

令和2年6月8日

## 記者説明会（6月12日（金）14時・霞キャンパス）のご案内

※「ZOOM」での参加も可能です

### 広島大学発のゲノム編集技術を用いたがんの免疫 細胞療法の実用化を目指します

～ わが国初めてのゲノム細胞創薬技術の開発をAMED事業としてスタート～

本件につきまして、下記のとおり記者説明会を開催し、ご説明いたします。  
ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

#### 記

日時：令和2年6月12日（金）14：00～15：00（13：30から受付）

場所：広島大学霞キャンパス

基礎・社会医学棟2階 セミナー室1（広島市南区霞1-2-3）

出席者：・広島大学原爆放射線医科学研究所 教授 一戸 辰夫

・広島大学原爆放射線医科学研究所 特任准教授 西澤 正俊

・広島大学原爆放射線医科学研究所 講師 川瀬 孝和

・広島大学大学院統合生命科学研究科 教授 山本 卓（ZOOM出席）

・Repertoire Genesis社 代表取締役会長 鈴木 隆二

#### 【本成果のポイント】

- 広島大学原爆放射線医科学研究所「次世代ゲノム細胞創薬共同研究講座」（設置者 Repertoire Genesis社）における遺伝子改変 T細胞医薬品の開発プロジェクトが、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）による令和元年度医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）として行われることとなりました。
- 本事業では、Repertoire Genesis社が研究代表機関となり、広島大学で開発されたゲノム編集ツールである「プラチナTALEN」を用いて、安全性と有効性に優れたがん抗原特異的 T細胞医薬品の創薬を目指します。
- 本事業の実現は、わが国初めてのゲノム細胞創薬技術の開発に繋がることが期待されます。

#### 【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所の一戸辰夫教授・広島大学統合生命科学研究科の山本 卓教授らの研究グループは、山本教授らが開発したゲノム編集ツールである「プラチナTALEN」（注1）を利用して、T細胞受容体遺伝子導入 T細胞（TCR-T）医薬品（注2）の新規創薬技術の開発を進めています。本技術の臨床応用を実現し、遺伝子改変 T細胞療法の恩恵をより多くの国民にもたらすことを目標として、広島大学と

Repertoire Genesis 社（大阪府茨木市）は、2019年10月1日より「次世代ゲノム細胞創薬共同研究講座」を開設しましたが、このたび、同講座で開発を予定しているがん関連抗原 NY-ESO-1（注3）特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞の製造プロジェクトが、令和元年度 AMED 医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)に採択されました。

TCR-T 医薬品の製造にあたっては、その原料となる患者さんの T 細胞がもともと所有している TCR（内在性 TCR）と新たに導入するがん抗原特異的 TCR との干渉現象（注4）が課題とされています。一戸教授・山本教授らの開発技術は、「プラチナ TALEN」によるゲノム編集技術を用いてあらかじめ患者さんの TCR 遺伝子を非機能化しておき、その後のがん抗原特異的な TCR の遺伝子を導入することにより、内在性 TCR による干渉を回避しようとするものです（Ichinohe T, Yamamoto T, et al. WO/2019/073964, WO/2019/073965）（図1）。今回の AMED 事業では、この技術を応用することにより、多くの固形がんや一部の血液がんに発現する NY-ESO-1 抗原を認識する TCR-T 医薬品を製造する基盤技術を確立することを目標としています。2017年に難治性急性リンパ性白血病に対する世界初めてのゲノム編集 CAR-T 療法の成功例が報告されて以来、欧米・中国を中心に積極的なゲノム編集 T 細胞医薬品の開発が進められており、本事業の実現は、わが国初めてのゲノム細胞創薬技術の開発に繋がることが期待されます。

#### 【採択課題名】

令和元年度 AMED 医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)

「NY-ESO-1 特異的高機能ゲノム編集 T 細胞の製造基盤技術の確立」

（研究責任者：鈴木隆二 Repertoire Genesis 社）

#### 【解説】

現在、悪性腫瘍に対する免疫細胞療法として、がん細胞を特異的に認識する T 細胞を体外で作出し、患者さんに輸注する遺伝子改変 T 細胞療法の開発が国内外において活発に行われています。本年5月にキムリア®（一般名：チサゲンレクルユーセル）が、国内初めてのキメラ抗原 T 細胞(CAR-T)医薬品（注5）として保険収載されて以来、わが国においても難治性悪性腫瘍に対する遺伝子改変 T 細胞療法への期待が大きく高まっています。しかし一方で、高額な薬価と厳しい施設基準による普及の遅れが問題とされています。このような状況から、国産技術を活用した新規 T 細胞医薬品の開発が待望されており、広島大学と Repertoire Genesis 社は、ゲノム編集技術を用いて安全性と有効性に優れた TCR-T を作出する基盤技術の共同開発を進めてきました。

ゲノム編集技術の医療への応用にあたり、広島大学で開発された「プラチナ TALEN」（国際公開番号 WO2015/01672A1）は、従来型 TALEN より高いゲノム編集活性を有していることに加え、現在主流の CRISPR-Cas9 システムと比較し、オフターゲット変異（注6）のリスクが低い、標的配列の自由度が高い、免疫誘導のリスクが低いなどの優れた特性を有しています（図2）。また、わが国における細胞医薬品の製造技術としての利用にあたり、CRISPR-Cas9 と異なり特許関係が複雑でないことも大きな利点となります。本 AMED 事業では、広島大学発のベンチャーであるプラチナバイオ社等の支援を受けて、TCR 遺伝子を特異的に切断するプラチナ TALEN、NY-ESO-1 抗原特異的 TCR の導入用ベクターの製造技術を確立するとともに、それらを用いて、NY-ESO-1 を認識するゲノム編集型 TCR-T をヒト細胞加工医薬品として製造する基盤技術を確立することを目標とします。また、ゲノム編集を用いて作出した細胞医薬品の安全性を保証するための技術開発も同時に行っていきます。

【参考資料】

図 1: TCR の抗原結合部位は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖の 2 つのサブユニットで決定されており、それぞれのサブユニットをコードする遺伝子は異なる染色体上に存在する。プラチナ TALEN を用いることにより、 $\alpha$  鎖遺伝子、 $\beta$  鎖遺伝子を段階的に非機能化し、内在性 TCR の発現を失った T 細胞に NY-ESO-1 特異的な TCR 遺伝子を導入する過程の模式図。

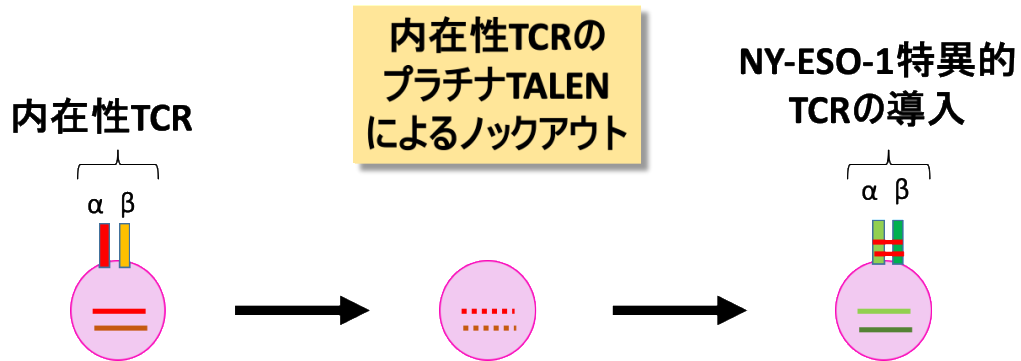
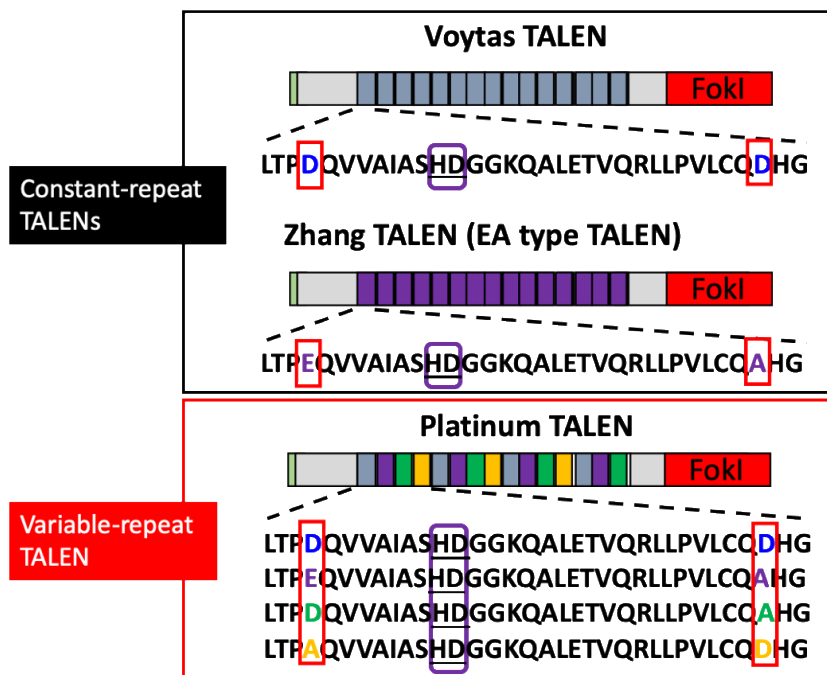


図 2: 従来型 TALEN (Constant-repeat TALENs: Voytas TALEN, Zhang TALEN) とプラチナ TALEN (Variable-repeat TALEN) の DNA 結合モジュール構造の比較。従来型 TALEN では、4 番目・32 番目のアミノ酸(赤枠)が同一であるのに対し、プラチナ TALEN では周期的に変化することにより、高い DNA 結合・切断活性を獲得する。なお、TALEN は repeat variable diresidue (RVD) と呼ばれる 12 番目と 13 番目のアミノ酸配列(紫枠)の相違により、異なる DNA 塩基と結合する(例: 図の HD はシトシンに結合)。



## 【用語解説】

### 注1) プラチナ TALEN :

TAL エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) は植物病原菌 *Xanthomonas* に由来する DNA 結合タンパクである TAL エフェクター (TALE) と制限酵素 FokI を組み合わせて作出された人工 DNA 切断酵素 (ヌクレアーゼ)。TALE タンパク質が有する DNA 結合領域を標的となる核酸配列に合わせて設計することにより、ゲノム上の所望の配列を切断することができる。プラチナ TALEN は、TALE タンパク質の 34 アミノ酸モジュールの 4 番目と 32 番目の配列を周期的に変化させることにより、構造上の柔軟性を獲得しており、従来型の TALEN より飛躍的に標的ゲノム配列切断活性が高い (図 2)。

### 注2) T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞 (TCR-T) :

特定のがん抗原や微生物由来抗原を認識する T 細胞受容体 (TCR) の遺伝子を、患者あるいは健常人ドナー由来の T 細胞に人工的に導入して作出する遺伝子改変型 T 細胞。T 細胞はリンパ球の一種で、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなる TCR の抗原認識部位を用いてウイルス感染細胞やがん細胞を識別し、それらを殺傷する機能を有する。

### 注3) NY-ESO-1 :

180 アミノ酸残基から成る細胞内タンパク質で、悪性腫瘍および卵巣・精巣以外の正常組織には発現を認めない「がん精巣抗原」のひとつ。悪性黒色腫、滑膜肉腫、食道がん、肺がん、卵巣がん、膀胱がんなどの固形腫瘍や多発性骨髄腫などの血液がんでの発現が知られており、免疫原性が高いことから、多くのがん免疫療法の標的抗原として利用されている。

### 注4) 内在性 TCR との干渉現象 :

T 細胞自体が所有する TCR (内在性 TCR) の干渉により、新規に導入した TCR が細胞表面に十分に発現できない現象。TCR の細胞表面への発現に必要な CD3 分子に 2 種類の TCR が競合的に結合することや内在性 TCR と導入 TCR のサブユニットが互い違いに結合する「ミスペアリング」などが原因とされる。

### 注5) キメラ抗原受容体導入 T 細胞 (CAR-T) :

キメラ抗原受容体 (CAR) は、免疫グロブリンの抗原結合領域と TCR の細胞活性化領域を人工的に結合させた細胞膜貫通型タンパク質。CAR-T は、悪性腫瘍の細胞表面に高発現する標的分子を認識する CAR を遺伝子導入した T 細胞医薬品で、わが国では CD19 抗原を標的とする「キムリア®」が B 細胞性の白血病・リンパ腫を適応疾患として薬事承認を受けている。

### 注6) オフ・ターゲット作用

ゲノム編集に用いられる人工ヌクレアーゼが標的配列以外のゲノム領域に結合し、予期せぬ DNA 二本鎖の切断を起こす現象。

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野  
教授 一戸 辰夫

Tel : 082-257-5861 FAX : 082-256-7108

＜事業に関すること＞

Repertoire Genesis社

事業統括部 市川 満寿夫

TEL: 03-4405-2684 FAX: 03-4330-1286

＜報道に関すること＞

広島大学 財務・総務室広報部 広報グループ

西本 勝彦

TEL: 082-424-3701 FAX: 082-424-6040

発信枚数：A4版 6枚（本票含む）

(別紙)

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行

記者説明会（6月12日（金）14時・霞キャンパス）のご案内

※「ZOOM」での参加も可能です

広島大学発のゲノム編集技術を用いたがんの免疫  
細胞療法の実用化を目指します  
～ わが国初めてのゲノム細胞創薬技術の開発をAMED事業としてスタート～

日 時：令和2年6月12日（金）14時 ～ 15時

場 所：広島大学霞キャンパス

基礎・社会医学棟 2階 セミナー室 1（広島市南区霞1-2-3）

ご出席

ご欠席

貴社名 \_\_\_\_\_

部署名 \_\_\_\_\_

ご芳名 \_\_\_\_\_ (計 名)

電話番号 \_\_\_\_\_

※ ZOOM で参加希望の方は、事前に招待メールをお送りしますので、メールアドレスをご連絡願います。 E-mail アドレス ( \_\_\_\_\_ )

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、6月11日（木）12時までにご連絡願います。

