



## 注目研究者インタビュー

産総研内部で「突出した研究を推進する」ことを目的とした研究促進費（エッジランナース）に採択され、研究を発展させた王秀鵬上級主任研究員に自身の研究のポイントについて伺いました。

### Q：研究の目的・内容と、その成果について教えてください。

A：近年のがん治療で免疫チェックポイント阻害薬が登場し、世界中から注目されています。しかし、費用が極めて高価であることが問題となっています。以前は、1人の患者に年間3,000万円かかっていた。現在でも、1人の患者に年間1,500万円以上かかっています。もう一つの問題は、全身投与では1割の患者に重篤な副作用が出ることです。これらの副作用の原因は、免疫チェックポイント阻害薬の過剰投与による免疫ブレーキの過剰解除によるものと考えられています。そのため、免疫チェックポイント阻害薬の使用量を減少できれば、医療費の削減や安全性の向上が期待できます。それが研究を始めた時の想いでした。

エッジランナース制度での研究の過程で、我々のグループが発見した抗腫瘍免疫を刺激するメソポーラスシリカをさらに発展させ、メソポーラスシリカと免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせることによって、がん特異的抗腫瘍免疫の増強（アクセラ）と同時に、免疫ブレーキの適切な解除を同時に達成できました。この技術は、抗腫瘍免疫のアクセラの促進と免疫ブレーキの解除を同時に実現できる、複合免疫療法技術です。

### Q：どのような点が新しいですか？

A：メソポーラスシリカに抗腫瘍免疫のアクセラ効果があるということは、我々が世界で初めて発見したものです。免疫チェックポイント阻害薬は、免疫ブレーキを解除するものとして、2018年に本庶先生らがノーベル賞を受賞した技術です。我々は、メソポーラスシリカと市販の免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせることにより、抗腫瘍免疫のアクセラの促進と免疫ブレーキの解除を同時に実現できる技術を開発しました。

### Q：どのようながんを対象としていますか？

A：免疫チェックポイント阻害薬は、日本では2014年から、皮膚がん（メラノーマ）や



非小細胞肺癌への適応が承認されました。その後、様々ながんへの適応が拡大しました。効くがんと効かないがんがありますが、免疫療法のメリットは、がんの種類によらず、時間をかけて様々ながんへの適応が可能だということです。基本的には、ほとんどのがん治療へ適応でき、高い波及効果があると予想されています。

### Q：免疫チェックポイント阻害薬（抗体）とメソポーラスシリカを別々に投与するのではなく、一体（複合体）にするということがポイントでしょうか？

A：ご指摘のように、抗体をメソポーラスシリカの中に担持して、同じ場所に一緒に投与する研究もあります。また、別々にメソポーラスシリカを中心に構成されたがんワクチンを単独で皮下に投与して、免疫チェックポイント阻害薬を全身投与するという方法もあります。我々は、この2つの方法を行い、どちらの方法も効果があることを示しました。

### Q：今回の王さんの成果の特徴・新規性、成果のポイントはどこにありますか？

A：一つのポイントは、我々のグループの得意とするメソポーラスシリカで抗腫瘍免疫のアクセラ効果のあるアジュバントを開発したことです。もう一つのポイントは、メソポーラスシリカと市販の免疫チェックポイント阻害薬の組合せによる複合がん免疫療法と呼ばれる技術を開発したことです。

### Q：メソポーラスシリカについてもう少し教えてください。

A：メソポーラスは、穴の構造を指し、穴のサイズは2 nm から50 nmです。シリカはSiO<sub>2</sub>という成分です。メソポーラスシリカの特徴は、材料の中に、均質で規則的なメソポーラス構造があるという点です。合成の際に粒径のサイズや粒度分布を制御しやすいという特徴もあります。色々な形、サイズ、

多孔質構造を制御しやすいです。また、材料表面に多くのシラノール基があり、この活性基を活用できるため、様々な免疫刺激物質や生物活性分子の担持に非常に有利な構造です。また、中空構造も作ることができます。このような構造も、生物活性分子の担持に有利です。この材料のもう一つの大きな特徴は、比表面積が大きいことです。1 g あたり 1,000 m<sup>2</sup> 以上にすることも可能です。これは、DDS として薬物を担持する際に非常に有利なポイントとなります。

メソポーラスは、DDS としての担持の効果だけでなく、それに加え、メソポーラスシリカ自身が、抗腫瘍免疫刺激効果を有します。そのため、今回、抗腫瘍免疫のアジュバントとしての効果が発揮されたということになります。

**Q：メソポーラスシリカは、どのように抗腫瘍免疫の効果を示すのでしょうか？**

A：メソポーラスシリカは、抗がん剤のようにがん細胞に直接的に作用するのではなく、免疫系を活性化して、その免疫系を経由して、がん細胞をたたきます。メソポーラスシリカは投与後、異物として、樹状細胞やマクロファージによって貪食されます。その後、リンパ節に移動し、リンパ節の T 細胞に抗原提示されます。T 細胞の活性化をはじめ色々な抗腫瘍免疫の活性化効果を発揮します。

メソポーラスシリカ単体でも、免疫チェックポイント阻害薬と一緒に、効果を発揮します。

免疫チェックポイント阻害薬は、がんを攻撃する免疫のブレーキを外すのみで、抗腫瘍免疫のアクセラ効果はありません。車を例に考えてみると、免疫のブレーキとアクセラの両方が必要なわけです。メソポーラスシリカによる抗腫瘍免疫のアクセラと、免疫チェックポイント阻害薬による免疫ブレーキの解除を融合することができれば、より強いがんの複合免疫療法となると期待できます。がん細胞のサイクルを考えた時に、免疫チェックポイント阻害薬単独では、効果として不足しています。

**Q：メソポーラスシリカの抗腫瘍作用についての知見が新しいのでしょうか。**

A：その通りです。アラムという水酸化アルミニウムのアジュバントがアメリカで唯一で認可されています。しかし、このアラムアジュバントは、感染症ワクチンのみにも効果があり、抗腫瘍免

疫には効果がありません。その理由としては、液性免疫のみを誘導し、細胞性免疫は誘導できないということがあります。そこで、細胞性免疫を誘導できる分子種の研究が主流になっています。我々の今回の研究は、無機粒子であるメソポーラスシリカが、細胞性免疫である抗腫瘍免疫を誘導できることを、動物実験によって世界で初めて実証しました。

**Q：シリカに穴を空けるようなメソポーラスシリカの作製には、特別な技術が必要なのでしょうか。あるいは、市販のものなのでしょうか。**

A：シリカに穴を空けるようなメソポーラスシリカの作製には、特別な技術が必要です。化学品として市販のメソポーラスシリカがありますか、がん免疫療法用に適した市販のメソポーラスシリカが存在しません。本研究に使われるメソポーラスシリカは全て我々が合成したものです。例えば、メソポーラスシリカ粒子は、界面活性剤のテンプレートを使用して合成しました。界面活性剤は、適当な pH、濃度及び温度の溶液中でミセル構造を形成します。このテンプレートとなる界面活性剤の種類、pH、濃度、温度等を最適化することによって、平均粒径が小さく、均一な粒度分布と良好な分散性を持つ、メソポーラスシリカ粒子を開発できました。

**Q：シリカは体内に投与しても問題ないものなのでしょうか。また、医薬品としての利用実績はありますか。**

A：シリカは、数十年前から FDA で承認され、医薬品や食品の添加物として、経口投与するものとしてよく使用されています。しかし、サイズ・構造は、我々の用いているものとは異なります。多分、マイクログレードです。我々の用いているメソポーラスシリカは、サイズやメソポーラス構造の有無は違いますが、安全性の懸念はそれほどないと予想されています。

アメリカではがんの診断薬として第三相臨床試験が行われていますが、そこで用いられているメソポーラスシリカは、10 nm 以下と我々のものよりも小さいです。

以上の点から、メソポーラスシリカは、安全性の懸念はあまりないと予想されています。ただ、医薬品として利用するためには、安全性実験データ等が非常に重要であると認識しています。今後、臨床医の方と連携して、効果だけでなく、安全性の検証も進めたいと考えています。

## 連携推進室だより

イノベーションコーディネータ (IC) の新間 陽一 (しんま よういち) です。生命工学領域には 300 名近い研究者が所属しており、IC は、領域内の研究内容についても把握していますので、必要に応じて連携の幅を広げることに、新たな連携の展開を図ることに、協力しています。さらに、環境・エネルギー、エレクトロニクス、材料化学など生命工学領域以外の研究領域であっても、IC 同士のネットワークを活用して、適切な研究者を紹介することで、全産総研で連携に対応していきます。

ライフサイエンス分野の研究開発においては、遺伝子組換えやヒト由来試料などに様々な法規制があります。私は、霞が関に出向したときに、ES 指針、クローン胚指針、ゲノム指針、中小ものづくり高度化法などの策定や修正に関与していたことから、生命倫理指針等の対応や、中小企業支援の補助金等についても助言をしています。

47 都道府県には、地域の企業を支援する公設試験研究機関があり、経済産業省と産総研が主導して産業技術連携推進会議 (産技連) を組織しています。産技連総会を毎年 1 回開催しているほか、全国 8 地域ごとの地域部会には食品・バイオ分科会等を設置していますし、ライフサイエンスを含む 7 分野の技術部会による活動を通して情報交換をしています。その一環として、ライフサイエンス部会バイオテクノロジー分科会では、毎年 1 回 LS-BT 合同発表会を産総研つくばセンターで開催しており、産総研および公設試の研究発表に多くの企業の方が参加されています (最近ではコロナ禍の影響でオンライン開催をしています)。

共同研究等に必要な研究費として、国や都道府県の補助金等を獲得して研究開発をすることがありますが、応募申請書の中には、連携担当者が記入する項目がある場合が

あります。IC は連携担当者として、応募申請書への記載支援も担当しますので、お気軽にご相談ください。

### 研究職員 採用情報

生命工学領域では、企業出身の方の採用も前向きに検討しております。ご興味のある方は、下記の公募サイトを是非ご参照ください。

また、公募期間以外でも、受付けている場合がありますので、下記の間合せ先まで是非ご連絡ください。

#### ■生命工学領域 公募情報

[https://www.aist.go.jp/aist\\_j/humanres/02/kenkyu/tsuunen/2\\_dlsbt.html](https://www.aist.go.jp/aist_j/humanres/02/kenkyu/tsuunen/2_dlsbt.html)

#### ■お問合せ先

M-Life-Science-R4fy-ml [\*] aist.go.jp

※[\*]を@に変えてください

### 編集後記

コロナ禍以降、学会もオンライン開催が主流となっていました。最近ようやく現地開催される学会も徐々に増えてきました。久々にオンサイト学会に参加してみると、face to face ならではのコミュニケーションの優位性を感じますが、一方で、オンラインの便利さに慣れてきて、オンラインが取って代われることの多さも広く浸透してきているように思います。産総研つくばセンターの一般公開も、今年は広報部が YouTube や Twitter などを駆使して、ご来所いただけなくともネット上で楽しんでもらえるような工夫をして盛り上げていました。このご時世、効果的な情報発信がますます重要になってきているように感じます。産総研 生命工学領域の魅力をお伝えするために、「ざ・らいふ」では次号以降から研究部門、地域センターの紹介をさせていただきますので、ぜひご覧いただければ幸いです。(羽田)

■発行 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
生命工学領域  
〒305-8560  
茨城県つくば市梅園 1-1-1

<https://unit.aist.go.jp/drp-lsbt2022/index.html>

■編集 生命工学領域研究企画室  
■第 3 号 : 2022 年 12 月 14 日発行

本誌記事写真等の無断転載を禁じます。