

転移性ぶどう膜黒色腫に対する IKK β 成熟化 RNA 搭載 樹状細胞による個別化ワクチン接種（フェーズ I 用量漸増試験デザイン）

● ポイント

眼のがんである「ぶどう膜黒色腫^{*1}」に対する免疫療法の安全性確認を目的とした臨床試験を、ドイツのエアランゲン大学病院で実施中です（ClinicalTrials.gov ID: NCT04335890）。なお、研究の終了は、2024年を予定しています。

● 概要

被験者本人の血液中から単球と呼ばれる細胞を採取し、樹状細胞^{*2}に分化させます。ここに、樹状細胞自体の活性化を目的として IKK β ^{*3}をコードした RNA と、腫瘍の抗原認識を目的として3種類の RNA（自己腫瘍由来 RNA、腫瘍関連抗原^{*4}をコードする RNA、ドライバー変異^{*5}（の一部）をコードする RNA）のいずれかのセットを電気刺激でもって細胞内に導入し、さらに成熟化したうえで被験者に点滴投与します。

● 研究の背景

ぶどう膜黒色腫は、患者の少なくとも40～50%でがんの転移が発生し、転移が生じると有効な治療法は確立されておらず、予後は非常に悪くなります（1年以内に80%が死亡）。

本試験は、この転移性ぶどう膜黒色腫に対する新規治療法として開発された樹状細胞療法の安全性の確認を目的として実施されています。

本研究で使用する RNA を導入した樹状細胞は、第三世代と定義されています。第一世代では、がん抗原のペプチドをロードした樹状細胞、第二世代ではペプチドではなく抗原をコードする mRNA をロードした樹状細胞が使用されてきました。いずれにおいても、有効性と安全性が確認されました。第三世代である今回の樹状細胞では、抗原自体の RNA に加え、樹状細胞自体の活性化のための IKK β をコードした RNA を一緒にロードします。

● 研究の成果

この臨床研究で使用する樹状細胞は、各種 RNA を人為的に導入することで、様々な機能が付与されています（Figure 1）。

第一に、IKK β -RNA を導入することで、樹状細胞内の NF- κ B 経路を活性化し、樹状細胞が IL-12 を始めとした各種サイトカインを分泌することができるようになります。これにより、T 細胞だけでなく、NK 細胞も活性化することができると考えています。

第二に、抗原配列に手を加えた RNA を樹状細胞内に導入することで、I 型 MHC と II 型 MHC の両方に抗原を提示できるようにデザインされています。これにより、ヘルパー T 細胞とキラー T 細胞の両方を効率的に活性化することができます。

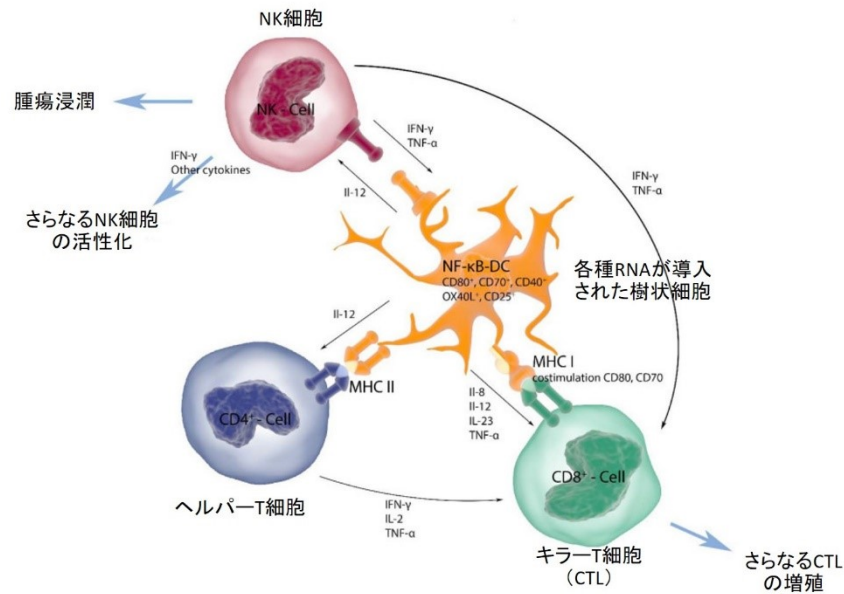


Figure 1 (論文中の図を一部改変)

- 今後の展望

今回の臨床治験により安全性が確認されれば、今後、より大規模なフェーズ II/III 臨床試験を実施し、詳細な有効性の検討を行っていく見込みです。

- 用語説明

- (1) ぶどう膜黒色腫

希少がんの一種で、眼の中のぶどう膜（虹彩、毛様体、脈絡膜）に発生します。1年あたりの発生率は、白人では100万人あたり5人、日本人では0.5人とされています。

- (2) 樹状細胞

免疫細胞の司令塔のような役割を持つ細胞で、抗原を細胞の表面に提示して周囲の免疫細胞に情報を伝えることで、その抗原を持つ対象への攻撃を促します。この機能は、腫瘍細胞に対しても有効であり、腫瘍に特異的な抗原を樹状細胞に認識させることで、腫瘍を排除する研究が盛んに行われています。

- (3) IKKB

細胞内で細胞の活性化シグナルをコントロールするタンパク質です。このタンパク質をコードする RNA を樹状細胞内に導入すると、このタンパク質が細胞内で大量に作られ、NF-κB 経路が活性化され、最終的に樹状細胞が活性化されて、より効率的にがん細胞を殺傷できると期待されます。

- (4) 腫瘍関連抗原

特定の腫瘍によくみられる抗原で、その腫瘍の目印として診断や治療に利用されます。ぶどう膜黒色腫の場合には、gp100、チロシナーゼ（メラニン合成に関与）、PRAME（メラノーマ優先発現抗原）、MAGE-A3（メラノーマ抗原）、IDO1などが知られています。詳細は、論文内の Table 1 にまとめられています。

作成日：2023年10月2日

改定日：

(5) ドライバー変異

がんは、色々な遺伝子の変異が積み重なって発生しますが、それらの変異の中で、直接的にがんの発生や進展に関与する変異をドライバー変異と呼びます。がん細胞の生存に重要な変異であることが多いため、この変異を標的としてがん細胞を攻撃できれば、効果的に排除できる可能性が高まると期待されます。

● 論文情報

タイトル A One-Armed Phase I Dose Escalation Trial Design: Personalized Vaccination with IKK β -Matured, RNA-Loaded Dendritic Cells for Metastatic Uveal Melanoma
著者 Elias A. T. Koch, Niels Schaft, Mirko Kummer, Carola Berking, Gerold Schuler, Kenichiro Hasumi, Jan Dörrie and Beatrice Schuler-Thurner
掲載誌 Frontiers in Immunology. 2022; 13: 785231. doi: 10.3389/fimmu.2022.785231.
URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8854646/>

以上