

# 個人の HLA 型に合わせたテーラーメイドの T 細胞ワクチン開発

育成研究：JSTイノベーションサテライト高知 平成18年度採択課題  
「個人の HLA 型に合わせたテーラーメイドの T 細胞ワクチン開発」

代表研究者：高知大学 医学部 教授 宇高 恵子



## ■ 研究概要

がんや C 型肝炎等の難治性ウイルス感染症に対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導型のペプチドワクチンの開発を行った。CTL のみを増やす他施設の方法と異なり、細胞傷害活性の高い CTL を育てる Th1 細胞も同時に誘導するため、ペプチドに百日咳全菌体ワクチンを加えて細胞傷害活性を高めたところに工夫がある。

## ■ 研究内容、研究成果

抗体ができれば制御できる感染症に対しては、予防ワクチンがある。しかし、C 型肝炎ウイルスに代表されるような、慢性感染を起こすウイルスに対しては、一部の弱毒化ワクチンが開発されている感染症にしか免疫方法が確立されていない。ウイルス等の細胞内寄生型の病原体や癌細胞を駆逐するためには、それらに特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を増やす必要がある。CTL は、ウイルスや癌抗原を、直接異物として認識することはできず、それらが分解されてできるペプチドが白血球型抗原 (HLA) 分子に結合し、ウイルス感染細胞やがん細胞の表面で提示されたものを抗原として認識し、異常な細胞を殺す。そこで、癌細胞やウイルス感染細胞の表面に提示されるペプチドを同定し、そのペプチドを化学合成して免疫源とすることにより、癌やウイルス感染細胞を殺す CTL を誘導する免疫療法の開発を進めた。

まず、我々が日本電気(株)と共同で開発した、HLA 結合性ペプチド予想プログラムを活用して同定した WT1 腫瘍抗原ペプチドおよび、C 型肝炎ウイルスペプチドを使って、免疫療法の臨床研究を行った。悪性腫瘍に対する免疫療法は、世界で異なる抗原ペプチドを使った試験治療が行われているが、いずれも CTL が認識するペプチドを単独で投与する。その結果、CTL の数は増えるものの、弱い腫瘍制御活性しか得られなかった。そこで、CTL の誘導を助け、細胞傷害活性を高める Th1 細胞を同時に誘導する工夫として、百日咳全菌体ワクチンを CTL 誘導型ペプチドに加えて投与する方法で、初期臨床第 I / II 相試験を行った。その結果、固形悪性腫瘍症例の 3 割程度、前立腺がんや腺様のう胞がん等の成長がゆっくりした腫瘍では 4 割程度の症例に、RECIST 基準による 3 ヶ月後の判定で腫瘍制御効果がみられた。腫瘍抑制のみられた症例の半数では、半年～2 年余の長期にわたり腫瘍制御効果がみられ、多発肺転移がほぼ消退した例も観察された。一方、C 型肝炎のペプチド免疫療法では、半数余りの症例に、ペプチド免疫を始めると、一時的に血清肝酵素 (AST, ALT) の低下がみられたが、血清ウイルス量は変わらなかった。そこで、標準治療とペプチド免疫を併用する試験に変えて試験をしている。

一方、抗腫瘍免疫の基礎研究から、固形腫瘍に T 細胞が侵入する機構を明らかにできた。このしくみを利用して次世代の免疫療法をデザインしたところ、動物実験では高率に固形腫瘍が崩れ、消退することが観察された。

## ■ 今後の展開、将来の展望

今後、固形腫瘍が崩れる次世代ワクチンをヒト用に改良し、悪性腫瘍症例を対象とした臨床研究を始めたい。一方、この原理を利用した、より安価なワクチンとして、遺伝子組み換えバクテリアを使った免疫方法を開発して、発展途上国においても、マラリアや難治性ウイルス感染症などの細胞内寄生型の病原体に対する予防 / 治療ワクチンとして使えるようにしたい。

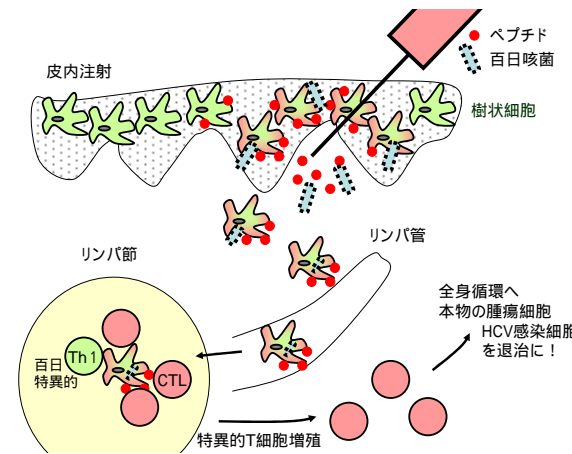


図 1 . CTL 誘導性ペプチドに Th1 誘導型の百日咳全菌体ワクチンを加え、腫瘍制御効果を高めた。

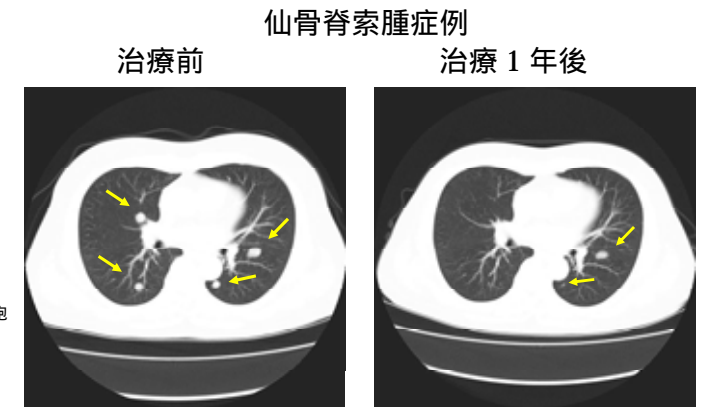


図 2 . 仙骨の原発腫瘍摘出後、肺に生じた多発転移に対し、腫瘍抗原ペプチドと百日咳全菌体ワクチンで免疫をして、腫瘍が縮小した症例。

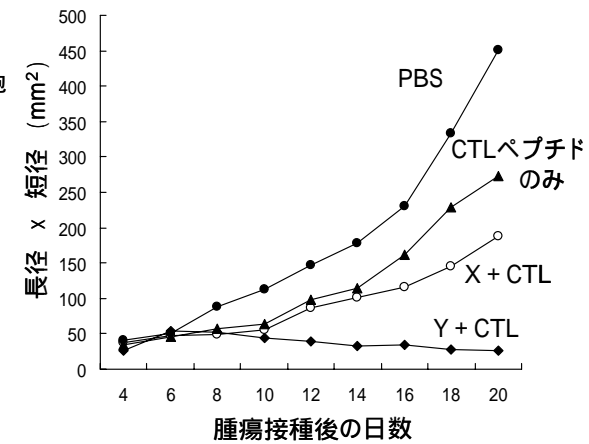
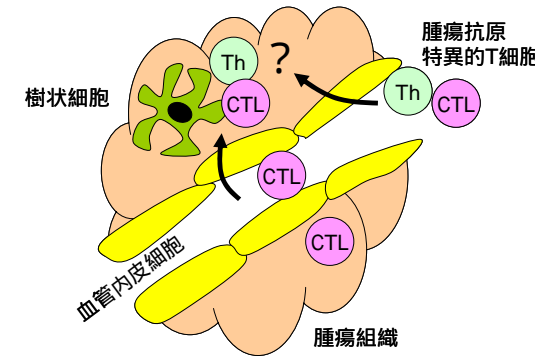


図 3 . CTL 誘導性ペプチドに Th1 誘導型の次世代ワクチン Y を加えると、既存の固形腫瘍が崩れる。



## ■ 研究体制

### ◆ 代表研究者

高知大学 医学部 教授 宇高恵子

### ◆ 研究者

竹内 保 (高知大学) 飯山達雄 (高知大学) 駒庭学志 (高知大学) 多田基紀 (高知大学) 上村明子 (JST) 平地泰子 (JST) 長山智子 (JST) 宇高雅子 (JST) 恩地森一 (愛媛大学) 日浅陽一 (愛媛大学) 眞柴寿枝 (愛媛大学) 奥野良信 (阪大微研会) 宮武克昌 (阪大微研会) 大久保雅啓 (阪大微研会) 中山満雄 (大塚製薬工場) 萩 彰文 (大塚製薬工場)

### ◆ 共同研究機関

愛媛大学、(財)阪大微生物病研究会、(株)大塚製薬工場研究開発センター

## ■ 研究期間

平成19年4月 ~ 平成22年3月