

免疫誘導可能な外来抗原を発現させたがん細胞の有効活用



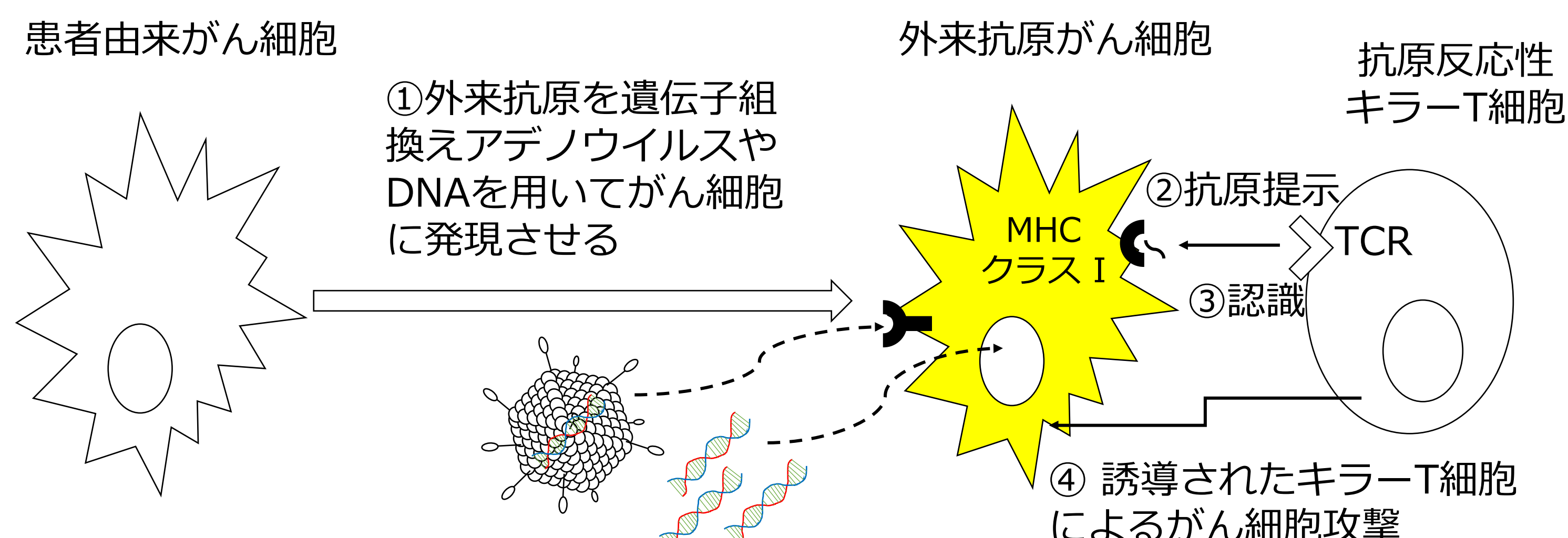
帝京平成大学 薬学部 建部 卓也
共同研究者 帝京大学 薬学部 元教授 石田 功

本技術開発の背景



患者由来のがん細胞を有効活用する本システムを開発した。開発の背景としてはがんの免疫逃避機構の一つである「免疫チェックポイント」を阻害する抗PD1抗体医薬品、オプジーボが開発され、20種類以上のがんで、その効果が期待されている。しかし、効果の得られる患者（PR）は2割強に限られる。完全緩解（CR）が得られるケースは数%にしか過ぎない。Peng S, et al., Sci Rep, (2020)
我々はオプジーボの効果が限定的である理由を、患者の体内にがんを攻撃できるキラーT細胞が存在しないためではないかと推定した。がんを特異的に攻撃できるキラーT細胞を誘導することができれば治療の有効性やがんの再発・転移を抑制することが可能であると考えた。

エグゼクティブサマリー



我々の研究は、がん患者のがん細胞に外来ペプチド（BCGワクチン由来や新型コロナウイルス由来抗原など）を発現させることで、生体に効率よく抗原反応性CTL(キラーT細胞)を誘導し、がん細胞を攻撃させる「がん治療用細胞ワクチン」の開発を目的とする。

活用できる資源

我々の資源	
技術資産	腫瘍特異的抗原に応答する細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の効率的な誘導法
関連する特許・技術	名称：改変がん細胞及びそれを含むがんワクチン組成物 特許出願番号：PCT/JP2025/016891 出願人：学校法人帝京平成大学 発明者：建部 卓也、石田 功
その他の資源	導入するそれぞれの抗原をヒトHLAクラス I を介して免疫誘導の強さをIn vivoで評価するシステム HLA発現ノックインマウス

求めている資源

基礎研究分野、免疫学を利用した研究、開発、そして臨床応用を推進する企業

想定している商品・サービス

臨床現場



- がん患者からがん細胞採取
- 外来抗原発現がん細胞の移植
- 病態解明

基礎研究



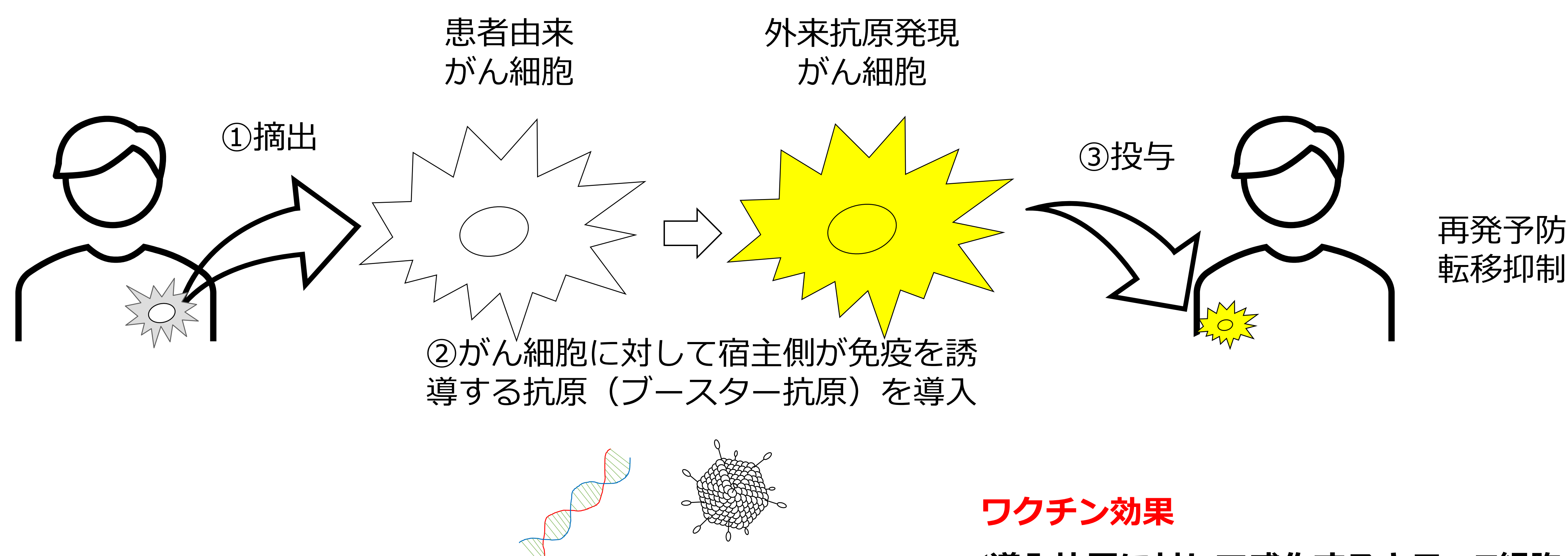
- 抗原性能の解析
- HLAタイプごとの最適な抗原選択
- 次世代型遺伝子デリバリープラットフォームの確立

製品開発



- がん細胞ワクチンの作製・ストック
- 新興感染症に対するワクチンを作製する際の抗原評価

本技術の見通し



ワクチン効果

- ✓導入抗原に対して感作するキラーT細胞の誘導
- ✓がん細胞がもつネオ抗原に対するキラーT細胞も誘導

ひとこと

本技術は、① がん治療及びがんワクチン開発、② 疾病メカニズム解析や免疫チェックポイント阻害剤の作用増強などのライフサイエンス基礎研究まで、さまざまな目的に使用や応用が可能です。がん治療創薬、がん予防など幅広い分野の企業や研究機関での研究開発に貢献できると考えていますので、免疫-がん治療にご興味のある方や企業とのコラボレーションを希望します。

「免疫誘導可能な外来抗原を発現させたがん細胞の有効活用」の詳しい解説

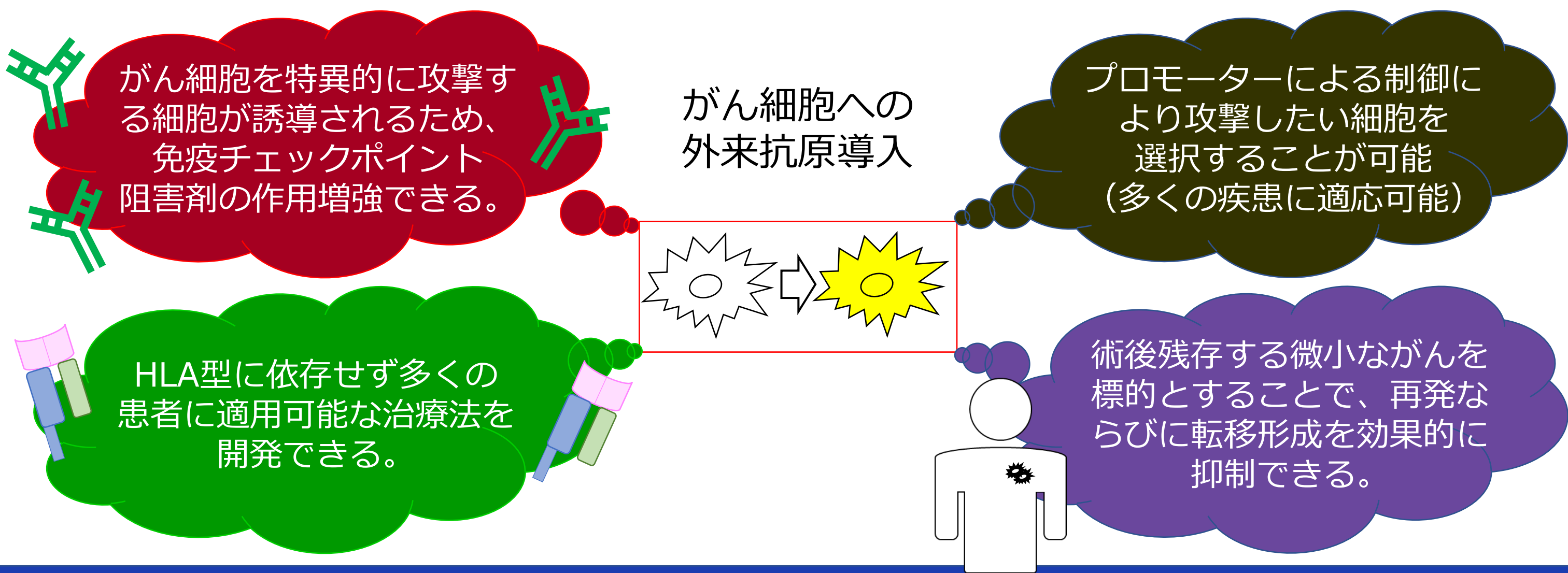
がん細胞を有効活用することの利点

1. 高い特異性と安全性の両立
2. 長期的な再発予防効果（免疫記憶）
3. 個別化医療（Personalized Medicine）への高い親和性
4. 標準治療との相乗効果（併用療法）
5. 多様な技術プラットフォームと適用可能性
6. 複雑なHLAタイピングを不要とし、治療の迅速化・簡便化に貢献

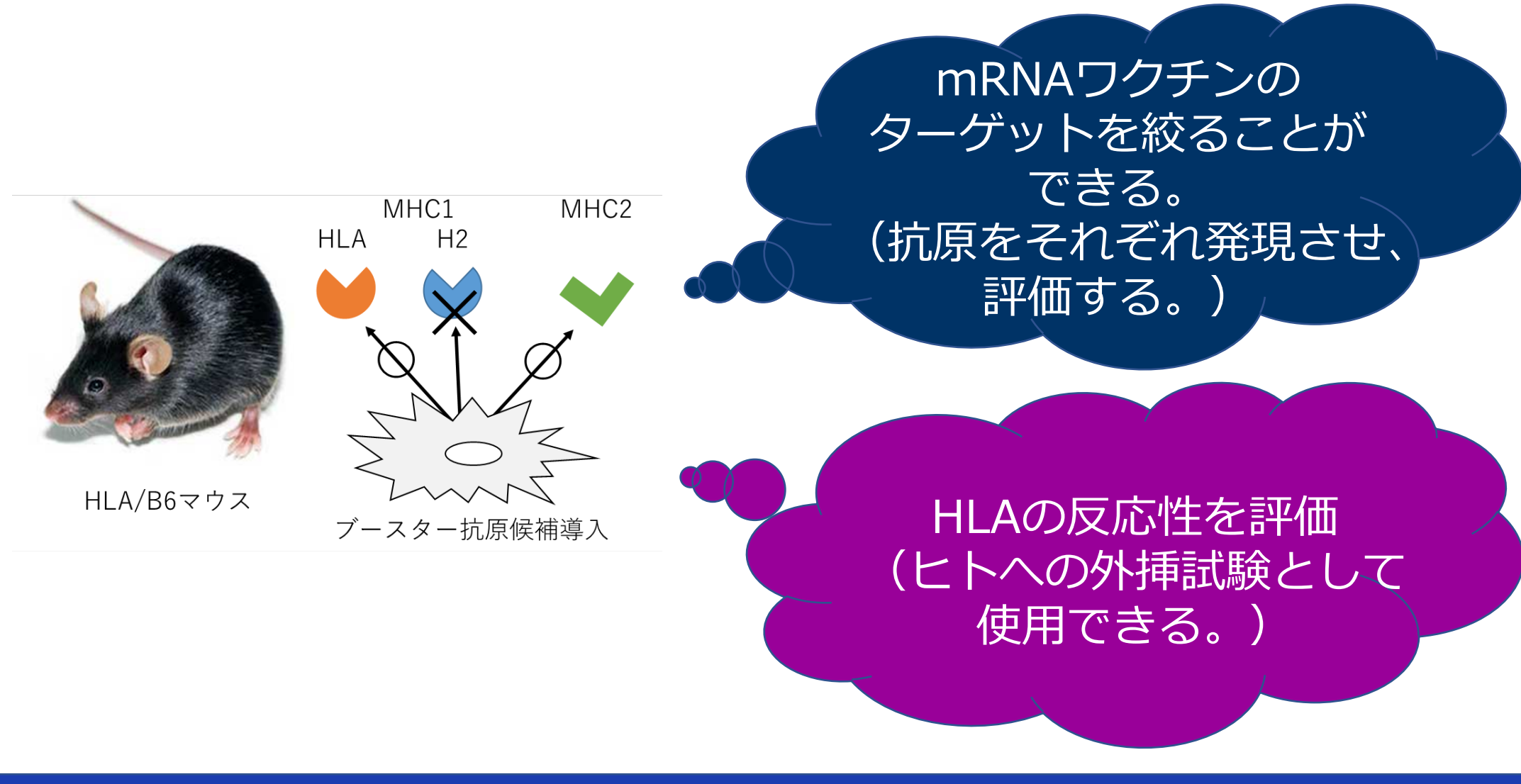
既存のがんワクチン

ワクチンの種類	概要	長所	短所
ペプチドワクチン	がん細胞に特有の目印（がん抗原）の一部である「ペプチド」を人工的に合成し、体内に投与する手法。	設計や製造が比較的容易で、大量生産が可能。標的とする抗原が明確なため、副作用が少ない傾向にある。	免疫を誘導する力が弱い場合がある。患者の免疫型（HLA型）に合わないとう効果が出にくい。がん細胞が抗原を変化させると効果がなくなる可能性がある。
樹状細胞ワクチン	患者自身の血液から免疫の司令塔である「樹状細胞」を取り出し、体外でがんの目印を覚えさせてから体内に戻す、個別化医療。	患者自身の細胞を使うため、安全性が高い。強力な免疫応答を誘導することが期待できる。	製造プロセスが複雑で、時間とコストがかかる。品質管理が難しく、効果に個人差が出やすい。
mRNAワクチン	がん抗原の設計図となるmRNA（メッセンジャーRNA）を体内に投与する手法。新型コロナウイルスワクチンで注目された技術。	開発や製造のスピードが非常に速い。複数の抗原に対するワクチンを容易に設計できる。比較的強い免疫応答を誘導できる。	mRNA自体が不安定で、超低温での管理が必要。新しい技術のため長期的なデータがまだ少ない。免疫関連の副作用の可能性もある。ベクターウイルスに対する免疫が既にあると効果が弱まる可能性がある。製造に高度な技術が必要。安全性への懸念が残る場合がある。
ウイルスベクターワクチン	がん抗原の遺伝子を、無害化したウイルス（ベクター）に組み込んで投与する手法。	強い免疫応答を誘導しやすい。がん細胞を直接破壊するタイプ（腫瘍溶解性ウイルス）もある。	

外来抗原導入がん細胞の応用と展開



HLA発現システムの応用と展開



がん細胞ワクチンの有用性を示すデータ

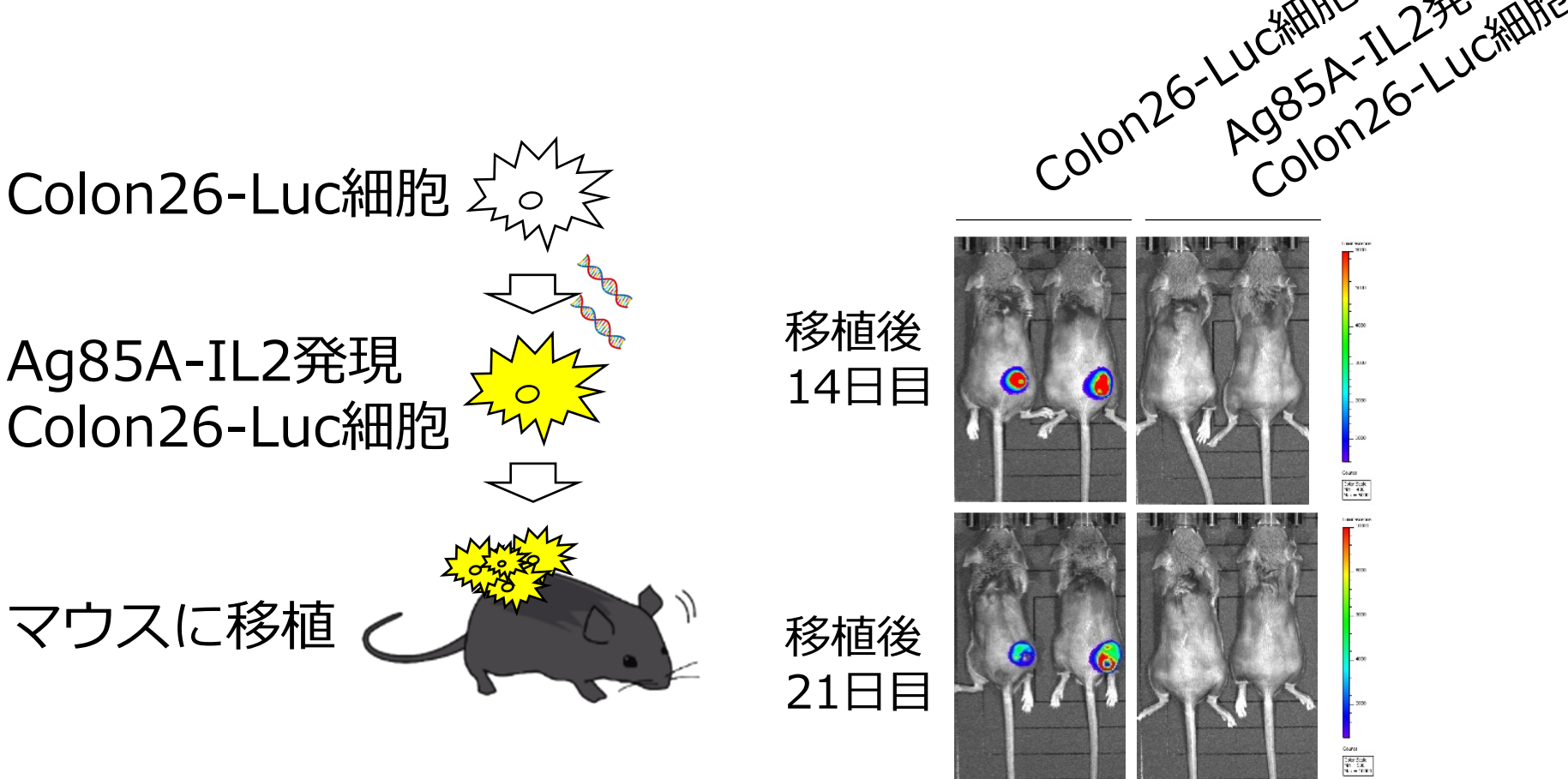
がん細胞に発現させる外来抗原

抗原	ペプチド	MHC 拘束性	反応性 T 細胞
Ag85A	p60-68 (9-mer)	K ^a	マウス CD8
	p144-152 (9-mer)	K ^a	マウス CD8
	p101-120 (20-mer)	E ^d	マウス CD4
	p241-260 (20-mer)	A ^b	マウス CD4
	p261-280 (20-mer)	A ^b	マウス CD4

日本細菌学雑誌65(2):309-324, 2010

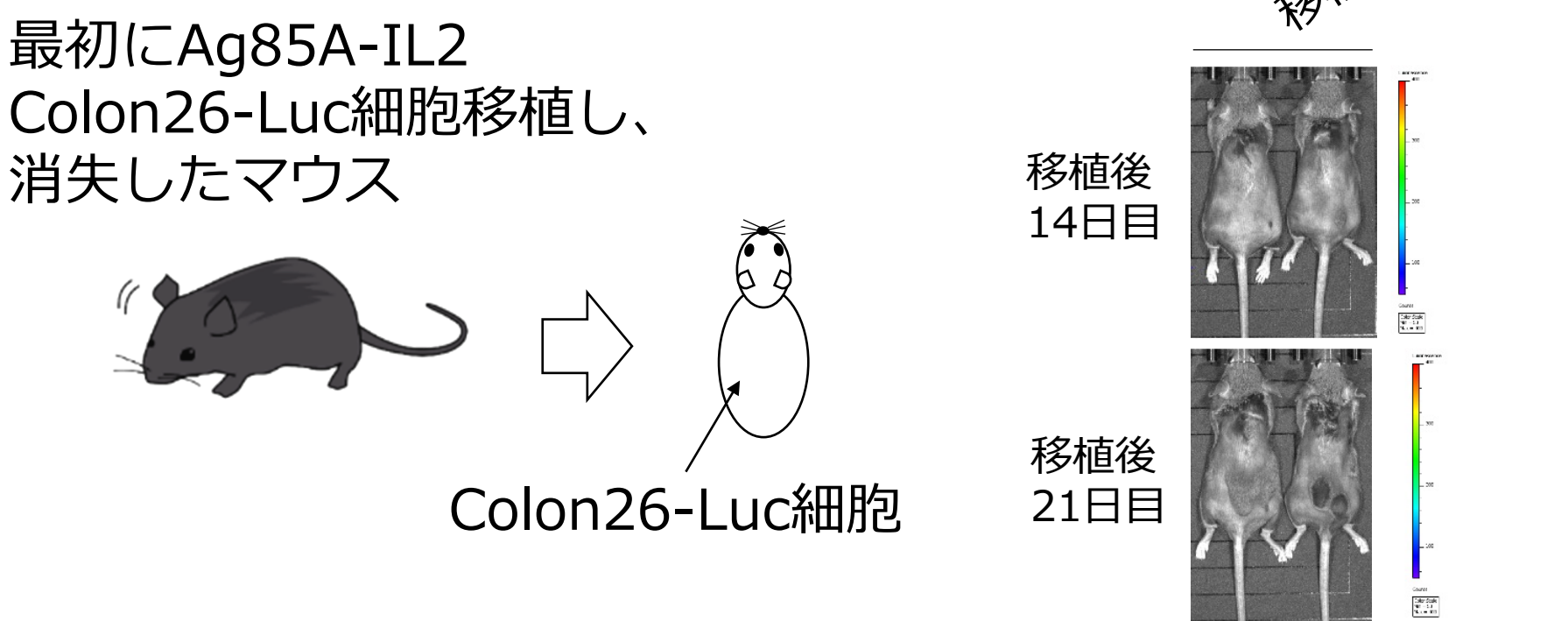
弱毒生ワクチン(BCG)を接種して、結核菌抗原感染1型ヘルパーT細胞、キラーT細胞を誘導する。T細胞に認識される結核菌抗原をがん細胞特異的に発現させれば、がん細胞は結核菌抗原反応性のT細胞に攻撃される。Ag85Aは結核菌が分泌する主要な分泌タンパク質の一つである。マウスの解析からAg85AがCD8陽性T細胞を誘導する報告があるVaccine 38 (2020) 779-789。

Ag85A発現による抗腫瘍効果



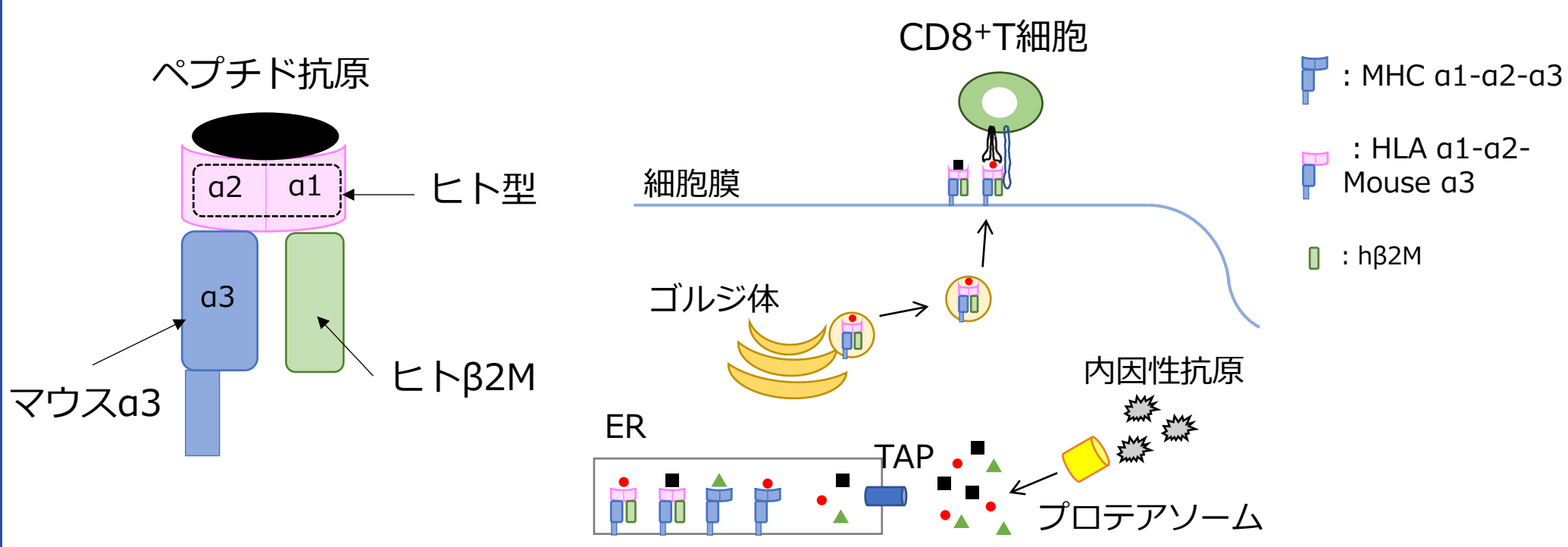
Colon26-Luc細胞（マウス大腸がん細胞）にAg85AとキラーT細胞の機能を増強させるIL2を共発現させ、マウスに移植した。Ag85AとIL2発現群でがん細胞が完全に消失した。

がんワクチン効果



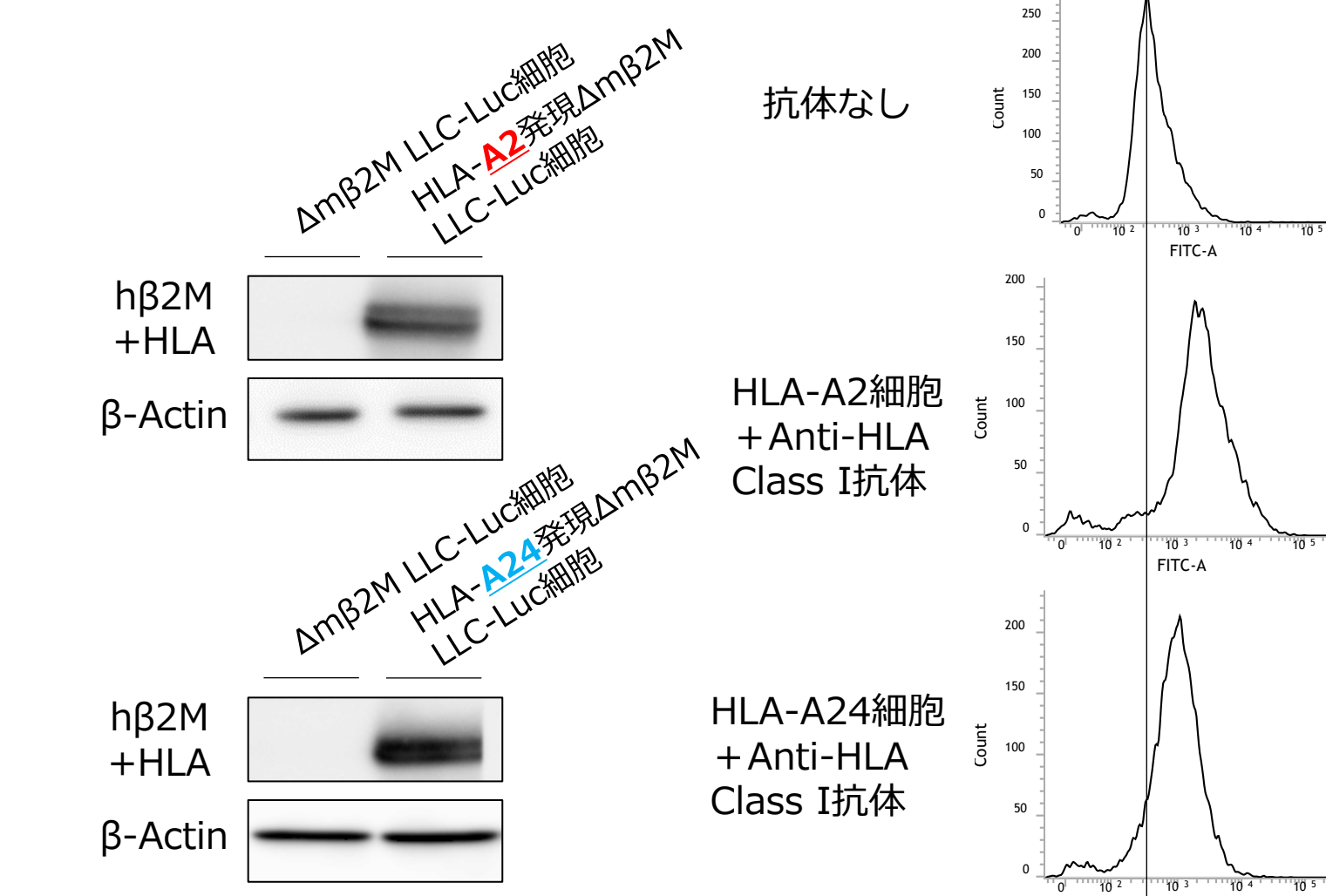
Ag85A-IL2発現Colon26-Luc細胞が消失したマウスにColon26-Luc細胞を移植すると、Colon26-Luc細胞が生着しなかった。Colon26-Luc細胞に対するワクチン効果を獲得した。

HLA発現細胞の樹立



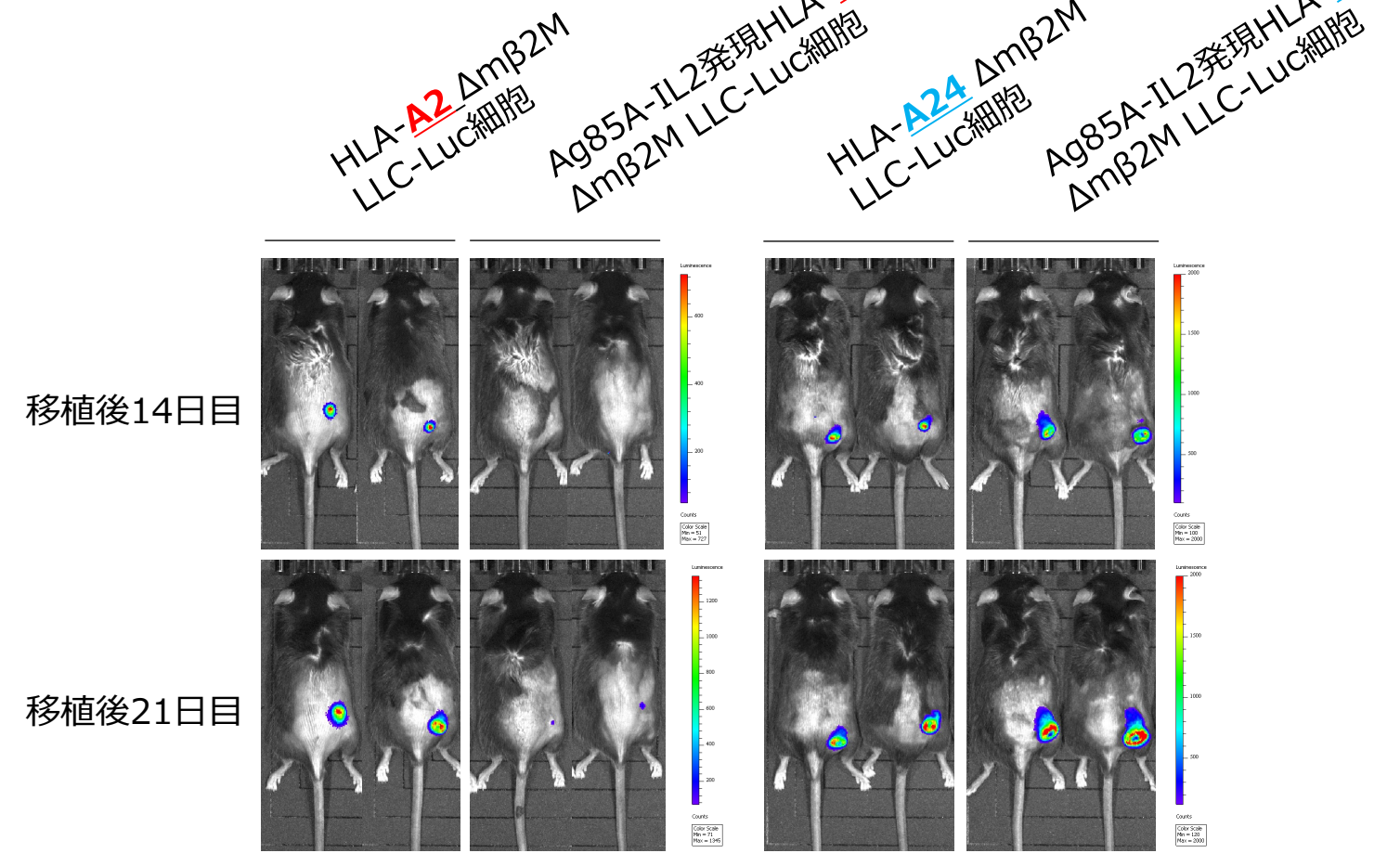
B6マウスへ移植可能なLLC-Luc（Luciferase発現マウスルイス肺がん細胞）からMHC class Iを構成するマウスβ2Mタンパク質を消失させた細胞を作製した（Δmβ2M LLC-Luc細胞）。Δmβ2M LLC-Luc細胞にヒトβ2M-HLAα1-α2-マウスα3の融合遺伝子を導入することにより、HLA発現細胞を樹立。

HLAの発現解析



多人種に対応できるHLA-A2（遺伝子型A0201）とアジア人に高頻度なHLA-A24（遺伝子型A2402）をそれぞれ導入し、タンパクの発現及び細胞表面での発現を確認した。

HLAシステムを用いた解析



マウスMHC class Iで効果を示したAg85A抗原とIL-2をそれぞれのHLA発現がん細胞に導入し、免疫誘導能を調べました。HLA-A2では非常に強くがん細胞の成長を抑制したが、HLA-A24では効果は認められなかった。HLAの反応性を評価する系として適していると考えた。

本技術の想定される利用法

① 免疫系

- 細胞性免疫誘導能アッセイ
- ヒトHLA class Iの抗原提示能-キラーT細胞誘導能をIn vivoの系を用いて評価することが可能

② 疾患

- 標的細胞の特徴を捉えることができれば特定の細胞への攻撃も可能な技術のため、細胞への攻撃が必要な疾患へ応用が可能

③基礎科学研究ツール

- HLAシステムを用いた感染症ワクチン作製ターゲット探索
- mRNAワクチンのターゲット探索