



世界初、非ウイルス遺伝子改変 GMR CAR-T 細胞を用いた医師主導治験（ヒト初回投与試験）開始

【ポイント】

- 信州大学発、piggyBac 遺伝子改変 CAR-T 細胞の医師主導治験
～Faster, Cheaper, Safer, T cell engineering～
- 世界初の GM-CSF 受容体（CD116/CD131 複合体）を標的とする CAR-T 細胞
- 日本初のリガンド型 CAR-T 細胞
- 日本初の急性骨髄性白血病を対象とする CAR-T 細胞治験
- 世界初の若年性骨髄単球性白血病を対象とする CAR-T 細胞治験
- 日本の CAR-T 細胞開発を加速させる、シーズ開発から治験製品製造・品質管理、FIH 医師主導治験までを単一アカデミアで行うオールイン・ワン型創薬モデル

【発表概要】

信州大学医学部附属病院（以下、信大病院）小児科 中沢洋三教授らの研究グループは、世界初の GM-CSF 受容体（CD116/CD131 複合体、以下、GMR）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）-T 細胞の臨床開発を進めています。このたび、急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病（CD116 陽性骨髄系腫瘍）の患者を対象として、GMR CAR-T 細胞療法 of 安全性と有効性の評価を目的とした第 I/II 相医師主導治験（ヒト初回投与試験）を開始します。

CAR-T 細胞療法とは、がん患者の免疫細胞（T 細胞）を体外に取り出し、この免疫細胞にがん細胞に対する特異性と攻撃力を高める遺伝子を組み込んで患者体内に戻す治療法です。がん免疫療法と遺伝子治療の長所を組み合わせているのが特徴で、腫瘍免疫回避機構を克服する最も有望な次世代がん治療法と考えられています。

血液腫瘍の一つであるリンパ系腫瘍を対象とする CAR-T 細胞は、2019 年以降 3 製品が国内で承認されています。一方、骨髄系腫瘍を対象とする CAR-T 細胞は、2010 年頃から欧米・中国を中心に開発が進められていますが、いまだ臨床応用には至っていません。

従来、CAR-T 細胞はウイルスベクターを用いた方法で作製されてきましたが、中沢教授らは、piggyBac トランスポゾン（酵素）法と電気穿孔法を組み合わせることによって、ウイルスベクターを使わずに効率的・安価・安全に CAR-T 細胞を作製できる革新的な手法を確立しました。2016 年には世界で初めて、若年性骨髄単球性白血病を対象とする、GM-CSF 受容体（CD116/CD131 複合体）を標的とする GMR CAR-T 細胞の開発に成功しました。2017 年からは、日本医療研究開発機構（AMED）の支援のもと、骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病、若年性骨髄単球性白血病など）を対象とする GMR CAR-T 細胞の医師主導治験の準備を進めてきました。2021 年 3 月 22 日付けで治験届が受理されましたので、医師主導治験を開始します。

【対象疾患について】



急性骨髄性白血病（以下、AML）は、骨髄球系造血細胞のがん化によって生じる骨髄系腫瘍で、小児から高齢者まで幅広く発症がみられます（人口 10 万人あたり約 4 人）。治療の中心は薬物治療ですが、薬物治療を行っても 10-20%に治療不応、40-50%に再発がみられます。再発・治療不応患者に対しては同種造血幹細胞移植が施行されますが、非寛解期での移植や 2 回目以降の移植における予後は不良です。そのため、再発・治療不応性 AML を完全寛解に導く新しい治療薬の開発が期待されています。

若年性骨髄単球性白血病（以下、JMML）は、造血幹細胞のがん化により単球と骨髄球系造血細胞が異常増殖する骨髄系腫瘍で、乳幼児に発症します（人口 100 万人あたり 1~2 人）。薬物治療に抵抗性で、根治的な治療法は同種造血幹細胞移植のみですが、全例が非寛解期での移植となるため再発率が高く、小児白血病の中では最も予後は不良な疾患です。そのため、移植前に白血病細胞を最大限に減少させる有効な治療薬の開発が期待されています。

【CAR-T 細胞療法について】

キメラ抗原受容体（CAR）とは、がん細胞上の標的抗原と特異的に結合する領域と T 細胞に活性化シグナルを伝達する領域を併せ持つ人工受容体の総称です。遺伝子組換え技術を用いて CAR を発現させた T 細胞は CAR-T 細胞と呼ばれます。がん患者（またはドナー）の T 細胞を体外に取り出して CAR-T 細胞を作製し、患者の体内に戻す *ex vivo* 遺伝子治療法を CAR-T 細胞療法と呼びます。がん免疫療法と遺伝子治療の長所を組み合わせているのが特徴で、最も有望な次世代がん治療法の 1 つと考えられています。

リンパ系腫瘍（急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫）を対象とする、CD19 抗原を標的とした CAR-T 細胞の治療効果は非常に高く、これまで 3 製品が国内で承認されています。骨髄系腫瘍（主に急性骨髄性白血病）に対しても、2010 年頃から欧米と中国を中心に CAR-T 細胞の開発が行われていて、これまでに 10 種類以上の CAR-T 細胞の臨床試験が行われていますが、いまだ有望な CAR-T 細胞は見つかっていません。

【非ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞について】

中沢教授らは、2007 年から piggyBac トランスポゾン（アオムシ由来遺伝子転位酵素）法と電気穿孔法を組み合わせた革新的な手法で、ウイルスベクターを使わずに CAR-T 細胞を作製する技術を開発してきました（図 1、Nakazawa Y, et al. J Immunother 2009; 他、国際論文 14 編）。この piggyBac 法は“Faster, Cheaper, Safer, T cell engineering”と米国専門誌に紹介され、効率的・安価・安全に CAR-T 細胞を臨床製造できる技術として国際的に高く評価されています。さらに最近の研究で、piggyBac 法で作製した CAR-T 細胞は機能面においても優れていることを明らかにしています。

【GMR CAR-T 細胞について】

GM-CSF 受容体（CD116/CD131 複合体、以下、GMR）は、骨髄球系細胞の分化・増殖を刺激

する顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の受容体で、CD116 蛋白と CD131 蛋白から構成されています。GMR は急性骨髄性白血病（AML）の 63-83%と若年性骨髄単球性白血病（JMML）の 100%に発現することがこれまでの研究からわかっています。

GMR CAR-T 細胞は、この GMR を標的とする世界で初めての CAR-T 細胞で（図 1）、CAR の設計において標的抗原結合領域に、従来の抗体ではなく、リガンド（受容体と結合する蛋白）である GM-CSF を用いていることが大きな特徴です。2011 年から研究に着手し、2016 年には JMML 患者由来の白血病細胞の増殖を強力に抑制できることを報告しています（Nakazawa Y, et al. J Hematol Oncol 2016）。

2017 年からは、日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業の中で、効果と安全性を高めるための改変（再設計）を行い、改変 GMR CAR-T 細胞が先行開発品よりも AML 細胞を試験管内で強く殺傷すること、ヒト AML 細胞を移植した免疫不全マウスの生存期間を大幅に延長させることを示しました。この改変 GMR CAR-T 細胞を開発候補品と決定し、これまで非臨床試験、治験プロトコールの作成、信大病院における治験薬 GMP 体制の構築などの医師主導治験の準備を進めてきました。このたび、2021 年 3 月 22 日付けで治験届が受理されましたので、信大病院において医師主導治験を開始します。

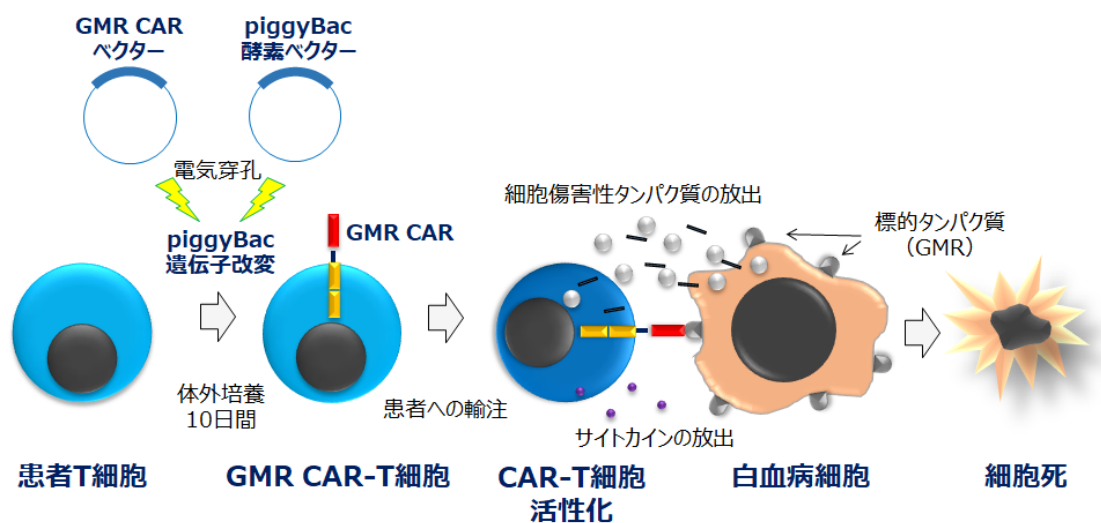


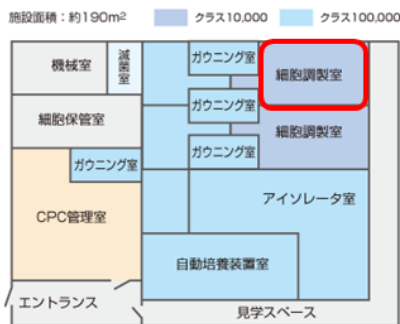
図 1 GMR CAR-T 細胞の製造と作用機構

【治験製品製造・品質管理について】

治験製品は、非ウイルスベクター製法の利点を活かして、適切に管理された信大病院先端細胞治療センター・細胞調製室（CPC）で製造し、品質試験を信州大学遺伝子・細胞治療研究開発センター・品質検査室（QC Lab）で実施します（図 2、一部外部委託）。シーズ開発から、治験製品の製造・品質管理、FIH（ヒト初回投与）医師主導治験までを単一アカデミアで行うオールイン・ワン型創薬は、今後の日本の CAR-T 細胞開発を加速させる新しいモデルになると考えています。



信大病院
先端細胞
治療センター



細胞調製室
(CPC)



CPC
試験製造



信州大学
遺伝子・細胞
治療研究開発
センター
品質検査室
(QC Lab)
試験品質検査



図2 信大病院 細胞調製室 (CPC) と信州大学 品質検査室 (QC Lab)

【医師主導治験の概要】

治験課題名	CD116 陽性骨髄系腫瘍に対する非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体 T 細胞療法
治験の相	第 I / II 相
治験の目的	CD116 陽性骨髄系腫瘍患者を対象として、非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体 T (GMR CAR-T) 細胞を単回静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
対象	本治験の参加に本人もしくは代諾者から文書による同意の得られた CD116 陽性骨髄系腫瘍 (急性骨髄性白血病及び若年性骨髄単球性白血病) 患者のうち、寛解導入不能例もしくは移植後再発例を対象とする。
治験デザイン	単施設非盲検漸増試験
投与量及び投与方法	GMR CAR-T 細胞 (CAR 陽性細胞) の投与は、18 歳以上の CD116 陽性骨髄系腫瘍患者に対する 3×10^5 cells/kg 静脈内投与 (コホート 1) より開始し、安全性に問題ないと判断された場合に以下に示す次コホート (小児及び高用量) へ移行する。なお、各コホートは 3 例ずつの実施とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・コホート 1 (18 歳以上) : 3×10^5 cells/kg ・コホート 2 (1 歳以上 18 歳未満) : 3×10^5 cells/kg ・コホート 3 (1 歳以上) : 1×10^6 cells/kg



【注意事項】

記者会見終了前の公表は禁じられています。

【問い合わせ先】

【治験等について】

信州大学医学部附属病院 小児科

e-mail : gmr_cart-cr@shinshu-u.ac.jp ※e-mail による問合せのみ

【取材について】

信州大学医学部附属病院事務部総務課

電話 : 0 2 6 3 - 3 7 - 2 7 3 7 (直通) (平日午前9時～午後5時)

e-mail : byouin_soumu@gm.shinshu-u.ac.jp