

2014年11月28日

第4回がん新薬開発シンポジウム

がん免疫療法の基礎研究：最新の知見

— 他家移植の系で使える「T細胞製剤」の開発に向けて —

京都大学 再生医科学研究所

河本 宏

T細胞製剤を薬剤のように投与する時代が来る

薬の歴史

生薬(漢方薬など)



より純粋に抽出/合成

低分子化合物(アスピリンなど)



より機能的な分子を

高分子(タンパク質:抗体など)

これから..



より高機能的な細胞を

細胞製剤

その中でもT細胞は

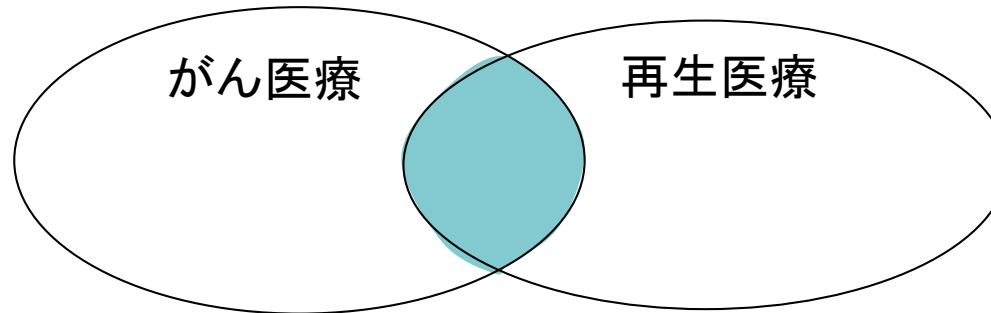
- | | | |
|---|-----|-----------------|
| [| 特異性 | ...特定の機能を果たせる |
| | 多様性 | ...いろいろな機能を果たせる |

・細胞製剤の花形になる

・iPS細胞化してクローニングするのがよいと思われる

再生T細胞製剤をがん治療に応用するという戦略

1. がん医療と再生医療の重なる領域の戦略である



2. 臨床応用がかなり近い(5年後くらいにはできそう)

- ・すでに投与できそうな細胞ができている

3. 日本発の技術で、現時点では我々がほぼ独走状態

がんの免疫療法は最近劇的に進歩した

従来...

- がんワクチン療法
- 一般病院で行われている免疫細胞療法

あまり効かない → 停滞ぎみ

ここ数年...

- 免疫チェックポイント阻害剤が効く
- T細胞レセプター遺伝子導入療法が効く

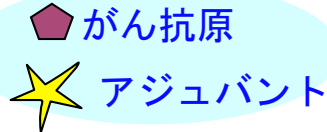
免疫療法はがんに有効！ → 業界が活性化

現在行われているがんの免疫療法

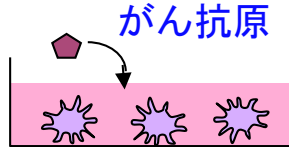
キラーT細胞(CTL)をエフェクターとして利用する方法

抗体で直接がんを標的にする方法

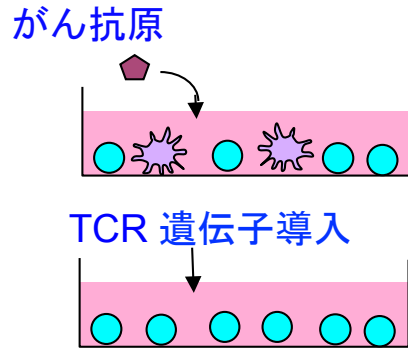
● がんワクチン



● 樹状細胞療法



● CTL投与



● 免疫チェックポイント抗体

抗CTLA4抗体
抗PD1抗体



抑制を解除

標的はがん抗原でないことが多い

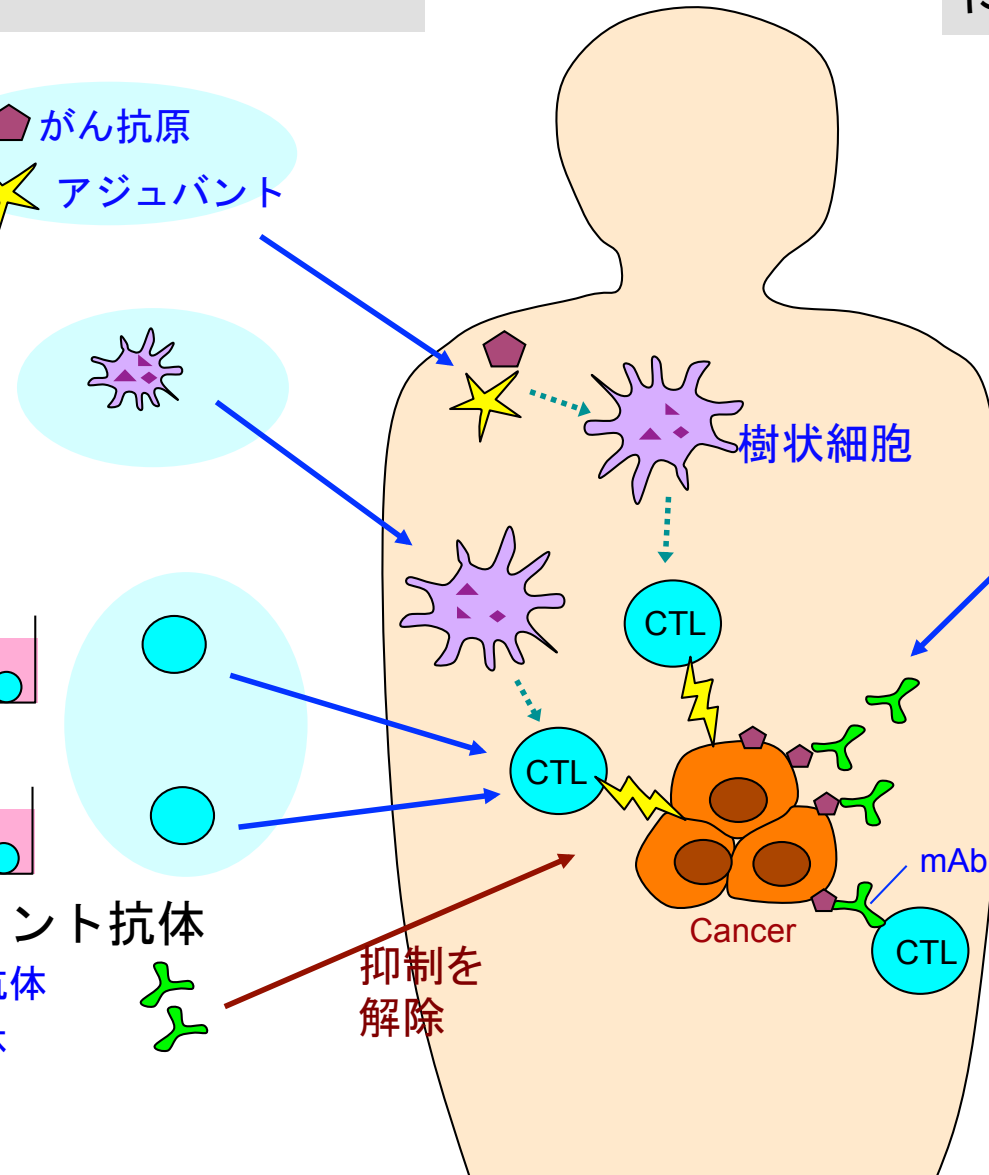
● 抗体



がん細胞の表面に出ている分子を標的にする

● キメラ抗原レセプター療法

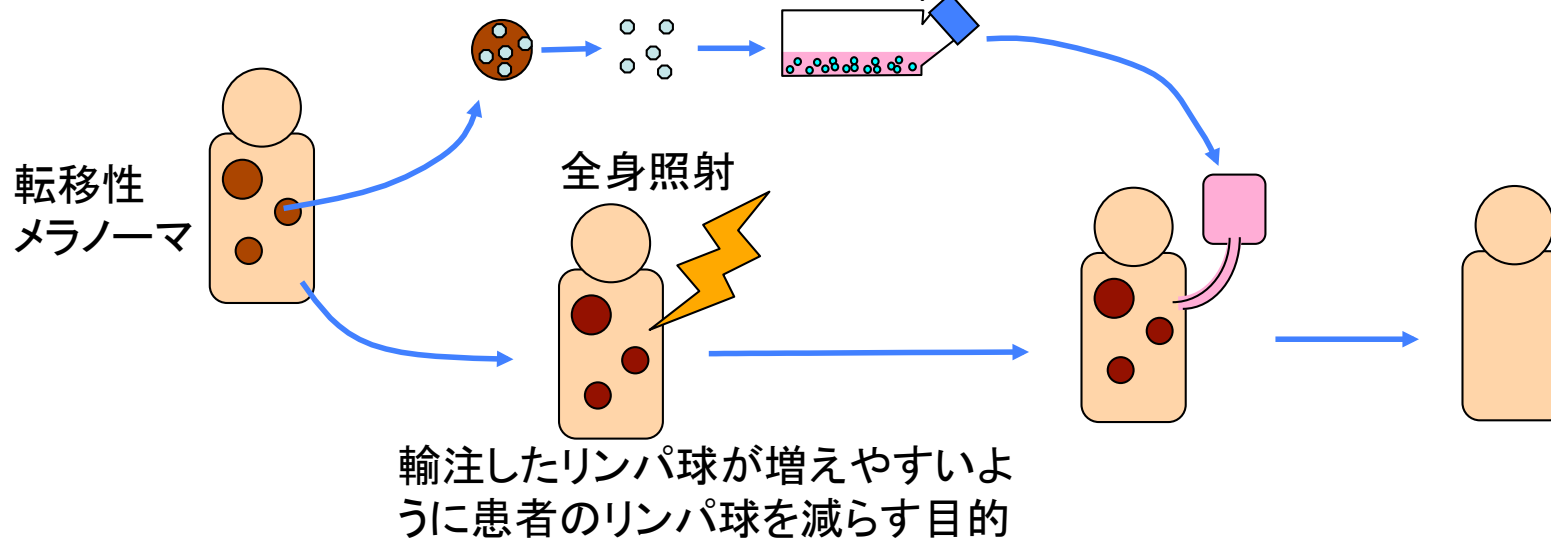
抗体療法とCTL療法の組み合わせ



キラーT細胞を投与方法(1)

Rosenberg (アメリカ国立がん研究所)らの臨床研究

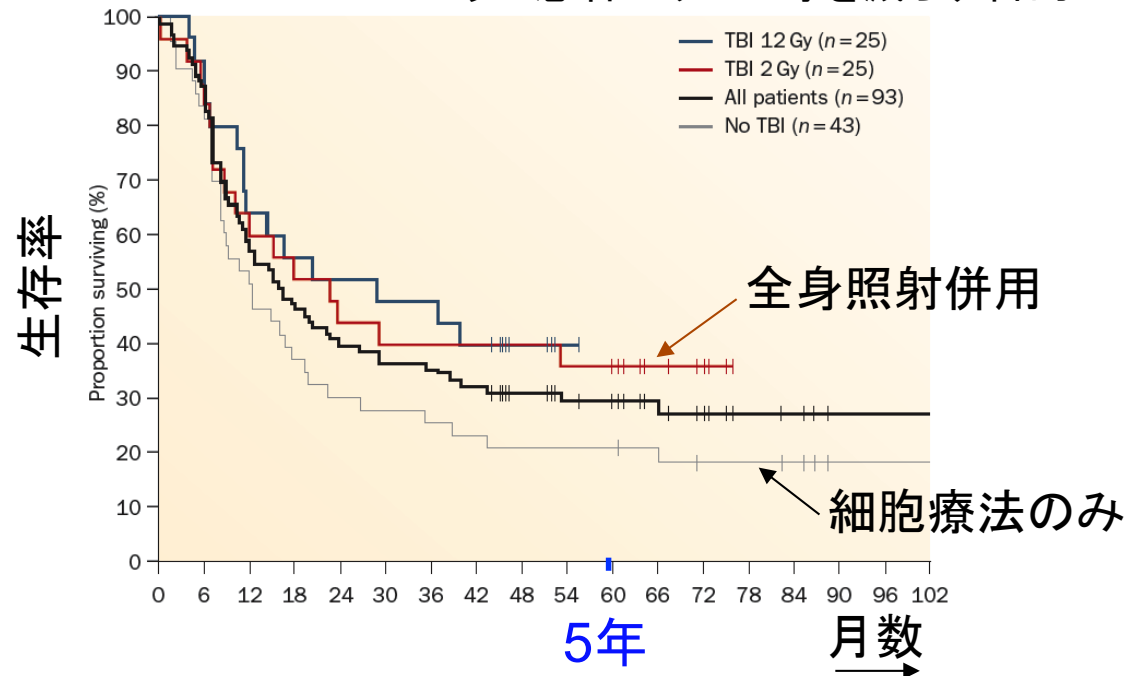
がんに浸潤しているキラーT細胞(TIL)を取り出して活性化



転移性メラノーマ

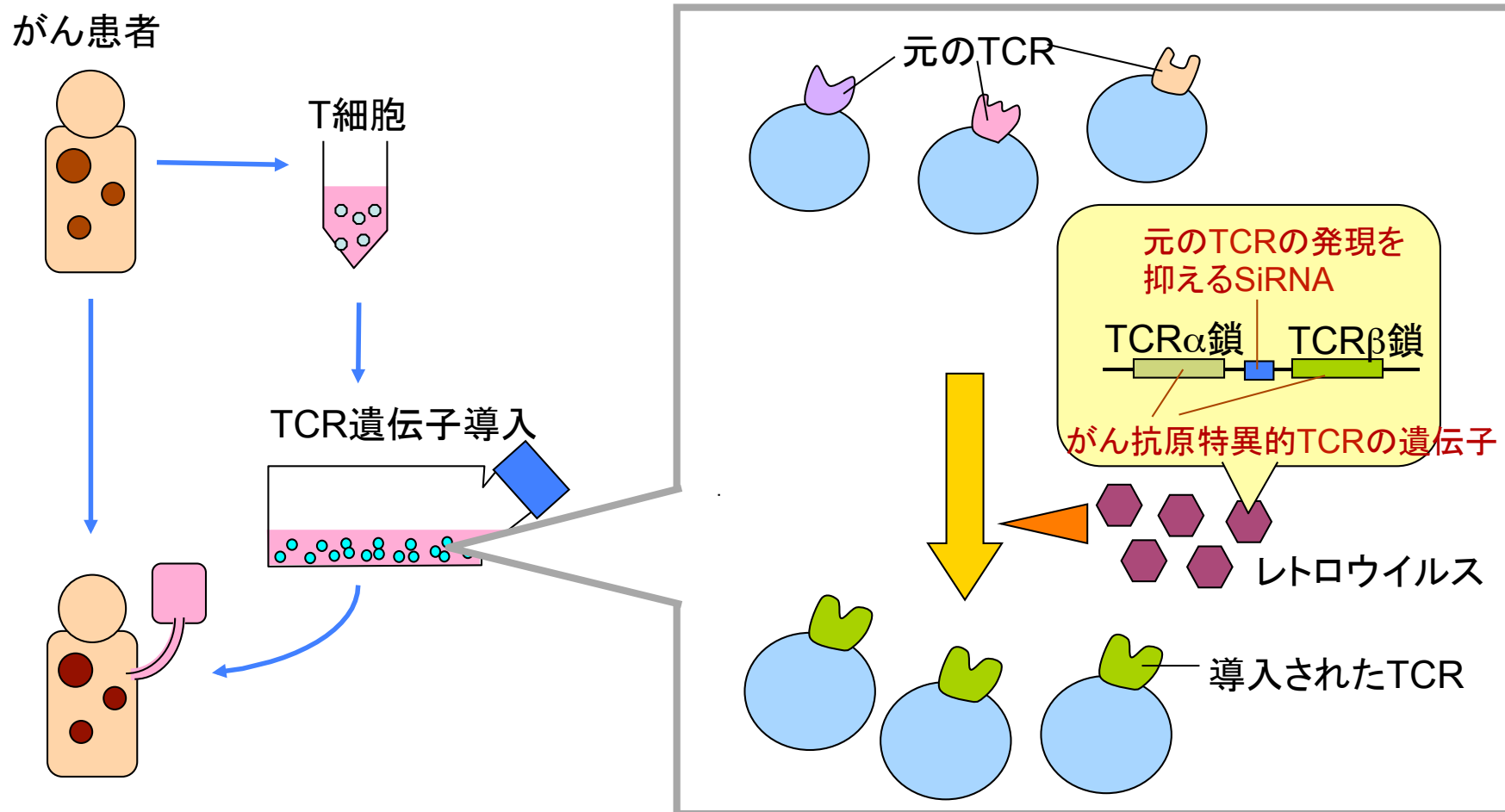
長期生存率 約40%!

ただしこれはとても
侵襲的なプロトコール



キラーT細胞を投与する方法(2)

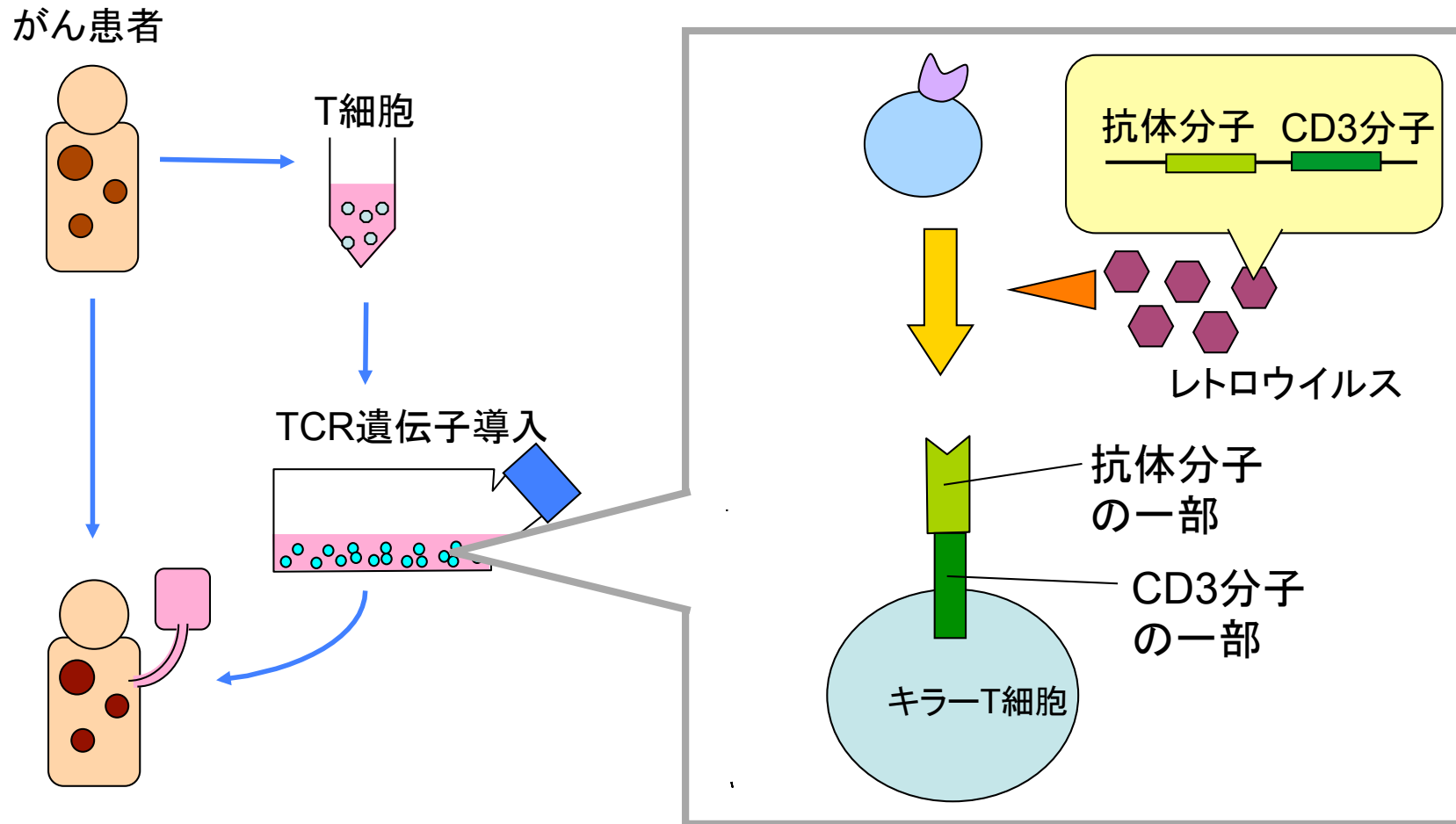
TCR遺伝子導入CTL療法



- 欠点
- ・遺伝子治療であり、導入細胞ががん化する可能性がある
 - ・元来有していたTCRの発現を完全に抑制するのは難しい
→ 自己反応性クローンが出現する可能性

キラーT細胞を投与する方法(3)

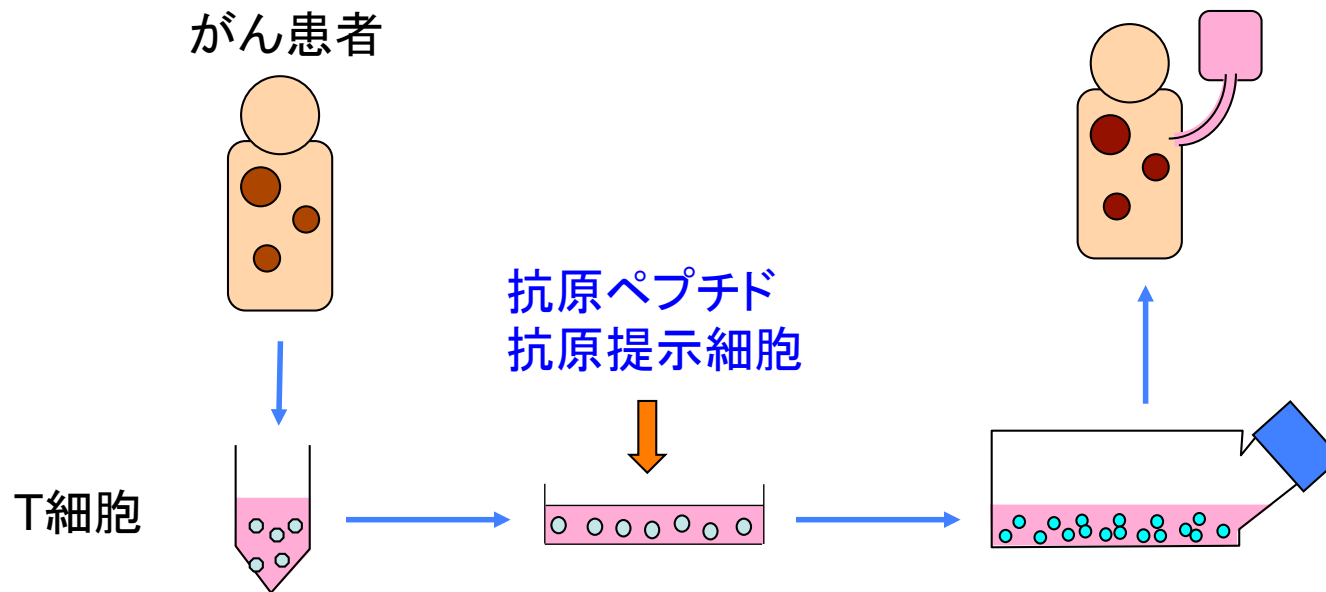
キメラ抗原レセプター療法



- 欠点
- ・遺伝子治療であり、導入細胞ががん化する可能性がある
 - ・抗体療法(分子標的療法)の一種と考えた方がよい
 - 表面抗原しか標的にできない

どうしてこんな苦勞(前処置、遺伝子改変など)をするのか？

患者からT細胞を取り出して「抗原特異的T細胞」だけを増やしてからもどせばいいのでは？



実はこれがとても難しい。

- ・なかなか増えてくれない。
- ・増えたとしてもすぐ死ぬ。
- ・長期間培養すると疲弊して使い物にならない。

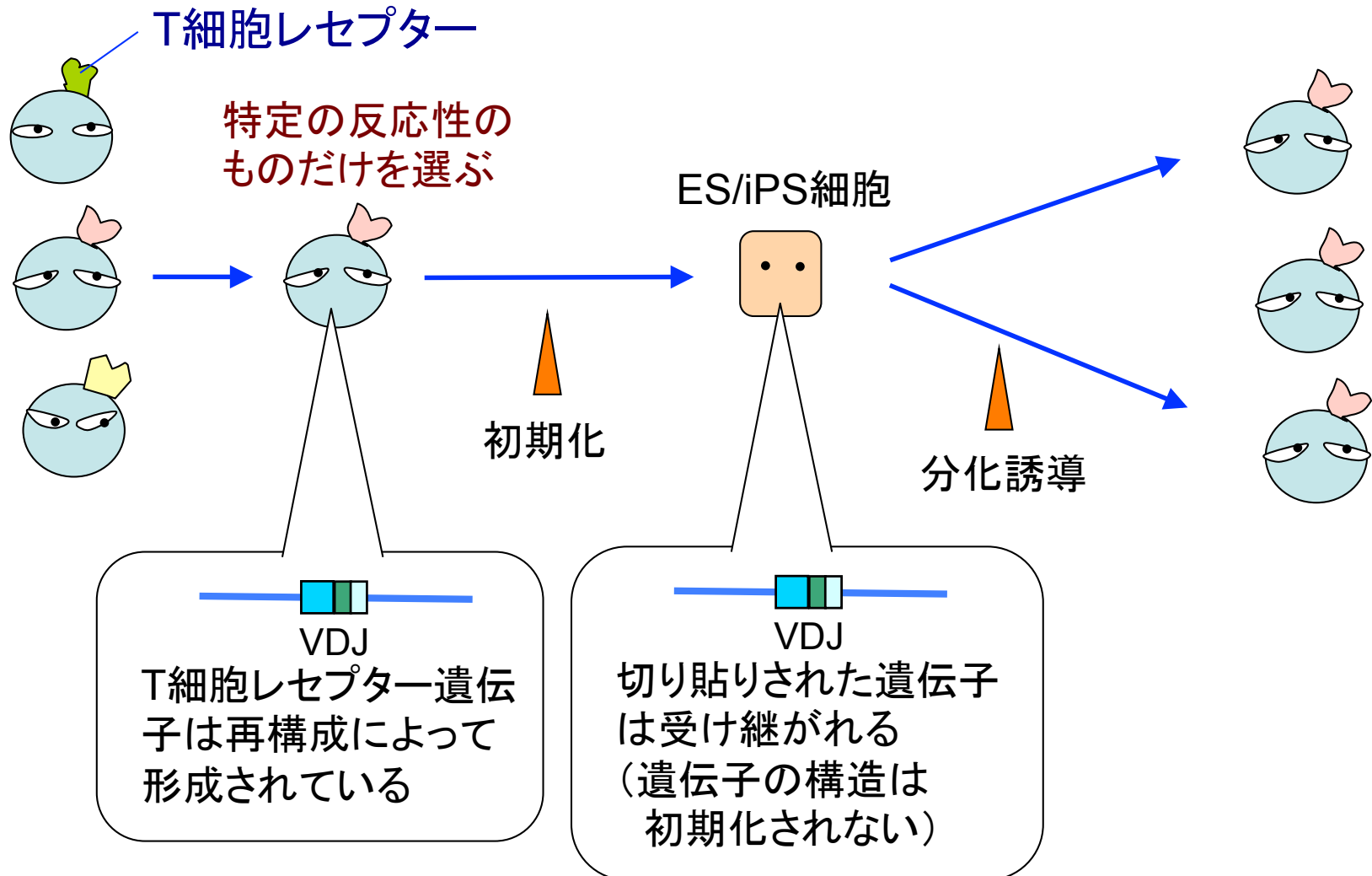
「抗原特異的T細胞」だけを増やすのに
「初期化」の技術を使う

コンセプト

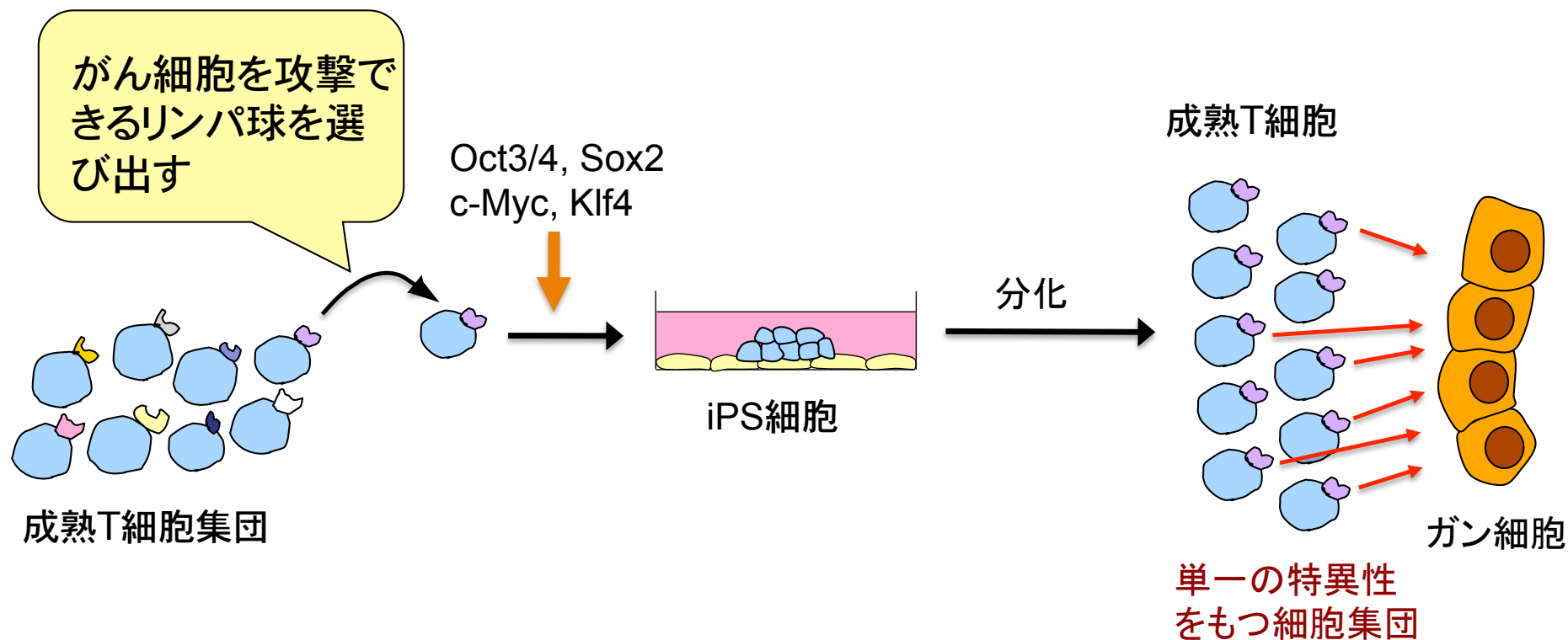
T細胞を初期化してES細胞あるいはiPS細胞をつくると、
再構成されたレセプター遺伝子が受け継がれるので、
そのiPS細胞からT細胞を再生させると、同じ反応性のT細胞がつかれる。

T細胞集団

再生T細胞



成熟T細胞からiPS細胞を作るという戦略をとる事にした



もう一度T細胞に戻すと、すべてのリンパ球がガン細胞を攻撃できる

iPS細胞段階で無限に増やせる

遺伝子操作もしやすい

Cell Stem Cell 12, 31–36, January 3, 2013

Regeneration of Human Tumor Antigen-Specific T Cells from iPSCs Derived from Mature CD8⁺ T Cells

Raul Vizcardo,^{1,5,6} Kyoko Masuda,^{2,6} Daisuke Yamada,^{1,6} Tomokatsu Ikawa,² Kanako Shimizu,³ Shin-ichiro Fujii,⁴ Haruhiko Koseki,^{1,5} and Hiroshi Kawamoto^{2,7,*}



Raul Vizcardo



Kyoko Masuda

メラノーマのMART-1抗原特異的T細胞の再生に成功

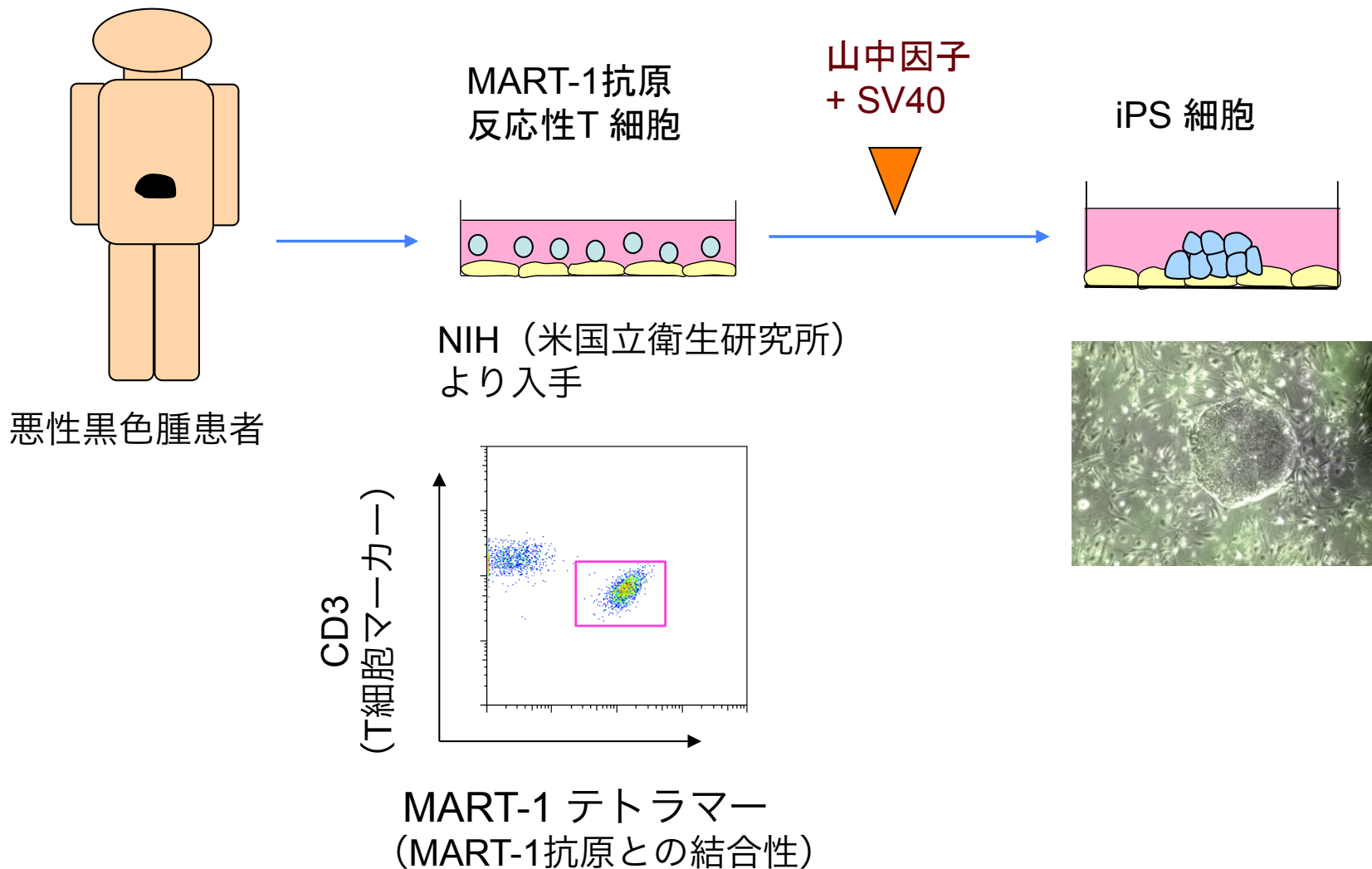
Cell Stem Cell 12. 114–126. January 3. 2013

Generation of Rejuvenated Antigen-Specific T Cells by Reprogramming to Pluripotency and Redifferentiation

同じ号に東大の金子・中内らもエイズウイルス抗原特異的T細胞の再生に成功と報告

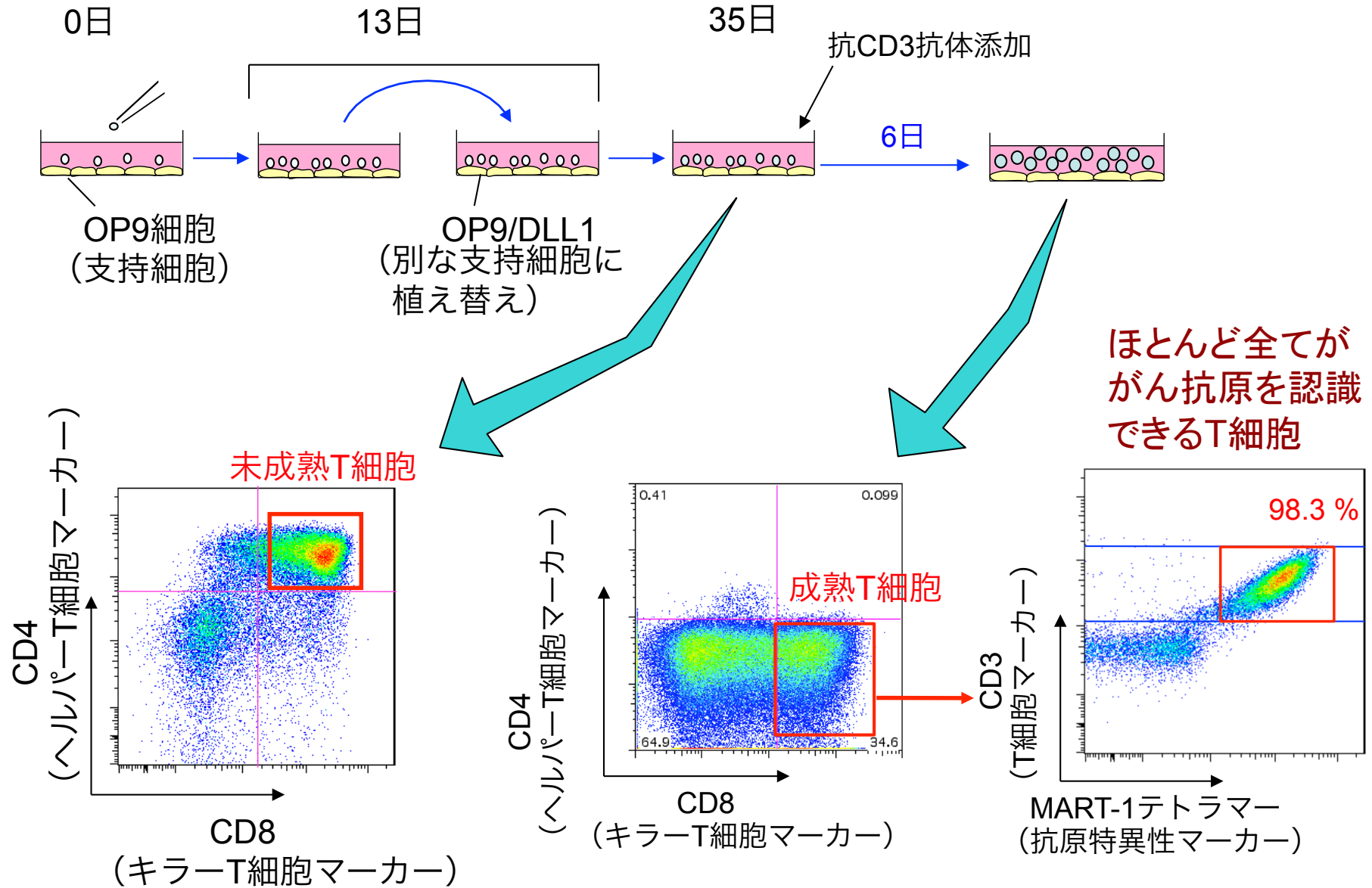
Toshinobu Nishimura,¹ Shin Kaneko,^{1,9,*} Ai Kawana-Tachikawa,² Yoko Tajima,¹ Haruo Goto,¹ Dayong Zhu,² Kaori Nakayama-Hosoya,² Shoichi Iriguchi,¹ Yasushi Uemura,⁶ Takafumi Shimizu,¹ Naoya Takayama,^{3,10} Daisuke Yamada,⁷ Ken Nishimura,⁸ Manami Ohtaka,⁸ Nobukazu Watanabe,⁴ Satoshi Takahashi,⁵ Aikichi Iwamoto,² Haruhiko Koseki,⁷ Mahito Nakanishi,⁸ Koji Eto,^{3,10} and Hiromitsu Nakauchi^{1,*}

悪性黒色腫の抗原 (MART-1) に特異的なキラーT細胞から iPS細胞を作製



今回用いた方法: センダイウイルスを用いて各種因子を導入。
ゲノムには組み込まれない。

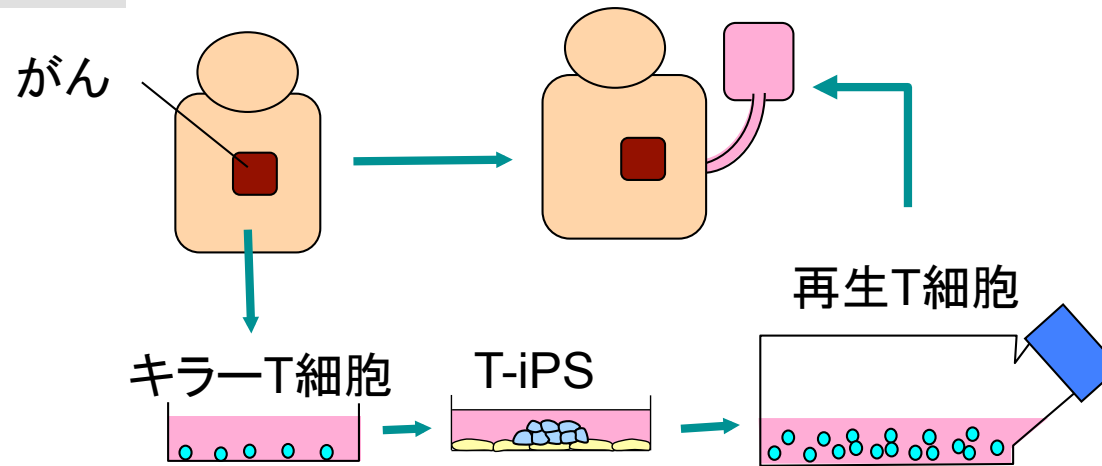
T-iPS細胞から成熟T細胞の分化誘導



他家移植

汎用性の高いT細胞製剤をつくるためには他家移植の系が必要

自家移植



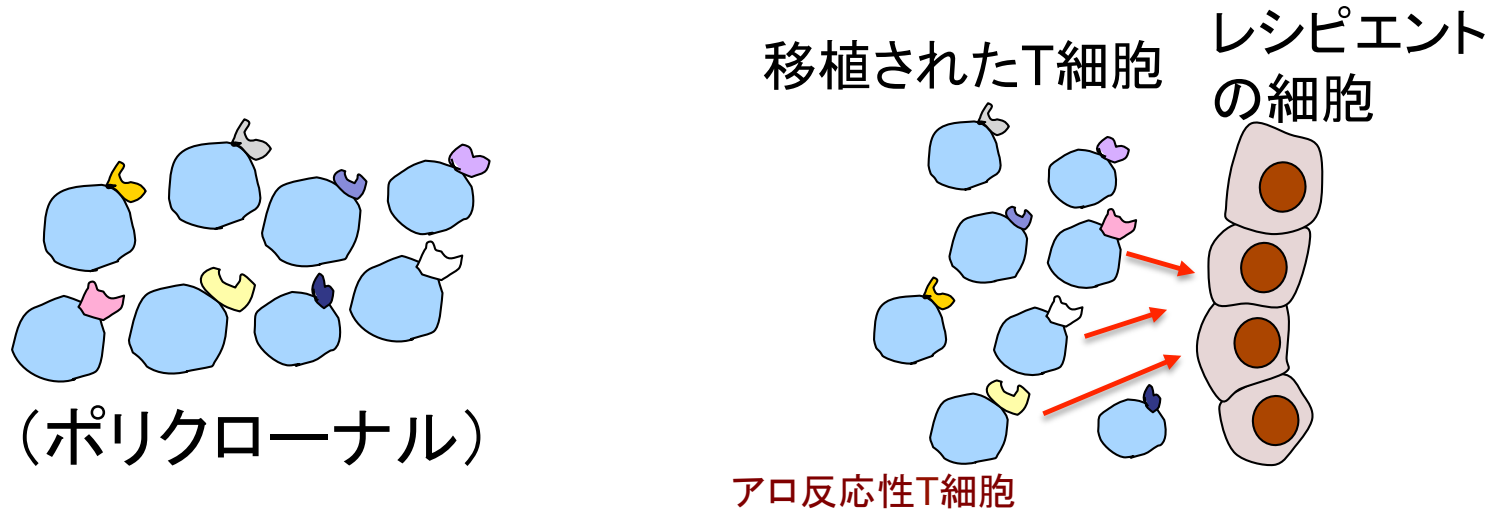
問題点:

- 1) 高つく
- 2) 質のばらつきがでる
(T細胞レセプターの親和性、iPS細胞の質など)

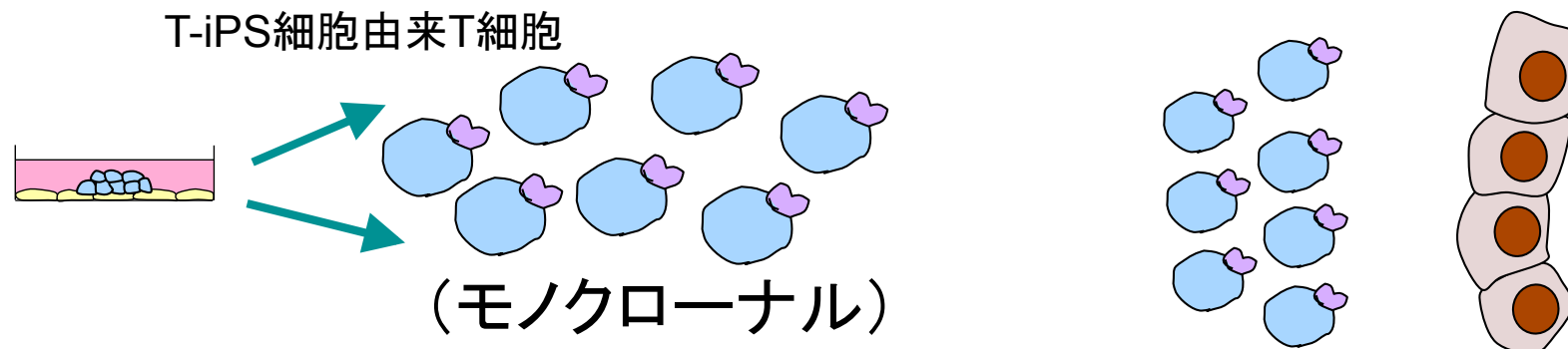
→ 他家移植

T-iPS細胞法を用いれば、T細胞の他家移植を施行できる

T細胞は一般に危険なので他家移植で使えない

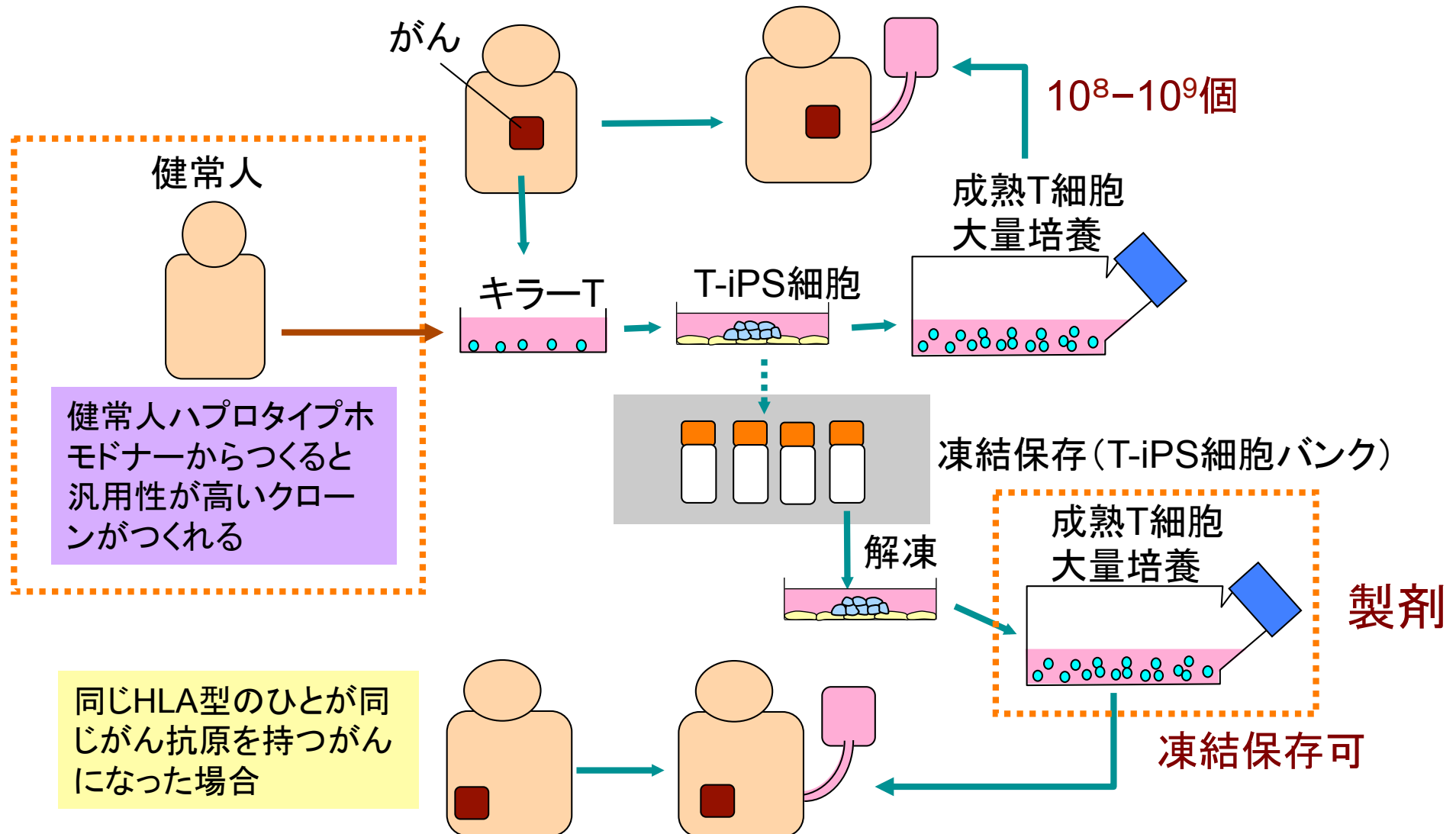


しかし、モノクローナルにすれば原則安全になる



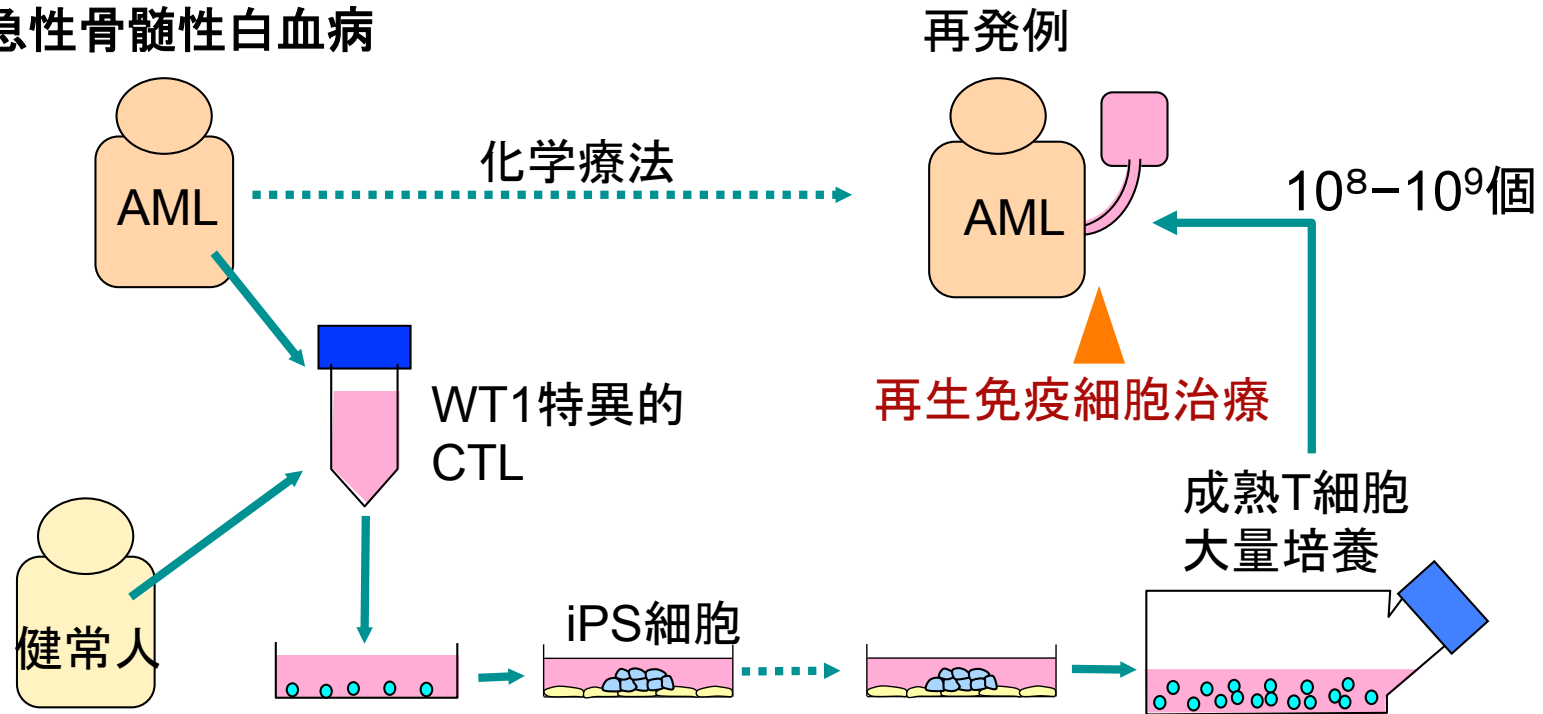
T-iPS細胞バンク

- 他家移植のメリット
- ・安価で供給できる
 - ・品質が保証される
 - ・最終的には拒絶されるので安全



具体的な計画

高齢(65歳以上)
WT1抗原陽性
急性骨髄性白血病



iPS細胞研究所
京大病院

金子新
高折晃史 門脇則光
前川平

共同研究

5年後位を目処

- ・再発例では、PCRでWT1抗原が検出できるようになった時点を標的にする
- ・自家移植/他家移植のどちらを先に行うかは今後の検討課題

WT1抗原を使う利点

WT-1(Wilms Tumor 1)

- 汎用性が高い(いろいろな種類のがんに使える)
- がん幹細胞が発現していることが多い
- がんの成り立ちに機能的に関わると考えられ、標的にした時にがんがescapeしにくい
- がん抗原優先度/有用度ランキングで1位

Clin Cancer Res 2009

- 京大血液腫瘍内科ではWT1抗原を用いた樹状細胞療法を急性骨髄性白血病に対して施行した経験がある

A phase I/IIa clinical trial of immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukaemia using dendritic cells co-pulsed with WT1 peptide and zoledronate.

Kitawaki et al, Br J Haematol, 2011

3例中2例に免疫学的反応あり

健常人からがん抗原特異的再生CTLをつくる

MART1抗原

LMP2抗原

WT-1抗原

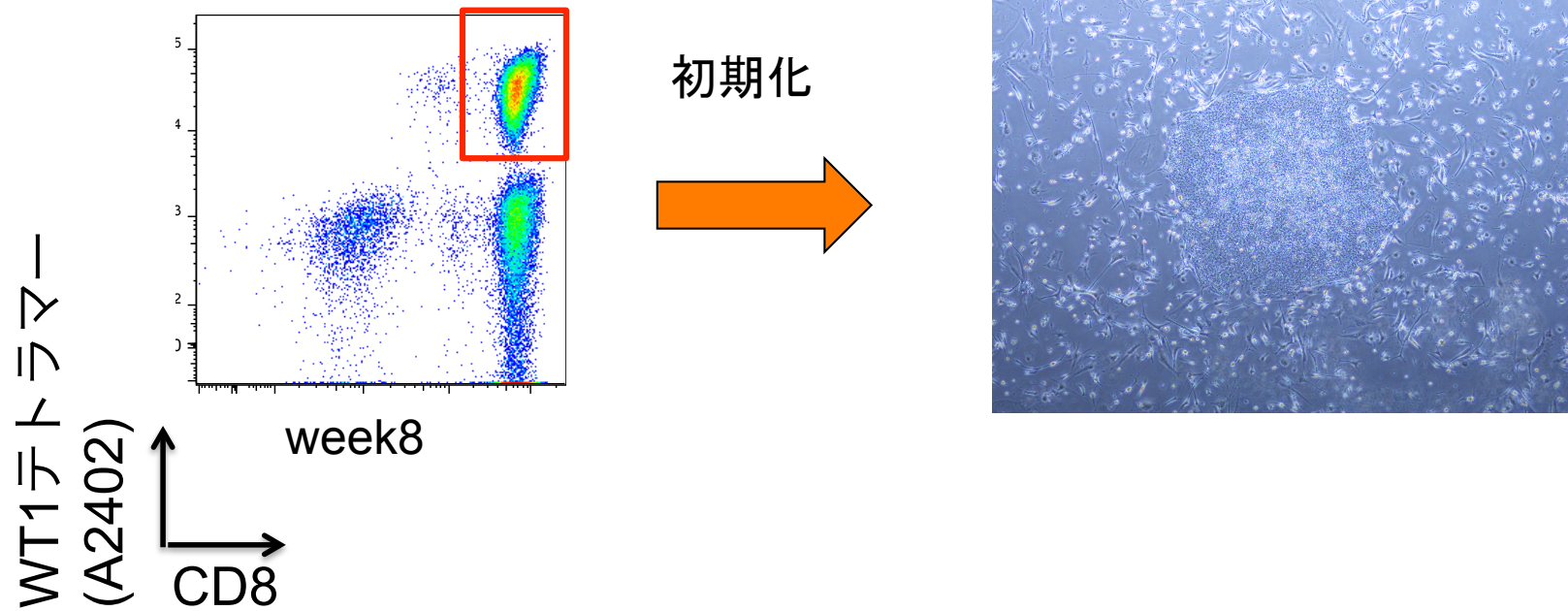


前田卓也
大学院生(D3)



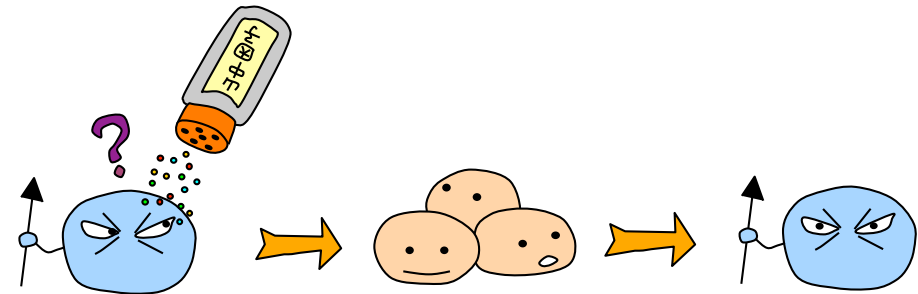
永野誠治
大学院生(D2)

WT-1特異的CTLからのiPS細胞の作製と再生



結語

- がん抗原 (MART1、LMP2、WT1など) に反応できるT細胞からiPS細胞を作製し、そのiPS細胞からがん細胞を殺せるT細胞を再生させることができた
- 健常人からつくることができた



この成果の重要性

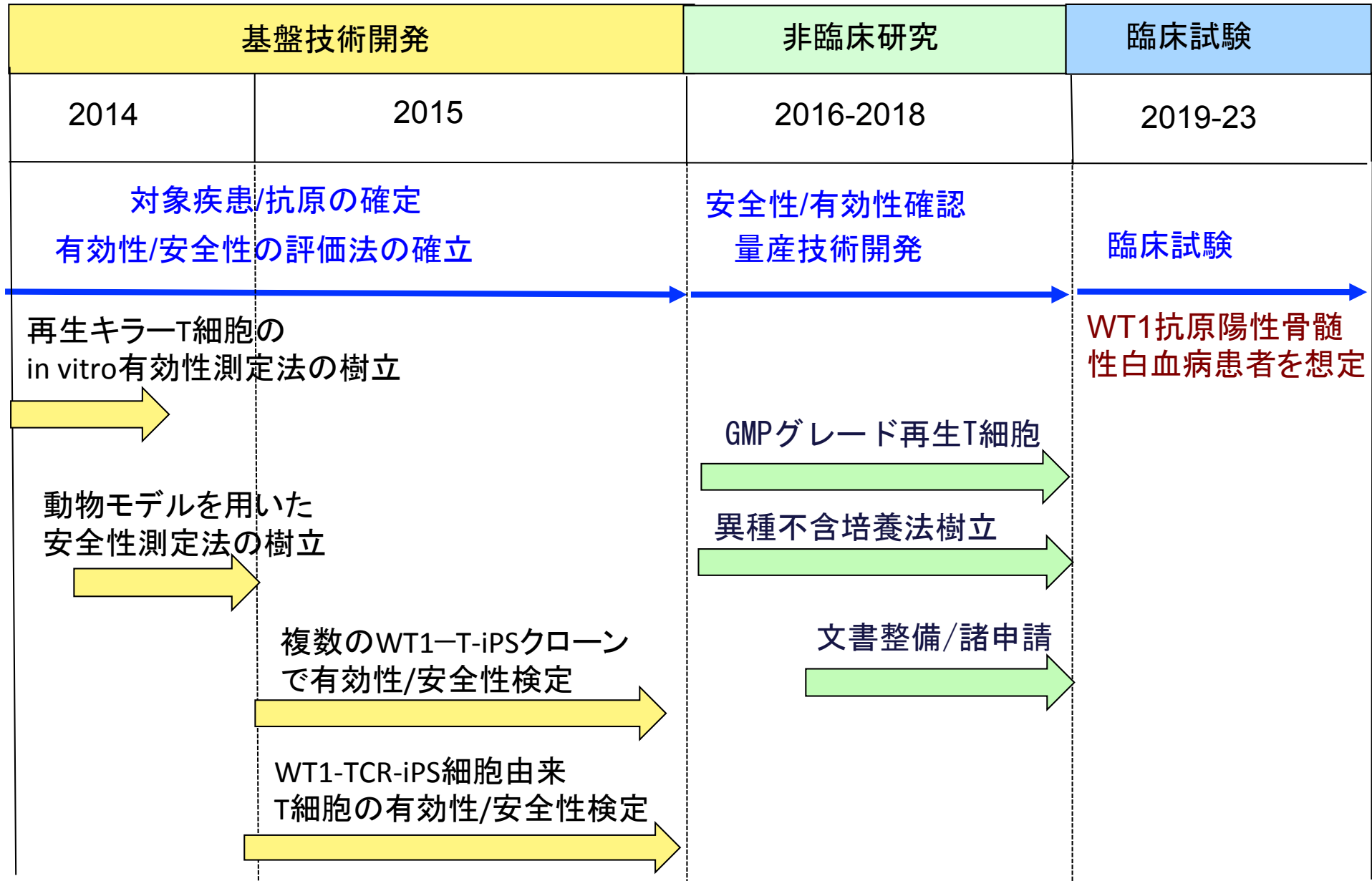
1) がん免疫療法の直面していた壁を突き破る可能性がある

- ・がんを殺してくれる細胞をいくらでもつくれる

2) iPS細胞作製技術の応用範囲を大幅に広げた

- ・失われた臓器を補うという再生医療は、対象患者はそう多くはない
- ・がんの治療に使えるということになると、桁違いの人が恩恵を受けられる
(=マーケットが圧倒的に大きい)

実用化に向けた年次計画



検討事項

- 1) 対象疾患/抗原のパイプライン
- 2) 既存の免疫療法と比べての利点
- 3) 副作用の可能性
- 4) 他家移植の場合に材料とする細胞
- 5) 事業会社との連携

1) パイプライン

複数を並行して進めている

優先順位	抗原	対象疾患	京大病院 協力診療科	共同研究 体制	進捗状況
1.	WT1抗原	骨髄性白血病	血液腫瘍内科	杉山治夫 安川正貴	再生CTL 活性確認
2.	MART-1抗原	悪性黒色腫	皮膚科		再生CTL 活性確認
3.	LMP2抗原	Bリンパ腫	血液腫瘍内科		再生CTL 活性確認
4.	NY-ESO1抗原	ATL	血液腫瘍内科		T-iPS作製済
5.	変異抗原	肺癌/大腸癌	未定	小川誠司 宇高恵子 縣 保年 井上正宏	すでにペプチド 候補有り

2) 既存の戦略との比較

- ほとんどの既存の方法とは相乗効果が望める
 - ほとんどの免疫療法とは併用できる
抗体療法、ペプチド療法、樹状細胞療法
 - 化学療法、放射線療法とも相性がよいと思われる

T-iPS細胞法は既存のT細胞養子免疫療法に比べてメリットが大きい

	クローン性	危険性		自家/他家	使える細胞数	コスト	備考
		遺伝子導入によるがん化のリスク	自己反応性T細胞出現のリスク				
TIL 移入療法	ポリクローナル	無	無	自家	限られる	高	侵襲的前処置が必要
TCR遺伝子導入法	ポリクローナル (導入TCRはモノクローナル)	有	有	自家	限られる	高	遺伝子治療
CAR遺伝子導入法	ポリクローナル (導入CARはモノクローナル)	有	無	自家	限られる	高	遺伝子治療 対象抗原がごく限られる
T-iPS細胞法	モノクローナル	無	無	自家/他家	無限	安	

3) がん抗原特異的なCTLを用いる治療法では副作用は考えなくてよいか？

- 正常細胞にも同じ標的抗原が出ている場合攻撃してしまう

WT1高原の場合、造血幹細胞などで出ている。

しかし、これまでのWT1ワクチンやWT1-TCR導入療法で重篤な副反応は見られていない。

- T-iPS細胞由来T細胞は自己反応性にならないか？

(T-iPS細胞からつくられたT細胞は完全にクローンといえるか？)

現時点の細胞ではT細胞レセプターが入れ替わる危険性が少しある。

しかし、遺伝子再構成をこれ以上起こらないようにT-iPS細胞レベルでRag遺伝子を破壊しておけば、その心配は無くせる。その技術はすでに確立されている。

- 入れた細胞ががん化しないか？

他家移植の場合、いずれは拒絶されるので、大きな問題ではない。

4) 他家移植の場合、材料に使う細胞は？

1. HLAハプロタイプホモドナーをどうするか

- 何らかの公的バンクからということで話を進めている

2. すでに遺伝子導入法で使われているTCR遺伝子を、T細胞以外の細胞由来のiPS細胞に入れて、T-iPS細胞と同等のものを作製することも可能である

- WT1-TCR、NY-ESO1-TCRなどを、Rag 欠損iPS細胞に導入するなど

(安全性、有効性の担保のため)

5) 事業会社の設立

- 臨床研究で数例施行して効果があると判明した時に、速やかに多数の細胞製剤を作製できる事業会社が必要
- このような会社がすでに設立できており、この点は本プロジェクトの大きな強みであるといえる

5) 事業会社の設立

アストリム株式会社 AsTlym Co. Ltd.

Antigen Specific T Lymphocyte

2013年10月31日設立

創業者	河本 宏 (京大再生研) 金子 新 (京大iPS研)
代表取締役	桂 義元
取締役	伊藤正春 尾崎史郎 池田久美
監査役	竹崎祥二郎



事業内容

- ・iPS細胞技術により再生した抗原特異的なキラーT細胞製剤を提供する。
- ・細胞製剤は主にかん治療に用いるが、感染症、自己免疫疾患の治療も視野に入れる。

会社概要

(2014年11月現在)

会社名	アストリム株式会社 AsTlym Co. Ltd.
設立	2013年10月31日
所在地	京都市左京区下鴨松ノ木町85-1
資本金	1億4,630万円
役員	桂義元／代表取締役 池田久美／取締役 尾崎史郎／社外取締役
科学諮問委員	河本宏（京都大学再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授） 金子新（京都大学iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門 准教授） 桂義元（京都大学再生医科学研究所 再生免疫学分野 名誉教授） 高折晃史（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授） 門脇則光（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 准教授） 佐治博夫（公益財団法人HLA研究所所長 理事長）
事業目的	・ iPS細胞技術により再生した抗原特異的なT細胞製剤を提供する。 ・ 患者のT細胞からiPS細胞を作製し（T-iPS細胞）、これを用いてT細胞製剤の材料とする。 ・ 対象疾患として感染症、がん、自己免疫疾患、アレルギーなど免疫が関与する病気を広く視野に入れる。
株主	河本宏 金子新 桂義元 増田喬子 尾崎史郎 佐治博夫 江藤浩之 高折晃史 前川平 門脇則光 公益財団法人HLA研究所 iPSアカデミアジャパン(株) (株)クローバー SMB Cベンチャーキャピタル(株) グリーンホスピタルサプライ(株) (株)新日本科学 日本ベンチャーキャピタル(株)

2014年6月2億5千万円増資

臨床応用に向けてこれらの人達が
科学諮問委員会に参画している

まとめ

- iPS細胞技術を用いて、がん抗原特異的キラーT細胞の増幅に成功した
- T細胞の汎用製剤化（他家移植）を可能にするものである
- 実現化に向けて着実に進んでいる