

— 世界初の固形がんへの遺伝子改変免疫細胞療法について —

PRIME CAR-T 細胞製造システムの開発

山口大学の玉田耕治教授（大学院医学系研究科）が開発した PRIME CAR-T 細胞^{※1}は、通常の CAR-T 細胞^{※2}に比べ、がんへの攻撃力が高く、患者自身の免疫細胞も活性化させるもので、これまで効果的な治療法や再発予防法が無かった固形がんに対して強い攻撃力を示すことがすでに発表されています。

このたび、当社は玉田耕治教授らにより創業されたノイルイミュン・バイオテック株式会社^{※3}（代表者：石崎秀信、本社：東京都港区芝大門 2 丁目 12-10）と最先端の新しいがん治療法として世界的に注目されている CAR-T 細胞療法において、固形がん治療に使用する PRIME CAR-T 細胞を含めて、その臨床用細胞製造システムの共同開発を行うことを合意しました。

共同開発を行うシステムは、PRIME CAR-T 細胞を大量に自動製造するシステムであります。がん患者から採取した T 細胞（免疫細胞）に対して CAR および固形がんへの攻撃力を高めるタンパク質を発現させる遺伝子を導入して PRIME CAR-T 細胞を作製し、治療に必要な量の細胞を自動培養するシステムであります。当社とノイルイミュン・バイオテック社は、既に共同で非臨床用の自動化装置を製作して機能などの検証を積み重ねており、次のステップとして臨床用および事業化に向けたシステムの開発を進めるものであります。

また、このシステムは、世界中で研究が進む CAR-T 細胞はもちろんのこと、CAR-T 細胞以外の遺伝子導入免疫細胞療法の自動化としても利用することが可能であり、当社はこれらの免疫細胞に対する研究や生産をするユーザー向けのカスタマイズしたシステムについても対応いたします。そして当社はこれらのシステムの製造販売元として、国内外へグローバルに販売展開して参ります。

（注）がん免疫療法とは人間の持っている免疫力を使ってがん細胞を攻撃し、がんを治す新しい治療法。従来療法として、手術による外科療法、抗がん剤を投与する化学療法、放射線による放射線療法などがあります。

※1) **PRIME CAR-T 細胞**；固形がんに対して極めて治療効果の高い次世代型 CAR-T 細胞（Proliferation-inducing and migration-enhancing CAR-T 細胞）であり、IL-7 と呼ばれるサイトカインと CCL19 と呼ばれるケモカインの両方を同時に産生し免疫機能をコントロールする能力を有する CAR-T 細胞です。

※2) **CAR-T 細胞**；キメラ抗原受容体発現 T 細胞（Chimeric Antigen Receptor-T cell）は、がん免疫治療のブレイクスルーの一つとして近年高い注目を集めています。しかし白血病などの血液がんには著明な治療効果を発揮する一方で、がんの多くを占める固形がんに対しては十分な臨床効果が得られないという課題が残っていました。

- ※3) ノイレイミュン・バイオテック株式会社：山口大学及び国立がん研究センター発のバイオベンチャー企業であり、CAR-T 細胞療法を主とした新規がん免疫療法の開発を目指した事業展開を行っています。

<がん免疫療法の背景>

がんは我が国における第一位の死亡原因であり、2016年の死亡総数に占める割合は28.5%です。これは全死亡者の約3.5人に1人はがんで死亡したことを意味し、そのため、がんに対する効果的な治療法・再発予防法の開発が急務となっております。

がん免疫療法の研究開発は、従来の外科療法、化学療法、放射線療法とは異なる第4のがん治療法として進展しており、特にCARの遺伝子導入によりがんに対する反応性を高めたT細胞を患者さんに投与するCAR-T細胞療法は、極めて有望な新技術として注目されております。現在、欧米や中国を中心に臨床試験が進行しており、白血病やリンパ腫などの血液がんに対して優れた治療効果が報告されています。

しかし、現在のCAR-T細胞療法は完成されたものではなく、さらなる発展のためには克服すべき問題点も指摘されており、特に固形がんに対しては治療効果が乏しいという点は極めて重要な課題となっております。玉田耕治教授らの研究グループは、免疫機能をコントロールする能力をCAR-T細胞に付与することで固形がんに対しても優れた治療効果を発揮できるCAR-T細胞の研究・開発に取り組んでおり、このような免疫機能調整能力を有する次世代CAR-T細胞を『PRIME CAR-T細胞』と命名しております。

<PRIME CAR-T細胞研究の方法と結果>

PRIME CAR-T細胞研究では、IL-7と呼ばれるT細胞の生存や増殖を刺激するサイトカインと、CCL19と呼ばれるT細胞や樹状細胞の遊走を刺激するケモカインが利用されました。これらのサイトカインやケモカインはリンパ節においてT細胞や樹状細胞の集積した構造を形成するために重要なタンパク質です。これらの性質を利用し、腫瘍内部においてT細胞や樹状細胞が集積する構造を形成することが確認できれば、固形がんに対するCAR-T細胞療法の効果を高めることが可能であるとして、がん治療効果の検証が研究されています。

いろいろなタイプのがんを皮下接種した後、腫瘍の形成が確認されたマウスにIL-7やCCL19を産生しない従来型CAR-T細胞あるいはPRIME CAR-T細胞を静脈注射によって投与した結果、従来型CAR-T細胞投与群ではがんの増殖を抑えることができなかつた一方で、PRIME CAR-T細胞投与群では顕著にがんの増殖が抑制され、ほぼ全てのマウスでがんが完全に排除されて長期生存を達成しました。また、PRIME CAR-T細胞治療を受けてがんを排除したマウスに、100日以上経ってから再びがんを接種してもがんは増殖できないことが判明したことから、PRIME CAR-T細胞投与による治療はがんに対する長期の免疫記憶を形成できることが示され、がんの再発を予防できる可能性があることが明らかになりました。

(参考文献：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED) 2018年3月6日プレスリリース)

以上