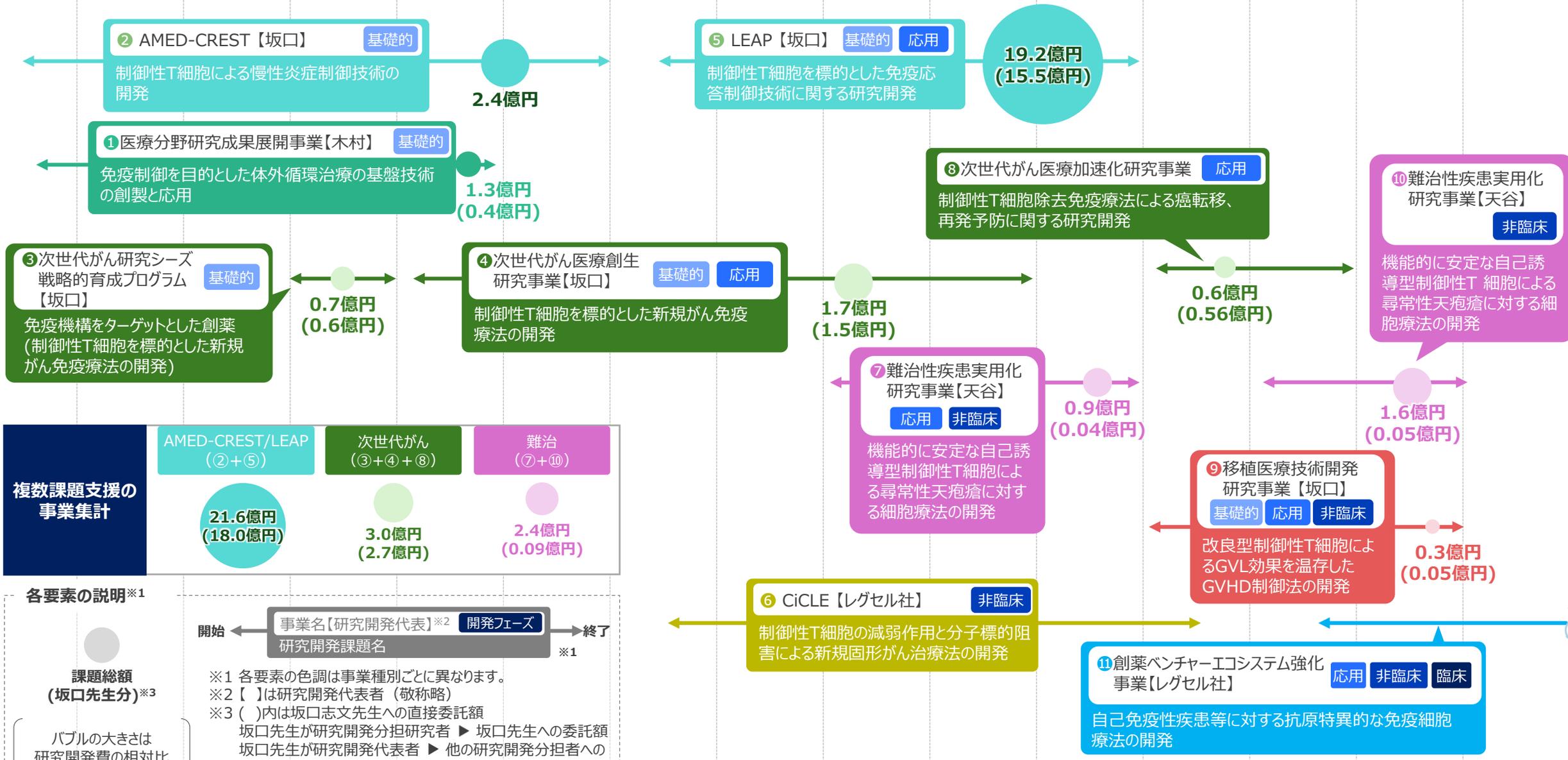


坂口志文先生への研究支援状況の概略

2012年度 2013年度 2014年度 2015年度 2016年度 2017年度 2018年度 2019年度 2020年度 2021年度 2022年度 2023年度 2024年度 2025年度 2026年度



(研究目的)

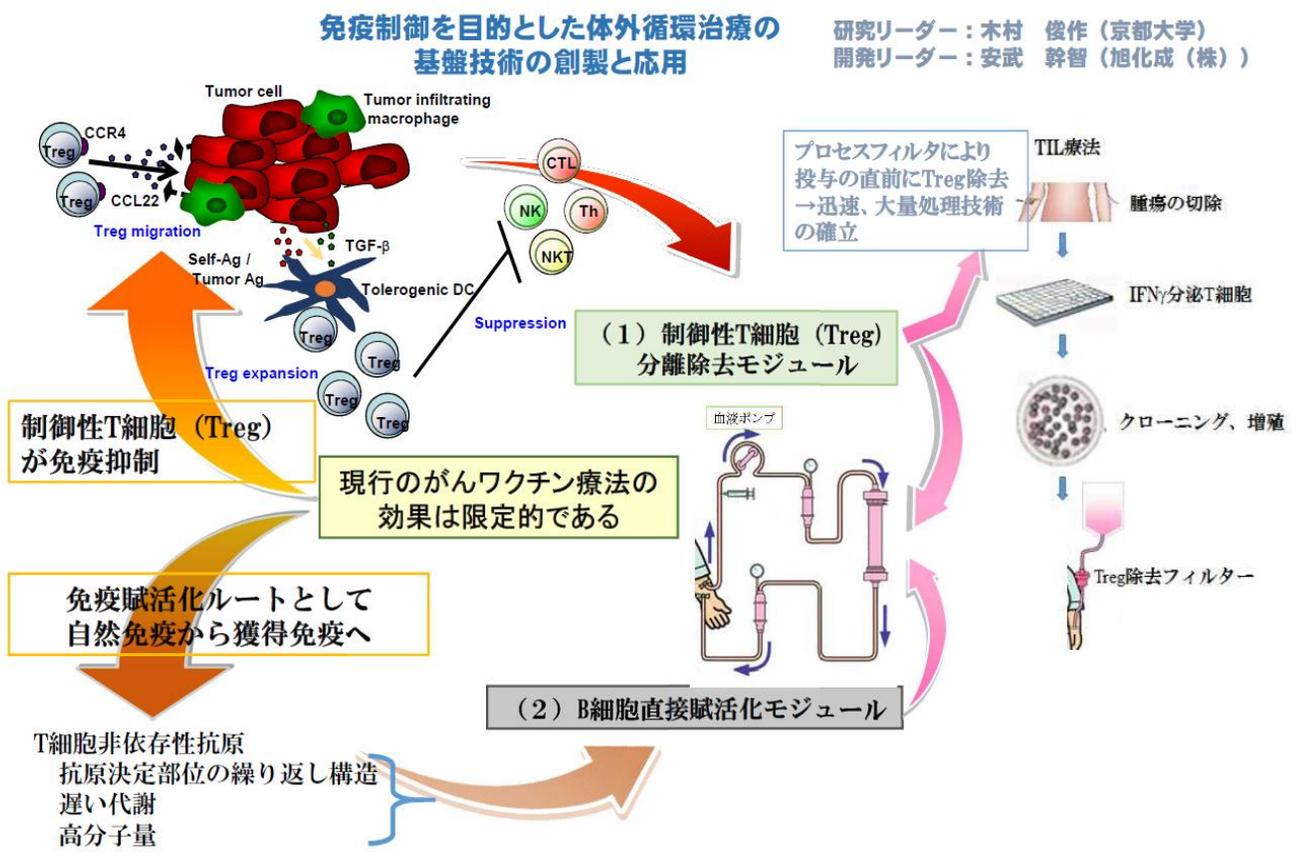
免疫制御を目的とした体外循環治療の基盤技術の創製と応用について、技術開発を、フィルタの開発と体外循環デバイスの開発の2段階に分け、順次シーケンシャルに開発をおこなう。

(実施内容)

癌に浸潤している免疫細胞を体外に取りだし、Treg除去フィルタに通した後、免疫細胞を増殖させ、再びTreg除去フィルタに通して体内へ戻す、癌免疫細胞療法への適用できるTreg除去フィルタの開発を実施した。
また、癌関連糖鎖抗原を選び、これをフィルタに固定化して、フィルタを腹腔に埋植し、B細胞を賦活化するフィルタ開発を第一段階とした。

(今後の展望)

今後、Treg除去とB細胞賦活化を統合した癌治療が期待される。



（研究目的）

本研究では、制御性T細胞（Treg）を標的として、自己免疫病などの慢性炎症、臓器移植における慢性拒絶をいかに抑制するか、あるいは腫瘍免疫のようにがん抗原に対する免疫応答をいかに引き起こすかについて研究する。

（実施内容）

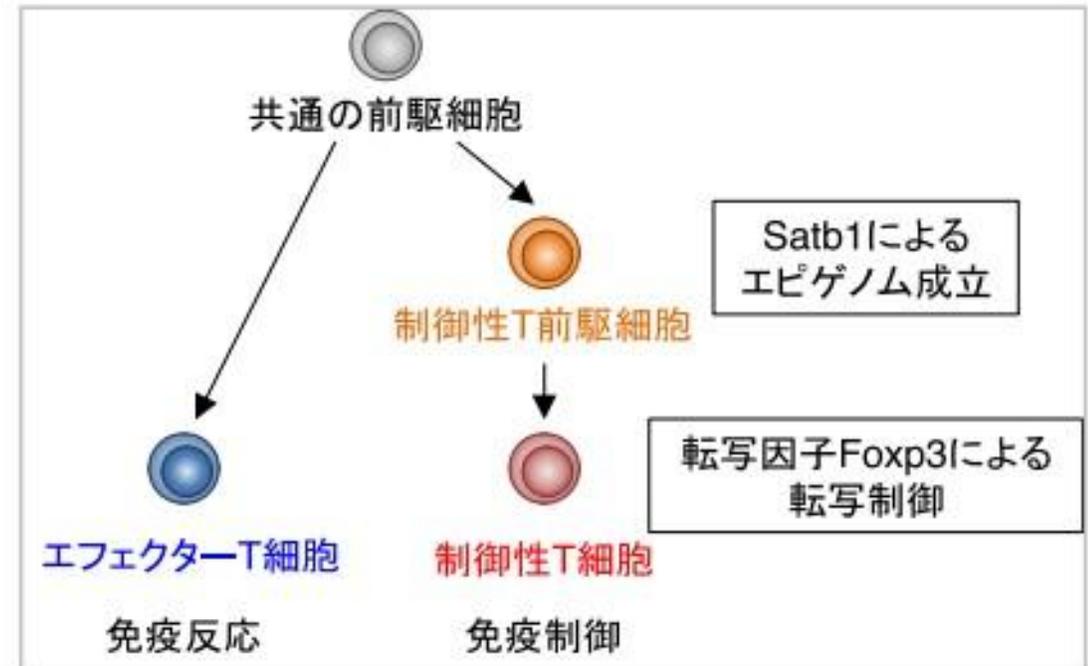
胸腺におけるTreg細胞の発生過程において、核内タンパク質Satb1によるエピゲノム修飾が深く関与し、その後のFoxp3発現によるTreg細胞への分化誘導につながることを解明した。本因子の抑制によりTregの産生が阻害され、多臓器で自己免疫疾患が発症することをモデル動物で見出した。

（Nature Immunol. 2016）

また、アポトーシス誘導によるT細胞の機能抑制機構の解明や関節リウマチの原因となる候補抗原の同定法、新たな慢性炎症疾患モデルマウスの作製に成功するなど、Tregを治療に用いるために必要な基盤技術創出の糸口となる多くの知見を得た。

（今後の展望）

これにより、新しい免疫応答制御法の開発、さらには次世代の免疫抑制剤、免疫賦活剤の開発につながることを期待される。



図：制御性T細胞発生メカニズム

次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT) : 制御性T細胞を標的とした新規がん免疫療法の開発 (平成27年度)

次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE) : 制御性T細胞を標的とした新規がん免疫療法の開発 (平成28~令和3年度)

次世代がん医療加速化研究事業 (P-PROMOTE) : 制御性T細胞除去免疫療法による癌転移、再発予防に関する研究開発 (令和5~6年度)

(研究目的)

制御性T細胞 (Treg) は、免疫応答の“負”の制御に特化した細胞であり、自己免疫病やアレルギーの抑制に必須である。一方、Tregは種々の腫瘍に大量に浸潤し、がん細胞に対する免疫応答も抑制するため、腫瘍Tregの除去により、免疫抑制を解除し、がん免疫応答を増強する新しいがん免疫療法が期待されている (図1)。本研究開発では、腫瘍Tregに特異的な分子標的として、細胞表面分子及び細胞内シグナル分子を探索し、そのような分子に対する抗体や阻害薬を開発することで、Tregを標的としたがん免疫治療の確立を目的とした。さらに、その応用として、がんの再発・転移を抑制する予防法の開発をめざした。

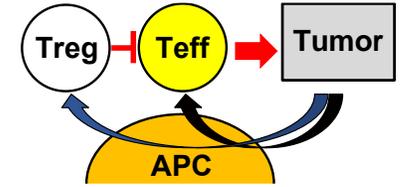


図1 : Tregはがん免疫を抑制する

(実施内容)

腫瘍浸潤Tregで特異的に発現する細胞表面分子を探索するために、担がんマウス及び広範なヒトがん種の腫瘍浸潤リンパ球および末梢血の細胞群について、網羅的な遺伝子発現解析とFACS解析を行った。その解析から、腫瘍内でクローン増殖したTreg、すなわち腫瘍抗原を認識し、がん免疫を抑制するTregに高発現する細胞表面分子として、CCR8分子を同定した (図2)。複数のがん種を用いて、担がんマウスにADCC活性を持つ抗CCR8抗体を1回投与することで、腫瘍Tregが除去され、顕著な腫瘍退縮効果を示した (図3)。また、全身性のTreg除去は自己免疫病を誘導するが、抗CCR8抗体による腫瘍Tregの除去では、副作用としての自己免疫病は認められなかった。

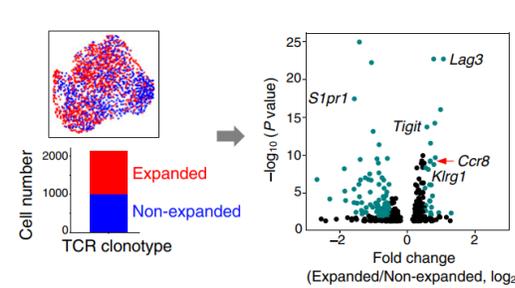


図2 : TregでのCCR8の同定

図3 : 担がんマウスにおける抗CCR8抗体による抗腫瘍効果

慢性骨髄性白血病 (CML) では、長期的にImatinib治療を受けた患者の分子遺伝学的治療効果と活性化Tregの特異的な減少が高い相関を示すことを明らかにした。Imatinibは、TregのLCK分子をオフターゲットとして阻害し、濃度依存的に活性化Tregを傷害することを示した (図4)。その分子的メカニズムとして、TregはLCKシグナル分子を特異的に抑制制御するため、CD8陽性T細胞に比して低用量のImatinibでTregの増殖を阻害することを明らかにした。実際、LCKを分子標的とした阻害は、濃度依存的に活性化Tregを除去し、がん免疫を賦活することを示した。さらに、これらの腫瘍Treg除去により、担がんマウスにおいて再発や転移を予防するTreg除去法を開発した。

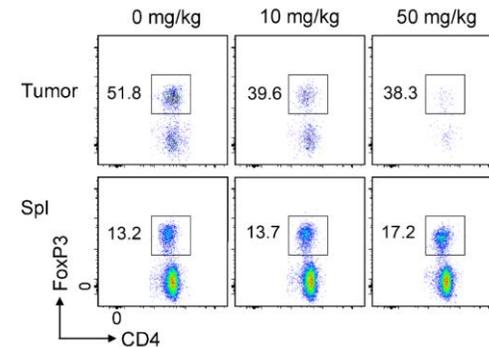


図4 : In vivoマウスモデルでのImatinibによるTreg量の変化

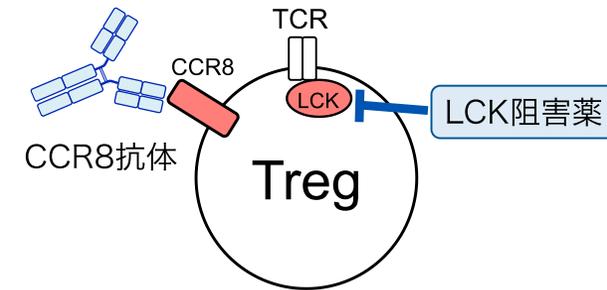


図5 : 腫瘍Tregの分子標的

(今後の展望)

腫瘍に浸潤する活性化Tregの分子標的としてCCR8とLCK分子を同定し、それを標的とした抗体・阻害薬による腫瘍Treg除去とがん免疫応答の増強効果を明らかにした。これらの結果をもとに、企業と共同で実用化に向けた臨床開発を進めている。CCR8抗体・LCK阻害薬は、全身性のTreg除去に比べて、腫瘍Tregを選択的に除去することから、副作用としての自己免疫病等を回避すると同時にがんの再発・転移予防につながる新しいがん免疫療法として期待される (図5)。

PNAS 2022 Vol. 119 No.7 e2114282119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2114282119>

J Exp Med (2020) 217 (2): e20191009. <https://doi.org/10.1084/jem.20191009>

AMEDがん研究のあゆみ「成果と展望」令和6年3月 <https://www.amed.go.jp/content/000127846.pdf>

(研究目的)

本研究では、人工的に誘導した抗原特異的 Treg (induced Treg: iTreg) を用いたTreg細胞療法を開発・確立し、免疫炎症性疾患及び臓器移植において抗原特異的で安定・安全な免疫抑制、免疫寛容導入を目指した。

(実施内容)

機能安定性を向上させ、新規iTreg誘導法を開発し、治療効果の高い細胞製剤として高機能・安定性のあるiTreg細胞の作製法を確立するなど自己免疫疾患等の治療に向けた重要な技術基盤を開発した。

マウス細胞培養系を樹立し、脱メチル化誘導を可能とする培養法の改良に成功した。より機能性を高めたiTreg細胞の製造法を開発し、高機能なTreg細胞製剤の製造を実現した。さらに、ヒト細胞を用いたiTreg 作製法を確立し、健常人及び自己免疫病患者由来リンパ球細胞を用い、マウスと同様の高機能安定型iTregの作製に成功した。また、マウス天疱瘡モデルを用いた治療効果検証を行い、疾患関連抗原特異的なiTregを用いた投与試験により、抗原特異的なiTregが効果的に病態を抑制することを証明した。更なる安全、効率的な細胞療法開発を目指し、新規制御因子としてRBPJを同定した。

(今後の展望)

これらの成果を踏まえ、今後、RBPJを介した自己免疫疾患への新規治療法の開発が期待される。

iTregの分化・安定性・機能を強化する方法を発見
-自己免疫疾患に対する画期的治療法の可能性-

<成果の概要・インパクト>

- ・RBPJをFOXP3の新規調節因子として同定し、ヒトCD4+T細胞において転写因子RBPJを除去することで、iTregの分化、安定性、及び免疫抑制能が向上することを発見。

(2025年3月「Nature」に掲載)

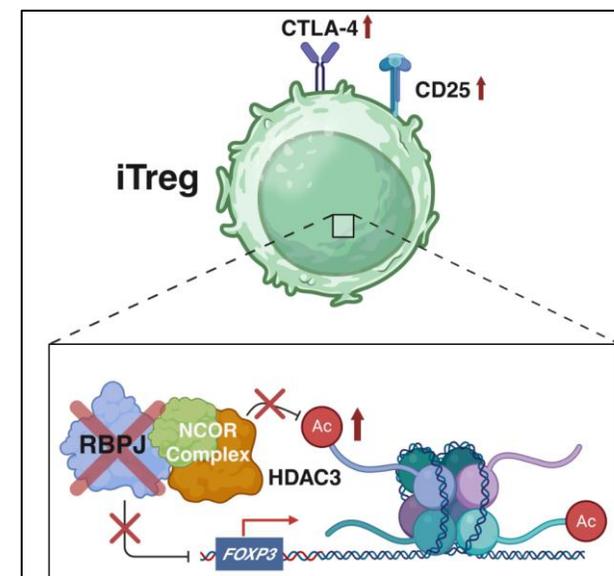


図 : RBPJ抑制によるFOXP3を介したiTregの安定化機構

<実施機関： レグセル株式会社>

(研究目的)

制御性T細胞 (Treg) は、免疫が誤って自分の体を攻撃するのを防ぐのに主要な役割を果たしている。しかし、がんにおいては、がん細胞に対する免疫系の働きを抑制し、がんが免疫系からの攻撃を回避するのを助けていることが明らかにされている。

また近年注目されている免疫チェックポイント阻害療法は、一定の臨床効果を認めるものの、多くのがんでは十分な治療効果を発揮できず、その原因の一つとしてTregの関与が考えられている。したがってTregを抑制すれば、がんに対する免疫の活性化が期待される。

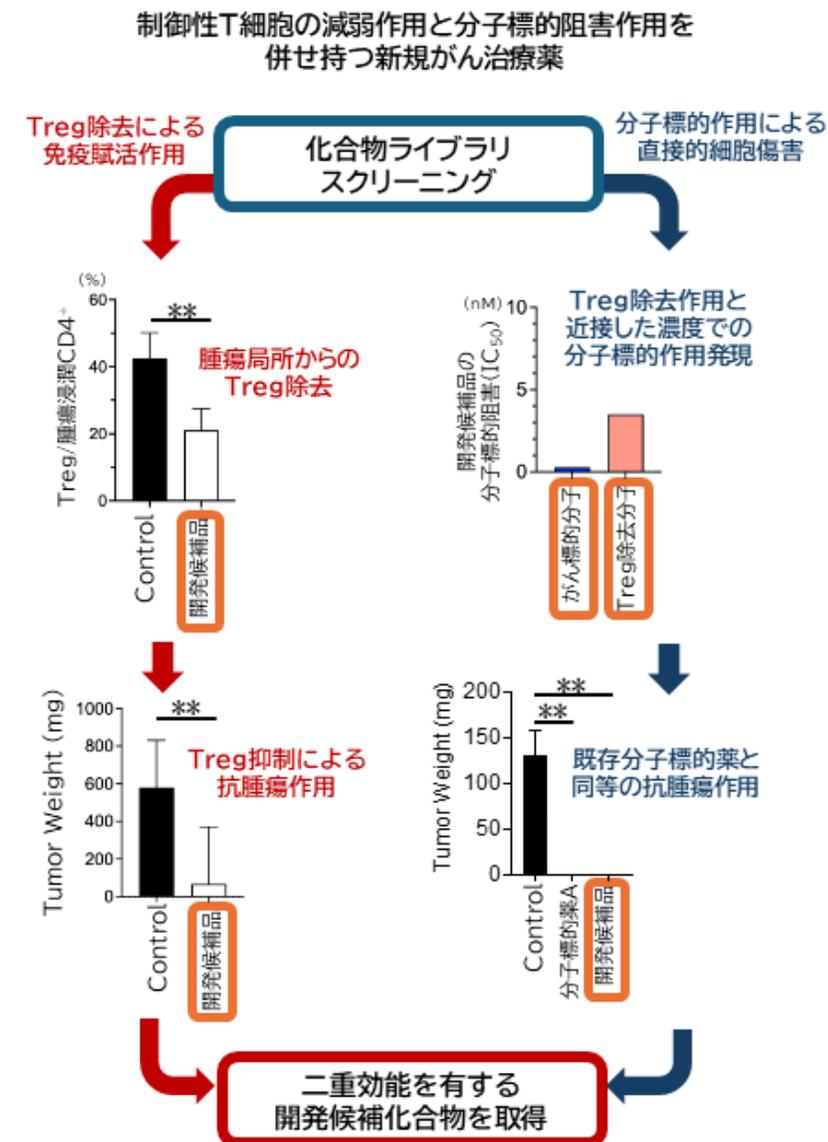
(実施内容)

本研究開発では、がん細胞に特有の標的分子に選択的に作用する分子標的薬の化合物ライブラリから、Tregの減弱作用を合わせ持つ化合物を見出し、有機化学合成と分子・細胞・個体レベルでの有効性・安全性評価を繰り返し実施した。

その結果、動物モデルやヒト臨床検体において強い免疫作用とがん増殖抑制作用を示し、がんへの特異性が高い経口投与可能な臨床開発候補化合物を創出することに成功した。

(今後の展望)

本化合物の社会実装を目指し、国内外の臨床開発に強みを持つ企業と連携して更なる研究開発を進めていく。一般的に、分子標的薬は優れた効果を示すが、治療を続けていくと、数年のうちにがん細胞が薬剤耐性を獲得し、再び増殖を始めてしまう。Tregの減弱作用を合わせ持つ本薬によって、免疫による薬剤耐性の克服も期待される。



(研究目的)

本研究では、機能的に安定な自己誘導型制御性T細胞(S/F iTreg)を用いた尋常性天疱瘡に対する細胞療法の開発を目的としている。

(実施内容)

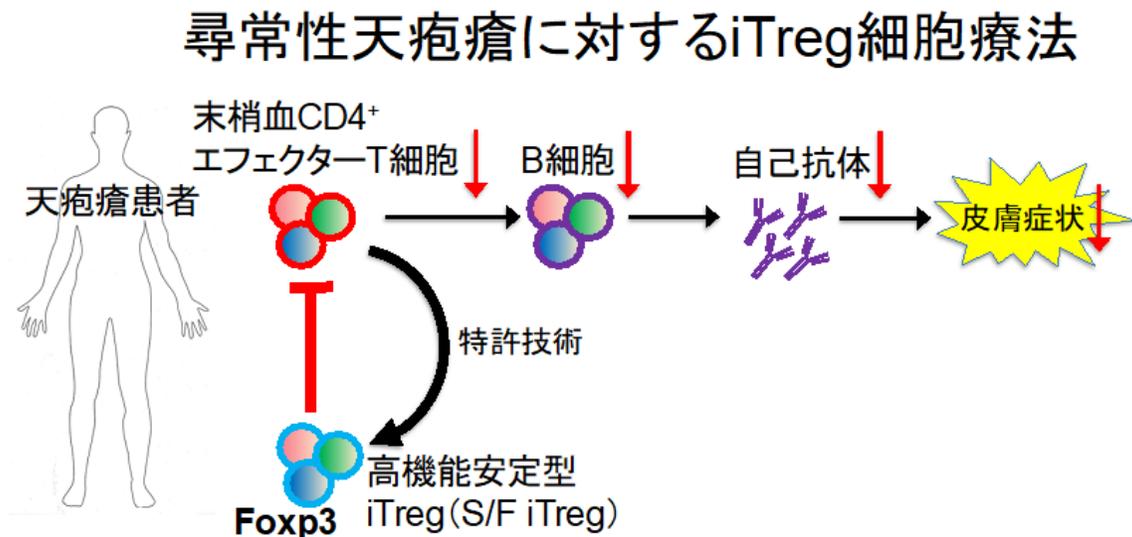
天疱瘡モデルマウス及び天疱瘡患者の末梢血を用いて、自己誘導型制御性T細胞の免疫抑制効果を確認して非臨床POCを取得した。

(令和2～4年度)

尋常性天疱瘡患者に対するS/F iTregを用いた抗原特異的な細胞療法の実用化に向けて、医師主導治験の開始に向けて準備を進めている。(令和6～7年度)。

(今後の展望)

これらの結果を踏まえ医師主導治験を開始することが可能となり、尋常性天疱瘡患者に対する細胞療法の安全性及び有効性を評価し、早期の実用化へとつなげる。また、臨床における抗原特異的な免疫抑制効果を確認することで、他の自己免疫疾患への応用も期待される。



患者由来の機能的に安定な自己iTregを投与



世界初の抗原特異的免疫抑制効果を期待

(研究目的)

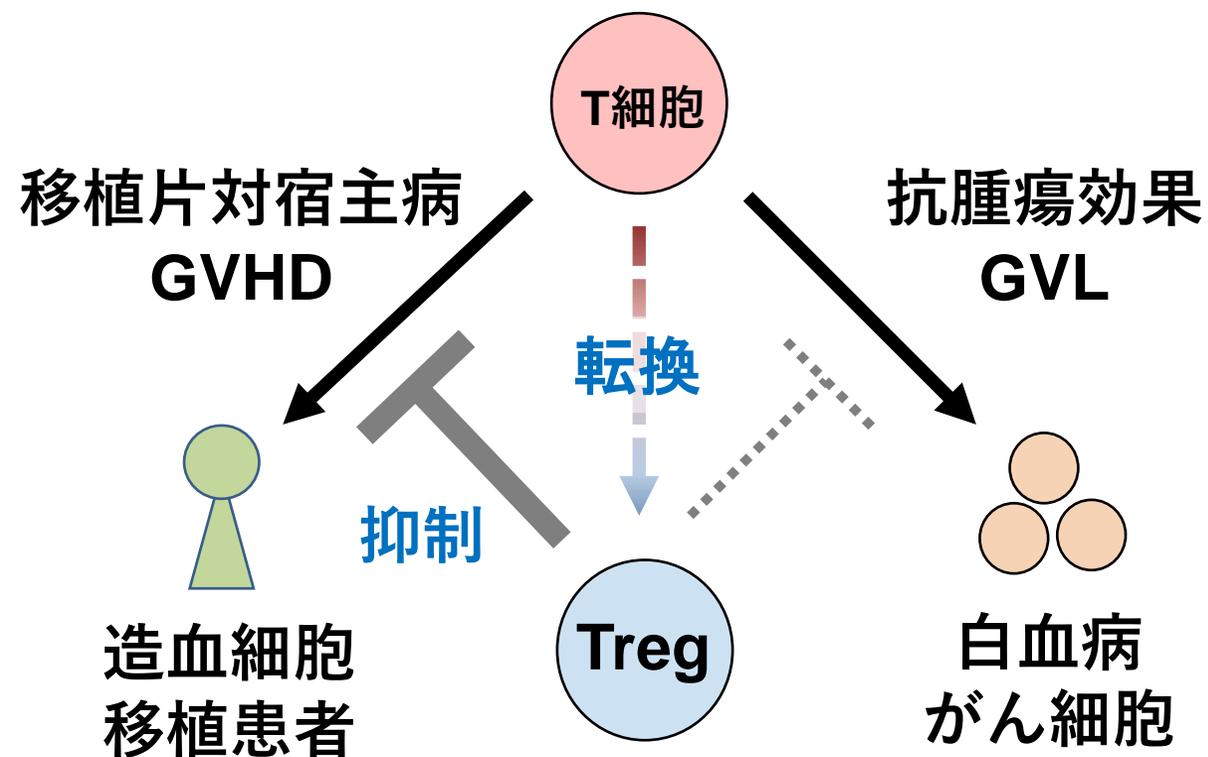
本研究では、血液腫瘍等の重要な治療法の一つである造血幹細胞移植において、副反応や再発リスクを軽減する新しい治療法開発をめざすものである。

(実施内容)

ドナーT細胞から免疫抑制に特化した高品質の制御性T細胞（Treg）を効率的に作成し、TregによるGVL効果の温存とGVHD抑制を両立させるTreg細胞移植療法の開発を目指した研究をおこなう。

(今後の展望)

これにより、造血幹細胞移植におけるGVL効果の温存とGVHDリスクの軽減の両立、免疫抑制剤の減量を可能とする新たな治療法の開発が可能となる。



(研究目的)

本研究では、患者由来細胞を用いた高い生体適合性、高機能性、高安定性のTregによる、自己免疫疾患の根治を目指している。

(実施内容)

坂口志文博士、三上統久博士らが開発した独自のエピジェネティックリプログラミング技術により、遺伝子改変等を介さず抗原特異的Tregを高純度に大量製造可能な技術を確立し、複数の自己免疫疾患や炎症性疾患モデルで動物POCを示している。

(今後の展望)

今後、アンメットメディカルニーズが高く市場性が期待できる自己免疫疾患を対象として、GMP準拠の米国CDMOで製造されたTregを用い、in vitro 及び in vivoのモデルで得られた有効性・安全性データを基に米国等での臨床POCの達成を目指す。

