

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 子宮頸癌に対する粘膜免疫を介したヒトパピローマウイルス (HPV) 分子標的免疫療法の臨床応用に関する研究
2. 研究開発代表者： 東京大学医学部附属病院 准教授 川名 敬
3. 研究開発の成果

子宮頸癌とその前癌病変の子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) はヒトパピローマウイルス (HPV) 感染が原因である。本研究では、HPV を標的にした分子標的治療として粘膜免疫を介した分子標的免疫療法を開発している。標的分子は、ヒトでの免疫原性があることが知られている E7 もしくは E2 である。前癌病変 CIN2-3 では E7 が、HPV 感染状態の CIN1 では E2 が発現しており、腫瘍細胞に抗原提示されている。我々は、粘膜上皮内腫瘍である CIN2-3 や CIN1 を治療するためには粘膜免疫誘導タイプの細胞性免疫が必要であると考えている。粘膜免疫誘導のために乳酸菌 *Lactobacillus casei* 株の菌体表面に HPV16 型 E7 を発現させた製剤 (GLBL101c) を作製した。先行研究では、CIN3 を対象とした単アームの POC 試験 (17 例) を実施し良好な結果を得てきた。

本研究は 4 つの柱からなる。(1)GLBL101c の検証的臨床試験 (第 IIb 相) の実施、(2)新型の E7 発現乳酸菌剤の開発、(3)E2 発現乳酸菌剤の開発、(4)HPV 特異的 T 細胞の免疫学的評価法の確立である。

(1) CIN2 患者 40 例を対象として検証的臨床試験としてプラセボを置いた二重盲検ランダム化比較試験 (第 IIb 相相当) を実施中である (試験薬 20 例、プラセボ薬 20 例)。現在までに 27 例が試験に参加している。順調に試験は実施中である。平成 27 年 11 月 2 日に試験プロトコルどおり中間の効果安全性評価委員会が実施され、安全性について本薬剤と因果関係のある有害事象を認めないことが外部評価委員によって確認された。また、試験終了していた 13 例のうち主要評価項目で CR 1 例、PR 2 例、副次評価項目の細胞診評価において 7 例が有効であることが報告された。試験実施責任者からは、エンドポイント(投与後 2 か月)では SD の症例でも、試験終了後しばらくして正常化する例がいるとの報告があったことから、免疫を介した治療効果を発揮するためには時間を要する可能性が示唆された。平成 28 年度上半期には試験を終了し、キーオープン後に解析を行う予定である。

(2) 新型 E7 発現乳酸菌では、*Lactobacillus casei* 株を用いているが、GLBL101c とは違う発現系を用い、最適な規格として E7 表出量としては 3 倍以上、E7 特異的粘膜免疫誘導能としては 2 倍以上の有効性を有する乳酸菌菌体の作製に成功した。そこで、新型 E7 発現乳酸菌の特許を平成 27 年 1 月 30 日に国内で出願した後、その原薬は、平成 27 年 8 月から non-GMP 製造を開始し、平成 28 年 3 月に完成、また治験薬 GMP での製造が平成 28 年度末に開始された。non-GMP 製造品 (500L 培養) の分析結果では、予想される全長サイズの発現と、分解物がほとんどないことが確認できた。また、GLBL101c の原薬と比較して、約 3 倍程度の E7 発現が確認でき、スモールスケールと同様の結果を得た。この試作サンプルを用いて、平成 28 年 1 月から前臨床試験を開始した。

(3) 新型 E7 発現乳酸菌と同じ発現システムを用いて、HPV16 型 E2 を発現させた乳酸菌を作製した。クローン化の段階で、E2 の安定発現クローンの選定に時間を要した。E2 発現乳酸菌は得られているが、菌体表出量のもっとも高いクローンを選定中である。平成 28 年度には E2 発現乳酸菌のマウスでの薬理効果を調べる検討を行う。

(4) 免疫反応の定量と質の双方から薬理効果をより詳細に検討することをめざし、子宮頸部リンパ球の増殖法を確立しているが、増殖能の検体差が大きいことがわかり研究が遅れている。そこで、平成 27 年度からは、子宮頸部リンパ球から E7 特異的刺激によって産生されるサイトカイン等のサロゲートマーカーを高感度に検出する評価法の検討に入っている。