

がん治療用抗原提示細胞プラットフォームの 非臨床試験パッケージ策定研究

C POT # 21-PreF-02

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



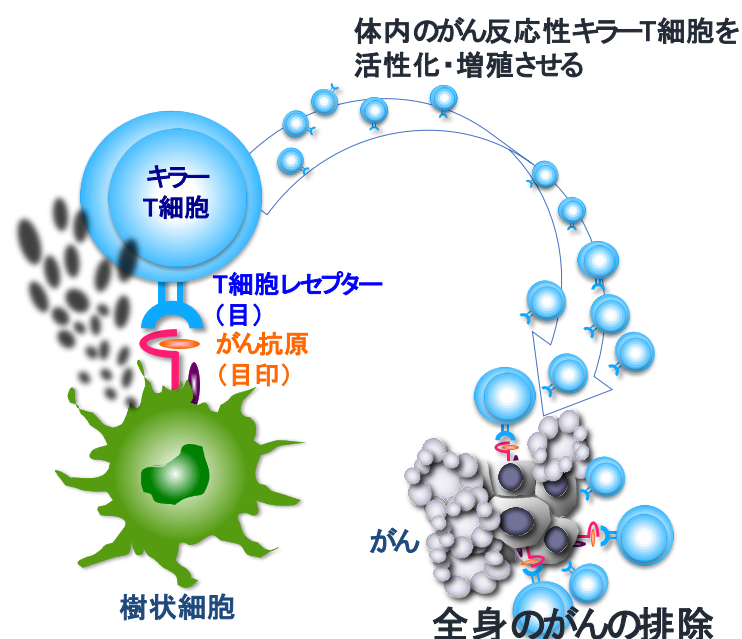
研究概要

Key Words: # iPS細胞, # 免疫応答, # 免疫チェックポイント阻害剤抵抗性,
樹状細胞, # ユニバーサル型, # 規格化, # 大量生産, # 低コスト化

【研究背景】

樹状細胞 (DC) は、免疫応答を促進する為のアクセラトとなる分子を多数発現し、T細胞を刺激するのが最も得意な細胞である。このDCにがん抗原を負荷して投与する細胞療法は優れた効果が期待できる治療法の1つである。

しかしながら、患者採血により充分量のDC前駆細胞が得られないこと、品質不安定性に起因して、安定した効果が得られていないのが現状であり、自家DCに代わる新たな細胞製剤の開発が期待されている。



【研究開発内容】

他家iPS細胞からサイトカイン依存性に増殖可能であり、自家DCよりも優れた臨床効果を発揮するDC様抗原提示細胞を構築した。

本システムのメリットを以下に示す。

1. 他家iPS細胞由来
2. 機能的に安定 (品質安定性)
3. ユニバーサル化による汎用性 (不要なHLAの破壊)
4. 大量生産 (製剤化) を実現 (最終製品で増殖可能)
5. 低コスト化 (ロット製造が可能)
6. 遺伝子改変操作による有効性の向上

少量のiPS細胞から
分化誘導スタートが可能

構築した抗原提示細胞の段階
(サイトカイン依存性に増殖)

iPS細胞の時点で拡大培養を
必要としない

他家投与を基本とする製剤化
(規格化・ロット製造が可能)

一旦構築すれば1ロット30日間で
1千万回投与分が提供可能
(コストパフォーマンスが優れる)

1. 分化誘導に要する操作性の問題を克服
2. 大量のiPS細胞を分化誘導するための原材料コストを抑える。

新規性・優位性

1. iPS細胞から分化誘導したミエロイド系細胞に3つの遺伝子を導入することにより、サイトカインを用いて増殖制御が可能なDC様の抗原提示細胞を構築した。
2. DC分化誘導・成熟過程など煩雑な操作を必要とせず、機能的に安定したDC様の抗原提示細胞を大量に提供できる為、今日のDC療法が抱える患者採血の負担、DC機能不安定性、及びコストの問題を克服する。
3. がん抗原提示に関与しないHLA遺伝子をゲノム編集で破壊している為汎用性に優れる。

実用化提案

- ✓ 細胞内がん抗原を標的にできるために、キメラ抗原受容体 (CAR) - T細胞療法が適応とならないがんの治療に広く応用可能である。
- ✓ がん組織内にT細胞浸潤を誘導する為に、免疫チェックポイント阻害剤抵抗性のがん治療に応用できる。
- ✓ 製薬企業が提案する標的がん抗原を搭載した抗原提示細胞の製剤化が可能である。

連携への関心

- 製薬企業

関連文献

- Zhang R, et al. (2015) Cancer Immunol Res 3(6): 668-677.
- Tsuchiya N, et al. (2019) Cell Rep 29(1): 162-175.
- Mashima H, et al. (2020) Oncoimmunol 9(1): 1814620.
- Mashima H, et al. (2021) Mol Ther Methods Clin Dev 21: 171-179
- Zhang R, et al. (2021) J Immunol Regen Med 12: 100042.

知財情報

特願2020-084821 (2020.5.13), 特願2020-149486 (2020.9.4), PCT/JP2021/18121 (2021.5.13), 特願 2022-087065 (2022.5.27)

Investigation of non-clinical study items for an antigen-presenting cell platform for cancer therapy

CPOT #21-PreF-02

Yasushi Uemura, DDS. Ph.D.

Lab Head, Cancer Immunotherapy/EPOC/NCC



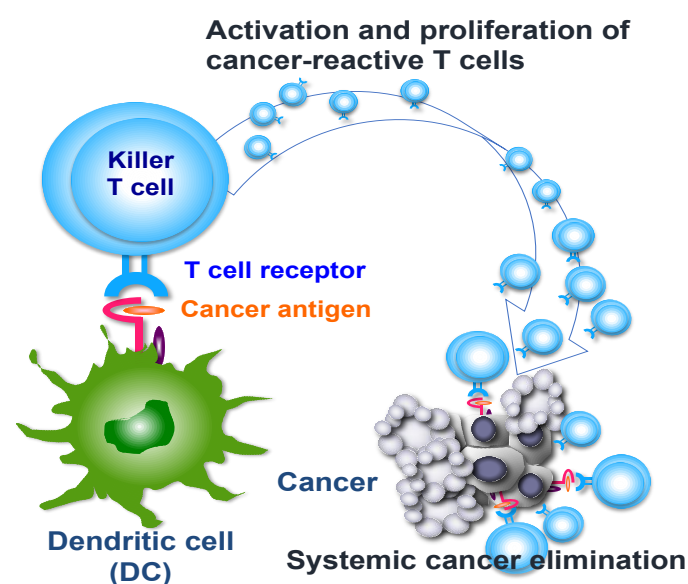
Summary

Key Words: #iPS cells, #Immune response, #Immune checkpoint inhibitor resistance, #Dendritic cells, #Universal-type cell preparation, #Standardization, #Mass-production, #cost reduction

[Background]

Dendritic cells (DCs) are the antigen-presenting cells with the most potent T-cell stimulating activity.

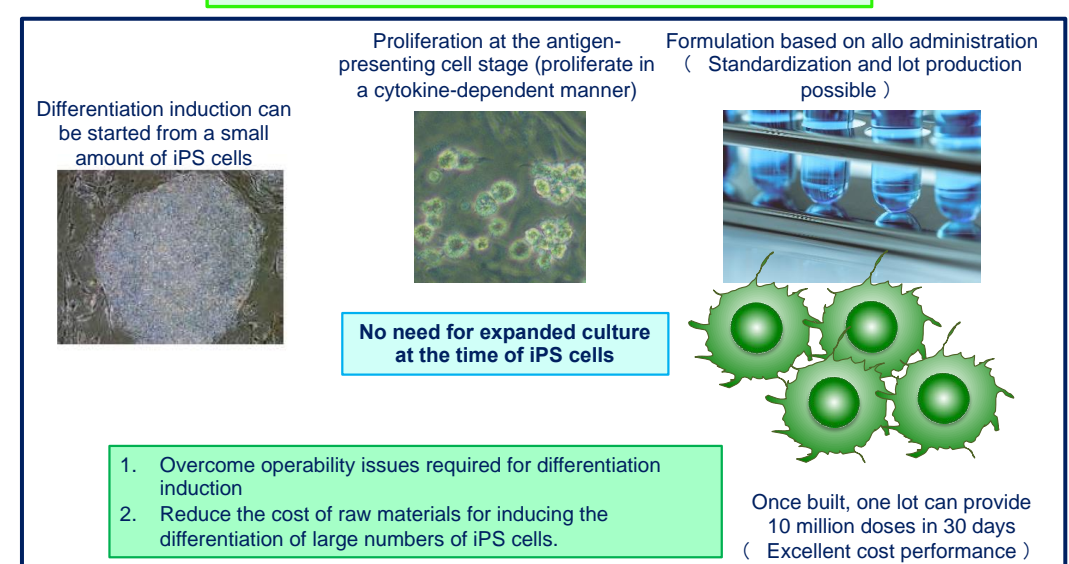
Cellular therapy, in which DCs are loaded with cancer antigens and administered, is considered one of the most effective treatments. However, due to the inability to obtain a sufficient amount of DC progenitor cells from patient and unstable quality, stable efficacy has not yet been achieved, and the development of new cell preparations to replace autologous DC is expected.



[Research & Development]

We have constructed DC-like antigen-presenting cells that can be grown in a cytokine-dependent manner from allogenic iPS cells and that exhibit better clinical efficacy than autologous DCs. This system has the following advantages.

1. non-self-directed iPS cells (Quality Stability)
2. Versatility through universalization (Destruction of unnecessary HLA)
3. Enables mass production (can be multiplied in the final product)
4. Lower cost (lot production possible)
5. Improved efficacy through genetic modification



Innovation

1. By introducing three genes into myeloid lineage cells differentiated from iPS cells, we constructed DC-like antigen-presenting cells whose proliferation can be controlled by cytokines.
2. The ability to provide large quantities of functionally stable DC-like antigen-presenting cells without the need for complex manipulations such as DC differentiation and maturation processes.
3. The HLA gene, which is not involved in cancer antigen presentation, is disrupted by genome editing, making it highly versatile.

Expected Utility

- Widely applicable to the treatment of cancers for which chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy is not indicated.
- Can be applied to the treatment of cancer resistant to immune checkpoint inhibitors.
- It is possible to formulate antigen-presenting cells loaded with target cancer antigens proposed by pharmaceutical companies.

IP Information

Application numbers: 2020-084821 (2020.5.13), 2020-149486 (2020.9.4), PCT/JP2021/18121 (2021.5.13), 2022-087065 (2022.5.27)

Partnering

- Pharmaceuticals

Reference

- Zhang R, et al. (2015) Cancer Immunol Res 3(6): 668-677.
- Tsuchiya N, et al. (2019) Cell Rep 29(1): 162-175.
- Mashima H, et al. (2020) Oncoimmunol 9(1): 1814620.
- Mashima H, et al. (2021) Mol Ther Methods Clin Dev 21: 171-179
- Zhang R, et al. (2021) J Immunol Regen Med 12: 100042.