

## 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) メディネット

研究責任者 : (独) 国立がん研究センター 中面 哲也

研究開発課題名 : がん抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の大量培養法の開発と in vivo モデルでの有効性の検討

### 1. 研究開発の目的

中面らが同定した glypican-3 (GPC3) と heat shock protein 105 (HSP105) いずれのエピトープペプチドも、がんに対する強い免疫を誘導し得る有効なペプチドであることが実証されつつある。これらのペプチドに特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を大量に誘導し、その CTL を用いたがん患者に対する CTL 療法の臨床応用を目指し、本課題ではペプチド特異的な CTL を効率良く誘導する培養方法を確立すること、及び、NOD/Scid 等の免疫不全マウスを用いたマウスモデル系の構築を通し、ペプチド特異的 CTL のがんに対する治療効果をマウスモデル系で実証することを目的とした。

### 2. 研究開発の概要

#### ① 成果

##### 1. ペプチド特異的 CTL の誘導 (達成度 90%)

樹状細胞を誘導し、GPC3 ペプチド特異的 T 細胞の誘導を試みたところ、ペプチド特異的 IFN $\gamma$  産生細胞の誘導を確認できた。特に GPC3 ペプチドワクチン投与患者においては新規培養法でより簡便に大量の CTL が誘導できることを証明した。

##### 2. ペプチド特異的 CTL の大量培養法の検討 (達成度 100%)

健康人末梢血約 50 mL から 2 週間培養で 1 千万個以上の CTL を誘導できた。

##### 3. In vivo マウスモデル評価 (達成度 90%)

NOD/Scid マウスの系で CTL の抗腫瘍効果を評価した結果、GPC3 特異的 CTL と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞、それぞれの作用による抗腫瘍効果が確認できた。

#### ② 今後の展開

CTL の機能評価を重点的に実施し、より効果が期待できる癌種の選定を行う。また GPC3 ワクチン投与の患者の検証を引き続き実施し、CTL 誘導に関する知見をより強固なものとすると共に、CTL の誘導効率と細胞数の個人差予測の指標を確立する。さらには、平成 23 年中に HSP105 ペプチドワクチンの臨床研究を開始する見込みであるため、GPC3 と同様の検証を行い、多くの患者を対象に治療選択肢を提供する。

### 3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。GPC3 ペプチド特異的 CTL の誘導およびその大量培養法も目処が立ち、当初の目標は達成された。今後は CTL の機能評価および癌種の選定が進むことが期待される。また、GPC3 ワクチン投与患者の検証が継続され、また HSP105 ペプチドワクチンでも同様の検証が行われれば、治療の選択肢が広がる可能性もあると思われる。