

# 飛躍的進歩を遂げる 免疫療法



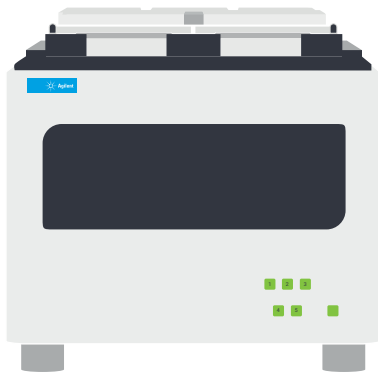
**Agilent**

提供

**GEN** Genetic Engineering  
& Biotechnology News

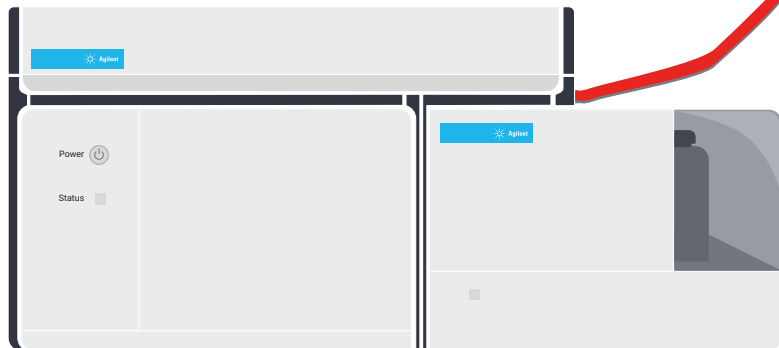
## xCELLigence RTCA eSight

ライブセルイメージングと組み合わせた  
細胞殺傷のリアルタイムカインेटクス解析



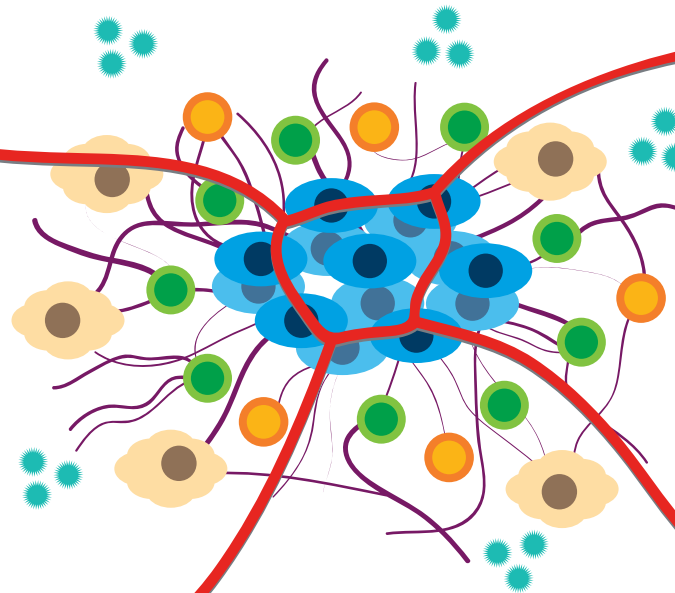
## NovoCyte Quanteon フローサイトメータ

フローサイトメータによるマルチパラメータ免疫表現型



## Seahorse XF アナライザ

免疫細胞の適応性と運命の  
カインेटクス解析



## SureGuide CRISPR sgRNA

安定かつ  
オンターゲット  
ゲノム編集



## 免疫細胞療法の 開発を加速

アジレントの免疫細胞療法ツールベンチが、すべての開発段階で表現型、効力および持続性をどのように評価できるかについて紹介します。

[詳しくはこちら](#)



## ようこそ

免疫療法によって、がん治療を取り巻く状況が変わりつつあります。しかし、そのための実験ツールの多くは従来のセルバイオロジーのワークフロー向けに作られたもので、必ずしも腫瘍免疫学の実験に最適化されたものではありませんでした。免疫細胞治療薬の安全性、効能、持続性は、その免疫細胞の活性、増殖能、細胞運命、細胞障害能、免疫修飾、メモリーといったさまざまな機能を開発者がいかにうまく引き出すかに委ねられています。常に変化し、免疫抑制的で腫瘍抵抗性の腫瘍微小環境内で、これらすべてを機能させる必要があります。

アジレントは、こうした次世代の細胞療法をサポートに全力で取り組み、高効率のゲノム編集と、リアルタイムに細胞の機能、表現型、適応性、運命の評価を実現する重要な技術を提供しています。トランスレーショナルリサーチにこれらのアッセイツールを併用することで、免疫細胞機能の測定と制御が可能になり、治療の有効性と安全性を必要なレベルに高めることができると考えています。

本書では、免疫療法研究の世界の第一人者から寄せられた最新の声と知見をご紹介します。彼らの生の声をもとに作られた本書の記事が、革新的な細胞療法を開発する皆様の手助けになることを願っています。

アジレント・テクノロジー、細胞分析部門、シニアディレクター  
David Ferrick 博士



提供

**GEN** Genetic Engineering  
& Biotechnology News



## 目次

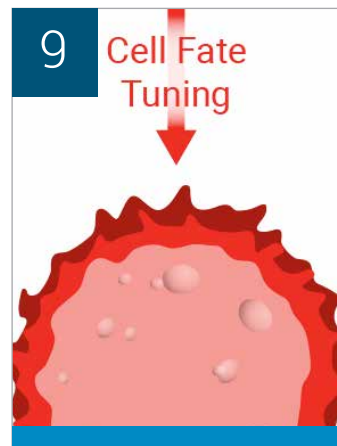
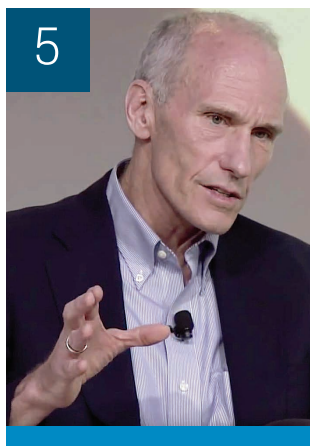
米国の著名な腫瘍免疫学者である Carl June 博士との対談

高性能 CRISPR ガイドと高感度の時間分解細胞ベースアッセイの併用

細胞治療薬の製造における力価試験の役割

期待を上回る免疫表現型検査

がん免疫療法のためのマルチファンクショナルアッセイ



25 総括: 免疫治療細胞の細胞障害活性の定量

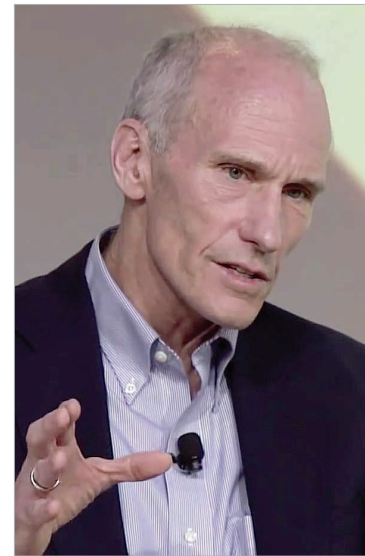
# 飛躍的進歩を遂げる免疫療法

米国の著名な腫瘍免疫学者である  
Carl June 博士との対談

アジレントは、急速に発展するがん免疫治療研究に携わる研究者や開発者が直面する課題を解決し、チャンスをつかえることのできる革新的なセルベースアッセイソリューションを着実に開発してきました。先日、アジレントの細胞分析部門幹部である David Ferrick が、ペンシルベニア大学および Abramson Cancer Center で教授を務める Carl June 博士に、この分野ならではの課題とチャンスについての見解を伺いました。June 博士はアジレントのコンサルタントではなく、アジレントから報酬を得ていません。

**David Ferrick:** ご存知のとおり、過去数年間にわたる June 博士とアジレントとの関係は、当社が免疫療法専用のツール群からなる革新的なソリューションを発展させるうえで大きな助けとなってきました。急速に進化するこの分野のニーズについて June 博士からいただく助言は、非常に貴重です。本日は次の3つの分野に焦点を当ててお話を伺いたと思います。「ヒト細胞のエンジニアリング」「細胞療法の可能性を最大限に引き出すうえで細胞解析ツールがいかに役立つのか」「細胞治療薬の製造 QA/QC の次なるステップについて」です。ヒト細胞エンジニアリングの先駆者として、この分野の発展をどのように見えていますか。また、今日の最大の課題は何だとお考えでしょうか？

**Carl June 博士:** 現在、細胞療法は、自然の免疫システムに比べてさまざまな面で性能を向上させた人工 T 細



Carl June 博士

胞を作ることができるという概念の実証が終わり、今ではそれが認められている初期段階にあります。これは長年の問いでした。つまり、ダーウィン説でいうところの自然進化を遂げた T 細胞の改良が可能なのか、可能だとすれば安全に行えるのかということです。

我々が遺伝子改変 T 細胞で治療した患者は、がん患者を中心に 1,000 例を超えますが、細胞が形質転換したり、遺伝毒性のエビデンスが認められた症例はありません。全ヒトゲノムとエピゲノムのデータを手にしたいま、我々は大きな転換期にいます。ゲノミクスのアプローチを使って腫瘍微小環境の受攻性を調べ、腫瘍抵抗性の微小環境の障壁を打ち破るために、「特注」の T 細胞を作製しています。

**David Ferrick:** ナチュラルキラー細胞 (NK)、ガンマ・デルタ細胞、マクロファージなど、他の免疫細胞のエンジニアリングについては、どのような見通しをお持ちですか。

**Carl June 博士:** この分野に身を置くおもしろさを実感している理由の 1 つは、そこにあります。免疫系は 1 つの楽器ではなく、言うなればオーケストラのようなものです。免疫系全体でそれぞ

れが別々の役割を担っています。例えば NK 細胞は T 細胞とは違った方法で標的を認識し、殺傷します。同様に、T 細胞のサブセットであるガンマ・デルタ細胞は、むしろ自然免疫細胞に近い細胞ですが、腫瘍を殺傷することもできます。この細胞はアルファ・ベータ T 細胞とは異なる代謝を持ち、さまざまな環境でも上手に生存することができます。また、ガンマ・デルタ細胞にはアルファ・ベータ T 細胞受容体がないため、移植片対宿主病を誘発することはありません。

最近では、NK 細胞や T 細胞のような細胞溶解機構ではなく、食作用によって細胞を殺傷して排除するマクロファージに注目が集まっています。さらに、人工的に作られた幹細胞とその細胞の子孫は、患者に移植された後、ここまで説明してきたすべての種類の人工的な細胞を作り出すことができるでしょう。

**David Ferrick:** なるほど、免疫系は恒常性維持の原理が働くオーケストラのようなもので、時間的・空間的に協働する多種多様な細胞の存在によってそれが成り立っているわけですね。当社が重点的に取り組んできたことの 1 つは、*in vivo* で起こるこの挙動を経時的に理解するのに

役立つ質の高い情報（時間分解）を生成できる、細胞解析ツールを発展させることです。このようなリアルタイムのカイネティックアッセイ - ここでは「新タイプ」のセルベースアッセイソリューションと呼ぶことにしましょう - の価値に関するご意見をうかがえますか？

**Carl June 博士:** とても重要な論点ですね。基礎免疫学における新たなデータは、細胞が重要な代謝再プログラミングステップを持っていることを示しています。一般に、急性期のエフェクター T 細胞の代謝では解糖が支配的です。一方、メモリー細胞は増殖がより緩慢ですが、寿命がより長く、脂肪酸の酸化、クレブス回路、およびミトコンドリア生合成にもとづく代謝がメインです。慢性感染症や腫瘍のマウスモデルで調べてみたところ、両方の細胞の集団が必要であることがわかりました。強力なエフェクター細胞となるものの、短命な細胞と、長期的な細胞記憶と機能確立し、長期的な免疫監視を行うことができる細胞があります。

Seahorse のような代謝アッセイは、このような性質を持つ細胞を同定するのに適しています。また、効力を評価するための細胞ベースの遊離



アッセイや、細胞産物に応答するバイオマーカーとして機能する予測アッセイも登場するかもしれません。

**David Ferrick:** これほど急速に進んでいるとは驚きです。先ほどご指摘いただいたように、ミトコンドリア呼吸と解糖という2つの経路が存在すると考えれば、確かに免疫機能をうまく説明できます。ここまで理解が進んでいるのですね。「新タイプ」のセルベースアッセイについてよく聞かれるのは細胞の力価を調べる機能試験についてです。新しいアッセイ法によって何を達成できるのか。この点についてどうお考えですか。

**Carl June 博士:** 新しいタイプの細胞解析アッセイ (Agilent ACEA xCELLigence、Agilent Seahorse XF) の1つの可能性は、それぞれのがん患者について、効く見込みがある免疫治療細胞を今の技術で作ることができるかを見極めることができることにあります。言い換えると、有効な治療細胞を作製するのが難しい患者を知ることでもあります。そのような場合には、例えば第三者機関の細胞をすすめることとなります。それができればその患者の将来を大きく変えることができます。また、有効な細胞を作製できると判断した患者についても、新しいアッセイツールを用いることで、言うなれば「よ

り良い療細胞」を見つけて開発できる可能性があります。養子移植を行った場合、腫瘍除去の大部分を担うT細胞は、わずか数個の細胞の子孫であることが、いくつかの実験で示されています。これらのT細胞を前もって特定できれば、製造する細胞数を減らせる可能性もあり、製造コストの削減だけでなく、治療上の多くの利益にもつながります。

**David Ferrick:** それを実行に移す際には、細胞エンジニアリングのフットプリントを最小限に抑えながら忠実度を高めるために、CRISPRなどの新しい技術が使用されています。これにより、耐久性の確保と副作用の最小化に重要と考えられる自然に近いアプローチで防御免疫が得られるようになります。このような新技術についてどうお考えですか。

**Carl June 博士:** 前臨床モデルにおいて、T細胞内でその働きを強化する「機会となるターゲット」を突き止める、ゲノムワイドな探索アプローチがいくつかあります。我々は、CRISPRやメガヌクレアーゼなどを用いたゲノム編集技術が大きく進歩し、それが可能になった素晴らしい時代にいます。

固形腫瘍と悪性血液疾患とは、問題が多少異なってきます。悪性血液性疾患の場合、T細胞は注入投与後に、通常、骨髄に直接向かいます。これはT細胞にとって自然な挙動です。一方、固形腫瘍では、多くの場合、T細胞が固形腫瘍に到達するまでの過程が律速に達してしまう可能性があります。そのため、固形腫瘍微小環境へのホーミング、浸透、および持続性を強化するようにT細胞を編集する戦略がきわめて重要になります。

もう1つの可能性は、代謝をめぐる腫瘍とT細胞の「主導権争い」であり、CRISPRの技術を用いることで、腫瘍微小環境における栄養素へのアクセスを向上させることができます。CRISPRアプローチは、この主導権争いに強い細胞の開発に役立ちます。これによって、T細胞をより長く生存させ、固形腫瘍微小環境での増殖力を高めることができます。

**David Ferrick:** これが治療法としての細胞の製造およびQA/QCにつながるわけですね。先ほど触れた、開発段階にある「新タイプ」のセルベースアッセイが大きな役割を担っているということでしょうか。

**Carl June 博士:** まさにそのとおりです。自家細胞療法は、大量のバッチで作製可能な第三者機関の細胞よりも必然的に高コストになることが、少なくとも 1 つの問題となってきました。高コストなものを作るなら、それが本当に効くのか確かめたいです。そのため、できあがる細胞製品の有効性を高める（細胞ベース）アッセイを、患者、医師、第三者支払機関を含む誰もが望んでいます。

候補者の細胞から有効な細胞製品を製造するための原則を理解することが、重要な第一ステップになります。これらの答えを見つけるために、アジレントのツールを使用することで、フローサイトメトリーアプローチ、生細胞代謝の動態測定、T細胞がターゲットを殺傷する能力を時間経過とともに定量評価できます。

**David Ferrick:** 最後に、ツールの開発に取り組み、この分野に携わる人々の不可能を可能に変えようとしているアジレントをはじめとする企業に向けて、どういった貢献が望まれているのかについて、伝えたいことはありますか。

**Carl June 博士:** 機能的アッセイです。長い間、我々にはフローサイトメトリーしかありませんでした。製薬業界では、失敗した試験の原因究明にあまり力を入れずに多くの試験を行ってきました。この欠点から多くを学べるものと考えています。

人工細胞を使えば、その細胞を再び患者から取り出して調べ、さらに徹底的に細胞の免疫表現型や代謝の健全性を評価し、失敗原因が T 細胞の枯渇にあるのか、老化にあるのか、あるいはまったく生着しなかったのかを明らかにすることができます。どこで失敗したのかを分析することによって、解決策が見つかるものと前向きに

考えています。その知識があれば、これまでの脆弱性を克服する、より強力な「次世代」T 細胞を作製できるものと確信しています。

**David Ferrick:** まさに締めくくりにふさわしいご意見です。本日はご協力いただきありがとうございました。非常に参考になりました。

**Carl June 博士:** ありがとうございます。こちらこそ、有意義な時間でした。■

このインタビューは、長さとわかりやすさのために編集されています。