

進化を遂げたがんワクチンの現在地

◆がん抗原とそれを標的とした治療法

がんは、細胞が突然変異により、増殖が止まらなくなった状態だ。自己由来細胞ではあるが、正常細胞とは異なっているところがあり、免疫細胞はその違いを認識して、がん細胞を除去している。加齢などで免疫が衰えると発症しやすくなる。がん細胞には、正常細胞とは異なる新抗原（ネオアンチゲン）、あるいは正常細胞と同じ抗原が過剰に発現することがあり、がん抗原と呼ばれる（図1）。

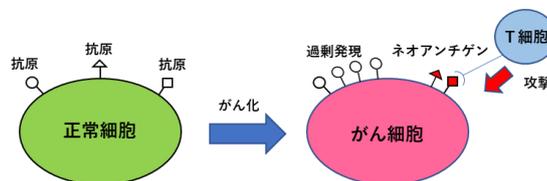


図1 正常細胞のがん化により発現するがん抗原（各種資料を参考にARC作成）

このがん抗原を標的とした治療は既に行われている。がんへの攻撃を担当するT細胞に遺伝子工学を用いてがん抗原を認識する受容体を組み込んだキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）やがん抗原を認識する抗体に毒物を繋げた抗体薬物複合体（ADC）などが、がん治療において優れた効果を示している。

一方、がんをワクチンで治療する試みは古くから行われてきた。腫瘍からがん細胞を採取し、それを抗原とするワクチンが試されてきたが、すでに免疫をすり抜けて発生しているがんに対する効果は乏しかった。また、子宮頸がんなどを予防するための、ヒトパピローマウイルスに対するワクチンが実用化されているが、がんそのものを対象とする治療用ワクチンはいまだ実用化されていない。

◆がんワクチンの実現が難しかった理由

がん細胞は自己由来細胞であるため、自分の免疫細胞からの攻撃を回避する免疫チェックポイントと呼ばれる仕組みを備えている。ノーベル医学生理学賞を受賞した本庶佑京都大学名誉教授が発見したPD-1/PD-L1もその一つだ。がん細胞への攻撃を担当するT細胞は、PD-1というタンパク質を発現しており、細胞（がん細胞や正常細胞）上のPD-L1と結合することにより、自己細胞であると認識し、

攻撃を回避している（図2左）。

また、がんは単一の遺伝子に変異して増殖したものであることも多いが、複数の遺伝子に変異を起こした細胞の混合体であることもあり、免疫細胞がいずれかの細胞を攻撃・除去してもそれ以外の細胞が増殖してしまう。さらに、個々の患者のネオアンチゲンも異なるため、ある患者に効いたワクチンが、他の患者に必ずしも効果があるわけではない。つまり、患者のがんに合わせたオーダーメイドのがんワクチン「カクテル」を患者のがんで亡くなるまでに作製し投与する必要がある。すなわち、がんは自己細胞であり自らを守るシステムを保有しており、個々の患者によってネオアンチゲンが異なることから、ネオアンチゲンを素早く明らかにし、それに対する有効なワクチンを迅速に作製し投与する必要がある。

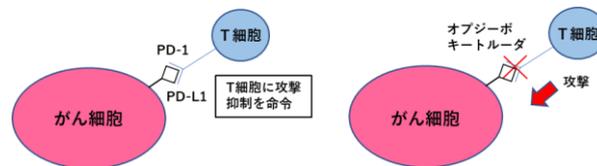


図2 がん細胞がT細胞からの攻撃を回避する仕組み（各種資料を参考にARC作成）

◆がんワクチンを実現可能とした3つの革新技术

2010年以降に発達した3つの革新技术が、がんワクチンの開発に寄与した。

- ① PD-1やPD-L1に結合する抗体医薬品は、両者の結合を阻害することにより、T細胞ががん細胞を攻撃することを可能にしている（図2右）。抗体医薬品（オプジーボやキートルーダなど）が14年に日米で承認されている。
- ② 次世代シーケンサーによるDNA配列読み取り速度の飛躍的な向上によって、患者のがんから採取した細胞標本から数日以内にネオアンチゲンの有無とそのアミノ酸配列の解析が可能となった。
- ③ COVID-19ワクチンでも利用されたmRNAワクチン技術の急速な発達により、短期間に目的とする複数のネオアンチゲンに対する安全かつ有効な個別化mRNAワクチンの作製が可能となった。

◆臨床試験で示されたがん個別化mRNAワクチンの高い有効性

22年12月、米国のモデルナは、同社が作製した個別化がんmRNAワクチンカクテルmRNA-4157/V940が、米国のメルクの抗PD-1抗体「キートルーダ」との併用によ

り、末期の悪性黒色腫（メラノーマ）切除後の再発予防を目的とした第2b相臨床試験で高い有効性を示したと発表した。mRNA-4157/V940は、「キートルーダ」と偽薬の組み合わせに比べて、メラノーマの再発または死亡リスクを44%低減した。23年中に第3相臨床試験を計画している。

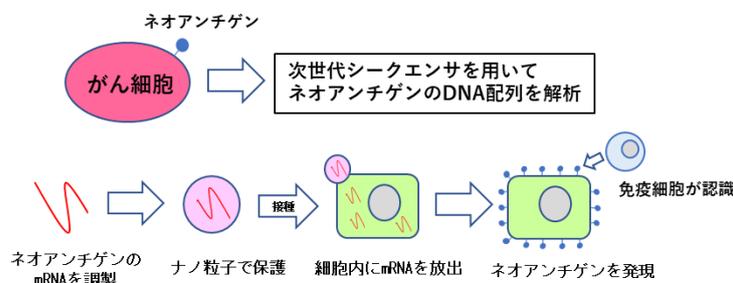


図3 がん細胞からmRNAがんワクチンを作成する手順（各種資料を参考にARC作成）

◆がん個別化mRNAワクチンの最適化にはトライ＆エラーが必要

ウイルスなどの異生物の抗原とは異なり、ネオアンチゲンと正常な抗原との違いは小さい。T細胞が正常細胞も攻撃し、重大な副作用が生じる可能性がある。どのがん種に対し、どのようなネオアンチゲンなら、安全で有効ながんmRNAワクチンが可能かどうかの知見を増やす必要がある。

23年1月、ドイツのビオンテックは、英国政府との間で、同社のmRNAワクチン技術を用いた、がんの個別化mRNAワクチンの開発促進に関する覚書（MOU）を締結した。30年末までに最大1万人のがん患者に対し個別化mRNAワクチン療法を施す。また、ビオンテックは英国ケンブリッジに研究開発センターを設立し、70人以上の高度技術者を雇用して活動を開始する。

◆既存の医薬品とは異なる物流、医療機関との連携が必要

医薬品は通常、製薬会社の工場生産されたもの（単一あるいは複数の混合物）が物流に乗り、医療機関や薬局に届けられる。医師は、製薬会社から提供された情報をもとに処方を行う。個別化mRNAワクチンの場合、患者からがん細胞を採取し、それを解析しネオアンチゲンを同定、それに最適な個別化mRNAワクチン（カクテル）を作製し、患者に接種する必要がある。製薬企業と医療機関の連携が必須だ。ワクチンの製造所も医療機関に隣接している方が好ましい。個別化mRNAワクチンによりがん医療の在り方が大きく変わる可能性がある。 【毛利光伸】