

2020年6月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

神経線維腫症 2 型(NF2)に対する初の免疫療法

慶應義塾大学医学部脳神経外科学教室の戸田正博准教授らの研究グループは、NF2 の腫瘍血管が血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR・注 1) を高発現していることに着目し、新たな治療法である VEGFR ワクチンを開発しました。ワクチンにより活性化された細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は、VEGFR を発現している細胞を標的として破壊します。また、CTL は体内で持続するため、長期効果が期待されます。

この神経線維腫症 2 型 (NF2) に対する世界初の免疫療法の臨床試験において、ペプチドワクチンの投与が終了した 7 例の解析を行ったところ、安全性、有効性について有望な感触を得ましたので、引き続き本試験の完遂に向けて尽力していきます。

NF2 は 10~20 歳代での発症が多く、ほぼ全例で多数の神経系腫瘍が生じ、比較的速く進行していく希少性難治性疾患です。最も多い症状は聴神経腫瘍による難聴・めまい・ふらつき・耳鳴りなどで、その他、痙攣・半身麻痺などの重篤な症状を伴うこともあります。手術や放射線治療が行われていますが、多発する腫瘍の制御は困難で、新たな治療法の開発が求められています。

本研究成果は、2019 年 12 月 17 日 (火) (日本時間) に英科学誌『Nature communications』(オンライン版) に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

神経線維腫症 2 型 (NF2) は、両側性前庭神経鞘腫を主徴とする遺伝性疾患で、若年より聴力が障害され、進行が早く 10 年生存率は 67% と報告されています。前庭神経以外にも無数に神経鞘腫を生じ、髄膜腫や上衣腫等の腫瘍も併発します。極めて難治性の希少疾患で、手術では神経損傷の可能性が高く、多発腫瘍に対して積極的に行うことはできません。放射線治療は一定の成績を示していますが、大型の腫瘍には適応されず、多発腫瘍を制御することは困難で、悪性転化のリスクも報告されています。近年、NF2 の神経鞘腫は血管新生因子である血管内皮増殖因子 (VEGF・注 1) -A を高発現しており、その分子標的薬であるベバシズマブ (注 2) の有効性が示されました。しかし、この薬剤は約 2 週間に 1 度の継続的な投与が必要です。

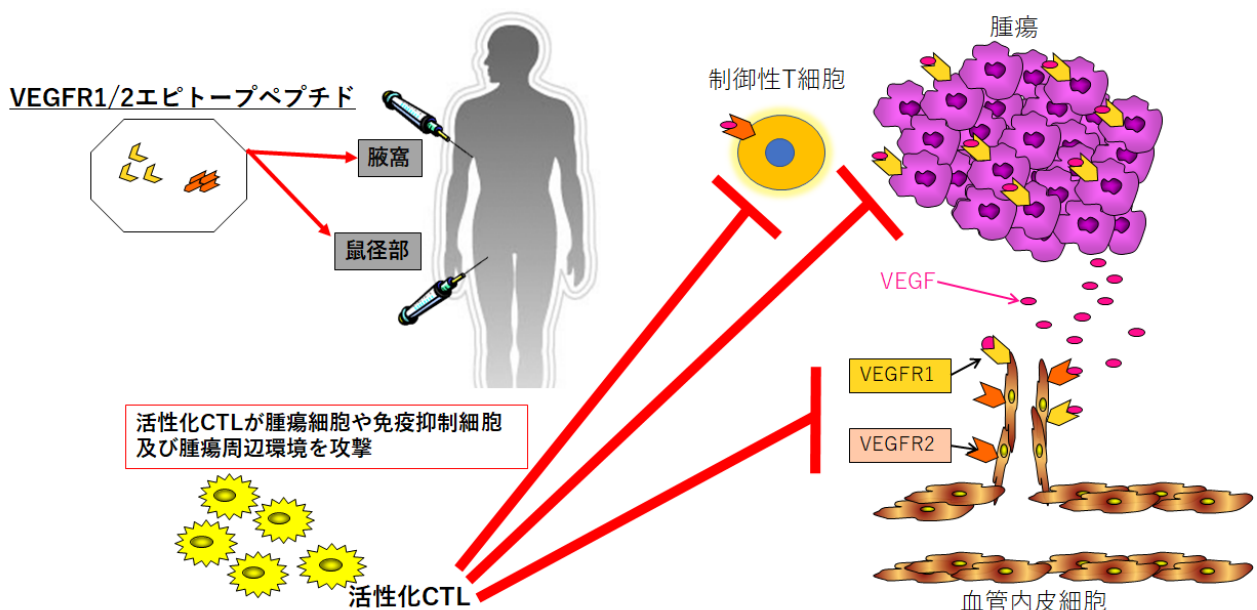
本研究グループは、NF2 の神経鞘腫では、血管内皮細胞のみならず腫瘍細胞に VEGF 受容体 (VEGFR) が高発現していることから、VEGFR を標的とする腫瘍ペプチドワクチン (注

3)の開発に着手しました。ワクチンによって誘導された細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は、VEGFR を発現している標的細胞を破壊し、かつ体内で CTL が持続するため、長期効果が期待されます。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

現在、探索的臨床試験「進行性神経鞘腫を有する NF2 に対する VEGFR1/2 ペプチドワクチンの第 I / II 相臨床試験」を実施しています。ワクチン投与が終了した 7 例において、本ワクチンに関連する重篤な合併症はなく、VEGFR 特異的な CTL が誘導され、一部の症例で腫瘍縮小及び聴力改善を認めました。また、NF2 の腫瘍増大には、制御性 T 細胞 (抗腫瘍免疫抑制性・注 4) が関与し、VEGFR ワクチンは腫瘍細胞、腫瘍血管、さらに制御性 T 細胞を破壊し得ることがわかりました。有効性・安全性は未だ確立されていませんが、今後も試験を継続し、試験の完遂を目指して尽力します。

腫瘍ペプチドワクチンは、ある特定のヒト白血球抗原 (HLA・注 5) の型に対して効力を発揮します。本臨床試験では、HLA-A*2402 型と HLA-A*0201、A*0206、A*0207 型に対して、それぞれ別々のペプチドを投与しています。そこで、単一薬剤で多くの患者さんへ投与できるように、現在、新規混合ペプチドの開発にも着手し、医師主導治験の準備を行っています。NF2 は希少疾患であり、治療薬開発に焦点が当てられる機会は多くありません。難治性 NF2 の患者さんに、一刻も早く新しい治療薬を届けられるよう、今後も一層尽力していきます。



3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP17H04306 および国立研究開発法人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支援 (19lm0203088h0001) により行われました。また、CTL 解析はオンコセラピー・サイエンス株式会社との共同研究により行われました。

4. 論文

英文タイトル : A VEGF receptor vaccine demonstrates preliminary efficacy in
Neurofibromatosis type 2.

タイトル和訳 : 神経線維腫症 2 型に対する VEGF 受容体ワクチンの有効性に関する報告

著者 : 田村亮太、藤岡正人、森本佑紀奈、尾原健太郎、小杉健三、大石裕美子、佐藤瑞仁、
植田良、藤原広和、引地哲郎、野路しのぶ、大石直樹、小川郁、河上裕、大平貴之、
吉田一成、戸田正博

掲載誌 : Nature Communications (オンライン版)

DOI : 10.1038/s41467-019-13640-1

【用語解説】

- (注 1) VEGF (血管内皮増殖因子) と VEGFR (血管内皮増殖因子受容体) : VEGF とその受容体 VEGFR 経路は、多くの腫瘍血管新生において中心的役割を果たしています。VEGFR は腫瘍血管内皮細胞だけでなく、腫瘍細胞自身、免疫抑制性細胞などに発現しています。
- (注 2) ベバシズマブ : VEGF に対するモノクローナル抗体で、VEGF と VEGFR との結合を阻害し、腫瘍の血管新生を抑制する薬剤です。脳腫瘍では、主に悪性神経膠腫に対して使用されています。
- (注 3) 腫瘍ペプチドワクチン : 腫瘍や腫瘍血管に発現する抗原ペプチド (HLA 結合性) をワクチンとして投与することにより、細胞傷害性 T 細胞を活性化し、抗腫瘍効果を発揮する治療法です。
- (注 4) 制御性 T 細胞 : 制御性 T 細胞は、自己に対する免疫を抑制 (免疫寛容) する機能を有しますが、腫瘍に対しては、細胞傷害性 T 細胞などを阻害して、腫瘍の進行に関与します。
- (注 5) ヒト白血球抗原 (HLA) : ヒト白血球抗原 (HLA) は、赤血球を除くほぼすべての細胞表面に存在し、免疫システムが「自己」と「非自己」を区別するために機能します。A, B, C, DR, DQ, DP など多くの抗原の組み合わせで構成され、組み合わせは数万通りといわれます。日本人に最も多い HLA-A 型は A*24:02 です。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部
脳神経外科教室
准教授 戸田 正博 (とだ まさひろ)
TEL : 03-5363-3808 FAX : 03-3354-8053
E-mail: todam@keio.jp
<http://www.neurosurgery.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課 : 鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>
※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。