

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：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

2. プロジェクトマネージャー： 木村 俊作 （京都大学 大学院工学研究科 教授）

開発リーダー：安武 幹智（旭化成株式会社 ヘルスケア研究開発センター 細胞・再生医療
研究部 部長）

3. 課題の概要

担がん患者の免疫療法が有効でない原因として、がん組織が存在する部位に制御性T細胞（Treg）をはじめとする抑制性の細胞により免疫寛容環境が形成されていることが指摘されている。本研究では、体外循環法でTreg細胞の除去により免疫寛容環境の解除、さらに、B細胞の活性化による免疫反応の活性化によりがんの免疫療法の有効性を高めることを目的としている。また、Treg選択除去カラムを発展させTreg分離回収をそれぞれ可能とし、自己免疫疾患への新しい治療技術を創出することも目的としている。

4. 評価結果

（1） 研究開発の進捗状況および研究開発成果の現状

Tregには種々有るが、3種のTregの機能を明確化し、活性型Tregのみを除去すれば良いことを見いだした。

この知見に基づき、抗ヒト抗体を固定化したミニカラムで全血還流試験を行い、目標のTregを選択的に除去可能なことを示した。より選択的なTregの除去には他の抗体固定化カラムが有効であることを示唆する結果が得られているが、白血球と血小板の非特異的なカラムへの付着があるため、さらなる改良が必要である。

また、がん特異的糖鎖抗原の基本単位であるLewis-Y（Le^y）の合成を行い、両親媒性ブロックポリペプチド単分子膜に組み込んで、不織布表面にLe^yを固定化することに成功し、この薄膜をマウスの脾臓付近に埋入することで抗体が産生されることを確認した。また、刺激応答性開裂基を修飾した抗体を固定化した表面を開発し、Tregの接着・脱着制御が可能なことを示した。

上記のように、概ねステージIの目標を達成した。また、3種のTregの機能を明確化し、活性型Tregのみを除去すれば良いことを見いだすなど、基礎分野の発展に貢献した。

（2） 今後の研究開発に向けて

今後、Treg除去への最適抗体の探索と入手を進めることで除去カラムの最適化を行い、非臨床試験の実施とPOC（Proof of Concept）の確立を目指す。抗体探索がステージIIでも継続される計画になっているが、抗体の絞り込みを早期に行い、早いうちからPMDA相談を行い、治療機器として承認を受ける道筋を明確にすることが望ましい。

また、本課題内に、がんの細胞療法に用いる複数の開発課題が有るが、ステージIIで開発

を継続するには、ターゲットを絞って研究開発を集中することが必要である。それに合わせ、ロードマップの見直しを求める。

課題内での情報共有はよく行われており、外部発表も活発であるが、今後は課題間の情報共有についても積極的に検討いただきたい。

(3) 総合評価

概ねステージⅠ目標を達成しているものの、抗体探索がステージⅡでも継続される計画になっている。また、プロセス用 **Treg** 除去フィルターの開発については、細胞免疫療法を行っている企業を早期に決定し、共同開発をスタートする必要があるだろう。

一方、本課題はがん治療に特化すべきであり、課題を整理し、ロードマップを見直すことが望まれる。