

## マッチングイベント 1

# がん関連線維芽細胞（CAFs）バンクを用いた新たな薬剤治療の開発 -難治がんの革新的な治療戦略の提唱-

石井 源一郎

国立がん研究センター先端医療開発センター

臨床腫瘍病理分野長

難治性のがんに共通する最大の特徴は、がん細胞の周囲に多数の線維芽細胞（Cancer Associated Fibroblasts; CAFs）が存在することです。CAFsは、がん細胞との相互作用を介して様々なシグナルを付与し、がん細胞の進展、薬剤感受性を低下させます。従って、CAFsとがん細胞との相互作用をブロックすることは、難治がんの治療に有効であると考えます。

一方で、CAFsの性状は症例ごとに大きく異なっていることも知られています。実際CAFは症例ごとに増殖因子/血管新生因子などの液性因子の分泌能が大きく異なることを確認しています。従って、多数例のCAFを用いた相互作用の解析もまた、難治がんの治療戦略には必要とされます。

当分野では、今までに多数のがん症例よりCAFの分離培養を行ってきました。以下に特徴を記載します。

- 1) 20症例を超えるCAFおよび非がん部組織由来の線維芽細胞（NCAFs、コントロール）がペアとして存在。臨床病理学的情報も付帯。今後、症例数を増やすことも可能
- 2) すべての線維芽細胞（CAF, NCAF）に関して、寿命の延長が可能
- 3) 各線維芽細胞のクローン作製も可能。CAFのクローンを有しているのは当分野のみ

### プロジェクト案

- 1) 多数症例のCAFを用いることにより、或る種のがんに特徴的ながん細胞-CAF相互作用を解析
- 2) 上記相互作用を抑制する新規薬剤の開発
- 3) CAFのクローンを用いることにより薬剤感受性の不均一性を検討、その克服に向けた治療法の展開

### 参考文献

Ishibashi M, Ishii G., et al. Sci. Rep. 2017

Hashimoto H. Ishii G., et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2017

Ishii G. et al. Adv. Drug Deliv. Rev. 2016

Yoshida T, Ishii G., et al. Clin. Cancer Res. 2015

## マッチングイベント 2

### 人工多能性幹細胞由来ミエロイド細胞を用いたがん免疫療法

張 エイ<sup>1)</sup>、得光 友美<sup>1)</sup>、春田 美和<sup>2)</sup>、中面 哲也<sup>1)</sup>、千住 覚<sup>2)</sup>、植村 靖史<sup>1)</sup>

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫療法開発分野<sup>1)</sup>

熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野<sup>2)</sup>

近年、免疫細胞療法の優れた抗腫瘍効果が報告され、国内外の多くの製薬企業が注目している。その一方で、患者自己血を利用した免疫細胞療法は、効果の安定性、患採血の負担、コストパフォーマンス等の問題を抱えており、治療効果に優れ普遍的に投与可能な細胞製剤プラットフォームを用いた治療法の開発が期待されている。

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPSC) から免疫細胞を分化誘導する技術は、規格化された免疫細胞の安定供給にとどまらず、iPSC の段階で遺伝子改変操作、及びクローン化により、効果と安全性を向上させることができる。さらに、組織適合性の改変操作により、がん治療に広く応用が可能になる。

私達が構築した IFN $\alpha$  産生 iPSC 由来ミエロイド細胞 (IFN $\alpha$ -iPSC-pMC) は、がんの局所に投与すると投与部位に留まりながらも、投与部位のみならず遠隔部位のがんの成長を抑制できる。IFN $\alpha$ -iPSC-pMC に由来する IFN $\alpha$  は、投与局所のがんに直接作用して、がん抑制効果を示す。一方、遠隔がんの抑制は、ホスト骨髄由来細胞の 1 型 IFN 受容体に依存する。この全身性の抗腫瘍効果は、リコンビナント IFN $\alpha$  を局所投与した場合よりも優れ、CD8 陽性 T 細胞を除去すると効果が消失すること、投与部位と遠隔部位の両者に全く同じ T 細胞受容体遺伝子配列が検出されること、腫瘍に浸潤する T 細胞は、がん抗原特異的に細胞傷害活性を示すことなどから CD8 陽性 T 細胞によるがんの排除が誘導されていることが明らかとなっている。

現在、iPSC-pMC のバージョンアップを行っており、抗腫瘍効果とコストパフォーマンスに優れ、広く応用可能な細胞製剤を開発中である。

## マッチングイベント 3

### オリジナル抗原 HSP105 由来がん治療用ペプチドワクチン

-第 I 相臨床医師主導治験の結果を踏まえて-

中面哲也<sup>1)</sup>、小島 隆嗣<sup>2)</sup>、吉川聡明<sup>1)</sup>、下村真菜美<sup>1)</sup>

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫療法開発分野<sup>1)</sup>

国立がん研究センター東病院 消化管内科<sup>2)</sup>

【背景】HSP105 は膵がんの SEREX 法で同定されたがん抗原で、がん細胞ではアポトーシスの抑制に関わっており、大腸がん、食道がん、咽頭がん、膵がん、乳がん、メラノーマなどの多様ながんに高発現している。我々は HLA-A24 および HLA-A2、それぞれに対して結合してペプチド特異的 CTL を誘導できる HSP105 由来ペプチドを複数同定し、HSP105 由来ペプチドワクチンを開発した(特許番号: EP1536006, JP5112615, JP5291641, US9,404,925)。今回、進行食道がん、大腸がん患者を対象に HSP105 由来ペプチドワクチン療法の First in human 第 I 相医師主導治験を実施した。

【方法】進行食道がん・大腸がん患者に対して、HLA-A24 群(A24 群)、HLA-A2 群(A2 群)ごとにそれぞれに特異的な HSP105 由来ペプチドワクチンを 7 日毎に皮内投与した。Phase1a 期(P1a 期)において用量制限毒性(Dose limiting toxicity : DLT)の発現割合により推奨用量を決定した。さらに、Phase1b 期(P1b 期)において症例を追加し、安全性・有効性について探索的に検討した。主要評価項目は P1a 期 : DLT の発現割合、P1b 期 : 奏効割合とし、副次評価項目は無増悪生存期間、治療成功割合、有害事象とした。また、探索的評価項目として免疫学的効果について検討した。

【結果と考察】A24 群、A2 群ともに DLT は認めず推奨用量を決定し、P1b 期に移行した。各群 15 例ずつになるまで、計 30 例(食道がん 17 例、大腸がん 13 例)が登録された。安全性に問題はなく、30 例中 15 例(50%)において、投与後の末梢血中にペプチド特異的 CTL の明らかな増加を認めた。A2 群患者で腫瘍内浸潤 CTL におけるペプチド特異的サイトカイン(IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF)産生を確認、腫瘍内浸潤 CTL からペプチド特異的 CTL クローンを樹立した。また、A24 群患者における末梢血からペプチド特異的 CTL クローンを樹立した。臨床的に奏効例はなかったものの、長期病勢制御例も認めるなど、病勢制御率は決して低くなく、CTL 誘導と病勢制御には関連が示唆された。今後、腫瘍内局注療法、免疫チェックポイント阻害薬との併用による抗腫瘍効果の増強にも期待しており、製薬企業への導出を目指している。

## マッチングイベント 4

### 国立がん研究センターにおける内視鏡機器開発

小田 一郎

国立がん研究センター先端医療開発センター  
内視鏡機器開発分野長（築地キャンパス）

内視鏡は約半世紀前の胃カメラの誕生以来、ファイバースコープの時代を経て、現在ではビデオスコープ、ハイビジョンシステムが導入され格段に画質が向上し、観察・診断する対象臓器も「胃」から「食道」「十二指腸」「大腸」「気管支」「胆道」「咽頭」など各分野へ広がってきました。内視鏡検査の主な使用目的は病変を発見し、各対象臓器の状態を確認するための「観察・診断」ですが、近年ではそれに加えて内視鏡を使用した「治療」も可能になってきています。しかし、現状では形態学的特徴に注目した診断にとどまっており、見落とされる病変があったり、治療困難な病変や治療に伴う偶発症にも遭遇したりします。また、内視鏡診断や治療の質は術者の技量に左右されることも多く、解決すべき様々な課題が依然として残されています。一方、将来需要として、分子イメージング、機能イメージングなどのがんの特性を可視化する革新的な内視鏡診断機器の開発や、内視鏡的全層切除などの革新的な内視鏡治療手技の開発なども求められています。

先端医療開発センター内視鏡機器開発分野では、これらの多くの課題や将来需要を解決すべく、企業やアカデミアと共同で産官学連携体制をとり、革新的な内視鏡診断・治療・トレーニングシステムの開発に取り組み、日本から世界へ発信することを目指しています。国立がん研究センター内視鏡センターには、豊富な知見と臨床実績があります。これらは、アカデミアでの基盤となる知見・技術の開発において、また、企業での実臨床に向けた製品開発や、開発した製品の評価・実証において、効果的な役割を果たすものと考えています。

内視鏡診断・治療、トレーニングシステムに関連した機器・デバイスの基礎研究から実用化に向けた共同研究について、広く募集致します。