

ヒト化 NOG-EXL の再検討: 細胞治療応用のための前臨床モデル

Laura Griffin, PhD Thursday, September 21, 2023

本論文は、Taconic Biosciences 社の Website に公開されている資料を、日本語に直訳したものです。原文は以下サイトからアクセスして、ダウンロードしていただけますようお願いいたします。

<https://www.taconic.com/resources/revisiting-the-humanized-nog-exl--a-preclinical-model-for-cell-t>

細胞療法とは、医療目的で自己または同種細胞材料を患者に移植し、治療することと定義することができます。この技術は 19 世紀後半から研究されていましたが、医療分野で標準治療として普及したのはごく最近のことです。世界市場は、2021 年の 95 億ドルから 2028 年には 230 億ドルに拡大すると予測されています(1)。免疫腫瘍学の用途では、研究中の細胞療法の主なモデルとして、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、T 細胞受容体 (TCR) 改変 T 細胞、キメラ抗原受容体 (CAR) 改変細胞 (CAR-T、CAR-NK など) などがあります。TIL 療法では、患者の腫瘍から直接抽出した腫瘍浸潤 T 細胞を選択して活性化し、それを患者に再注入します。対照的に、CAR および TCR 改変 T 細胞療法では、患者の末梢血から目的のリンパ球を取得し、腫瘍抗原を認識して標的とするように遺伝子操作し、最後に患者に再注入します(2)。

現在までに、B 細胞悪性腫瘍を標的とする CAR-T 療法は、米国食品医薬品局の承認を受けた遺伝子組み換え細胞をベースとした療法の大部分を占めています。この分野での成功にもかかわらず、非 B 細胞悪性腫瘍を標的とする CAR 療法の開発には、まだ多くの解決すべき課題が残っています。免疫抑制や固形腫瘍への侵入に対する物理的障壁などの腫瘍防御機構を克服するには、より洗練されたアプローチが必要です(3)。複雑な治療技術には、評価のための高度な前臨床モデルが必要であり、慎重に選択する必要があります。

細胞治療評価のためのヒト化免疫系マウス

NOG-EXL などの重度免疫不全マウスは、免疫腫瘍治療薬の前臨床評価に使用可能な強力なツールです。これらのマウスは [CD34⁺] 造血幹細胞 (HSC) やヒト腫瘍などのヒト細胞を移植できるため、免疫腫瘍治療薬とヒト免疫系および腫瘍環境との相互作用を研究することができます。NOG-EXL マウスは、HSC を移植すると骨髓細胞とリンパ球細胞の両方の系統の細胞分化をサポートするという点で、前臨床試験で使用される in vivo モデルとして非常に有用です。これは、2 つのヒトシグナル伝達分子、インターロイキン 3 と顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(4) の遺伝子組み換え発現によって可能になります。

細胞療法の応用を前臨床的に評価する場合、多くの場合、移植されたヒト免疫系という追加要素なしで、重度免疫不全モデル (CAR-T 療法の hIL-2 NOG や CAR-NK 療法の hIL-15

NOG など) が使用されます。このアプローチは、薬物療法が腫瘍とどのように相互作用するかを理解するのに有益ですが、免疫系の他の部分との潜在的な相互作用をほとんど無視しています。ヒト化 NOG-EXL マウスを使用して、自然免疫と獲得免疫の両方のコンパートメントのコンテキストで細胞療法を評価すると、この点に関する見通しが得られ、臨床での応用可能性を示唆する可能性があります。

CAR-T と CAR-Macrophages の評価のためのヒト化 NOG-EXL マウス

昨年、自然細胞療法および適応細胞療法の評価にヒト化 NOG-EXL モデルを使用する 2 つの研究が発表され、細胞療法だけでなく併用療法にもこの前臨床モデルの有用性が示されました。Cao らによる最初の論文では、非小細胞肺癌 A549(5) を移植したヒト化 NOG-EXL マウスで、新規 CAR-T 細胞療法が単独およびマイクロ波アブレーション (MWA) 療法との併用で評価されました。固形腫瘍を標的とする細胞療法は、CAR-T 細胞の不十分な浸潤や免疫抑制性腫瘍微小環境 (TME) などの要因により、初期の臨床試験では血液がんを標的とする細胞療法ほど成功していません。対照的に、MWA はさまざまな原因による固形腫瘍の治療に臨床で効果的に使用されています。MWA によって生成される電磁波は熱を生成し、TME のアブレーションされた細胞に致命的または亜致命的な高温損傷をもたらします。しかし、不完全な切除のため、局所的な腫瘍の残存や再発が頻繁に起こります。これら 2 つの治療法の欠点から、Cao らは、MWA と CAR-T 細胞療法を組み合わせると、体内での固形腫瘍の治療と除去に強力な組み合わせになる可能性があるという仮説を立て、それに従って AXL を標的とした CAR-T 療法を開発しました。AXL は、多くの癌で過剰発現し、通常は予後不良と相関する典型的ながん遺伝子です。

研究の結果、CAR-T 療法と MWA はどちらも単独療法として投与された場合に腫瘍の増殖を抑制できたが、併用療法はより大きな抗腫瘍反応を示し、治療開始から 3 週間後にはほぼ完全な除去に達したことが実証された。さらに、併用療法では単独療法と比較して TME への CD3⁺細胞の浸潤が増加し、さらに重要なことに、MWA 療法では CAR-T 細胞の TME への浸透が大幅に改善された様子であった。AXL-CAR-T 単独療法では、併用療法よりも腫瘍誘発性 M2 マクロファージの大幅な減少も観察され、治療による TME の有益な再プログラミングが示された。さらに、臓器毒性の兆候はなく、全体としてこれらの結果は、MWA と CAR-T の併用が固形悪性腫瘍に適用された場合に CAR-T の有効性を改善する有用な技術となる可能性があることを示唆しています。

Chen らによる別の論文では、多形性膠芽腫 (GBM) の再発に対する CAR マクロファージ療法が、ヒト化 NOG-EXL マウスを使用して評価されました(6)。GBM は成人の最も治療

困難な悪性脳腫瘍であり、積極的なマルチモダリティ治療を使用しているにもかかわらず、ほとんどの GBM は切除後 8~12 ヶ月以内に最初の切除腔の周囲に再発します。マクロファージと常在ミクログリアは GBM に豊富に存在する細胞タイプであり、その多くは腫瘍減量手術で除去されますが、手術によって誘発された結果としての炎症により、腫瘍腔の周囲に免疫抑制型マクロファージとミクログリアが濃縮され、腫瘍が再発することがよくあります。そのため研究者らは、腔内マクロファージを遺伝子操作することで貪食活動の方向を変え、抗原提示細胞として機能して適応免疫応答を刺激し、再発防止に役立つ可能性があるという仮説を立てました。研究者らは、PDX モデルとヒト化マウスを使用してこの仮説を検証することを計画しました。

GBM 再発を研究するため、研究者らは患者由来の神経膠芽腫細胞を注入し、12 日間増殖させることで、ヒト化 NOG-EXL マウスに同所性 GBM モデルを確立しました。次に、PDX 神経膠芽腫を外科的に切除し、抗 CD47 抗体と組み合わせて CAR マクロファージを切除腔に投与しました。CAR マクロファージは貪食作用と適応免疫応答の刺激によって残存する神経膠芽腫を除去し、治療後には手術腔内の CD8⁺および CD4⁺ T 細胞、M1 マクロファージ、樹状細胞集団の増加が報告された。さらに、治療を受けたマウスの 83%が侵襲的手術および治療後、腫瘍の再発なく 90 日間以上生存し、治療の有効性と、侵襲的、複雑、かつ長期にわたる治療パラダイムに対するモデルの回復を実証した。

結論

上記の研究は、Taconic Biosciences（日本では、実中研/インビボサイエンスから供給）のヒト化 NOG-EXL マウスが、以下の点でこの分野の新しい技術を評価するための優れたツールであることを示しています。

1. このモデルは自然免疫細胞および獲得免疫細胞の分化をサポートしているため、他の重度免疫不全モデルと比較して、より完全で現実的なヒト免疫系による細胞療法を評価することができます
2. 重度免疫不全のため、同所移植での PDX 生着の成功をサポートします
3. 多様なタイプの単剤療法および併用療法の有効性を実証することが可能です
4. 重大かつ侵襲的な処置後でも長期間に亘る研究をサポートします

この強力なモデルを新しい免疫腫瘍学アプリケーションに使用方法について詳しく知りたい場合は、今すぐ Taconic Biosciences（日本ではインビボサイエンス：sales@invivoscience.com）までお問い合わせください。

References:

- (1) El-Kadiry AEH, Rafei M, Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Frontiers Medicine*. 2021;8:756029. doi:10.3390/ijms20112616
- (2) Barbari C, Fontaine T, Parajuli P, Lamichhane N, Jakubski S, Lamichhane P, et al. Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5009. doi:10.3390/ijms21145009
- (3) Hong M, Clubb JD, Chen YY. Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2020;38(4):473-488. doi:10.1016/j.ccell.2020.07.005
- (4) Verma B, Wesa A. Establishment of Humanized Mice from Peripheral Blood Mononuclear Cells or Cord Blood CD34+ Hematopoietic Stem Cells for Immune-Oncology Studies Evaluating New Therapeutic Agents. *Curr Protoc Pharmacol*. 2020;89(1):e77. doi:10.1002/cpph.77
- (5) Cao B, Liu M, Wang L, Zhu K, Cai M, Chen X, et al. Remodelling of tumour microenvironment by microwave ablation potentiates immunotherapy of AXL-specific CAR T cells against non-small cell lung cancer *Nat Commun*. 2022;13(1):6203. doi:10.1038/s41467-022-33968-5
- (6) Chen C, Jing W, Chen Y, Wang G, Abdalla M, Gao L, et al. Intracavity generation of glioma stem cell-specific CAR macrophages primes locoregional immunity for postoperative glioblastoma therapy *Sci Transl Med*. 2022;14(656):eabn1128. doi:10.1126/scitranslmed.abn1128