

令和6年度がん研究シンポジウム

がん RNA 標的創薬の展望

令和7年3月15日（土）

国立がん研究センター
研究棟・大会議室

ハイブリッド開催（会場及びオンライン）

公益財団法人 がん研究振興財団

後援 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)

ご挨拶

「令和6年度がん研究シンポジウム」にご参加いただきありがとうございます。会の開催にあたって、一言ご挨拶を申し上げます。

本シンポジウムは昭和63年「対がん10か年戦略」事業の一環としてその時々最先端のがん研究についての成果の普及と将来の方向性について討論する場として毎年開催して参りました。その後、国の事業の日本医療研究開発機構（AMED）への移管に伴い、平成28年からは財団独自の事業として継続しています。昨年は「次世代の抗がん剤開発」をテーマに新規抗悪性腫瘍薬の早期開発における新たなモダリティの紹介と臨床開発における注意点、治験情報共有などについて貴重な講演と熱心な討論が行われ、多くの方々から好評を得ました。



令和6年度は、国立がん研究センター研究所 がんRNA研究分野長の吉見昭秀先生を組織委員長として「がんRNA標的創薬の展望」をテーマに近年急速に進展しつつある核酸創薬の進歩と今後の方向性を探る先進的なプログラムを企画していただきました。RNA創薬についてはmRNAやsiRNAを用いた新たな医薬品やがんワクチン開発をはじめ異常なスプライシングを修正する手法の開発やRNAの不安定性や送達の課題を克服するナノテクノロジー技術の進歩などが注目されており、患者個々のがんの遺伝的特徴に基づく個別化治療の実現につながることを期待されています。本シンポジウムではこの分野における第一線の研究者にご登壇いただき、新たな抗腫瘍薬開発の到達点と今後の展望について活発な討論を期待したいと思います。

本シンポジウムがご参加の皆様にとって意義深いものになることを祈念いたします。

令和7年3月

公益財団法人がん研究振興財団
理事長 堀田 知光

令和6年度がん研究シンポジウム

がんRNA標的創薬の展望

令和7年3月15日（土）

（敬称略）

開会挨拶

10:00 – 10:10 堀田 知光 公益財団法人がん研究振興財団 理事長
吉見 昭秀 がん研究シンポジウム組織委員長／
国立がん研究センター研究所 がんRNA研究分野 分野長

講演1

10:10 – 10:35 核酸医薬を用いたがん標的治療法 4
吉見 昭秀
国立がん研究センター研究所 がんRNA研究分野 分野長

10:35 – 10:40 質疑応答

講演2

10:40 – 11:05 RNAによるスーパーエンハンサーの制御 6
鈴木 洋
名古屋大学大学院医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
分子腫瘍学 教授

11:05 – 11:10 質疑応答

講演3

11:10 – 11:35 がんにおけるRNA修飾の網羅的解析 8
上田 宏生
東京大学先端科学技術研究センター 先端データサイエンス分野 特任講師

11:35 – 11:40 質疑応答

11:40 – 13:00 昼食休憩

講演 4

13:00 – 13:25 siRNA核酸医薬品開発の現状とがん領域での利用の課題 …………… 10
程 久美子
東京科学大学 統合研究機構 TIDEセンター 特任教授

13:25 – 13:30 質疑応答

講演 5

13:30 – 13:55 骨髄性腫瘍を標的とした新規スプライシングモジュレーターCTX-712の開発 …… 12
森下 大輔
Chordia Therapeutics 株式会社 最高科学責任者

13:55 – 14:00 質疑応答

14:00 – 14:15 休憩

講演 6

14:15 – 14:40 がん治療に向けたmRNA創薬 …………… 14
内田 智士
東京科学大学 難治疾患研究所 先端ナノ医工学分野 教授

14:40 – 14:45 質疑応答

講演 7

14:45 – 15:10 がんに対するmRNAワクチン療法の開発 …………… 16
中面 哲也
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 分野長

15:10 – 15:15 質疑応答

総括

吉見 昭秀
がん研究シンポジウム組織委員長／
国立がん研究センター研究所 がんRNA研究分野 分野長

閉会挨拶

垣添 忠生
公益財団法人がん研究振興財団 会長

Abstracts

組織委員長

吉見 昭秀



吉見 昭秀

国立がん研究センター研究所
がんRNA研究分野・分野長

略歴

- 2003年 3月 東京大学医学部医学科卒業
- 2007年 4月 東京大学大学院医学系研究科入学
- 2009年 4月 日本学術振興会特別研究員
- 2011年 3月 東京大学大学院医学系研究科修了
博士（医学）取得
- 2011年 4月 東京大学医学部附属病院
血液・腫瘍内科 特任助教・助教
- 2015年 7月 Memorial Sloan Kettering Cancer
Center, Visiting Investigator
- 2016年 4月 日本学術振興会海外特別研究員
- 2018年 8月 Memorial Sloan Kettering Cancer
Center, Senior Research Scientist
- 2020年 7月 国立がん研究センター研究所
がんRNA研究ユニット
独立ユニット長
- 2022年 4月 創発研究者（JST創発的支援事業）
- 2022年 9月 現職

核酸医薬を用いたがん標的治療法

吉見 昭秀

国立がん研究センター研究所 がんRNA研究分野 分野長

RNAスプライシングの異常は、シスエレメントやトランス調節因子の遺伝的変化によるがんの新たな特徴とされている。スプライシング因子をコードする遺伝子におけるトランス調節変異を有するがんに対しては、合成致死効果を狙ったスプライシング阻害剤が開発されている。一方、スプライス部位に影響を与えるシス変異は、変異遺伝子自体に影響を及ぼす。特に、遺伝子自身にIntron retentionを誘導するイントロン関連変異 (IRAV) について230,000以上のRNA-seqデータを分析した結果、TP53遺伝子におけるIRAVががんで最も頻出することが判明した (Shiraishi Y, et al. Nat Commun 2022)。核酸医薬Antisense oligonucleotide (ASO) を用いた治療はIRAVによるスプライシング異常の修正に有望であるが、ASOをデザインする際にはスプライシング因子 (SF) のRNAへの結合情報が不足しており、大きな障壁となっている。これを解決するために、私たちはhareCLIP-seq法を開発し、抗体入手性に依存せず、生理的条件下で、かつ高再現性・高精度にSF結合のmappingを可能にした。これにより、SRタンパク質の結合特性やm6A修飾による結合親和性の変化が明らかになった。さらに、TP53-IRAVによって誘導されるイントロン内のスプライシング調節エレメントを特定し、ASO#2を用いることでスプライシングの正常化とp53発現の回復に成功した。DNA傷害性抗がん剤に耐性を持つTP53-IRAV陽性腫瘍モデルにおいて、ASO#2の腫瘍内投与とシスプラチン併用は腫瘍退縮や生存延長をもたらし、一部のマウスでは治癒に結びついた。さらに、Lipid nanoparticle (LNP) に包摂したASO#2の全身投与でも強力な抗腫瘍効果が確認され、「創薬困難」とされてきたがん遺伝子変異を標的化する新たな可能性が示された。さらなるASOの悪性腫瘍への応用を検討するため、私たちはEwing肉腫のドライバー遺伝子であるEWS-FLI1を標的にしたASOを開発した。Ewing肉腫はm6A修飾のreaderであるIGF2BP1への依存性が高く、①IGF2BP1がEWS-FLI1 mRNAの3'UTRのm6A修飾を認識して発現を安定化し、②高発現したEWS-FLI1がIGF2BP1のエンハンサー領域に結合してIGF2BP1の転写活性を上げる、というポジティブフィードバックを形成することを見出した。そこで、IGF2BP1のEWS-FLI1 mRNAへの結合サイトを標的にしたASOをデザインし、前臨床試験で良好な結果を得たので、あわせてご紹介したい。



吉見 昭秀

国立がん研究センター研究所 がんRNA研究分野・分野長

略歴

- 2003年 3月 東京大学医学部医学科 卒業
- 2007年 4月 東京大学大学院医学系研究科入学
- 2009年 4月 日本学術振興会特別研究員
- 2011年 3月 東京大学大学院医学系研究科修了、
博士（医学）取得
- 2011年 4月 東京大学医学部附属病院
血液・腫瘍内科 特任助教・助教
- 2015年 7月 Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
Visiting Investigator
- 2016年 4月 日本学術振興会海外特別研究員
- 2018年 8月 Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
Senior Research Scientist
- 2020年 7月 国立がん研究センター研究所
がんRNA研究ユニット 独立ユニット長
- 2022年 4月 創発研究者（JST創発的支援事業）
- 2022年 9月 現職

専門：

RNA processing, Nucleic Acid Therapeutics, Epigenetics,
Omics

RNAによるスーパーエンハンサーの制御

鈴木 洋

名古屋大学大学院医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
分子腫瘍学 教授

がんは「ゲノムの病気」であり、これは遺伝子制御・ゲノム制御の異常と直結しています。遺伝子の制御は生命現象の根幹をなしますが、実は、その基本的なメカニズムの理解は今もアップデートされ続けています。スーパーエンハンサーは細胞種特異的な遺伝子制御の仕組みを理解するために2013年に提案され、我々は、マイクロRNAとの関係に注目しスーパーエンハンサーコンセプトの妥当性を実証してきました。また、我々は、がんではスーパーエンハンサーの異常ががんに関係するマイクロRNAの異常と関連していることを報告してきましたが、がんでは様々なメカニズムでスーパーエンハンサーの異常が引き起こされることが明らかになっています。

近年、スーパーエンハンサーの研究は、医学・生命科学のさまざまな分野で注目されている細胞内相分離（液-液相分離、liquid-liquid phase separation (LLPS)）の研究と合流・融合することにより、生体分子凝集体（Biomolecular condensate）を介した遺伝子制御の理解という新たな研究の潮流に発展してきています。正常細胞やがん細胞のアイデンティティを規定する遺伝子の近傍のスーパーエンハンサーには、Mediator複合体・マスター転写因子・RNAポリメラーゼIIなどの転写調節因子が局所的に高密度で集積します。これらの分子群は一定の構造を取りにくい天然変性領域（intrinsically disordered region, IDR）を持ち、エンハンサー近傍で相分離を介して転写凝集体（transcription condensate）を形成して、遺伝子を活性化する場を提供すると考えられています。このような生体分子凝集体を介した生命機能を理解し治療開発に外挿するためには、分子生物学・生化学／マルチオミクス／イメージング／シミュレーションなどを統合した集約的なアプローチが重要となります。

本シンポジウムでは、スーパーエンハンサーに関する研究やバイオインフォマティクス・数理モデル・AIを用いた研究アプローチを紹介した上で、①RNAによるエンハンサー凝集体（enhancer condensate）・転写凝集体の調節がどのように遺伝子を制御しているのか、②がんにおける新しいゲノム異常である染色体外DNA（extrachromosomal DNA, ecDNA）をどのように治療標的化するのか、といった新しいテーマに関する最近の知見を議論したいと思います。



鈴木 洋

名古屋大学大学院医学系研究科 分子腫瘍学・教授

略歴

- 2004年 東京大学 医学部 卒業
- 2004年 東京大学 医学部附属病院 臨床研修医
- 2010年 東京大学 博士課程 修了 (博士 (医学))
- 2010年 東京大学 大学院医学系研究科 特任助教
- 2014年 マサチューセッツ工科大学
コークがん総合研究所 客員研究員
- 2019年 マサチューセッツ工科大学
コークがん総合研究所 リサーチサイエンティスト
- 2020年 名古屋大学 大学院医学系研究科
附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
分子腫瘍学 教授 (現在に至る)
- 2021年 東海国立大学機構 糖鎖生命コア研究所 教授
(現在に至る)
- 2023年 東海国立大学機構 One Medicine トランスレー
ショナルリサーチセンター 教授・拠点長補佐
(現在に至る)
- 2024年 稲盛科学研究機構 (InaRIS) フェロー
(現在に至る)

専門：

分子腫瘍学・RNA生物学・ゲノム生物学

がんにおけるRNA修飾の網羅的解析

上田 宏生

東京大学先端科学技術研究センター 先端データサイエンス分野 特任講師

RNA修飾は近年、生命科学分野で注目を集める研究領域であり、その異常が細胞機能や疾患の発症に関与することが明らかになりつつある。RNA修飾の異常は、転写後調節やスプライシング制御に影響を及ぼし、RNAの安定性、翻訳効率、さらには細胞内局在の変化をもたらすことが示されている。腫瘍形成やがんの進展においてもRNA修飾の関与が報告されており、RNA修飾異常の解明は新たなバイオマーカーや治療標的の発見につながる可能性がある。mRNAは単なる塩基配列の伝達媒体ではなく、特定の二次構造を形成し、修飾を受けることでその機能が調節される。リーダータンパク質との相互作用を通じて分子スイッチとして機能する。さらに、rRNAやtRNAの修飾異常も報告されており、これらの異常が翻訳効率の変化と関連することが示されている。多くのノンコーディングRNA (ncRNA) も修飾を受け、相分離やエピジェネティクス制御とのクロストークの観点からも注目されている。しかし、RNAの機能的特性の解析は塩基配列や発現量の解析に比べ、まだ発展途上の段階にある。RNA修飾情報はPCRによって失われるため、従来の次世代シーケンサー (NGS) を用いたRNAシーケンスでは検出が困難であった。これまで、質量分析や抗体、修飾特異的化学反应とNGSを組み合わせる手法が用いられてきたが、これらの手法ではトランスクリプトーム全体にわたる多種のRNA修飾を網羅的に解析することは難しかった。

近年のナノポアシーケンシング技術の登場により、RNA分子が膜ポアを通過する際の電流変化を検出することで修飾を識別することが原理的に可能になった。これにより、従来技術では困難だったRNA修飾の全体像を把握し、がんにおけるRNA修飾異常の役割や機能的意義の解明が進むことが期待されている。しかし、電流変化の複雑なデータから多種の修飾を同定することは、依然として情報解析上の課題である。我々のグループでは、RNA修飾解析を進めるとともに、実検体の解析と並行して深層学習を活用した解析ツールの開発を行っている。2020年には深層学習を用いたRNA修飾検出ツールnanoDocを、昨年度にはmRNAにおけるm6A修飾検出ツールm6ATMを発表した。rRNAやtRNAに対しては専用ツールを開発しており、tRNAの発現量については絶対定量に成功している。これらRNA修飾検出の新規ツールの開発状況についても報告する。また、並行してONT社のRNA修飾検出ソフトウェアDorado/ModKitの検証を進め、疑陽性候補のフィルタリング手法やRNA修飾に関連したスプライシングイベント

の検出ツールの開発も行っている。HEK293細胞を用いた検証では、ショートリードシーケンサーに近い範囲のRNAをカバーでき、m6AおよびInosineの検出精度は実用レベルに達している。また、m6A Writer阻害剤やスプライシング阻害剤を用いた実験的検証も進行中である。本講演では、脳腫瘍を中心としたRNA修飾データの解析結果を一部紹介し、多種類のRNA修飾の解析事例について報告する。



上田 宏生

東京大学先端科学研究センター
先端データサイエンス分野 特任講師

略歴

2000年 ビクトリア大学 数学科卒業
2005年 金沢工業大学工学部
知的創造システム修士課程卒業
2013年 東京大学 大学院工学系研究科 先端学際工学
博士課程卒業
2000年-2006年 フリーランスSEを経て
(この間、上記、大学院修士課程を修了)
2006年-2010年 日本バイオ情報産業化コンソーシアム
(JBIC) 特任研究員
2010年-2015年 株式会社インテック 研究員
(この間、上記、大学院博士課程を修了)
2015年-2018年 富士通株式会社 研究員
2018年より現職

専門：

生命情報学、がんゲノムシーケンス解析

siRNA核酸医薬品開発の現状とがん領域での利用の課題

程 久美子

東京科学大学 統合研究機構 TIDEセンター 特任教授

近年、Antisense oligonucleotide (ASO) や小分子干渉RNA (small interfering RNA, siRNA) などの核酸を用いた医薬品開発の進歩はめざましい。その中でも、siRNAの臨床応用はこの数年の間に急速に進んでおり、2018年に最初のsiRNAが医薬品として認可されてから、現在までに4遺伝子に対する6品目のsiRNAが米国FDAに認可されており、日本国内でも、すでに4品目が認可されている。siRNAは20数塩基の小さな2本鎖のRNAであり、相補的な塩基配列をもつmRNAに対合し、RNA干渉という機構によりmRNAを切断して遺伝子発現を抑制する。siRNAの表面は、マイナスチャージで覆われているため、そのままでは細胞内へとりこまれることが難しい。そのため、医薬品として利用するためには、細胞内へうまく送達するシステムが必要である。現在、すでに認可されているsiRNAはすべて肝臓で働く遺伝子を標的としている。肝臓へのsiRNA送達システムとしては、脂質でできたナノサイズの粒子 (LNP) でsiRNAを包み込んで静脈投与し、血流にのせて送達する方法、または肝臓表面に存在するアジアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) に結合する単糖類であるNアセチルガラクトサミン (GalNAc) を連結したsiRNAを皮下投与して、リガンド-受容体の相互作用によって細胞内へ取り込ませて送達する方法が用いられている。これらの手法により効率よくsiRNAを肝臓へ送達させることが可能となっており、siRNAの肝臓への送達システムはほぼ完成したと考えられている。しかし、肝臓以外への送達システムはまだ確立されていないため、神経系、筋肉系、さまざまながん細胞などへの送達システムの開発が進められており、送達システムの実現が待たれている。また、既存のsiRNA医薬品の共通の特徴は、ターゲット遺伝子のノックアウトマウスにおいて、目立った異常が見られない、あるいは肝臓での補償機構が働く遺伝子を標的としていることである。すなわち、これらの遺伝子は基本的にノックアウトしても、個体の生存に大きな問題は生じない遺伝子であるといえる。一方で、これまでに認可されたsiRNAでがんを対象としたものはない。がんは原因遺伝子に1塩基置換や融合などの変異が生じて発症することが知られている一方で、多くの場合、変異がない正常ながん原遺伝子の機能を抑制してしまうと、正常な生命機能に異常が生じる可能性があることが原因と考えられる。しかしながら、siRNAは非常に短く、1塩基の違いを区別することは極めて困難であるため、これまではがんはsiRNA核酸医薬品開発においてもundruggable targetsとされていた。我々は、このような遺伝

子に対して、1塩基レベルの違いを区別して抑制可能な次世代のsiRNAの開発を進めている。本講演ではsiRNAの作用機序、これまでの開発の流れについて概説し、がん領域での利用の課題と展望について議論したい。



程 久美子

東京科学大学・総合研究院・核酸・ペプチド創薬治療研究 (TIDE) センター・特任教授

東京大学・大学院理学系研究科・生物科学専攻・特任研究員

東京理科大学・研究推進機構総合研究院・核酸医薬研究センター・客員教授

略歴

1987年 早稲田大学・理工学研究科・物理学及応用物理学専攻・博士後期課程修了 (理学博士)

1984年 三菱化成生命科学研究所・特別研究生・特別研究員

1989年 日本医科大学・医学部・助手／講師／助教授

2002年 東京大学・大学院理学系研究科・生物化学専攻・生物情報科学学部教育特別プログラム・特任助教授

2006年 東京大学・大学院理学系研究科・生物科学専攻・准教授

2006年 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・情報生命科学専攻・准教授 (兼担)

2024年 東京科学大学・統合研究機構・TIDEセンター・特任教授、東京大学・大学院理学系研究科・特任研究員、東京理科大学・研究推進機構総合研究院核酸医薬研究センター・客員教授

専門：

siRNA核酸医薬、ゲノム生物学

骨髄性腫瘍を標的とした新規スプライシングモジュレーター CTX-712の開発

森下 大輔

Chordia Therapeutics 株式会社 最高科学責任者

1. がんにおけるスプライシング異常の理解

がんとスプライシング異常との関連は、2011年の京都大学小川誠司博士により、骨髄異形成症候群をはじめとする造血器腫瘍において、スプライシング反応に関わる因子群への遺伝子変異が認められたことに端を発する。その翌年には、HarvardのMeyerson博士による肺がんにおけるスプライシング因子への遺伝子変異が同定され、スプライシング因子異常はがん種横断的に広く認められる遺伝子変異と認知されるようになった。その後、これらのスプライシング因子異常による発がん機序が精力的に明らかにされてきたが、2019年には国立がん研究センター鈴木啓道博士により、スプライシングを担う因子のタンパク質コード領域ではなく非コード領域におけるスプライシング異常が様々な悪性腫瘍で特定され、新たなスプライシング異常も明らかにされつつある。医薬品開発の観点からは、これらのようながんにおけるスプライシング異常の理解が進む中で、スプライシング異常を有するがんの病態の理解に基づいた薬剤標的分子の同定、同定した標的とする分子に対する阻害薬の創生、創生した阻害薬の適応最適化を可能とするバイオマーカー探索を含むトランスレーショナルリサーチが実施されている。

2. スプライシングを標的とした治療ストラテジーと医薬品開発

スプライシング異常を生じているがんに対する治療ストラテジーを検討する上で、上述のスプライシング因子変異の発見の際に見出された2つの点が重要と考えられている。1つ目は、上述のスプライシング因子へ起こる遺伝子変異は一部を除きほとんど互いに重複することなく排他的に生じている、つまり1つのがんにおいて2つのスプライシング因子変異は共存しないこと、2つ目は、1つのスプライシング因子への遺伝子変異はヘテロ接合変異として起こりホモ接合変異としては起きないこと、これらの事実はスプライシング因子変異が重複することによって引き起こされる過度なスプライシング異常は、がん細胞であっても許容できないことを示唆している。すなわち、スプライシング因子異常が既に生じているがんに対する更なるスプライシング異常の負荷は、がん細胞であっても耐えることのできない致死的な効果を生み出す有効な治療ストラテジーとなりうると期待され、スプライシングを標的とした医薬品がこれまでに開発されてきた。これらの中で承認および上市されているものは今現時点では存在せず、

医薬品開発の観点からは未開拓で今後治療標的としてさらなる検証が期待される研究領域となっている。

3. CLKキナーゼを標的とするスプライシングモジュレーターCTX-712の研究開発

スプライシング反応を担うスプライセオソームを構成する300程度のタンパク質を如何に標的化するかということが医薬品開発における重要課題となるが、低分子化合物の開発の観点からはtractability (druggability) が高いタンパク質群を選定することが試みられてきた。具体的には低分子化合物による標的化が可能と想定されるATP結合ポケットを有しtractabilityが高いと期待されるキナーゼ、あるいは同様にATP結合ポケットを有するRNAヘリカーゼがその対象として検討されてきている。この中で我々はプロテインキナーゼCLKを標的とした医薬品開発にこれまで取り組んできた。CLKキナーゼは、RNA結合タンパク質であるセリンアルギニンリッチタンパク質 (SRタンパク質) ファミリーのリン酸化を介して、SRタンパク質によるExon配列中のExonic splicing enhancer (ESE) への結合を促進することによって特定のExonの取り込みを促進する機能を有している。このCLKキナーゼを標的とする経口型低分子化合物CTX-712を創生し、現在臨床試験を実施中であり、本講演ではCTX-712の研究開発について概説する予定である。



森下 大輔

Chordia Therapeutics 株式会社 最高科学責任者

略歴

- 2009年 3月 東京大学薬学部薬学系研究科博士後期課程卒業
- 2009年 4月 武田薬品工業株式会社 研究員
- 2013年～2014年 Harvard Medical School 訪問研究員
- 2017年11月 Chordia Therapeutics株式会社 創業者・最高科学責任者
- 2018年 5月 京都大学次世代腫瘍分子創薬講座 特定准教授 (兼任)
- 2019年 4月 名古屋市立大学薬学部細胞情報学講座 客員教授 (兼任)
- 2020年 5月 熊本大学薬学部 客員教授 (兼任)
- 2023年 4月 国立がん研究センター研究所 分子薬理研究分野 客員研究員 (兼任)
- 2022年10月 大学発ベンチャー表彰2022 文部科学大臣賞
- 2023年 1月 東進ハイスクール 未来発見講座講師
- 2024年 2月 内閣府日本オープンイノベーション大賞「科学技術担当大臣賞」
- 2024年 6月 東京証券取引所グロース市場上場
- 2024年 7月 日本スタートアップ大賞「文部科学大臣賞」

がん治療に向けたmRNA創薬

内田 智士

東京科学大学 難治疾患研究所 先端ナノ医工学分野 教授

COVID-19ワクチンで成功を取めたmRNA創薬では、感染症予防ワクチンの次なる標的として、がん免疫治療が注目されている。がん抗原を発現するmRNAを用いたがんワクチンのほか、腫瘍に対するサイトカインmRNAの投与が検討されている。本講演では、これらの領域における演者らの研究を紹介する。

mRNAワクチンでは、主に脂質性ナノ粒子（LNP）が用いられている。ここで、ワクチンで重要となるアジュバントを、LNPの機能を損なうことなく如何にLNPに組み込むかが課題であった。この課題に対して、独自技術であるmRNA工学を応用して、mRNAに免疫刺激性の2本鎖RNAをハイブリダイズしたくし型mRNAを設計した。この設計は、LNPの機能を維持できるほか、免疫賦活化活性の制御が可能であり、さらに、RNA由来であるため生体で数日以内に分解され安全である。くし型mRNAは自然免疫受容体RIG-Iを介した自然免疫応答を惹起することで、高いアジュバント活性を示した。臨床応用されたがんワクチンに用いられたLNPに搭載して、マウスがんモデルに投与したところ、高い抗腫瘍効果が得られた。

一方で、LNPは、生体内分布を制御できないことが課題であり、筋肉内に局所投与しても肝臓に分布する。この課題に対して、LNPを用いないmRNA単体からなるワクチンを開発している。mRNA単体でも効果を得るために、抗原提示細胞が豊富な皮膚組織を標的とし、さらにジェットインジェクターを用いて、mRNA送達効率を向上させた。本技術は、COVID-19ワクチンとしての開発を行い、マウスだけでなくカンクイザルでも優れたワクチン効果を得ている。現在、この技術はAMED SCARDAプロジェクトの中で、2026年の第I相臨床試験を目指して、開発を進めている。感染症予防ワクチンとしてだけでなく、がんワクチンにも展開可能な技術である。

なお、ワクチン開発では、用いるmRNAの製造も重要となる。上述のSCARDAプロジェクトは、高機能なCap2型のmRNAを高純度製造する技術を基盤として進めている。また、がんワクチンにおいてネオ抗原を標的とする際は、診断後速やかにmRNAを製造する必要がある。これに対して、完全化学合成mRNAの検討も開始している。

最後に、サイトカインmRNA治療について、LNPを用いた腫瘍へのmRNAの局所送達を試みられている。一方で、上述のようにLNPは腫瘍に投与しても肝臓へ移行するため、肝臓でサイ

トカインを発現する懸念がある。この課題に対して、ナノ粒子の肝臓への移行を防ぐために肝類洞壁を一過的に生体適合性ポリマーであるポリエチレングリコールで被覆する技術を開発した。サイトカイン治療の安全性を高める技術として期待される。

以上のような、技術開発と治療応用を両輪で進めることで、mRNAによるがん治療の実現を目指している。



内田 智士

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所
先端ナノ医工学分野・教授
川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
主幹研究員（兼務）

略歴

2007年、東京大学医学部医学科を卒業したのち、2年間北見赤十字病院にて初期臨床研修。その後、東京大学大学院医学系研究科博士課程に入学し、2013年博士（医学）を取得。2013～16年、東京大学大学院医学系研究科、特任研究員、特任助教、2016～20年東京大学大学院工学系研究科、特任助教、2020～22年京都府立医科大学大学院医学研究科准教授を経たのち、2023年より現職の東京医科歯科大学（現東京科学大学）難治疾患研究所、教授。2022年、mRNA創薬のスタートアップ企業Crafton Biotechnology株式会社を共同設立し、取締役最高医療責任者に就任。

専門：

mRNAワクチン、mRNA医薬、核酸医薬、薬物送達システム、生体材料、遺伝子治療

がんに対するmRNAワクチン療法の開発

中面 哲也

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 分野長

我々はがん特異抗原glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンの臨床試験を実施した。数回の投与で奏効する進行がん患者も複数経験し、難治性小児がん患者7名が10年間無再発生存するなど再発予防効果も期待できる。一方で、GPC3が発現しないがんが再発した症例も複数経験し、1種類の抗原のペプチドワクチンの限界も露呈した。一人一人のがんのheterogeneityの克服と、幅広い固形がん患者への適応を目指して、GPC3のような共通がん特異抗原を10種集めることにした。我々がこれまで研究してきたGPC3, HSP105 *a*、FOXM1, SPARCに、ROBO1, TGFBI, AFP, EphB4, CLDN1, LAT1を加え、様々な固形がん検体の免疫組織化学的解析を実施した。これらの抗原は様々な固形がんを高頻度に発現しており、がん部に隣接する非がん部正常臓器には一部を除いてほとんど発現しないことが示された。正常細胞に発現していても、その細胞の細胞膜にHLA class Iが発現していなければ、cytotoxic T lymphocyte (CTL)の攻撃から逃れることができる。HSP105 *a*が発現している肝細胞やCLDN1が発現している膵臓acinar cellなどをはじめ、多くの非がん部正常細胞には、HLA class Iの発現がない、または弱く、これらの抗原のワクチンで誘導されたCTLの有害事象の危険性は低いと判断された。我々は、臨床試験で用いたGPC3ペプチドよりも高いCTL誘導能を持つこれら10種の共通がん抗原由来ペプチドをたくさん同定できており、これらの抗原の全長mRNAを混ぜ合わせたワクチンの開発を進めている。ワクチンで誘導されるCTLが有効性を示すためには、がん細胞の表面にHLA class Iが発現している必要があるが、肺腺がんや小児がんを除くほとんどの固形がんで、高頻度にHLA class Iを細胞膜に発現していることも明らかとなった。

共通がん抗原10種類に対するmRNAを、ヒトのHLA発現マウスに単剤でワクチンした結果、10種類のうち9種類において、抗原特異的T細胞応答の誘導を確認し、一部の抗原ワクチンにおいては、抗体の誘導を確認している。投与方法の最適化実験においては、筋肉注射より皮内注射、毎週3回投与よりも4週間隔2回投与がよりT細胞応答を誘導することが示され、2-3種類の抗原mRNAを混ぜて投与しても各抗原に特異的なT細胞応答の誘導を確認することができた。

ヒトHLA発現マウスモデルの系で、各抗原を発現するがん細胞を移植して、がんワクチンの投与により、それらのがん細胞を排除できるかどうかを検証する実験こそが、がんワクチンが

臨床応用を目指せるかのPOCのデータである。ヒトHLA発現マウスは、C57BL/6バックグラウンドであるが、HLA改変のために複雑な遺伝子改変が行われているために、C57BL/6由来のがん細胞株を生着させるためには、同様の複雑な遺伝子改変をする必要があり、難渋していたが、ようやくヒトHLA発現マウスに移植できるがん細胞株の樹立、及び、各抗原を発現するがん細胞の作製に成功して、目標の動物モデルが完成した。今後のがんワクチン開発の成功確率を上げることにつながることを期待される。現在、このモデルを用いた実験系で、各種共通がん抗原mRNAワクチンの有効性と安全性を検証している。



中面 哲也

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 分野長

略歴

1992年 熊本大学医学部卒業
熊本大学医学部外科学第2講座入局
1994年 – 1996年
国立がんセンター東病院肝胆膵外科
レジデント
2001年 熊本大学大学院医学研究科外科系修了
医学博士
2001年10月 熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座
助手
2005年10月から
国立がんセンター東病院
臨床開発センター機能再生室長
2012年7月から
国立がん研究センター東病院
臨床開発センター免疫療法開発分野長
2013年4月から
熊本大学大学院客員教授、
東京理科大学大学院客員教授併任
2013年6月から
国立がん研究センター
早期・探索臨床研究センター免疫療法
開発分野長
2015年4月から
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長

現在に至る

受賞歴：

2006年度日本癌学会奨励賞受賞
2019年度日本分子腫瘍マーカー研究会 今井浩三賞受賞

専門：

腫瘍免疫学

主催：公益財団法人がん研究振興財団

〒104-0031

東京都中央区京橋2-8-8 新京橋ビル 5階

Tel: 03-6228-7297 Fax: 03-6228-7298

e-mail: info@fpcr.or.jp

ホームページ <https://www.fpcr.or.jp/>
