

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： iPS 細胞ストックを基盤とする進行胃がんに対する免疫細胞療法の開発
2. 研究開発代表者： 千住 寛 (熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学)
3. 研究開発の成果

研究代表者らは、2010 年に、ヒトの iPS 細胞由来のミエロイド系細胞に増殖因子 (cMYC+BMI1) を導入することにより増殖能力を有するミエロイド系血液細胞 (iPS-ML) を作製する方法を開発している。本研究は、この技術を用いて、代表的な難治性がんのひとつである腹膜播種および肝転移を伴う進行胃がんに対する免疫細胞治療を開発することを目的としている。今日、がんに対する免疫細胞療法は、患者自身から採取した免疫細胞を使用する手法が主流であるが、担がん患者の体内環境は一般的に免疫抑制状態にあり、免疫細胞の機能が低下している。また、患者個別に採取される細胞を用いるため品質の規格化が容易でなく、また、治療用細胞の作製費用も高額となる。一方、同種 (他家) 免疫細胞をがん治療に用いることができれば、これらの問題を解決できる可能性がある。iPS-ML は、iPS 細胞ストック由来の HLA 適合細胞あるいは人為的に HLA を欠損させた細胞を用いることにより品質の安定した細胞の生産が可能であり、さらに、自動培養装置を用いた大量生産により製造コストの削減も可能である。

マクロファージ等のミエロイド系血液細胞の浸潤は、臨床的に多くのがん組織に認められる。ゼノグラフトモデルを用いた検討において、iPS-ML は、生理的なマクロファージ等と同様に、腫瘍組織への集積性と浸潤性を示す。そして、遺伝子導入により IFN $\beta$  あるいは IFN $\gamma$  を高発現させた iPS-ML (iPS-ML/ $\beta$  あるいは iPS-ML/ $\gamma$ ) の投与により、ヒト胃がんあるいは膵臓がんの腹膜播種と肝転移のゼノグラフトモデルにおいて顕著な治療効果を認めている。以上の非臨床 POC に基づき、IFN $\beta$  および IFN $\gamma$  を高産生する iPS-ML の進行胃がんの治療を目的とする再生医療等製品としての開発を行っている。

近年の日本国内における胃がんあるいは膵臓がんによる死亡数は、年間約 5 万人である。進行がんの半数以上は腹膜播種あるいは肝転移を伴っている。このような難治性のがんに対し QOL を保ちつつ延命をはかれるような新たな治療法の開発は、医学研究において優先的に取組むべき重要課題である。iPS-ML 技術により、治療用の樹状細胞とマクロファージの大量生産が世界で初めて可能となった。iPS-ML では、遺伝子操作により、強力な抗腫瘍活性を有する治療用細胞を人工的に作製し、大量生産することが可能である。そして、iPS 細胞ストック由来の HLA 適合 iPS 細胞を用いることにより、ロット生産と規格化が可能となる。本研究計画は、免疫細胞療法医薬の大量生産を可能とするプロジェクトとして国内外を通じ唯一のものである。

H27 年度には、抗腫瘍効果を有する IFN- $\beta$  あるいは IFN- $\gamma$  を発現させた iPS-ML の投与により、胃がん、膵臓がん、肝臓がん、大腸がんなどの腹膜播種および肝転移のゼノグラフトモデルにおける治療効果も確認した。治療用細胞の GMP 基準下での製造工程の確立を進めている。具体的には、閉鎖式自動細胞培養装置を用いた培養、および、自動細胞プロセッシング装置を用いる細胞の濃縮と洗浄の工程を検討し、手順の概要を決定した。また、京都大学 iPS 細胞研究所の協力をあおぎ、iPS 細胞から治療用 iPS-ML のマスターセルバンク (MCB) を構築するべく、研究を行っている。