

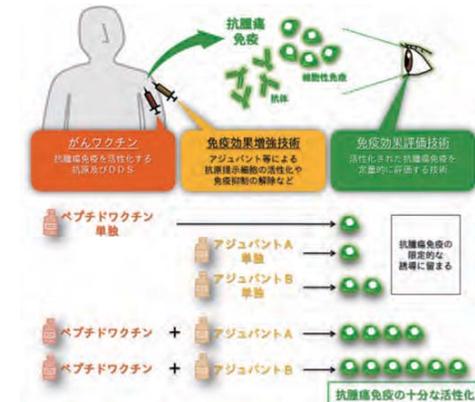
# 複合がんワクチンの戦略的開発研究

研究代表者 珠玖 洋 三重大学

## プロジェクトの背景・意義

近年、ヒトがん抗原分子が多数同定され、各種がんワクチンの臨床試験が実施されたが、いまだ十分な抗腫瘍効果に至らない。しかし、薬剤による前処置後がん細胞に対する大量の培養 T 細胞を投与する特殊な免疫療法では、腫瘍縮小を基準として約 50% の奏効率が見られている。これは、何らかの免疫応答増強技術を組み合わせ、現在のがんワクチンの治療効果を大幅に改善できる可能性を示す。すなわち従来の抗腫瘍剤が単一の有効成分をベースに直接的にがん細胞と反応するのと異なり、がんワクチンは「抗原分子（ペプチド、蛋白質等）とそのデリバリーシステム」を中心として、様々な免疫学的プロセスの活性化を目指す「免疫増強技術」を併せ用いることが必要である。

国際的には、学術機関と製薬企業の強力な連携体制の下でがんワクチンの開発研究が盛んに進められているが、日本においてもがんワクチンと免疫応答増強技術を総合的に組み合わせた新しい治療アプローチを効率よく確立していく必要がある。本特区では、12 の学術機関と 12 の関連企業が保有するユニークで有用性の高い技術を統合して、真に効果的ながんワクチン療法の効率的な開発・実用化を目指す。



## プロジェクトの目標

がんワクチン（蛋白質ワクチン：CHP-NY-ESO-1, CHP-MAGE-A4, ペプチドワクチン；サバイビン, gp100, SOX6 など）を主軸に臨床開発する。一方、各種の免疫応答増強技術（①アジュバント・CpG オリゴ、オリゴマンノースリポソーム、HSP など、②細胞投与：樹状細胞や Th1 ヘルパー T 細胞など、③抗原感作法：各種 in vitro 抗原感作法、腫瘍の凍結融解-ラジオ波前処理、抗体を用いた抗原感作など、④免疫抑制解除：化学療法剤など）の開発を進め、がんワクチンと併用ワクチン開発を加速化する。研究開発の実効性の判断を目指し免疫応答の総合的な評価法を開発する。確立されたがんワクチンと免疫応答増強技術および免疫応答評価技術に関しては、本特区区内での共有化を経て、標準化と標準利用を目指す（「トランスアカデミア」）。5 年以内に開発の主軸とするがんワクチンの臨床研究や医

師主導型臨床試験を終了させ、一部では免疫増強法併用の臨床試験も実施する。本特区終了後もさらなる臨床試験へと承継され、実用化および産業化を目指す。

先端的な医療技術の実用化・産業化のために企業との密なネットワーク体制を構築する。本特区区内で形成される学術機関・企業ネットワークではそれら知財に関する課題の円滑・迅速な解決を目指す（「トランスベンチャー」）。



がんワクチンと免疫応答増強技術の併用による効果的な抗腫瘍免疫の活性化とその評価と開発ロードマップ

## プロジェクトの実施体制



▲実施機関 研究機関・医研・研究者・研究協力者・製薬企業・産学連携部門

### 各機関の役割

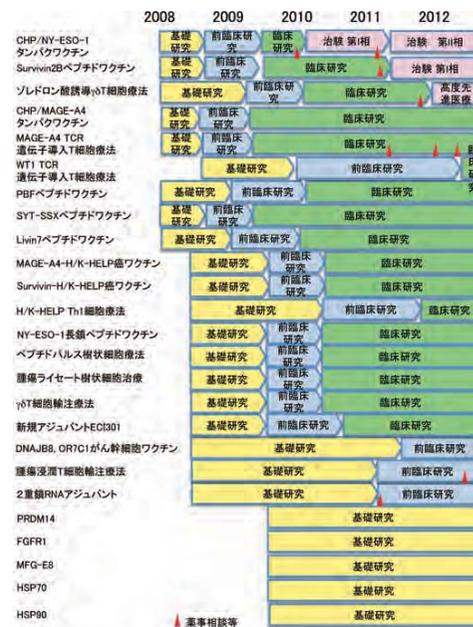
蛋白質ワクチンとペプチドワクチンの部門を中心に、免疫応答増強法を開発する部門と免疫応答評価部門、および関連企業で 3 つの研究部門のネットワーク体制を構築。

**がんワクチン部門：**蛋白質・ペプチドワクチンの臨床試験を実施し、国の審査機関とも連携して、がんワクチン療法の効率的な開発を目指す。

**免疫効果増強部門：**アジュバント、抗原感作法、免疫増強細胞、免疫抑制解除法等の各種治療効果増強法を開発し、がんワクチン部門に提供し臨床試験で効果を判定する。

**免疫応答評価部門：**がん免疫療法において、症例選択、免疫・治療効果評価等が可能な総合的な免疫応答評価システムを開発し、特区区内での標準使用を目指す。

## 5年間の研究成果(全体図)



## 5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

### 1. 治療および高度先進医療の取り組み

三重大学では難治性食道癌に対する「CHP/NY-ESO-1 ワクチン」の第 1 相企業治験（イムノフロンティア社）を実施し終了し、この結果を受けて根治切除術後の食道癌に対する CHP/NY-ESO-1 ワクチンの前期第 2 相医師主導治験を三重大学と国内 9 施設との多施設共同治験として H24 より開始した。札幌医科大学では Survivin 2B ペプチドワクチンについて H23 より医師主導治験を実施し、第 1 相試験の登録を完了した。東京大学では「ソレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫療法」が H24 より高度先進医療 (B) として実施中である。

### 2. 臨床試験(非治験)の取り組み

三重大学では進行期悪性腫瘍に対する CHP/MAGE-A4 ワクチンの第 1 相臨床試験を終了し、CHP/NY-ESO-1 ワクチンとアジュバントの併用による進行癌に対する第 1 相臨床試験を実施中である。さらに細胞療法と MAGE-A4 ペプチドワクチンの併用療法も第 1 相臨床試験を終了した。北海道大学では MAGE-A4 及び Survivin-H/K-HELP 癌ワクチンを開発し、第 1 相臨床試験を実施した。H/K-HELP を用いた Th1 細胞治療臨床試験も開始した。札幌医科大学では Survivin, PBF, SYT-SSX, Livin7 ペプチドワクチン単独あるいはインターフェロン併用の臨床試験を実施した。

### 3. 規制当局との対話

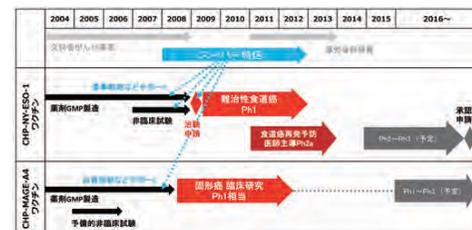
PMDA に対して、TCR 遺伝子導入 T 細胞を治療薬とする場合の医薬品安全性と規格外に関する事前助言を行い、CHP/NY-ESO-1 ワクチン、Survivin2B ペプチドワクチンの治験実施に関する相談を行った。複数のワクチン製剤、アジュバントの開発戦略に関して、スーパー特区特任研究員の助言を受けた。

## 4. 基礎技術の進捗

特区区内で実施された臨床試験検体を収集し、慶應大学を中心として免疫療法における症例選択や効果予測に有用なバイオマーカーを同定した。特区区内複数機関で新規ワクチンおよびアジュバントの基礎開発を行った。

## 5. 特区内外でのネットワーク活動

NEDO 支援により行った MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞療法、厚生労働省支援により現在進めている CHP/NY-ESO-1 ワクチンの医師主導治験において、特区区内の複数機関のネットワークを利用した多施設共同臨床試験とその患者検体解析を行い、ネットワークの強化、深化を図った。



CHP/がん抗原タンパクワクチンの加速的開発 CHP/NY-ESO-1 ワクチン、CHP/MAGE-A4 ワクチンについて、(株)イムノフロンティアとの産学連携体制の下に、それぞれ治験、臨床研究を実施し、実用化に向けた着実な進歩を遂げた。特に CHP/NY-ESO-1 ワクチンについてはスーパー特区の仕組みを活用して事業相談等が迅速に行われ、開発の加速化が達成された。



遺伝子改変 T 細胞輸注療法の治験、臨床試験による実用化への着実な進展：我が国発の遺伝子・細胞療法を医療産業へ、タカラバイオ(株)との産学連携の下、TCR 遺伝子導入 T 細胞療法開発の開発がスーパー特区の仕組みを活用して加速的に実施された。癌免疫療法のトランスレシヨナルリサーチに向けスーパー特区を含む日本のオープンイノベーションネットワークが形成された。

## 成果の実用化・産業化への貢献

- CHP-NY-ESO-1 ワクチンを(株)イムノフロンティアの第 1 相企業治験として本特区において完了し、厚労科費で医師主導型第 2 相治験が現在進行中。同社の CHP-MAGE-A4 ワクチン臨床研究を本特区区内で実施し、安全性や免疫原性に関するデータを得た。以上の取り組みは特区の薬事等相談の支援を得て遂行。
- MAGE-A4 及び WT1 特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞輸注療法につきタカラバイオ(株)と共同開発し臨床試験を実施。同細胞製剤の実用化に向けて PMDA と治験の相談を特区の支援を得て遂行。我が国発の遺伝子細胞療法の実用化、産業化を準備。
- MAGE-A4-H/K-HELP1 につき米国にて特許が成立 (WO2008/053579) し、テラ株式会社にて専用実施権を設定。MAGE-A4, Survivin-H/K-HELP につき国内および国際特許申請中。
- ソレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞輸注療法が第 3 項先進医療に承認され産業化への基準を提示。
- 各種の治験、臨床試験を多数の製薬企業と連携して実施。
- 各種新規アジュバント、MFG-E8 阻害抗体、PRDM14 特異的 siRNA 等につき特許申請または申請準備を行い、企業と共同開発中あるいは共同開発調製中。



CHP-NY-ESO-1 がんワクチン実用化へのロードマップ