

# トロゴサイトーシス制御型Cleavable-CAR-T細胞の開発候補品決定に向けた臨床外挿性・安全性・Feasibility評価

# S1-226106

京都大学 iPS細胞研究所  
研究員：南川 淳隆



## ビジョン

- CAR-T免疫細胞療法によるがん治療において、免疫応答による細胞間のたんぱく質移動現象であるトロゴサイトーシスをコントロールすることで、奏効率の上昇、治療後再発の抑制を可能としたCAR-T細胞製剤の創薬を目指す。
- 既存のCAR-T細胞製剤では、臨床入りしている全ての製剤で投与による治療がCAR-T細胞-がん細胞間でのトロゴサイトーシスを強く引き起こす。また、トロゴサイトーシスによるがん細胞での抗原発現量の減少が、免疫逃避による治療抵抗性につながる事が知られている。本シーズでは、Cleavable-CARによりトロゴサイトーシスを抑制する事で、がんを取り逃しにくいCAR-T細胞製剤が作成できることを、臨床的に示し、さまざまなモダリティでのCAR-T療法に応用できるプラットフォーム技術へと成長させる。

## 市場性

- Cleavable-CARとして、ATL(成人T細胞性白血病)のCADM-1をターゲットとしたCAR-T細胞療法の開発を進める。ATLは現在、有効な標準治療法が確立されていない予後不良疾患であり、極めてアンメットメディカルニーズが高い。また、CD19発現のB細胞腫瘍を対象とするCleavable-CARについても、マルチモダリティでの検証を進めていく。
- ATL単独では、日本で年間800例程度の新規発症がある、適応疾患を増やすことで年間1000億円以上の市場が存在する。ATLでの治療効果を示す事で、プラットフォーム技術としての市場価値を高めていく。

## 新規性・優位性

Cleavable-CARは、CAR受容体が抗原結合下にCleavageを起こすことで、トロゴサイトーシスを抑制するという新しい概念のメカニズムである。非常に簡便な構造のため、様々なScFvを持つCARに対応可能であり、他技術との併用も容易である。

またレンチウイルスを利用した、末梢血でのCAR-Tのみならず、in vivo CAR-Tに応用できる一過性発現系での治療効果増強も確認できており、様々なモダリティの免疫療法に応用可能である。

## 連携への関心

### 【連携に関心のある業種】

医療/検査（機関）・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO

### 【連携に期待する事】

治験薬製造、臨床試験の実施、臨床検体の検査、ライセンス導出先の探索、研究及び事業化人材の確保

## 研究概要

Key Words: #免疫応答, #CAR-T, #トロゴサイトーシス

現行のCAR-T細胞療法の課題として、トロゴサイトーシスによる抗原消失とそれによる早期再発が知られている。CAR-T治療後の再発率は30-50%であることが報告されており、改善が必要であった。CARの細胞膜近傍に、抗原結合後切断を受けるアミノ酸配列を導入した**Cleavable-CAR**では、トロゴサイトーシスが抑制され、治療効果の増強につながる。同等の治療効果を発揮するための投与細胞数も抑制でき、**様々な形態のCAR療法での応用が期待できる。**

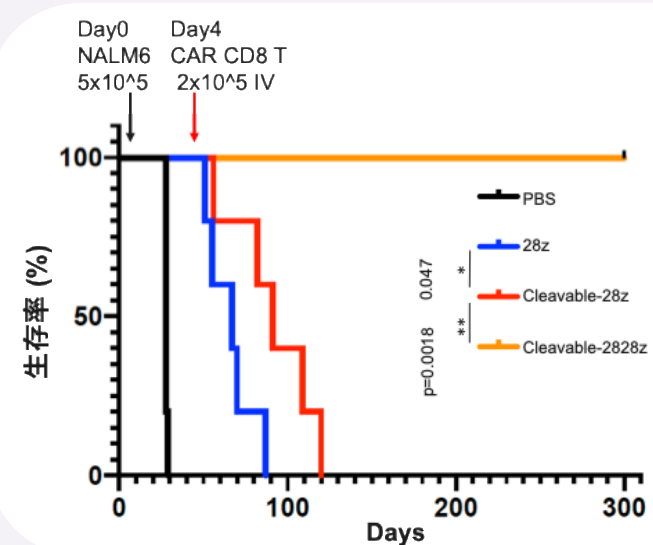
### トロゴサイトーシスの概要



### Cleavable CAR技術



## 治療効果の増強



## 治療必要細胞数の抑制

