



代表者 **永野 浩昭** 教授

メンバー 高橋 秀典 准教授  
恒富 亮一 講師  
中島 正夫 助教

#### 業績例

1. Nakajima M, et al. Phase I study of a novel therapeutic vaccine as perioperative treatment for patients with surgically resectable hepatocellular carcinoma: The YCP02 trial. *Hepatol Res.* 2023; 53: 649-60.
2. Matsui H, et al. Novel adjuvant dendritic cell therapy with transfection of heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatocellular carcinoma: a phase I/II prospective randomized controlled clinical trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70: 945-57.
3. Nakajima M, et al. A phase I study of multi-HLA-binding peptides derived from heat shock protein 70/glypican-3 and a novel combination adjuvant of hLAG-3Ig and Poly-ICLC for patients with metastatic gastrointestinal cancers: YNP01 trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2020; 69: 1651-62.
4. Matsui H, et al. Identification of a Promiscuous Epitope Peptide Derived From HSP70. *J Immunother.* 2019; 42: 244-50.
5. Kano Y, et al. Combined adjuvants of poly(I:C) plus LAG-3-Ig improve antitumor effects of tumor-specific T cells, preventing their exhaustion. *Cancer Sci.* 2016; 107: 398-406.

#### 本研究により解決される課題

消化器癌（肝臓癌、胆道癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、大腸癌）

#### 技術の内容

免疫チェックポイント阻害作用を持つヒトリンパ球活性化遺伝子3と免疫グロブリンの融合タンパクであるhLAG3 IgとTLR-3アゴニスト合成二本鎖RNAであるPoly-ICLCとの併用 (Kano Y, et al. *Cancer Sci.* 2016)、並びに腫瘍横断的な共通抗原としてヒートショックタンパク70 (HSP70) とグリピカン3 (GPC3) からのマルチHLA結合性ペプチド (Matsui H, et al. *J Immunother.* 2019) を用いた独自の複合薬剤。

#### 技術の独自性・優位性

我々は、新規複合免疫製剤 (GPC3/HSP70ペプチド + Poly-IC/Lag-3Ig アジュバント) を開発した。YNP01試験にて進行・再発固形癌 (大腸癌、食道癌、肝癌、膵癌、胃癌) に対する安全性を認め、YCP02試験にて切除可能肝細胞癌 (HCC) に対する周術期免疫療法を行った。HCCの約7割は免疫原性が低く、近年標準治療となった免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の奏効率は約3割に留まっている。YCP02試験の結果、6割の症例におけるCD8+ T細胞の高い腫瘍内浸潤を認め、その半数の症例で腫瘍細胞の壊死も確認した。再発後治療のICI奏効率への影響を示唆するデータも得られている。現在、臨床試験からの臨床検体の解析やマウスモデルでその因子の因果関係を明らかとし、今後のICIと本製剤との併用療法の有効性を検証している。本研究により、HCCの免疫原性を高める機序の解明と、ICIの限界を克服する新規治療法の開発が期待される。

#### 現在得られているデータの概要

本複合免疫複合製剤の進行・再発固形癌に対するYNP01試験では、試験薬と関連する重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象 (発現率10%以上) は発熱及び注射部位反応 (いずれも29.4%)、末梢性浮腫、食欲減退、イレウス及び皮膚硬結 (いずれも11.8%) であった。本複合免疫複合製剤の根治切除可能肝細胞癌に対するYCP01試験では、20例が本登録された。プロトコル治療完遂 (術後8回以上投与) 割合は100% (20/20) であった。試験薬と関連する重篤な有害事象は認められなかった。切除標本における腫瘍への免疫細胞浸潤程度の解析では、300細胞/mm<sup>2</sup>以上のCD8陽性細胞の浸潤は通常20%以下とされるが、20例中13例と極めて高率に観察され、本製剤の術前投与により、腫瘍特異的な免疫細胞が誘導され、がん局所に浸潤したものと考えられた。

#### 特許情報

- 【特許6898225】2021年6月  
「GPC3由来のペプチド、これを用いた癌の治療又は予防のための医薬組成物、免疫誘導剤、及び抗原提示細胞の製造方法」
- 【特許6481873】2019年2月  
「MUC1由来のペプチド、これを用いた癌の治療又は予防のための医薬組成物、免疫誘導剤、及び抗原提示細胞の製造方法」
- 【特許6423889】2018年10月  
「HSP70由来のペプチド、これを用いた癌の治療又は予防のための医薬組成物、免疫誘導剤、及び抗原提示細胞の製造方法」