



2023年2月7日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

分野:免疫学、ワクチン学

キーワード:非ヒト霊長類、免疫賦活化剤、免疫老化、層別化・個別化医療、機械学習

ハイパラメーターフローサイトメーターと機械学習による 免疫賦活化剤の安全性・有効性の予測モデル樹立

～がん免疫医療の個別化・層別化に向けた免疫賦活化剤・ワクチンアジュバント開発への応用に期待～

- ◎ 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(大阪府茨木市 理事長 中村祐輔)(以下 NIBIOHN という。)山本拓也(ワクチン・アジュバント研究センター免疫老化プロジェクト プロジェクトリーダー)、高濱正吉(同研究員)らの研究グループは、ヤマサ醤油等*¹ との共同研究により、がん免疫治療への応用が期待される免疫賦活化剤 STING リガンドの年齢依存的な安全性と免疫調節効果の予測モデルを樹立いたしました。
- ◎ 本研究では、初めて霊長類であるサルを用い、様々な年齢群に STING リガンドを筋肉及び静脈経由で投与し、投与部位あるいは末梢血の解析により投与後の免疫細胞の変化を観察することにより、個体ごとの安全性・有効性について評価を行いました。
- ◎ 採血した血液サンプルから、従来型の一般的な検査項目やサイトカインなどの液性因子の発現変化に加え、末梢血中の免疫担当細胞の活性化・表現型・構成などできるだけ多くの免疫プロファイルを収集しました。機械学習などのバイオインフォマティクスを用いて多層的データセットを解析することにより、個体ごとの免疫賦活化剤投与後の安全性・有効性を同時に評価できる系を樹立しました。
- ◎ 加えて、賦活化剤投与前に、受容体である STING 発現を含む多層的データを収集し、投与後の有効性を予測するモデルを樹立いたしました。その結果、有効性に寄与する因子として年齢が見いだされました。
- ◎ 本方法論を用いることで、今後免疫賦活化剤やワクチンアジュバント等の開発や、非臨床試験、臨床試験等において、安全性・有効性を個体ごとにより包括的に評価することが可能となり、層別化・個別化医療への応用が期待されます。

◇ 本研究成果は『Molecular Therapy Methods and Clinical Development』令和5年3月9日号(Volume 28, Page 99-115)に掲載予定です(オンラインでは公開済み)。

ウェブサイト: <https://www.sciencedirect.com/journal/molecular-therapy-methods-and-clinical-development>

*¹:ヤマサ醤油、NIBIOHN 霊長類医科学研究センター、ボルドー大学(Universite de Brodeaux, France)との共同研究

❖ 研究の背景

STING リガンドなどの免疫賦活化剤は、がん細胞を標的とする免疫を賦活化することが報告されており臨床への応用が期待されています。一方で、その根拠となるデータは、主にマウス等の小動物モデルにおける知見により得られたものであり、サルなどのヒトに遺伝学的に近縁な非ヒト霊長類やヒトでの知見は限られておりました。臨床導出を見据えると、非ヒト霊長類での安全性・有効性についての前臨床試験が必須ですが、これまで STING リガンドに関してそのような報告はありませんでした。

また、これまで霊長類における免疫賦活化剤の安全性・有効性については、一般的に、投与後の血液画分の割合や血漿中サイトカイン量の変化などの個別の指標により行われておりました。これを各々の指標ごとに投与群とプラセボ群などの群間で評価するということが一般的であり、安全性・有効性については個別の事象として扱われてきました。しかし、指標ごとの評価を独立に行うだけでは、用いる指標に依存する結果のばらつきを補正することが難しく、複合的な指標をいかに評価すべきなのかという点が課題でしたが、個体ごとの安全性・有効性に関する様々な実験結果を総合的に評価するための確立された指標や方法論はありませんでした。従って、安全性・有効性が密接に関連しているのか、個体ごとに得られる複数の安全性・有効性の評価軸を統合的に評価した例はありませんでした。

❖ 本研究の内容と意義

霊長類における免疫賦活化剤 STING リガンドの安全性・有効性に関する多層的パラメーターからなる免疫学的解析を統合し、年齢依存的な安全性と免疫調節効果の予測モデルを樹立いたしました。

STING リガンドを静脈あるいは筋肉経路でサルに投与し、経時的採血を行いました。血液画分や血漿中液性因子の経時的変化の追跡など古典的な評価項目に加え、ハイパラメーターフローサイトメーターと呼ばれる単一細胞ごとの多次元免疫プロファイリングを可能とする分析装置を活用して得られた末梢血中の免疫担当細胞の詳細なプロファイルデータを統合した多層的データを機械学習などのバイオインフォマティクスにより解析することで、個体に応じた薬剤投与後の安全性・有効性に関するプロファイルを明らかにしました。これを通じ、投与方法としては、静脈注射より筋肉注射の方がより免疫賦活化能が高いこと、また、検討した 2 つの STING リガンド(c-di-AMP, 3'-3'-cGAMP)のうち、c-di-AMP の方が有効性を示す個体が多いことを示しました。

また、上述の方法を用いて、投与前の受容体発現を含む免疫学的プロファイルを収集し、個体ごとの投与後の効果予測モデルを樹立しました。これにより、STING リガンドの効果予測指標として年齢が抽出されたことから、STING リガンドの効果は年齢に依存することが示唆されました。

これまでの一般的な検査項目に加え、本研究で示したハイパラメーターフローサイトメーターと機械学習的手法を用いることで、免疫賦活化剤やワクチンアジュバント開発のための層別化、個別化医療につながることを期待されます。

❖ 研究支援

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)エイズ対策実用化研究事業、感染症実用化研究事業における研究課題「免疫学的リンパ組織解析に基づく HIV 感染症治癒戦略の構築」において支援を受けました。

❖ 論文情報

論文タイトル: Model for predicting age-dependent safety and immunomodulatory effects of STING ligands in non-human primates

(日本語訳: 霊長類における STING リガンドの年齢依存的な安全性と免疫調節効果の予測モデル)

著者: Shokichi Takahama, Kazuya Ishige, Takuto Nogimori, Yasuhiro Yasutomi, Victor Appay and Takuya Yamamoto

掲載雑誌: Molecular Therapy -Methods & Clinical Development

❖ 用語解説

STING と STING リガンド:

Stimulator of interferon genes (STING)は、生体内において多様な細胞の細胞内小胞体中存在し、自然免疫応答を惹起するパターン認識受容体シグナルカスケードの主要なタンパク質分子である。細胞内における環状ジヌクレオチド(cyclic-di nucleotides)と呼ばれる核酸を、細胞質で検知する。このカスケードを刺激する環状ジヌクレオチドは、STING リガンドと呼ばれ、癌免疫などにおける免疫賦活化剤としての応用が期待されている。

ハイパラメーターフローサイトメーター:

血液や組織分散液に含まれる数百万-数千万個の細胞の特性を、高速に単一細胞レベルで分析可能なフローサイトメーターの一種。単回の採血から 20 種類以上の細胞表面抗原や細胞内分子の発現を一度に分析可能であることから、限られた検体から最大限の情報を得ることに優れ、免疫療法やワクチン開発あるいは非臨床・臨床試験において必須の装置になりつつある。

❖ 医薬基盤・健康・栄養研究所について

2015 年 4 月 1 日に医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所が統合し、設立されました。本研究所は、メディカルからヘルスサイエンスまでの幅広い研究を特長としており、我が国における科学技術の水準の向上を通じた国民経済の健全な発展その他の公益に資するため、研究開発の最大限の成果を確保することを目的とした国立研究開発法人として位置づけられています。

ウェブサイト: <https://www.nibiohn.go.jp/>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

NIBIOHN ワクチン・アジュバント研究センター 免疫老化プロジェクト

山本 拓也

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8

TEL: 072-641-9819

E-mail: yamamotot2※nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)

Press Release

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 戦略企画部 広報チーム

TEL:072-641-9832

E-mail: pr※nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)