

PRESS RELEASE

2024年11月1日
理化学研究所
香川大学

新たな COVID-19 ワクチンの開発

—B 細胞悪性腫瘍症例に対する aAVC-CoV-2 の医師主導型第 I 相治験開始へ—

概要

理化学研究所（理研）生命医科学研究センター免疫細胞治療研究チームの藤井眞一郎チームリーダー（最先端研究プラットフォーム連携（TRIP）事業本部創薬・医療技術基盤プログラム副プログラムディレクター・プロジェクトリーダー）、香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科学の門脇則光教授（香川大学医学部附属病院病院長）らの共同研究チームは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）^[1] 高リスク群である B 細胞悪性腫瘍^[2] 患者を対象とした新規の COVID-19 ワクチン、aAVC-CoV-2 の医師主導型第 I 相治験^[3] を今年中に開始する予定です。

本治験では、従来の COVID-19 mRNA ワクチンでは抗体産生が十分に誘導できないワクチン接種者に対し、T 細胞^[4] 免疫を誘導することで、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）^[5] に対する感染防御効果の実証が期待されます。

藤井チームリーダーらは、がんや感染症に対して自然免疫^[6] と獲得免疫^[6] を賦活化する「人工アジュバントベクター細胞（aAVC：エーベック）^[7] ワクチン」を独自に開発し、研究を進めてきました^{注 1)}。今回、共同研究チームは COVID-19 に対する新規ワクチンとして、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を搭載した「aAVC-CoV-2」を開発しました。これまでの非臨床試験では、aAVC-CoV-2 による高いスパイクタンパク質特異的 T 細胞応答や抗体産生が報告されており^{注 2)}、感染予防試験でも良好な結果が得られています。この結果を踏まえ、香川大学と共同で aAVC-CoV-2 の医師主導型第 I 相治験を実施し、ヒトにおける安全性および免疫学的有効性のエビデンスを得ることを目指します。

背景・治験のポイント

現行の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードする COVID-19 mRNA ワクチンは、中和抗体の誘導を目的とし、多くの健常者に感染防御を成立させ、世界的な SARS-CoV-2 によるパンデミックの抑制に貢献しました。しかしながら、パンデミック期間中、感染高リスク群、特に造血器腫瘍患者においては、ワクチンによる抗体産生が低く、感染後の重症化率や致死率が高いことが判明しました^{注 3)}。現在、COVID-19 の感染者数や重症化率は落ち着いているものの、依然として抗原性の変化した新たな SARS-CoV-2 変異株が次々と出現しています。今後も、感染伝播（でんぱ）性の高いウイルスの出現や、重症化のリスクが高い感染高リスク群における感染の懸念が続くことが予想されます。

特に、B 細胞悪性腫瘍（B 細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫など）や化学療法後の急性骨髄性白血病^[8] 患者のような易感染性の高いリスク群が COVID-19 に罹

患（りかん）した場合、ウイルスを排除できず感染が持続することがあり、その結果、原疾患の治療が進まない、あるいは退院できないという臨床現場からの報告も数多くあります^{注4)}。また、易感染性の高いリスク群は、感染を繰り返したり、感染が長引いたりすることにより、体内で新たな変異株が生じる可能性があり、この新たな変異株は易感染性の高いリスク群以外の人々にとっても脅威となるかもしれません。そのため、現行のワクチンが効きづらい人に対する新たなワクチンの開発が強く求められています。

抗ウイルス免疫において、CD8 陽性 T 細胞^[4]は感染細胞上の主要組織適合遺伝子複合体（MHC）^[9]に提示されたウイルス抗原を認識し、キラーT 細胞^[4]となり、ウイルス抗原を殺傷することでウイルスの増幅や潜伏感染を防ぎ、重症化を抑える役割を果たします。COVID-19 パンデミック時には、造血器腫瘍の症例において、CD8 陽性 T 細胞の数が少ない群は、多い群に比べて感染後の死亡数が多くなり、CD8 陽性 T 細胞数は最も予後と相関しているとの報告もありました^{注5)}。また、抗体とキラーT 細胞は誘導されるエピトープ^[10]が異なるため、ウイルスが変異して抗体が誘導されなくてもキラーT 細胞が誘導される可能性があり、変異株に対しても効果が期待されます。

免疫細胞治療研究チームは、がんや感染症に対する免疫療法として aAVC ワクチンを独自に開発してきました^{注6)}。aAVC はワクチンシステムで、自然免疫リンパ球であるナチュラルキラーT（NKT）細胞^[11]の活性化をトリガーとして、体内の樹状細胞^[12]の成熟化を促進し、自然免疫と獲得免疫の両方を賦活化できるワクチンプラットフォーム技術です。aAVC は、細胞表面上に NKT 細胞を活性化する糖脂質であるアルファガラクトシドシルセラミド（ α -GalCer）と CD1d 分子の複合体を、対象となる病気のがん抗原またはウイルス抗原タンパク質を細胞内に発現した細胞です。

CD1d タンパク質を介して aAVC に付着した糖脂質が NKT 細胞を活性化させて、aAVC 自体は体内で破壊されて樹状細胞に取り込まれます。この一連の反応により、樹状細胞の機能が最大限に強化され、ワクチンとして作用します（図 1）。すでに、再発・治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者に対して、WT1^[13]抗原を発現した aAVC-WT1 の医師主導型第 I 相治験を行い、ヒトにおける安全性と、自然免疫および獲得免疫の両方における免疫学的効果、また一定の治療効果を確認しています^{注6)}。

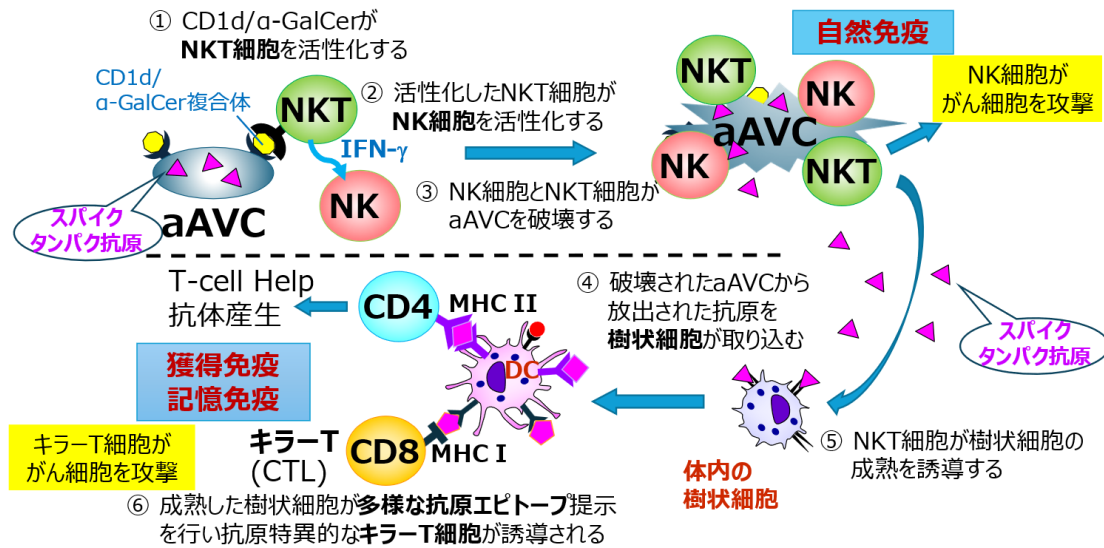


図 1 aAVC の作用機序

CD1d タンパク質を介して aAVC に付着した糖脂質 (α-GalCer) が NKT 細胞を活性化させる。aAVC 自体は体内で NK 細胞と NKT 細胞に破壊されて樹状細胞に取り込まれ、NKT 細胞が樹状細胞の成熟を誘導する。その樹状細胞が CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞を効率的に誘導する。IFN-γ は II 型インターフェロン。

また、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を搭載した aAVC-CoV-2 を開発し、非臨床安全性試験^[14]で安全性を確認し、非臨床薬理薬効試験^[14]においてスパイクタンパク質特異的 CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞が肺、脾臓 (ひぞう) で高率に誘導されること、またそれがメモリー T 細胞^[15]として維持されることを報告しました^{注7)}。

これらの非臨床試験を基に、ヒトにおける薬物の有効性の概念実証を得るための臨床治験を目指し、2023 年 11 月からは AMED-SCARDA ワクチン・新規モダリティ研究開発事業に採択され、「多機能性免疫誘導を有する新規ワクチンモダリティ『人工アジュバントベクター細胞 (aAVC)』技術による感染症ワクチンの開発」として、治験に向けた準備を進めていました。

本プロジェクトは、理研免疫細胞治療研究チームの藤井チームリーダーを中心に、東京大学医科学研究所 TR・治験センターの長村文孝教授、日本医科大学医学部医療管理学の松山琴音特任教授、国立感染症研究所の福士秀悦室長、日本赤十字社医療センター骨髄腫アミロイドーシスセンターの鈴木憲史顧問の支援を受け、香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科学の門脇教授 (香川大学医学部附属病院病院長) らが主導し、医師主導型第 I 相治験を実施する予定です。

【医師主導型第 I 相治験のポイント】

- ◆ aAVC は、単回投与で自然免疫と獲得免疫を誘導し、さらには 1 年以上持続する記憶免疫^[16]も引き出す「多機能性がんワクチンシステム」として開発されました。このシステムの特徴は、放射線照射を施した他家細胞を用いることにより細胞治療薬として大量に安定した品質で製造・保管することが可能であり、誰にでも使用可能な点にあります。
- ◆ 今回の医師主導第 I 相治験では、B 細胞悪性腫瘍を対象として、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に着目して開発された aAVC-CoV-2 の治験を実施します。将来的には、対象疾患の拡大が期待されます。また、aAVC はワクチンシステムであるため、他のウイルス抗原を発現した aAVC の開発も可能です。
- ◆ 香川大学医学部附属病院は、これまで aAVC の開発支援を行ってきた経緯から、同病院において医師主導型第 I 相治験を実施することが決定しました。

注 1)

Fujii S et al. Antigen mRNA-transfected, allogeneic fibroblasts loaded with NKT-cell ligand confer antitumor immunity. *Blood*. 2009, 113:4262-72.

Shimizu K et al. Vaccination with antigen-transfected, NKT cell ligand-loaded, human cells elicits robust in situ immune responses by dendritic cells. *Cancer Res*. 2013, 73:62-73.

Shimizu K et al. Systemic DC activation modulates the tumor microenvironment and shapes the long-lived tumor-specific memory mediated by CD8⁺ T cells. *Cancer Res*. 2016, 76:3756-66.

Yamasaki S et al. *In vivo* dendritic cell targeting cellular vaccine induces CD4⁺ Tfh cell-dependent antibody against influenza virus. *Sci Rep*. 2016, 6:35173.

Fujii S et al. Cancer immunotherapy using artificial adjuvant vector cells to deliver NY-ESO-1 antigen to dendritic cells in situ. *Cancer Sci*. 2022, 113:864.

Fujii S et al. Reinvigoration of innate and adaptive immunity via therapeutic cellular vaccine for patients with AML. *Molecular Therapy Oncolytics*. 2022, 27:315-332.

Shimizu K et al. Combination of cancer vaccine with CD122-biased IL-2/anti-IL-2 Ab complex shapes the stem-like effector NK and CD8⁺ T cells against tumor. *J Immunother Cancer*. 2023, 11(7):e006409.

Yamasaki S et al. Tumor epitope spreading by a novel multivalent therapeutic cellular vaccine targeting cancer antigens to invariant NKT-triggered dendritic cells in situ. *Front Immunol*. 2024, 15:1345037.

注 2)

Shimizu K et al. A single immunization with cellular vaccine confers dual protection against SARS-CoV-2 and cancer. *Cancer Sci*. 2022, 113(8):2536-2547.

注 3)

Ribas A et al. How to Provide the Needed Protection from COVID-19 to Patients with Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov*. 2021, 2(6):562.

Salmanton-Garcia J et al. Decoding the historical tale: COVID-19 impact on haematological malignancy patients-EPICOVIDHA insights from 2020 to 2022. *EClinicalMedicine* 2024, 71:102553

注 4) Lee CY et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov*. 2022, 12(1):62.

注 5) Bange EM et al. CD8⁺ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med*. 2021, 27(7):1280.

注 6)

Fujii S et al. Immune Networks and Therapeutic Targeting of iNKT Cells in Cancer. *Trends Immunol*. 2019, 40: 984

Fujii S et al. NKT-licensed in vivo dendritic cell-based immunotherapy as cellular immunodrugs for cancer treatment. *Crit Rev Oncogenesis*. 2024, 29(1):45.

注 7) Fujii S et al. Reinvigoration of innate and adaptive immunity via therapeutic cellular vaccine for patients with AML. *Mol Ther Oncolytics*. 2022, 27:315.

今後の期待

本研究において開発された aAVC-CoV-2 が将来的に製剤として認可された場合、抗体を誘導できない B 細胞悪性腫瘍患者のみならず、従来のワクチンでは十分な防御機能を得られない免疫の低下した人に対する有効な対策となることが期待されます。

補足説明

[1] 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）

新興感染症で、SARS-CoV-2（[5]参照）の感染によって引き起こされる。

[2] B 細胞悪性腫瘍

B リンパ球が成熟する過程で生じる悪性腫瘍。

[3] 医師主導型第 I 相治験

医師主導治験とは、医師自らが治験を企画・立案し、治験届を提出し治験を実施するもの。臨床試験のうち第 I 相治験の目的は、主に治験薬の安全性および薬物の体内動態、薬剤の最大用量を確認することである。

[4] T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、キラー T 細胞

T 細胞は胸腺という組織で分化、成熟したリンパ球の一種。獲得免疫をつかさどり、抗原提示細胞から抗原情報を受け取ることで、さまざまな機能を発揮する。T 細胞の中で、CD8 陽性 T 細胞は細胞表面に CD8 と呼ばれる特徴的なタンパク質を発現するもので、活性化するとキラー T 細胞に分化し、ウイルス感染細胞やがん細胞を殺傷する役割を果たす。

[5] 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）

2019 年 12 月末に中国武漢で発生した新型肺炎の原因ウイルス。SARS（重症急性呼吸器症候群）を引き起こすウイルス（SARS-CoV）の姉妹種であるとして「SARS-CoV-2」と名付けられた。疾患名は COVID-19（[1]参照）。

[6] 自然免疫、獲得免疫

自然免疫は先天的な免疫システムで、さまざまな種類の抗原を対象に初期防衛を担い、獲得免疫は、抗体や多様な細胞性免疫応答によって特定の異物を認識し排除する。

[7] 人工アジュバントベクター細胞（aAVC：エーベック）

がんの免疫療法で研究が進められている人工細胞。他家細胞（マウス用には NIH3T3 細胞、ヒト用には HEK293 細胞）に、CD1d 分子の mRNA と標的抗原分子の mRNA を遺伝子導入させ、CD1d 上にアルファガラクトシドシルセラミド（ α -GalCer）を発現させた細胞。 α -GalCer は NKT 細胞を活性化させる糖脂質。アジュバントとは免疫反応を増幅させるもの、ベクターは運び屋という意味。aAVC は artificial Adjuvant Vector Cells の略。

[8] 急性骨髄性白血病

骨髄の中の未熟な細胞（幼若骨髄系細胞）ががん化・増殖し、骨髄を占拠することにより、正常な血液細胞が作られなくなり、貧血症状、出血、感染による症状が現れる疾患。通常は化学療法や移植治療が行われる。

[9] 主要組織適合遺伝子複合体（MHC）

ヒトの細胞表面に存在する糖タンパク質で、細胞内で処理した抗原（細菌やウイルスなど身体にとって異物と見なされたものの断片）をのせ、T 細胞などの免疫担当細胞に対して抗原提示を行う。この抗原提示により免疫担当細胞が活性化して免疫応答が

誘導される。MHC をコードする遺伝子領域を MHC 領域と呼ぶ。

[10] エピトープ

T 細胞、B 細胞などが抗原と結合する際には、抗原全体を認識するのではなく、抗原の比較的小さな部位を認識して結合する。この部位をエピトープ（抗原決定基）と呼び、6~10 個のアミノ酸や 5~8 個の単糖の配列から成る。

[11] ナチュラルキラーT (NKT) 細胞

自然免疫リンパ球の一種。NKT 細胞は、NK 細胞のマーカーと 1 種類の T 細胞受容体を発現していて、アレルギー疾患、がん、自己免疫疾患を制御する機能を持つ中核的な免疫調節細胞である。

[12] 樹状細胞

樹状細胞は樹状突起を持つ白血球。未感作（みかんさ）T 細胞に異物の情報を伝える細胞（抗原提示細胞）として働き、免疫反応の本質的な司令塔としての役割を担っている。

[13] WT1

WT1 遺伝子は、小児の腎悪性腫瘍の一つである Wilms 腫瘍の発生と関連している遺伝子であり、それによりコードされている WT1 タンパク質はさまざまな増殖関連遺伝子の転写を調節している。急性骨髄性白血病をはじめ、さまざまな腫瘍に発現が認められる。

[14] 非臨床安全性試験、非臨床薬理薬効試験

非臨床安全性試験は、動物実験などを用いて薬剤が人体に有害な影響を与えないかを評価する試験。非臨床薬理薬効試験は、細胞や動物モデルを使用して薬剤の効果や作用メカニズムを確認する試験。これらの試験は、新薬の開発過程で人での臨床試験を始める前に実施され、医薬品の安全性と有効性を確認する重要な役割を果たす。

[15] メモリーT 細胞

T 細胞は、獲得免疫システムの中核を成す細胞で、血液中や組織の中などに存在する。細胞表面に存在する分子によって大きく CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の 2 種類に分類される。CD4 陽性 T 細胞は、抗原を認識すると他の免疫細胞を活性化するなどの機能を持ち、CD4 陽性ヘルパーT 細胞とも呼ばれる。一方、CD8 陽性 T 細胞は、他の細胞を直接殺傷する機能を持つため、CD8 陽性キラーT 細胞とも呼ばれる。抗原に感作（かんさ）された T 細胞は増殖し活性化した後、一部は記憶免疫化し、次に抗原にさらされた場合に素早く反応する機能を獲得する。これをメモリーT 細胞と呼ぶ。

[16] 記憶免疫

免疫反応の一種で、特定の抗原に対する抗体の構造が保持されており、2 回目の抗原の侵入に対して強い免疫応答を起こすことができる。

共同研究チーム

理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム
チームリーダー 藤井眞一郎（フジイ・シンイチロウ）
（aAVC 創薬橋渡し基盤ユニット 基盤ユニットリーダー、
最先端研究プラットフォーム連携（TRIP）事業本部 創薬・医療技術基盤プログラ
ム 副プログラムディレクター・プロジェクトリーダー）

香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学
教授 門脇則光（カドワキ・ノリミツ）
（香川大学医学部附属病院 病院長）

研究支援

本研究は、理研（DMP）により実施し、日本医療研究開発機構（AMED）内の先進的
研究開発戦略センター（Strategic Center of Biomedical Advanced Vaccine Research and
Development for Preparedness and Response : SCARDA）（AMED-SCARDA）におけ
るワクチン・新規モダリティ研究開発事業「多機能性免疫誘導を有する新規ワクチンモ
ダリティ「人工アジュバントベクター細胞（aAVC）」技術による感染症ワクチンの開発
（研究代表者：藤井眞一郎）」の助成を受けました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム
チームリーダー 藤井眞一郎（フジイ・シンイチロウ）
（最先端研究プラットフォーム連携（TRIP）事業本部
創薬・医療技術基盤プログラム 副プログラムディレクター・プロジェクトリーダ
ー）

Tel: 045-503-7063 Fax: 045-503-7061
Email: shin-ichiro.fujii [at] riken.jp

香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学
教授 門脇則光（カドワキ・ノリミツ）
（香川大学医学部附属病院 病院長）

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当
Tel: 050-3495-0247 Email: ex-press [at] ml.riken.jp

<治験実施に関するお問い合わせ>

香川大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
Tel: 087-891-2345 平日午前9時～午後5時
Email: aavc-m [at] kagawa-u.ac.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。