



国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

# AMEDにおける遺伝子治療の研究開発について

---

## 日本医療研究開発機構

# 難病領域開発状況

# 9. 難病克服プロジェクト

日本医療研究開発機構対象経費  
平成30年度予算額 124億円（一部再掲）

希少・難治性疾患（難病）の克服を目指すため、治療法の開発に結びつくような新しい疾患の病因や病態解明を行う研究、医薬品・医療機器等の実用化を視野に入れた画期的な診断法や治療法及び予防法の開発をめざす研究を推進する。また、疾患特異的iPS細胞を用いて疾患の発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等を推進することにより、iPS細胞等研究の成果を速やかに社会に還元することを目指す。

フェーズ

基礎研究

応用研究

非臨床

臨床研究・治験

実用化

■ 文科省、■ 厚労省

企業ベンチャー等による研究・実用化の推進

実用化（市販・医療現場への普及等）

● **難治性疾患実用化研究事業** 平成30年度予算額 81.9億円

- ・ 病態解明研究・IRUD beyond・シーズ創出研究・治験準備研究・治験実施研究  
医薬品・医療機器等の医療技術の実用化を目指した病態解明、臨床研究、医師主導治験等の推進（新規治療法の開発・既存薬剤の適応拡大等）
- ・ 未診断疾患イニシアチブ(IRUD)・オミックス拠点  
希少・難治性疾患の遺伝学的解析等を行う研究基盤の構築、創薬につながる原因遺伝子の同定など
- ・ 情報集約基盤構築研究  
希少・難治性疾患に関するオミックス、レジストリ、生体試料等の難病情報を集約し、二次活用可能な情報基盤を構築する。

連携・協力、情報共有

平成30年度予算額 3.8億円  
◀再掲：難病関連部分▶

連携・協力  
情報共有

● **臨床ゲノム情報統合データベース事業**

● **再生医療実現拠点ネットワークプログラム**

平成30年度予算額 10.5億円◀再掲：難病関連部分▶

『疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム』  
疾患特異的iPS細胞の利活用を促進するとともに、病態解明、創薬研究等を加速

病態解明

創薬・新規治療法開発

難病患者への還元

導出

iPS細胞を活用した基礎研究から実用化研究まで一貫した研究体制の構築による早期の治療法開発

連携・協力  
情報共有

● **再生医療実用化研究事業** 平成30年度予算額 27.8億円◀再掲▶

連携・協力  
情報共有

国際希少疾患研究コンソーシアム(IRDiRC)における国際連携

創薬支援ネットワーク

医療機器開発支援ネットワーク

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)による支援

研究開発

支援基盤

【2020年までの達成目標】

- 新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成(ALS、遠位型ミオパチーなど)
- 欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始
- 未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見を5件以上達成

# 難治性疾患実用化研究事業(難病研究事業)

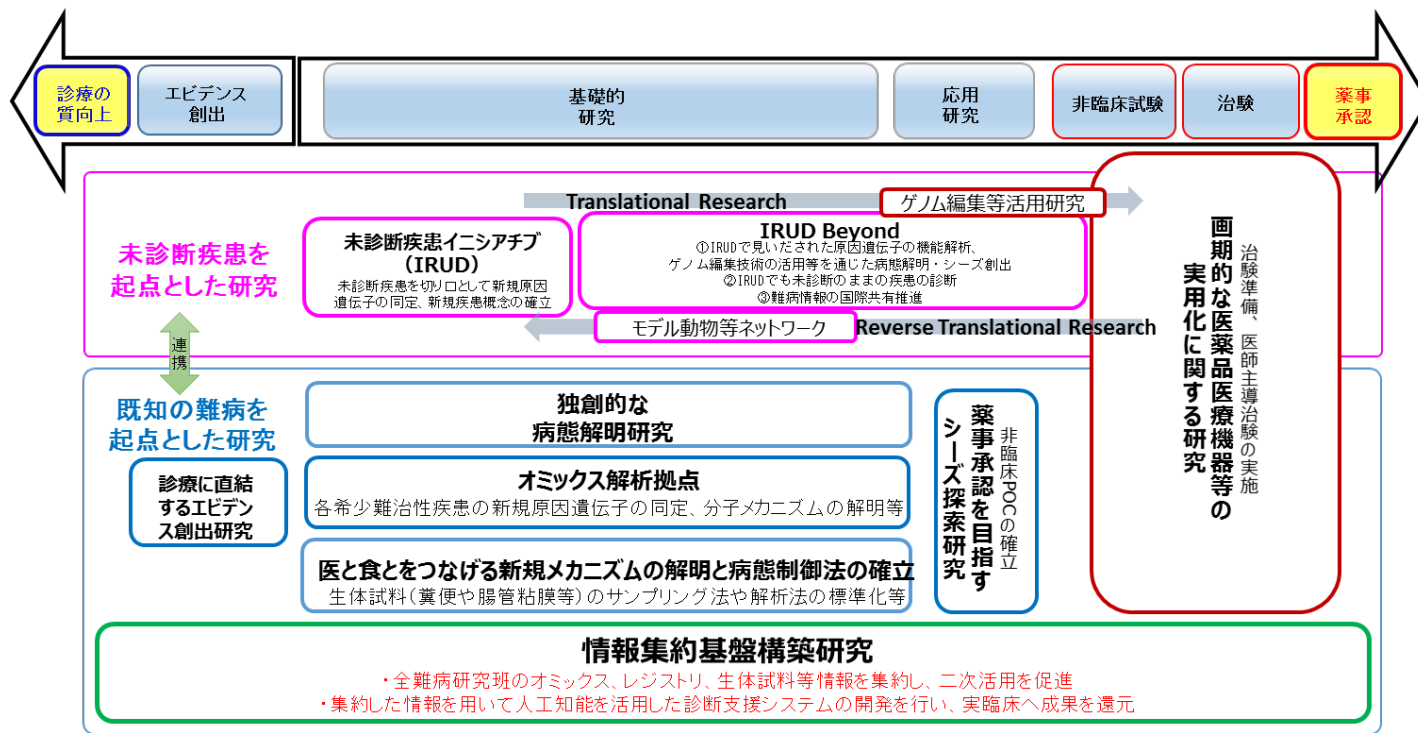
30年度予算案 8,194百万円  
 (29年度当初予算額 8,442百万円)  
 (29年度調整費配分額 769百万円)

## 事業概要(背景・目的)

難病法において規定されている難病を対象としている。具体的には、「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「希少な疾病」、「長期の療養を必要とする」の4要素を満たす難病に対して、病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発を推進することで、希少難治性疾患の克服を目指している。

薬事承認を目指したシーズの探索や医師主導治験を実施する研究を実施、また、診療の質の向上を目指したエビデンス創出研究を実施、さらに、病態解明やオミックス解析などの基礎的研究等も含めて実施する。

## 具体的な研究内容等



# AMED難病研究課の遺伝子治療研究（難病疾患領域）



## 基礎研究 4課題、前臨床試験 5課題

対象疾患	研究開発課題名	委託研究開発実施機関・研究者		研究期間		疾患領域	研究開発ステージ
		研究機関	氏名				
エーラスダグロス症候群	デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づくエーラスダグロス症候群の病態解明と治療法の開発	信州大学	古庄 知己	H27	H29	単一遺伝性疾患	基礎
網膜色素変性症	網膜色素変性症に対する遺伝子特異的治療実現を目的とした、集約的遺伝解析とゲノム編集技術による病態解明	東北大学	西口康二	H29	H31	臓器障害_立体構造あり	基礎
ムコ多糖症	ムコ多糖症II型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の実用化研究	東京慈恵会医科大学	大橋 十也	H29	H31	単一遺伝性疾患	基礎
小児神経疾患・先天性代謝異常症	小児神経疾患・先天性代謝異常症に対する遺伝子治療法開発	自治医科大学	山形 崇倫	H29	H31	単一遺伝性疾患	基礎
網膜色素変性症	網膜色素変性症に対する視細胞保護遺伝子治療の実用化に関する研究～医師主導試験への移行を目指した研究～	九州大学	池田 康博	H27	H29	臓器障害_立体構造あり	前臨床試験
神経変性疾患	分子病態に基づく神経変性疾患の遺伝子治療開発	自治医科大学	村松 慎一	H27	H29	臓器障害_立体構造あり	前臨床試験
原発性免疫不全症	原発性免疫不全症に対する ex vivo 遺伝子・細胞治療の治験実施体制の構築と人材育成に関する研究	国立成育医療研究センター	小野寺 雅史	H28	H30	単一遺伝性疾患	前臨床試験
AADC欠損症	AADC欠損症等の小児神経疾患・先天性代謝異常症に対する遺伝子治療法開発	自治医科大学	山形 崇倫	H28	H30	単一遺伝性疾患	前臨床試験
小脳失調症	分子病態に基づく小脳失調症の遺伝子治療開発	東京医科歯科大学	岡澤 均	H29	H31	臓器障害_立体構造あり	前臨床試験

# AAV2-hAADC

## 多くの難治性小児神経疾患に対するAAVベクター遺伝子治療法開発への 第一歩を踏み出す成果

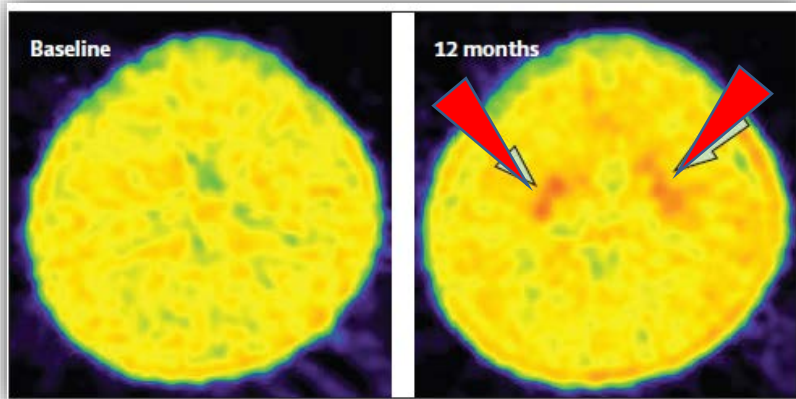


### Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial

Yin-Hsin Chien, Ni-Chung Lee, Sheng-Hong Tseng, Chen-Hwei Tai, Shin-ichi Muramatsu, Barry J Byrne, Wei-Liang Hsu

Lancet Child Adolesc Health 1(4), 265-273, Dec 2017

### FDOPA-PET



- AMED採択課題  
自治医科大学／(株)遺伝子治療研究所開発中の遺伝子治療薬
- 適応症：芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症
  - 開発段階：日本 臨床研究済（n=4, 2017/11）、治験準備中  
海外 P1/2終了（n=10）、P3試験中
  - 薬理：AAV2を用いたAADC遺伝子療法  
（両側線条体（被殻）に投与）

・FDOPA-PETで両側被殻にドーパミン発現を確認

・AAV2-hAADC ベクターを用いた遺伝子治療の安全性・有効性が確認された。

### AMEDプレスリリース 2017年11月10日

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20151110.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20151110.html)

日本初の難治性小児神経疾患に対する遺伝子治療を実施し効果発現—AADC欠損症患者 治療後2か月で寝たきりから寝返り、歩行練習開始—

- ・有効性：4例とも、ジストニアの消失と運動機能の改善が得られた。
- ・忍容性：軽度の舞踏病様運動が一過性に出現したのみで、大きな有害事象はなかった。

# AAV9-hDok7

## 筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する新たな治療概念の実証 — 神経筋接合部の形成増強によるALSモデルマウスの病態改善と延命 —



Report

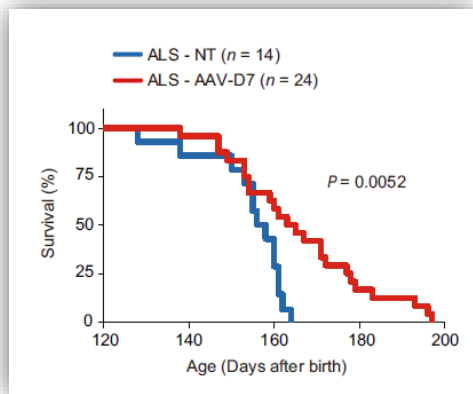


EMBO  
Molecular Medicine

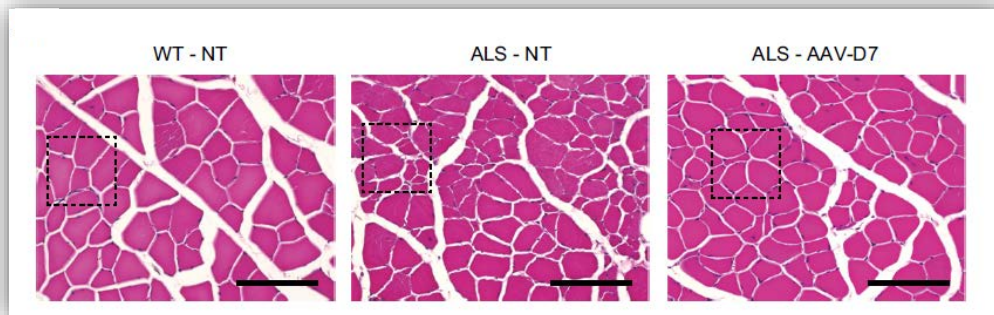
### DOK7 gene therapy enhances motor activity and life span in ALS model mice

Sadanori Miyoshi<sup>1</sup>, Tohru Tezuka<sup>3</sup>, Sumimasa Arimura<sup>1</sup>, Taro Tomono<sup>2,3</sup>, Takashi Okada<sup>2</sup> & Yuji Yamanashi<sup>1,2</sup> EMBO Mol Med 9:880-889 (2017)

- AMED採択課題  
東京大学医科学研究所開発中の遺伝子治療シーズ
- 標的疾患：筋萎縮性側索硬化症(ALS)
  - 開発段階：日本 動物実験検証
  - 薬理：AAV9を用いたDok7遺伝子療法 静脈投与



AAV9-hDok7によりALSモデルマウスの生存期間の延長が確認された



AAV9-hDok7によりALSモデルマウスの筋組織萎縮が抑制された。

### AMEDプレスリリース 2017年5月10日

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20170510.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20170510.html)

・根本的な治療法がなく、新たな治療概念の創出が希求されている筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデルマウスにおいて、神経筋接合部(NMJ)の形成増強治療による病態の改善と延命効果を実証した。

・本研究成果は、独自に開発したNMJ形成増強治療の概念が筋無力症などの筋原性疾患だけでなく、ALSなどの神経原性疾患にも有効である可能性を提示するもので、加齢性の筋萎縮を含む広範な神経筋疾患への展開が期待される。



(参考)

# 臨床開発段階の遺伝子治療薬の標的疾患（難病領域）



赤字：P3段階～承認

	ex vivo	In vivo
CNS		パーキンソン病、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 (AADC欠損症):AMED採択
網膜	シュタルガルト病	加齢黄斑変性症、レーバー遺伝性視神経萎縮症、レーバー先天性黒内障、X連鎖性網膜分離症、コロイデレミア、網膜色素変性症:AMED採択
聴覚		難聴、平衡機能障害
ライソゾーム病	ファブリー病	ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、異染性白質ジストロフィー (MLD)、 神経セロイドリポフスチン症、糖原病2型
免疫	重症複合型免疫不全症、 Wiskott-Aldrich症候群、 SLE	
血液	サラセミア	血友病A、血友病B、ファンコニー貧血、 $\alpha$ 1アンチトリプシン欠乏症
皮膚	表皮水疱症	
Muscle		デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、封入体筋炎、筋細管ミオパチー
その他	副腎白質ジストロフィー (ALD)	嚢胞性線維症、Cringer-Najjar症候群、オルニチンカルバミラーゼ欠損症、FH

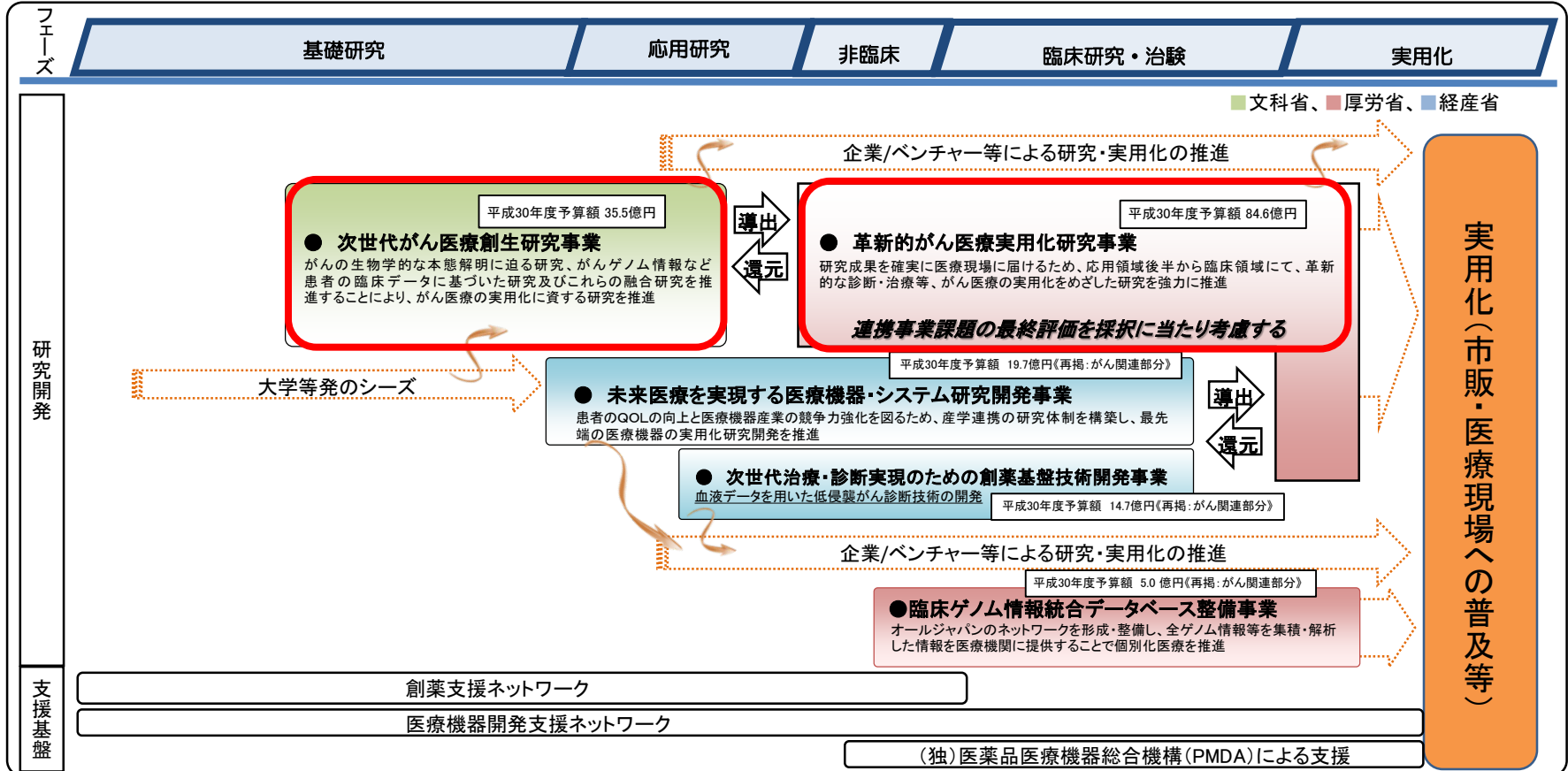


# がん領域開発状況

# 6. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト

日本医療研究開発機構対象経費  
平成30年度予算額 160億円(一部再掲)

基礎研究の有望な成果を厳選し、実用化に向けた医薬品・医療機器を開発する研究を推進し、臨床研究等へ導出する。また、臨床研究で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元し、医薬品・医療機器開発をはじめとするがん医療の実用化を「がん研究10か年戦略」に基づいて加速する。



## 【2020年までの達成目標】

- 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
- 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
- 小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加
- いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
- 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)

# 革新的がん医療実用化研究事業 (ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト)

30年度予算案 8,464百万円  
(29年度当初予算額 8,004百万円)  
29年度調整費配分額 848百万円

## 事業概要(背景・目的)

本研究事業では、文部科学省・経済産業省と連携し、基礎的・基盤的研究成果を確実に医療現場に届けるため、主に応用領域後半から臨床領域にかけて予防・早期発見、診断・治療等、がん医療の実用化をめざした研究を「健康・医療戦略」及び「がん研究10か年戦略」に基づいて強力に推進し、健康長寿社会を実現するとともに、経済成長への寄与と世界への貢献を達成することをめざす。

第3期がん対策推進基本計画に基づき、がんゲノム医療、免疫療法、小児・AYA世代のがん、高齢者のがん、難治性がん、希少がん等に関する研究や治療法の開発や、がんの治療に伴う副作用・合併症・後遺症に対する予防とケア(支持療法)といった患者のQOL向上に資する研究等を重点的に支援する。

## 具体的な研究内容等

「がん研究10か年戦略」に基づいたがん研究開発  
(根治・予防・共生 ～患者・社会と協働するがん研究～)



次世代がん医療創生研究事業



- がんの本態解明に関する研究 (領域1)
- がんの予防法や早期発見手法に関する研究 (領域2)
- アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究 (領域3)
- 患者に優しい新規医療技術開発に関する研究 (領域4)
- 新たな標準治療を創るための研究 (領域5)
- ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域 (領域6)

○がんの新薬・新医療技術開発の革新的なスキームを確立するための研究



未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業

研究支援基盤：創薬支援ネットワーク、PMDA、がん臨床試験ネットワーク

# 遺伝子治療（ゲノム編集を含む）に関する研究開発課題 ＜革新的がん医療実用化研究事業＞



課題名	研究機関	代表者	対象疾患	疾患領域	事業内領域	研究開発ステージ	研究期間
革新的抗がんウイルス療法の実用化臨床研究	国立大学法人 東京大学	藤堂 具紀	悪性脳腫瘍	固形がん	領域3	臨床	H27-29
肉腫への革新的医薬実用化を目指した独自開発の増殖制御型アデノウイルスの医師主導治験	国立大学法人 鹿児島大学	小賤 健一郎	骨軟部悪性腫瘍	固形がん	領域3	臨床	H27-29
難治がん・希少がんに対するp53癌抑制遺伝子搭載武装化ウイルス製剤の実用化のための非臨床試験	国立大学法人 岡山大学	藤原 俊義	骨軟部悪性腫瘍	固形がん	領域3	非臨床	H29-31
遺伝子組換え麻疹ウイルスを用いた癌治療法の開発	国立大学法人 東京大学	甲斐 知恵子	固形がん	固形がん	領域3	非臨床	H29-31
小児急性リンパ性白血病に対する非ウイルスベクターを用いたキメラ抗原受容体T細胞療法の実用化	国立大学法人 名古屋大学	高橋 義行	急性リンパ性白血病	血液がん	領域3	臨床	H29-31
がん認識抗体と遺伝子導入T細胞による難治性B細胞性悪性リンパ腫を対象とした第I相医師主導臨床試験	国立大学法人 山口大学	玉田 耕治	難治性B細胞性悪性リンパ腫	血液がん	領域3	臨床	H29-31
新規多発性骨髄腫特異的抗原を標的としたCAR-T細胞療法の実用化	国立大学法人 大阪大学	保仙 直毅	多発性骨髄腫	血液がん	領域3	非臨床	H28-30
iPS細胞に由来するキメラ抗原受容体(CAR)発現再生T細胞の非臨床試験	国立大学法人 京都大学	金子 新	血液がん、固形がん	血液がん、固形がん	領域3	非臨床	H28-30
CD116陽性骨髄系腫瘍を標的とした非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体T細胞の非臨床試験	国立大学法人 信州大学	中沢 洋三	急性骨髄性白血病	血液がん	領域3	非臨床	H29-31
NY-ESO-1抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による同種移植後再発難治性成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした多施設共同臨床第I相医師主導治験	国立大学法人 長崎大学	池田 裕明	成人T細胞白血病	血液がん	領域3	臨床	H29-31
難治性肉腫に対するワクチン併用TCR遺伝子改変T細胞輸注療法の実用化臨床試験	国立大学法人 三重大学	影山 慎一	難治性肉腫	固形がん	領域3	臨床	H29-31

# 遺伝子治療（ゲノム編集を含む）に関する研究開発課題 ＜革新的がん医療実用化研究事業＞



課題名	研究機関	代表者	対象疾患	疾患領域	事業内領域	研究開発ステージ	研究期間
安全なゲノム編集システムの開発とがん免疫療法への応用	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター	石坂 幸人	n/a	がん	領域3	基礎	H28-29
miRNA制御Crispr/Cas9発現依存的にがん幹細胞機能因子群をゲノム編集する新規がん治療用ベクターの開発	国立大学法人 北海道大学	近藤 亨	n/a	がん	領域3	基礎	H28-29
癌関連遺伝子の発現を多重制御するエピゲノム編集ベクターの開発と応用	国立大学法人 広島大学	佐久間 哲史	n/a	がん	領域3	基礎	H28-29
ゲノム編集効率向上のための細胞環境とゲノム編集ベクター改良のトータルパッケージ開発	学校法人 近畿大学	篠原 美紀	n/a	がん	領域3	基礎	H28-29
ステルス型RNAベクターを利用したAll-in-One型ゲノム編集ツールの開発	国立研究開発法人 産業技術総合研究所	中西 真人	n/a	がん	領域3	基礎	H28-29
自己ゲノム編集機構を利用した安全性の高いゲノムデザイン技術の開発	国立研究開発法人 産業技術総合研究所	間世田 英明	n/a	がん	領域3	基礎	H28-29

# 次世代がん医療創生研究事業 (ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト)

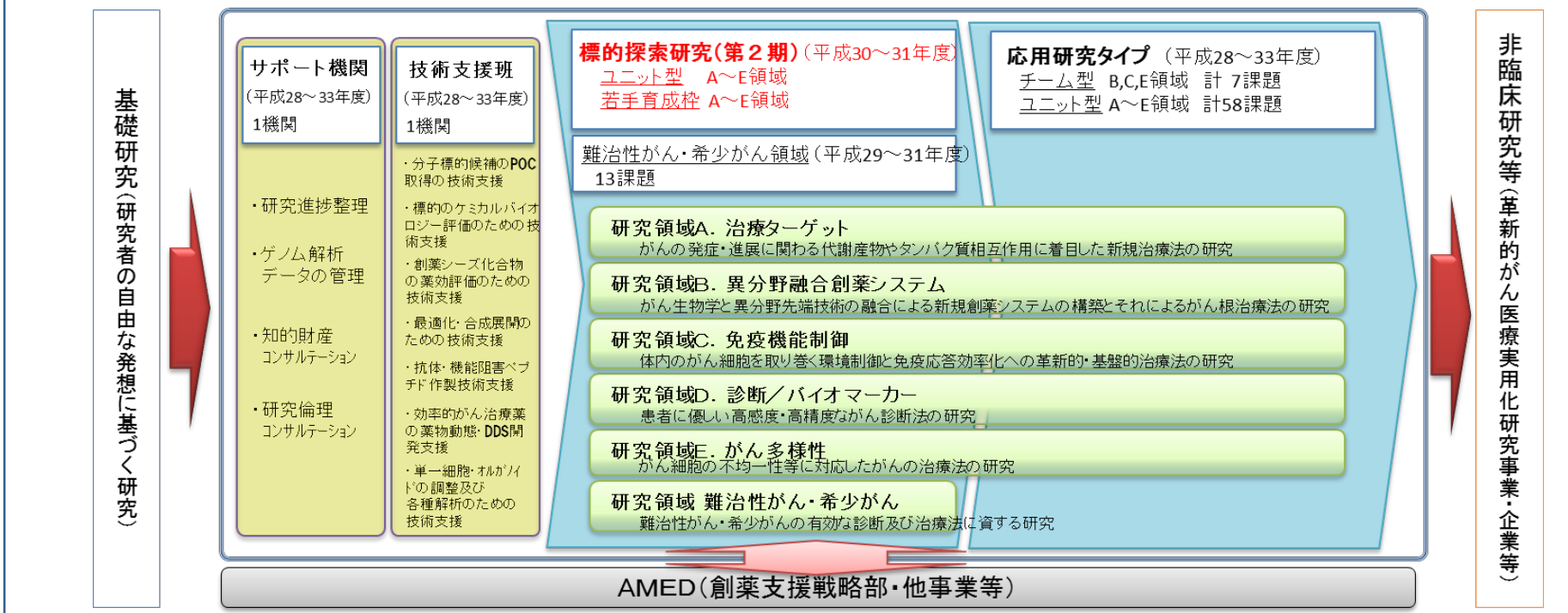
30年度予算案 3,550百万円  
 (29年度当初予算額 3,835百万円)  
 (29年度調整費配分額 919百万円)

## 事業概要(背景・目的)

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの一環として、がんの生物学的な本態解明に迫る研究、がんゲノム情報など患者の臨床データに基づいた研究及びこれらの融合研究を推進して、画期的な治療法や診断法の実用化に向けて研究を加速し、早期段階で製薬企業等への導出を目指す。

第3期がん対策推進基本計画(H29年10月閣議決定、H29～34年度)を踏まえ、がんゲノム医療の実現や難治性がん・希少がんの克服、免疫療法の確立等に向け、革新的がん医療実用化研究事業と共同で企業向け成果発表会を実施する等の連携を図りつつ、基礎から実用化に向けた研究を着実に推進する。

## 具体的な研究内容等



# 遺伝子治療（ゲノム編集を含む）に関する研究開発課題 <次世代がん医療創生研究事業>



課題名	研究機関	代表者	対象疾患	疾患領域	事業内領域	研究開発ステージ	研究期間
がん生物学とウイルス学の融合による抗がんウイルス創薬システムの開発	国立大学法人 東京大学 医科学研究所	藤堂 具紀	n/a	がん	領域B	基礎	H28-29
免疫抑制に対する制御能を有するCAR-T細胞を利用したがん治療法の研究	国立大学法人 山口大学	玉田 耕治	固形がん	固形がん	領域C	応用研究	H28-30
個別化T細胞受容体遺伝子導入T細胞療法の臨床応用を目指す独創的かつ革新的ながん抗原およびT細胞受容体スクリーニング法の開発	国立研究開発法人国立がん研究センター	中面 哲也	肺がん・肝胆膵がん	固形がん	領域C	基礎	H28-29
次世代ゲノム編集技術を用いた次世代がん免疫細胞療法の開発	国立大学法人 千葉大学	大内 靖夫	n/a	がん	領域C	基礎	H28-29



## ウイルス療法

ウイルスが増え  
てがん細胞を破  
壊

ウイルス感染

がん細胞

ウイルス増殖とがん細胞の破壊

がん細胞を次々に破壊



### G47Δ 日本発・日本初の臨床開発

悪性脳腫瘍(膠芽腫)を対象とした臨床試験

平成21年 5月 厚生労働大臣の承認

平成21年11月 First-in-man臨床試験(第I-IIa相)開始

平成26年11月 First-in-man臨床試験 終了

平成27年 5月 第II相試験(医師主導治験) 開始

脳腫瘍内投与 最大6回 4週間間隔 30例(予定)

標準治療に上乗せして生存期間の延長を検討

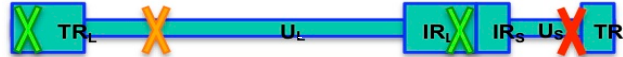
平成28年 2月 G47Δ 厚労省「先駆け審査品目」に指定

平成29年 7月 G47Δ 希少疾病用製品に指定

→ 本事業 本研究により実施

G47Δ

世界初の第三世代遺伝子組換え  
単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1)



三重変異によるがん細胞特異性

高い抗腫瘍効果  
高い安全性

あらゆる固形がんにも有効  
がん幹細胞を殺す  
抗がん免疫を強力に惹起

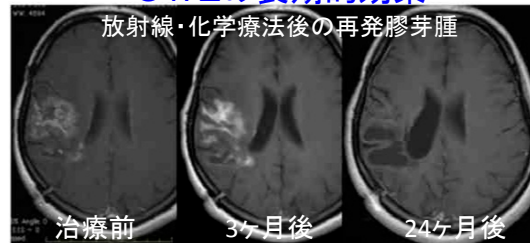
### 医師主導治験

G47Δ脳腫瘍内  
反復投与



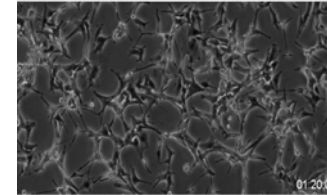
### G47Δの長期的効果

放射線・化学療法後の再発膠芽腫

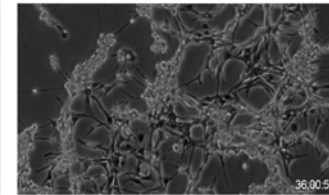


抗がん免疫による効果

膠芽腫(悪性脳腫瘍)の培養細胞



G47Δ感染直後



G47Δ感染36時間後

国産の臨床用遺伝子組換えウイルス製剤のGMP製造



東大医科学研究所

アカデミアで継続して  
臨床ロットを製造



全てのがん患者がG47Δを使えるように

平成25~28年 前立腺癌の第I相試験

平成25年~ 嗅神経芽細胞腫の第I相試験

平成30年~ 悪性胸膜中皮腫の第I相試験(予定)

本研究で2018年2月までに

日本初のウイルス療法の治療開始と推進

今後(研究が採択されれば)

平成30年に中間解析結果

平成32年度までにG47Δ製造販売承認申請

最短ルート・可及的迅速な実用化

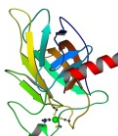
日本初の国産抗がんウイルス薬

→ ウイルス療法の実用化と普及

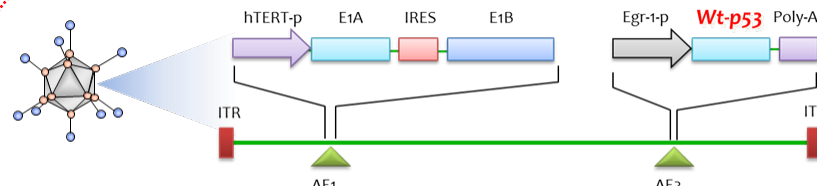
→ 国産の革新的創薬

## ■ 研究の背景

- がん治療用ウイルス製剤**Telomelysin**の臨床開発
  - 米国のPhase-Iにて安全性・薬理動態確認（オンコリスバイオファーマ（株））
  - 放射線併用Telomelysin療法食道癌に対する臨床研究が終了（岡山大学）
- 多彩な機能を有する**p53がん抑制遺伝子**
  - 非増殖型アデノウイルスベクターにてp53遺伝子治療を開始（1999年3月2日 岡山大学）



## ■ 次世代型武装化アデノウイルス製剤OBP-702



- がん細胞のテロメラーゼ活性依存的に増殖するTelomelysinをベクターとして多彩な機能を有するp53がん抑制遺伝子を搭載  
(Yamasaki et al, Eur. J. Cancer, 2012)

## ■ 研究開発の内容 (2017年4月~2020年3月)

**目的：**安全性と有効性が確認されたTelomelysinをベクターとして、アポトーシス誘導から免疫学的活性化まで多彩な機能を有するp53がん抑制遺伝子を搭載した次世代型武装化ウイルス製剤 **Pfifteloxin** (OBP-702)のGMP (Good Manufacturing Practice)製造と毒性・薬理動態試験を行い、膵臓癌あるいは骨肉腫に対する**First-in-Man (FIM)医師主導治験**のための準備（非臨床試験）を行う。

**過去のAchievement：** 製造施設選定、大臣確認申請・第二種（カルタヘナ）申請、品質試験（OBP-702塩基配列解析・p53遺伝子qPCR系構築）

### 今後予定されるAchievement：

#### GLP・GMP規格のウイルス製造

- Master Virus Bank (MVB)製造
- MVB品質試験
- Non-GMP (GLP) 試作製造
- GMPウイルス本製造（25-50 Lスケール）
- ウイルス充填
- ウイルス品質試験

Wave Bioreactor



#### 毒性試験・薬理動態試験

- Non-GLP生体内動態・毒性試験
- ウイルス検出 qPCRバリデーション
- GLP単回投与毒性試験（コットンラット）
- 標的臓器qPCR解析による生体内動態解析
- GLP反復投与毒性試験
- 標的臓器qPCR解析による生体内動態解析
- 毒性試験・薬理動態試験レポート作成

#### 膵臓癌・骨肉腫の前臨床研究

- OBP-702の神経親和性膵臓癌細胞の浸潤能や遊走能に及ぼす効果検討
- 膵臓癌同所性マウスモデルにおける非侵襲的IVISを用いたOBP-702投与の効果検討
- 骨肉腫に対する抗腫瘍活性検討
- OBP-702の**免疫学的細胞死 (Immunogenic cell death; ICD)**の誘導能検討

# 革新的がん医療実用化研究事業

課題名：新規多発性骨髄腫特異的抗原を標的としたCAR-T細胞療法の開発

研究代表者(所属)：保仙 直毅(大阪大学)



対象疾患：多発性骨髄腫、シーズ：CAR-T細胞療法、研究開発ステージ：非臨床試験

研究成果の概要：

CAR-T細胞療法を開発するためには、がん細胞には発現しているが、正常細胞には発現していない“がん特異的抗原”が必要となる。本研究グループは、骨髄腫細胞では正常血液細胞と異なり、インテグリンβ7というタンパク質の多くが常時活性化した状態にあり、活性型構造をとった時にのみ露出する抗原が骨髄腫特異的抗原となり得ることを発見した(図1)。さらに、それを標的としたCAR-T細胞が骨髄腫に対して著明な抗腫瘍効果を持つことを示した(図2)。

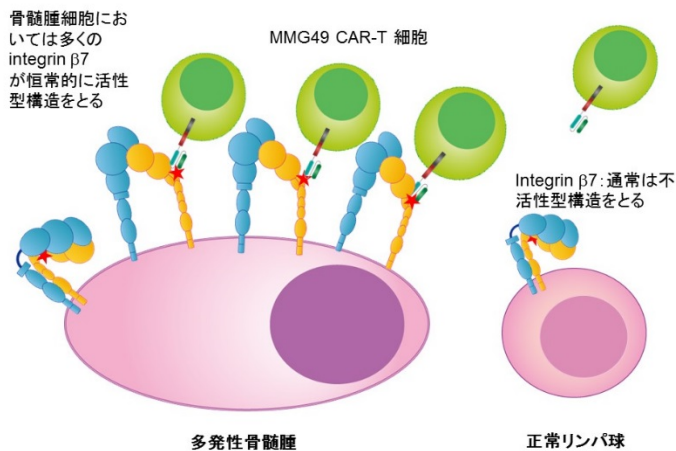


図1 インテグリンβ7の活性型立体構造を標的としたMMG49 CAR-T細胞療法

骨髄腫細胞においてはインテグリンβ7が高発現している上に、その多くが常に活性化した状態にある。一方、正常のリンパ球にもインテグリンβ7は発現しているが、ほとんどの場合不活性化型構造をとる。活性型構造でのみ露出する部位(左図、赤い星印部分)を標的としたCAR-T細胞により骨髄腫細胞を特異的に攻撃することが可能である。

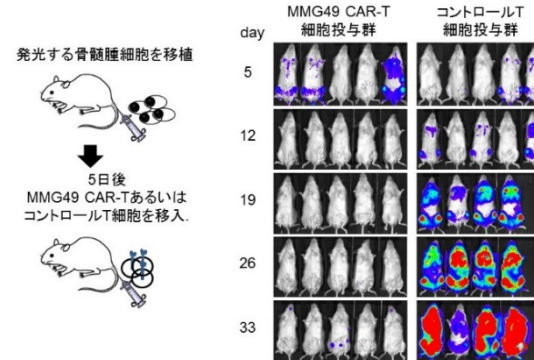


図2 MMG49 CAR-T細胞の著明な抗腫瘍効果

光の強さが腫瘍量を反映している。コントロールT細胞投与群(図右)では、腫瘍量の経時的な増加もしくはマウスの死亡が認められるが、MMG49 CAR-T細胞を投与した群(図左)では腫瘍量の増加が見られず、MMG49 CAR-T細胞による著明な抗腫瘍効果が認められた。