



**CROWN  
BIOSCIENCE**  
Together with **MBL**

# MuScreen™

大規模なシンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデルを用いたスクリーニングにより、*in vivo* 免疫療法の開発を加速します



A JSR Life Sciences Company

状況説明書

V1.0

MuScreen を利用することで単剤または併用の免疫療法開発プログラムを加速することが可能となります。

Crown Bioscienceは、前臨床免疫療法の開発を迅速に進めるための費用効果の高い *in vivo*スクリーニングプラットフォームである MuScreenを開発しました。

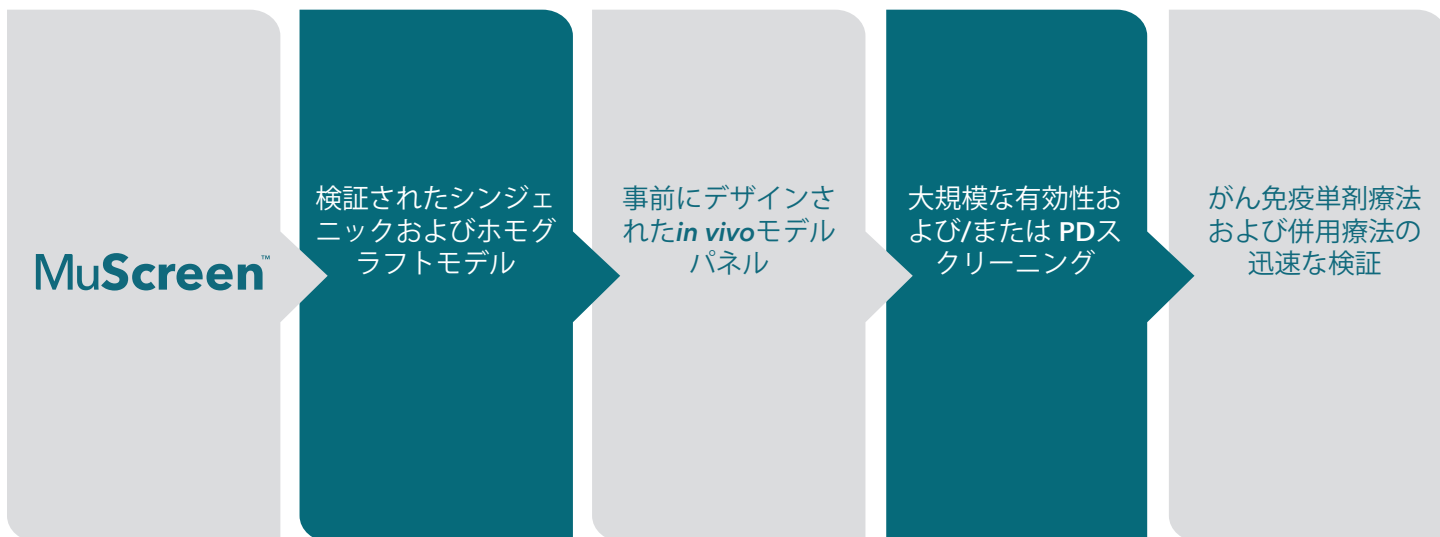
このプラットフォームを利用することで、*in vitro*プラットフォームが複雑な宿主免疫系をターゲットとする免疫療法の評価に不向き、あるいは *in vivo*スクリーニングプラットフォームが比較的高額であるなど、一般的ながん免疫スクリーニングで生じる問題を克服することができます。

MuScreenは、次の用途で用いられます：

- 特徴が十分に分かり、検証されたシンジェニックまたは腫瘍ホモグラフトモデルの活用
- レスポンダーモデルまたはPDマーカーを迅速に識別し、時間短縮と効率を向上
- 併用療法の効果的な評価
- PD効果の正確な検証
- Crown Bioscienceからは、試験のvehicleグループコストがカバーされ、試験で共有されるコントロールグループに関して割引を適応

MuScreenは、単剤と併用免疫療法を迅速に追跡するための、最も実績豊富で大規模な *in vivo*スクリーニングプラットフォームです：

- 検証済みで十分に特徴が分かっているシンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデルで構成されています。
- 詳細な免疫チェックポイント阻害剤のベンチマークデータとRNAseqのデータが活用でき、オプションとしてFACS/IHC分析情報も提供します。
- 米国と中国のグローバルプラットフォームで試験を実行します。
- プレデザインのシンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトパネルは、さまざまな種類のがんおよび免疫プロファイルをカバーします。
- 6つまたは12の事前準備されたシンジェニックモデルまたは6つの腫瘍ホモグラフトモデルでTGIを評価することができます
- 12のシンジェニックモデルのパネルを使用して、PD効果(TIL/TAMのFACS分析)を評価できます。
- Vehicleグループや共有グループのデータを活用し、大規模で、事前設定されたスケジュールで試験を行うことで、効率と費用対効果を向上させます。



## 前臨床免疫療法スクリーニングの課題

免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の出現は、がん治療の分野に革命をもたらし、前例が無いような長期的な効果をもたらします。しかし、推定によると、60~70%に及ぶ患者は単剤ICI療法では効果が表れません。各新薬の作用機序と有効性を単独および他の免疫増感物質と組み合わせて、徹底的に前臨床試験を行うことで、臨床応用に適した候補と治療戦略を選択することができます。これには、関連する前臨床モデルと確立された*in vivo*薬理学プラットフォームが必要です。

免疫療法は複雑な宿主免疫系をターゲットとし、*in vitro*スクリーニングはこのニーズを満たすことができません。しかし、一方、標準的な*in vivo*スクリーニングは高額な費用がかかります。代わりに、シンジェニックおよびホモグラフトモデルによる大規模な*in vivo*スクリーニングプラットフォームにより、単剤療法と併用療法の両方について、費用効果の高い前臨床免疫療法の試験が可能となります。

### MuScreenプラットフォームによる迅速な免疫療法の開発

がん免疫療法のための最も事例が豊富で大規模な*in vivo*スクリーニングプラットフォームとして、MuScreenではシンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデルによるパネルが利用可能です。MuScreenを利用することにより、有効性のスクリーニング、PDマーカーの特定、併用療法の評価、薬剤耐性の特定など、がん免疫研究において素早くデータを取得することが可能となります。

このプラットフォームは、単剤または併用にかかわらず、免疫療法に向けた薬剤を迅速に評価できるように設計されています。MuScreenでは、抗PD-1、PD-L1、CTLA-4抗体の有効性ベンチマーク、RNAseqデータ、ベースラインおよび治療済み腫瘍サンプルのFACS分析結果など、シンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデルの詳細な分析データが活用でき、応答を予測するバイオマーカーの発見に役立ちます。

## シンジェニック、腫瘍ホモグラフトモデルにおけるパネルの選択 シンジェニックモデルの有効性とPDスクリーニング

6種類および12種類で構成されるシンジェニックモデルのパネル(表1)では、臨床的に観察された免疫プロファイルが示され、免疫調節剤の大規模なスクリーニングのための理想的なプラットフォームとなります。シンジェニックモデルは、PoCの検証、およびレスポンドモデルとノンレスポンドモデルの識別に使用できます。

シンジェニックモデルを利用したMuScreenを使用して、PD効果を試験して、予測バイオマーカーを発見し、新しい治療薬/併用法のメカニズムを理解することも可能です。

当社のグローバル規模でのシンジェニックモデルを利用したスクリーニング機能は、がん免疫分野で広く利用されているモデルの、大量の過去データに支えられています。

### 薬理効果をスクリーニングするための腫瘍ホモグラフトモデル

腫瘍ホモグラフト6モデルパネル(表2)は、より臨床的に意義のあるモデルで、大規模なI/O有効性スクリーニングを可能にします。腫瘍ホモグラフトは、免疫学的に受け入れ可能なシンジェニックの宿主に、自然発生または発がん物質誘発性により発生したGEMM腫瘍を移植したものです。元のGEMM腫瘍は*in vitro*で継代されないため、人工的な選択圧が最小限に抑えられています。

表1: MuScreenで利用可能なシンジェニックモデル

がん種	細胞株	マウス系統	免疫細胞プロファイル	データ
胸部	EMT6	BALB/c	あり	あり
結腸直腸	CT26.WT	BALB/c	あり	あり
	MC38	C57BL/6	あり	あり
腎臓	Renca	BALB/c	あり	あり
肝臓	H22*	BALB/c	あり	あり
	Hepa 1-6	C57BL/6	あり	あり
肺	LL/2	C57BL/6	あり	あり
リンパ腫	A20	BALB/c	あり	あり
黒色腫	B16-BL6	C57BL/6	あり	あり
	B16-F10	C57BL/6	あり	あり
膵臓	Pan02	C57BL/6	あり	あり
前立腺	RM-1	C57BL/6	あり	あり



T腫瘍ホモグラフトモデルは、KRASやp53などの遺伝子にがん特異的な発がん性ドライバーの変異を持つだけでなく、元の腫瘍微小環境(TME)に関連する腫瘍構造も維持しています。これにより、腫瘍ホモグラフトパネルを使用して、これらの発がん経路およびTMEとの関連させて免疫調節剤の有効性をスクリーニングすることができます。

### モデルの特性評価

全てのMuScreenにおけるシンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデルで特性が評価されており、次のようなデータが利用可能です:

- 免疫チェックポイント阻害剤のベンチマーク
- 腫瘍免疫プロファイルベースライン
- 腫瘍のRNA-seq データ

### MuScreenの薬理効果とPDモード 薬理効果のスクリーニング

MuScreenによる薬理効果測定モードでは、共有できるvehicleグループと共に、シンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデル全体において、事前設定されたスケジュールに従って実行されます(図1)。主なエンドポイントはTGI(オプションでFACSおよびIHCあり)であり、リクエストに応じて腫瘍の冷凍または固定に対応します。

### PD効果スクリーニング

MuScreen PDモードは事前設定されたスケジュールで実行され、現在、共有 vehicle グループを含むシンジェニックの12モデルパネルでのみ使用できます。図1にてスクリーニング試験デザインの概要を示します。MuScreen PDモードは、特定化合物の作用メカニズムに合うように試験デザインをカスタマイズでき、投与量を調整し、個別スクリーニングとして試験することも可能です。

PDモード試験のエンドポイントでは、10または13マーカーのFACSパネルを選択し、腫瘍浸潤リンパ球および腫瘍随伴マクロファージのFACS分析を行う場合があります(表3)。

- 10 マーカーパネル: Live-Dead/CD45/CD3/CD4/CD8/FoxP3/CD335/CD11b/F4-80/Gr-1
- 13マーカーパネル: Live-Dead/CD45/CD3/CD4/CD8/FoxP3/CD335/CD11b/F4-80/Ly-6C/Ly-6G/IA-IE/CD206

他にエンドポイントで実施する試験としては、血液および腫瘍でのサイトカインパネルプロファイリング、バイオマーカー分析用のIHC(腫瘍組織、血液細胞、リンパ節、および脾臓細胞)などがあり、リクエストに応じて腫瘍の凍結または固定を行うことも可能です。

表2: MuScreenで利用可能な腫瘍ホモグラフトモデル

がん種	モデル	変異/がん誘導物質	マウス系統	免疫プロファイル	RNA seq データ	増殖曲線	SoC データ
胸部	mBR6004	MMTV-PyVT TG	FVB/N	あり	あり	あり	あり
肝臓	mLI9040	Alb-Cre; CAG-LSL-cMyc	C57BL/6	作成中	あり	あり	あり
肺	mLU6045	Kras <sup>G12D</sup> ; P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	あり	あり	あり	あり
膵臓	mPA6115	Kras <sup>G12D</sup> ; P53 <sup>-/-</sup> ; PDX-1 cre	C57BL/6	あり	あり	あり	あり
肉腫	mSA9003	P53 <sup>-/-</sup>	C57BL/6	あり	あり	あり	あり
皮膚	mSK6005	Apc <sup>Min/+</sup>	C57BL/6	あり	あり	あり	あり

図1: 薬理効果とPDモードの試験デザイン

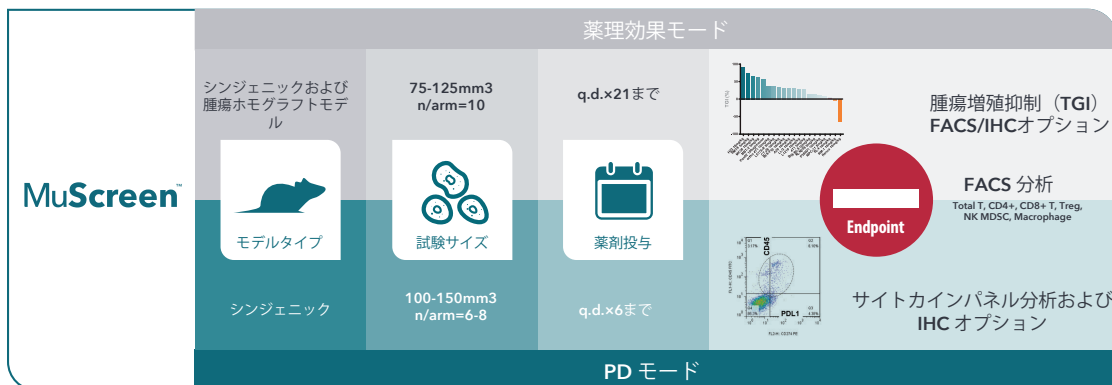




表3: MuScreen PDモードで利用可能なFACS条件

マーカー	免疫細胞群
CD45 <sup>+</sup>	トータル白血球数
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	トータルT細胞数
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> T ヘルパー細胞
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup> 細胞傷害性T細胞
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup>	制御性 T細胞
CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup>	M-MDSC

マーカー	免疫細胞群
CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup>	G-MDSC
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup> F4/80 <sup>+</sup>	マクロファージ
CD11b <sup>+</sup> F4/80 <sup>+</sup> Gr-1 <sup>+</sup>	MDSC
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup> F4/80 <sup>+</sup> IA-IE <sup>high</sup> CD206 <sup>low</sup>	M1 マクロファージ
CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup> F4/80 <sup>+</sup> IA-IE <sup>low</sup> CD206 <sup>+</sup>	M1 マクロファージ
CD45 <sup>+</sup> F4/80 <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD335 <sup>+</sup>	NK cells
CD45 <sup>+</sup> F4/80 <sup>+</sup> Ly-6C <sup>+</sup> Ly-6G <sup>+</sup> CD3 <sup>dim</sup> CD335 <sup>+</sup>	NKT cells
Live/Dead (固定可能)	Live/Dead

青字の免疫細胞群は、13マーカーパネルでのみ使用できます。

## まとめ

MuScreenは、性質がよく分かっており、免疫学的に腫瘍が定着可能な、シンジェニックおよび腫瘍ホモグラフトモデルの総合プラットフォームです。このプラットフォームは、幅広い免疫プロファイル、がん種、および変異レパートリーを含み、高いスループットで費用対効果の高いスクリーニングを可能にします。

シンジェニックモデルパネルは、PoC検証、がん免疫プロファイルに対する薬剤のPD効果を評価、バイオマーカーの予測、薬剤作用機序の解明に用いることができます。シンジェニックモデルのパネルは、特定患者における免疫療法反応性の欠如の解明や、臨床現場で観察されるような不均一の免疫学的表現型を解析するのに理想的です。

腫瘍ホモグラフパネルでは、大規模なスクリーニングに適した腫瘍定着に適したモデルのレパートリーを拡充しています。そして臨床に関連する疾患特異的なドライバー変異や、元々のTMEに関連する腫瘍構造を保存するなど、有益な機能を備えています。腫瘍ホモグラフパネルは、特定疾患に関連する発がん経路の解明、およびTMEの環境内で、免疫療法またはターゲット薬剤とI/O薬剤の組み合わせの有効性を評価するために使用できます。

