

6 がん免疫細胞療法開発への企業側の取り組み

峰野 純一

タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門

遺伝子改変 T 細胞を用いたがん免疫細胞療法は T 細胞に遺伝子を導入してその細胞傷害性を利用して治療する療法で、近年、HLA class I 分子上に提示されたがん抗原を特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子をキラー T 細胞に導入して患者に輸注する ex vivo 遺伝子治療 (TCR 遺伝子治療) で多くの有効性が報告されている。また、細胞表面に存在する抗原を認識する一本鎖抗体 (ScFv) から成るキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor; CAR、もしくは T-body) 遺伝子をキラー T 細胞に導入する ex vivo 遺伝子治療も積極的に行われ、ALL や CLL で効果をあげている。我が国においては、がん抗原 MAGE-A4 や WT1 特異的 TCR 遺伝子を用いた食道がんや AML に対する遺伝子治療臨床研究、がん抗原 NY-ESO-1 特異的 TCR を用いた固形がんに対する臨床試験、抗 CD19 CAR を用いた非ホジキンリンパ腫に対する CAR 遺伝子治療が実施済みもしくは実施中である。

これら T 細胞を用いたがん免疫細胞療法の実用化を目指し、我々は企業として以下のような取り組みを行ってきた。1) 治療用遺伝子を効率的に発現するベクターの開発 (TCR に於いては T 細胞の内在性の TCR α 鎖・ β 鎖を減じて目的とするがん抗原特異的 TCR 遺伝子

を効果的に発現するベクター、CAR に於いては新規細胞内ドメインを持つベクターの開発)。2) 患者への負担を低減するため成分採血ではなく少量採血 (全血 50 ~ 100 mL) から遺伝子改変 T 細胞を 10^9 超の大量調製する技術の開発。3) 高タイターガンマレトロウイルスベクターの開発、ベクター及びその産生マスターセルバンクの GMP 製造。4) 閉鎖系システムを用いた遺伝子改変 T 細胞の作製方法の開発と GMP 製造。5) LAM-PCR や挿入遺伝子コピー数測定など、遺伝子改変細胞投与後の患者モニタリングのための品質試験方法の開発とバリデーション。6) ウイルスベクターの GMP 製造施設および、遺伝子導入細胞の GMP 調製施設 (セルプロセッシングセンター : CPC) のデザイン、建設、品質管理システムの構築。

本講演では、遺伝子改変 T 細胞を用いたがん免疫細胞療法に対する取り組みと成果に関して紹介したい。