

細胞種別の研究開発の 現状の整理 (概要)

JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット

辻 真博

資料構成

- ◆ 本資料は、「再生・細胞医療・遺伝子治療」の研究開発動向について、臨床試験～上市事例を中心に現状を整理したもの
- ◆ 基礎研究のトピックや不確実性の高い将来予測などは原則として含めない

<目次>

1)細胞種別の研究開発の現状の整理

A)細胞種別間の比較

B)細胞種別ごとの概要

1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)
2. ES細胞
3. iPS細胞
4. ex vivo遺伝子治療
5. in vivo遺伝子治療(腫瘍溶解ウイルス含む)

「1.」「2.」「3.」の各細胞をベースとする
遺伝子治療は「4. ex vivo遺伝子治療」の
項に整理

2)疾患別の研究開発の現状の整理

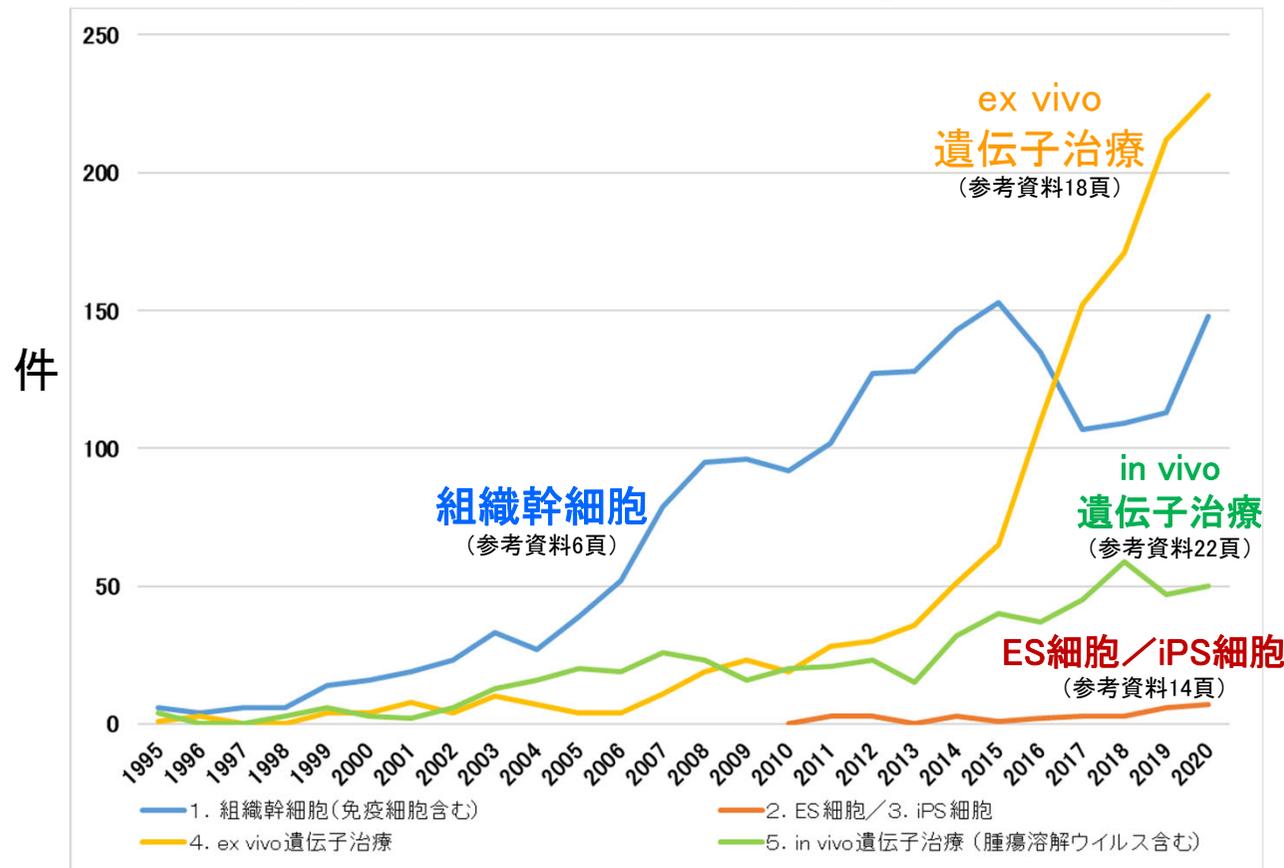
【1】がん／【2】生活習慣病／【3】精神神経疾患／【4】老年医学・認知症
／【5】難病／【6】成育／【7】感染症／【8】その他

細胞種別の臨床試験の定量分析

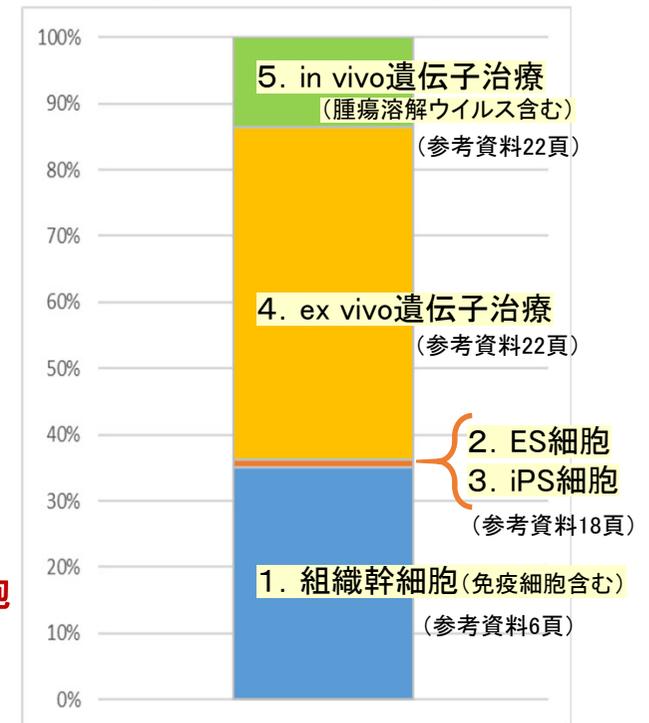
(参考資料6頁、18頁、22頁)

- ✓ 2000年代後半より「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」の臨床試験が増加
- ✓ 「2. ES細胞／3. iPS細胞」はまだ研究段階で、臨床試験は少ない
- ✓ 直近5年間では「4. ex vivo遺伝子治療」が最も多く、「5. in vivo遺伝子治療(腫瘍溶解ウイルス含む)」も存在感を増している

細胞種別の臨床試験数の推移[1995～2020]



直近5年間の内訳 [2016～2020]

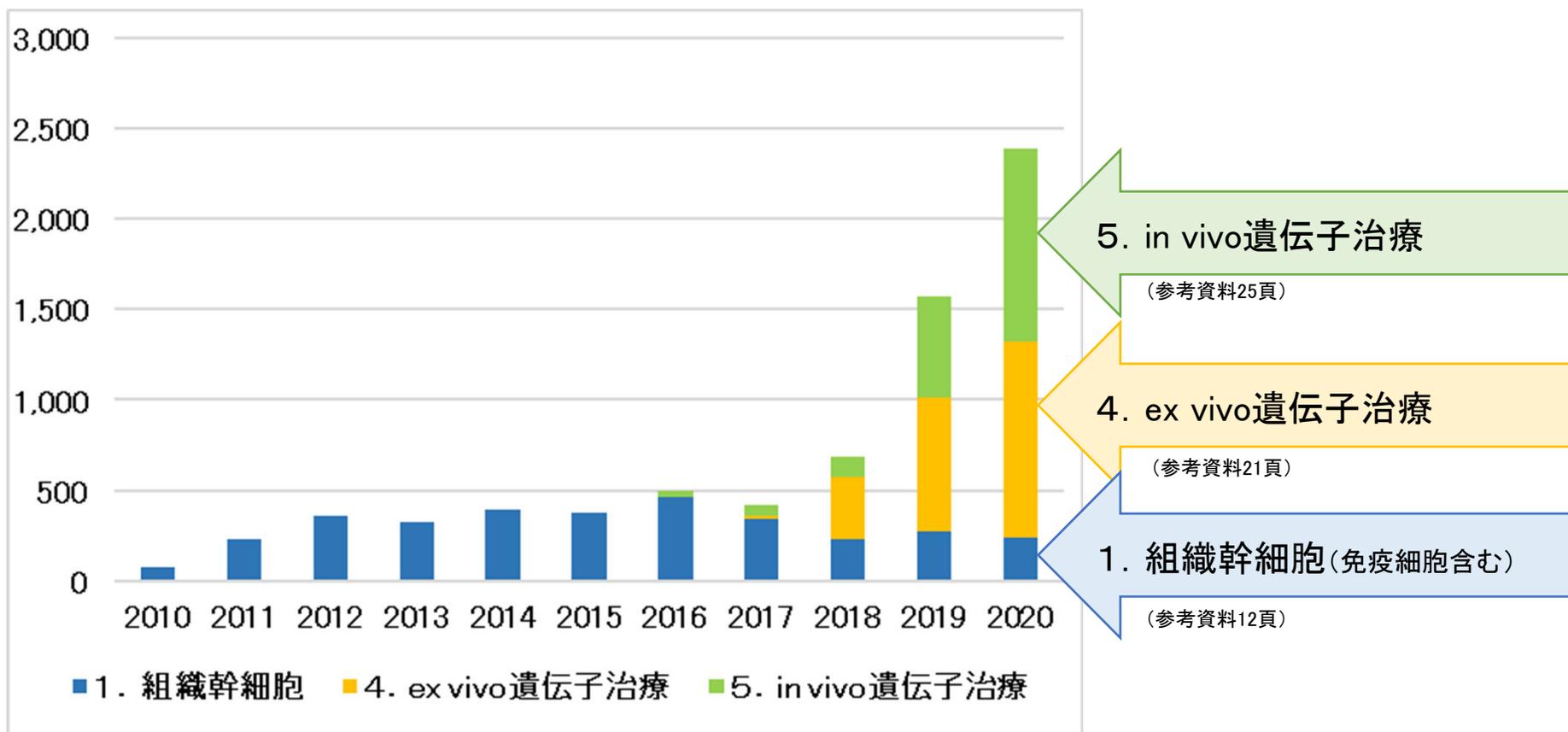


細胞種別の市場規模

- ✓ 「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」製品が長らく一定の市場を形成
- ✓ 「4. ex vivo遺伝子治療」「5. in vivo遺伝子治療」市場が直近2-3年で急拡大

1\$ ≒ 100円換算

[億円] 細胞種別の国内外市場規模の推移[2010~2020]



※「2. ES細胞」や「3. iPS細胞」を用いた製品は、現時点では無い

1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)

黄色:治療選択肢として確立した製品有り/水色:国内で条件付き承認/無色:臨床試験が進行中/灰色:基礎研究

具体的な細胞名等	想定される治療メカニズム	主な対象疾患 (臨床開発～上市) (参考資料7-8頁)	社会実装の状況 (医療提供、製品市場) (参考資料9-12頁)
造血幹細胞	【長期間生着し骨髄機能などを再構築】 ● 造血幹細胞を補充し、本来の機能を回復 ◇→移植後、数十年単位で機能	血液がん 血液系難病(サラセミア、鎌状赤血球症、再生不良性貧血、SCIDなど)	✓ 20世紀末より骨髄移植が治療選択肢として確立、国内で累計10万件以上の移植実績(参考資料13頁) ✓ 移植医療(非営利)ではない製品は無し ✓ 合併症等に対する臨床試験が活発に進行中
間葉系幹細胞	【組織・臓器の機能制御、免疫調節】 (※) ● 組織・臓器の炎症制御/分化誘導/宿主細胞活性化などにより機能的に修復 ● 異物や自己抗原に対する免疫応答を低減	移植片対宿主病[GVHD]	✓ テムセル®が登場、提供実績も少しずつ増加中
		脊髄損傷	✓ 国内で条件付き承認の製品(ステミラック®)が登場
		生活習慣病(心/膵/肝等) 変形関節症 新型コロナ ほか	✓ 臨床試験が活発に進行中
臓器・組織の幹細胞 (細胞シート/三次元臓器も含む)	【長期間生着し組織・臓器を再構築】 (※) ● 臓器・組織の幹細胞を病変組織・臓器に移植し、本来の機能を回復 ● 移植形態は次の3パターン ①細胞移植 ◇→神経細胞は移植後短期間で脱落 ②2次元細胞シートの作製・移植 ◇→表皮細胞シート製品は長期間生着し機能 ◇→心筋シートは移植後短期間で脱落 ③3次元臓器の作製・移植	①軟骨損傷	✓ MACI®(軟骨)、ジャック®(軟骨)は国内外で10~20年の提供実績
		①生活習慣病(心/膵/肝等) ①神経疾患(パーキンソン等) ①難病全般	✓ 臨床試験が複数進行中
		②皮膚損傷・疾患難病 ②眼疾患(角膜上皮幹細胞疲弊症)	✓ Epicel®(表皮)、ジェイス®(表皮)は国内外で10~20年の提供実績 ✓ ネピック®(角膜)が2020年に国内上市
		②循環器疾患(重症心不全)	✓ 国内で条件付き承認の製品(ハートシート®)が登場
		③臓器不全(臓器移植相当)	✓ 3次元臓器の作製は基礎研究段階
免疫細胞	【標的細胞(がん等)の攻撃、免疫調節】 ● がん細胞等に対する傷害活性を示す免疫細胞を投与し、がん細胞を除去 ● 異物や自己抗原に対する免疫応答を低減	小児難病(小児先天性無胸腺症)	✓ Enzyvant®(胸腺細胞)が2020年に国内承認
		固形がん 血液がん 感染症(ウイルス感染細胞)	✓ 前立腺がんの製品(Provenge®)が欧米で一定の市場を形成したが、現在は提供実績を確認できない ✓ 臨床試験が活発に進行中

(※)移植した細胞等からの分泌物(エクソソーム等)による治療効果を期待する意見もある

1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)

具体的な細胞名等	安全性			量産性
	免疫拒絶(他家) ^{※1}	腫瘍化リスク	上市製品の副作用	
造血幹細胞	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 免疫拒絶が起こるため、免疫抑制剤が必須 ✓ 骨髄移植では、ドナーと患者のHLA型を揃えることで、免疫拒絶をある程度低減可能 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 一般的に、幹細胞は一定の腫瘍化リスクが存在(前駆細胞はリスクが比較的高く、間葉系幹細胞はリスクが比較的低い) ✓ 現時点で、移植後の有害事象として腫瘍形成は見られない 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 製品ではないが、骨髄移植医療では、GVHDや感染症などの重篤な合併症が一定割合で発生 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 一般的に、幹細胞は培養・増殖が比較的容易 ✓ 治療に必要な大量の細胞を高品質に培養するスケールアップ、大量培養システムの構築は困難 ✓ 幹細胞の中でも特に培養・増殖しやすい「2. ES細胞(7頁)」や「3. iPS細胞(7頁)」をリソースとする方向性もあるが、分化誘導における技術面、コスト面など、課題も多い
間葉系幹細胞	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 免疫拒絶はあまり問題とされない 			
臓器・組織の幹細胞 (細胞シート ／三次元臓器も含む)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 免疫拒絶が起こるため、免疫抑制剤が必須 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 一般的に、終末分化細胞(免疫細胞等)は腫瘍化リスクが低い ✓ 現時点で、移植後の有害事象として腫瘍形成は見られない 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 一般的に、終末分化細胞(免疫細胞等)は培養・増殖が困難 ✓ スケールアップ、大量培養システムの構築は極めて困難 ✓ 幹細胞の中でも特に培養・増殖しやすい「2. ES細胞(7頁)」や「3. iPS細胞(7頁)」をリソースとする方向性もあるが、分化誘導における技術面、コスト面など、課題も多い 	
免疫細胞	<p>補足) 脳や角膜などは免疫応答が起こりにくい部位であるが、例えば角膜移植(他家)では一定割合で免疫拒絶が見られ対応が必要</p>			

(※1) 自家移植では免疫拒絶が問題とならない

2. ES細胞／3. iPS細胞

黄色: 治療選択肢として確立した製品有り / 水色: 国内で条件付き承認 / 無色: 臨床試験が進行中 / 灰色: 基礎研究

具体的な細胞名等	想定される治療メカニズム	主な対象疾患 (臨床開発～上市) <small>(参考資料14頁)</small>	社会実装の状況 (医療提供、製品市場)
ES細胞	「1. 組織幹細胞(5頁)」 「4. ex vivo遺伝子治療(8頁)」 の記載と同様	「1. 組織幹細胞(5頁)」 「4. ex vivo遺伝子治療(8頁)」 の記載と同様の疾患が対象となり得る 現時点では加齢黄斑変性、重症心不全、 パーキンソン病などの臨床試験事例が存在	✓ 臨床試験が複数進行中
iPS細胞			

(補足) iPS細胞の、細胞医療以外の位置づけ(参考資料15頁)

- 疾患iPS細胞を用いた病態理解・創薬研究、層別化診断研究などは、他の幹細胞種では見られない独自の傾向
- 医療応用に限らず、Human biologyや多様な生物種の基礎研究における基盤ツールとしてiPS細胞が世界中で幅広く活用

具体的な細胞名等	安全性		量産性	
	免疫拒絶 (他家) ^{※1}	腫瘍化リスク	(技術面)	(倫理面)
ES細胞	✓ 免疫拒絶がおこるため、 免疫抑制剤が必須	✓ 一般的に、多能性幹細胞は 造腫瘍リスクが特に高い ✓ 現時点で、有害事象として 腫瘍形成が発生した事例は 見当たらない(参考資料17頁)	✓ 多能性幹細胞は、「1. 組織幹細胞(6 頁)」と比較し長期培養・増殖が容易 ✓ しかし、移植に用いる目的細胞への 分化誘導は未確立のものも多い	✓ 原料入手に倫理的課題が存在(参 考資料16頁)
iPS細胞				✓ 倫理的課題は比較的小さい

(※1) iPS細胞の自家移植では免疫拒絶が問題とならない、ES細胞はそもそも自家移植のリソースとしては考えにくい

4. ex vivo 遺伝子治療

黄色: 治療選択肢として確立した製品有り / 水色: 国内で条件付き承認 / 無色: 臨床試験が進行中 / 灰色: 基礎研究

具体的な細胞名等		想定される治療メカニズム	主な対象疾患 (臨床開発～上市) (参考資料19頁)	社会実装の状況 (医療提供、製品市場) (参考資料20-21頁)
遺伝子改変のベースとする細胞	造血幹細胞	【長期間生着し骨髄機能などを再構築】 ● 遺伝子改変により、遺伝子異常を有する造血幹細胞を修復し移植、本来の機能を回復 ● 遺伝子改変により造血幹細胞に新たな機能を付与し投与、疾患の原因を制御	血液系の難病(ADA-SCID、サラセミア、異染性白質ジストロフィー)	✓ 2016年のStrimvelis®登場以降、次々と製品が上市中
			血液系の難病全般 感染症(エイズ)	✓ 臨床試験が活発に進行中
	間葉系幹細胞	【組織・臓器の機能制御、免疫調節】 ● 遺伝子改変により治療機能を強化した間葉系幹細胞を投与し、疾患を制御	がん 神経疾患 生活習慣病	✓ 臨床試験が複数進行中
	臓器・組織の幹細胞	【長期間生着し組織・臓器を再構築】 ● 遺伝子改変により治療機能を強化した細胞 / 細胞シートなどを移植し、疾患を制御	神経疾患 皮膚難病	✓ 臨床試験が複数進行中
免疫細胞	【標的細胞(がん等)を攻撃、免疫調節】 ● 遺伝子改変により抗腫瘍活性を強化した免疫細胞を投与し、がん細胞を攻撃・除去 ● ウイルス等に感染した細胞を攻撃・除去	血液がん	✓ 2017年以降、CAR-T製品が続々と登場し、市場が急拡大(Kymriah®, Yescarta®ほか) ✓ 国内外で、スタートアップや製薬企業などの動きが活発	
		固形がん	✓ 臨床試験が極めて活発に進行中	
		感染症(ウイルス感染細胞)	✓ 臨床試験が複数進行中	

4. ex vivo遺伝子治療

具体的な細胞名等	安全性				量産性	
	免疫拒絶 (他家)	免疫拒絶 (自家)	腫瘍化リスク	上市製品の副作用		
遺伝子変換のベースとする細胞	造血幹細胞	遺伝子変換のベースとする細胞と同様(※1) (「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」(6頁)参照)	✓ 自家であっても、遺伝子変換で非ヒト由来分子などを発現させると免疫拒絶が起こる可能性あり(※1)	遺伝子変換のベースとする細胞と同様(「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」(6頁)参照)	✓ 現時点では見られない	遺伝子変換のベースとする細胞と同様(「1. 組織幹細胞(免疫細胞含む)」(6頁)参照) ✓ 遺伝子導入の際にウイルスベクターを使用すると、製造工程のハードルが上昇
	間葉系幹細胞	✓ 遺伝子変換でユニバーサル化を目指す臨床試験も見られるが、現時点では試行錯誤が続く研究段階に近い	✓ 遺伝子変換の実施により腫瘍化リスクが一定程度上昇 ✓ レンチウイルスベクターを用いたex vivo遺伝子治療で深刻な副作用が疑われる症例が報告されたが、ベクターが真の原因であるかは現時点では判断できない(※2)	✓ 製品無し		
	臓器・組織の幹細胞					
	免疫細胞				✓ 深刻な副作用が高頻度で発生(CAR-T投与患者の約80%でサイトカイン放出症候群等が発生)	

(※1) 現行のCAR-Tは、キメラ抗体(マウスとヒトの両方の要素を持つ抗体)を細胞表面に発現させるため免疫拒絶が起こりえる。現時点では主な対象疾患が免疫システム(B細胞など)が破綻したがんなどであるため、安全性のクリティカルな問題とは認識されていない。しかし、将来的に対象疾患の幅が広がると問題化する可能性が高く、抗体部分のヒト化が進行中。

(※2) 2021年2月、レンチウイルスベクターを用いたex vivo遺伝子治療(造血幹細胞ベース)の臨床試験(2014年開始)で深刻な副作用(白血病)などが疑われる事例が発生、開発元企業が、関連する臨床試験や製品提供を停止。その後の同社の分析ではベクターが原因である可能性は低いとの結論が出され、欧米の規制当局と再開に向けた協議を実施中。

5. in vivo遺伝子治療(腫瘍溶解ウイルス含む)

黄色:治療選択肢として確立した製品有り/水色:国内で条件付き承認/無色:臨床試験が進行中/灰色:基礎研究

具体的な細胞名等	想定される治療メカニズム	主な対象疾患 (臨床開発~上市) (参考資料23頁)	社会実装の状況 (医療提供、製品市場) (参考資料24-25頁)
ウイルスベクター (AAV等) / 非ウイルスベクター (ナノ粒子・プラスミド・細菌等)	【異常遺伝子の機能的修復】 ● 正常な遺伝子配列などを導入し発現※させることで、本来の生体機能を回復 ※宿主ゲノムへの組込みを伴う場合と、伴わない場合がある	遺伝性疾患(脊髄性筋萎縮症、レーバー先天性黒内障)	✓ 根治とも言える症例も多く見られる ✓ 2019年に登場したZolgensma®(脊髄性筋萎縮症)は、再生・細胞医療・遺伝子治療分野で初のブロックバスター化(年間売上が1,000億円以上)が見込まれている ✓ 国内外で、スタートアップや製薬企業などの動きが活発
	【治療分子の生体内現地生産】 ● 治療効果を示す分子の遺伝子配列を導入し、生体内で発現・分泌させることで治療	難病全般(遺伝性疾患)	✓ 臨床試験が活発に進行中
		循環器疾患(重症虚血肢) 神経疾患(パーキンソン病) 眼疾患(加齢黄斑変性) 生活習慣病(心・臓等)	✓ 国産で条件付き承認の製品(コラテジェン®)が登場 ✓ 臨床試験が複数進行中
【異常遺伝子配列の修正(ゲノム編集)】 ● ゲノム編集技術(CRISPR等)を用いた、異常遺伝子配列の修正など	遺伝性疾患(レーバー先天性黒内障など) 難病全般(遺伝性疾患)	✓ 臨床試験が複数進行中	
腫瘍溶解ウイルス	【がん細胞を攻撃】 ● 抗腫瘍活性を示すウイルスを投与し、がん細胞を除去(遺伝子改変を伴うケースが多い)	固形がん(メラノーマ、膠芽腫)	✓ 2015年にImlygic®(メラノーマ)が上市されたが市場規模は伸び悩み ✓ 2019年に国産TBI-1401が承認申請 ✓ 2021年に国産G47Δが承認申請
		固形がん	✓ 臨床試験が活発に進行中

5. in vivo遺伝子治療(腫瘍溶解ウイルス含む)

具体的な細胞名等	安全性			量産性
	免疫拒絶	腫瘍化リスク	上市製品の副作用	
ウイルスベクター (AAV等) / 非ウイルスベクター (ナノ粒子・プラスミド・細菌等)	✓ ウイルスベクターや腫瘍溶解ウイルスは中和抗体が産生され、2回目以降の投与が困難 (AAVなど自然感染も見られるウイルスでは、1回目の投与も困難な場合も)	✓ 患者ゲノムに挿入される可能性があるベクターを用いる場合は、腫瘍化リスク向上	✓ 2000年前後にin vivo遺伝子治療に伴う死亡事故が複数発生 ✓ その後、ウイルスベクターの改良が進み安全性などが飛躍的に向上 ✓ 例えば、AAVやプラスミドなどのベクターでは深刻な副作用は見られず、製品が次々に登場	✓ ウイルスベクター(AAV等)、腫瘍溶解ウイルス(ヘルペス等)など、ウイルス全般について培養難易度は高く、スケールアップ、大量培養システムは未確立 ✓ ウイルスベクター(AAV等)の培養・製造の困難さが、製品製造のみならず、臨床開発においてもボトルネックとなっている
腫瘍溶解ウイルス		—		

疾患別の研究開発の現状の整理

- ✓ 再生・細胞医療・遺伝子治療の研究開発対象は、いわゆる難病・希少疾患や、既存モダリティでは治療困難な段階に進行・重症化した疾患が中心(参考資料28頁)

疾患	研究開発の現状
【1】がん	<ul style="list-style-type: none"> ● 全疾患の中で最も臨床試験が活発(参考資料29頁) ● 血液がん(ex vivo)遺伝子治療(CAR-T)が著効し続々と上市、臨床試験も活発(参考資料19-20頁) ● 固形がん(ex vivo)遺伝子治療(遺伝子改変免疫細胞)の臨床試験が活発(参考資料19頁)
【2】生活習慣病	<ul style="list-style-type: none"> ● 「【1】がん」の次に臨床試験が活発(参考資料29頁) ● 臨床試験の多い順に、循環器疾患、糖尿病関連、肝疾患(いずれも重症段階)(参考資料33頁)
【3】精神・神経疾患	<ul style="list-style-type: none"> ● 「【5】難病」を除くと、臨床試験数は少ない(参考資料29頁) ● パーキンソン病に対するin vivo遺伝子治療や細胞医療の臨床試験が比較的活発(参考資料34頁)
【4】老年医学／認知症	<ul style="list-style-type: none"> ● 変形関節症などに対する細胞医療の臨床試験が活発(参考資料36頁) ● 加齢黄斑変性に対する細胞医療やin vivo遺伝子治療などの臨床試験が活発(参考資料36頁)
【5】難病	<ul style="list-style-type: none"> ● 「【1】がん」「【2】生活習慣病」の次に臨床試験が活発(参考資料29頁) ● 臨床試験の多いものはサラセミア／鎌状赤血球症、多発性硬化症、ALSなど(参考資料38頁) ● 少なくとも60種類を超える難病・希少疾患に対する臨床試験が見られる(参考資料39頁)
【6】成育	<ul style="list-style-type: none"> ● 先天性代謝異常症など単一遺伝子性の疾患に対する臨床試験が活発(参考資料40頁)
【7】感染症	<ul style="list-style-type: none"> ● HIV／エイズなどの一部の感染症で臨床試験が見られる(参考資料42頁) ● 2020年、新型コロナの臨床試験が急増(急性呼吸窮迫症候群の制御など)(参考資料42-45頁)
【8】その他	<ul style="list-style-type: none"> ● 損傷(皮膚、骨軟骨、神経など)や免疫拒絶(GVHD)の臨床試験が活発(参考資料47頁) ● 皮膚損傷、骨軟骨損傷、GVHDでは、治療選択肢として確立した製品が存在(参考資料9-10頁)