

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：滑膜肉腫に対する新設計がんペプチドワクチンと遺伝子改変 T 細胞療法から成る複合的がん免疫療法の研究開発
2. 研究開発代表者：影山 慎一（国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科 教授）
3. 研究開発の成果

滑膜肉腫は予後不良の希少がんで、転移・再発例は特に難治性である。現行治療法の効果は限られており、新規治療法が強く希求されている。この滑膜肉腫に対する新しい治療法として、我々は「新設計がん長鎖ペプチドワクチンと TCR 遺伝子改変 T 細胞療法を組み合わせた複合的がん免疫療法」の開発を目指している。本治療法は、がんワクチンと T 細胞療法の組み合わせが高い治療効果を発揮し得るといふ最新の非臨床・臨床エビデンスに基づいており、世界的にも我々だけががんワクチンと T 細胞療法の組み合わせによる複合的がん免疫療法を開発できる技術を有している。下記の独自技術に基づき、本治療法の効果の最大化が図られている。

- ① 複数抗原に対する良質な T 細胞を効率良く誘導する長鎖ペプチド抗原デザイン技術とマクロファージ選択的ナノ粒子デリバリーシステムを融合した新設計のがん長鎖ペプチドワクチン。アジュバントである TLR アゴニストの存在下で、従来製品を遥かに上回る免疫誘導能力とがん抑制効果を示す。

- ② 独自の TCR 発現増強技術を用いた滑膜肉腫抗原特異的 TCR 遺伝子改変 T 細胞輸注療法。

本課題では、がんワクチン開発経験が豊富な三重大学とアジュバント研究に優れた医薬基盤研究所が連携し、本治療法の第 I 相治験開始を可能にする基盤構築を目指して、がん長鎖ペプチドワクチン及びアジュバントの製造法開発と非臨床試験を実施した。治療標的として 3 種の滑膜肉腫特異的抗原を選択し、これら抗原に対応する 3 種の長鎖ペプチド抗原を設計して大量合成した。長鎖ペプチド抗原はいずれもキラー T 細胞エпитープ（HLA-A2 及び HLA-A24 拘束性）並びにヘルパー T 細胞エピトープを含有する。各々の長鎖ペプチド抗原とナノ粒子デリバリーシステム（「CHP ナノゲル」）を複合体にするための簡便で容易にスケールアップ可能な製造方法を確立した。品質試験法の整備と予備安定性試験も実施した。これらの成果により、がん長鎖ペプチドワクチンの GMP 準拠製造が実施可能となった。非臨床薬理試験では、がん長鎖ペプチドワクチン/アジュバントと TCR 遺伝子改変 T 細胞輸注療法の複合的がん免疫療法の作用機序解析と最適化を進めたところ、免疫チェックポイント阻害剤（PD-1 抗体・CTLA-4 抗体併用）に完全抵抗性の肉腫をも、本治療法で治癒できることを新たに見出した（特許出願）。また、アジュバントの一つである CpG オリゴ DNA について、STING アゴニスト併用やデリバリーシステム適用により、さらに性能向上が可能であることも見出した。非臨床安全性試験では、がん長鎖ペプチドワクチン/アジュバントの反復皮下投与毒性試験を行った。投与部位の局所刺激性以外に毒性学的変化を認めなかったことから、がん長鎖ペプチドワクチン/アジュバントの高い非臨床安全性が確認された。CpG オリゴ DNA については、静脈内投与法の非臨床安全性も確認された。

以上のように本課題は順調に遂行され、その成果に基づいて我々は、がん長鎖ペプチドワクチンと TCR 遺伝子改変 T 細胞療法を組み合わせた複合的がん免疫療法に関する滑膜肉腫等を対象とする第 I 相治験の開始準備を進めている。

4. その他  
特になし。