

癌治療と予防に有効な癌ワクチンの開発

研究成果活用プラザ北海道における育成研究 平成14年度採択課題
「ヒト癌治療、癌予防ワクチン開発研究」



代表研究者：札幌医科大学医学部第一病理 教授 佐藤昇志

大学における癌ワクチンに関する基礎データをベースに、癌治療と予防ワクチンの実用化、癌免疫検査法の確立、癌免疫関連臨床検査試薬開発など関連する技術とシステムを構築し、事業化を実現する。

■ 研究内容、研究成果

1. 癌ワクチン実用化研究

サバイピン 2B および改変型 SYT-SSX B(K9I)ペプチドを用いて、がんワクチンとしての実用化に向けて臨床試験を行なった。サバイピン 2B ペプチド臨床試験は、大腸癌、乳癌、肺癌、口腔癌、膀胱癌の各患者を対象に実施し、副作用、臨床効果、適切な接種プロトコル[投与量、部位、免疫補助剤(IFA, インターフェロン, GM-CSF)併用の効果]について、検討を行った。その結果、ペプチドワクチンの副作用は極めて軽微であるが、まれに薬剤性肝障害の生じる症例がある。臨床効果については、ペプチドに加えて IFA とインターフェロン 300 万単位週 3 回投与によって、大腸癌、肺癌、膀胱癌では高率に腫瘍増大抑制効果を得ることが確認された。ほとんどの症例で免疫学的効果も確認された。それに対し、乳癌と口腔癌では比較的臨床効果が低かった。

乳癌における臨床効果の低さの原因の 1 つが HLA 発現低下であり、この回復にはヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤が有効である事が判明した。この知見に基づき、乳癌に対する HDAC 阻害剤併用ワクチン臨床試験にむけた研究を行い、in vitro における HLA 回復効果を確認した。

滑膜肉腫患者を対象に SYT-SSX B ペプチドと改変型 SYT-SSX B(K9I)ペプチドの臨床試験を実施した。また、新規腫瘍抗原 Livin を標的とした Livin7 ペプチドの臨床試験にむけた研究を行い、in vitro における有効性を確認した。

2. ワクチン特異的 T 細胞モニタリング技術開発

患者末梢血液中に誘導されるワクチン特異的 T リンパ球を検出するための技術開発をめざした。その結果、in vitro expansion 法を併用したテトラマー解析法、エリスポットアッセイ法、Q-dot マルチマー法に加えて高感度な限界希釈法の開発に成功した。これらの技術により、ワクチン接種患者の血液サンプルや組織標本を用いて、ワクチンの免疫学的効果を解析することが可能となった。

3. HLA class I 検出試薬の開発

腫瘍細胞表面上に発現している HLA class I/ペプチド複合体がワクチン特異的 CTL の攻撃目標であり、癌ワクチン治療を行う上で重要な分子である。ホルマリン固定腫瘍組織の HLA class I 重鎖と軽鎖(2 ミクログロブリン)を検出する抗体試薬として 2 種類の単クローン抗体 EMR8-5, EMR-B6-12 の開発に成功し特許を出願。この HLA class I 検出抗体によって、癌ワクチン療法の効果がある程度予測できるばかりでなく、ワクチンを接種しない癌患者の予後や膀胱癌再発率などを予測することが可能となった。(株)ホクド、札幌 IDL 社など複数の企業とライセンス契約を締結し、製品化を推進した。2006 年 1 月には EMR8-5 抗体の販売が開始された。本試薬は日本国内ばかりでなく、世界的に需要が見込まれるため、国際特許出願も行った。

■ 今後の展開、将来の展望

- (1) 製薬会社と共に厚生労働省管轄の臨床治験を計画中。大日本住友製薬は、癌ペプチドワクチンの製品化に向け、厚生労働省の認可を得るための治験を推進すると表明している。
- (2) HLA class I 検出試薬に関しては、HLA class I 軽鎖抗体 EMR-B6-12 抗体の製品化を目指し、さらに臨床検査診断試薬として厚生労働省の認可を得るための臨床試験を計画。癌患者の予後診断・腫瘍再発危険性予測診断・免疫療法の適応決定診断等への用途拡大を目指す。

■ 研究体制

- ◆ **代表研究者**
札幌医科大学医学部第一病理 教授 佐藤 昇志
- ◆ **研究者**
下澤 久美子 (JST プラザ)、中澤 恵実理 (JST プラザ)
- ◆ **共同研究機関**
札幌医科大学第一病理, 札幌医科大学第一外科, 札幌医科大学整形外科,
札幌医科大学口腔外科, 札幌医科大学泌尿器科, 札幌鉄道病院
大日本住友製薬株式会社, シグマアルドリッチジャパン株式会社,
株式会社札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー,
株式会社苫小牧臨床検査センター

■ 研究期間

平成15年2月 ~ 平成18年3月