

人工多能性幹細胞由来ミエロイド細胞を用いた がん免疫療法の開発

研究背景と開発の必要性(ニーズ)

ニーズ

がん免疫細胞療法
◇ CAR-T細胞療法
◇ TCR遺伝子導入T細胞療法

ネオアンチゲンを標的とするワクチン法
◇ ペプチドワクチン
◇ 樹状細胞ワクチン

免疫抑制チェックポイント阻害剤(ICB)
◇ 抗PD-1/PD-L1抗体療法
◇ 抗CTLA-4抗体療法

個別化治療(高額)
自己血液を利用した細胞療法

治療抵抗性獲得の問題
標的分子変異による治療抵抗性

個別化医療(高額)
患者毎のがん遺伝子変異解析

非感受性患者が数多く存在
治療方針変更による医療費の高騰

コストを抑えて広く応用
可能な免疫療法

多様ながん抗原を同時に
標的とする免疫療法

ICB抵抗性を克服する
免疫療法

本研究開発のコンセプト

大量生産が可能な免疫細胞プラットフォーム
～普遍的に投与可能な細胞製剤～

多様ながん抗原を標的にする治療法
～ネオアンチゲン等のがん抗原を同定する必要がない～

ICB抵抗性を克服
がん組織にT細胞浸潤が観察されない症例はICB抵抗性

人工多能性幹細胞に由来する
規格化された細胞製剤
効果の安定性
患者採血の負担なし

汎用性の向上(低コスト)

ICB抵抗性の理解に基づく
アプローチ
がん組織にT細胞浸潤を誘導する方法

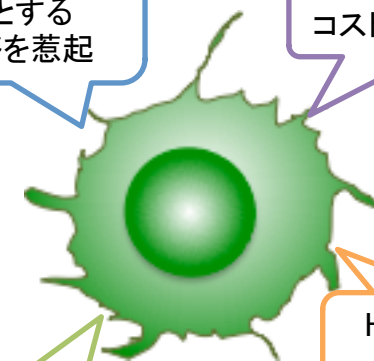
多様な抗原を同時に
標的とする
免疫応答を惹起

コストパフォーマンス

HLA非依存性の
効果(汎用性)

ICB抵抗性を克服

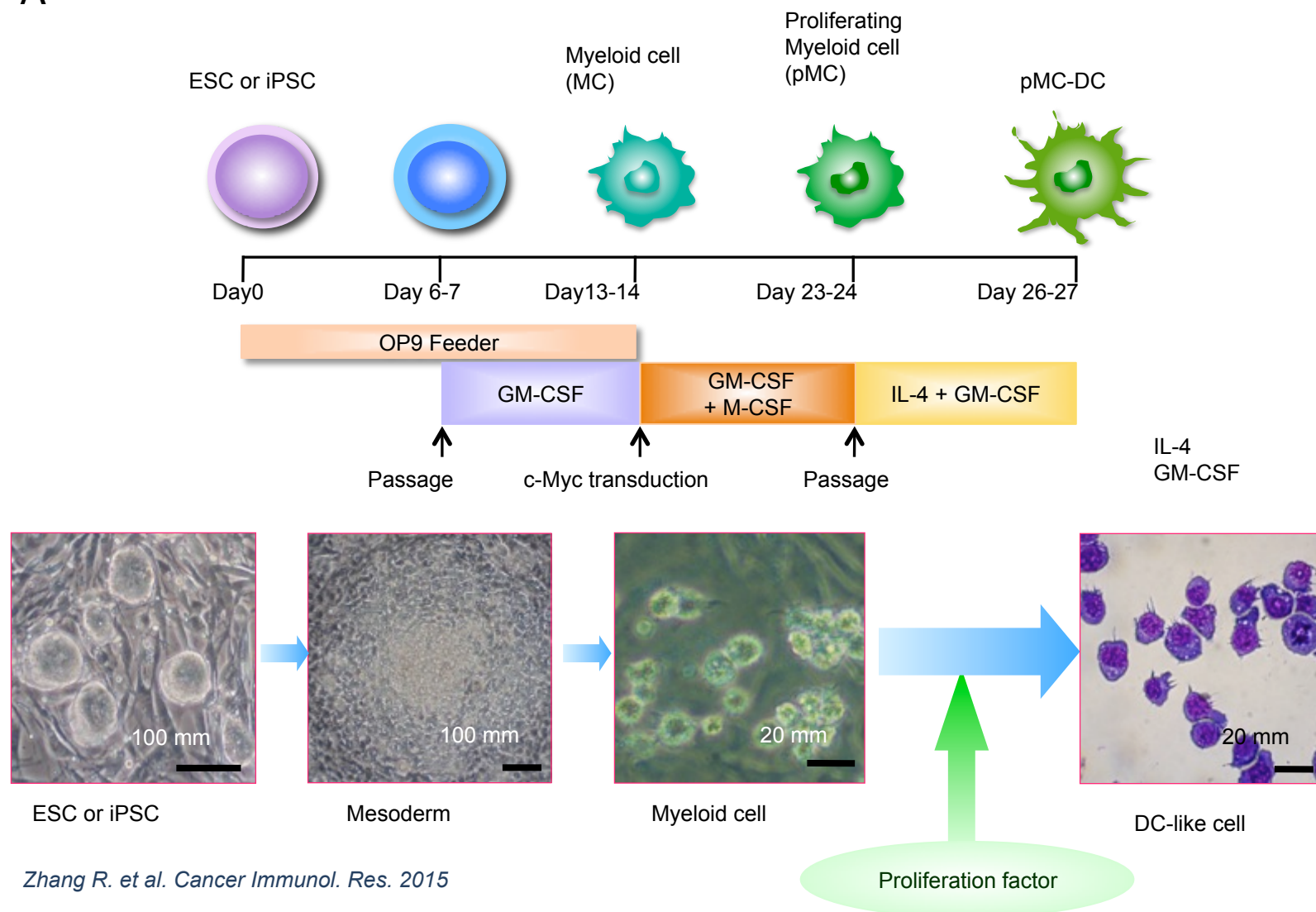
1型インターフェロン産生
ミエロイド細胞



サイトカイン依存性に増殖するミエロイド細胞の構築 ～人工多能性幹細胞から分化誘導～

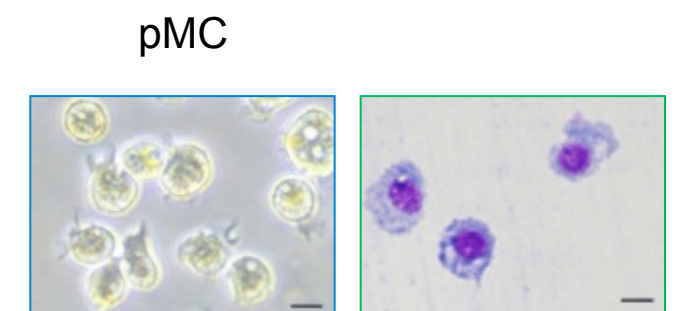
人工多能性幹細胞からミエロイド系細胞への分化誘導法

A

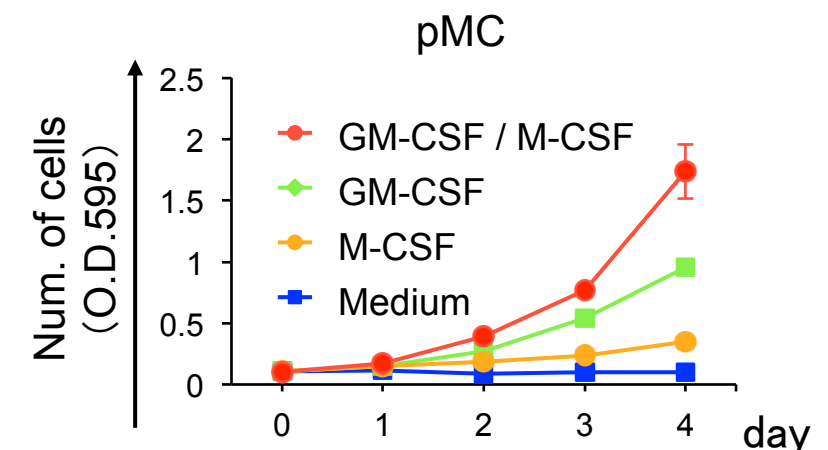


Zhang R. et al. Cancer Immunol. Res. 2015

B



C

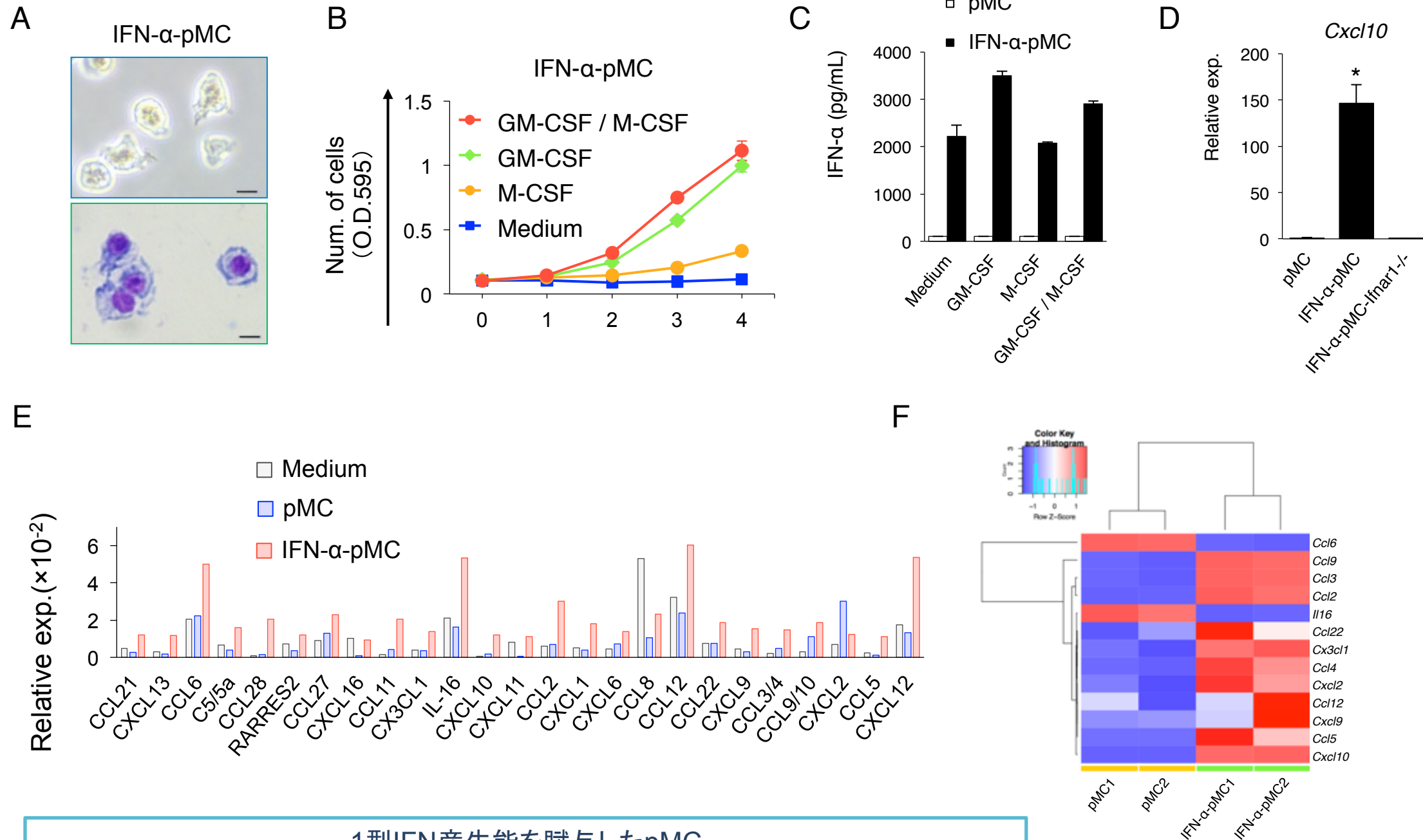


GM-CSF or M-CSF依存性に増殖
操作性・コストパフォーマンスに優れ
大量生産が可能

1型インターフェロン産生能を賦与したミエロイド細胞 ～オートクラインシステムによって免疫細胞の遊走を誘導する液性因子を産生～

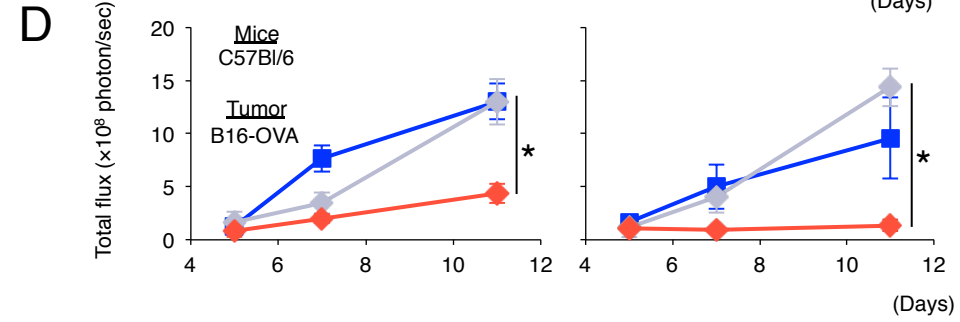
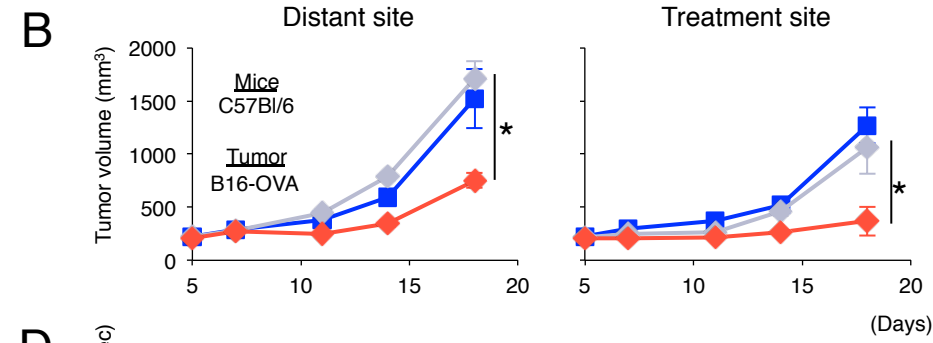
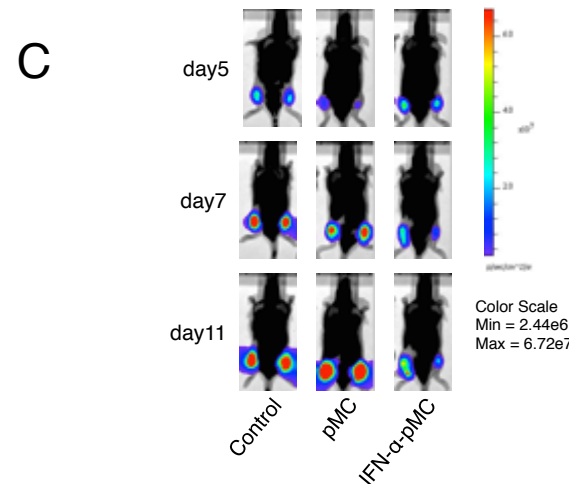
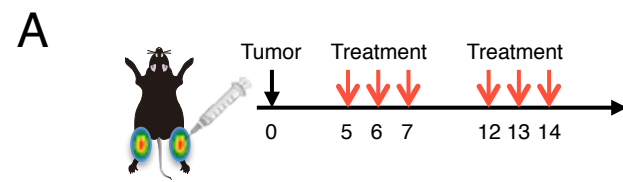
GM-CSF非存在下でも
1型IFNを産生

自己の1型IFN受容体を介したシグナルで
T細胞遊走を誘導する液性因子を産生



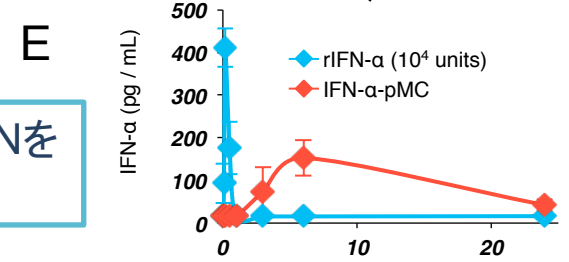
1型IFN産生能を賦与したpMC
単に1型IFNを産生するだけではなく、白血球遊走を誘導する多様な液性因子を産生

投与部位のみならず遠隔部位のがんを制御 ～投与局所に留まりながら低レベルの1型IFNを持続的に産生～

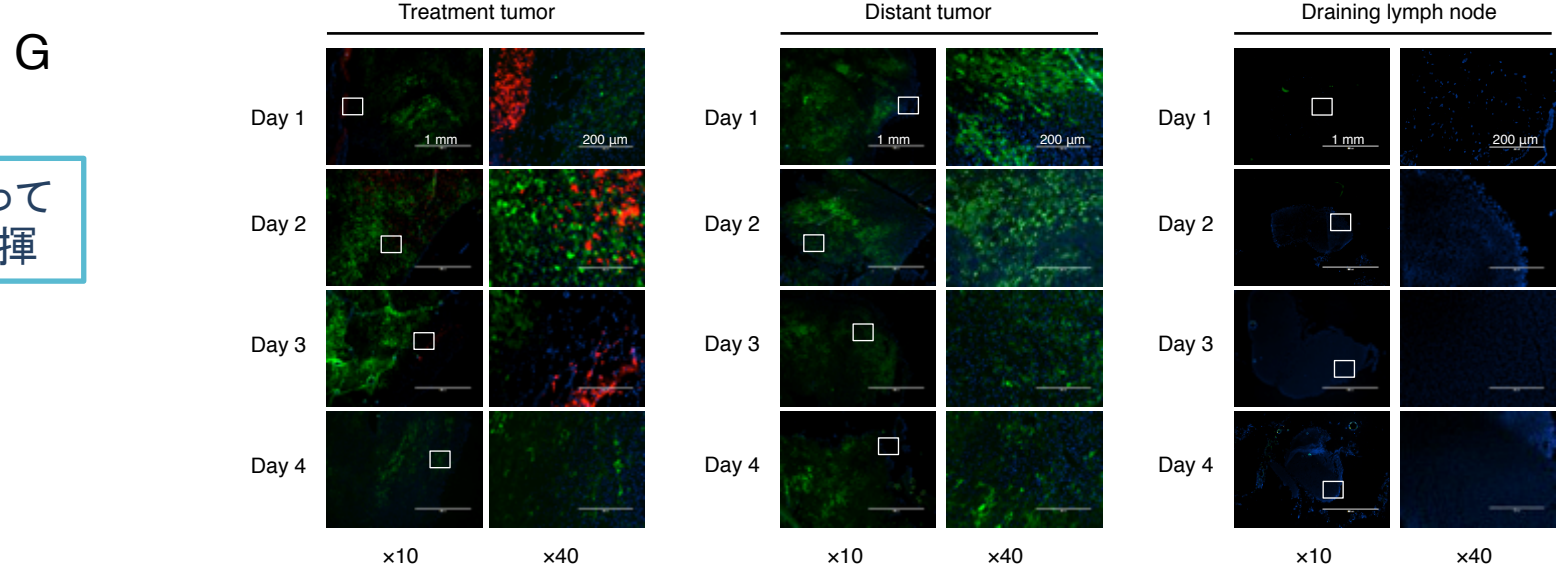
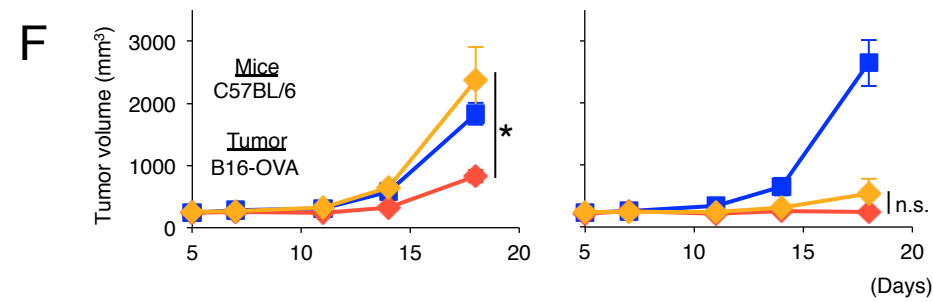


がんの局所に投与すると
遠隔部位のがんまでも制御

リコンビナント1型IFNよりも
優れた効果を発揮する



低レベルの1型IFNを
持続的に産生

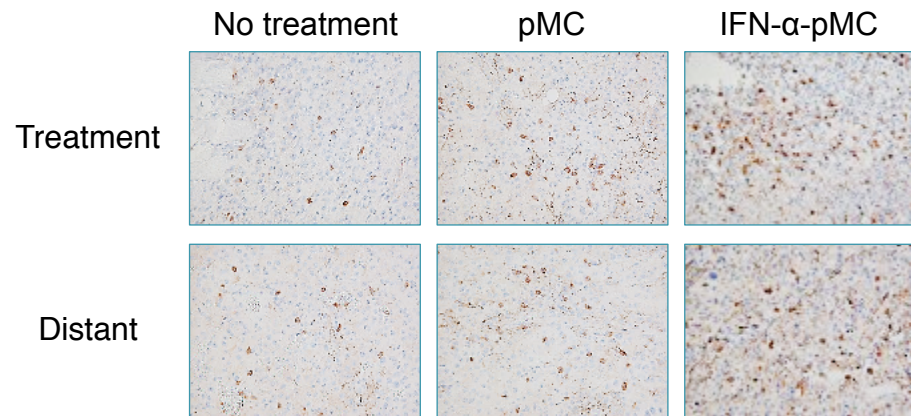


投与局所に留まって
抗腫瘍効果を発揮

投与局所のみならず遠隔部位にT細胞の浸潤を誘導 ～投与部位と遠隔部位に同じTCR遺伝子配列をもつT細胞が存在～

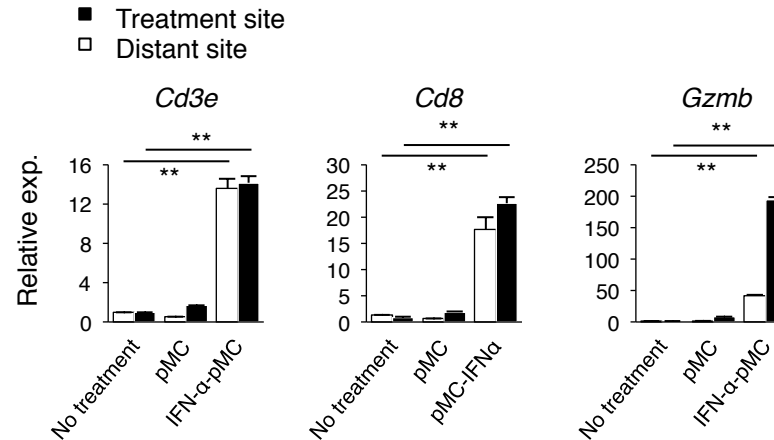
遠隔部位のがんにT細胞浸潤を誘導
＝PD-1/PD-L1阻害療法と相性が良い

A



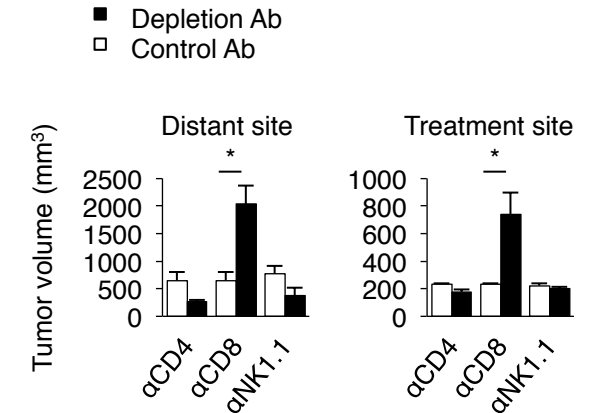
B

細胞傷害分子 *Gzmb* 発現を誘導

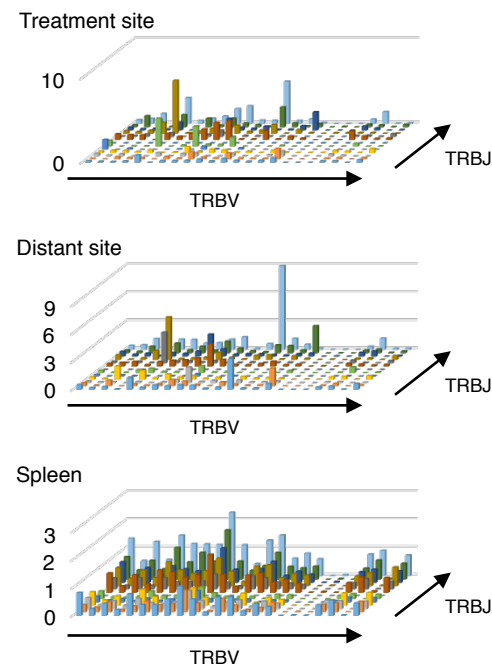


C

CD8+細胞を除去すると
効果が消失＝CD8+T細胞依存性



D



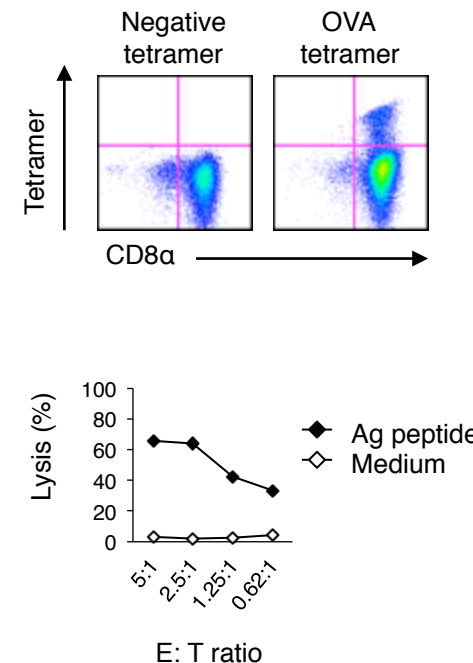
E

投与部位と遠隔部位に
同じTCR遺伝子配列を持つT細胞が存在
＝全身性の免疫応答を惹起

TRB Ranking Top1-50							
Rank	TRBV	TRBJ	CDR3	Reads	Frequency	Left Rank	Spleen Rank
1	TRBV16	TRBJ2-7	CASSLELGGREQYF	2172	3.87	1	-
2	TRBV5	TRBJ2-3	CASSQGLGAETLYF	1740	3.10	-	-
3	TRBV5	TRBJ1-6	CASSQDPHSYNSPLYF	1473	2.63	-	-
4	TRBV5	TRBJ2-7	CASSPPGGKEQYF	1347	2.40	-	-
5	TRBV13-1	TRBJ1-6	CASRGDNSPLYF	1061	1.89	58	-
6	TRBV16	TRBJ2-5	CASSVTVGQDTQYF	1019	1.82	-	-
7	TRBV20	TRBJ2-4	CGARGAENTLYF	1017	1.81	-	-
8	TRBV13-3	TRBJ2-7	CASSLGGYEQYF	905	1.61	32	-
9	TRBV5	TRBJ2-3	CASSPPGGSETLYF	854	1.52	-	-
10	TRBV13-2	TRBJ2-1	CASGDGGNYAEQFF	758	1.35	8	4
11	TRBV20	TRBJ1-2	CGATRGANSDYTF	585	1.04	7	3
12	TRBV1	TRBJ1-5	CTCSRDNQAPLF	570	1.02	-	-
13	TRBV2	TRBJ2-5	CASSQVGPDTQYF	565	1.01	-	-
14	TRBV13-1	TRBJ2-1	CASRDSLAEQFF	562	1.00	46	-
15	TRBV26	TRBJ2-1	CASSLPIDNYAEQFF	416	0.74	-	-
16	TRBV16	TRBJ2-3	CASSLDNRGAETLYF	408	0.73	61	-
17	TRBV4	TRBJ2-3	CASSLGAETLYF	368	0.66	70	-
18	TRBV15	TRBJ1-2	CASSLESSDYTF	361	0.64	36	1
19	TRBV14	TRBJ1-6	CASSFHRDYNPLYF	356	0.64	-	-
20	TRBV5	TRBJ2-5	CASSPPGGEDTQYF	354	0.63	14	-
21	TRBV13-3	TRBJ2-3	CASGQGSATLYF	354	0.63	-	-
22	TRBV20	TRBJ1-3	CGARDNSGNTLYF	301	0.54	83	59
23	TRBV13-2	TRBJ2-2	CASGDVGNTGQLYF	269	0.48	-	-
24	TRBV13-1	TRBJ1-4	CASQGADERLFF	267	0.48	-	-
25	TRBV5	TRBJ2-4	CASSQTQGGSQNTLYF	255	0.45	-	-
26	TRBV2	TRBJ2-7	CASSQEGDNYEQYF	255	0.45	57	-
27	TRBV2	TRBJ2-1	CASSQDTGFYAEQFF	247	0.44	-	-
28	TRBV5	TRBJ2-3	CASSQDYRLGSSAETLYF	241	0.43	-	-
29	TRBV13-3	TRBJ2-1	CASSGQGNAYEQFF	238	0.42	97	-
30	TRBV19	TRBJ2-4	CASSRTGGSQNTLYF	236	0.42	-	-

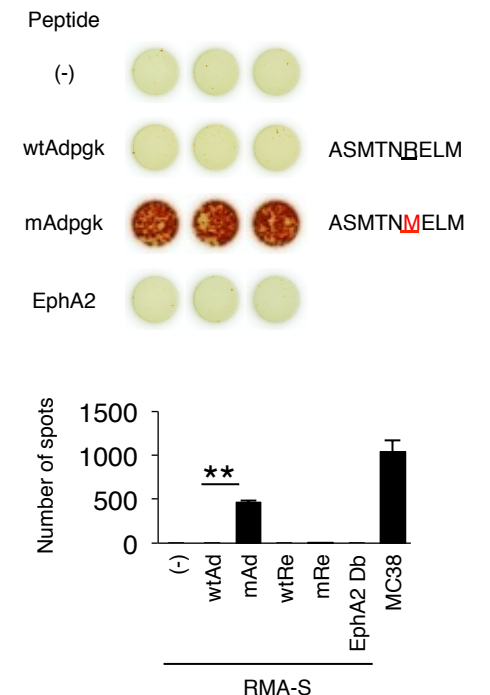
F

がんを特異的に傷害する
T細胞が存在



G

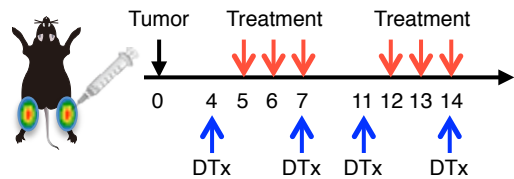
ネオアンチゲン反応性
T細胞応答を誘導



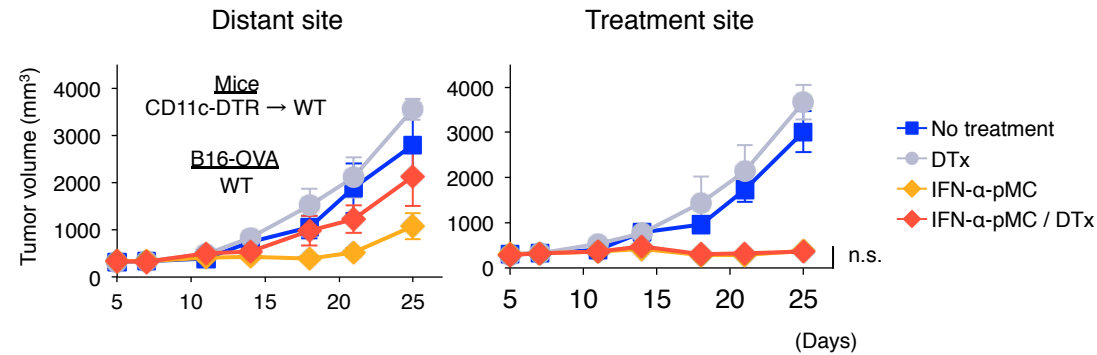
所属リンパ節に存在するクロスプレゼンテーションDCの活性化を誘導 ～宿主免疫系の活性化を誘導して全身性の抗腫瘍効果を発揮～

DTxで樹状細胞(DC)を除去すると遠隔部位の抗腫瘍効果が低下
＝DCが重要な役割を果たす

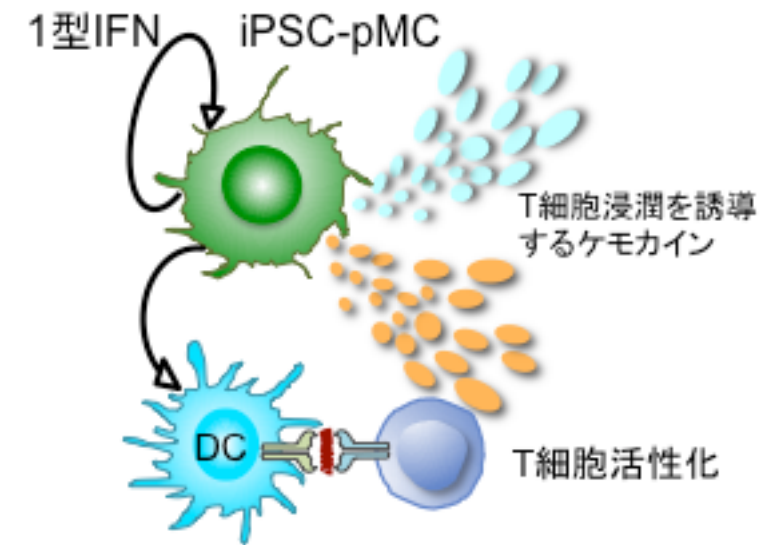
A



B



E

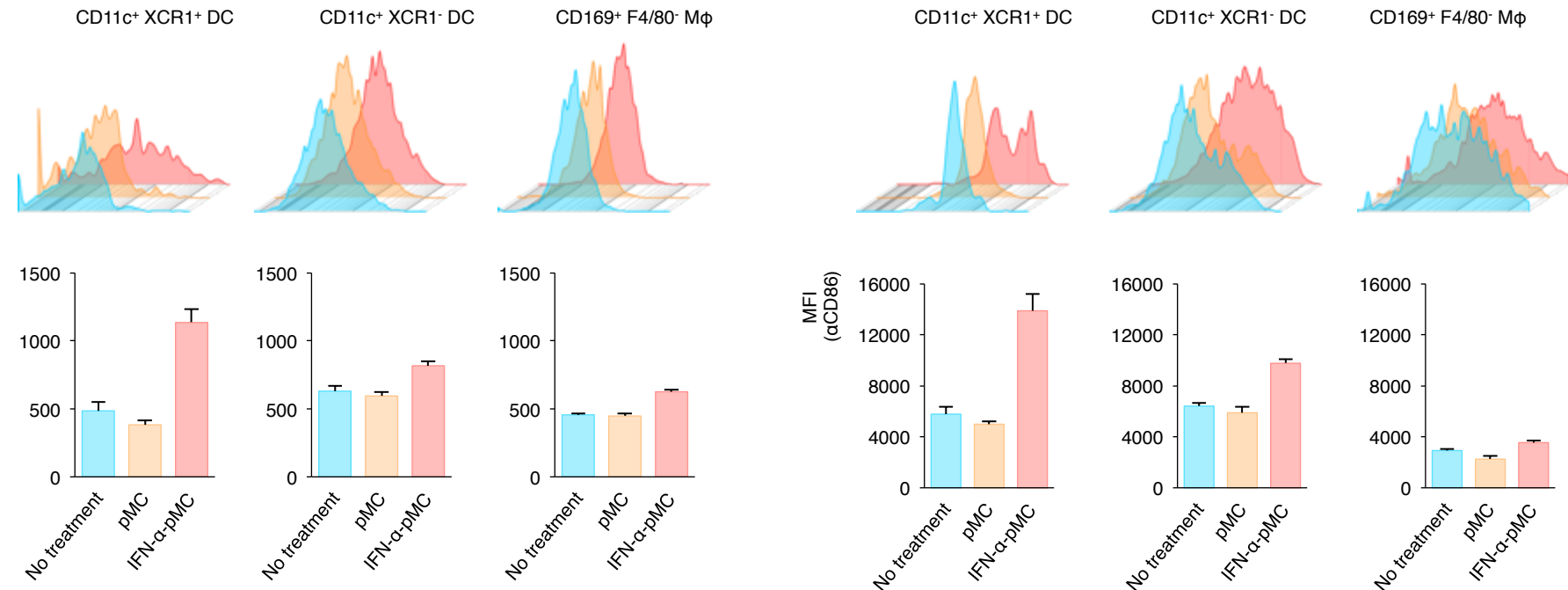


C

樹状細胞(DC)による
がん抗原の抗原提示が上昇
＝がん特異的T細胞を活性化

D

樹状細胞(DC)の活性化を誘導
＝がん特異的T細胞活性化を促進



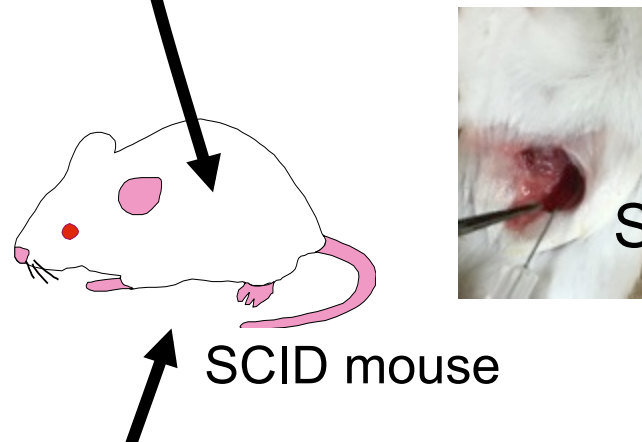
1型IFN産生ミエロイド細胞:
宿主免疫系に作用して
がん特異的な
T細胞応答を惹起

ヒト人工多能性幹細胞由来ミエロイド細胞(ゼノグラフトモデル)

～がん組織に遊走・浸潤して持続的な抗腫瘍効果を発揮～



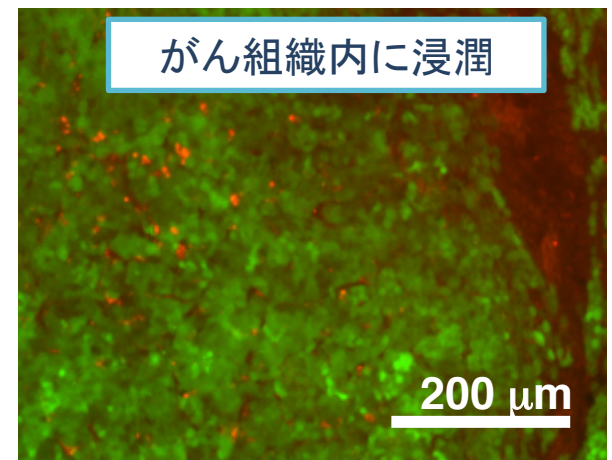
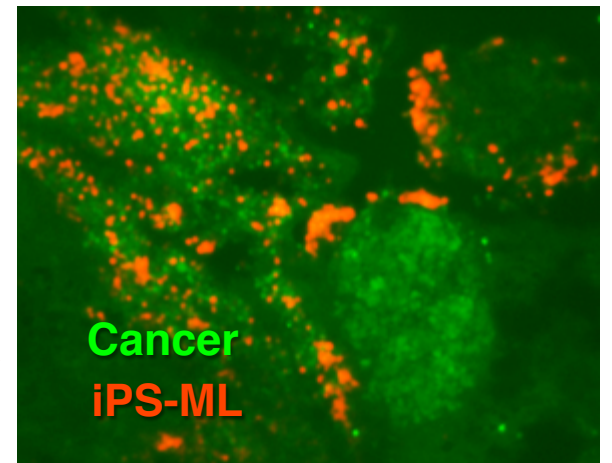
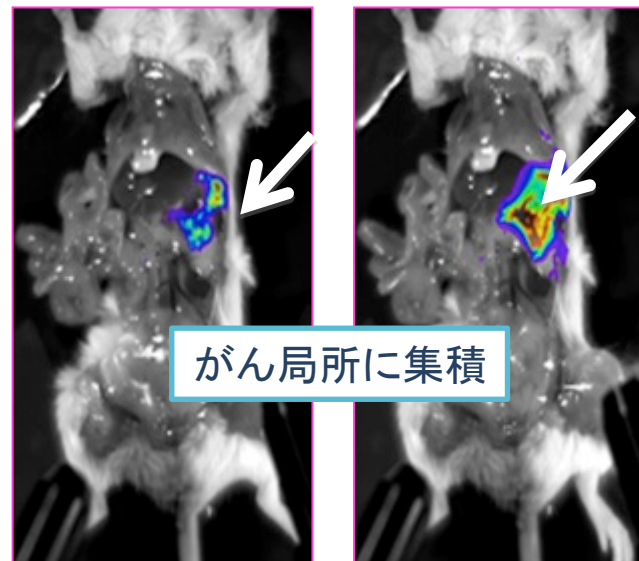
腹腔内投与(腹膜播種モデル)
あるいは
脾臓内投与(肝転移モデル)



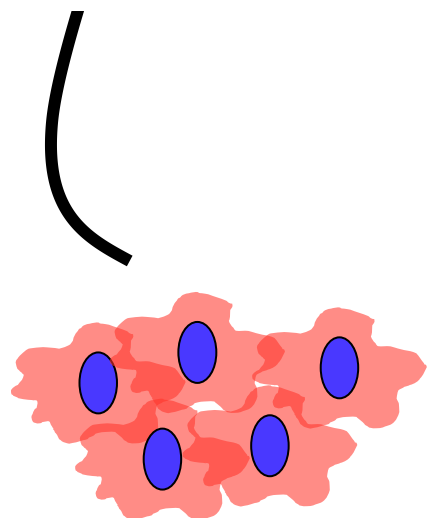
Spleen

腹膜播種モデル

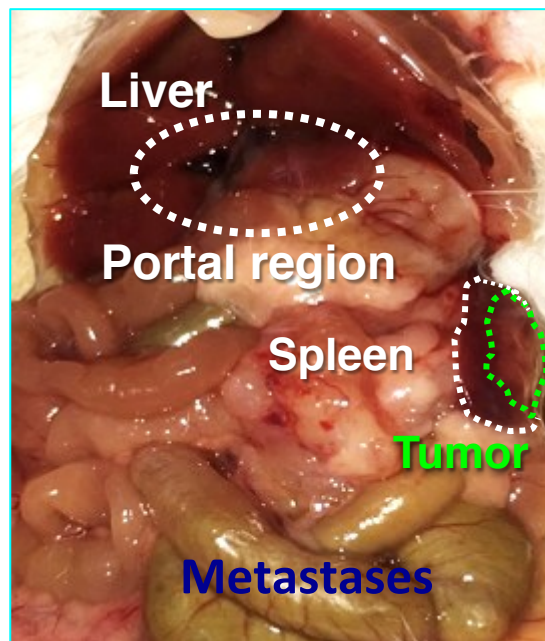
NUGC-4(GFP) iPS-ML(PKH-26)



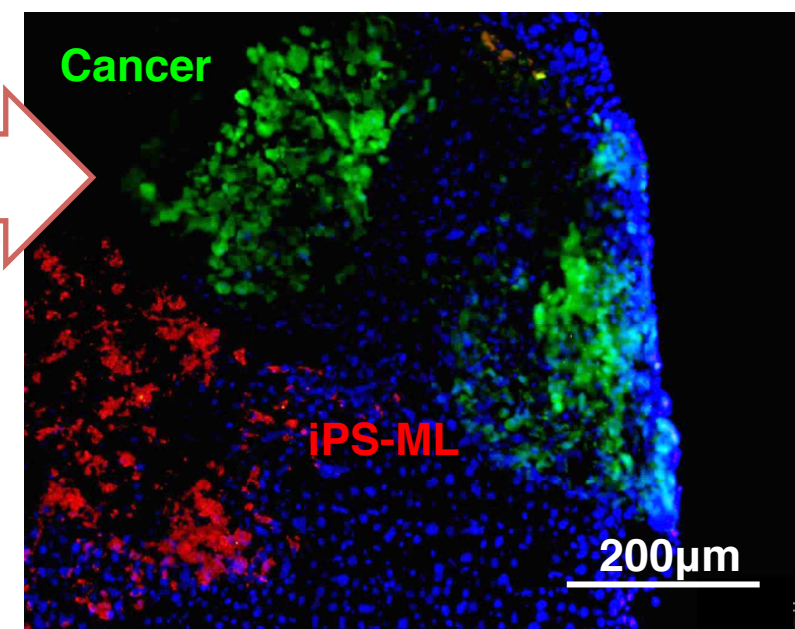
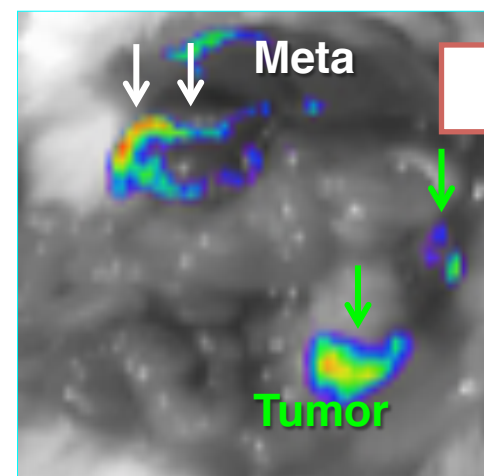
赤色蛍光色(PKH26)標識
iPS-MLを腹腔内投与



肝転移モデル

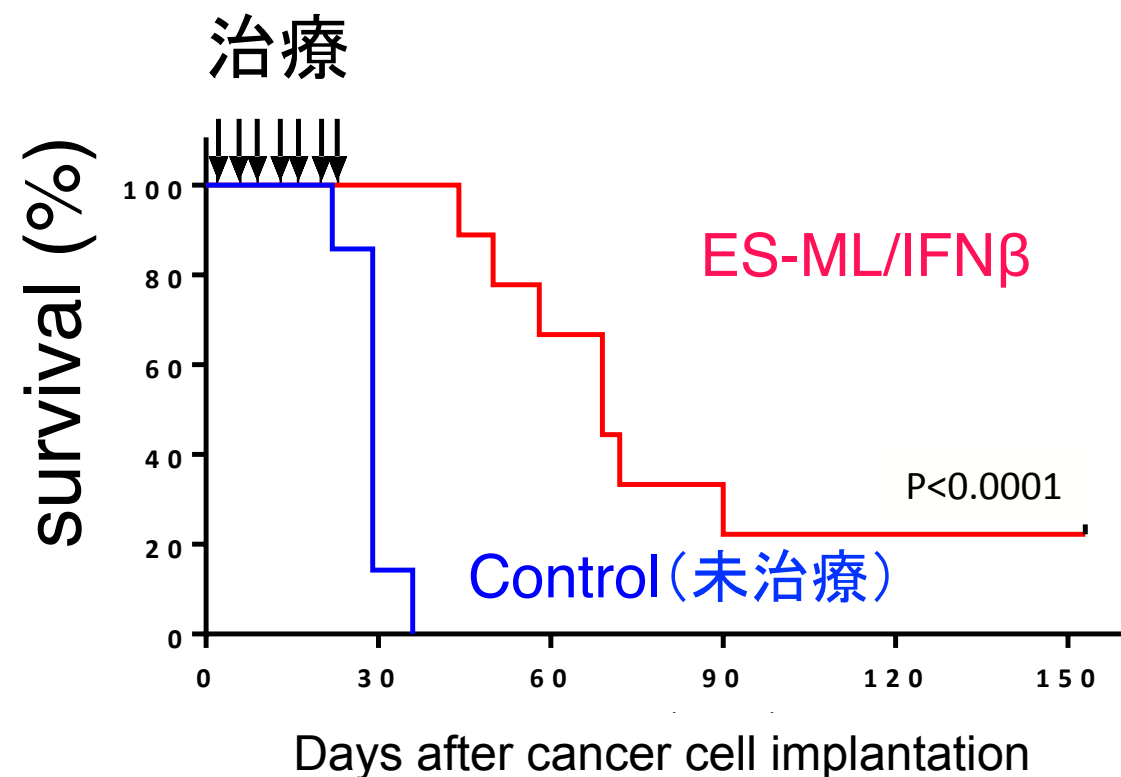
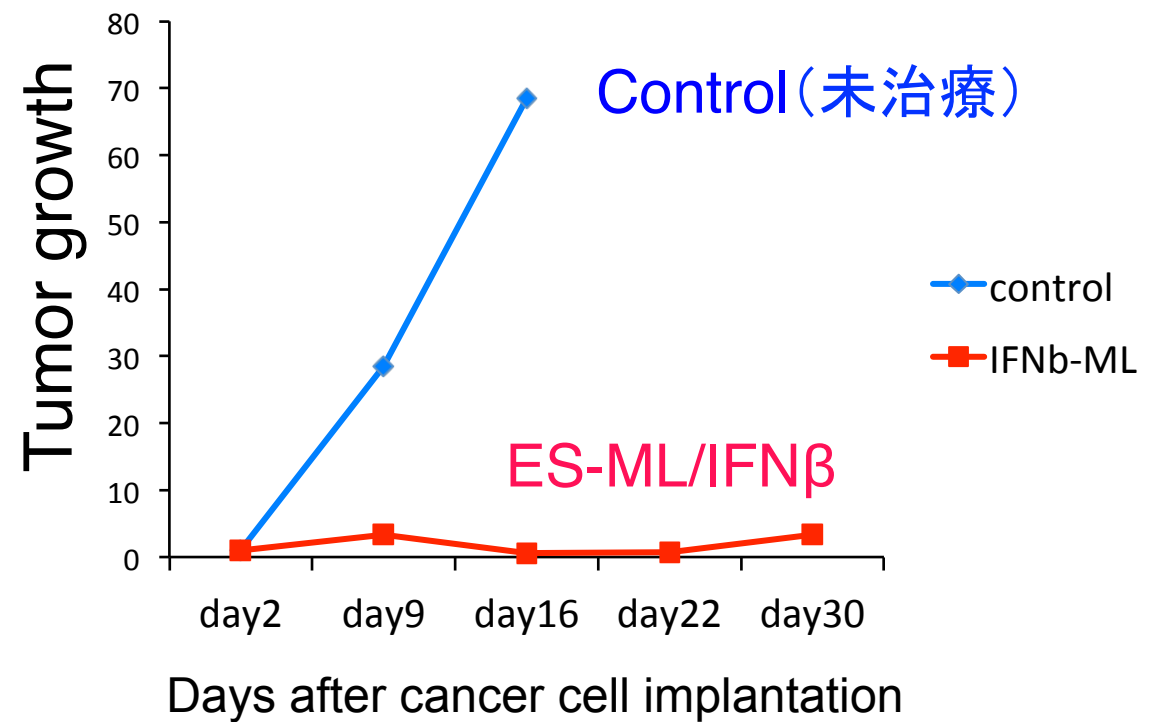
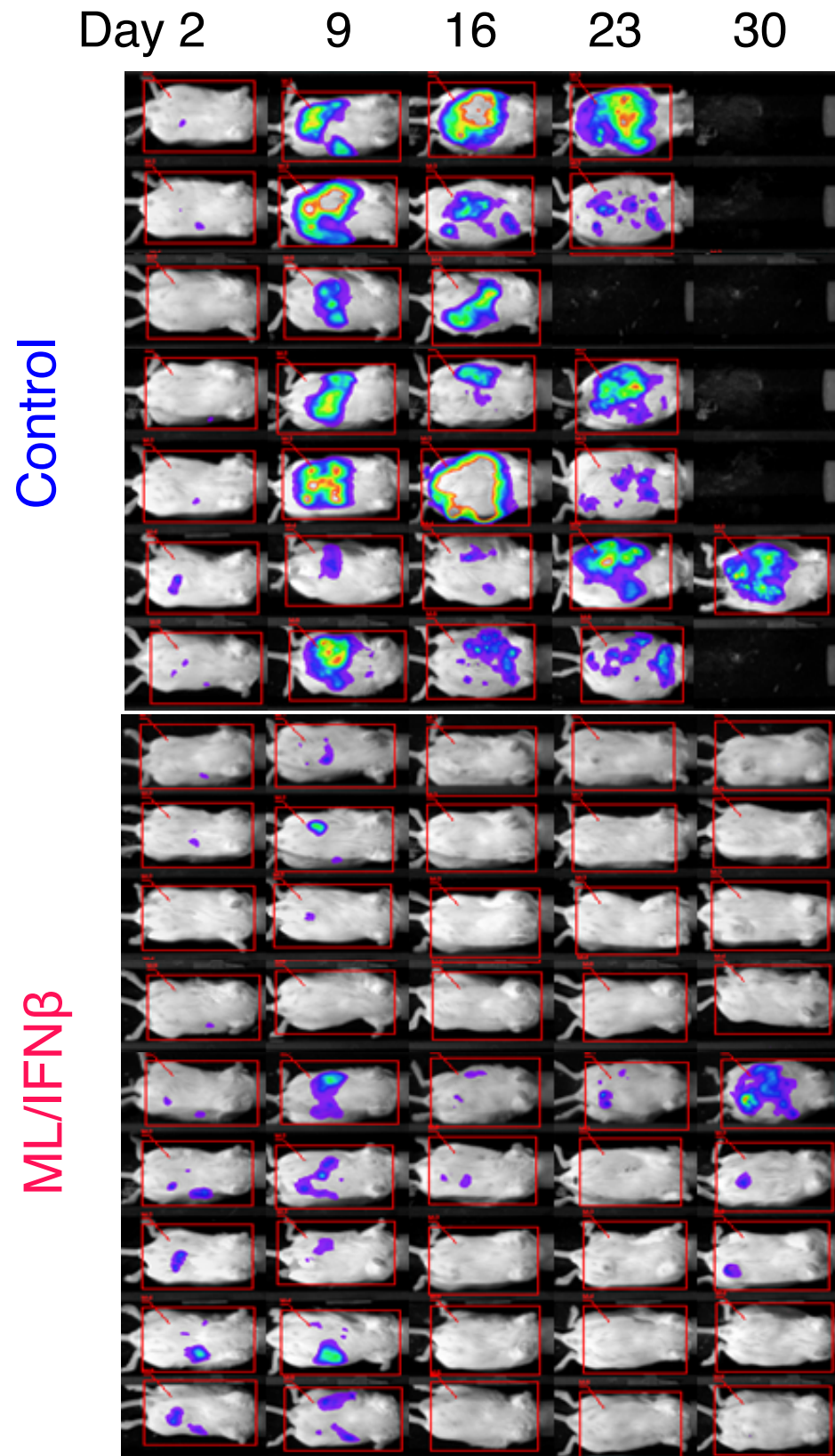


MKN45

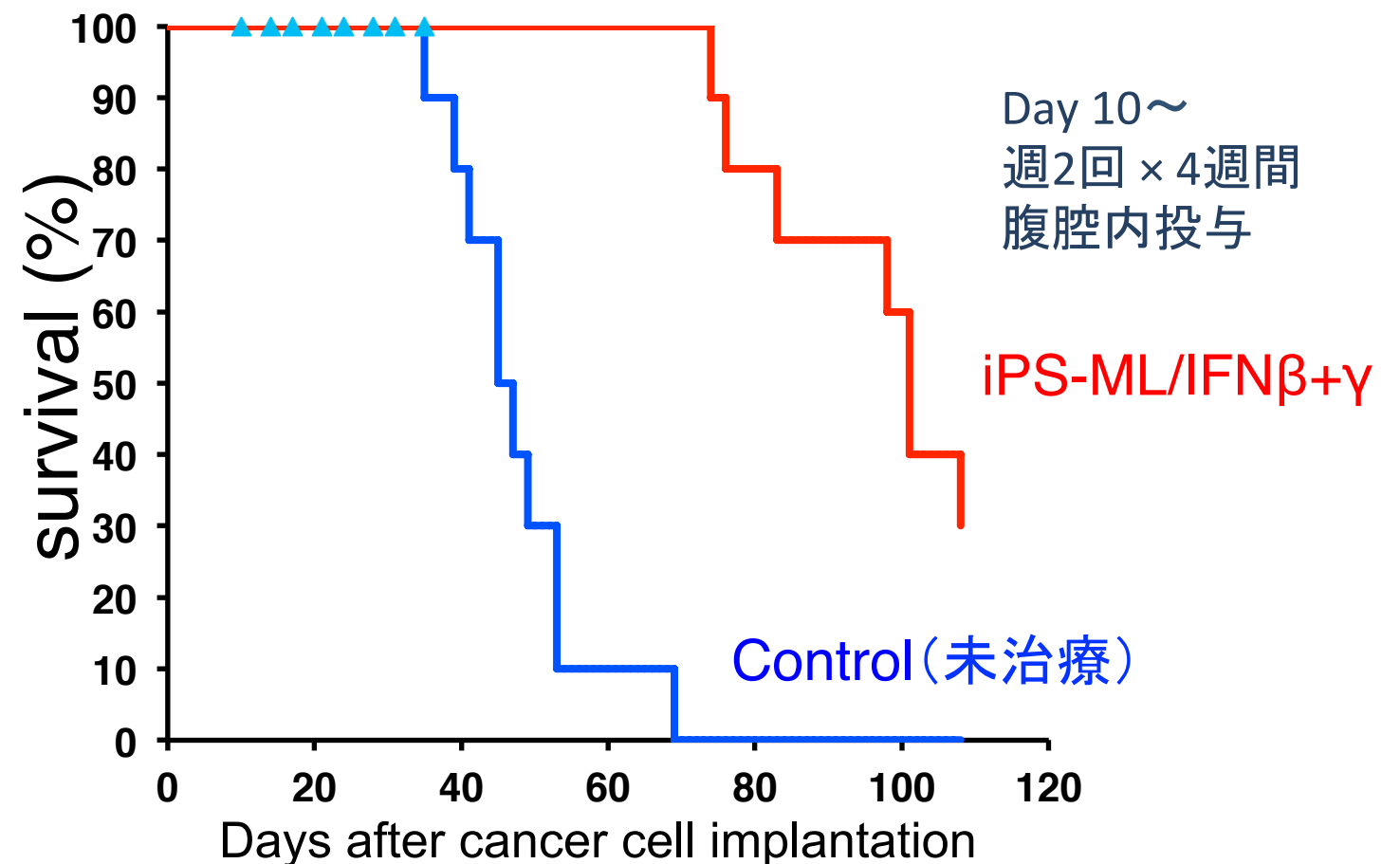
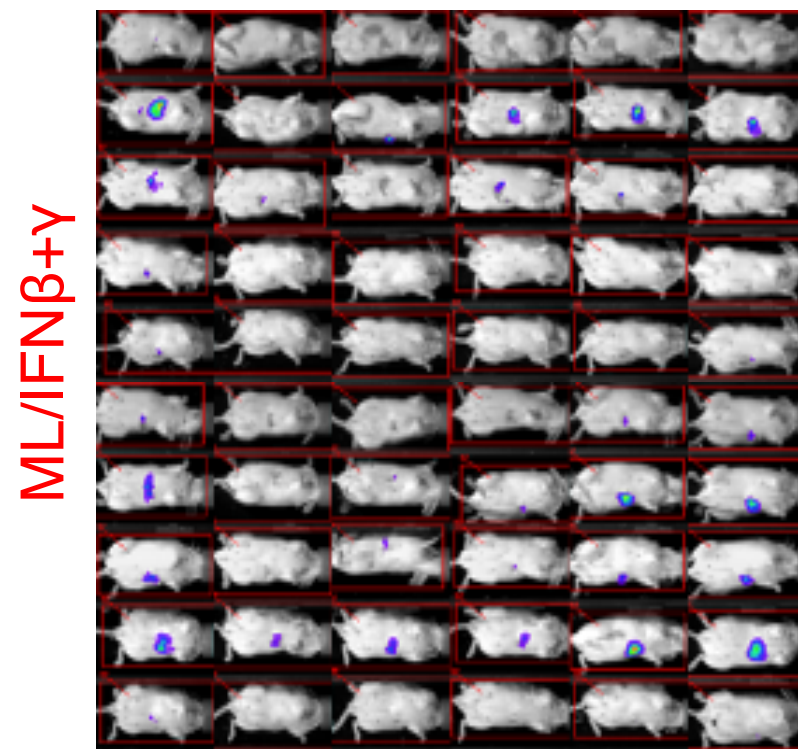
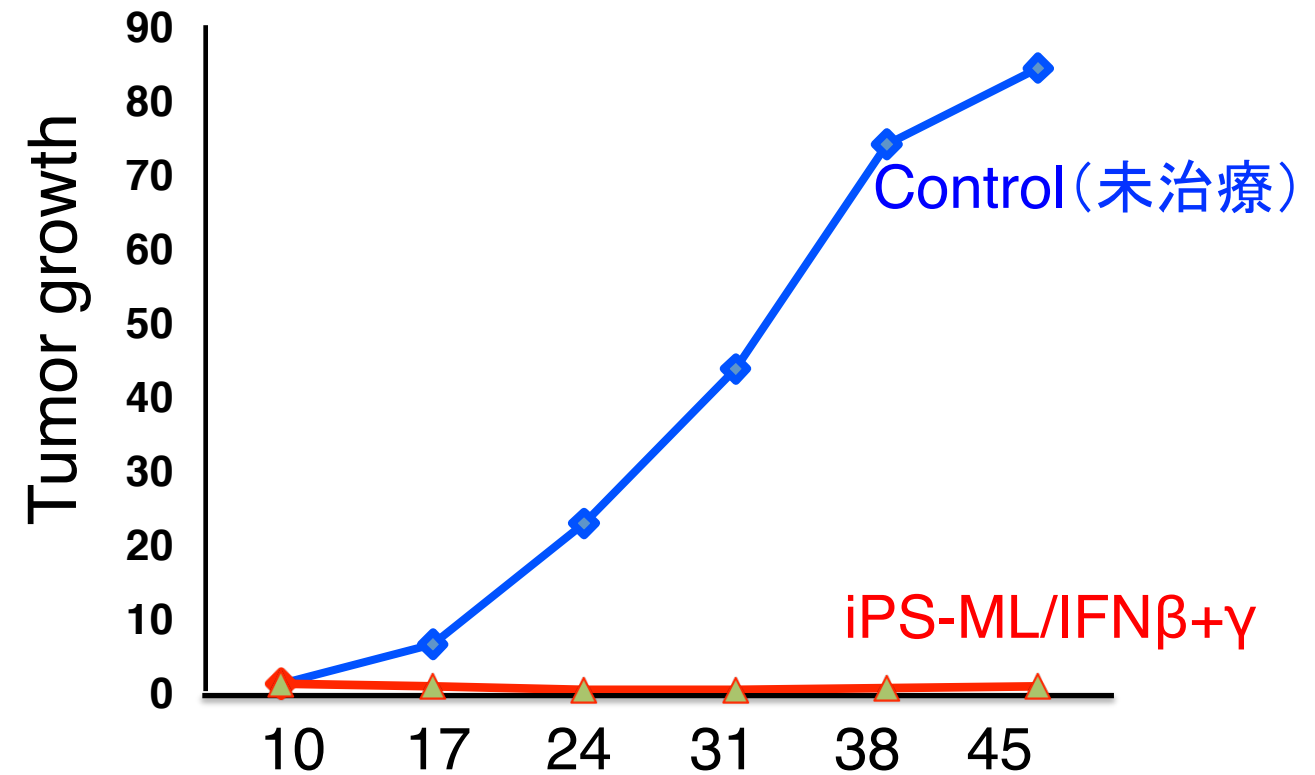
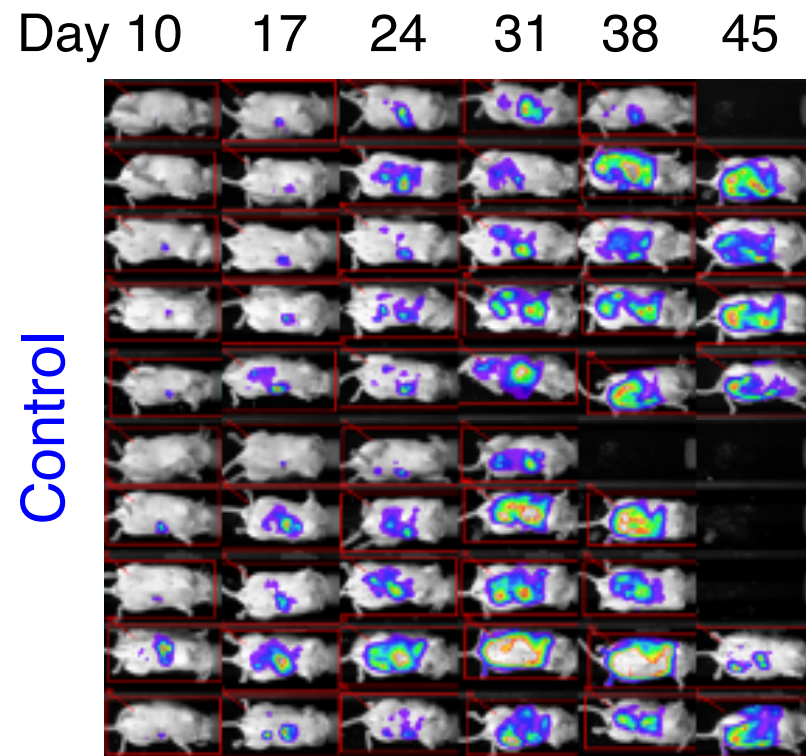


マウス胚性幹細胞由来1型IFN産生ミエロイド細胞

～大腸がんの腹膜播種を抑制～



ヒトiPSC由来1/2型IFN産生ミエロイド細胞・肝細胞がんゼノグラフトモデル ～1型IFNと2型IFNの併用で抗腫瘍効果が増強～

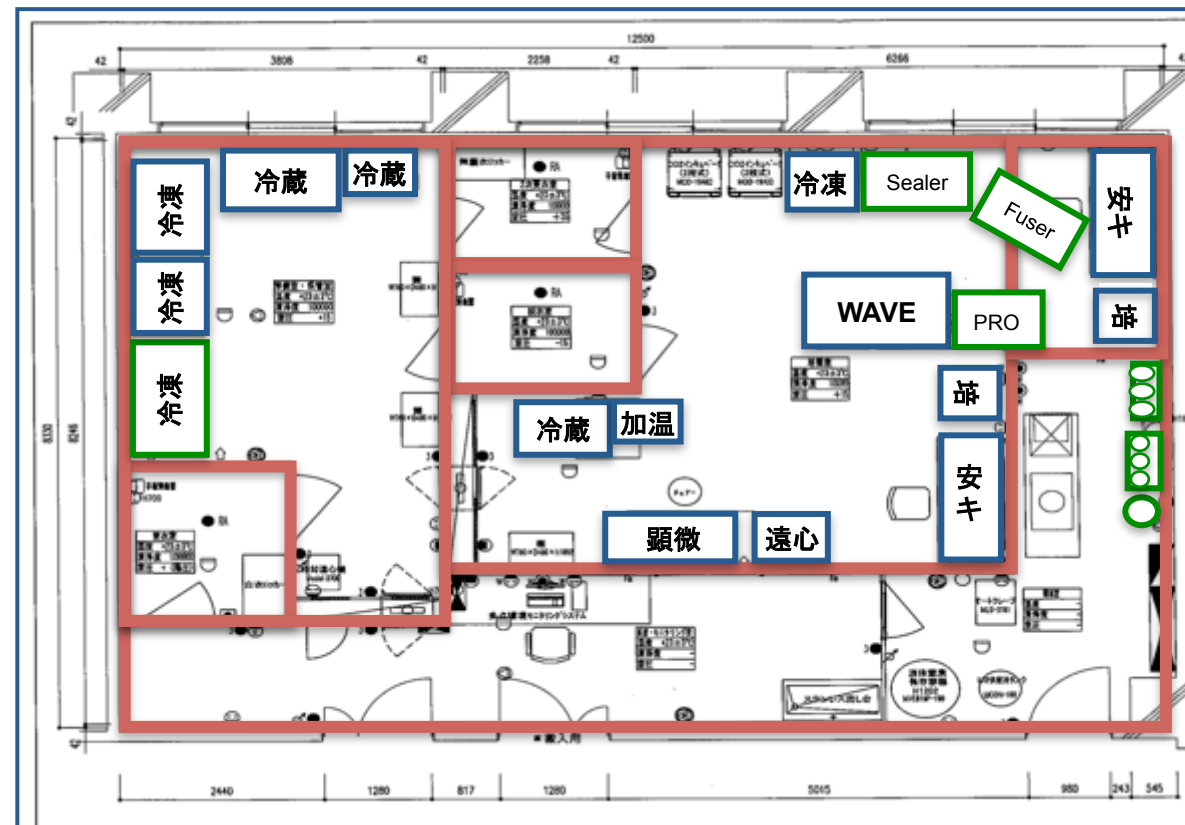


SK-Hep-1 > SCID

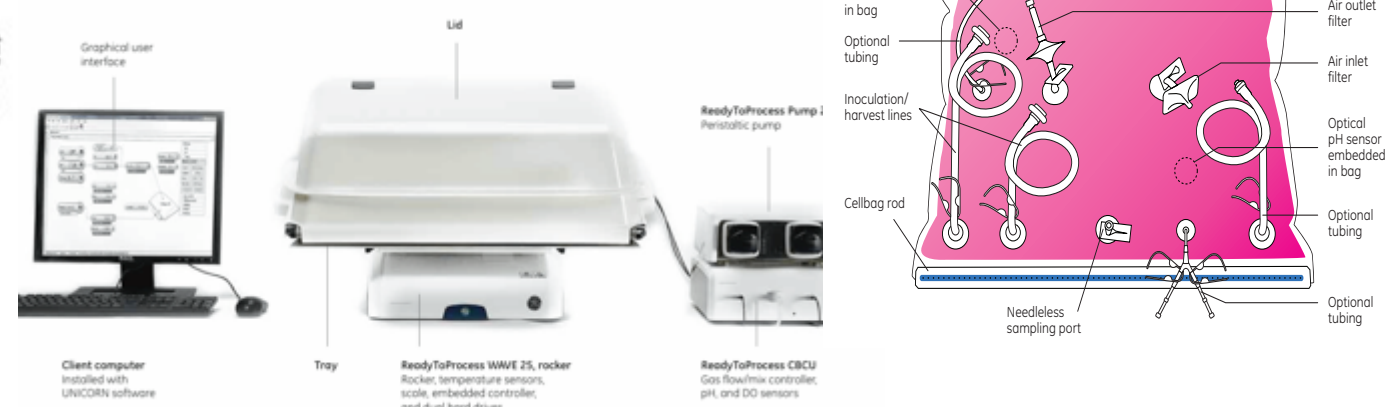
ヒトiPSC由来1/2型IFN産生ミエロイド細胞 治験実施の為の細胞製剤製造システム

Cell Processing Center
(熊本大学生命科学研究部 総合研究棟 8F)

治験製品製造工程概要

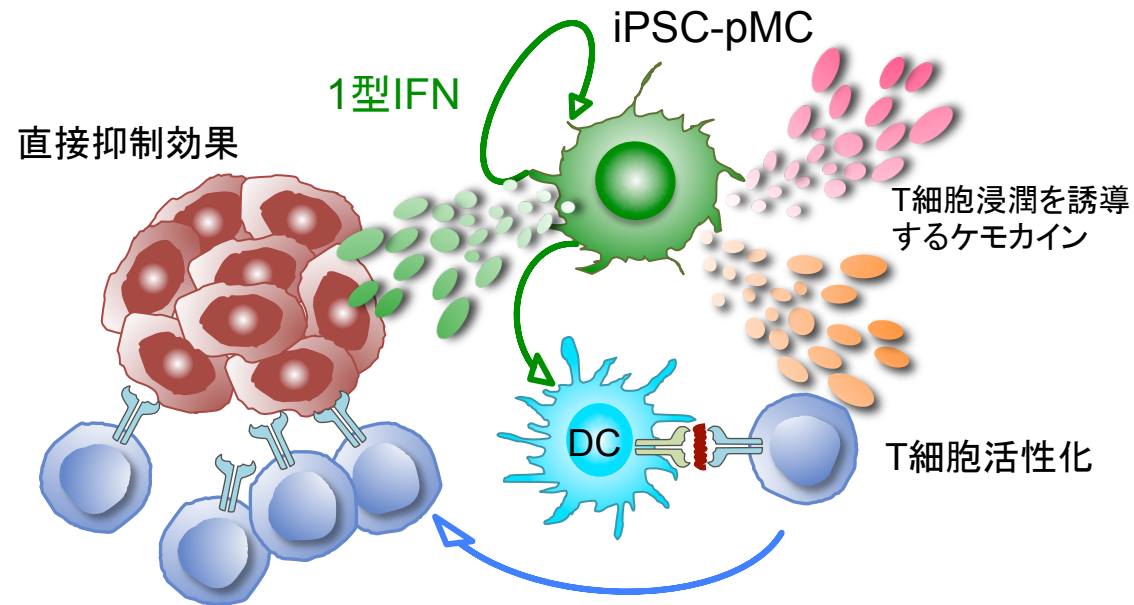


閉鎖式細胞 プロセッシング装置



閉鎖式自動細胞培養装置 WAVE-25

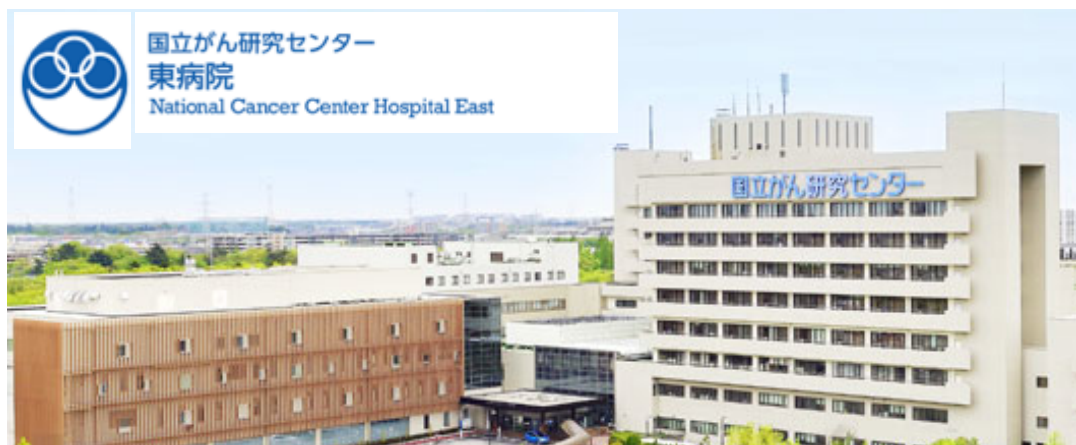
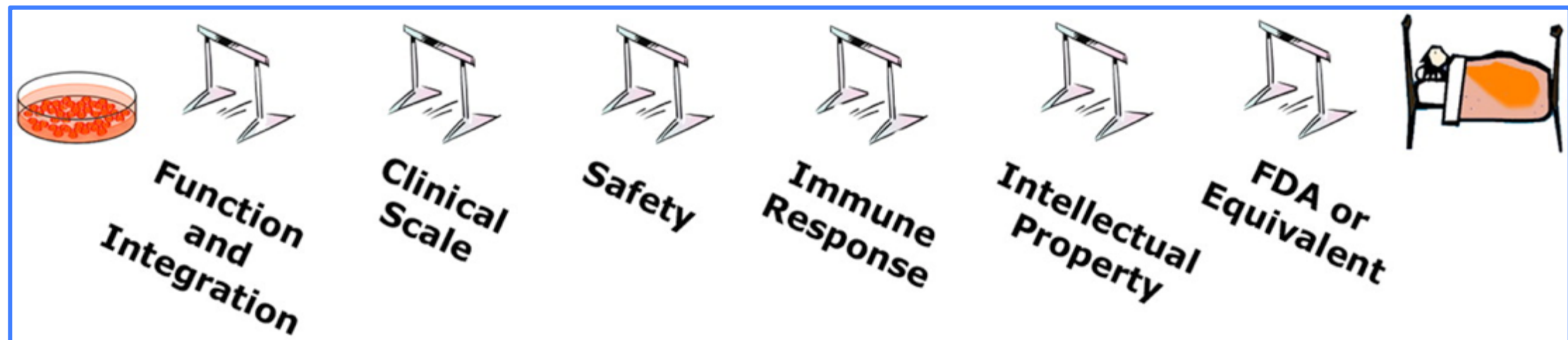
人工多能性幹細胞に由来する 1型IFN産生ミエロイド細胞



- ✧ CAR-T細胞療法、TCR遺伝子導入T細胞療法とは全く異なる機序を用いて、がんの排除を誘導する。
- ✧ がん抗原の同定を必要とせず、がん特異的T細胞の活性化を誘導できる。
- ✧ 免疫チェックポイント阻害剤との併用により優れた抗腫瘍効果を発揮する。
(メラノーマ・乳がん・大腸がん)
- ✧ IFN産生能を賦与したヒトiPSC由来ミエロイド細胞は、ゼノグラフトモデルにおいて胃がん腹膜播種、転移性肝臓がんを抑制する。

- ✓ In vivo POCを取得(済)
- ✓ ヒト人工多能性幹細胞由来・1型/2型IFN産生ミエロイド細胞を構築(済)
- ✓ ゼノグラフトモデルにおける効果証明(済)
- ✓ 国内特許取得(済), 米国特許申請中
- ✓ PMDA薬事相談進行中
- () 非臨床試験 及び 治験フェーズIパートナーのマッチングへ
原発性・転移性肝がん/胃がん/大腸がん/膵臓がん/乳がん/メラノーマ他

ヒトiPSC由来ミエロイド細胞を用いたがん治療



臨床試験実施予定機関

国立がん研究センター・東病院(病院長 大津 敦)

問合せ・連絡先

- 国立がん研究センター・先端医療開発センター・免疫療法開発分野
ユニット長 植村靖史 E-mail: yuemura@east.ncc.go.jp
- 熊本大学大学院・生命科学研究部・免疫識別学講座
准教授 千住 寛
E-mail: senjusat@gpo.kumamoto-u.ac.jp