

OTS事業について

オンコセラピー・サイエンス株式会社

2024年6月25日

「がん」との闘い

がん患者さんの数

※新たに診断されたがん罹患の数

2020年	罹患数※	死亡数
国内	約108万人	約39万人
世界	約1,930万人	約1,000万人

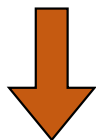
出典：GLOBOCAN 2020, Sung et al., CA Cancer J Clin.
国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

がん治療の課題

副作用の頻度が高い

進行・再発性のがんは治療が困難

希少がんには有効な治療法がほとんどない

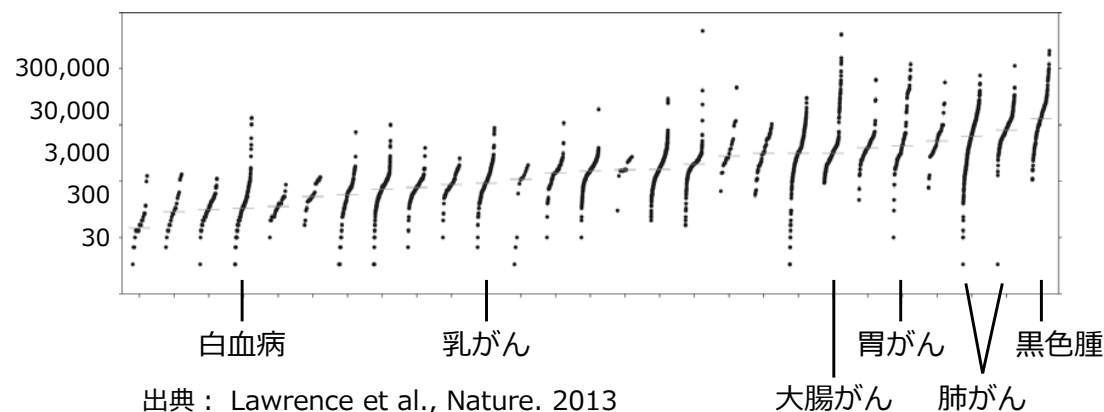


新たな治療薬の開発が必要

がんと遺伝子

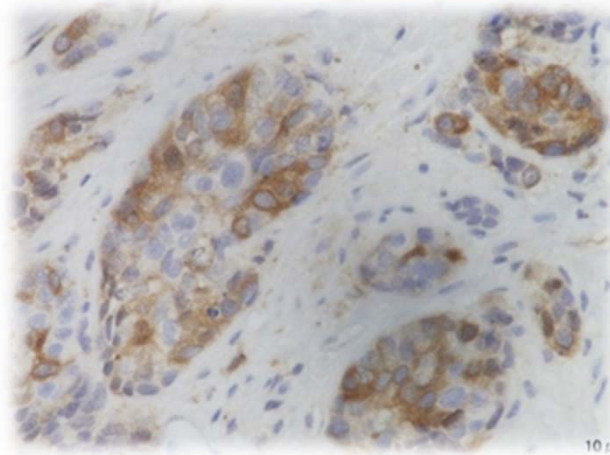
がんはさまざまな原因によって起きる
遺伝子異常によって生ずる病気である

各がんにおける**遺伝子変異数**



全ゲノム（遺伝子）解析により
がん細胞に有効な分子標的を同定し
治療効果が高く副作用が少ない
新規分子標的治療薬の開発が可能

がん特異的分子を標的とする抗がん剤開発

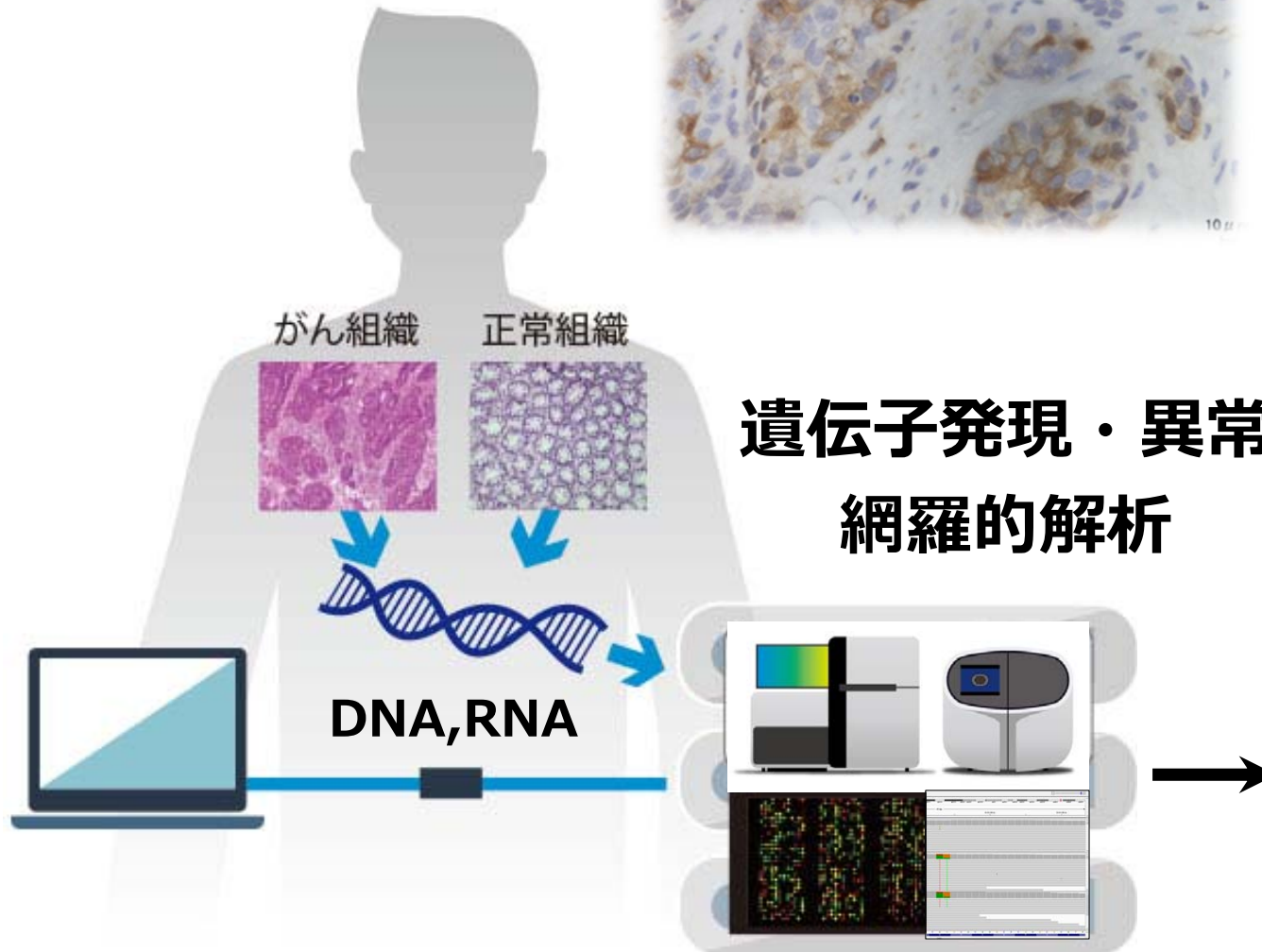


乳がん組織

当社分子標的発見の例



がん細胞に選択的に作用する
抗がん剤の開発を実施



がん細胞に特異的に
発現し、がん細胞の
生存や増殖に必須
である遺伝子を特定

医薬品の研究開発

独自の新規抗がん剤標的タンパク質の同定
新規分子標的治療法の開発

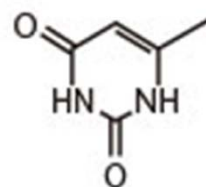
- ・ 大学・研究機関との提携、共同研究
- ・ 科学的エビデンスを論文・学会発表
- ・ 特許出願



がんペプチド
ワクチン



抗体医薬



低分子医薬



臨床試験

患者さん**自身の免疫系**に働きかけ、がん細胞を攻撃する能力を誘導する

標的タンパク質に結合して、**他のタンパク質との相互作用を阻害**したり、標的発現細胞を傷害したりする

標的タンパク質に結合して、**酵素としての働きを弱め**たり、他の分子との相互作用を阻害したりする

安全性、有効性確認

Phase 1 : 安全性を確認

Phase 2 : 少数の患者さんで有効性を確認

Phase 3 : 多数の患者さんで有効性を確認
(既存薬と比較)

中分子医薬の特徴

医薬の別名	低分子医薬	中分子医薬 (核酸医薬、ペプチド医薬)	高分子医薬 (抗体医薬など)
分子量	~500	500~2,000	15万程度
サイズ比較 (イメージ)			
経口投与	可	可、不可	不可
細胞膜透過性	優れる	有	低い
標的	細胞内外	細胞内外	細胞外のみ
標的選択性・結合能	低い	高い	高い

出典：広報誌「とつきよ」Vol46. 2020年11月25日発行号 (https://www.jpo.go.jp/news/koho/kohoshi/vol46/01_page1.html)

- ✓ 標的タンパク質に結合して、細胞内での移動を弱めたり、**他の分子との相互作用を阻害**したりする。
- ✓ 低分子よりも**高い標的選択性**と、抗体よりも**高い透過性**を兼ね備えることから注目されている。
- ✓ 化学合成のため、製造コストが比較的安価で大量合成が可能。

開発パイプライン（2024.6現在）

治験薬	種類/ 作用機序	対象疾患	開発ステージ				開発国/ 地域	導出先 etc.
			非臨床	Ph1	Ph2	Ph3		
S-588410	がんワクチン	食道がん	P3終了				日本	塩野義製薬株式会社
S-588410	がんワクチン	膀胱がん	P2終了				日本/欧州	塩野義製薬株式会社
S-488210	がんワクチン	頭頸部がん	P1終了				欧州	塩野義製薬株式会社
S-588210	がんワクチン	固形がん					英国	塩野義製薬株式会社
OTSGC-A24	がんワクチン	胃がん					シンガポール/韓国	医師主導治験
OTSA101	FZD10抗体 (⁹⁰ Y標識)	滑膜肉腫	登録終了				日本	
抗アミロイドβ ペプチド抗体	Aβ抗体	アルツハイマー型 認知症	P1終了 (欧州/日本)				—	
OTS167	低分子 MELK阻害剤	白血病	登録終了				米国	
OTS167	低分子 MELK阻害剤	乳がん					米国/日本	
OTS964等	低分子 TOPK阻害剤	—					—	

注：創薬研究領域では、複数のがん特異的蛋白質を標的とする低分子化合物の新規化合物合成と構造活性相関研究を進行中。また、自社化合物ライブラリを活用した複数の低分子化合物候補品を評価中。

がん治療薬候補研究開発の進捗

がんペプチドワクチン

FZD10抗体 OTSA101

がん抑制因子活性化創薬

がんペプチドワクチン

がん免疫療法開発の様々なノウハウ

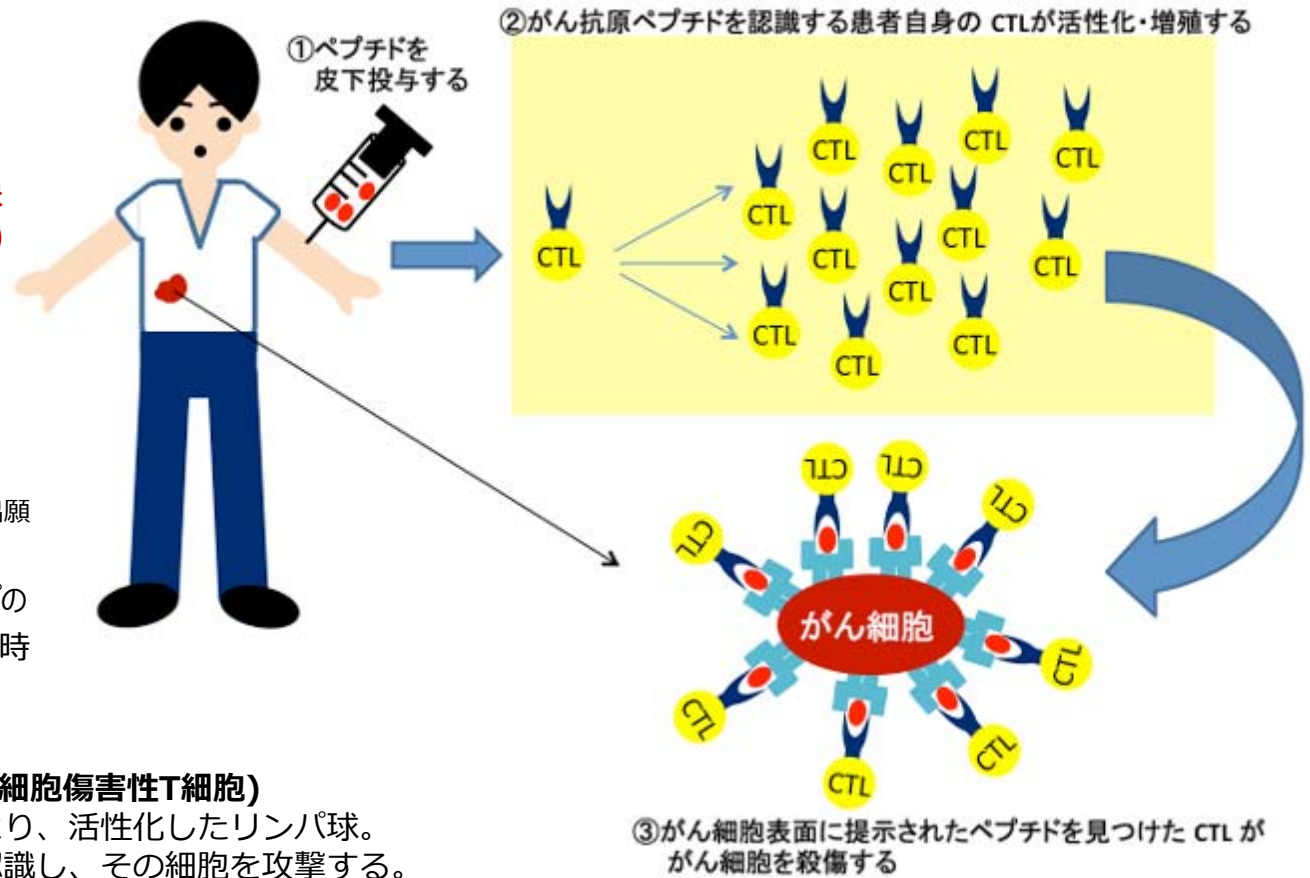
がんペプチド ワクチン

2万個以上の遺伝子から、計43遺伝子を対象としたタンパク質断片(エピトープペプチド)を既に同定

※ 特許出願件数で、OTSは
「がん免疫療法」全体で世界20位
「がんワクチン療法」分野で世界3位

出典：AnswersNews（2019.6.20）、2018年度の特許出願技術動向調査報告書

※ 知的財産権の戦略的評価を実施し、当社グループの事業には影響がない範囲で、出願国の見直しなどを随時実施。



CTL CTL(Cytotoxic T lymphocyte、細胞傷害性T細胞)
投与されたがん特異的ペプチドにより、活性化したリンパ球。TCRを介してがん抗原ペプチドを認識し、その細胞を攻撃する。

TCR(T cell receptor、T細胞受容体)
CTLが、がん抗原ペプチドを認識する際に使用する受容体。

HLA分子
断片化されたがん抗原ペプチドを細胞の表面に差し出す役割を持つ。差し出されたペプチドを認識したCTLは、その細胞への攻撃を開始する。

がん抗原ペプチド
HLA分子によってがん細胞の表面に差し出された、がんの目印となるペプチド。

S-588410食道がん第Ⅲ相臨床試験（終了）

試験の概要

※UMIN-CTR 臨床試験登録情報（UMIN試験ID：UMIN000016954）

試験名	食道がん患者を対象とした術後補助療法としてのS-588410第3相多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験
試験のフェーズ	第Ⅲ相 目標参加者数：食道がん270例
目的	術前補助療法を施行した食道がんに対して根治的切除術を行い、病理組織学的にリンパ節転移陽性が確認されたヒト白血球抗原(HLA)-A*24:02を有する食道がん患者を対象に、 S-588410の術後補助療法としての有効性を検証する（S-588410投与群の無再発生存期間をプラセボ投与群と比較する）
S-588410ペプチドワクチン	食道がんにおいて発現の亢進が認められるがん精巢抗原（DEPDC1, MPHOSPH1, URLC10, CDCA1およびKOC1）に由来する5種類のHLA-A*24:02拘束性ペプチドからなるがん特異的ペプチドワクチン
評価項目	主要評価項目：無再発生存期間（RFS） 副次評価項目：特異的CTL解析、全生存期間(OS)、無病生存期間(DFS)、腫瘍評価、Quality of life、有害事象評価
試験期間	2015年5月～2021年7月
治療	S-588410を治験薬投与開始後12週までは週1回、13週以降94週までは2週に1回、皮下投与する

S-588410食道がん第Ⅲ相臨床試験（終了）

試験解析結果のまとめ

- **主要評価項目**：S-588410群におけるRFS延長について統計学的な有意差は認められませんでした。
- 探索的な部分集団解析：食道がん発生の部位別の検討により、**上部胸部食道がん**患者で全生存期間（OS）が有意に延長され、S-588410 投与による**皮膚反応 Grade 3** を示した患者集団においてRFS や OS の改善傾向がみられました*。
- **副次評価項目**：S-588410投与により高いCTL誘導率が確認され、主な副作用は注射部位の皮膚反応であり、重篤な皮膚反応は認められませんでした。

*第 77 回日本食道学会学術集会、プレナリーセッションでの発表より

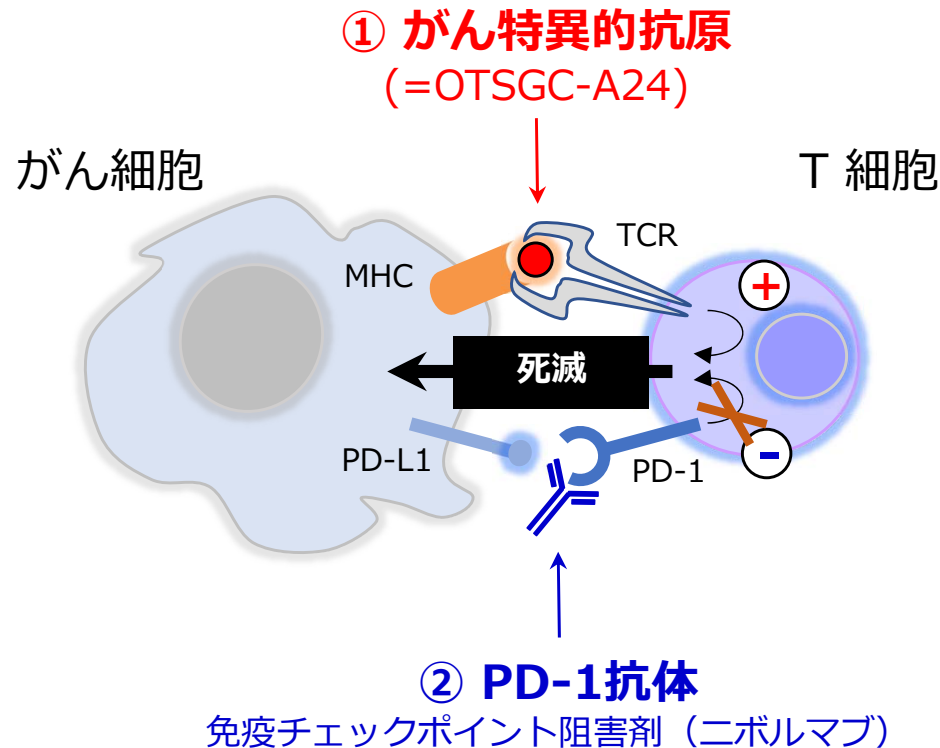
2023/6/29 食道がん患者を対象とした S-588410 第Ⅲ相臨床試験に関連する学会発表のお知らせ
https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2023/06/230629_01.pdf

OTSGC-A24

OTSGC-A24 胃がん第 I 相臨床試験

※臨床試験登録情報 (ClinicalTrials.gov ID : NCT03784040)

- **目的**：転移性胃がんを対象とし、複数の胃がん特異的オンコアンチゲン由来のペプチドを用いたがんペプチドワクチン (OTSGC-A24) と、免疫チェックポイント阻害剤 (ニボルマブ) の併用療法における安全性と有効性を評価する。
- 医師主導治験として、2019年よりシンガポールと韓国で実施中。当社は治験薬提供者として参加。



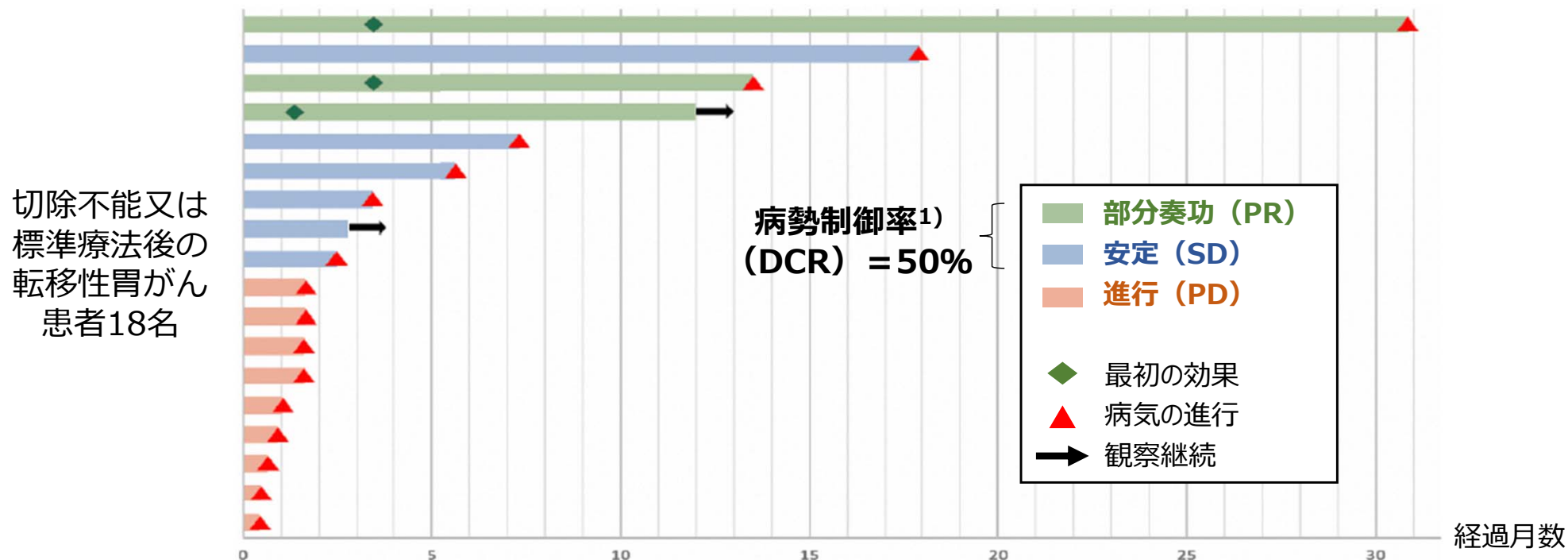
併用療法の作用機序

①がんペプチドワクチン投与により、活性化したT細胞 (Tリンパ球) が同様の**がん特異的抗原**を提示している**がん細胞**を認識し、その細胞を攻撃する。

②免疫チェックポイント阻害剤であるPD-1抗体は、T細胞の抑制性受容体 (PD-1) に結合し、抑制性シグナル伝達を遮断することによって、**免疫系のブレーキ**を解除し、T細胞の細胞傷害能を高める。

OTSGC-A24、第 I 相臨床試験の中間結果

出典 : Joan Choo et al., ESMO conference presentation #1255P (2022/09/13)



¹⁾病状を制御できている患者の割合。RECIST 評価 (腫瘍の縮小を判定する方法) における、完全奏功 (CR) と部分奏功 (PR) に、腫瘍の大きさが変化しない安定 (SD) の患者を加えた割合。

- 有効性に関する部分奏功 (PR) は 3 例 (16.7%)、安定 (SD) は 6 例 (33.3%) であり、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 1.64 ヶ月、全生存期間 (OS) の中央値は 5.98 ヶ月。
- 特に、SD もしくは PR を示した患者における PFS 中央値は 13.5 ヶ月、OS 中央値は 18.6 ヶ月であった。
- 安全性に対する大きな懸念は認められなかった。

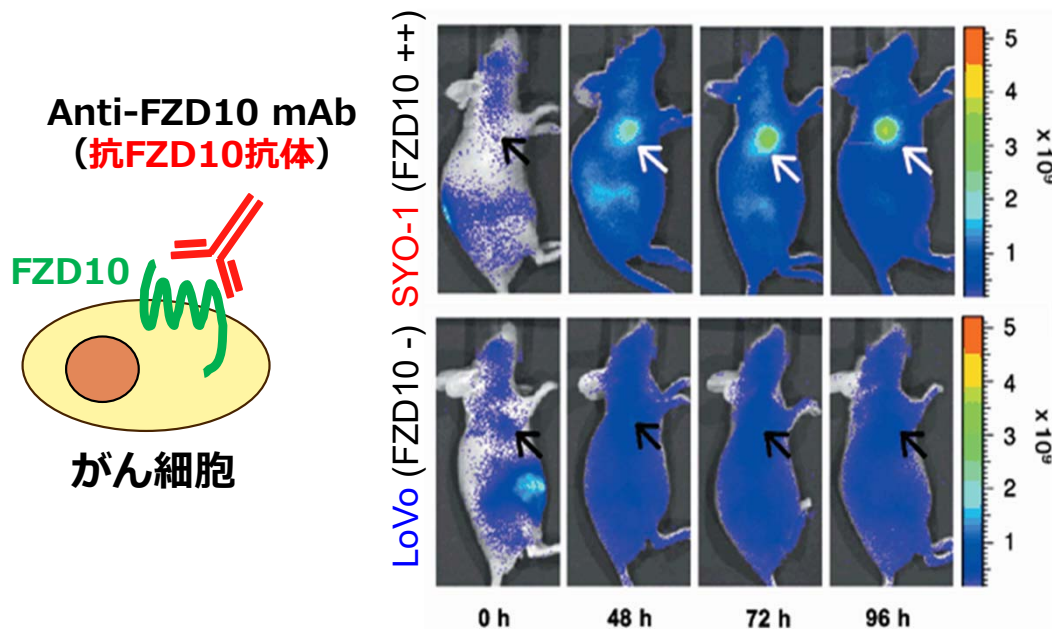
参考 : 標準治療で効果がない胃がん患者さんでの Ph3 試験結果 (出典 : Kang et al., *Lancet*. 2017)

PD-1 抗体治療群 vs 対照群 : CR+PR (11.2% vs 0%), PFS (1.61 ヶ月 vs 1.45 ヶ月), OS (5.26 ヶ月 vs 4.14 ヶ月)

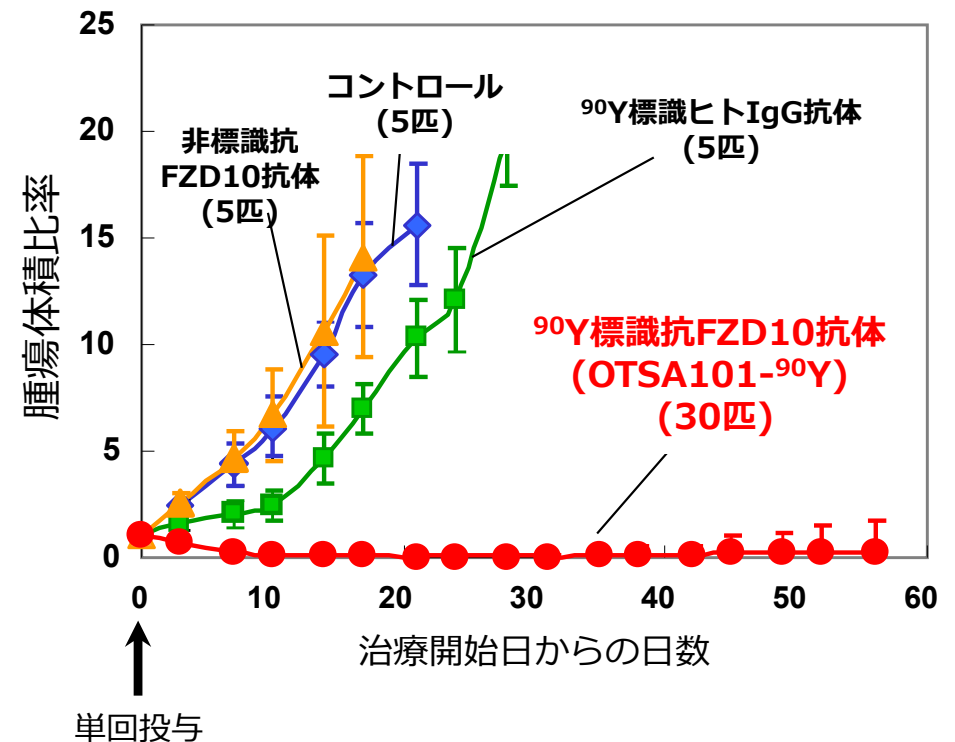
OTSA101

抗FZD10抗体 OTSA101

- FZD10 (Frizzled Homolog 10) は滑膜肉腫に特異的かつ高頻度の高発現して、細胞膜に発現している
- 胎盤以外の正常臓器では発現していない
- FZD10をターゲットとした抗体 (抗FZD10抗体) は、生体内でFZD10 陽性滑膜肉腫へ特異的に集積する
- 放射性核種である ^{90}Y を結合させたOTSA101 (OTSA101- ^{90}Y) は、滑膜肉腫細胞移植マウスに対して強い抗腫瘍効果を示す



ヒト滑膜肉腫細胞(SYO-1)を移植したマウス



OTSA101 第 I 相臨床試験（患者登録終了）

OTSA101 滑膜肉腫に対する第 I 相臨床試験

(2020年1月～、Clinical Trials登録ID : NCT04176016)

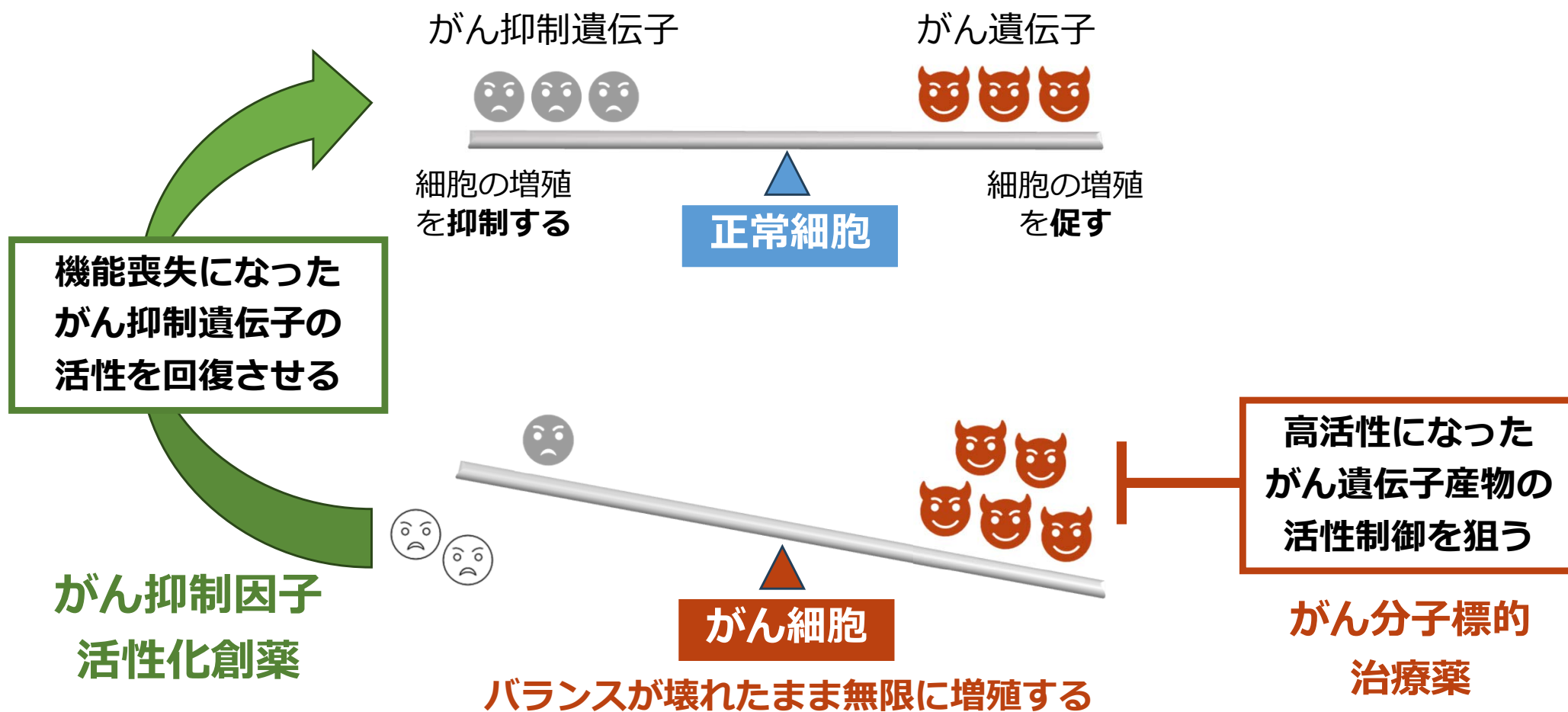
ステージ	第 I 相
対象疾患	難治性または再発性滑膜肉腫
目的	放射線同位元素を結合したOTSA101投与における安全性及び体内薬物動態の確認
投与経路	静脈内
治験実施国	日本 フランスにおいて医師主導による第I相臨床試験を実施し、OTSA101投与による安全性と体内集積について良好な結果を確認しております。なお、OTSA101は米国食品医薬品局（FDA）より、軟部肉腫に対するオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）に指定されております。

- **滑膜肉腫は皮下組織や筋肉などの軟部組織から発生する、発症頻度は少ない「希少がん」の一つ**
- **新規滑膜肉腫患者：人口100万人あたり1～3例の発生で、年間アメリカでは800人、国内では200人程度の発生が予想**
- **治療法：外科療法、放射線療法、薬物療法（化学療法）**

OTSA101 第 I 相臨床試験（患者登録終了）

- ✓ 主目的である ^{111}In 標識 OTSA101 投与後の安全性及び ^{90}Y 標識 OTSA101 投与後の**安全性・忍容性が確認されました。**
- ✓ 抗体の製剤費用が高額かつ、放射性同位元素を使用していることで手続きが煩雑であるため、経済合理性を勘案し、当社の独自開発パイプラインとしては終了し、補助金の範囲での開発活動を継続、今後はライセンス活動に注力いたします。
- ✓ **安全性及び薬物動態に関する臨床データを有効に活用**し、腫瘍特異的な抗体医薬を確実かつ迅速に開発できるように共同研究、開発パートナーの模索又はライセンスアウト活動を進めます。

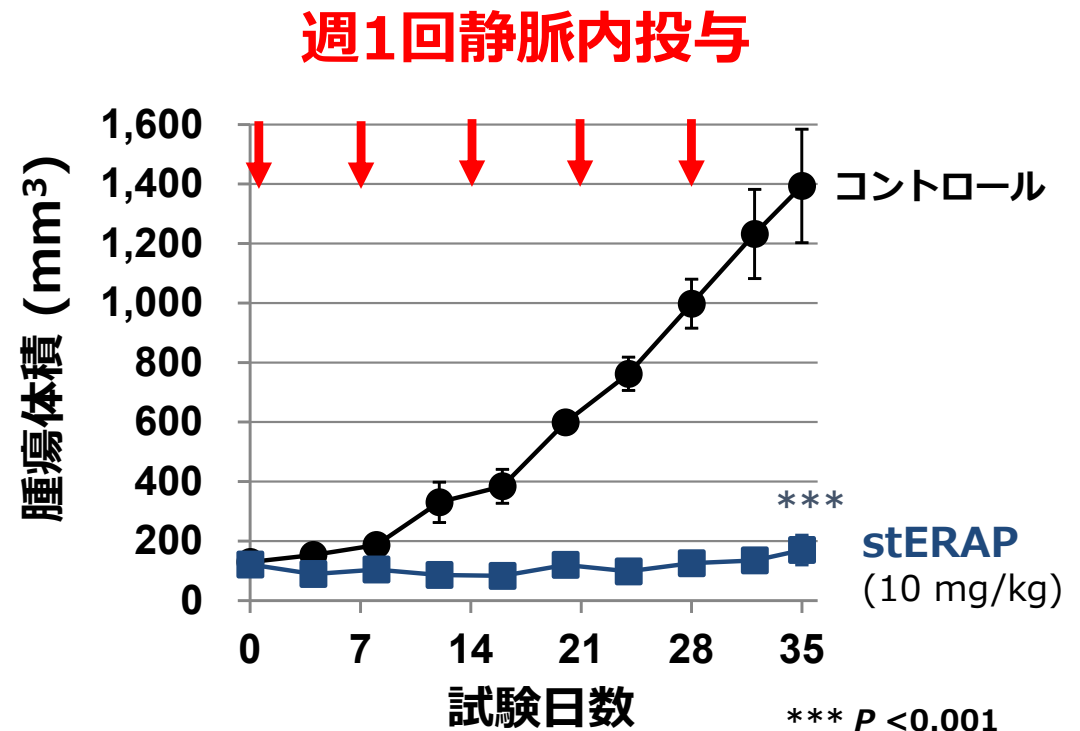
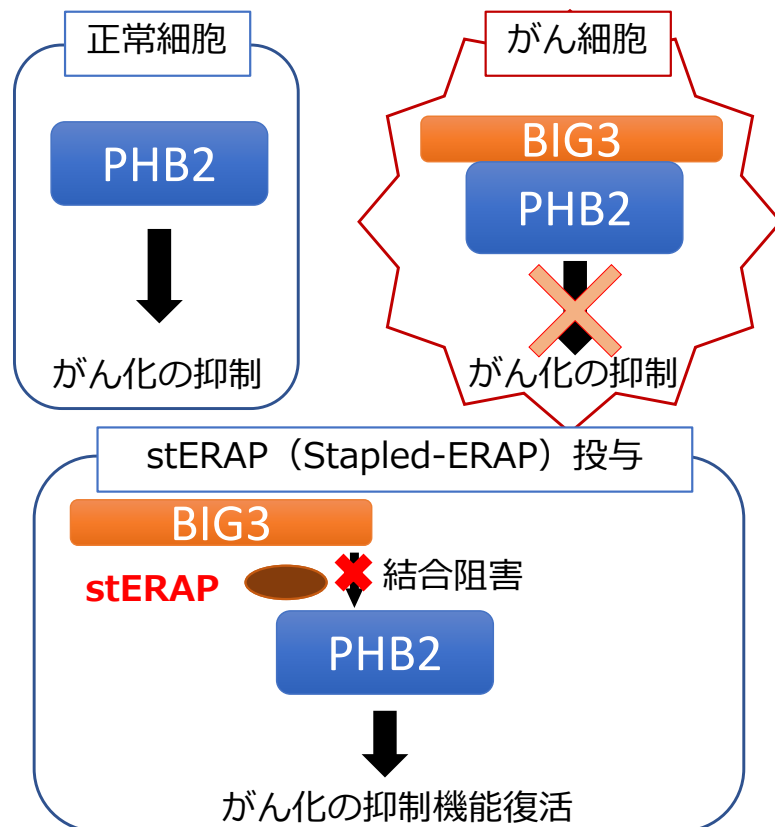
がん抑制因子活性化創薬とは



当社は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）と「**がん抑制因子活性化創薬**」に関する共同研究契約を締結しており、がん抑制因子の機能喪失機構を発見・研究することにより、特別な遺伝子変異に限定されず、幅広い患者さんに適応可能でかつ高い治療効果が得られる薬剤の開発を目指します。

がん抑制因子活性化創薬研究の例：ERAP

- BIG3 (Brefeldin A-Inhibited Guanine Nucleotide-Exchange Protein 3) は乳がん細胞で特異的に過剰発現する治療標的タンパク質。
- **がん抑制タンパク質PHB2 (Prohibitin 2) と結合し、正常な細胞が持つがん抑制機能を消失させる。**特に、女性ホルモン (エストロゲン) 応答性の乳がんを使用されるアロマターゼ阻害剤が効かない原因の一つと考えられる。
- BIG3とPHB2との相互作用を阻害する新規ペプチド **ERAP (ER α Activity-Regulator Synthetic Peptide)** で、細胞本来のがん抑制機能を再活性化させる新しいタイプの治療法。



※当社はERAPに関する特許を徳島大学と共同出願しております。

出典：Yoshimaru et al., *Nat Commun.* 2017

ERAPの開発

新薬の開発から承認まで



↓
現段階

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「革新的がん医療実用化研究事業」に採択
研究代表者：国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 所長 片桐豊雅
（徳島大学 先端酵素学研究所 教授 兼任）

- 臨床試験を見据えた原薬・製剤化検討から治験薬製造まで行い、更にdstERAP（double stapled ERAP）の長期抗腫瘍効果の機序解明ならびに乳がん細胞株を移植したヌードマウスを用いて、dstERAPの薬効試験のためのマウスモデル確立も目的としている。
- 当社は研究協力者（連携企業）として、本プロジェクトの原薬・製剤化検討から治験薬製造に関わる部分について協力する。**
- また、本プロジェクトは2023年10月から2年半の予定であり、当社はdstERAPの治験薬製造に続き速やかに臨床試験が実施できるように開発パートナーの模索またはライセンスアウト活動を進め、治療耐性難治性乳がんへの新たな治療薬を提供することを目指す。

他疾患治療薬候補について

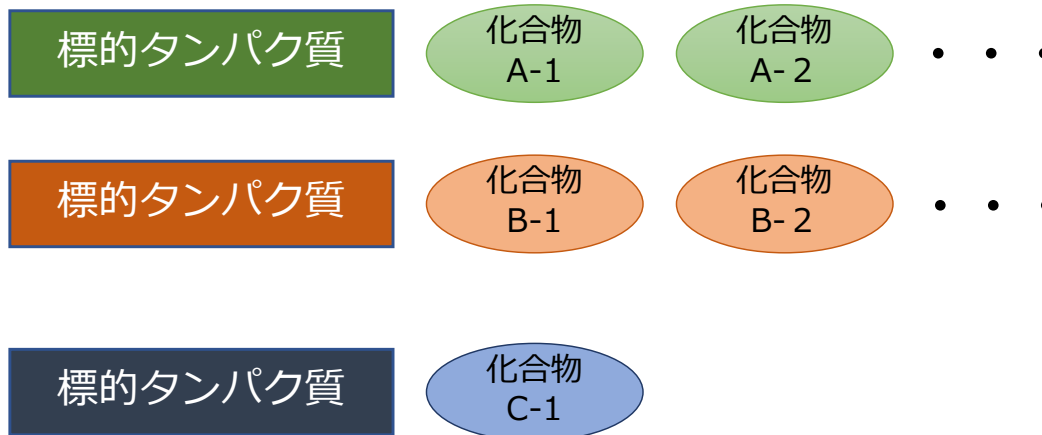
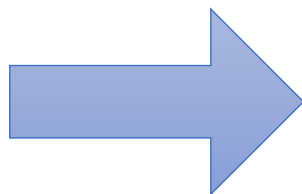
臓器線維症：リン酸化酵素を標的とした
当社独自化合物

当社独自化合物ライブラリの活用

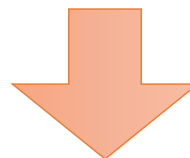
- 創薬研究により蓄積された独自の化合物ライブラリおよび付随データを保有。
- がんに限らず、様々な疾患の治療標的となり得るタンパク質に対して強い阻害活性を示す化合物が複数存在。
- その用途について、引き続き情報収集を行うと共に、ライブラリの価値を利用した活用方法（共同研究等）を検討する。

独自化合物ライブラリを、新たな創薬標的プロジェクトのために活用する

独自化合物ライブラリ



開発候補品探索



⇒ **臓器線維症の治療標的（リン酸化酵素）阻害剤**

2022/10/31 新規化合物に関する研究着手のお知らせ

https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2022/10/221031_01.pdf

⇒ **FLT3（FMS-like tyrosine kinase 3）阻害剤**

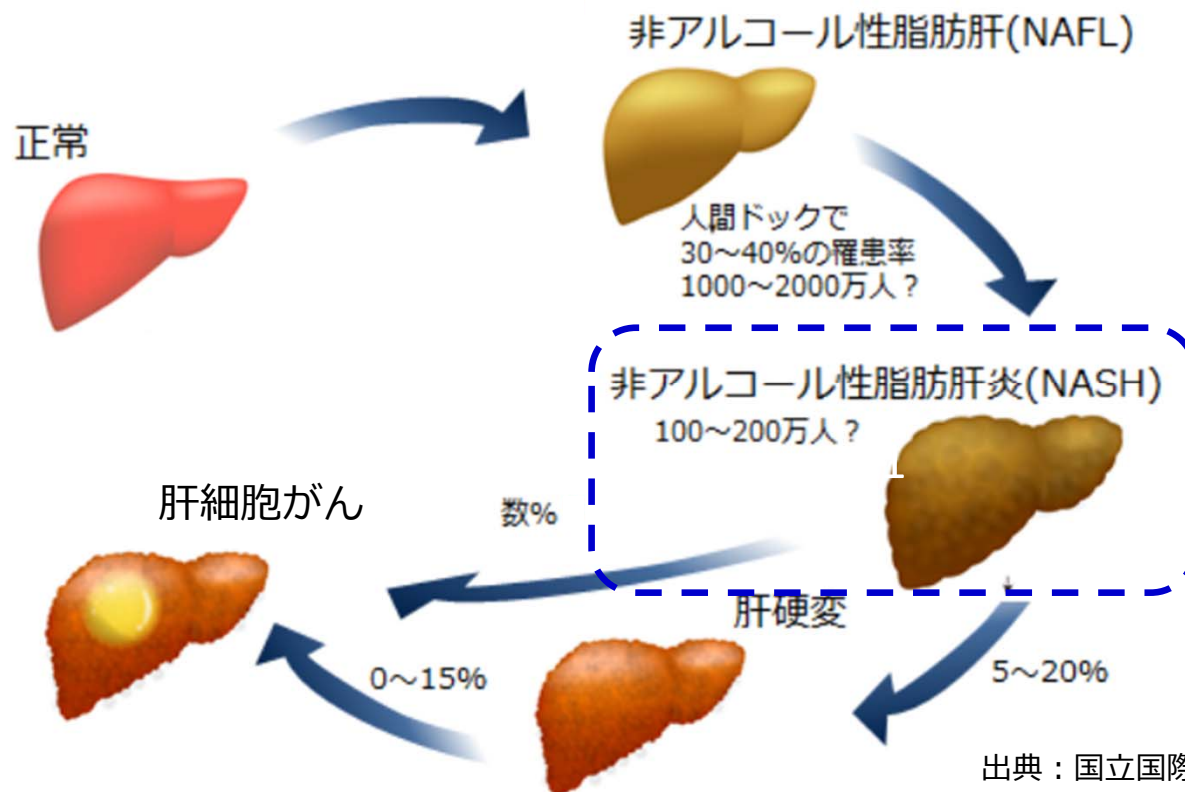
2022/4/11 FLT3阻害剤に関する研究結果の学会発表のお知らせ

https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2022/04/220411_01.pdf

臓器線維症について

- 損傷を受けた臓器の修復過程において、コラーゲンなど細胞間物質のタンパク質が過剰に沈着することにより線維化が進み、機能不全をきたす病態。
- **さまざまな臓器（肺、肝臓、腎臓など）に発症し、臓器が線維化するとそこに「がん」が発生することが多く、臓器線維症は前がん病変として捉えられる。**
- 疾患例：特発性肺線維症（IPF）、肝硬変、慢性肝炎（**非アルコール性脂肪肝炎（NASH）**）、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎）、腎線維症 など。

メディカルニーズが高い臓器線維症の例：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

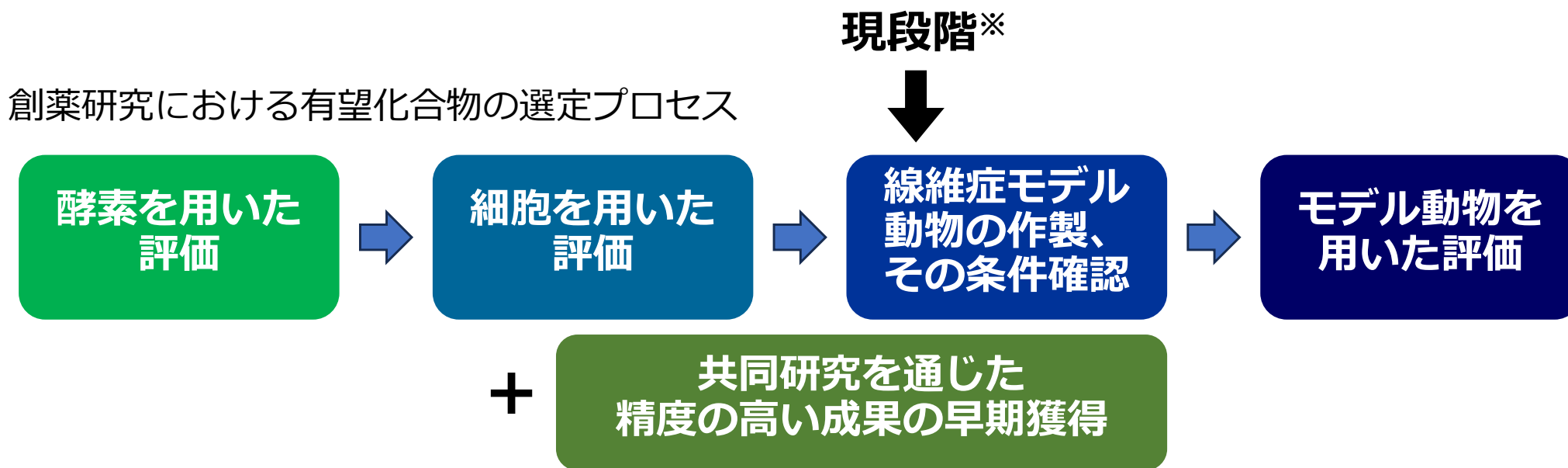


- 非アルコール性脂肪肝炎の原因：生活習慣の乱れ、内臓肥満、ストレスなど
- 長期間続けば、炎症による破壊と修復を繰り返し肝臓が硬くなり「線維化」される。
- 有効な治療法は確立されていない。

出典：国立国際医療研究センター、肝炎情報センター

(<https://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/shibousei.html>)

臓器線維症の発症機序を阻害する有望化合物



- 細胞を用いた評価で、複数の化合物が臓器線維症の発症機序を阻害することを確認しており、動物試験での薬効確認後、非臨床・臨床試験に向け、さらに化合物を選定する。
- また、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）との共同研究を通じ、精度の高い成果の早期獲得および化合物の価値向上を目指している。
- ただし、当社は臓器線維症については開発ノウハウを持たないため、単独開発ではなくライセンスアウトが目標。
- ※薬効評価に使用する線維症モデル動物の作製及びその条件確認に当初の予定より時間を要することが判明し、現在、モデル動物作製条件の再確認を実施している。

2023/8/4 新規化合物に関する共同研究契約締結のお知らせ

https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2023/08/230804_01.pdf

2024/3/19 新規化合物に関する研究進捗のお知らせ

https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2024/03/240319_02.pdf

CPM事業紹介

がんプレジジョン医療の時代へ

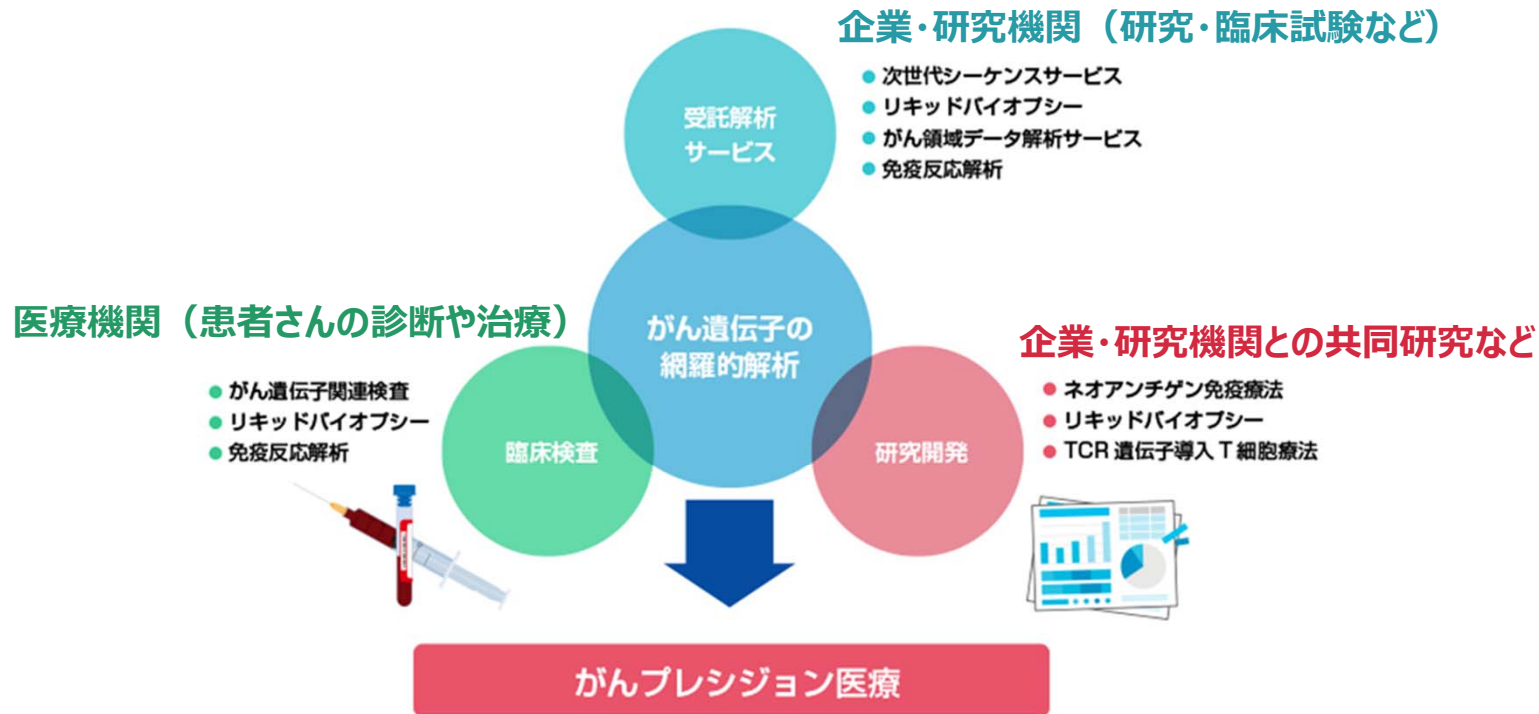
—— 個々の患者さんに最適な医療を ——

 Cancer Precision Medicine

事業概要

遺伝子解析技術をもとにした「がんプレジジョン医療」の推進

CPMは、患者さん一人ひとりのがん遺伝子情報を解析することにより、
個々の患者さんに最適な医療を、最適なときに提供する「がんプレジジョン医療」に貢献します。

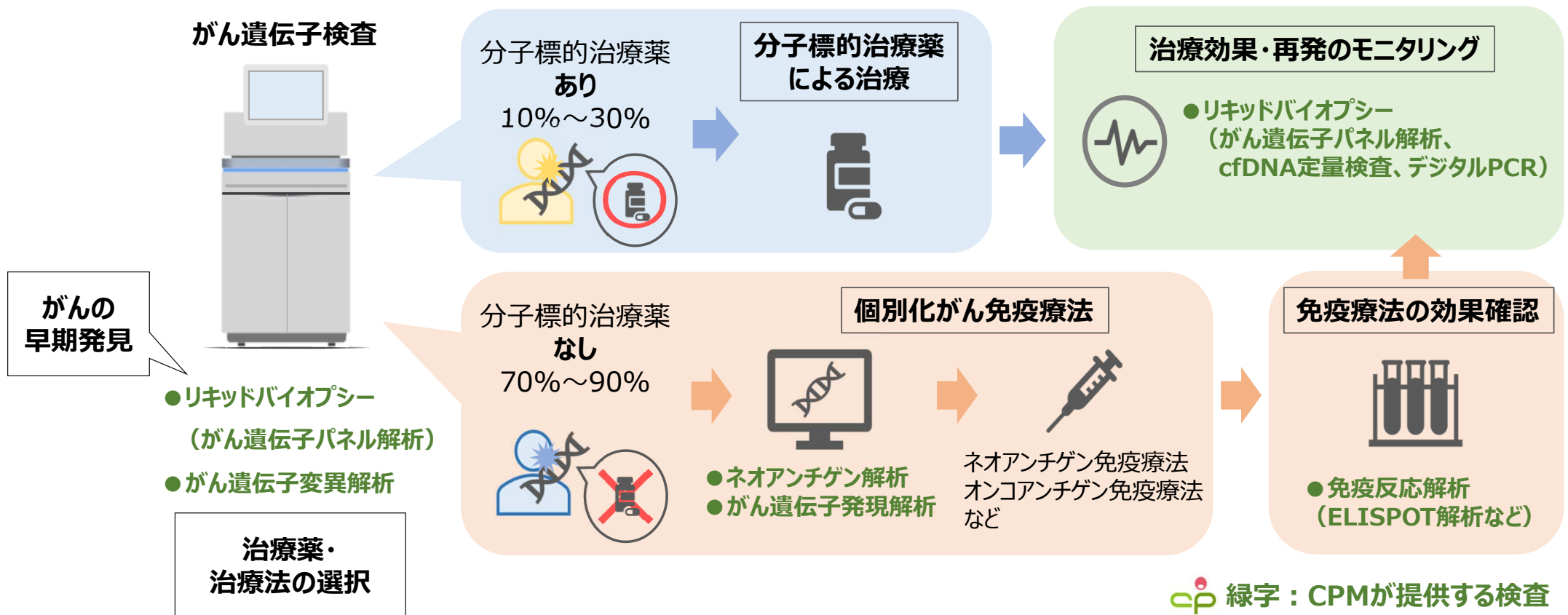


個々の患者さんに最適な医療を

- ✓ 患者さん 1 人 1 人に適した治療薬の提案
- ✓ がんの早期診断および再発の早期発見
- ✓ 個別化がん免疫療法によるがん治療

がんプレジジョン医療への貢献

CPMでは、がんの早期発見から、治療薬・治療法の選択および治療効果・再発のモニタリングまで、臨床検査を通じて一貫したサポートを行っています。



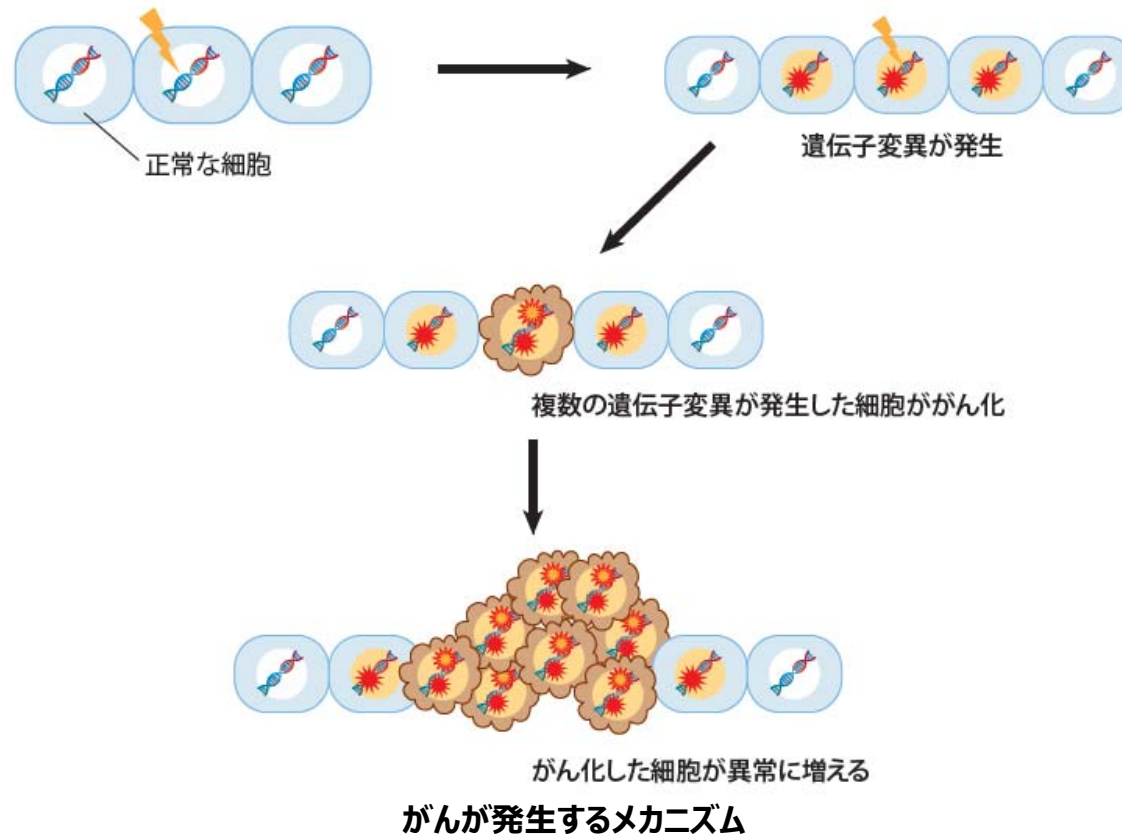
がんと遺伝子

わたしたちの体は、一つ一つの細胞から成り立っています。

細胞の中にある遺伝子（DNA）は、体をつくる設計図となるもので、遺伝子の指令に基づいて維持されています。

がんは、体の設計図である遺伝子に異常が生じること（遺伝子変異）によって起こります。

遺伝子変異が積み重なることで細胞ががん細胞となり、異常に増え続けることで体にさまざまな影響をおよぼします。



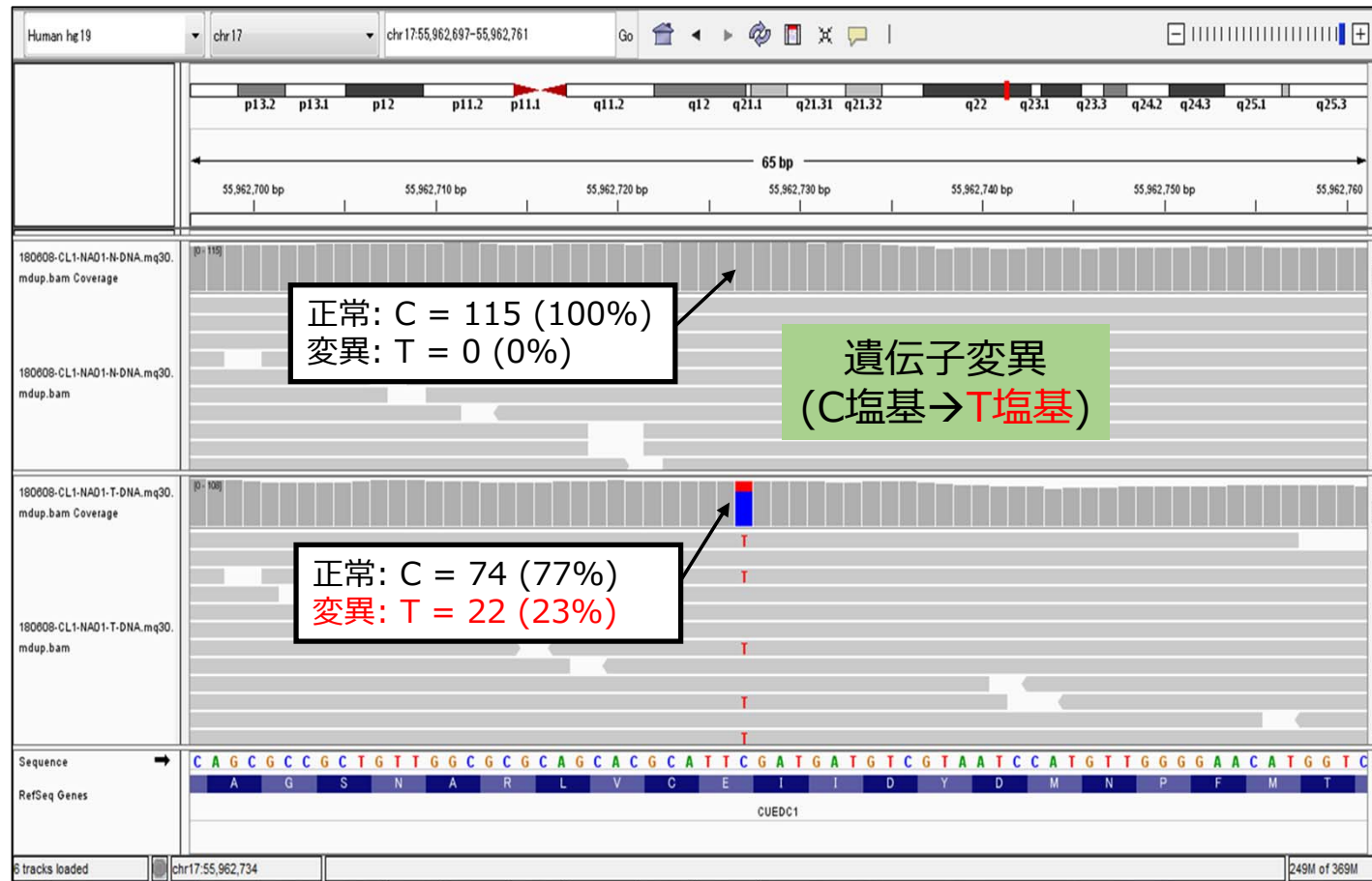
次世代シーケンサーによる遺伝子変異の検出

次世代シーケンサーによって、個々の患者さんのがんの遺伝子変異を高速かつ網羅的に取得できるようになりました。

例)

正常
(血液など)
DNA

がん
DNA



各がん種における遺伝子変異の数

がん種別の遺伝子変異の「数」は以下のように報告されています。

(※遺伝子変異の「種類」は、同じがん種でも患者さん一人一人によって異なります。)

遺伝子変異の数
(中央値)

膠芽腫 (35)

頭頸部がん (66)

非ホジキンリンパ腫 (74)

非小細胞肺がん (147)

小細胞肺がん (163)

乳がん (33)

食道腺がん (57)

肝臓がん (39)

食道扁平上皮がん (79)

膵臓がん (45)

胃がん (53)

大腸がん (66)

卵巣がん (42)

子宮内膜がん (49)

前立腺がん (41)

慢性リンパ性白血病 (12)

悪性黒色腫 (135)

急性骨髄性白血病 (8)

アミノ酸を変える遺伝子変異

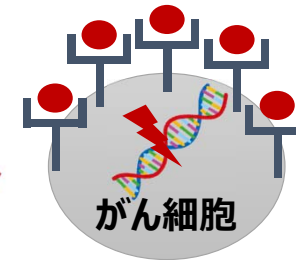
例) 塩基配列
アミノ酸

ATA	TGT	CTG	AAG
Ile	Cys	Leu	Lys

遺伝子変異

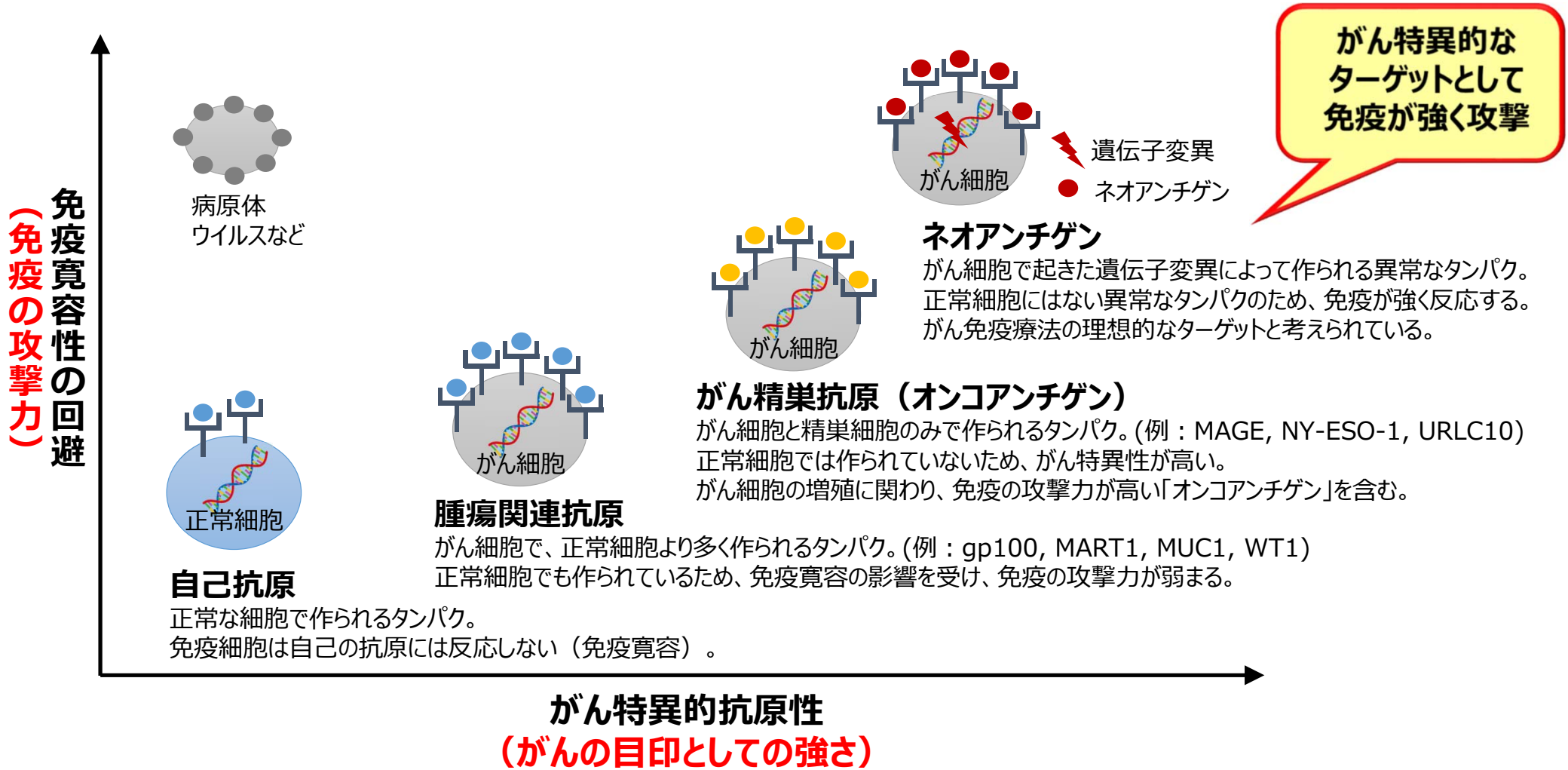
塩基配列
アミノ酸

ATA	TGT	CAG	AAG
Ile	Cys	Gln	Lys

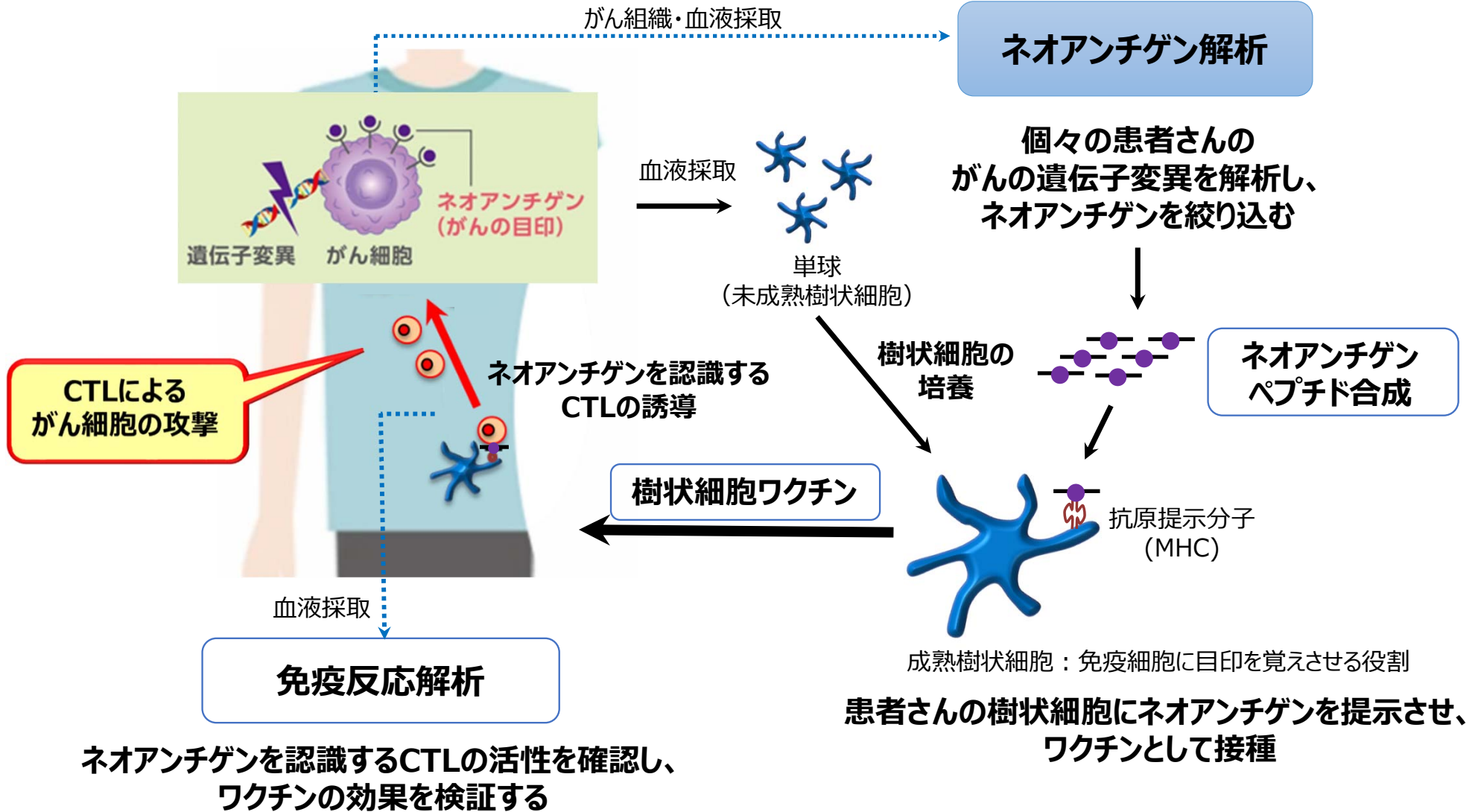


遺伝子変異によってアミノ酸が変わり、異常なタンパクが作られます。異常なタンパクから作られる抗原（ネオアンチゲン）は、がんの目印となり、免疫細胞の攻撃のターゲットになります。

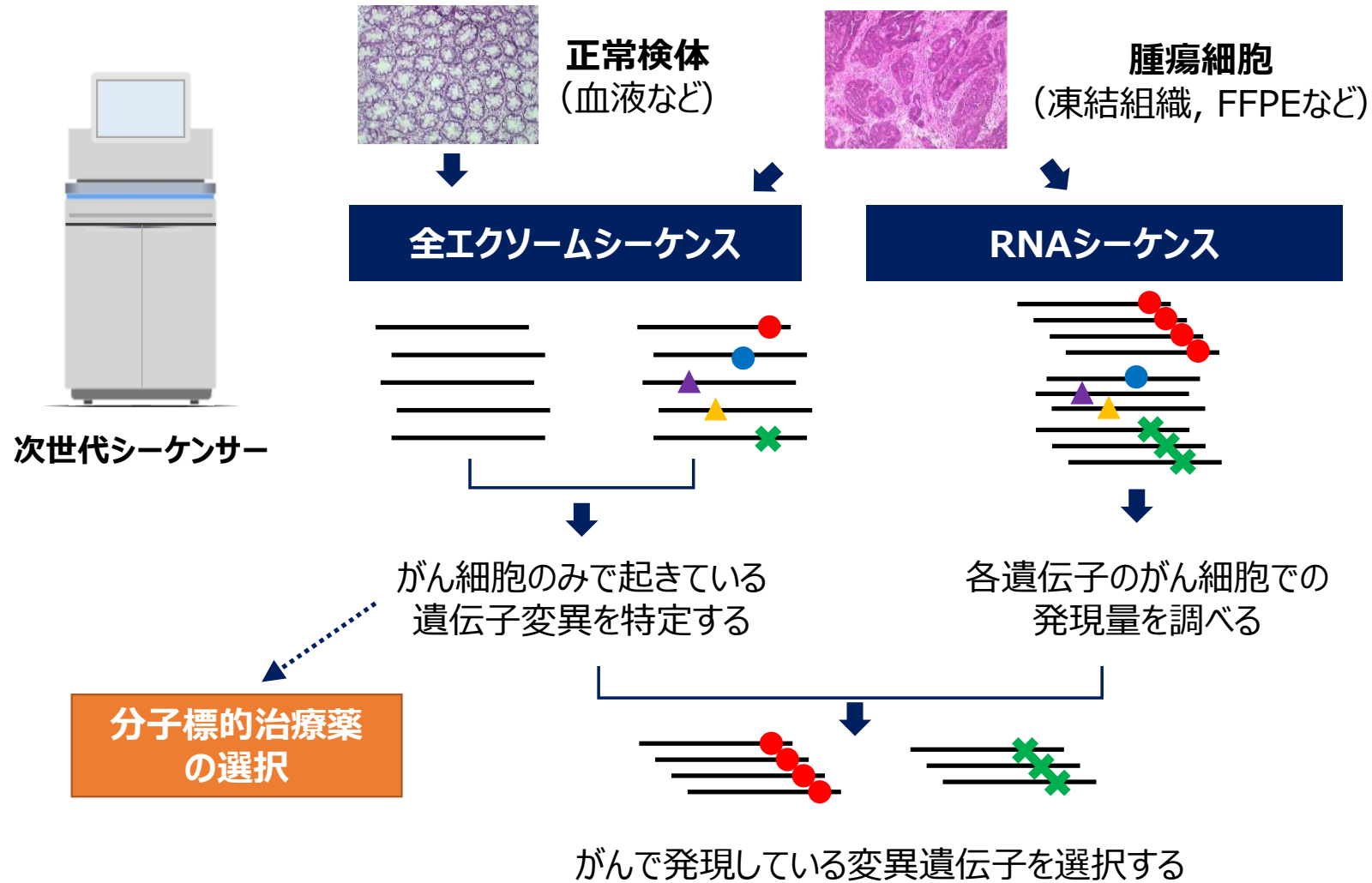
主ながんの目印（がん抗原）とネオアンチゲン



ネオアンチゲンを利用した個別化がん免疫療法

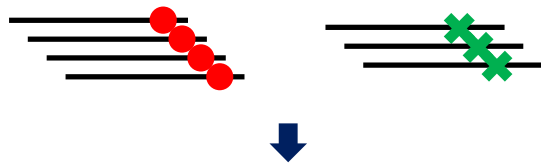


ネオアンチゲン解析の流れ



ネオアンチゲン解析の流れ

がんで発現している変異遺伝子



in silico ネオアンチゲン予測



遺伝子変異を含むペプチドの
HLA分子への結合予測、
がん細胞に特異的な抗原の選択

(正常細胞にはないペプチド配列の抽出、
アミノ酸置換位置による結合への影響予測など)



ネオアンチゲンペプチド

ネオアンチゲンペプチドリスト

ペプチド No.	遺伝子名	アミノ酸置換 ^{*1}	ネオアンチゲンペプチド情報			
			アミノ酸長 ^{*2}	アミノ酸置換位置 ^{*3}	アミノ酸配列	HLA 親和性 [nM]
1	AAA1B	G400E	9	1	ELREMFGEFY	5
2	AAA2B	C401F	9	7	SFKDHFGRK	8
3	AAA3B	N563K	8	7	KQQGFSPK	14
4	AAA4B	L153F	9	1	FLREMFGEFY	20
5	AAA5B	C137F	9	5	SFKDHFGRK	24
6	AAA6B	N425K	8	4	KQQGFSPK	32
7	AAA7B	L331F	9	2	RLREMFGEFY	41
8	AAA8B	C201F	9	3	SFFDHFGRK	48

A*02:01

YLWEGNLEGT
VMVALSCLL
FLYTHQRMA
LLAPPGALPL
SMIGVLTQNA
... ..
...

A*24:02

AYFVTYVFFI
PYARLGWAMTL
KFLAAAHNF
SYMGGMNRPI
SWGLPCTELF
... ..
...

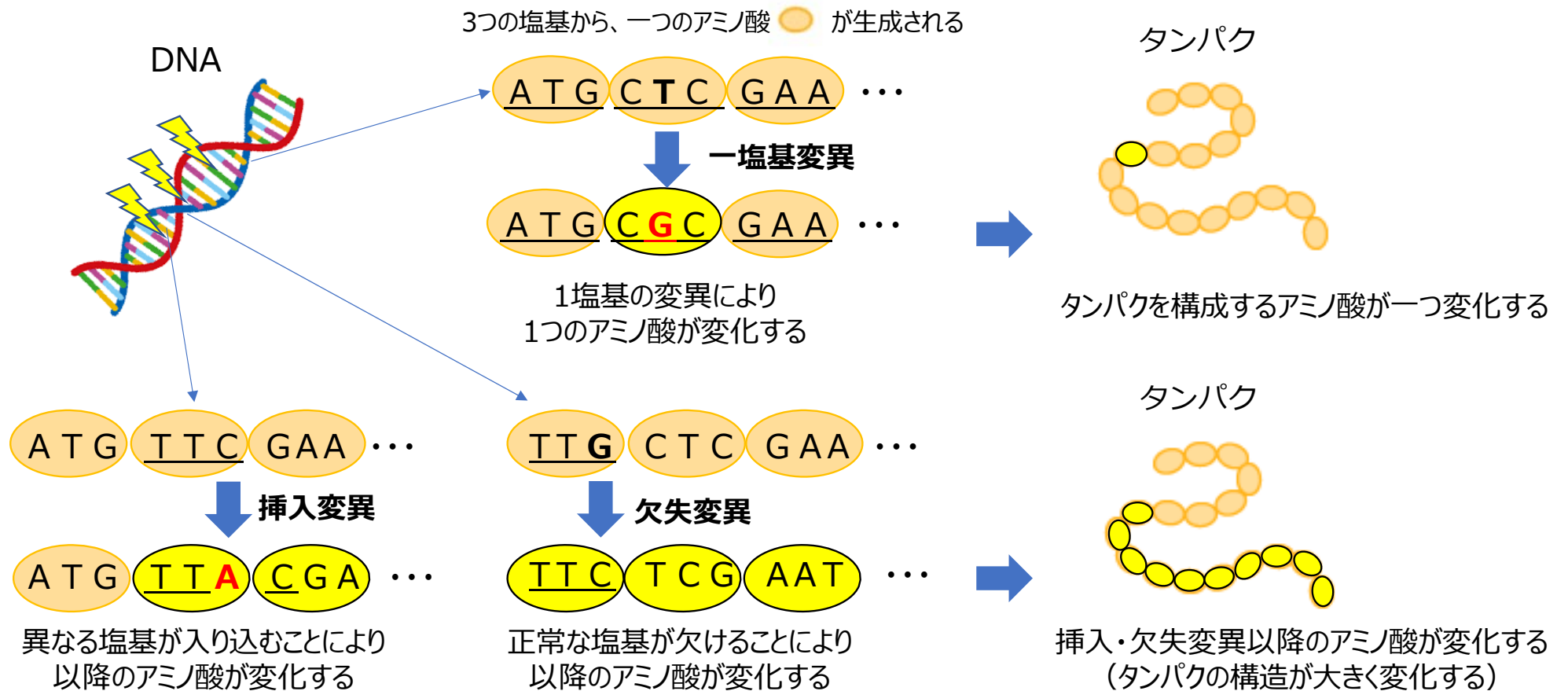
検査結果レポート



ネオアンチゲン免疫療法に関する取り組み

2017年	●DCワクチンコンソーシアム（大阪、福岡、東京を拠点とする3医療法人）とネオアンチゲン樹状細胞療法に関する共同研究の開始
	●オンコセラピー・サイエンス株式会社 腫瘍免疫解析部※を、CPMへ移管 ※「腫瘍免疫解析部」の主な実績： 2001～ 基礎研究 ：がん抗原による免疫誘導能の評価 2005～ 臨床研究・治験 ：がんペプチドワクチン治療前後の免疫モニタリング 2015～ 受託解析サービス ：次世代シーケンサーによるTCRレパトア解析
2018年	●CPMクリニカルラボ 衛生検査所登録（川崎市指令健医第288号 衛生検査所登録第293号）
	●ネオアンチゲン解析 臨床検査開始
2021年	●ネオアンチゲン解析 追加データ解析（挿入・欠失変異由来、HLAクラスII拘束性抗原）受託開始
	●論文報告： ・悪性腹水を伴う化学療法抵抗性 卵巣がん患者 におけるネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法の症例報告 ・ 乳がん患者 におけるネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法の症例報告 ・ 進行性固形がん患者 における樹状細胞ワクチン単独療法の有効性に関する報告
2022年	●血液（リキッドバイオプシー）によるネオアンチゲン解析 受託開始
	●論文報告：転移性唾液腺管がん患者における ネオアンチゲン樹状細胞ワクチンとニボルマブ療法 に関する報告
2023年	●論文報告： HLAクラスI/IIネオアンチゲン樹状細胞ワクチン の免疫学的解析に関する報告

挿入・欠失変異に由来するネオアンチゲン



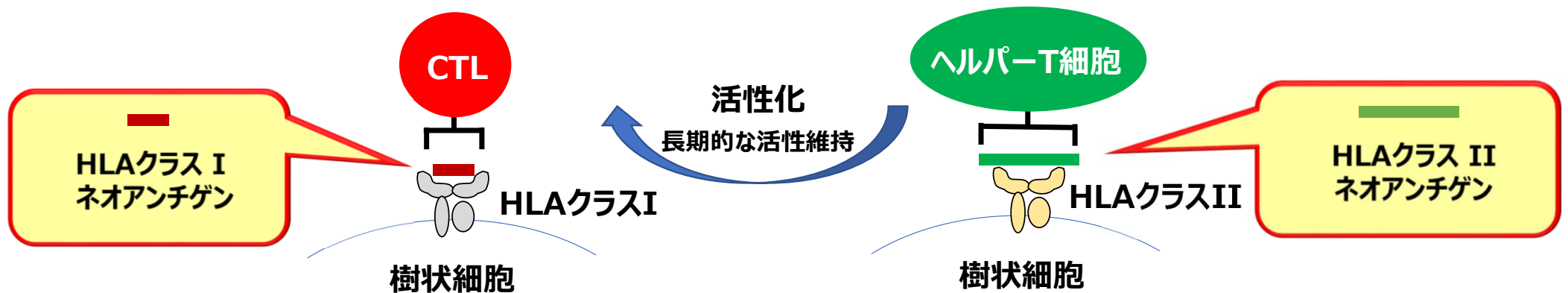
「挿入・欠失変異」に由来する抗原は、正常なタンパクから構造が大きく変化するため、**抗原性が高く、免疫細胞が強く反応するがんの目印（ネオアンチゲン）** になります。

HLAクラスII拘束性ネオアンチゲン

HLAクラスI抗原は、キラーT細胞（CTL）を誘導します。

HLAクラスII抗原は、ヘルパーT細胞を誘導します。

ヘルパーT細胞は、CTLやマクロファージ、NK細胞などの免疫細胞を活性化させる役割を持っています。



⇒ HLAクラス I および II ネオアンチゲンの併用により、
CTLを含む免疫細胞を活性化し、がん細胞に対する強い攻撃力を発揮することが期待できます。

HLAクラスI/II ネオアンチゲンによる樹状細胞療法の検証

共同研究：福岡がん総合クリニック（森崎 隆 先生）

ステージIVの卵巣がん・食道がん・大腸がん・線維肉腫 各1症例を対象に、HLAクラスIおよびクラスII ネオアンチゲンペプチドを用いた樹状細胞療法を実施した。

対象症例の臨床情報

症例 No.	性別 / 年齢	がん種	転移	ステージ	解析検体	前治療	併用療法	治療効果 [※]	持続期間 (月)
1	M/73	食道がん	肝・リンパ節	IV	凍結組織 (原発)	化学療法	なし	PR	6
2	F/48	卵巣がん	腹膜	IV	凍結組織 (腹膜転移)	手術・化学療法	なし	SD	18
3	M/69	結腸がん	肝・腹膜	IV	FFPE組織 (原発)	手術・化学療法	化学療法	PR	26
4	F/52	肉腫	肺・肝・骨	IV	FFPE組織 (肝転移)	手術・化学療法 ・放射線療法	化学療法	SD	6

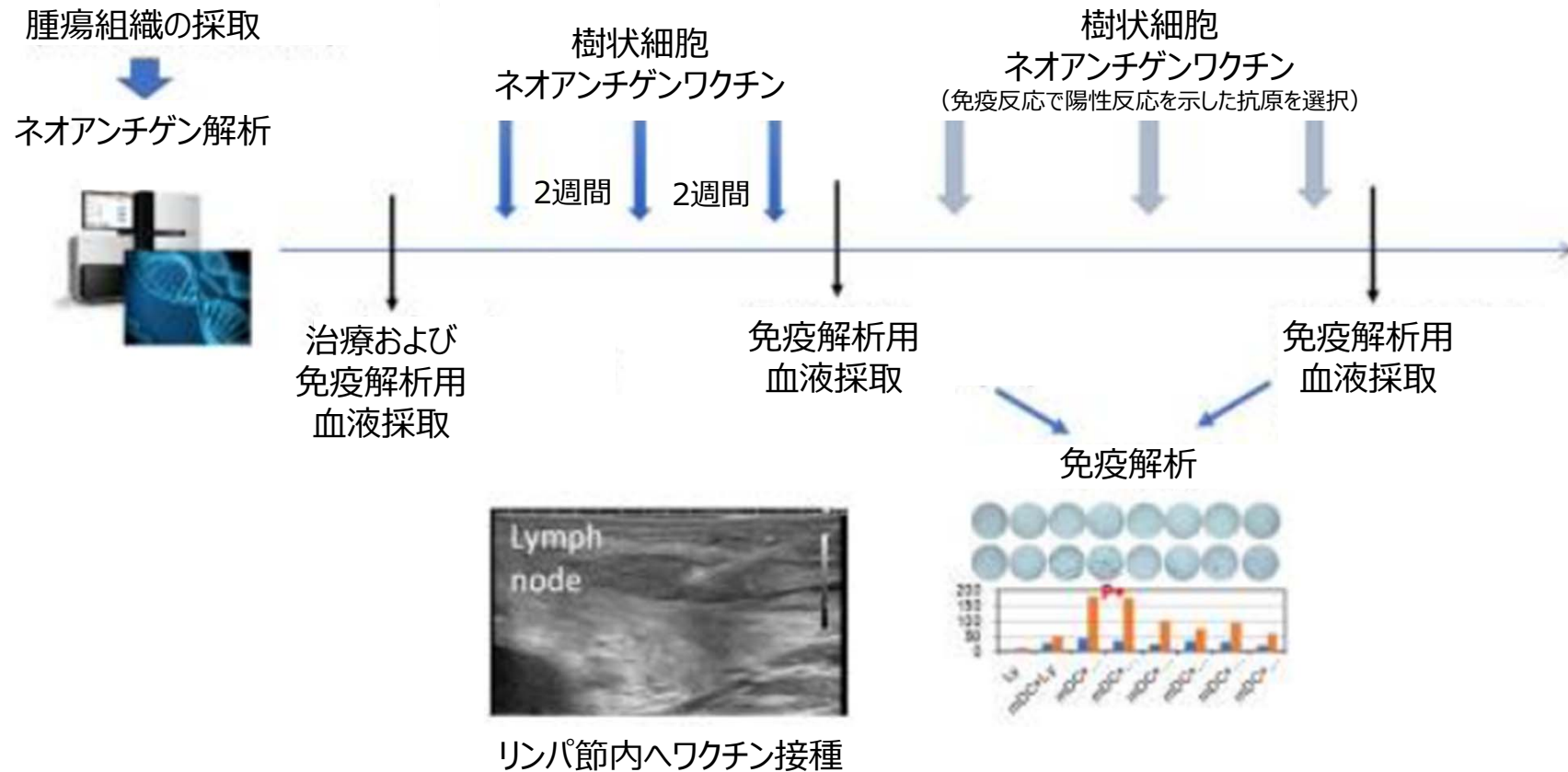
※治療効果

PR (Partial Response) : 部分的な腫瘍縮小がみられ、新たな病変もない

SD (Stable Disease) : 状態が安定し、腫瘍の進行がみられない

HLAクラスI/II ネオアンチゲンによる樹状細胞療法の検証

治療および解析の流れ



出典 : Morisaki, et al., *Front Immunol.* 2023;14:1223331.

HLAクラスI/II ネオアンチゲンによる樹状細胞療法の検証

ネオアンチゲン解析結果

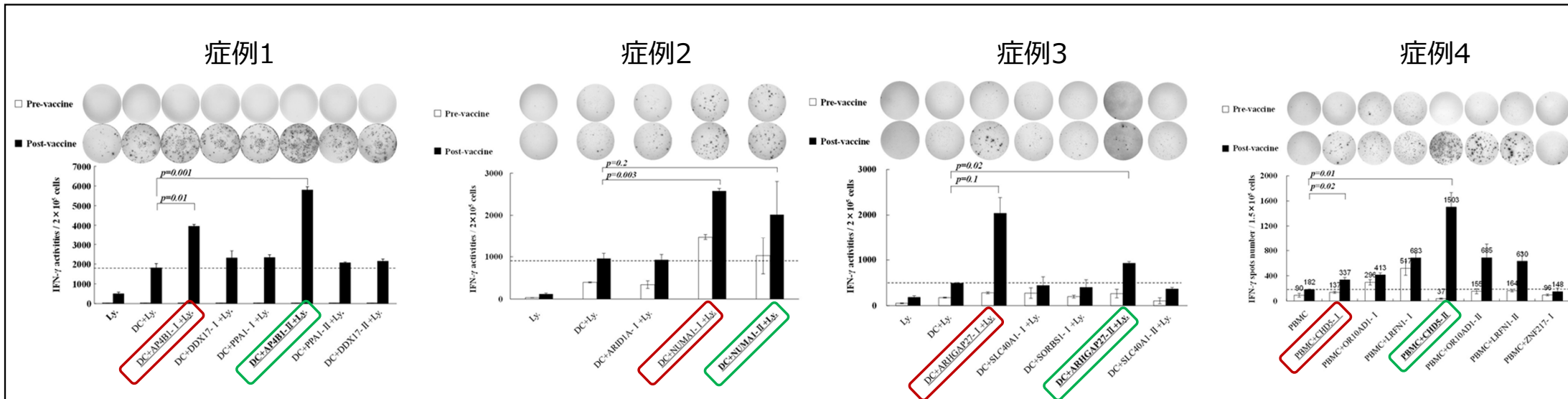
症例 No.	アミノ酸置換を伴う 遺伝子変異数	ネオアンチゲン 候補数	遺伝子名	クラスII ネオアンチゲン	クラスII型、 親和性、 mRNA	クラスI ネオアンチゲン	クラスI型、親和性
1	76	281	AP4BI	QKKLVYLYMCTCAPLKPD	HLA-DRB1:0901	YLYMCTCAPL	HLA02:01, affinity; 5
					affinity;24	YMCTCAPL	HLA-B15:01, affinity 81
					mRNA;20	TCAPLKPD	HLA-C03:33, affinity 3
						LYMCTCAPL	HLA-C03:04, affinity 303
2	32	134	NUMA1	REVAWLTOERGRAQLA	HLA-DRB1:1101	EVAWLTOERGR	HLA-A2603, affinity;21
					affinity; 331		
3	149	364	ARHGAP27	PLFPFLHFRQFIAAIKLQ	HLA-DRB1:1201	FPFLHFRQFIA	HLA-B54:01, affinity 2
					affinity;4	PLFPFLHFR	HLA-A11:01, affinity 178
					mRNA;1960 (TCGA)	FPFLHFRQ	HLA-B54:01, affinity 27
						FPFLHFRQFI	HLA-B54:01, affinity 32
4	17	33	CHD5	EFSFEYNAIRSGKKVFRM	HLA-DRB1:1201	EFSFEYNAIR	HLA-A33:03, affinity:44
					affinity;15,	FSFEYNAIR	HLA-A33:03, affinity62
					mRNA:80	EYNAIRSGK	HLA-A33:03, affinity 146
						SFEYNAIR	HLA-A33:03, affinity 323
					FSFEYNAI	HLA-C03:04, affinity 31	

治療に使用したペプチド

出典 : Morisaki, et al., *Front Immunol.* 2023;14:1223331.

HLAクラスI/II ネオアンチゲンによる樹状細胞療法の実証

HLAクラスIおよびIIネオアンチゲンペプチドに対する免疫解析結果

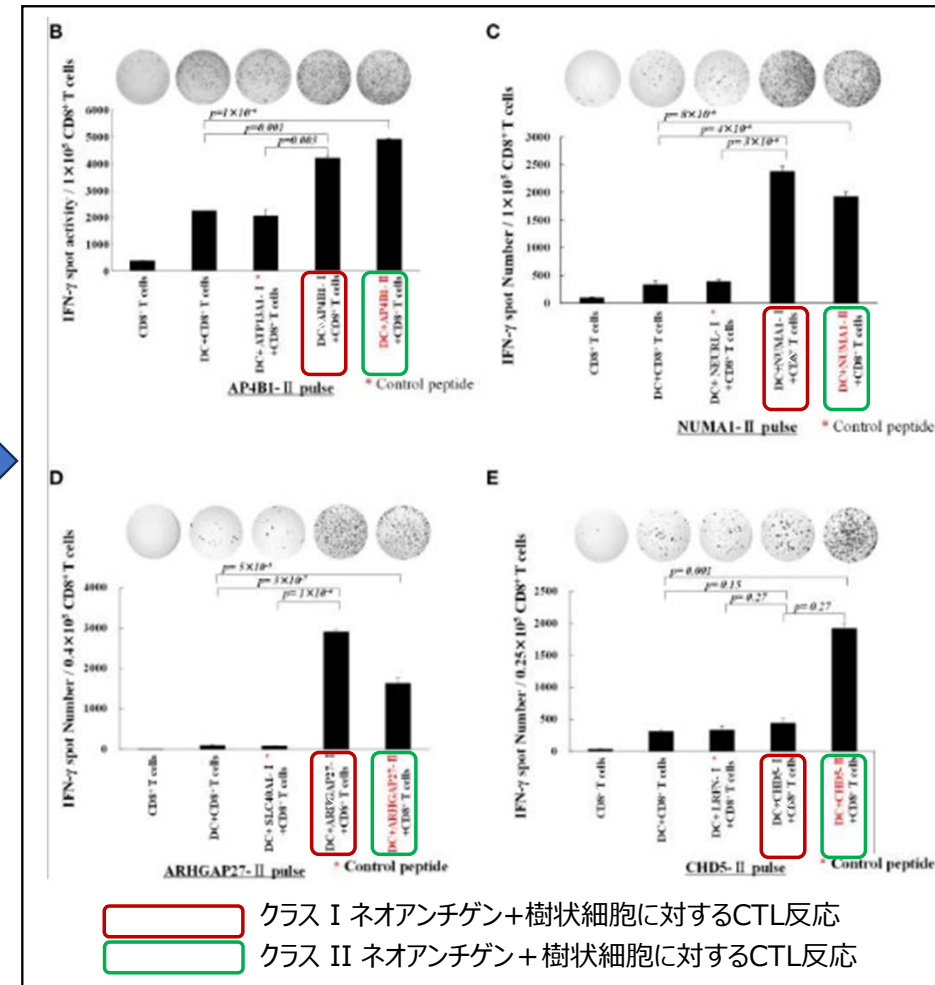
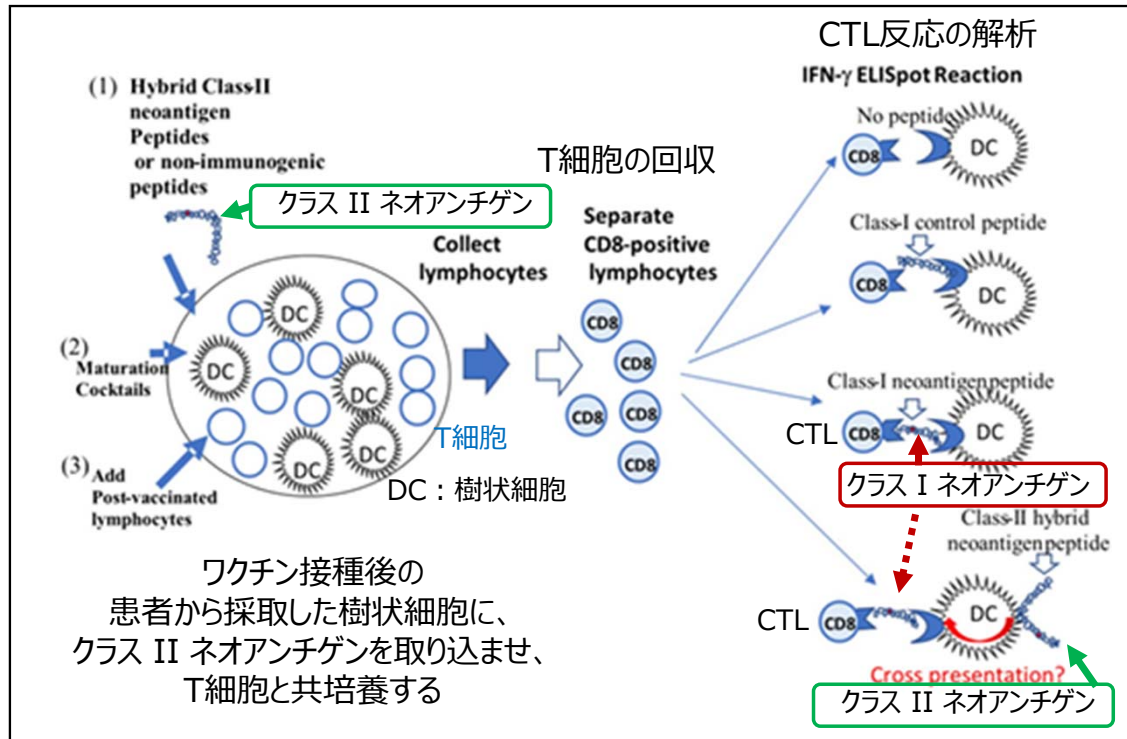


- クラス I ネオアンチゲンに対するCTL反応
- クラス II ネオアンチゲンに対するCTL反応

全4症例において、クラスIおよびクラスIIネオアンチゲンペプチドに対する強いCTL反応が観察された。

HLAクラスI/II ネオアンチゲンによる樹状細胞療法の検証

クラス II ネオアンチゲン刺激によるクラス I ネオアンチゲンに対するCTL反応の検証



クラス II ネオアンチゲンを取り込んだ樹状細胞は、クラス I ネオアンチゲンに反応するCTLを活性化できることが示された。

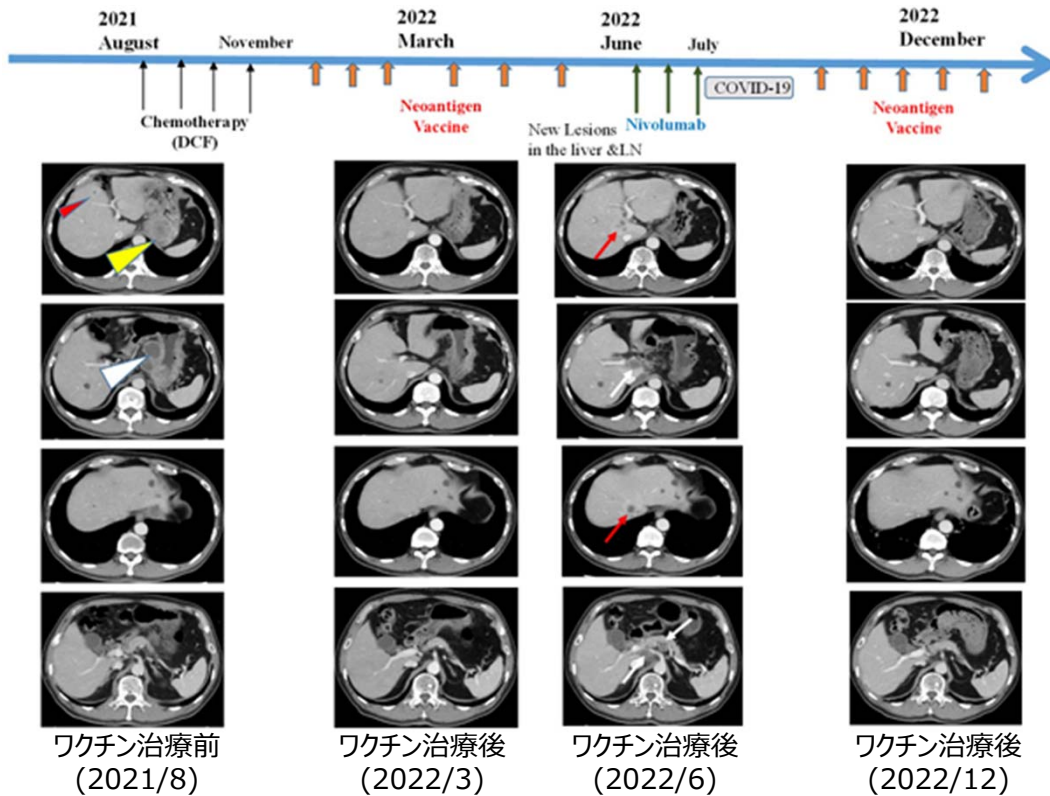
出典 : Morisaki, et al., *Front Immunol.* 2023;14:1223331.

HLAクラスI/II ネオアンチゲンによる樹状細胞療法の検証

ワクチン接種後の臨床経過 (CT画像)

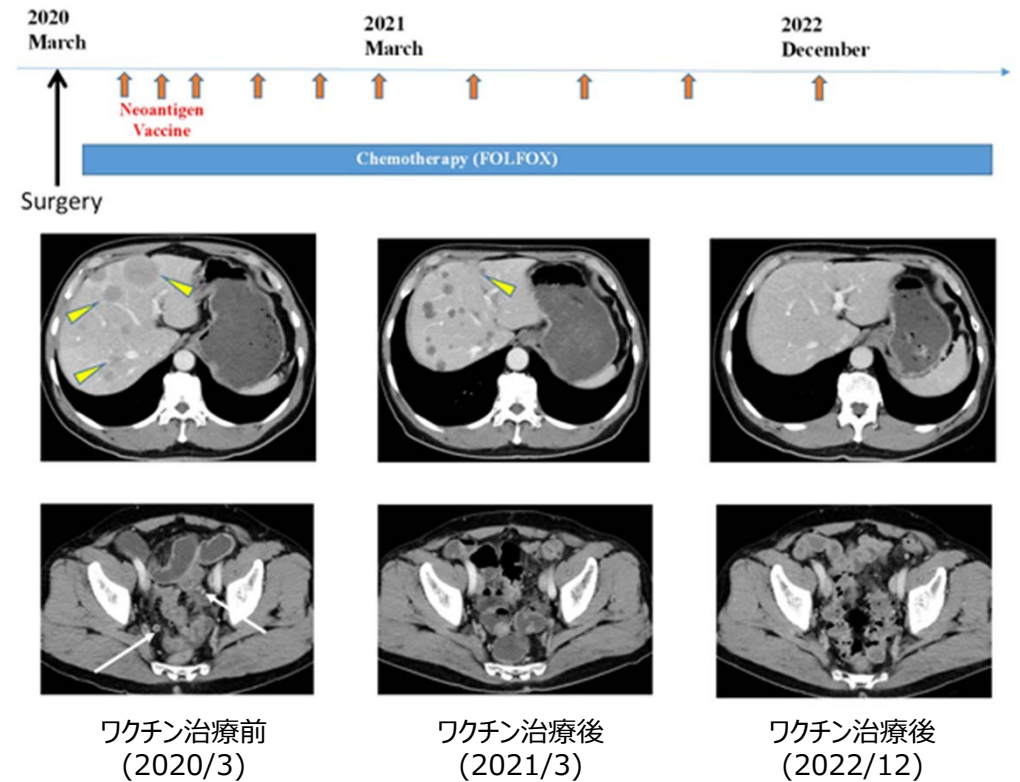
症例 1

肝転移 (▲, ↑) とリンパ節転移 (△, ↑) が消失



症例 3

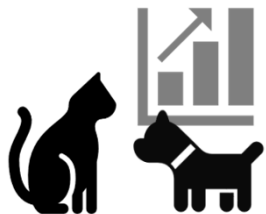
肝転移 (▲) および腹膜転移 (↑) のほぼ全ての腫瘍が消失



獣医療分野へのアプローチ

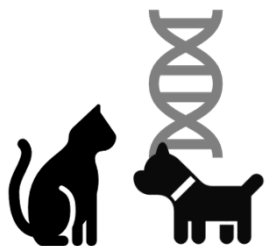
がんの臨床検査および免疫療法に関するノウハウを活かし、獣医療分野における臨床検査事業に着手

背景



- ペットの高齢化、医療の高度化による市場拡大
- ゲノムデータの蓄積が十分でなく、ゲノム医療や創薬研究が十分に展開できていない

CPMのアプローチ



- がんの早期発見および再発モニタリングのためのリキッドバイオプシーや、ネオアンチゲンを利用したがん免疫療法のための遺伝子解析等の臨床検査のノウハウを活かす
- 獣医療分野の研究機関等と連携して臨床検査の有用性について検討し、獣医療分野への貢献を目指す

※2024/1/30 当社連結子会社での、獣医療分野における臨床検査事業着手のお知らせ

https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2024/01/240130_01.pdf

※2024/3/5 当社連結子会社における、公立大学法人大阪との獣医療分野におけるリキッドバイオプシーに関する共同研究契約締結のお知らせ

https://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/uploads/2024/03/240305_01.pdf



本資料は、投資者に対する情報提供を目的として記載したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。本資料発表日現在の将来に関する前提、見通し、計画に基づく予測が含まれております。これらは現時点で入手可能な情報から得られた当社の判断に基づくものであり、今後の経済情勢、市場の変動等に関わるリスクや不確定要因により、実際の業績は予測と大きく異なる可能性があります。

当社の事業計画に対する評価及び投資に関する決定は投資者ご自身の判断において行われるようお願いいたします。