

免疫先端医薬品開発特区

—先端的抗体医薬品・アジュバントの革新的技術の開発(革新的バイオ医薬品の開発)

研究代表者 岸本 忠三 大阪大学

プロジェクトの背景・意義

「疫(病)を免れる」ための免疫システムは、人がこの世に誕生し、健康な社会生活を営むために必要不可欠である。免疫の破綻は、喘息、アトピー、花粉症等のアレルギー疾患や、関節リウマチ、多発性硬化症、SLE等の自己免疫疾患の原因となるばかりでなく、エイズ、インフルエンザ、結核等の感染症の脅威をもたらす。更に臓器移植・再生医療時の拒絶反応も免疫反応であり、現在死因第一位の悪性腫瘍においても、免疫システムの監視を逃れたがん細胞がヒトを死に追いやっている。従って、免疫をいかに適切にメンテナンスしコントロールするかが、健康・安心社会を実現する上で重要な社会的課題である。日本の免疫研究は基礎研究を中心に世界トップレベルにあるが、その一方で、臨床研究や基礎研究の成果に基づく開発研究では欧米が主導権を握っているのが現状である。しかし、抗体医薬を中心とする免疫制御の医薬品、ブロックバスターを目指した国際的な開発競争は年々激しさを増している。本スーパー特区により、シーズを活かす応用研究の推進、サポート体制の強化、免疫先端医薬品創製プロセスの効率化・低コスト化・迅速化を推進することで、国民の福祉の向上、医療経済効果を発揮するばかりでなく、先端的医薬品開発の国際競争力の強化さらには「健康技術立国」としてのわが国の国際地位の向上、基礎から臨床研究までのノウハウを身につけたこれからの日本の医学研究を担う人材育成に繋がる。

スーパー特区「免疫先端医薬品開発特区」→革新的バイオ医薬品の開発～免疫先端医薬品開発特区-抗体医薬-ワクチン-免疫療法の革新的技術開発

先端医薬品の研究は抗体医薬・ワクチンを中心に激動的な国際競争時代に突入
新製薬プロセスの効率化が急務①(効率化、迅速化、低コスト、特許)

概要

- ① 迅速かつ低コストの抗体医薬の開発
- ② 革新的な新規アジュバントの開発(がんワクチン、感染症ワクチン)
- ③ 移植・再生医療時の拒絶反応防止のための革新的免疫制御薬の開発
- ④ 革新的な診断薬による効果的な治療法の確立
- ⑤ 迅速な診断・治療薬の開発のための革新的免疫診断イメージング技術の開発

日本の免疫研究の優位性

- ① 免疫細胞の遺伝子解析とヒトゲノム解析の技術的進展(特にT受容体抗体の開発)
- ② 動物モデルを用いた免疫反応の解析と免疫アジュバントの開発
- ③ 制御性T細胞の発見とそれを用いた免疫抑制療法(本スーパー特区研究者が世界で先駆けてきた！)

スーパー特区研究推進のための方策

- ① 世界最速の免疫研究拠点の強みを活かす研究(わが国の抗体医薬(抗IL-6受容体抗体、自然免疫活性化剤、制御性T細胞、がん免疫療法のノウハウ)リソースを活用)
- ② 新興の迅速化・低コスト化、効果的な診断・治療薬の開発のための新技術の開発(新規抗体医薬合成技術、新規アジュバントワクチン開発、最新のDSS、全身免疫イメージング技術の開発を推進)
- ③ 国際的な研究ネットワーク(バイオプラットフォーム)の構築(本スーパー特区、産学連携研究、免疫アジュバント研究センター、免疫診断研究センター、抗体工学研究センター、免疫工学、バイオベンチャーの産学連携シナジー、免疫学連携体制の構築)

期待できる成果と社会へのインパクト

- ① 健康な社会構築、国民生活への貢献(がん、免疫性関節リウマチ、SLE、多発性硬化症)、アレルギー、感染症、再生医療への貢献
- ② 産業の国際競争力の強化と医療経済効果(マブイノベーション)の促進(がんワクチン、がん免疫療法、再生医療用免疫抑制剤、バイオベンチャーの企業・事業化)
- ③ 日本と世界の安全保障と国際貢献(感染症の予防と治療薬の開発のための国際貢献、健康技術立国貢献)

ハウ・リソースを生かして、セマフォリン等の免疫調節分子を標的にした免疫疾患の新規医薬として実用化・産業化を目指した。

2. 「免疫を強める」革新的技術開発の成果目標

感染症やがん克服のためには、免疫システムを効率的に「強める」ことが重要である。特に、制御性T細胞除去療法、癌ワクチン(WT1ワクチン)、効果的DSS開発を本特区を活用し製薬企業と共同開発を目指した。

免疫先端医薬品開発特区-先端的抗体医薬品・アジュバントの革新的技術の開発

「免疫を弱める」

免疫的抗体医薬品の開発
免疫難病(アレルギー、SLE、多発性硬化症)克服、アレルギー、移植・再生医療時の拒絶反応抑制

「免疫を強める」

がん、感染症の克服、革新的な新規アジュバントの開発
「監督制御細胞」を標的にした「飲んで効く」自然免疫活性化アジュバントの開発

「免疫を弱める」

抗体医薬 (IL-6, セマフォリンなど免疫調節分子が標的)
【岸本(阪大生命機能)、杉村(慶大)、中外製薬、坂口(京大)、仲(医薬基礎)、堤、菊谷、藤/阪大】

「免疫を強める」

新規アジュバント、制御性T細胞除去療法による免疫強化(DSS, がんワクチン応用)
【菅良(阪大免疫プロティア)、坂口(京大再生)、金田、杉山(阪大大)】

大阪大学本部研究推進部

免疫を弱める

抗体医薬 (IL-6, セマフォリンなど免疫調節分子が標的)
【岸本(阪大生命機能)、杉村(慶大)、中外製薬、仲(医薬基礎)、堤、菊谷、藤/阪大】

免疫を強める

新規アジュバント、制御性T細胞除去療法による免疫強化(DSS, がんワクチン応用)
【菅良(阪大免疫プロティア)、坂口(京大再生)、金田、杉山(阪大大)】

注 平成23年度より、研究代表者の岸本は阪大生命機能研究科から免疫学プロティアセンターへ、藤ノ郷は免疫学プロティア研究センターより医学部へ移転、坂口は京大から阪大へ移転している。

プロジェクトの目標

本スーパー特区では、抗体医薬開発を主として先端的免疫医薬品創製のための産学連携の研究体制(バイオプラットフォーム)を構築するとともに、免疫システムを効果的に「弱める」そして「強める」ための革新的技術を開発し、自己免疫疾患、アレルギー、感染症、がんなどの重要疾患に対する新たな免疫療法の確立に繋げようとするを目的とした。

1. 「免疫を弱める」革新的技術開発の成果目標

抗体医薬がさらに多くの免疫難病患者治療に役立つよう、より有効性、安全性、利便性が高くなるような次世代型抗体を製薬することを目指した。標的として既に実用可能なIL-6受容体をリード抗体として、蛋白質工学的改善を加えることで、現在の抗体に比べて有効性、安全性、利便性が高く、効果も持続する次世代型抗体の作製を目指した。上述のノウ

各機関の役割

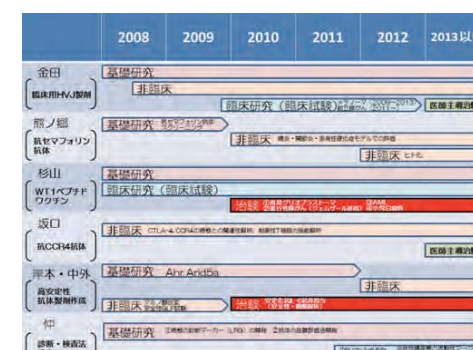
●「免疫を弱める」革新的技術開発

免疫システムが過剰に反応し自身自身を攻撃してしまうのがアレルギー疾患、自己免疫疾患である。また移植医療・再生医療時の移植片に対する拒絶反応も免疫反応である。本スーパー特区では、「免疫を弱める」ための先端的抗体医薬品開発(岸本、堤、杉村、中外製薬、仲、菊谷、藤ノ郷)を推進する。

●「免疫を強める」革新的技術開発

免疫力強化のための「飲んで効く」革新的免疫アジュバントの開発(菅良)、制御性T細胞の抑制療法(坂口)、免疫賦活DDSを開発するとともに(金田)、現在臨床検討を既に行っている免疫強化剤がんワクチン(WT1ワクチン)の製剤化を推進する。

5年間の研究成果(全体図)



スーパー特区向けの設備整備のための資金活用等について

- 平成21年度末にイメージング設備が整備されたため、免疫反応を可視化する研究の基礎をフル活用した。
- 高額器材を購入することができ、研究スピードが促進された。

研究資金の総合かつ効率的な運用について

- 文科省のTR推進事業テーマ1つとして取り上げられ、スーパー特区のシーズであることも加味されて、高用量群の生産費用の支援を受けることができた。

5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

本スーパー特区は、抗体医薬品開発を主として先端的免疫医薬品創製プロセスの飛主とした成果を以下に記す。

免疫を弱める革新的技術開発

- ① 抗体医薬の適応拡大(岸本)：抗IL-6受容体抗体が有効な治療法のない強皮症、多発性筋炎、アミロイドーシス、再発性多発軟骨炎などの幅広い免疫難病においても、臨床効果を挙げることを示した(図1)。
- ② 次世代型抗体医薬開発(岸本、服部)：IL-6R抗体において、患者の身体的負担や経済的負担を軽減させるべく、従来のIL-6R抗体より投与回数・投与量が少なくてすみ、半減期の長いpH依存性結合抗体を開発することに成功した(図2)。さらに、本スーパー特区の枠組みを活用し、各種標的分子(セマフォリン関連分子、活性化T細胞関連分子、制御性T細胞関連分子など)に対して抗体を作製し、薬効評価を行った。
- ③ 抗体医薬品の適切な有効な使用を可能にするバイオマーカーの開発(仲)：LRG(ロイシンリッチ α2-グロブリン)がLRGがIL-6抑制下の炎症マーカーとして非常に有用であり、特に潰瘍性大腸炎の疾患活動性マーカーとなることを明らかにした。それを臨床検査として実用化するため、2013年3月28日にPMDA薬事戦略事前相談を受け、それに基づいた臨床試験を大阪大学、慶応大学で実施中であり、本年度内の承認申請を予定している。
- ④ 新規免疫調節分子を標的にした抗体医薬開発(熊ノ郷)：セマフォリンシグナルを阻害する抗体の作成を行った。また、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患、網膜色素変性症に關するセマフォリンの同定にも成功した。

免疫を強める革新的技術開発

- ① 制御性T細胞を除去技術の開発(坂口)：ヒト制御性T細胞に特異的な分子を検索し、種々の分子(CTLA-4, CCR4など)が腫瘍浸潤制御性T細胞を高発現していることを明らかにした。さらに、それらを標的として制御性T細胞を除去あるいは制御性T細胞の機能を抑制できるヒト制御性T細胞に特異的な抗体を作製し、その抗体、および標的分子の特徴を、健康人、がん患者、ヒトマウスモデルを用いた多面的な解析を行った。そして、現在CCR4を標的とした(抗CCR4抗体)医師主導臨床試験を実施している。
- ② HJV-E製剤臨床試験(金田)：2008年より、メラノーマ細胞株を用いたHJV-Eの基礎研究を行い、現在、臨床用HJV-E製剤のメラノーマ患者への投与(腫瘍内投与2週間6回を2サイクル)による安全性と有効性の臨床

研究が終了(低用量群3例、高用量群3例)、医師主導治験に移行することになっている。また去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたHJV-Eの臨床試験(1回は前立腺内、3回は上腕部の皮下投与、これを2サイクル施行)の低用量群3例が終了し、高用量群への移行が決まっている。

③ 癌ワクチン臨床試験(杉山)：再発グリオブラストーマに対してWT1ペプチドワクチンを投与し臨床効果を得た。また、手術不可能な進行性膵癌に対し標準的療法であるジエムザールを投与しながら、WT1ペプチドワクチンを投与することにより、良好な臨床成績が得られており、さらに微小残存病変を有する急性骨髄性白血病に対してWT1ペプチドワクチンを投与し治癒を得た。これらの良好な第I相試験の結果をさらに確認するため、現在他施設共同での医師主導臨床研究第II相試験が既に開始され進行中である。また、これらの臨床研究の成果に基づき、製薬企業による製剤化が行われ、第一相臨床試験が開始された。

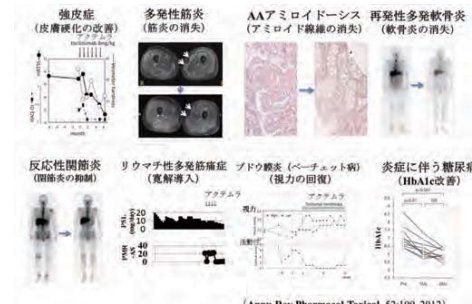


図1 抗体医薬の適応拡大
現在関節リウマチなど幅広い疾患に用いられている抗IL-6受容体抗体が多発性筋炎、再発性多発軟骨炎、強皮症などの自己免疫疾患に対しても極めて有効であることを示した。

【Recycling antibody技術：pH依存性結合抗体】

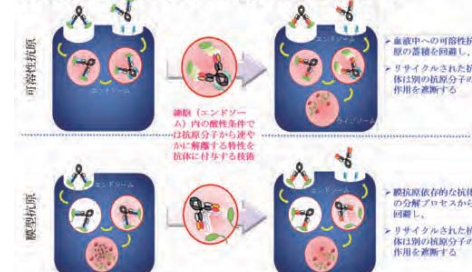


図2 Recycling antibody技術
pH依存性結合抗体は、細胞に取り込まれた後、抗原から離れ血液中に戻って再度抗原分子と結合出来る。この技術を用いて、低用量で安定かつ持続する抗体医薬の臨床効果実用が可能となった。

成果の実用化・産業化への貢献

中外製薬(服部)は、このような国民・社会的ニーズの高い医薬品であるIL-6R抗体において、患者の身体的負担や経済的負担を軽減させるべく、従来のIL-6R抗体より投与回数・投与量が少なくてすみ、半減期の長いpH依存性結合抗体を開発することに成功した。pH依存性結合抗体技術を用いることにより、抗体分子がリサイクルされ、何度も抗原分子に結合してその作用を遊離することが可能になった。本スーパー特区で開発予定の各種標的分子(セマフォリン関連分子、活性化T細胞関連分子、制御性T細胞関連分子など)に対して抗体を作製し、薬効評価を進めており、興味深い効果も得られている。更に、取得した抗体に上記技術や多面的な観点からの分子構造的な最適化を行なうべく準備を進めている。これにより、IL-6をはじめとする有急性免疫調節分子を標的にした抗体療法において、時間と負担のかかる点滴による従来の抗体医薬の投与法を、注射による投与あるいは少ない回数での投与に置き換えることが可能となり、患者のQOLの大幅な向上が期待できる。