

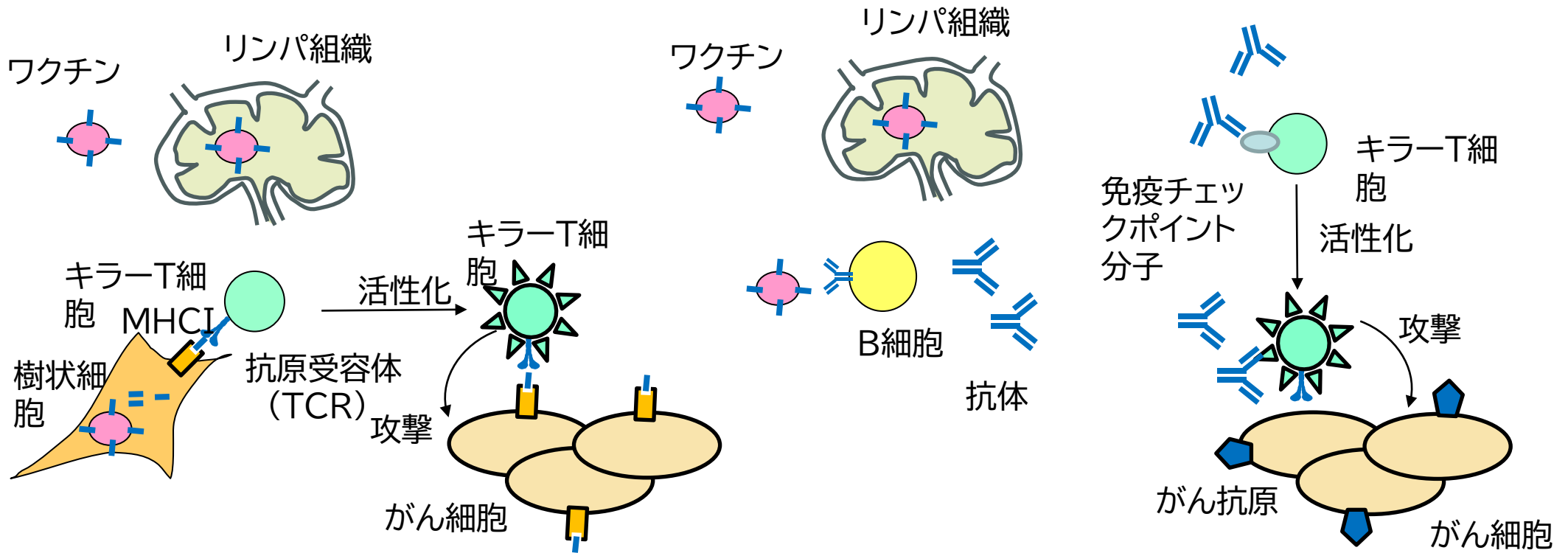
抗体医薬に代わる治療ワクチン ーがん免疫療法やアレルギーの治療への応用

日本大学 歯学部
客員教授 鰐田 武志
2024年12月24日

抗体医薬に代わる治療ワクチンの概念

キラーT細胞を活性化する
がん治療ペプチドワクチン

抗体産生型がん治療
ペプチドワクチン



従来技術とその問題点

抗体医薬には種々の優れた薬剤があるが、高価である。このため、疾患によっては重症例など適応が限られる。また、国によっては保険適用されていない。

抗体医薬は、低分子化合物では置換できない。

抗体医薬に代わる治療ワクチンの実用化が試みられているが、十分な特異抗体産生が誘導できないため、抗体投与に匹敵する治療効果が得られていない。

抗体産生型治療ワクチンの効果は限られていた

IL17A peptide-KLH

RMD Open: Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

. 2023 Feb;9(1):e002851.

doi: 10.1136/rmdopen-2022-002851.

Peptide-based vaccine targeting IL17A attenuates experimental spondyloarthritis in HLA-B27 transgenic rats

IgE-VLP

Immun Inflamm Disease

. 2016 Apr 1;4(2):135-147.

doi: 10.1002/iid3.98. eCollection 2016 Jun.

Immunogenicity of a peptide-based anti-IgE conjugate vaccine in non-human primates

PCSK9-VLP

npj vaccines

•Published: 28 September 2023

npj Vaccines (2023) 8:142 ; <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00743-6>

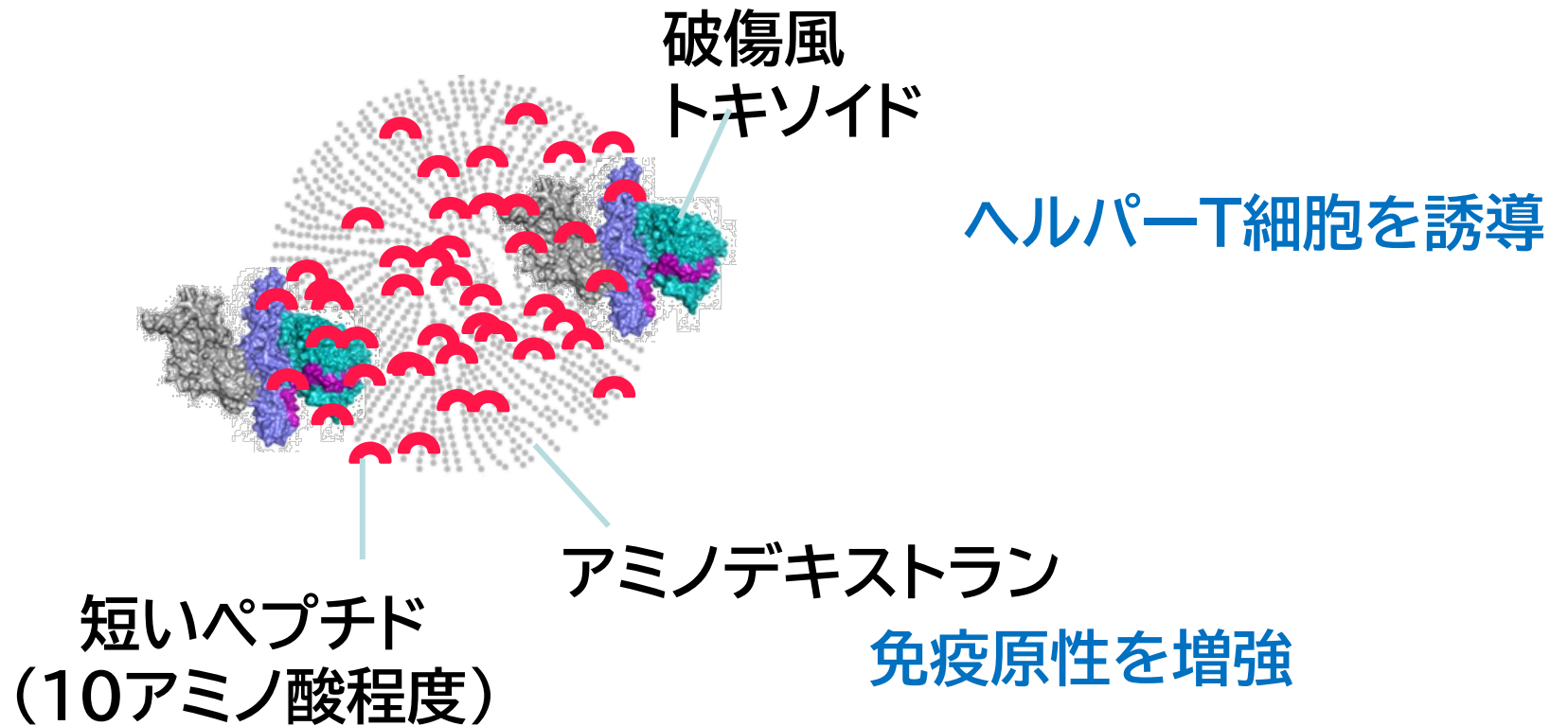
A virus-like particle-based bivalent PCSK9 vaccine lowers LDL-cholesterol levels in non-human primates

新技術の特徴・従来技術との比較

- 本技術では、新規高免疫原性キャリアを用いることで、標的分子への特定の部位への抗体を多量に誘導し、抗体医薬に匹敵する治療効果を発揮する。
- 抗体医薬は優れた治療効果を発揮するが、高価であるため適応が限られる。
- 従来の治療ワクチンは抗体産生誘導が不十分であったため、効果が限定的であった。
- 本技術の適用により、抗体医薬に匹敵する治療効果を有する医薬品の価格が1 / 10程度まで削減されることが期待される。

ワクチンにより抗体医薬に匹敵する治療効果を発揮するには、自己抗原である標的分子の特定の部位への抗体を多量に産生させるワクチンが必要がある

ワクチンの構造

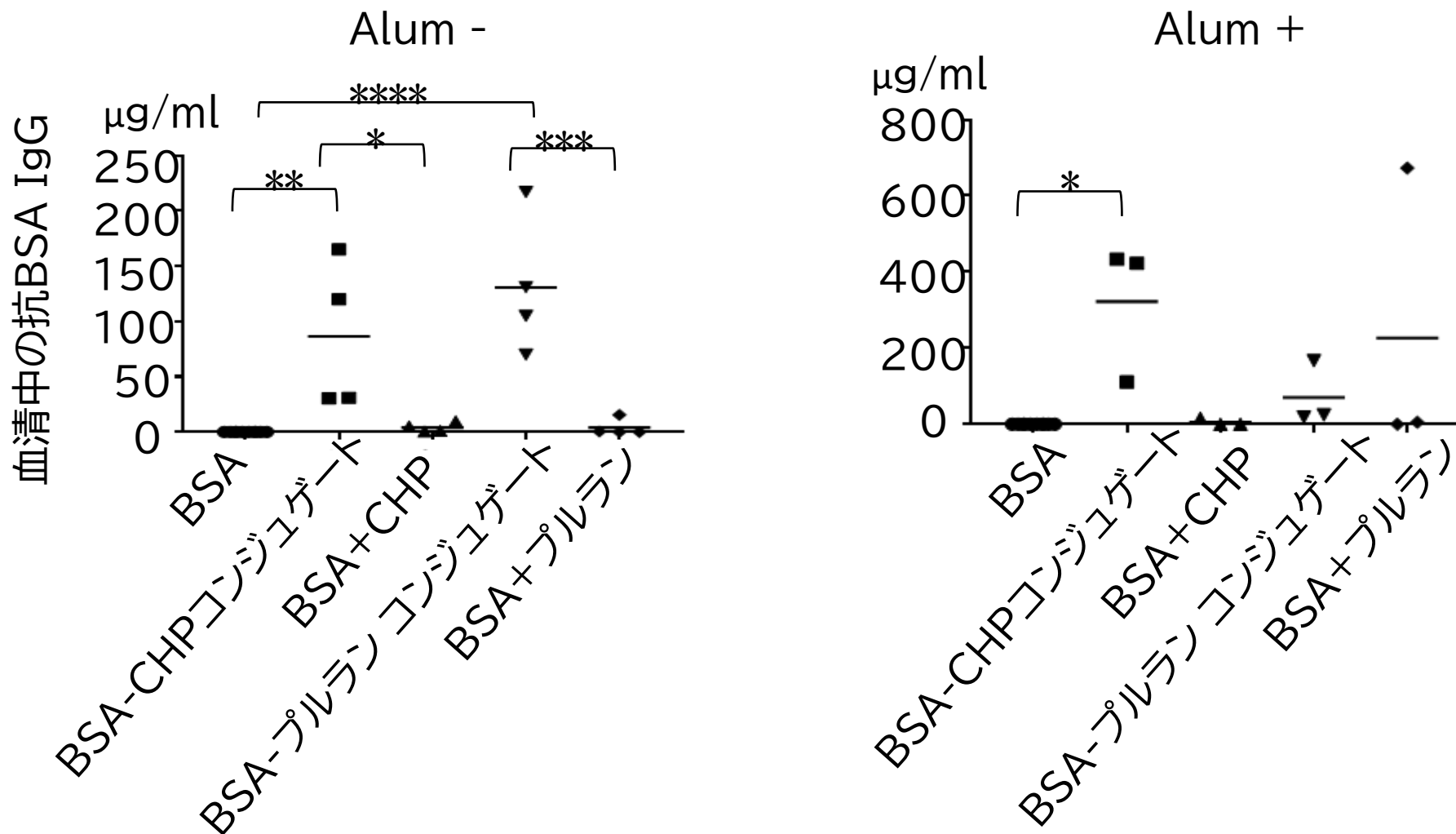


標的分子の特定の部位への抗体を
産生するB細胞を活性化

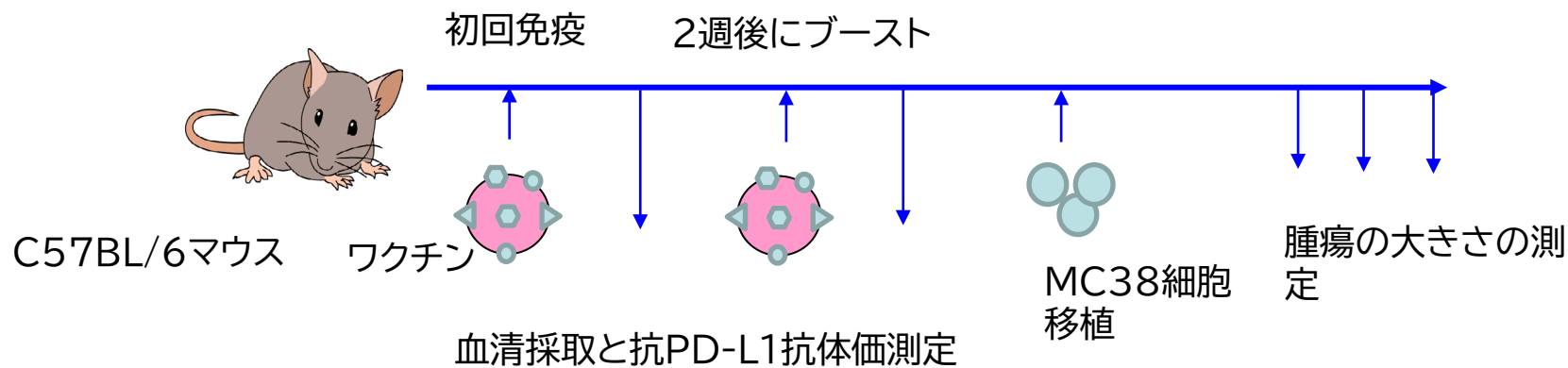
多糖と化学的にコンジュゲートした抗原による多量の抗体産生

(Long et al Vaccine 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.047)

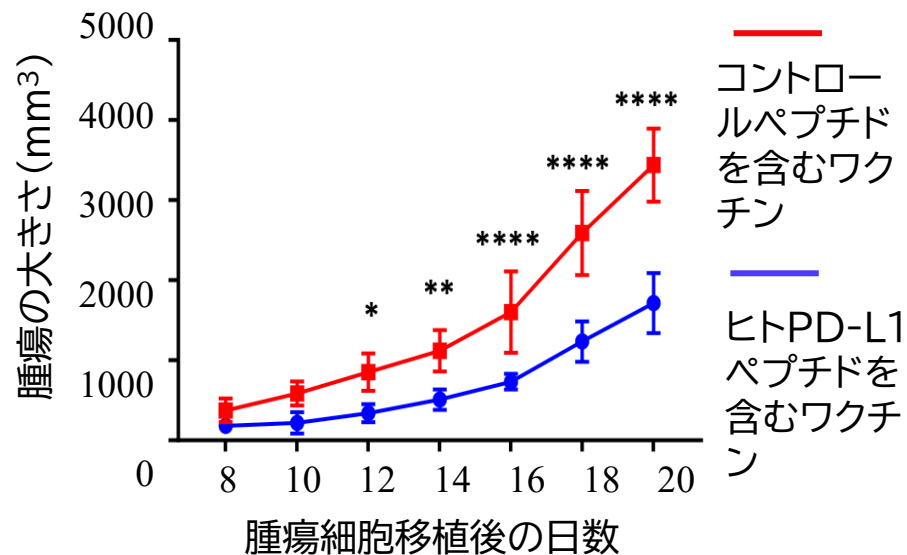
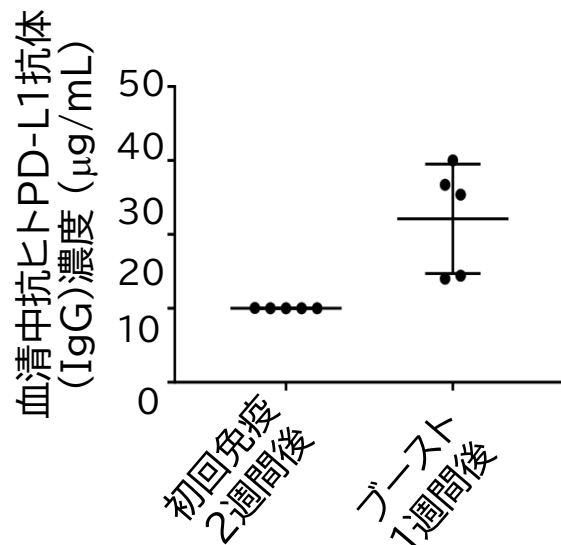
BSA(ウシ血清アルブミン)をアミノプルランまたはアミノCHP(コレステリルプルラン)にコンジュゲート
初回免疫後14日目



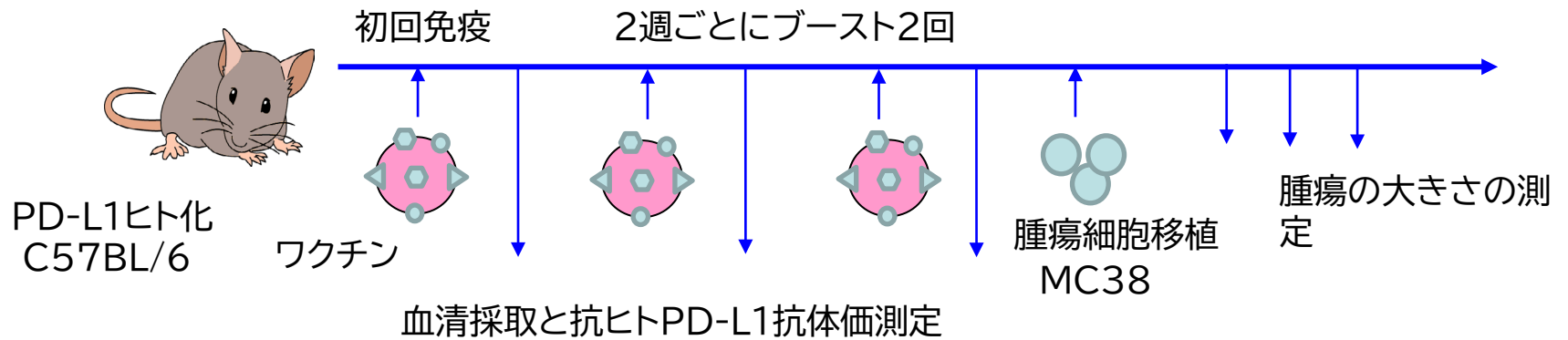
PD-L1ペプチドを含むワクチンによる抗PD-L1抗体の産生と抗腫瘍効果



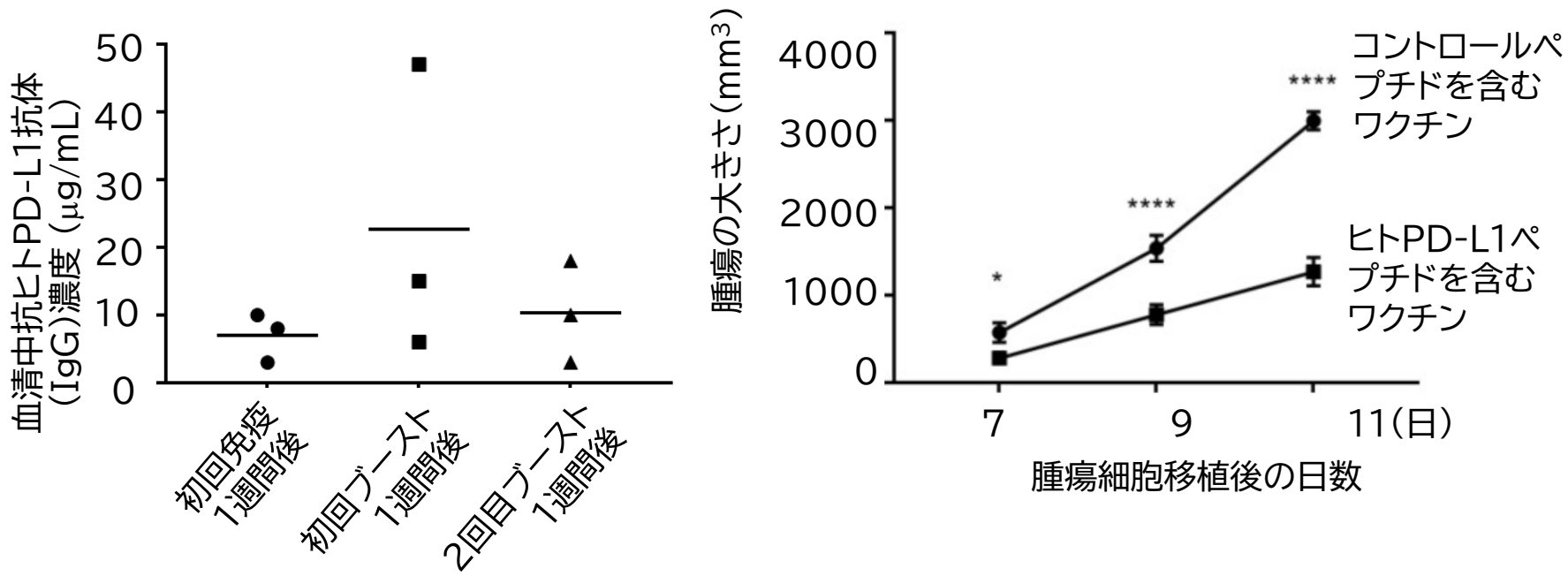
- PD-L1由来の10-15アミノ酸長の短いペプチドとキャリアのコンジュゲートワクチンをPD-L1をヒト化したマウスに接種した
- 複数の異なるペプチドを含むワクチンのうち1つで、ヒトPD-L1に反応する抗体の産生と抗腫瘍効果を認めた



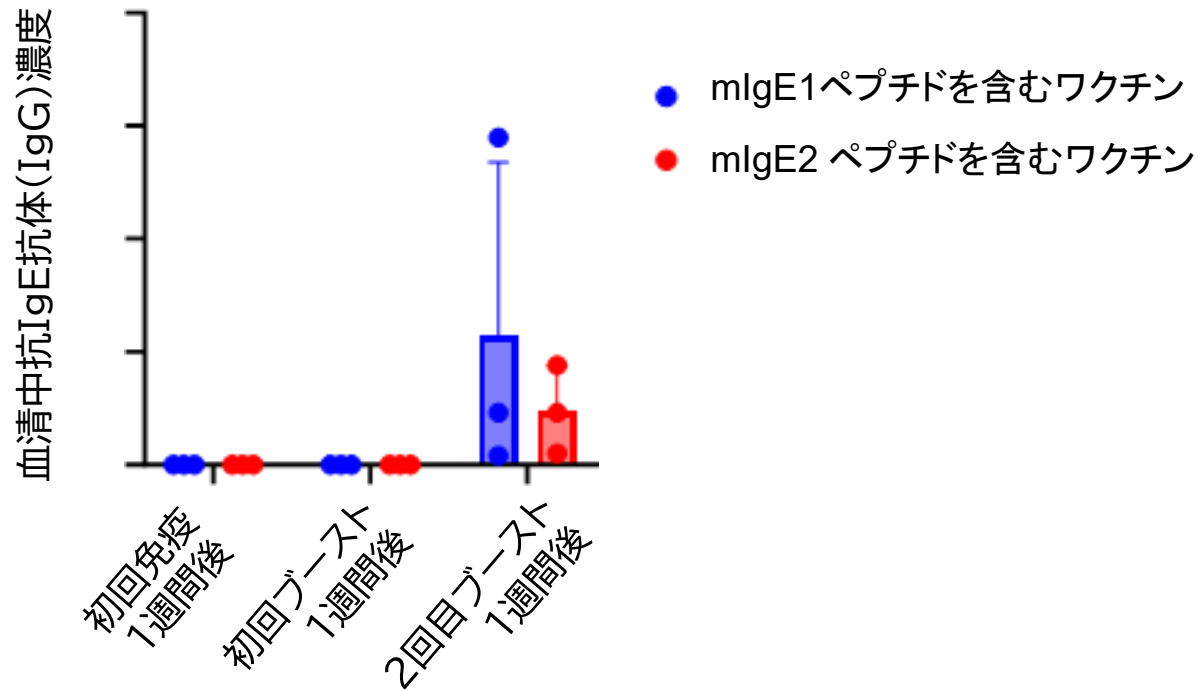
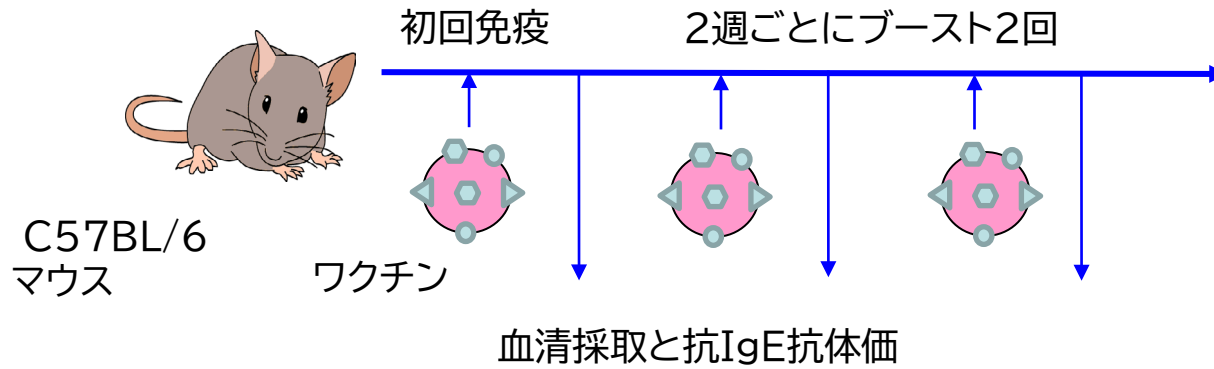
ヒトPD-L1ペプチドを含むワクチンによるPD-L1ヒト化マウスでの抗ヒトPD-L1抗体の産生と抗腫瘍効果



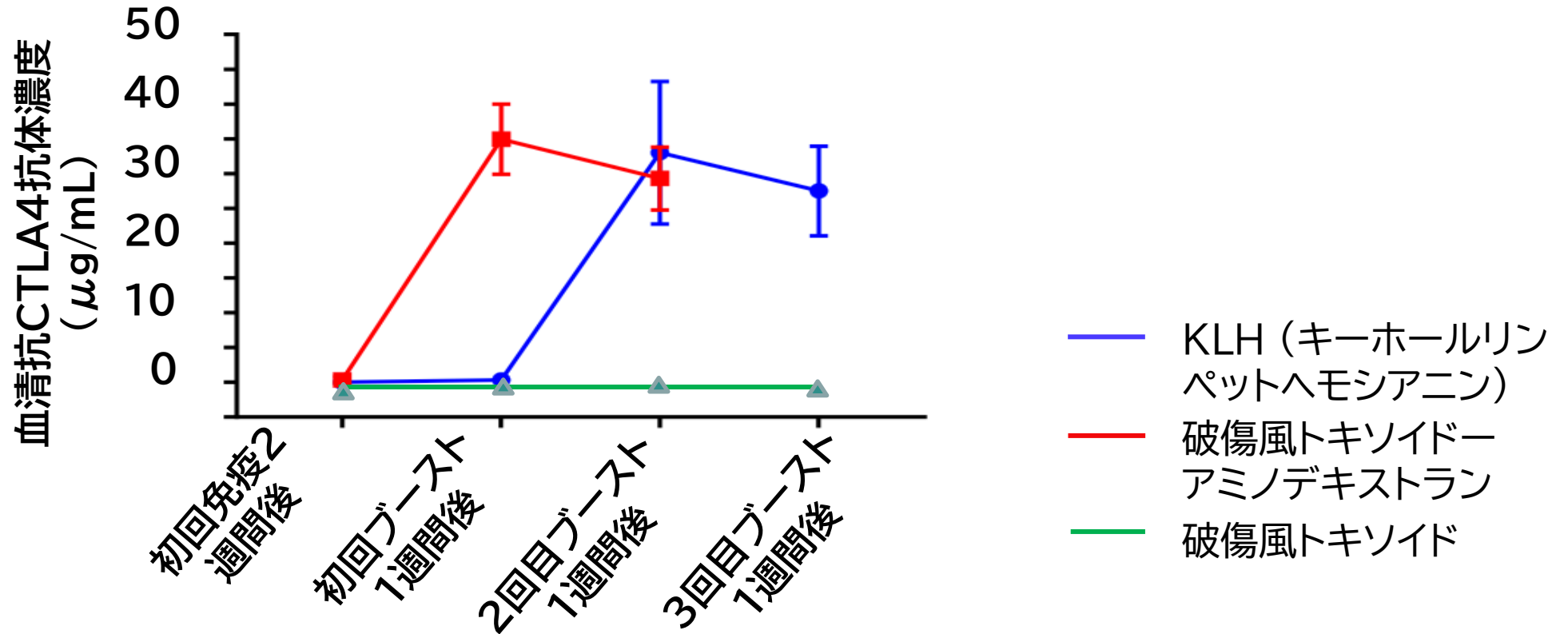
- ヒトPD-L1由来の10-15アミノ酸長の短いペプチドとキャリアのコンジュゲートワクチンをPD-L1をヒト化したマウスに接種した
- 複数の異なるペプチドを含むワクチンのうち1つで、ヒトPD-L1に反応する抗体の産生と抗腫瘍効果を認めた



IgEペプチドを含むワクチンによる抗IgE抗体の産生

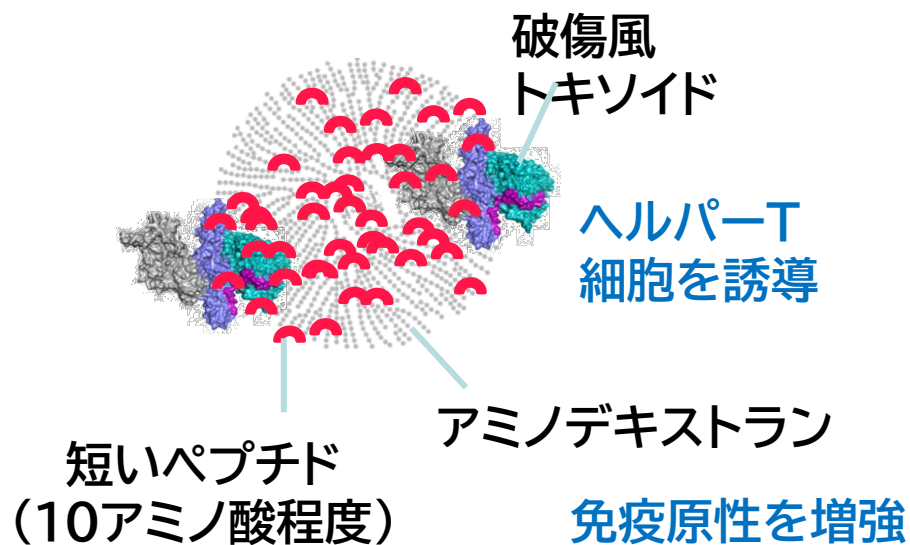


破傷風トキソイドーアミノデキストランによる優れた免疫増強作用

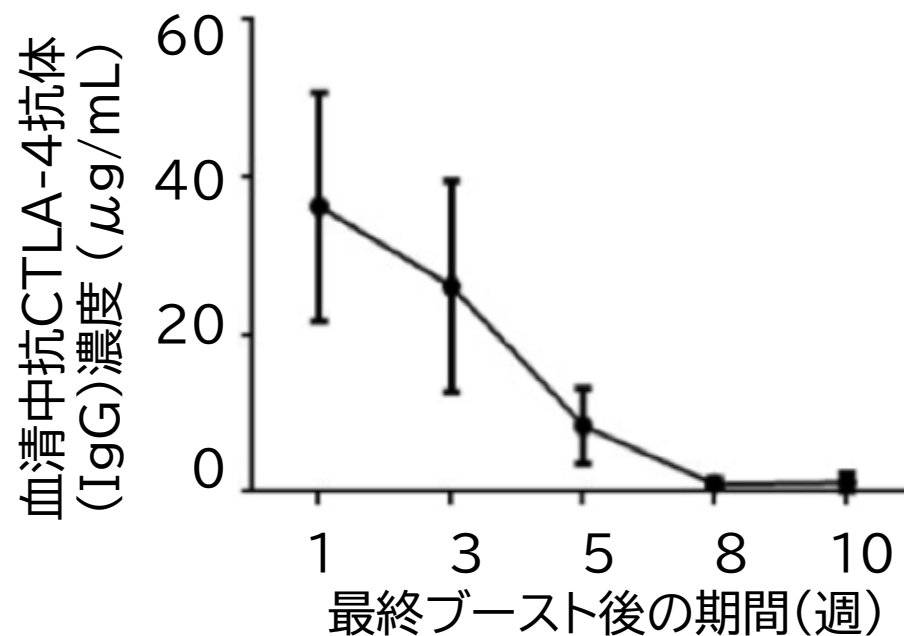


CTLA-4のエピトープペプチドを代表的な担体の1つであるKLH,破傷風トキソイドとアミノデキストランのコンジュゲート、破傷風トキソイド単独に結合したワクチンを作製し、マウスに免疫した。

治療ワクチンにより誘導される抗体産生はコントロール可能である



標的分子の特定の部位への抗体を産生するB細胞を活性化

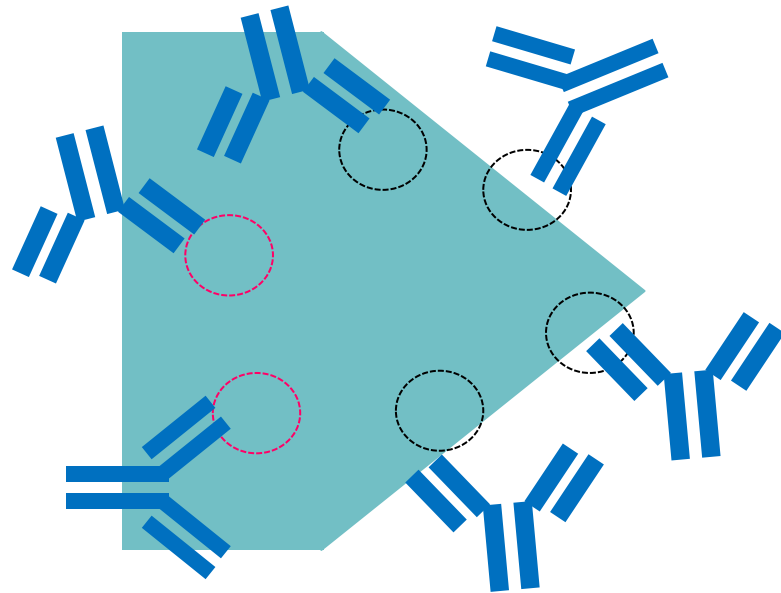


治療ワクチンが標的分子特異的なT細胞を活性化しないため、免疫終了後抗体産生は速やかに停止する

想定される用途

- 抗体医薬が有効な疾患で、アトピー性疾患のように重症例でのみ保険適用される疾患の場合、軽症例に使用することで優れた治療効果を発揮する。
- がん免疫療法などのように、我が国では抗体医薬が保険適用される疾患でも、多くの国では保険適用がない。このような場合の治療に用いる。
- 糖尿病や高脂血症など患者数が多い疾患で有用な抗体医薬が開発されているが、医療経済に及ぼす影響が大きく、軽症例には適用されない可能性がある。このような疾患の治療に有用であり、持続可能な医療に貢献する。
- 感染症ワクチンにも応用可能で、交差反応性抗体を誘導するワクチンの作成にも利用できる。

ウイルスタンパク質の交差反応性エピトープ



ウイルスタンパク質

○ 型特異的エピトープ

変異株で変異しやすい
抗体が出来やすい

○ 交差反応性エピトープ

抗体が出来にくい
型特異的エピトープに抗体産生が起こると、
交差反応性エピトープへの抗体産生が抑制
される

実用化に向けた課題

- 現在、免疫チェックポイント分子を標的としたがん治療ワクチンについて前臨床試験が可能なところまで開発済み。しかし、GMPグレードのワクチン製造の点が未解決である。
- 今後、IgEを標的としたアレルギー性疾患治療ワクチンや交差反応性抗体を誘導する感染症ワクチンについて実験データを取得し、適切なワクチンの構造を決定する。

企業への期待

- 未解決のGMPグレードワクチンの製造については、ペプチド化学の技術を有する企業への外注により克服できると考えている。
- 新規モダリティの医薬品開発への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術により、種々の疾患に対する優れた治療効果を有する安価な薬剤の創出が可能となる。競争力の高い医薬品の製造を可能にすること企業に貢献できると考えている。
- 本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 免疫原性キャリア及び免疫原性組成物
- 出願番号 : PCT/JP2024/035678
- 出願人 : 学校法人日本大学
- 発明者 : 鰐田 武志、伊藤 暢聡

産学連携の経歴

- 2013年-2019年 大手製薬企業Aと共同研究実施
- 2016年-2017年 大手製薬企業Bと共同研究実施
- 2018年-2022年 AMED創薬総合支援事業に採択

お問い合わせ先

日本大学産官学連携知財センター

T E L 03-5275-8139

F A X 03-5275-8328

E-mail nubic@nihon-u.ac.jp