国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター 支援研究シーズ

リサイクリング特性と4-1BB-Agonist活性を活用したT cell Engagerの開発

24-A-14

国立がん研究センター 新薬開発分野
分野長：安永　正浩

ビジョン

- 難治性がんを含む様々な固型腫瘍に対して、がん関連抗原CD■■を標的とし、リサイクリング特性と4-1BB-Agonist活性を組み合わせたTrispecific T cell Engager（CD■■ ×CD3×4-1BB-Agonist・TCE）の開発を目指す。
- 難治性がんや固型腫瘍の進行例や再発例では治療選択肢が乏しく、特に化学療法や免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性が大きな課題となっている。本シーズは、CD ■■の腫瘍選択的発現と抗体のリサイクリング機能を活用してT細胞とがん細胞間の免疫シナプス形成を促進し、さらに4-1BB-AgonistによってT細胞の活性化と持続的な応答を強化することで、従来のT cell Engagerを凌駕する強力な抗腫瘍効果が期待される。治療抵抗性を克服しつつ、高い選択性と安全性を兼ね備えた新規免疫療法として、十分な開発妥当性を有する。

市場性

- 固型腫瘍の進行・再発例において、既存の化学療法、抗体医薬、免疫チェックポイント阻害薬の治療抵抗性に直面する患者に対して、新たなT cell Engager型免疫療法として適用される。抗体医薬の効果が限定的な難治性がんでは、既存治療の“ギャップ”を埋めることができる。
- 国内外で、本シーズの適応は約400万人と見積もられ、年間1-1.5兆円の市場規模が予想される。
- CD ■■を標的とする世界初のTrispecific T cell Engagerであり、4-1BB共刺激による免疫活性強化を組み合わせた独自設計を有する。固形がんTCEの競合は増加中だが、CD ■■標的かつリサイクリング活用型の競合は存在せず、First-in-classかつBest-in-classの可能性が高い。

新規性・優位性

CD ■■という未開拓の腫瘍選択的標的に対し、抗原リサイクリング特性を活用して免疫シナプス形成を高効率化し、さらに4-1BBアゴニストを融合することでT細胞活性を持続的に高める、世界初のTrispecific T cell Engager （TCE）である。現在開発中のTCEの多くはBispecificであり、固形がんに対しては毒性や効果持続性に課題があるが、本シーズは“リサイクリング×ユニークな4-1BB刺激×独自リンカー”という独自構造により、高い選択性と薬効を両立し、First-in-classかつBest-in-classの革新性を備えている。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業 ・ 医療/検査（機関）・ CMO/CDMO/CRO/SMO ・ 医療/診断/分析（機器）・バイオテック/創薬支援・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

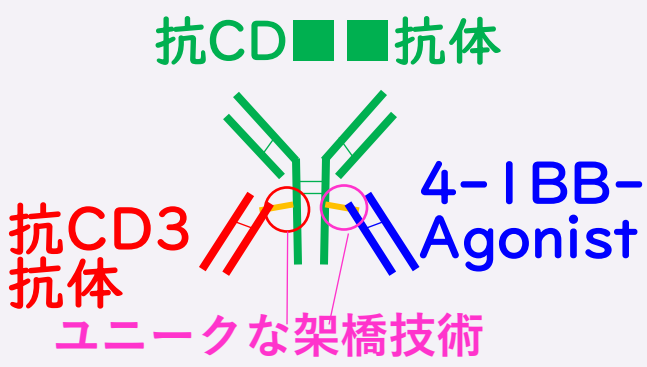
治験薬製造（GMP製造）、非臨床GLP試験・安全性評価、企業主導治験の実施、事業化を見据えたスタートアップ支援、グローバル治験・導出戦略に長けた製薬企業・ベンチャーキャピタルとの連携を強く期待している。

研究概要

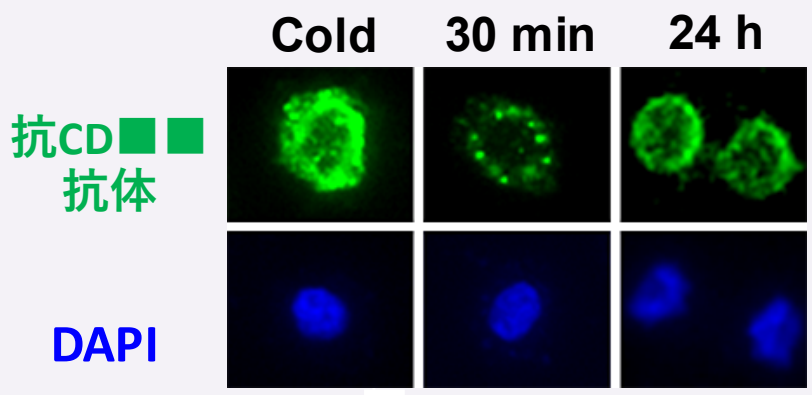
Key Words: #T cell Engager,　#Trispecific antibody

●Trispecific T cell Engagerのドラッグデザインと作用機序

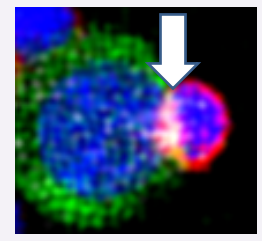
Trispecific T cell Engager



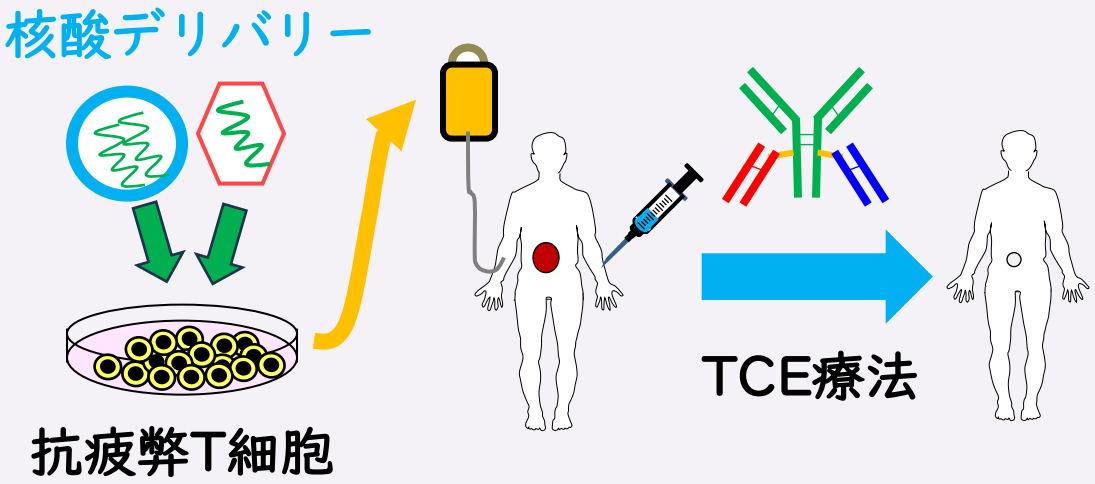
抗CD■■抗体のリサイクリング特性



免疫シナプス増強作用



（フォーマットは1例です）

免疫シナプス形成をトリガーにして、周囲のT細胞を活性化して、細胞傷害性サイトカイン（IFNγやTNFα）やケモカインの分泌を促すことで、強力な抗がん作用を示すことができる。

Cold tumorや疲弊はTCEの臨床応用上の大きなハードルである。
そこで、複数の抗疲弊因子を核酸デリバリーにて、宿主T細胞に発現させて抗疲弊T細胞を作製する方法も開発しており、将来的には併用療法も想定している。