

他家再生キラーT細胞の量産技術の開発

Development of a method for mass-production of regenerated cytotoxic T lymphocytes for the use of allogeneic transfusion

医療分野研究成果展開事業 / 産学連携医療イノベーション創出プログラム (AMED・ACT-MS)



開発者

課題リーダー：京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授 河本 宏

セットアップ企業：レグセル株式会社 取締役 半田 恭彦

研究概要・成果要旨

細胞傷害性T細胞（キラーT細胞）はがん治療に有効であるが、体外で増幅する過程で疲弊してしまう事が多いという問題点があった（図1）。その問題に対して我々は「T細胞レセプター遺伝子を導入したiPS細胞からT細胞を再生する」という方法（TCR-iPS法）により、がん抗原特異的なキラーT細胞を量産し、患者に投与するという戦略を進めてきた（図2）。本研究では（i）ゼノフリー培養法と大量培養法の確立、（ii）TCRノックイン法の確立、（iii）臨床に近い条件での安全性/有効性の評価、の3点に取組むことを目的とした。（i）については、研究期間（2017-2018年度）内にHLAホモ iPS細胞株に臨床試験で使用されたことのあるTCRを導入した細胞からゼノフリー培養法でT細胞を作製することに成功した。（ii）については、目標通りに開発に成功し（図3）、2018年7月に特許出願するに至った。（iii）については、臨床試験を想定した再生キラーT細胞のin vivoモデル（免疫不全マウスを用いたゼノグラフトモデル）で有効性と安全性を確認する事ができた。

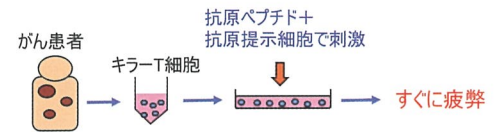


図1. がん抗原を攻撃できるキラーT細胞を増幅するのは難しかった

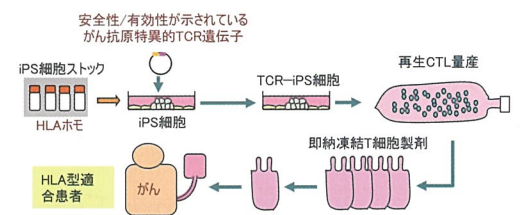


図2.TCR-iPS細胞法で再生したキラーT細胞を即納型T細胞製剤として用いる戦略

用途・適応症

本研究で開発した方法は、TCR遺伝子やCAR遺伝子を導入したT細胞を用いる養子免疫療法に広く使えりと期待される。例えばNY-ESO1抗原を標的としたTCR遺伝子導入T細胞療法は、滑膜肉腫や多発性骨髄腫に有効であることが示されている。またCD19を標的としたCAR-T療法はB細胞性の白血病や悪性リンパ腫に劇的な効果を示し、日本でも承認されている。これらの治療法は現在は自家T細胞を使う方法しか行われていないので、高価である、時間がかかるなどの問題があったが、本研究の成果として提供される他家移植用の細胞は、これらと同等の治療法を安価で迅速に提供する手段として応用することができる。

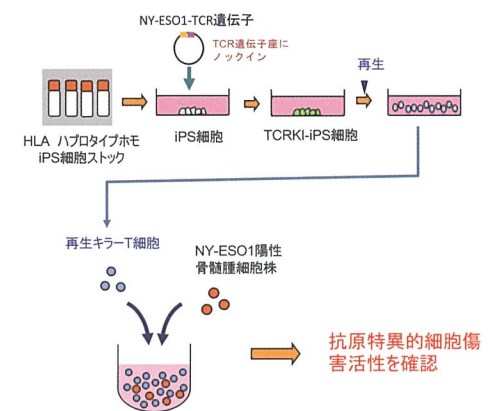


図3. 本研究の成果：TCR遺伝子座に外来TCR遺伝子をノックインしたiPS細胞から再生したキラーT細胞は抗原特異的に標的細胞を殺傷した

開発技術の特徴・優位性

現在行われているTCR遺伝子やCAR遺伝子を導入したT細胞を用いる養子免疫療法は、患者から採取したT細胞に遺伝子改変を加えて体内に戻すという方法が用いられている。この方法では高価、時間がかかる、患者のT細胞の質に依存するなどの問題があった。本研究が提案する方法は他家移植として使える系であり、特定のがん抗原を標的とする再生キラーT細胞を量産して凍結保存しておけば、必要な時に解凍してすぐに使える。すなわち、安価で迅速に汎用性T細胞製剤を提供できるようになる。

現在の研究開発ステージ、今後の展開

- **現在のステージ:**
基盤技術開発、非臨床試験
- **今後のステージ:**
治験実施プロトコル作成・治験実施 (2022 年～)

ステータス、他機関との連携

- レグセルからの実施許諾、河本研あるいはレグセルとの共同開発研究、レグセルへの出資などの相談可能。
- 共同研究契約をベースに T-iPS 細胞 / TCR-iPS 細胞の提供、細胞分化誘導技術の教授可能。

英文研究概要 (Abstract)

Whereas cytotoxic T lymphocytes (CTLs) have been shown to be effective in cancer immunotherapy, the strategy to expand CTLs ex vivo has faced difficulty in that CTLs easily get exhausted during in vitro expansion culture. To address this issue, we have developed a strategy by which CTLs can be mass-produced by regenerating them from iPS cells transduced with exogenous T cell receptor gene (TCR-iPSC method). To promote this strategy towards clinical application, the present study has proposed the following three aims: (i) development of xeno-free culture method, (ii) development of TCR-knock-in method, (iii) testing safety and efficacy of regenerated CTLs in settings close to clinical ones. For the aim (i), by the end of the study period (2017-2018) we have succeeded in regenerating CTLs in xeno-free condition from HLA-homo iPSCs transduced with TCR gene that had been clinically tested. For the aim (ii), we have succeeded in developing such a method, and have filed a patent for it in July 2018, which has been PCT-applied in July 2019 by adding some new data. For the aim (iii), we have examined and confirmed safety and efficacy of our regenerated CTLs by using a novel xenograft model of cancer, including acute myeloid leukemia, multiple myeloma, and renal cell carcinoma.

連絡先 (研究機関)

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
河本 宏 教授
kawamoto@infront.kyoto-u.ac.jp
Tel: 075-751-3818

連絡先 (企業)

レグセル株式会社
半田 恭彦 取締役
yasuhiko.handa@regcell.jp
Tel: 075-354-5251

※研究実施機関がAMEDに提出した情報を元に作成しました。