

免疫チェックポイント 阻害がん治療ワクチン

～抗体医薬に代わる次世代ワクチン～

標的分子の特定の部位(エピトープ)への特異的な抗体産生を誘導するワクチン作製技術を開発した。この技術を用いて抗体医薬に代わる安価なワクチンを提供することで医療SDGを実現します。

日本大学
歯学部
病理学講座
客員教授
鰐田武志



東京医科歯科大学難治疾患研究所免疫疾患分野を担当し、Bリンパ球の自己トレランスや自己免疫疾患での自己抗体産生の仕組みの解明などを行ってきた。糖鎖による抗体産生の制御についても関心を持ち、糖鎖免疫研究会を主催するなど、糖鎖免疫学の研究をリードしてきた。2022年より日本大学に異動し、研究を継続している。

ポイント

- 多糖とタンパク質コンジュゲートの優れた免疫誘導活性
- ヒトPD-L1の免疫用エピトープペプチド(11アミノ酸)の同定
- ヒトPD-L1ペプチド-デキストラノートキソイド複合体ワクチンによる抗PD-L1抗体産生と抗腫瘍免疫誘導

こんな研究や開発ニーズに

- 抗体医薬と同等の効果を持つ、安価な抗PD-L1/CTLA-4抗体産生誘導がん治療ワクチン
- その他の標的分子のエピトープペプチドを用いたワクチンの開発
- 高度で持続可能な医療の実現

抗体医薬に代わる免疫チェックポイント阻害がん治療ワクチン

共同研究先 募集中

日本大学 歯学部 病理学講座 客員教授 鏑田武志

研究背景・目的

あらゆる分子の特定の部位に結合する抗体を作製することができるため、抗体医薬は治療効果が高く、多くの場合低分子化合物では代替できない。免疫チェックポイント分子PD-L1やCTLA-4への抗体医薬が多くのがんの治療に用いられている。

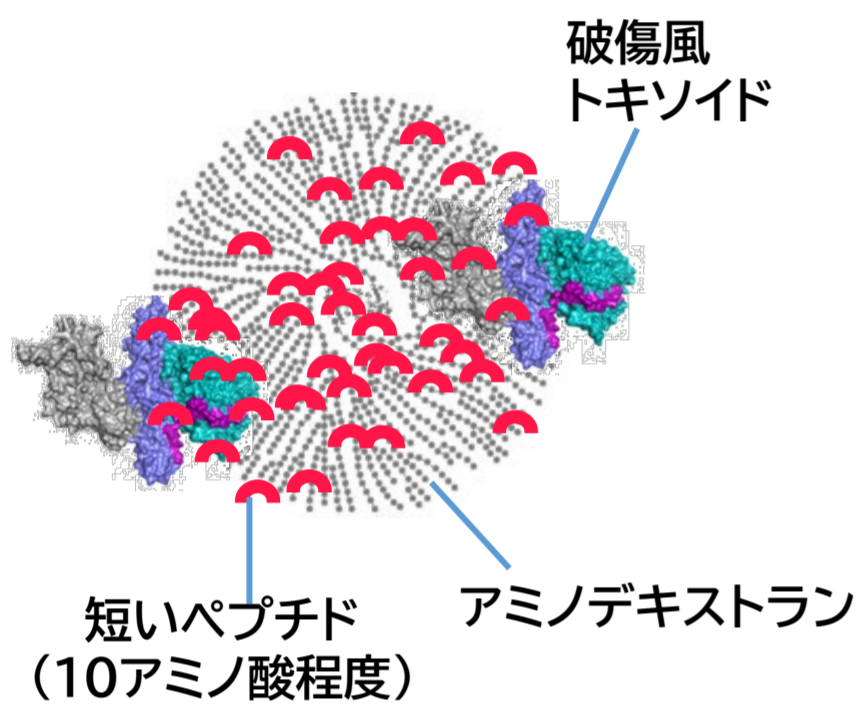
一方、抗体医薬は培養細胞で産生する必要があり、高価になる。

標的分子の一部を担体にコンジュゲートしたワクチンにより、標的分子への抗体産生を誘導することが示されている。しかし、抗体医薬のような特定の部位に対する抗体を多量に産生させることは可能ではなかった。

本研究では、多糖を利用した新規担体を用いることで、この問題点を克服し、ヒト免疫チェックポイント分子を阻害する治療ワクチンの作製に成功した。

結果

ワクチンの構造



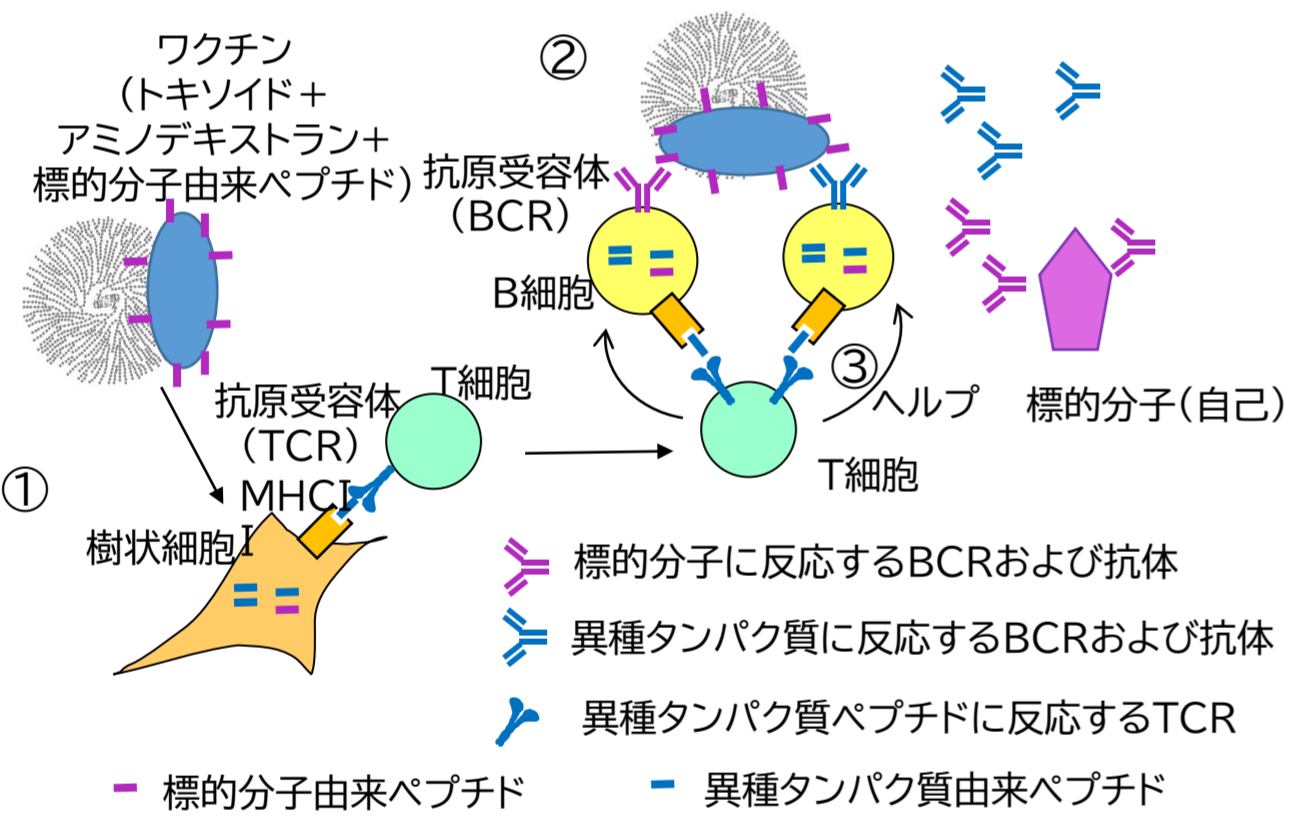
なぜ、アミノデキストランか？

多糖をタンパク質(ペプチド)に化学的にコンジュゲートすることで、タンパク質(ペプチド)への抗体産生が飛躍的に増強する。(Long et al Vaccine 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.047)

多数のアミノ基で修飾されているため、多数のペプチドを結合することができる。このことで、新たなエピトープを生成せずに、多数の標的分子のエピトープペプチドを持ったワクチンを作製できる。

このため、特定のエピトープ(ペプチド)に対する多量の抗体産生誘導が可能となった。

ペプチドを用いた抗体産生型治療ワクチンの仕組み



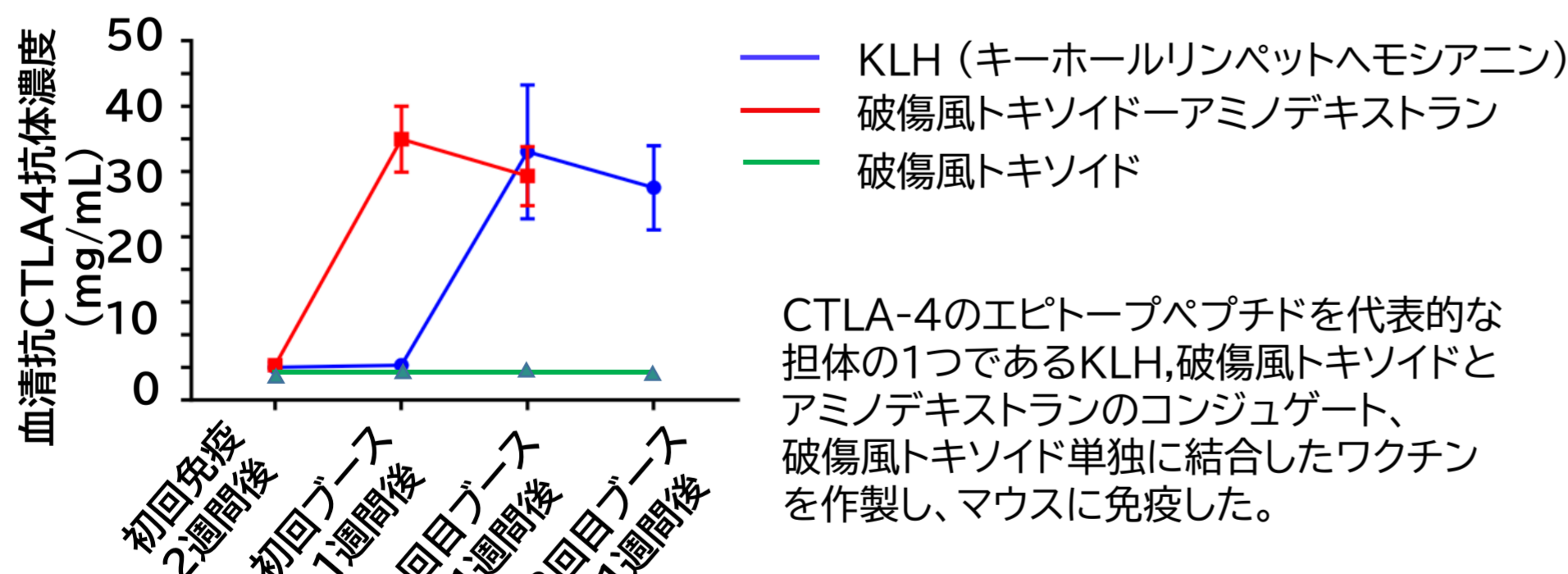
①ワクチンは樹状細胞によってプロセスされ、トキソイドに特異的なT細胞を活性化する(標的分子由来ペプチドは小さいためT細胞を活性化できない)。

②ワクチンの標的分子ペプチドを認識したB細胞は、BCRを介してワクチンを取り込み、トキソイドのペプチドを提示する。

③次いで、トキソイド特異的なT細胞により活性化され、標的分子への抗体を産生する。

ワクチンが体内から排除されると、標的分子特異的なB細胞は体内の標的分子には反応できるものの、T細胞による活性化を受けることができなくなり、抗体産生は停止する。

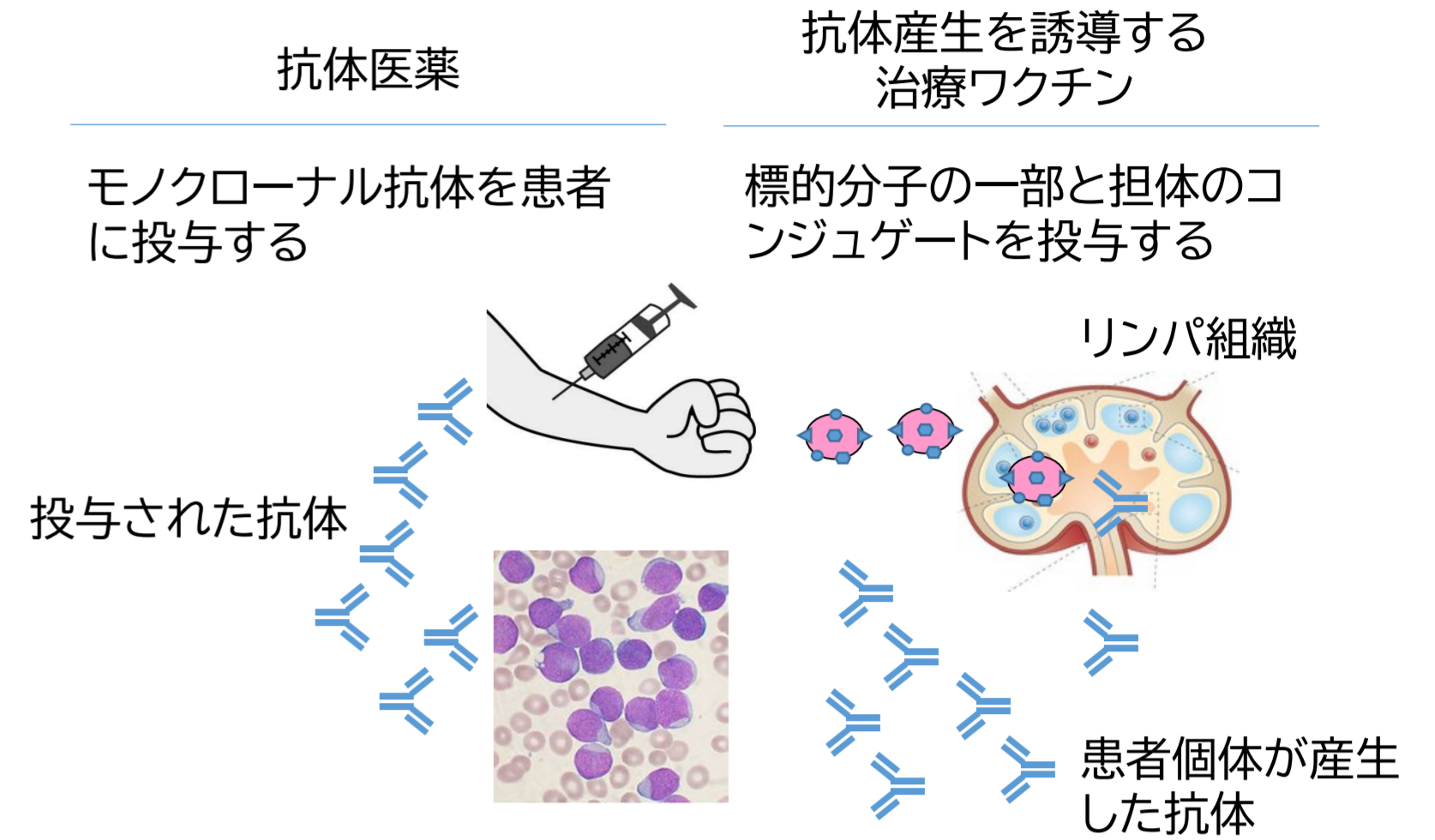
結果2 破傷風トキソイド-アミノデキストランによる優れた免疫増強作用



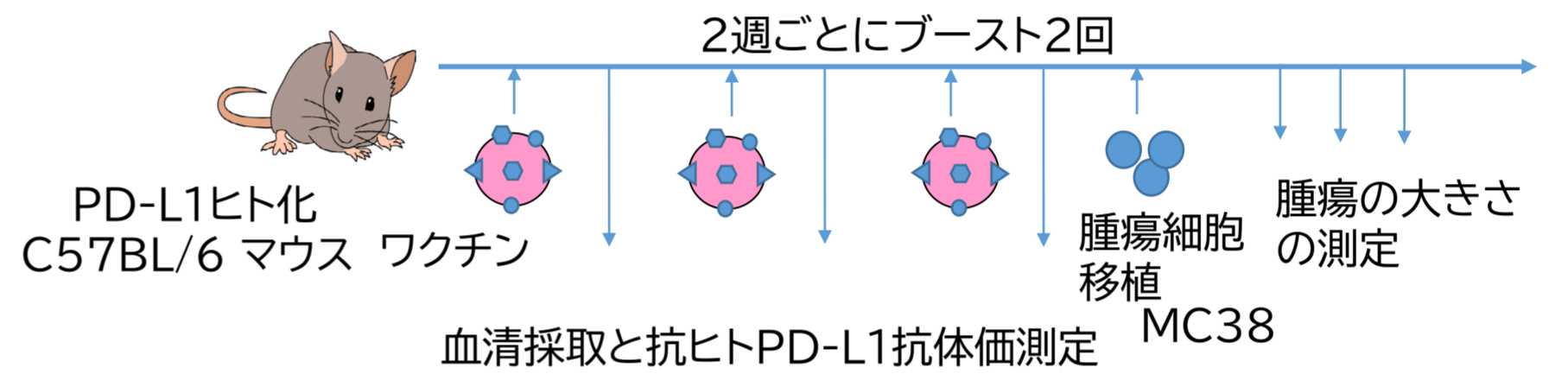
CTLA-4のエピトープペプチドを代表的な担体の1つであるKLH、破傷風トキソイドとアミノデキストランのコンジュゲート、破傷風トキソイド単独に結合したワクチンを作製し、マウスに免疫した。

まとめ

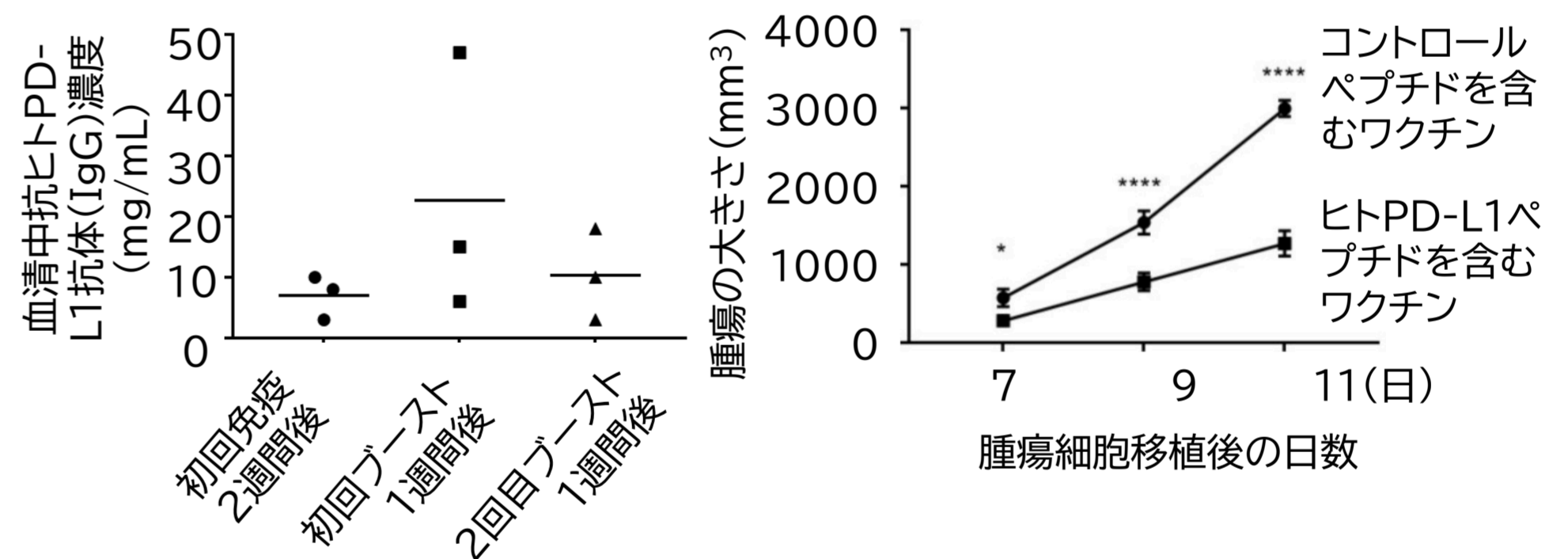
- 破傷風トキソイドとアミノデキストランを化学的にコンジュゲートした担体にCTLA-4またはPD-L1の約10アミノ酸からなる短いエピトープペプチドを結合させたワクチンを作製し、CTLA-4またはPD-L1をヒト化したマウスに免疫することで、これらの免疫チェックポイント分子への多量の抗体産生と優れた抗腫瘍効果を誘導した。
- 破傷風トキソイドとアミノデキストランを化学的にコンジュゲートした担体は既存の代表的な担体の1つKLH (キーホールリンパットヘモシアニン)よりも優れた免疫応答誘導作用があった。
- 本ワクチンによる抗体産生は、ワクチン投与後速やかに停止し、安全性が確保される。



結果1 ヒトPD-L1エピトープペプチドを含むワクチンの抗腫瘍効果

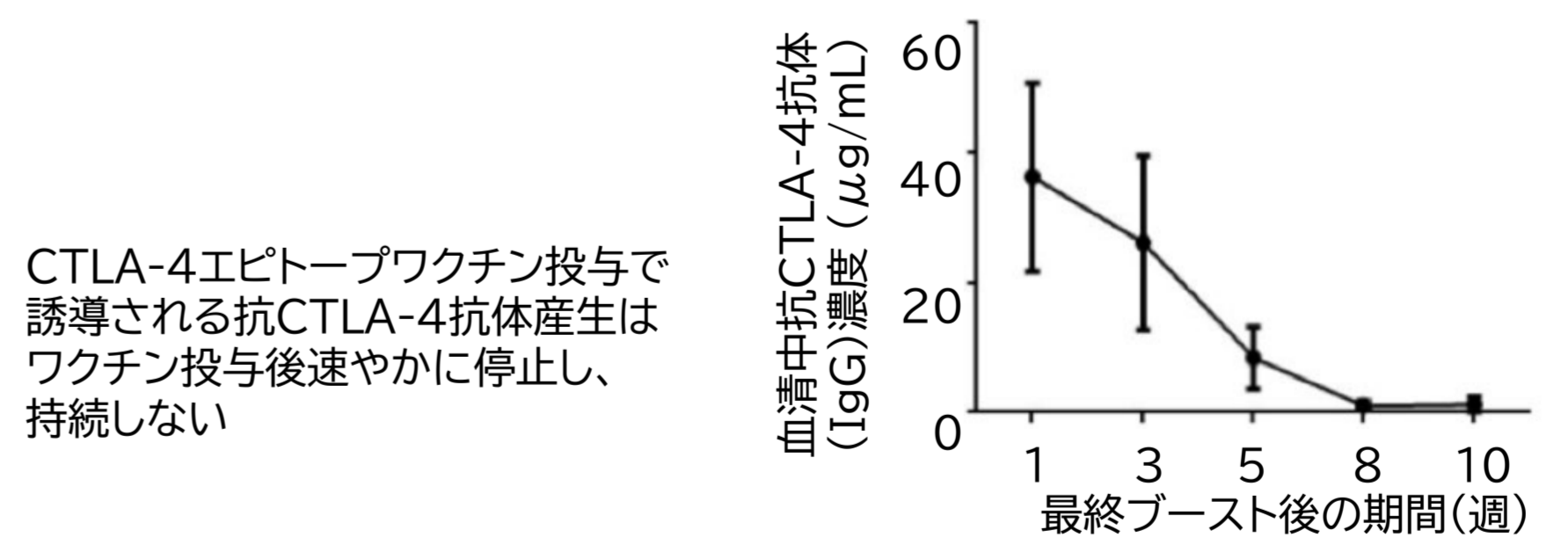


- ヒトPD-L1由来の11アミノ酸長の短いペプチドとキャリア(トキソイド-アミノデキストラン)のコンジュゲートワクチンをPD-L1をヒト化したマウスに接種した
- 複数の異なるペプチドを含むワクチンのうち1つで、ヒトPD-L1に反応する多量の抗体の産生と抗腫瘍効果を認めた



ヒトCTLA-4エピトープペプチドを含むワクチンでも同様の抗腫瘍効果が得られた

結果3 本ワクチンによる抗体産生は制御可能で、安全性が確保される



CTLA-4エピトープワクチン投与で誘導される抗CTLA-4抗体産生はワクチン投与後速やかに停止し、持続しない

こんな企業の方を探しています

- ワクチンの多様な疾患への適用に関心がある
- 抗体医薬と同様の優れた治療薬を安価で生産することに关心がある
- 医療SDGに関心がある