

がんに対する同種反応性活性化 CD4陽性T細胞製剤

福島県立医科大学 医学部
小児科学講座

講師 望月 一弘

令和2年11月26日

背景

難治性がんに対する第四の治療法として細胞/免疫療法が注目されているが、既存療法の有効性には限界があり、新規治療法の開発ニーズは非常に高い。

従来技術とその問題点

免疫チェックポイント阻害療法：

- ・多癌腫での有効性は概ね15%程度であり、大多数の患者には単剤での有効性は得られない。
- ・非生理的な免疫活性化による不可逆的な有害反応が多数報告あり。

従来技術とその問題点

CAR-T細胞療法:

- 適切な標的抗原が限られており、B細胞性腫瘍以外への適応拡大は進んでいない。
- サイトカイン放出症候群などの重篤な副作用のリスクが高い。
- 標的抗原を喪失したクローンによる再発が問題。
- 遺伝子改変システムを用いた超高額な個別化医療であり、広く利用されるには至っていない。

従来技術とその問題点

がん治療の最終目的である、がんを制圧しつつ永続的な再発を防ぐためには、宿主自身の強力な抗腫瘍免疫を誘導するのが理想的。

ペプチド/樹状細胞ワクチン療法（第一世代）:

- ・様々な臨床試験での実効性は極めて乏しい。
- ・有効なアジュバントの開発も十分ではない。

従来技術とその問題点

同種活性化CD4陽性T細胞療法（第二世代）：

- ・優れたアジュバント効果により宿主の免疫活性化は得られるが、単回投与での効果は不十分で、複数回投与が必要。
- ・宿主の免疫活性化は非特異的であり、腫瘍特異性を付与するには、がんワクチン療法との併用が必須。
- ・原理的には第一世代のがんワクチンと同等。

発明概要

B6マウス(自己)

BALB/cマウス

① 樹状細胞

② CD4⁺T細胞

③ 混合培養にて活性化

同種反応性活性化CD4⁺T細胞 (**AAA-CD4⁺T細胞**)

Allo-Antigen Activated CD4⁺T-cell

④ 腫瘍内投与

B16F1
皮下接種

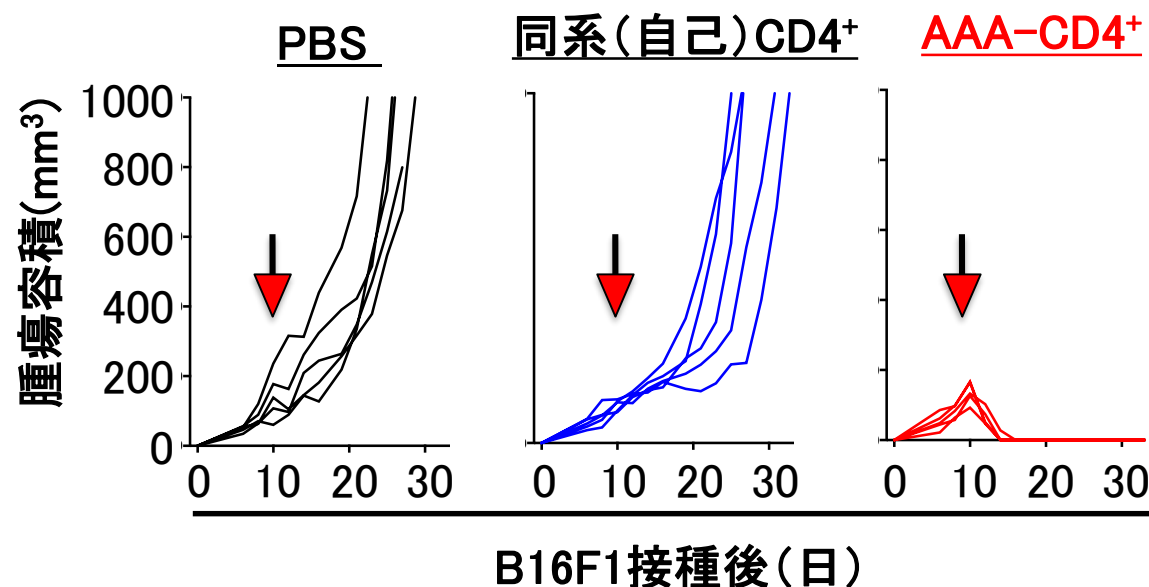
day0

day9

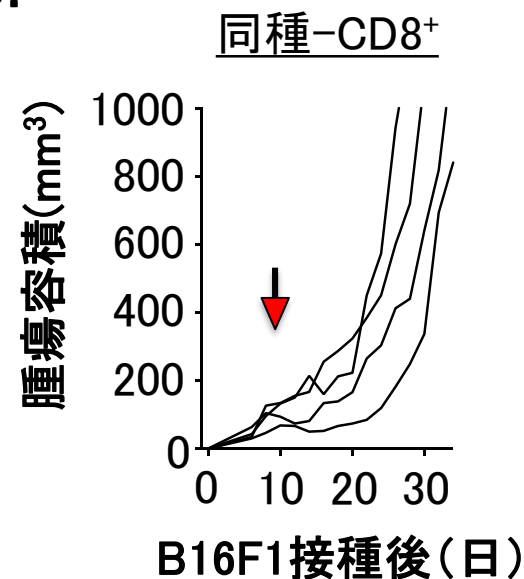
B6マウス

発明概要

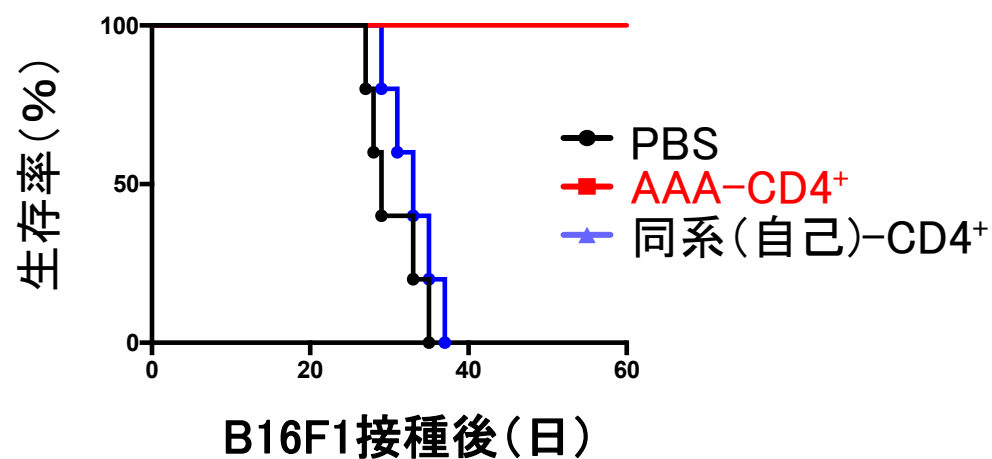
A.



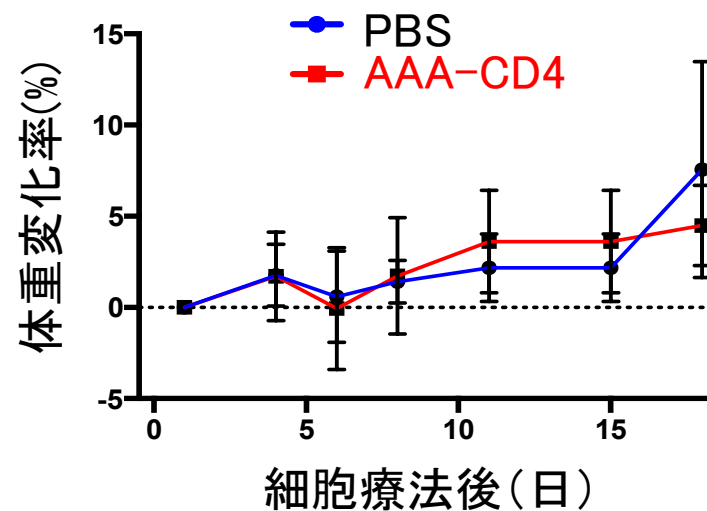
C.



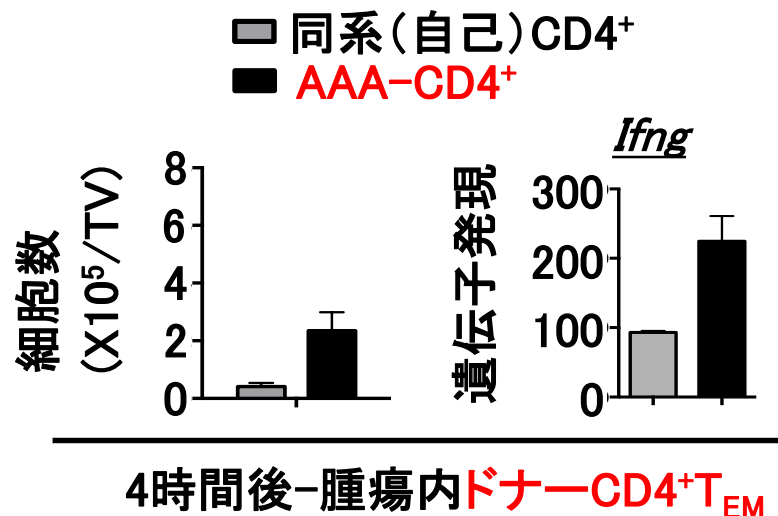
B.



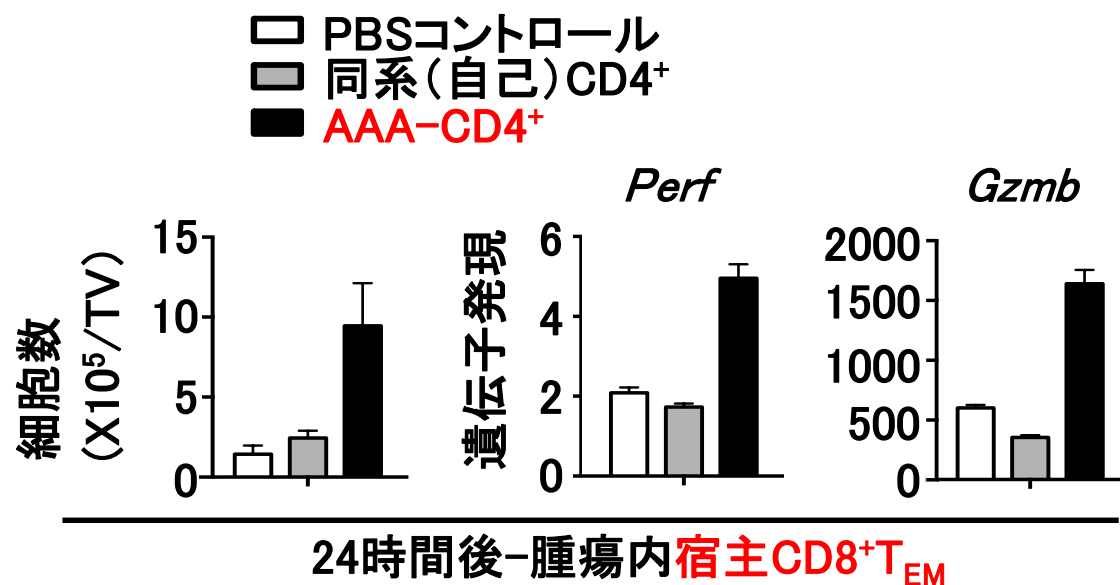
D.



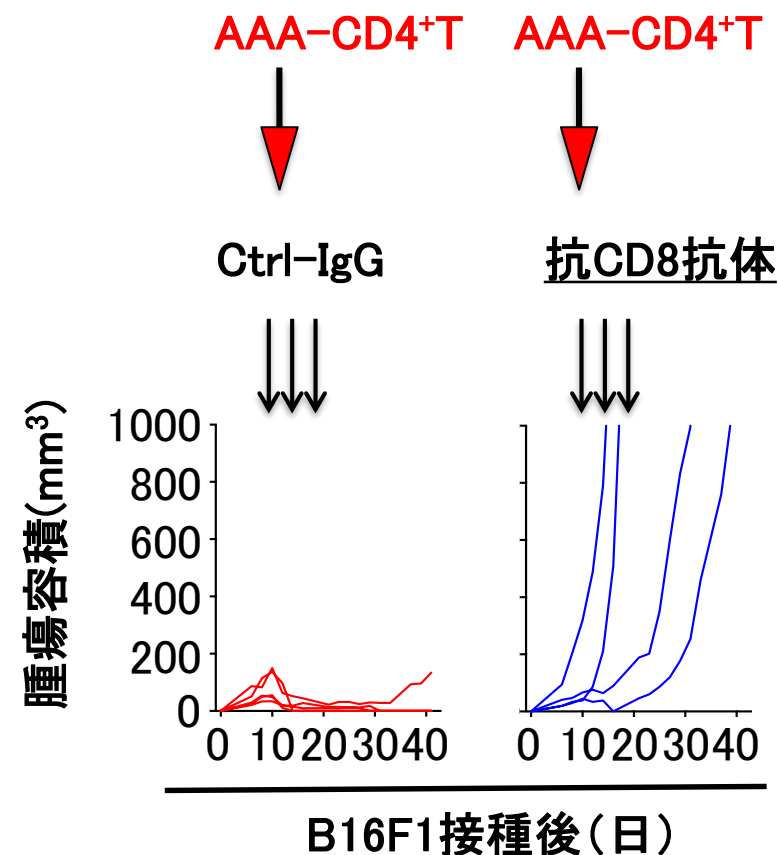
A.



B.



C.



発明概要

B6マウス(自己)

BALB/cマウス

① 樹状細胞

② CD4⁺T細胞

③ 混合培養にて活性化

同種反応性活性化CD4⁺T細胞 (AAA-CD4⁺T細胞)

④ 腫瘍内投与

B16F1
皮下接種

day0

腫瘍局所での
Th1炎症反応

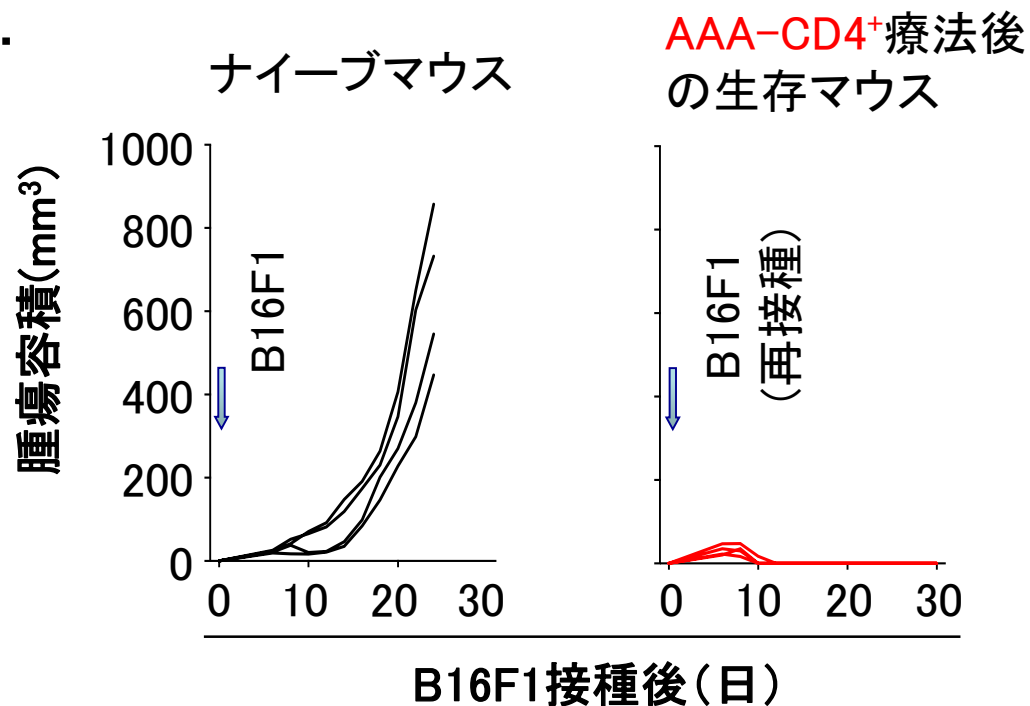
宿主CTL
誘導

腫瘍
退縮

B6マウス

発明概要

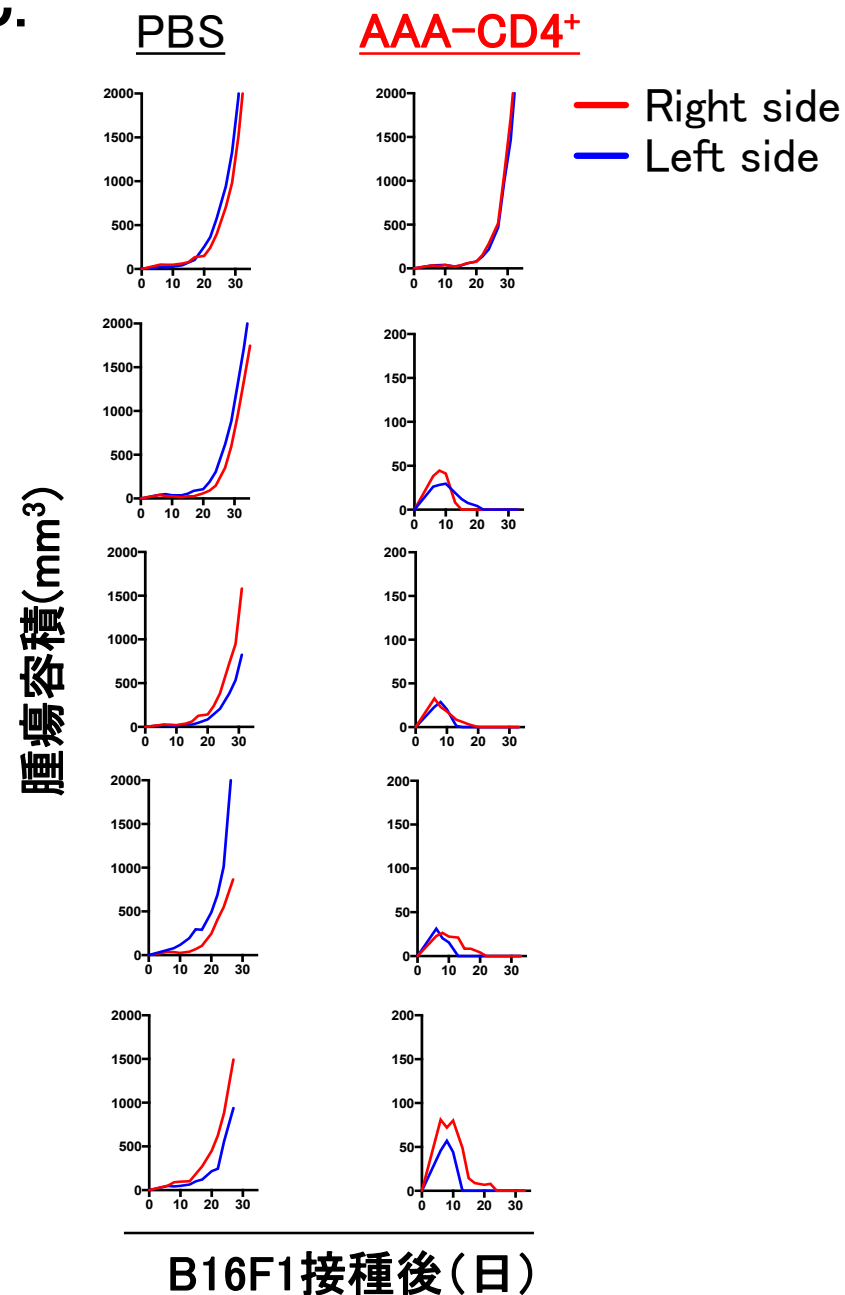
A.



B.



C.



Proof of Concept(非臨床)

B6マウス(自己)

BALB/cマウス

① 樹状細胞

② CD4⁺T細胞

③ 混合培養にて活性化

同種反応性活性化CD4⁺T細胞 (AAA-CD4⁺T細胞)

④ 腫瘍内投与

B16F1
皮下接種

day0

再発抑制

遠隔腫瘍にも有効

腫瘍局所での
Th1炎症反応

宿主CTL
誘導

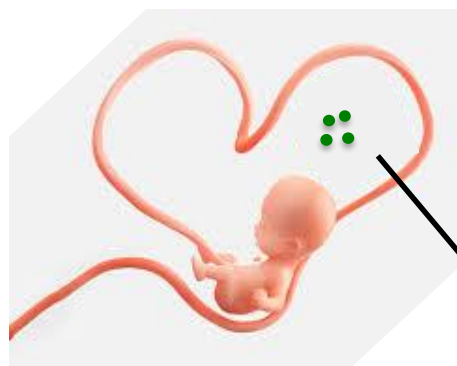
腫瘍
退縮

B6マウス

製剤化に向けた取り組み

① 患者とHLA-class IIを共有する臍帯血を樹状細胞源として利用

臍帯血 → 樹状細胞



DONATE



VOLUNTEER

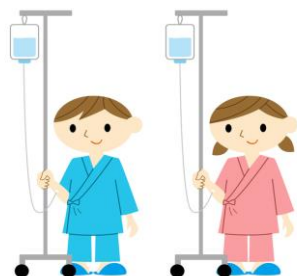
同種ボランティア

→ CD4⁺T細胞

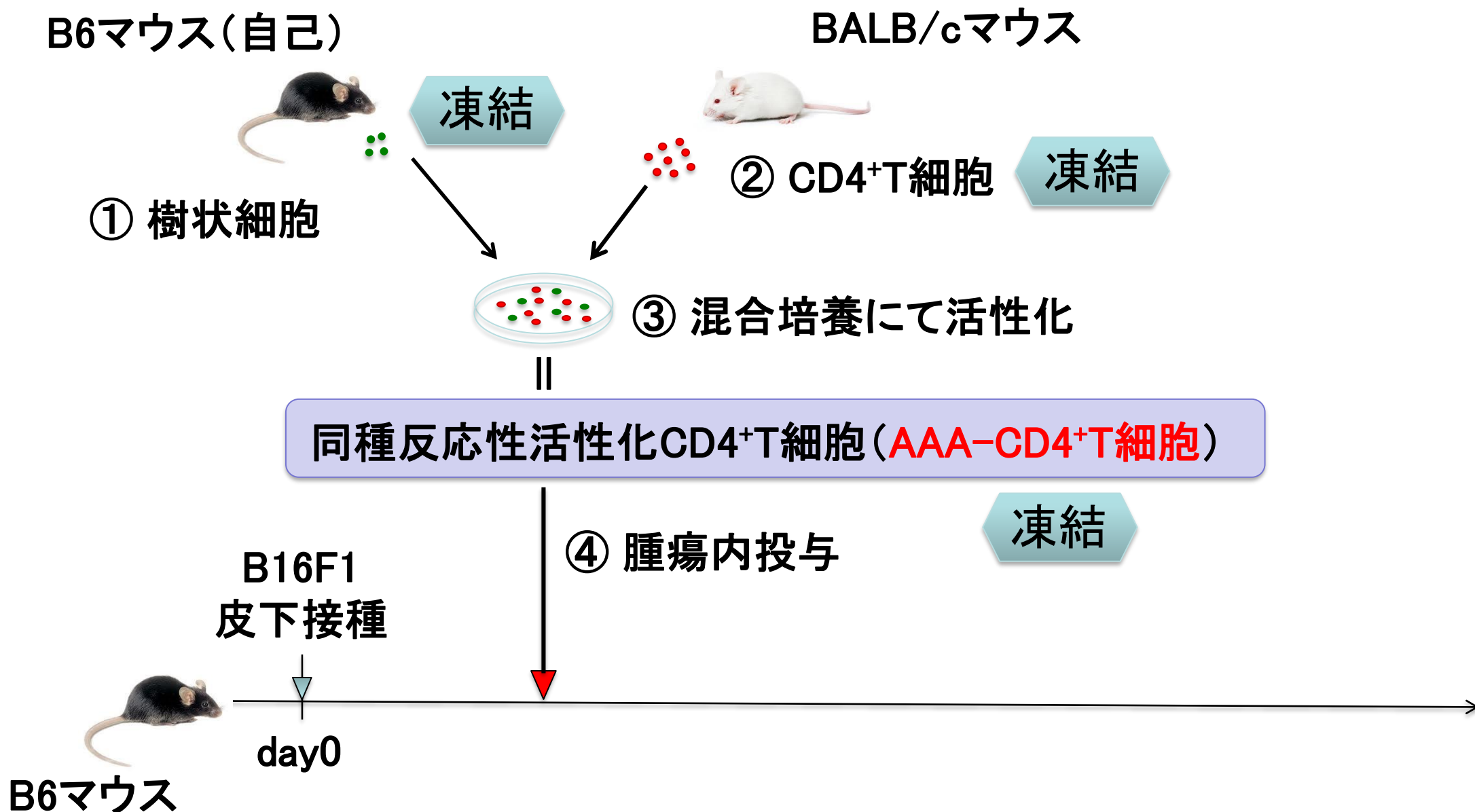
② 細胞源・製剤の凍結保存法を確立

同種反応性活性化CD4⁺T細胞 (AAA-CD4⁺T細胞)

③ 多がん種での有効性を確認

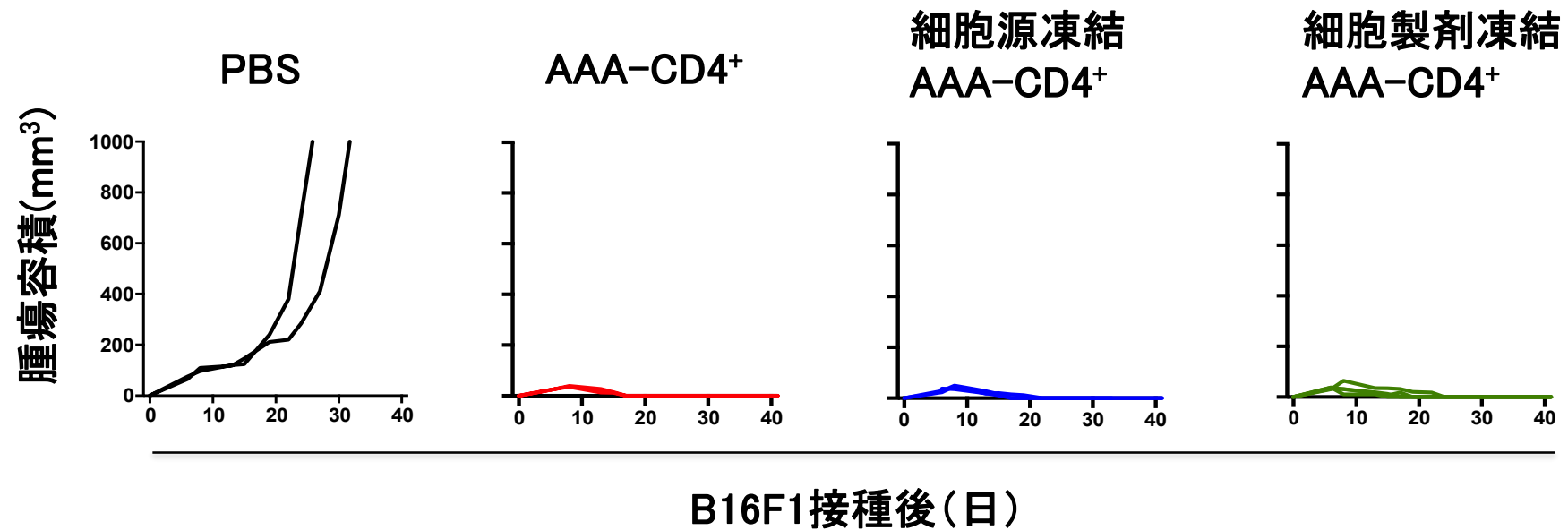


発明概要

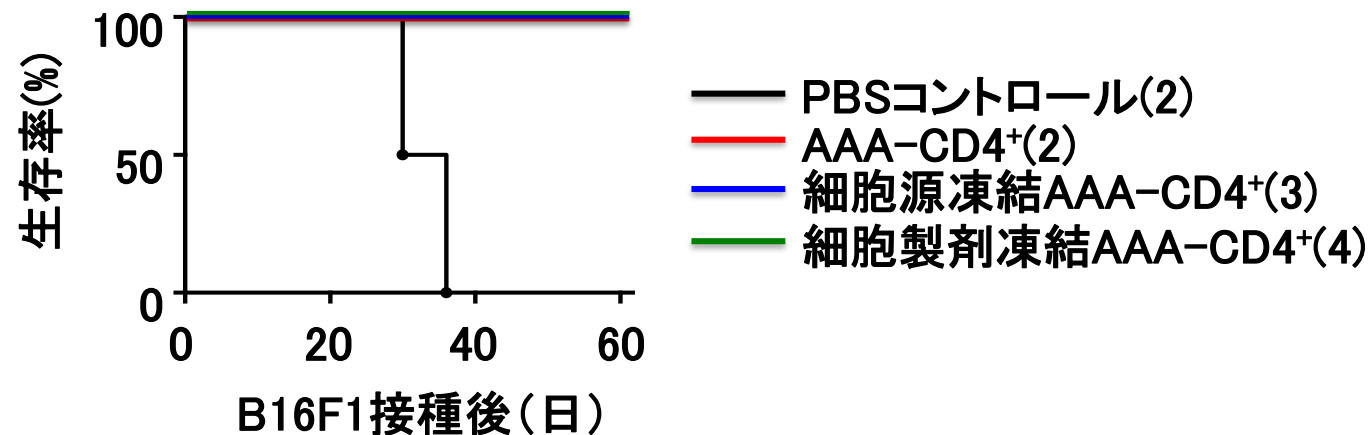


細胞源・製剤の凍結保存

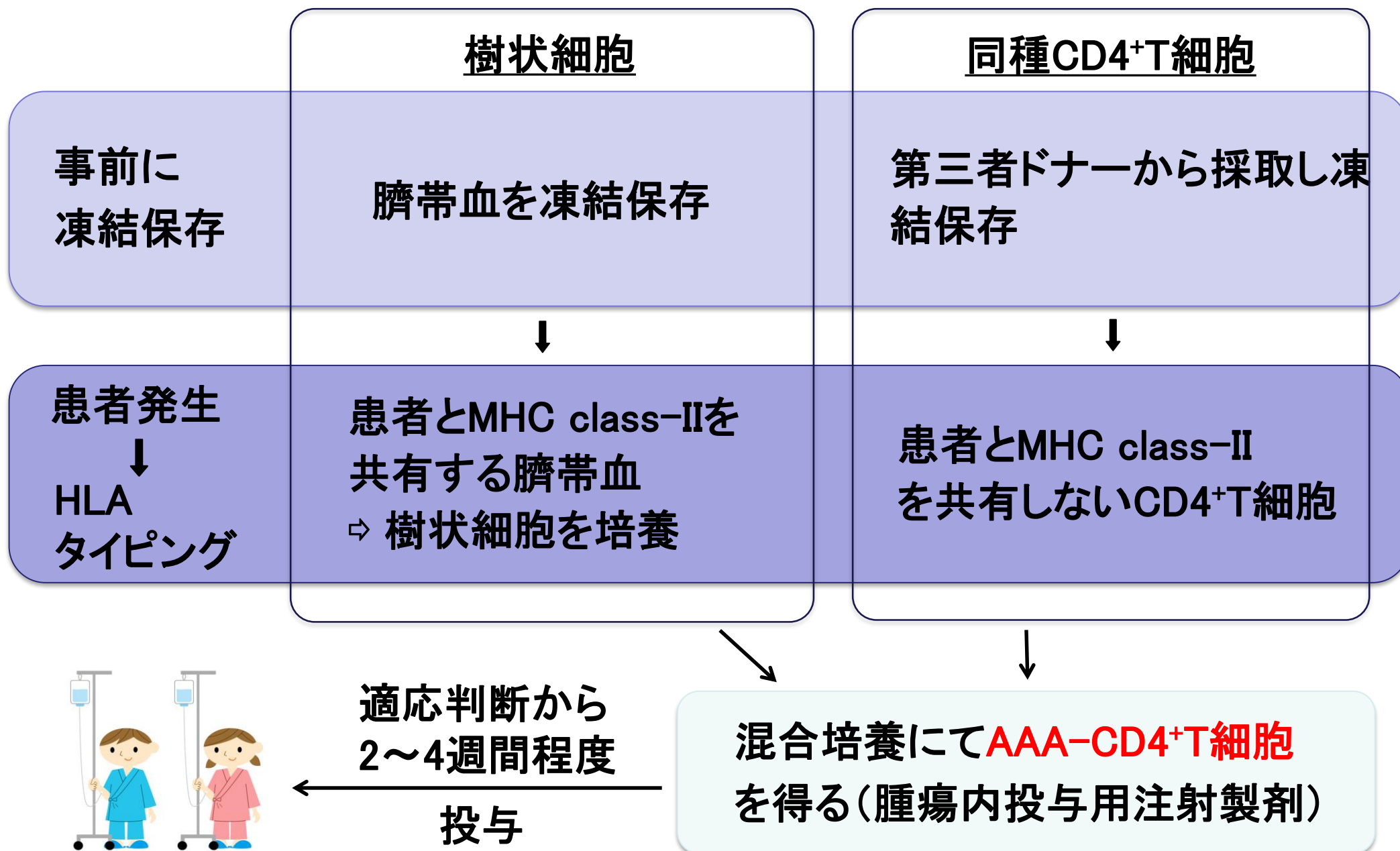
A.



B.



臨床応用イメージ



今後の展望

① 臍帯血由来樹状細胞によるヒト
AAA-CD4⁺T細胞誘導法の確立

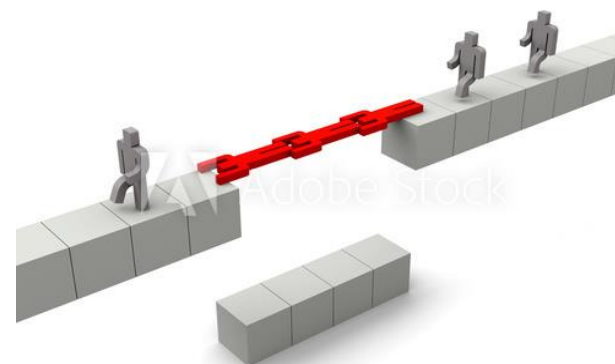
② 細胞源・製剤の凍結保存法を確立

③ 多がん種での有効性を確認

企業連携

製造及び品質管理・非臨床試験

医師主導治験または企業治験



新技術の特徴・従来技術との比較

宿主の抗腫瘍免疫誘導効率を格段に改良：

- 従来技術では、宿主の免疫活性化効率が悪く、複数回投与が必要だったが、本技術では、1回の治療で効果が得られる（状況により複数回、複数箇所への治療も可能）。
- 本技術では、腫瘍内での炎症を起点に宿主免疫が活性化される為、腫瘍特異性を付与するための、がんワクチン療法の併用は不要。

新技術の特徴・従来技術との比較

有害反応に関して:

- 本技術は遺伝子改変システムを用いていないことから、予期せぬ有害反応のリスクが低い。
- 同種免疫反応による腫瘍内での局所炎症を起点とした後は、宿主の生理的な免疫反応により抗腫瘍免疫が誘導されるため、非生理的な過剰免疫反応のリスクが低い。

新技術の特徴・従来技術との比較

医療経済問題・他:

- 本技術では遺伝子改変システムを用いていないことから、製造コストを例えば、CAR-T療法と比較して格段に抑制することが可能。
- 樹状細胞源として、臍帯血を用いることにより、医療資源の有効活用が可能。

想定される用途

- 本技術はこれまでにない革新的ながんに対する細胞免疫療法であり、既存治療に抵抗性の難治性がん患者に投与することにより、予後を改善させる可能性がある。
- 既存のがん免疫療法と同様に、初期治療での有効性も期待できることから、難治性がんでの一定の有効性が示されれば、初期治療への応用も可能。

想定される用途

- 転移癌を有する患者に用いた場合、一箇所
の治療により、他の転移病変にも抗腫瘍効
果が期待される。
- 本技術は、化学療法や放射線療法、免疫
チェックポイント阻害療法などの既存のがん
免疫療法とは、作用機序が異なることから、
それら全ての抗がん治療法との併用による
相乗効果への展開も可能。

実用化に向けた課題

- ヒト臍帯血から樹状細胞(DC)を培養すること、同DCを用いてヒトAAA-CD4⁺ T細胞を作成可能であることは確認済み。
- 今後、培養期間や工程の最適化に関して調整していく予定。
- 創薬に向けたヒト臍帯血の入手方法。
- 実用化に向けて、GMP準拠下での製造工程の確立。

企業への期待

- 本研究成果を、遅滞なく治験 → 製造販売に繋げるため、CMC、GMP製造および薬事に関して連携できる企業を希望。
- 望ましくは、細胞医療分野での創薬経験を有する企業との共同研究を希望。
- 細胞医療分野での創薬を開発中の企業や、今後、細胞医療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 腫瘍の治療及び/又は予防のための組成物
- ・ 出願番号 : 特願2019-199195
- ・ 出願人 : 福島県立医科大学
- ・ 発明者 : 望月一弘

お問い合わせ先

福島県立医科大学
医療研究推進センター

増井 誠一郎

T E L 024-547-1791

e-mail semasui@fmu.ac.jp