

誘導性共通スプライスネオ抗原iPSNAを標的とした汎用TCR-T細胞の開発

S0-226101

京都大学 医学研究科
特定助教：田口 敦士



ビジョン

- ▶ がんに対するTCR-T細胞開発における最大の課題「適応患者の少なさ・個別開発コストの高さ」を「TCR-T細胞の汎用化」で解決する。
- ▶ TCR-T細胞は一部のがん患者で著明な効果を示す有望な治療だが、固形がんでは標的抗原の発現はごく一部のため適応となる患者は少なく、奏効率も限られる。また標的抗原ごとの個別製造コストによる事業化リスクや、副作用の制御も大きな課題となっている。
- ▶ 我々が開発した化合物RECTAS3.0は、様々ながんで共通するがん抗原iPSNAの発現を誘導する。本事業では、この共通抗原iPSNAを標的とすることでTCR-T細胞を汎用化し、幅広いがん患者に有効な治療を実現する。適応が広がることで製造効率や臨床展開スピードは向上し、化合物の影響は可逆的であるため副作用の制御も可能である。

市場性

- ▶ 現在FDAに承認されているTCR-T細胞は、滑膜肉腫 HLA-A*02/MAGE-A4抗原を標的とするTecelraのみであるが、様々な固形がんに対して有効なTCR-T細胞の開発が望まれている。本シーズが幅広い固形がんに対して有効性を証明できれば、がん免疫治療を一変させる。
- ▶ 本シーズの初期ターゲットは、欧米のICI非奏効大腸がん（30万件/年）のうち、HLA-A*02:01保有患者（約3割）の1%（千件/年）を想定し、薬価を既存のTCR-T細胞に準じて数十万USD/件とすると、年間数億USD/年規模の市場が見込まれる。
- ▶ 現在、誘導抗原を標的とするTCR-T細胞について競合は存在しない。

新規性・優位性

本シーズは、誘導性共通スプライスネオ抗原（iPSNA）を標的とする汎用TCR-T細胞を用いることで、がん種横断的に治療可能である点が革新的である。スプライスネオ抗原誘導戦略においては米国グループが異なる機序の低分子indisulamを用いて報告しているが、これは免疫毒性が報告されている。それに対し、本シーズで利用するRECTAS3.0は非臨床試験で安全性が極めて高いことが確認されており、優位性がある。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO/CRO/SMO・ベンチャー
キャピタル

【連携に期待する事】

TCR-T細胞製造CDMOの連携先探索、TCR-T細胞製造パイプライン構築、臨床試験に向けた試験項目の検討、スタートアップ支援

研究概要

Key Words: #TCR-T, #共通抗原, #RNAスプライシング, #低分子化合物

【シーズ技術】

- ▶ スプライシング制御化合物RECTAS3.0は、様々ながんで共通するがん抗原iPSNAの発現を誘導する。
- ▶ 共通抗原iPSNAを標的とするTCR-T細胞を作製する。
- ▶ RECTAS3.0によりがん細胞でiPSNAを発現させた状態で、iPSNA標的TCR-T細胞を投与する。

➔ 従来のTCR-T細胞よりはるかに多様ながん種に有効な「汎用TCR-T細胞」が実現

【本研究の目的】

- ▶ 汎用TCR-T細胞が臨床試験および製品化に耐える抗腫瘍効果をもつことを示す。

【本研究の目標】

- ▶ 初期臨床研究に進むために、iPSNAペプチド配列、iPSNA特異的TCR配列、治療対象として最適ながん種を選定する。
- ▶ ヒトがん担がんマウスモデルで汎用TCR-T細胞の抗腫瘍効果を示すことで、In vivo PoCを取得する。

【関連文献】Matsushima, et al. (2022) Sci Transl Med 14:eabn6056.

【知財情報】① PCT/JP2023/039985、発明の名称：キナゾリン誘導体 ② PCT/JP2023/039979、発明の名称：含窒素複素環化合物 ③ PCT/JP2022/033464、発明の名称：スプライシング制御化合物による腫瘍免疫原性の向上
権利範囲（要約）：RECTAS3.0を含むスプライシング制御化合物、スプライシング異常に起因する疾病の治療、腫瘍免疫原性の向上

