

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム(AMED・A-STEP)

平成 27 年度成果報告書(公開)

研究開発担当者(企業)	タカラバイオ株式会社 竹迫 一任
研究代表者	国立大学法人三重大学大学院医学系研究科 珠玖 洋
研究開発課題	癌抗原特異的T細胞受容体(TCR)遺伝子導入T細胞輸注療法

1. 研究開発の目的

【開発の目的】

アンメットニーズの強い難治性食道癌を対象とし、遺伝子発現と安全性を高めた次世代型レトロウイルスベクターを用いて、TCR 遺伝子導入 T 細胞を新規医薬品として開発する。

【開発の到達点】

難治性食道癌患者を対象として、RECIST 基準による腫瘍縮小効果、生存期間の延長効果を有する、腫瘍抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞を有効成分とした細胞医薬を開発する。Phase I 試験において固形癌患者 12 症例で安全性を確認する。さらに難治性食道癌患者を対象とした Phase II 試験を開始し、安全性とともに十分な臨床効果があることを確認する。

2. 研究開発の概要

【タカラバイオ株式会社】

- ①MAGE-A4 TCR 遺伝子導入 T 細胞の Phase I 治験及び Phase II 治験の準備/実施
- ②NY-ESO-1 TCR 遺伝子導入 T 細胞の Phase I 治験及び Phase II 治験の準備/実施
- ③製造販売承認に向けた医療システムの構築

【三重大学】

- ④コンパニオン診断薬の開発
- ⑤輸注細胞生物活性評価法の開発
- ⑥動物モデルによる最適プロトコール開発

3. 研究開発の成果(平成 27 年度)

- ①MAGE-A4 TCR 遺伝子導入 T 細胞の Phase I 治験及び Phase II 治験の準備/実施【タカラバイオ株式会社】

治験薬 TBI-1201(MAGE-A4 TCR 遺伝子導入 T 細胞)を用いた固形癌を対象とする第 I 相多施設共同医師主導治験は 2014 年 3 月より三重大学医学部附属病院において治験開始可能となった。引き続き、他の治験実施施設の準備を行い、6 施設(三重大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、国立がん研究センター(中央病院、東病院)、名古屋医療センター、慶應義塾大学病院)にて治験を実施できるようにした。現在治験実施中である。

- ②NY-ESO-1 TCR 遺伝子導入 T 細胞の Phase I 治験及び Phase II 治験の準備/実施【タカラバイオ株式会社】

治験製品 TBI-1301(NY-ESO-1 TCR 遺伝子導入 T 細胞)の医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談を

経て 2015 年 2 月に治験届を提出した。上記治験と同じく固形癌を対象とする第 I 相多施設共同医師主導治験を 6 施設(三重大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、慶應義塾大学病院、国立がん研究センター(中央病院、東病院)、名古屋医療センター)にて準備を行い、治験を実施できる体制を整えた。現在治験実施中である。

③製造販売承認に向けた医療システムの構築【タカラバイオ株式会社】

上記治験は多施設共同で実施しており、陸路又は空路にて、細胞・検体の搬送システムが運用されている。また、WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞を用いた多施設共同臨床研究が三重大学、愛媛大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学の 4 施設で実施されており、その中でも、細胞・検体の搬送システムの検証を継続して実施している。運用にあたって種々の改善・検討を実施するため、システムの改善を図りながら運用しており、どの施設、どの経路においても問題なく細胞・検体が搬送できるようなシステム構築を目指している。

多施設臨床試験でのスクリーニング効率化、あるいは将来の実用化を見越して、患者の抗原発現検査においては特定の検査機関に検体を送付して、一か所で検査を実施するためのシステムを開始している。さらに探索的な研究として、臨床効果との相関を見るために、対象抗原以外の腫瘍内の免疫調整に関わる因子の発現解析ができるように手続きした。

コンパニオン診断薬の開発に関しては、免疫組織化学染色法による NY-ESO-1 抗原発現解析の開発を中心に進めている。

④コンパニオン診断薬の開発【三重大学】

新規抗原発現検査法の検討として、ヒト抗体ファージディスプレイライブラリーのスクリーニングによって癌抗原 WT1 由来ペプチドと MHC との複合体を認識する抗体を作成して評価を行った。

⑤輸注細胞生物活性評価法の開発【三重大学】

簡便かつ鋭敏な新規免疫応答モニタリング法として CXCL9、CXCL10 を標的とした定量 RT-PCR 法の開発を進め、本方法の鋭敏性に関与するファクターとして TNF α をはじめとするサイトカインを同定した。

⑥動物モデルによる最適プロトコール開発【三重大学】

免疫不全マウスを用いたヒト T 細胞輸注モデルおよび近交系マウスを用いた同種 T 細胞輸注モデルを用いて、非自己細胞を用いた T 細胞療法の評価が可能であることを見出した。