

総括研究報告書

研究開発課題名:「免疫機構をターゲットとした創薬」(iPS 細胞を利用した免疫細胞医薬の開発)
研究開発代表者: 西村泰治 (国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部)

様々な固形がんの組織中には、マクロファージの浸潤が高頻度で認められる。本研究は、マクロファージの腫瘍浸潤性を利用し、マクロファージを抗腫瘍作用を有するサイトカインであるインタフェロンベータ (IFN β) を腫瘍局所へ選択的に作用させるための DDS (Drug Delivery System) として用いる、という新たながん治療戦略を評価し、その実用化へ向けた開発を行うものである。本研究グループでは、ヒトの iPS 細胞に由来するミエロイド細胞を増殖させることにより、大量のミエロイド細胞を安定して得る方法の開発に成功している。我々は、この細胞を、iPS-ML と名付けている。iPS-ML は、M-CSF の存在化で長期に亘って増殖することが可能であり、大量のマクロファージを単純な培養操作により作製できる。ヒトの腫瘍細胞を生着させた SCID マウスに iPS-ML を投与すると、腫瘍局所に集積し腫瘍組織内へ浸潤する。そして、IFN β の発現ベクターを導入することにより IFN β を産生する iPS-ML、すなわち、iPS-ML/IFN β を作成している。これまでに、iPS-ML/IFN β を投与し腫瘍局所に浸潤した iPS-ML から IFN β を産生させることにより胃癌および膵臓がんの腹膜播種モデルにおいて治療効果が得られるという非臨床 POC を得ている。

平成 27 年度には、MHC 適合アロ細胞投与の安全性については、マウスにおける iPS-ML のモデル細胞であるマウス ES-ML を用いて検討したところ、アロ系統由来細胞投与自体には安全性に関する問題はないという結論を得た。また、転移性肝臓がんおよび原発性肝臓がんに対する iPS-ML/IFN β による治療の効果を検討するために、同所性ゼノグラフト (異種移植) モデルを樹立した。本年度の非臨床研究による薬効評価の結果、ヒト胃癌細胞株を SCID マウスの脾臓に注射することにより作成した転移性肝臓がん、および、ヒト肝細胞がん株を肝臓に直接注射することにより作成した原発性肝臓がんのモデルにおいて、iPS-ML/IFN β による治療が有効であることを確認することができた。これらの同所性肝臓がんモデルにおいても、体外から投与した iPS-ML が腫瘍へ直接浸潤することを確認することができた。

以上のような非臨床 POC に基づき、がん治療を目的とした新たな再生医療等製品として開発することを目的とし、細胞製造技術の改善と GMP 準拠製造体制の整備を進めている。PMDA の薬事戦略相談等を継続して助言を得つつ、製品規格の決定と製造工程に関する手順書の作成を進めた。細胞治療において実績のある GMP グレードの無血清培養液を用いて iPS-ML を作製し、効率よく増殖させるための条件を検討した。また、熊本大学生命科学研究部内の CPC (Cell Processing center) において自動培養装置及び自動細胞プロセス装置を使用し、完全閉鎖系かつ自動培養により iPS-ML を大量培養するシステムを完成させた。そして、第 I 相臨床研究を実施するため細胞生産体制を整備を行った。さらに、治験製品製造へ向け、製品規格の決定と製造工程 (原材料、製造法等) に関する手順書についても、その概要を作成した。