



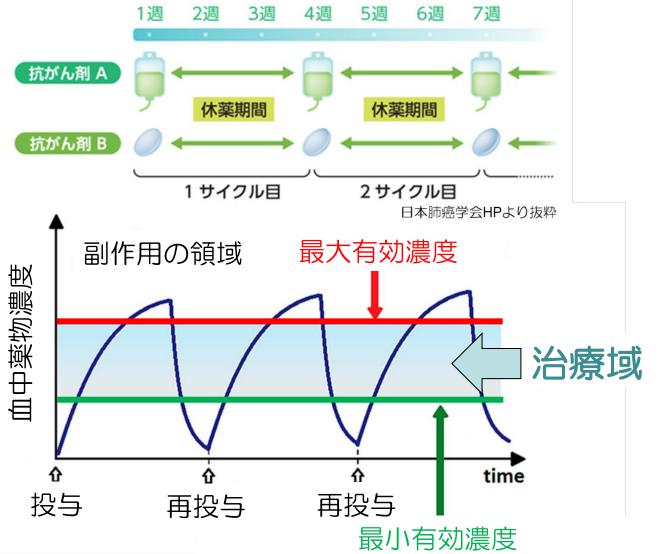
# 腫瘍に炎症を引き起こして 生体に腫瘍を排除させる細胞医薬

九州大学大学院 工学研究院 応用化学部門 助教 新居 輝樹

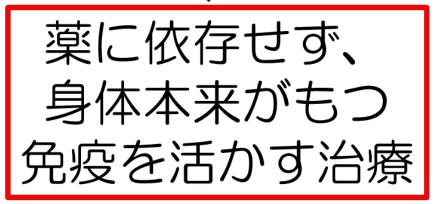




#### 抗がん剤は体内で代謝されるので その都度投与する

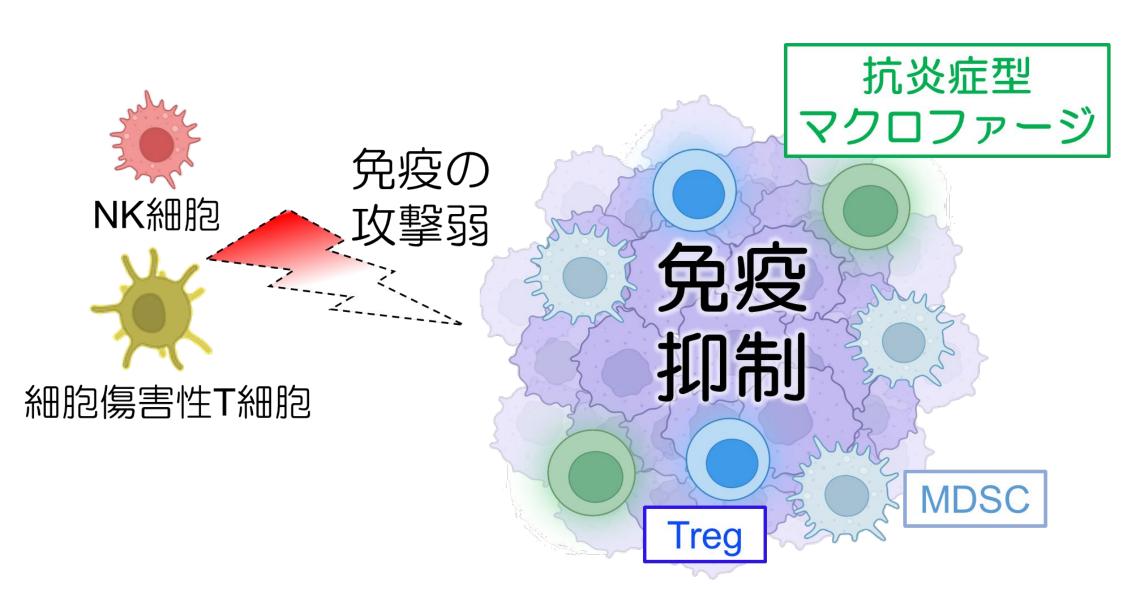


- レ 複数回投与で効果 大
- レ 副作用のリスク 大





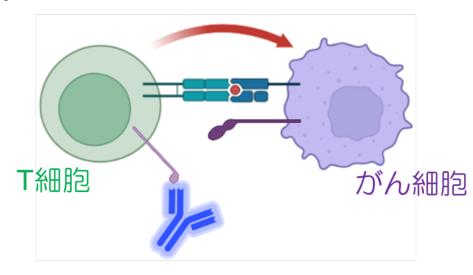
#### 腫瘍は免疫の攻撃を回避できる





#### 従来技術とその問題点

(1) 免疫チェックポイント阻害剤



- ✔ 腫瘍内での抗原の不均一発現
- ⇒効果にバラツキ(20%程度)
- ✔ 抗原が正常組織にも発現する
- ⇒全身の免疫が過剰になる副作用

M. Ramos-Casals, et al., Nat. Rev. Dis. Primers (2020) 6, 38

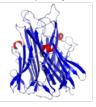
(2) 抗体薬物複合体



- ✔ 抗原の変異や欠損で効果が減弱
- ✓ 抗原依存のため対象のがん種が制限

S. Yaghoubi et al., Physiol. (2020) 235, 31-64

(3) サイトカイン療法







IL-2

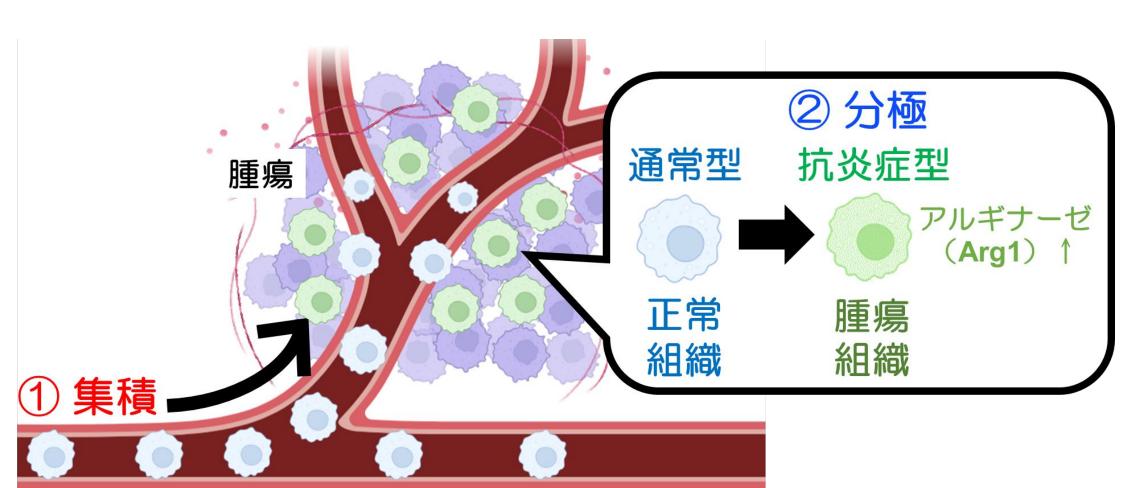
GM-CSF

- ✔ 全身に作用して副作用大(感染症様)
- ✔ 半減期が極めて短い

D.J. Propper et al., Nat. Rev. Clin. Oncol. (2022) 19, 237-253



# マクロファージは①腫瘍へ集積し、②抗炎症型に分極する



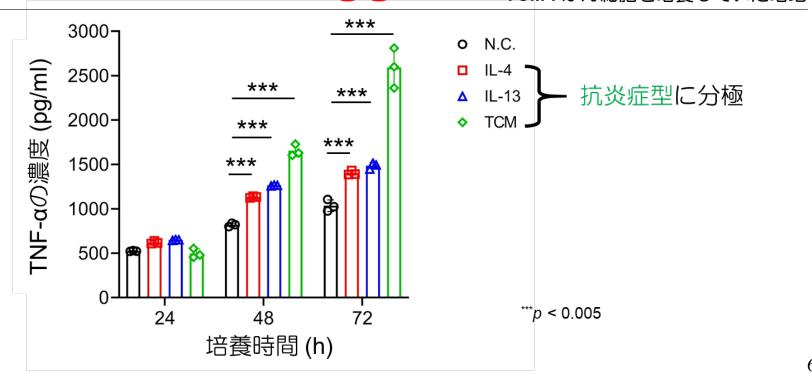


### 抗炎症型になると、逆に炎症を 引き起こす遺伝子改変マクロファージ



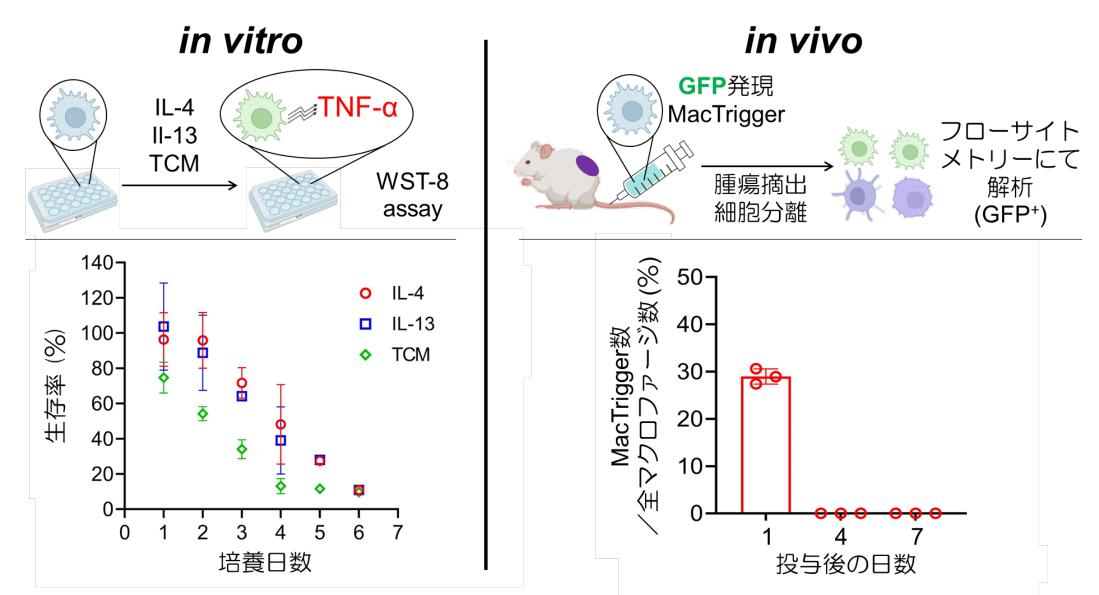
MacTrigger

IL-4, IL-13の濃度: 25 ng/ml \*TCM:がん細胞を培養していた培地



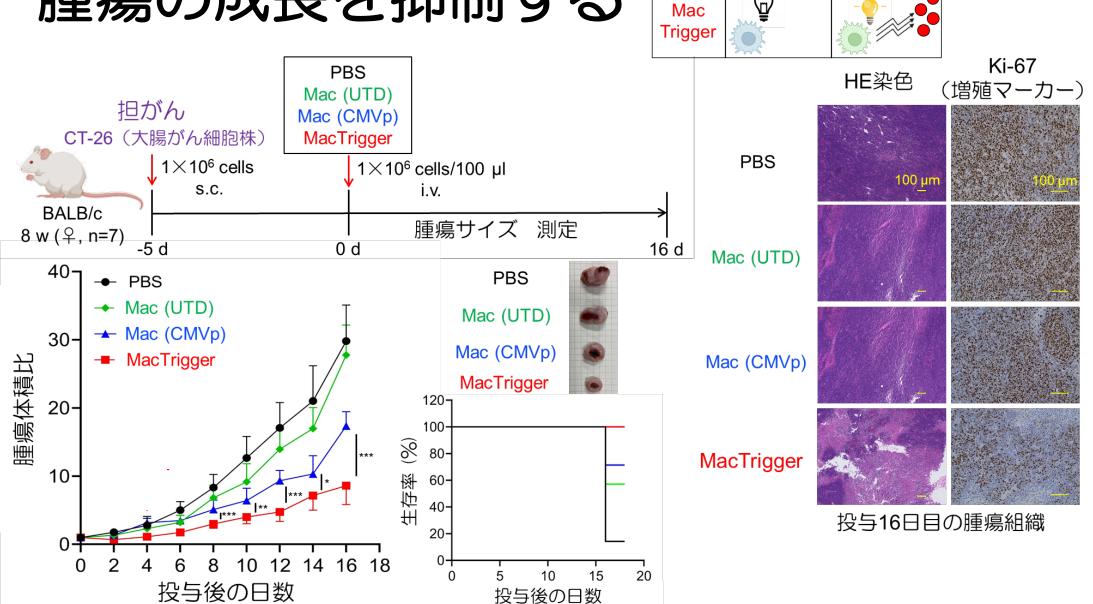


# MacTriggerは腫瘍内で 約4日以内に消滅する





# MacTriggerは 腫瘍の成長を抑制する



正常組織

Mac (UTD)

Mac (CMVp)

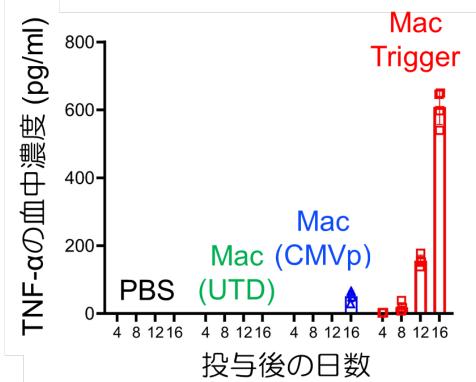
腫瘍組織

抗炎症型



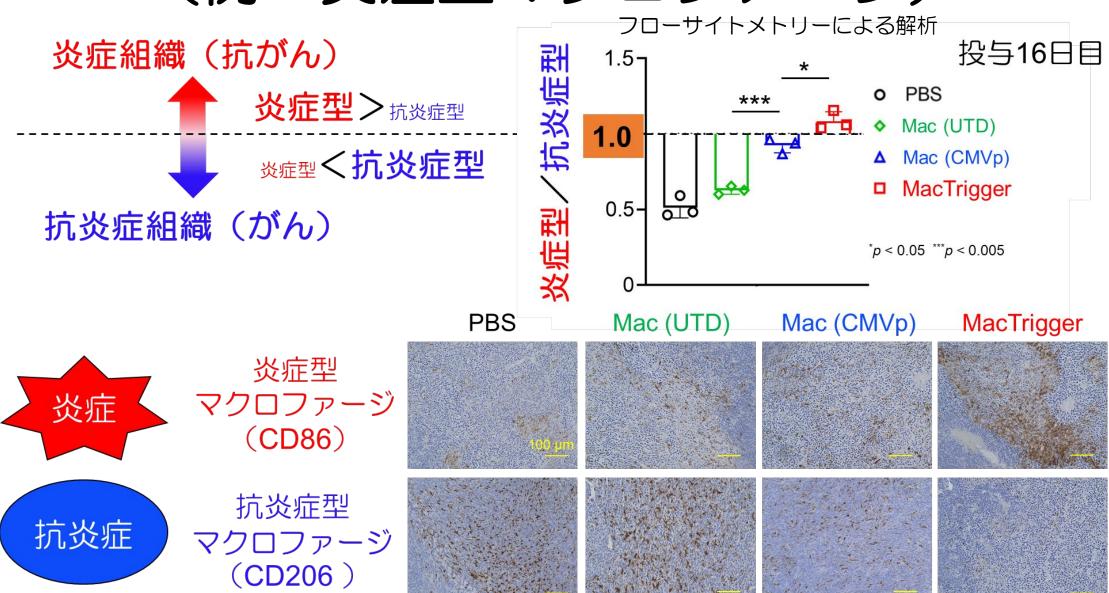
# MacTriggerがTriggerとなり 「炎症スパイラル」が起こる







# 腫瘍で炎症細胞が増える (例:炎症型マクロファージ)



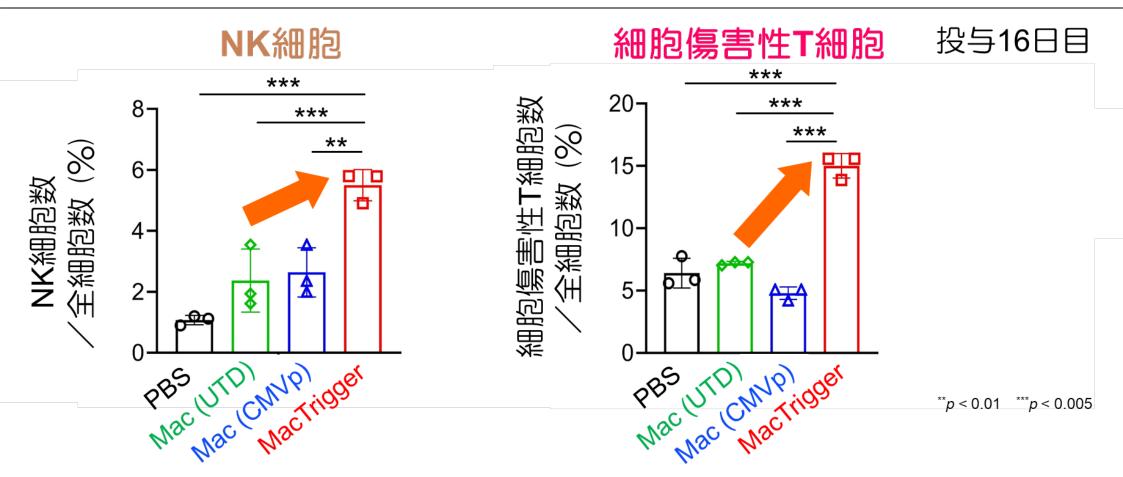


#### 免疫力が腫瘍を排除する



- FITC-labeled anti-mouse NKp46
- PE-labeled anti-mouse NK1.1
- Alexa Fluor 700-labeled anti-mouse CD3
- Alexa Fluor 488-labeled anti-mouse CD8

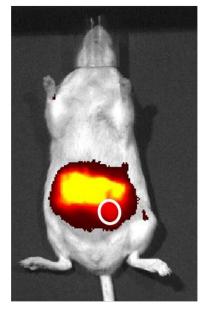
フローサイトメトリーにて解析 (NKp46<sup>+</sup>& NK1.1<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>& CD8<sup>+</sup>)



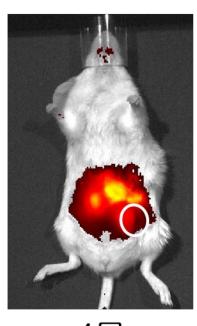


# 投与したマクロファージは 腫瘍と肝臓に集積する

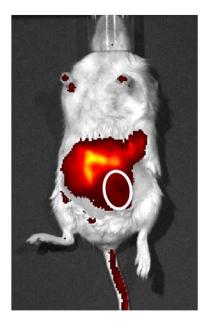
<u>in vivoイメージング</u>







4⊟



**7**⊟

Ex vivoイメージング

腫瘍

4⊟

肝臓

脾臓

腎臓

肺



7⊟

腫瘍肝臓脾臓腎臓肺



# 肝臓に集積したマクロファージは 抗炎症型にならない

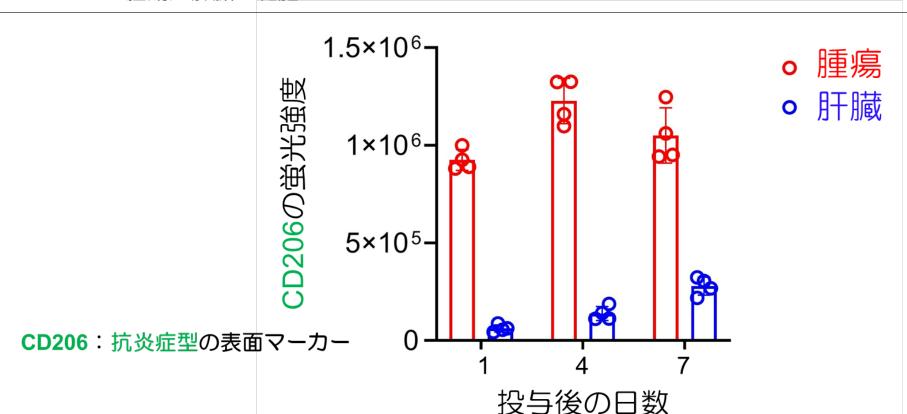


· BV421-labeled anti-mouse F4/80

· Alexa Fluor488-labeled anti-mouse CD11b

PE-labeled anti-mouse CD206

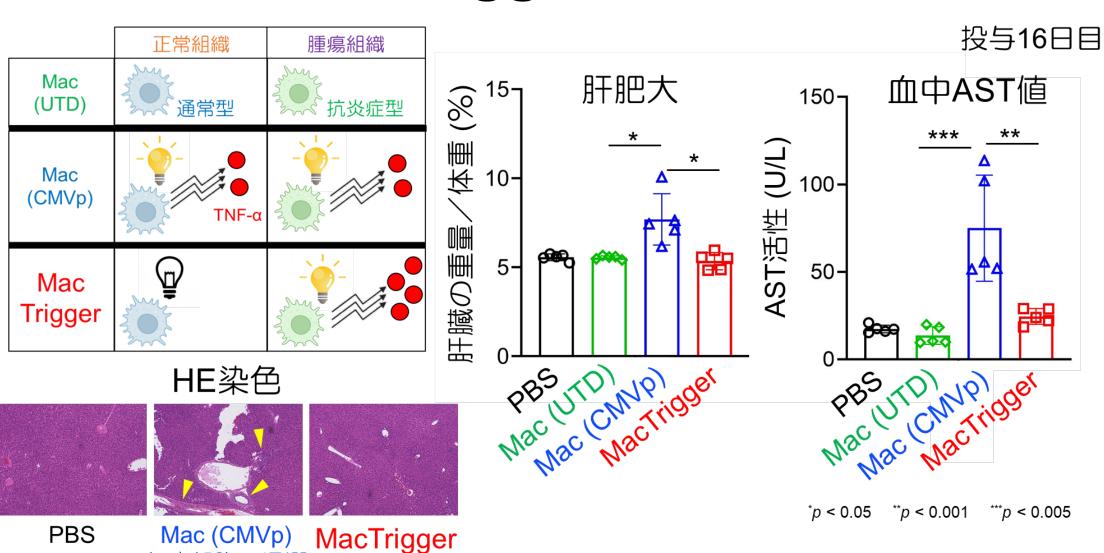
フローサイトメトリーにて解析 (F4/80+& CD11b+& VT-680+)





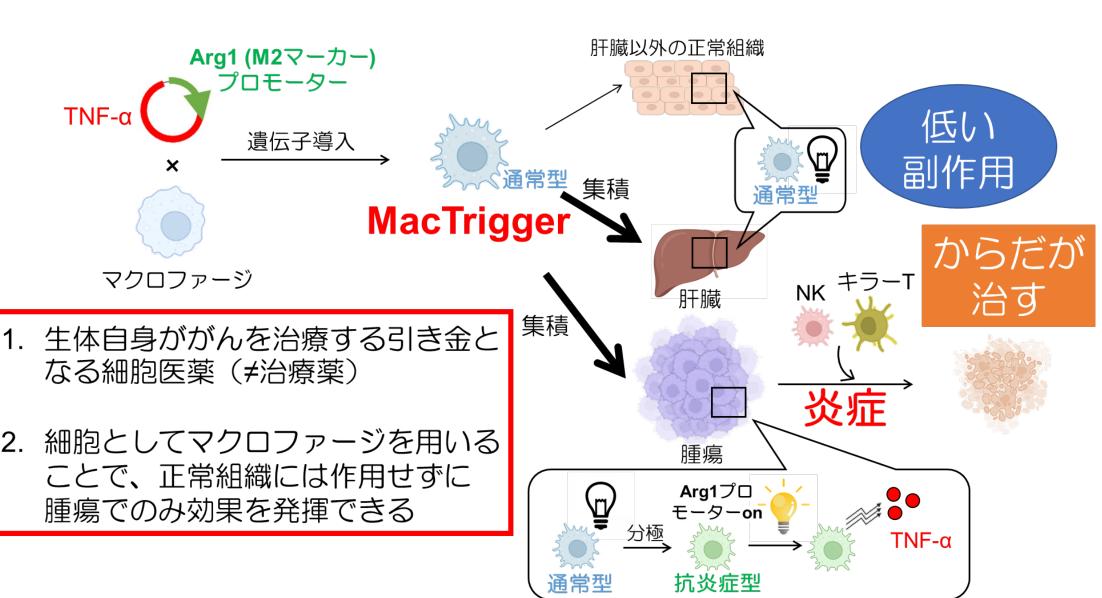
免疫細胞の浸潤

# MacTriggerは肝臓では 炎症のTriggerにならない





#### MacTriggerの概略図





#### 新技術の特徴・従来技術との比較

- 正常組織でも免疫が活性化してしまう問題点を克服できる。
- ・細胞医薬の代表例であるCAR-T細胞療法は血液がんでの効果がmainであるが、本技術は固形がんが対象となる。
- 抗原を一切活用しない(抗体医薬との相違)。
  - ⇒抗原の変異や欠損にも対応可能



### 想定される用途

- ・固形がん全般
- ・従来の治療法(低分子抗がん剤や抗体医薬) で効果を示さないがんへの適用
- ・既存技術との併用療法
- 低分子抗がん剤に耐性のあるがんへの適用
- ・転移がんへの適用



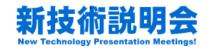
#### 企業への期待

- ・高度なヒト化マウスによる評価系の提供 ⇒一般的な免疫不全マウスでの検証では不十分
- ・企業様がお持ちの既存薬との併用療法の検証
- ・様々ながん種での効果実証
- ・臨床レベルの細胞作製技術の提供



#### 実用化に向けた課題

- ・マクロファージの元となる単球(白血球の 10%程度)で治療効果に十分な細胞数が得ら れるか?
- 実用化に向けて、ヒトでの効果を実験的に予 測していく必要があるが、従来の免疫不全マ ウスでは、本技術の検証はできない。
  - ⇒ヒト化マウスを用いた実験が必要となる。



#### 本技術に関する知的財産権

• 発明の名称: 腫瘍組織内においてM2マクロファージに分化することができ、M2マクロファージに分化すると炎症性サイトカインを発現する細胞、および当該細胞を含む組成物

• 出願番号 :特願2023-017913

• 出願人 : 九州大学

• 発明者 :新居 輝樹、谷戸 謙太、

片山 佳樹



#### お問い合わせ先

九州大学 オープンイノベーションプラットフォーム サイエンスドリブンチーム

TEL 092-400-0494 e-mail transfer@airimaq.kyushu-u.ac.jp