

第 23 回日本がん免疫学会総会

シンポジウム 3 腫瘍抗原、ネオアンチゲン～個別化免疫療法への展望～

8 月 22 日 16:20-17:50 第 2 会場

S3-1 腫瘍抗原、ネオアンチゲン～個別化ワクチン療法の開発

中面哲也

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野

世界中の研究者により様々ながん抗原ペプチドが同定され、ペプチドワクチン療法として臨床応用されたが、がんの縮小などの奏効する患者は一部にとどまり、残念ながらまだ薬として認められたものはない。欧米では HLA-A*02 拘束性、日本では HLA-A*24 拘束性のペプチドが主に同定され、多くの臨床試験が実施されてきた。私自身 HSP105 とグリピカン 3 (GPC3) というがん抗原に出会い、HLA-A*24 と -A*02 でそれぞれ最も有効と思われるペプチドを同定し、それらのペプチドを投与する様々な臨床試験を実施してきた。ペプチドの投与によってペプチドに反応する CTL が、患者の血液中あるいはがんの組織中から高頻度で検出されることを明らかにし、進行がんでも頻度は少ないまでも奏効する患者がいること、肝細胞がんでは術後の延命効果を示唆する結果も得られており、再発寛解を繰り返した難治性の小児の肝芽腫 5 人全例が 4 年以上無再発生存しているという事実もある。多くの投与した患者からペプチドに反応してがん細胞を殺菌する能力のある CTL クローンを樹立できており、それらの TCR を利用した TCR-T 細胞療法の開発も可能である。また GPC3 は細胞膜表面のたんぱく質でもあり、これを標的とした CAR-T 細胞療法も世界中で開発中である。

がん細胞にしか発現していないペプチドには、GPC3 のように多くのがん患者に使用できる共通抗原もあれば、患者のがんで特有に起こっている遺伝子変異により生じたネオアンチゲンもある。次世代シーケンスの技術の発展により、今や、患者個々のがん細胞表面の HLA class I に提示されているネオアンチゲン由来のペプチドを予測する技術が確立した感があり（しかし、まだまだ完璧には程遠いと考えられ、改善の余地はある）、欧米や中国ではすでに臨床試験が実施され、成果が報告されてきているが、我々も国内の企業とタッグを組んで完全個別化ネオアンチゲンワクチンの臨床試験の開始を目指して開発を進めている。実際本気で取り組んでみると、医薬品開発の規制を含め、超えなければならない様々なハードルや工夫の余地があることを実感しているが、それらを一步一步克服していったら、2020 年度中に最初の患者を登録するプランを実現できるよう、産学連携で推進している。

ネオアンチゲンを標的とした個別化ワクチンや 個別化 T 細胞療法への期待は大きく、今後の臨床試験での成果が待たれる。私は GPC3 や HSP105 のような共通がん抗原もネオアンチゲンと同様重要であるとの認識で、双方を標的とした個別化ワクチンや 個別化 T 細胞

療法を開発できればと考えている。それらにより、現在 20% の患者しか救えない免疫チェックポイント阻害薬を中心としたがん免疫療法が、残りの 80% の患者にも希望をもたらすがん免疫療法になれるはずだと信じて開発を進めていきたい。