



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



理化学研究所

記者会見 開催のお知らせ
新しいがんワクチン「人工アジュバントベクター細胞（エーベック）」の
開発と治験の開始について

1. 会見日時：2017年7月5日（水）14：00～15：00（開場13：30～）

2. 会見場所：東京大学医科学研究所附属病院 A棟8階トミーホール
（※ 別紙の地図をご参照ください）

3. 出席者：

東條 有伸（東京大学医科学研究所 分子療法分野 教授）

藤井 眞一郎（理化学研究所 科学技術ハブ推進本部 創薬・医療技術基盤プログラム
プロジェクトリーダー/統合生命医科学研究センター免疫細胞治療研究
チーム チームリーダー）

4. 発表のポイント

- ◆ 東京大学医科学研究所および附属病院は、基礎研究を臨床応用へと橋渡しするトランスレーショナルリサーチを推進し、日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究戦略的推進プログラム」の拠点にもなっている。理化学研究所による次世代がんワクチンである人工アジュバントベクター細胞「エーベック：aAVC」の開発支援を行ってきたことから、同附属病院において医師主導型治験を実施することが決定した。
- ◆ エーベックは単回投与で自然免疫と獲得免疫、さらには一年以上にわたって持続する記憶免疫を誘導する「多機能性がんワクチンシステム」として開発された。エーベックの特徴は、薬効を維持させつつ、放射線照射した他家細胞を用いることで誰にでも使用できることにある。
- ◆ 今回の医師主導治験では、再発または治療抵抗性急性骨髄性白血病を対象として、白血病に高率に発現するWT1抗原に着目して開発したaAVC-WT1の第I相試験を行う。WT1抗原を発現している癌腫全般に対して有効性を示すデータが得られているため、将来的には対象疾患の拡大を図ることが期待できる。またaAVCはワクチンシステムであるため、他のがん抗原を発現したaAVCの開発も可能である。

5. 発表概要：

急性骨髄性白血病（AML）は造血幹細胞レベルでの遺伝子異常の蓄積により発症する造血器腫瘍で、成熟白血球減少や貧血、血小板減少などに伴う諸症状を来す。成人の急性白血病の約7割がAMLである。現在は寛解導入療法により約80%の患者で寛解（骨髄芽球が5%未満に減少し、正常造血が回復した状態）が得られるようになり、約35%の患者で長期生存が得られるようになった。しかし、約20%の患者は初回治療抵抗性で寛解が得られず、また寛解が得られた患者も約65%が再発を来し、これらの患者の長期予後は不良である。一方、がんワクチンは自己の免疫を賦活させる相補的な治療効果が期待できる。免疫学的観点からがん細胞をみると、ヒト組織適合抗原（HLA）を発現している細胞と発現していない細胞がしばしば混在するため、両者を排除するには作用機序の異なる自然免疫と獲得免疫を同時に活性化する必要がある。理化学研究所 藤井眞一郎チームリーダーらの開発した人工アジュバントベクター細胞「エーベック（aAVC）」（注1）は、これまで困難とされてきた（i）自然免疫、（ii）獲得免疫、（iii）記憶免疫を効率的に誘導する多機能性癌ワクチンシステムである。白血病に高率に発現するWT1抗原に着目し開発されたaAVC-WT1製剤について、開発および長年にわたる医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談を東京大学橋渡し研究拠点は支援してきた。この

aAVC-WT1 製剤について、東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科 東條有伸教授らが医師主導型治験を実施する運びとなった。

6. 発表内容：

急性骨髄性白血病(AML)は、以前は不治の病と考えられていたが、各種抗がん剤の開発や造血幹細胞移植術の普及・適応拡大、抗生剤や抗真菌剤などの支持療法の向上により、治療成績は向上してきている。しかしながら、依然として再発 AML の予後は不良である。再発・難治性 AML に対して新規治療薬の開発が望まれており、この 15 年間にはカリキアマイシン抱合抗 CD33 抗体(マイロターゲット®)などの抗体医薬が新たに臨床の場に登場したが、治療成績の大幅な改善は得られていない。その他、FLT3-ITD 変異に対するチロシンキナーゼ阻害剤(Tyrosine kinase inhibitor : TKI)やヒストン脱アセチル化阻害剤(Histone deacetylase inhibitor : HDAC 阻害剤)などの臨床試験が行なわれているが、わが国では未だ保険承認は得られていない。

生体防御を担う免疫系には、先天的な免疫システムでさまざまな種類の抗原を対象に初期防御を担う「自然免疫」と、抗体や多様な細胞性免疫応答によって特定の異物を強力に認識し排除する「獲得免疫」があり、両者が協調して働いている。自然免疫には、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞(NK 細胞)、NKT 細胞などが関わり、獲得免疫には、B 細胞や T 細胞といったリンパ球が関与している。免疫を利用したがんの治療法は、80 年代には自然免疫を利用した LAK 療法やサイトカイン療法が、90 年代初めになると、悪性黒色腫のがん抗原が同定されたのを契機に、がん抗原だけが持つごく小さなタンパク質の断片(ペプチド)を標的にするペプチド療法や、樹状細胞を体外で増やしてがん抗原ペプチドを提示し、再び体内に戻すという獲得免疫を利用した免疫療法が主流となった。近年では免疫細胞のエンジニアリング技術の進歩により、CAR-T 細胞療法や TCR-T 遺伝子導入療法などの養子免疫療法、さらには免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果が実証されている。これらの臨床試験の結果から、より高い臨床効果を得るためには、免疫療法も単独療法から複合的免疫療法へ移行する必要があることが明らかになった。

2011 年ノーベル生理学医学賞でも知られる樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫を連結させる重要な免疫細胞で、T 細胞の司令塔である。理化学研究所の藤井眞一郎チームリーダーらは自然免疫と獲得免疫の両者を活性化させる多機能性の免疫療法を目指して生体内の樹状細胞を利用することを考えて研究を進めてきた。そして、自然免疫リンパ球である NKT 細胞の活性化をトリガーとして生体内の樹状細胞の成熟化を促すことで自然免疫と獲得免疫の両者を賦活化できるワクチンシステム「エーベック : aAVC」のコンセプトを完成させ、その実用化の開発を進めてきた。エーベックは、T 細胞の標的となるがん抗原と、NKT 細胞を活性化する糖脂質(α -GalCer ; アルファ-ガラクトシルセラミド)を付着させるタンパク質 CD1d を持つ任意の細胞に、糖脂質を付着して作られる細胞の総称である。CD1d を介してエーベックに付着した糖脂質が NKT 細胞を活性化させるが、エーベック自体は体内で破壊されて樹状細胞に取り込まれる。この一連の反応によって体の中の樹状細胞の働きを最大限に強化され、ワクチンとして機能する(図 1)。

例えば、任意の細胞として実際のがん患者のがん細胞を使うと、個別のがん患者に最適なオーダーメイド医療としてエーベックを提供することができる(自家エーベック)。エーベックの開発の原点は自家エーベックであったが、再生医療等製品として簡便に提供できることを考慮し、放射線照射した他家細胞を用いて誰にでも使用できることを目指し、白血病に高率に発現する WT1 抗原を標的としたヒト型の WT1 抗原発現エーベック(aAVC-WT1)を先行して開発してきた(図 2)。薬効をマウスモデルにおいて治療型モデルおよび再発予防モデルで検証し、非臨床安全性をマウス、ラット、イヌを用いて確認してきた。本研究は、2009 年より東京大学橋渡し研究拠点と理化学研究所創薬・医療技術基盤プログラムにより医師主導治験を目指し、2011 年からは PMDA との薬事戦略相談を 17 回にわたり重ねてきた。この長年にわたる薬事戦略相談が終了し、PMDA に治験計画届出を行い、実施可能となったた

め、今回「再発または治療抵抗性急性骨髄性白血病患者を対象とした WT1 発現エーベック (aAVC-WT1)療法」の第 I 相試験を東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科の東條有伸教授らにより実施する運びとなった。

8. 注意事項：

日本時間 7 月 5 日 (水) 午後 2 時以前の公表は禁じられています。

9. 問い合わせ先：

【研究に関すること】

理化学研究所科学技術ハブ推進本部創薬・医療技術基盤プログラムプロジェクトリーダー/
統合生命医科学研究センター免疫細胞治療研究チーム チームリーダー

藤井 眞一郎 (ふじい しんいちろう)

TEL : 045-503-7062 E-mail : shin-ichiro.fujii@riken.jp

【治験実施に関すること】

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター

TEL: 03-5449-5462 平日午前 9 時～午後 5 時

E-mail: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

10. 用語解説：

(注 1) 人工アジュバントベクター細胞「エーベック (aAVC)」：がんの免疫療法で研究が進められている人工細胞。他家細胞(マウス用には NIH3T3 細胞を、ヒト用には HEK293 細胞)に、CD1d 分子の mRNA と標的がん抗原分子の mRNA を遺伝子導入させ、CD1d 上にアルファガラクトシルセラミド (α -GalCer) を発現させた細胞。細胞表面上に α -GalCer を発現した CD1d 複合体が発現し、細胞内部にがん抗原たんぱくが発現する(図 2)。アジュバントとは免疫反応を増幅させること、ベクターは運び屋をいう意味。aAVC は、artificial adjuvant vector cells の略。

11. 添付資料：

エーベック療法のメカニズム

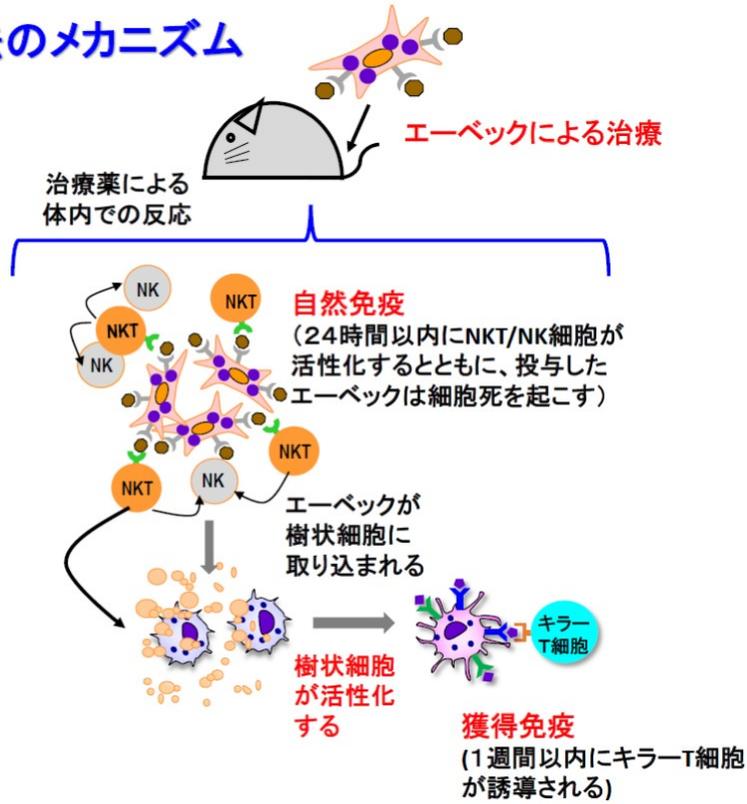


図1

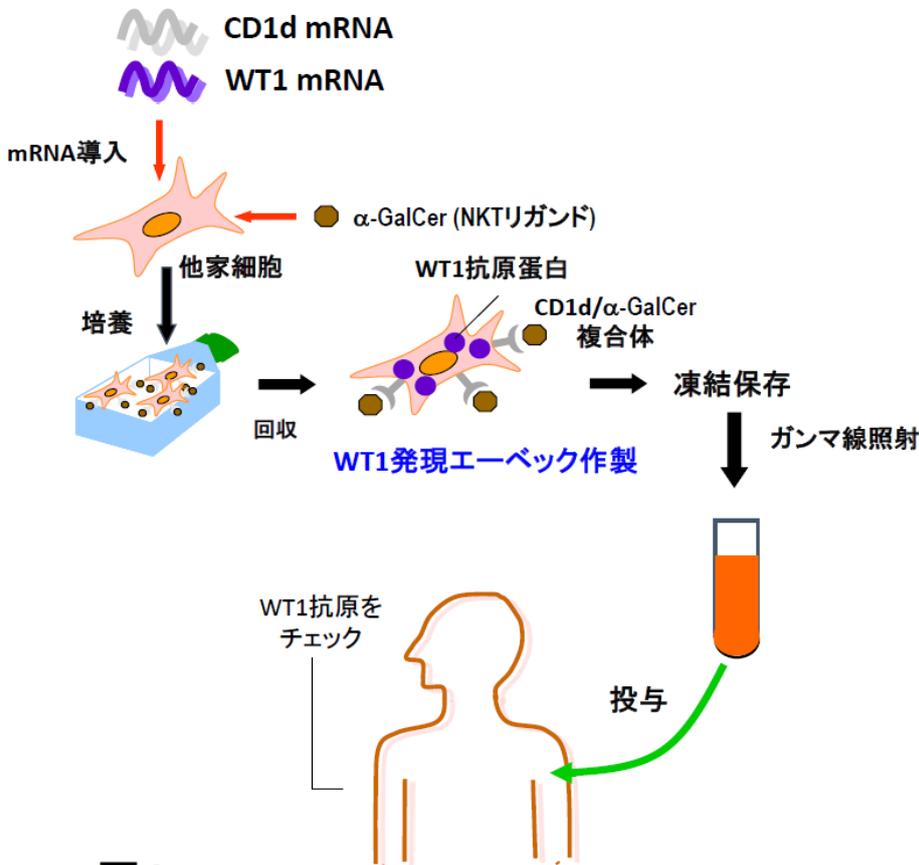


図2

記者会見日時：2017年7月5日（水）14：00～15：00（13：30～開場）

会見会場：東京都港区白金台4-6-1

東京大学医科学研究所附属病院 A棟8階トミーホール

*病院A棟1階のエレベーターをご利用ください。

交通のご案内：<http://www.h.ims.u-tokyo.ac.jp/access/accessmap.html>

[電車] 東京メトロ南北線・都営三田線白金台駅下車 2番出口 日吉坂方面出口

[お車] 東大医科学研究所の正門側よりお入りください

（西門からのお車でのご入場はできません）。

駐車場は1号館前（地図内の円で示した箇所）に駐車いただき、

1号館守衛室にお名前と車番等をお伝えください。

※駐車スペースには限りがございますので、できる限り公共機関（電車・バス）をご利用
下さいますよう、お願い致します。

