hida , Hideyoshi Harashima , Takashi Nakamura

(遠藤力斗, 上田智貴, 長沖拓未, 佐藤悠介, 間石奈湖, 樋田京子, 原島秀吉, 中村孝司)

掲載日時 : 2025 年 3 月 27 日午後 10 時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.biomaterials.2025.123297

【用語解説】

※1 脂質ナノ粒子

脂質分子で作られるナノメートルサイズ（1 ナノメートル=10 億分の 1 メートル）の粒子のこと。メッセンジャーRNA などの核酸を運ぶための薬物送達システムとして活用されている。

※2 Fas リガンド (FasL)

細胞表面に発現する膜タンパク質であり、細胞死（アポトーシス）を誘導する。TEC 上では、T 細胞などの免疫細胞の細胞死を誘導し、免疫細胞によるがん細胞の傷害を阻害する働きが知られている。

※3 stimulator of interferon genes (STING) 経路

ウイルスや細菌が細胞内に侵入した際に生じるウイルスや細菌由来の DNA や環状ジヌクレオチドを認識し、I 型インターフェロンや炎症性サイトカインの産生を誘導する自然応答経路の一つ。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

中村 孝司（なかむら たかし）

TEL : 076-234-4479

E-mail : tnakam@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

岡田 あゆみ（おかだ あゆみ）

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

北海道大学社会共創部広報課広報・渉外担当

TEL : 011-706-2610

E-mail : jp-press@general.hokudai.ac.jp