



Combination of epigenetic modifying agents and gamma delta T lymphocytes  
for immunotherapy of solid cancers

## 附件四、技術說明表

**提案人：** 蔡幸真 助理教授

**單 位：** 國立臺灣大學 醫學院毒理學研究所

**簡 歷：**

**學歷**

臺灣大學醫學系 學士

臺灣大學醫學院 臨床醫學研究所碩士，

美國約翰霍普金斯大學醫學院 細胞分子醫學研究所博士

**經歷**

臺大醫院尖端醫療發展中心副主任

臺大醫學院毒理學研究所助理教授

臺大醫院內科部主治醫師

臺大醫學院臨床醫學研究所兼任助理教授

臺大醫院研部兼任主治醫師

約翰霍普金斯大學綜合癌症中心研究員

**研究領域**

表觀遺傳學，癌症生物學，胸腔醫學

**主要研發經歷或成就**

-美國臨時專利: Tsai HC, Lin CT, Huang TC, Weng RH (2021) METHOD FOR TREATING CANCER, Patent Number: 63/139820

-美國臨時專利: Tsai HC, Yu CJ, Lu HH, Lin SY, Huang (2021) METHOD AND KIT FOR MONITORING NON-SMALL CELL LUNG CANCER, Patent Number: 63/154837

-Awardee of the ITRI 2020 Janssen-Taiwan grant

-2017臺大醫院年輕優秀研究獎

-2016台灣胸腔暨重症加護醫學會 優秀口頭論文獎

**市場及需求：**

免疫療法已成為治療癌症的一種常規選擇。然而只有一小部分患者對於當前的免疫檢查點阻斷療法有反應。 $\gamma\delta$  T 細胞是一種獨特的 T 細胞亞群，可辨識來自病原體感染或癌細胞的分子訊號。 $\gamma\delta$  T 細胞可以透過獨立於主要組織相容性複合體 (MHC) 的方式，發揮廣泛的腫瘤靶向能力。我們所提出的去甲基化藥物與  $\gamma\delta$  T 細胞協同治療，主要是針對末期肺癌或其他實體癌的病患做治療。目前第四期實體癌的治療準則，是根據基因或分子檢測的結果，來決定病人是否接受標靶治療、免疫檢查點阻斷或是化學治療等等，然而，亦有不少病人持續產生新的抗藥性而導致無藥可用的絕境。我們所提出的去甲基化藥物併  $\gamma\delta$  T 紡細胞療法，與目前臨牀上所使用藥物的抗癌機轉皆不相同，因此可使用於對所有現行療法都無效的病人。

本資料僅供國立臺灣大學專利/技術申請使用，嚴禁使用全部或部分內容於其他用途。若有疑問請與我們聯繫，我們將盡力協助您。

以肺癌為例，根據世界衛生組織的國際癌症研究機構（International Agency for Research on Cancer, IARC）資料顯示，全球每年新增約 220 萬的肺癌個案 (ICD-O-3 編碼：C33-34)；美國 CDC 的官方資料統計 (U.S. Cancer Statistics)，2018 年新診斷的肺癌有 21 萬 8 千人，其中 56% 的人在診斷時已經是晚期；而臺灣 107 年癌症登記報告指出，每年新增的肺癌人數為 1 萬 5 千多人，其中約 46% 為第四期。這些數據都顯示，約有一半新診斷的肺癌病人為晚期，無法採取手術根治治療（美國每年約 10 萬人，台灣每年約 7000-8000 人），必須仰賴其他治療方式來控制肺癌以延長存活率。這些無法接受手術治療的病人，約有 5-10% 經過標準療法（標靶、化療等）治療仍然無效，可以考慮使用我們所提出的去甲基化藥物併  $\gamma\delta$  T 細胞療法，因此，國內每年約有 8-10 億的市場需求。如果再加上其他的實體癌，市場價值將可達到 50-100 億以上。

此外，我們預期新的療法能幫助許多對現行治療無效而只能接受緩和醫療的病患，讓病人有機會延長存活率、提升生活品質，不僅有治療疾病的直接效益，對於病人與家屬的情感需求、社會的醫療期待、細胞治療產業的發展，以及國家的競爭力，皆具有顯著的潛在效益。

### **技術摘要(含成果):**

蔡幸真醫師的研究團隊，結合 DNA 去甲基化藥物與人體內一種特殊的 T 細胞—『伽瑪-德爾塔( $\gamma\delta$ ) T 細胞』，研發出治療肺癌的新策略。研究團隊發現，肺癌細胞經過 DNA 去甲基化藥物治療後，可重整細胞骨架排列，並增強癌細胞表面黏附分子的表現，在  $\gamma\delta$  T 與癌細胞之間形成穩定的『免疫突觸』，大幅提高  $\gamma\delta$  T 的精準殺傷力。經多種體外細胞與動物實驗測試，證實以 DNA 去甲基化藥物治療肺癌細胞後，可顯著的增強  $\gamma\delta$  T 細胞之腫瘤毒殺作用，並能延長肺癌實驗小鼠之整體存活率。團隊更進一步發現，免疫突觸上之黏附分子 ICAM-1 的表現增加，以及細胞骨架蛋白 F-actin 的聚合，於  $\gamma\delta$  T 的增強作用扮演關鍵的角色。此外，蔡醫師的研究團隊分析了數百名國內外肺癌病人的腫瘤組織全基因體，以大數據運算找到一組含有 33 個基因的基因印記(gene signature)，可以協助預測肺癌病人對於免疫細胞治療的感受性，找到適合接受表觀遺傳藥物與  $\gamma\delta$  T 細胞協同療法的病人族群，為精準免疫治療奠定基礎，期能造福更多晚期肺癌的病患。

### **優勢:**

$\gamma\delta$  T 細胞為一種介於先天與適應性免疫系統的免疫細胞，與傳統的 T 細胞不同，具有迅速的反應能力，且辨識腫瘤不會受到白血球抗原(HLA)的配對限制，可用於自體(autologous)或是異體(allogeneic)細胞治療，然而體內的  $\gamma\delta$  T 細胞數目稀少，且缺乏強化  $\gamma\delta$  T 與癌細胞交互作用的方法，過去被認為臨床應用性有限。

### **我們團隊同時解決了 $\gamma\delta$ T 細胞的數個主要臨床應用問題:**

1. 我們開發了醫療等級的  $\gamma\delta$  T 細胞體外擴增技術，可將  $\gamma\delta$  T 細胞中具有強烈毒殺腫瘤能力的 V $\delta$ 1 細胞數目增加至 1 萬 5 千倍之多，此擴增效果居於全球領先地位；且擴增之後的  $\gamma\delta$  T 細胞仍完整保留分泌抗腫瘤激素的活性。目前其他學界與業界的實驗室仍以較易擴增的 V $\delta$ 2 細胞為大宗，缺乏擴增 V $\delta$ 1 細胞的技術。

本資料僅供國立臺灣大學專利/技術申請使用，嚴禁使用全部或部分內容於其他用途。若有疑問請與我們聯繫，我們將盡力協助您。

2. 我們首創以DNA去甲基化藥物調整肺癌細胞的細胞骨架與表面蛋白，促進肺癌細胞與 $\gamma\delta$ T細胞的連結，增強細胞間免疫突觸，大幅提高 $\gamma\delta$ T毒殺癌細胞的能力。
3. 過去的細胞治療並無任何指標可以篩選出適合接受細胞治療或對細胞治療可能有反應的病患，只能靠臨床上的嘗試，因而常導致時間、資源與經費上的無效使用。我們經由基因體分析，找出一組基因標記，將來具來潛力發展成臨床上篩選病患的指標，達到精準免疫治療的目的。

除了技術獨特性之領先優勢以外，我們的創新策略有兩大利基：

1. 藥物重新定位，顯著縮短開發時間：DNA去甲基化藥物臨床上已被FDA核准用來治療血癌，藥物代謝與藥物效應動力學已有完整的研究，病人的耐受性與副作用亦經過10餘年的上市後監測，安全性無虞。此藥物藉由去除DNA上的甲基化修飾，全面性調控癌細胞內的基因表現，達到治療血癌的效果，台灣的健保已納入給付。過去此藥物在肺癌等固體癌的療效不明，而我們發現此藥物在肺癌的全新機轉與臨床應用後，不需重新經過漫長的新藥開發過程，可大幅縮短進入臨床使用的時程。
2.  $\gamma\delta$ T細胞治療，符合現行法規：目前末期肺癌病人的治療以標靶治療、化學治療與免疫檢查點阻斷治療為主，有許多病人對於現行治療的反應不佳或是治療過程中產生抗藥性，面臨無藥可治的絕境。免疫細胞治療為一新興療法，衛福部於2018年9月所發布之「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」修正條文，開放自體免疫細胞治療，其中 $\gamma\delta$ T細胞為得到許可的6種免疫細胞療法之一。因為法規已完備，我們的創新合併療法可在透過申請與審核之後，於國內醫療院所合法施行恩慈治療或臨床試驗，無需等待曠日費時之立法程序。比起許多其他實驗室開發的新藥或創新療法，我們的DNA去甲基化藥物與 $\gamma\delta$ T細胞輸注合併療法有極佳的技術授權利基與臨床應用優勢。

#### 競爭產品：

目前國內開發 $\gamma\delta$ T細胞的公司屈指可數，我們團隊對於DNA去甲基化藥物與 $\gamma\delta$ T細胞合併療法之研發與技術仍居於相對領先的地位。由於 $\gamma\delta$ T細胞的性質特殊，於免疫細胞治療中獨樹一格，功能上與現行的多種細胞治療種類並無可相互取代之處，不僅可單獨使用，亦可合併其他免疫療法或是標準治療使用，應用性廣泛且多元，預期應有一定的市場佔有率。

#### 專利現況：

本癌症免疫細胞治療技術根據「國立臺灣大學研究發展成果及技術移轉管理要點」，已在萬國專利商標事務所的協助下，透過臺灣大學申請美國專利臨時案核備（日期：1/21/2021，專利號：63/139820）。

#### 聯絡方式(請不用填)：

臺大產學合作總中心

Tel: 02-3366-9945, E-mail: ordiac@ntu.edu.tw

本資料僅供國立臺灣大學專利/技術申請使用，嚴禁使用全部或部分內容於其他用途。若有疑問請與我們聯繫，我們將盡力協助您。