

2.1.6 細胞治療 (CAR-T 等)・遺伝子治療

(1) 研究開発領域の定義

遺伝子導入ベクターなどを用いて治療用遺伝子を導入し遺伝性疾患などの根治を目指す医療技術 (遺伝子治療)、および、遺伝子改変などにより治療機能を搭載した細胞を用いて疾患の制御・根治を目指す医療技術 (細胞医療) を本項では指す。

本項で述べる遺伝子治療、細胞医療 (再生医療以外) とともに、圧倒的な治療効果を示す事例がここ数年で登場し、今後巨大市場の形成が予想されることから、世界中で研究開発競争が激化している。

なお、「2.1.5 再生医療・幹細胞治療」において、幹細胞やバイオマテリアル、およびそれらを用いて構築される3次元組織・臓器などを組織・臓器障害部位へ移植し、再生を目指す医療技術開発について述べる。また、「2.4.4 ゲノム編集・エピゲノム編集」の項において、本領域のキーテクノロジーの1つである「ゲノム編集」について述べる。

(2) キーワード

遺伝子治療、CAR-T、TCR-T、細胞医療、ベクター、幹細胞、免疫細胞、ゲノム編集、ゲノム修復、免疫レパトア解析

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

遺伝子治療および細胞医療は、従前の低分子医薬や抗体医薬とは根本的に異なるコンセプトの治療法である。従って、低分子医薬や抗体医薬ではアプローチが困難であった疾患に対して、画期的な治療法となり得るポテンシャルを有する。さらに、対症療法にとどまらず、根治療法も実現する可能性があり、これからの医療技術として大きな注目を集めている。特に、2010年代後半に入り、圧倒的な治療効果を実証し製品化された事例が続々と登場したことから、産官による研究開発投資が急拡大しているところである。

しかし、問題点も顕在化している。治療コストが極めて高額 (およそ5,000万円～1億円) であり、世界各国が医療費の高騰を問題視する中で、普遍的な医療として展開する可能性は低い。医学的側面からの安全性や有効性に加えて、社会的観点からの経済性をクリアすることも大きな課題である。

[研究開発の動向]

遺伝子治療は、体外に取り出した患者の細胞に目的遺伝子を導入・発現させ再度体内に戻す手法 (*ex vivo* 遺伝子治療) と、遺伝子導入ベクターの全身投与によって標的臓器において目的遺伝子を直接発現させる手法 (*in vivo* 遺伝子治療) に分けられる。

遺伝子治療の最初の成功例は、2000年に報告されたX-SCID (X-linked severe combined immunodeficiency) における、造血幹細胞を対象とした遺伝子治療である。自己造血幹細胞を採取し、レトロウイルスベクターを用いて欠損遺伝子を導入し、自己造血幹細胞移植をしたところ、劇的な効果を示したが、治療を受けた児が2～3年後に急性Tリンパ球性白血病を次々と発症し、大きな問題となった (5例中、1例死亡)。いずれの場合も、レトロウイルスベクターのゲノムがLMO2 (LIM domain only-2) 遺伝子に挿入され、ウイルスベクターのLTR (long terminal repeat) のプロモーター活性が当該遺伝子を人為的に活性化したことが白血病のトリガーとなった。この深刻な副作用を契機に、遺伝子治療の開発は停滞期に

入った。その後、この問題を解決するために、LTRの自己不活性化や、転写開始点に挿入され難いレンチウイルスベクターが用いられるようになった。結果として、ウイルスベクターの安全性は改善し、現在では様々な遺伝性疾患に対する臨床試験が行われている。造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の対象疾患としては、X-SCID以外に、ADA欠損症¹⁾、Wiscott-Aldrich症候群²⁾、 β -サラセミアなどで治療効果が認められている。その他、X連鎖副腎白質ジストロフィー (ALD)³⁾ や異染性白質ジストロフィー (MLD)⁴⁾ などの中枢神経症状を呈する疾患でも、造血幹細胞遺伝子治療によって症状の進行が抑えられることが報告されている。ADA欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療製剤として、2016年にStrimvelis®が欧州医薬品庁 (EMA) の承認を受けた。

ここ数年、遺伝子治療が世界的に注目を集めている背景には、造血幹細胞の遺伝子治療に加えて、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験の成功事例が相次いで登場していることが挙げられる。AAVベクターは、直接投与による神経細胞、肝細胞、筋細胞などの終末分化細胞への遺伝子導入に適しており、それら細胞では遺伝子発現が年単位にわたって長期間に持続する。AAVベクターは非病原性ウイルス由来であり、アデノウイルスベクターよりも免疫原性が少ないため、安全性にも優れる。AAVベクターには臓器指向性が異なる複数の血清型があり、標的細胞に応じて最適型を使い分けることが可能である。臨床効果が得られている対象疾患として、レーバー先天性黒内障⁵⁾、コロイデレミア (網脈絡膜変性疾患)⁶⁾、パーキンソン病、AADC欠損症⁷⁾、血友病B^{8), 9)}、血友病A¹⁰⁾、脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy:SMA)¹¹⁾、LPL欠損症¹²⁾ などが挙げられる。2017年にRPE65変異を認めるレーバー先天性黒内障に対するAAVベクターがLUXTURN A®として米食品医薬品局 (FDA) で承認された。2019年にはSMAに対するZolgensma®がFDAで承認され、高い有効性のみならず、2億円を超える治療コストも大きな話題となった。

遺伝子治療の延長線上にあるとも言える新たな治療が、遺伝子改変などにより治療機能を搭載した細胞を用いて疾患の制御・根治を目指す医療技術で、本項では細胞医療と呼ぶ。その中でも特に注目されている方向性が、主のがん細胞に対し、細胞傷害性Tリンパ球の活性を人工的に強化し治療効果を発揮させようとするものである。T細胞をがん治療に使うという考え方は古くからある。1980年代から米国NIHのRosenbergらによって、腫瘍に浸潤しているT細胞 (TIL) を体外で活性化・増幅して投与する方法 (養子免疫療法) などが進められてきた。TILを用いた養子免疫療法は様々な改良が加えられ、最近では転移性メラノーマの患者の4割が長期生存できた、などの成果報告も見られるが標準治療には至っていない¹³⁾。一方、近年、患者のT細胞の遺伝子を改変することで、飛躍的に高い治療効果が得られるようになった。現時点では大きく2つの方向性があり、①特定の細胞表面抗原 (CD19抗原など) を認識するキメラ抗原受容体 (CAR) をTリンパ球に発現させるCAR-T細胞医療、②MHCクラスI分子の提示するペプチドを認識するT細胞受容体 (TCR) をクローニングしTリンパ球に発現させるTCR-T細胞医療である。CD19 CAR-T細胞医療は、再発・難治性急性リンパ性白血病の70~90%で完全寛解が得られるという驚異的な治療成績が報告された^{14), 15)}。2017年、CD19 CAR-T細胞療法の2製品がFDAに承認され (急性リンパ性白血病に対するKymriah®、悪性リンパ腫に対するYescarta®)、日本においても2019年に1件承認された (Kymriah®)。TCR-T細胞医療は、製品化事例はまだ見られないが、臨床研究が次々と進められており、特定のがん種に対し一定の効果が報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

以上、遺伝子治療や細胞医療 (再生医療以外) について、高い有効性が実証された結果、世界の産業界 (製薬企業・ベンチャー) および官とアカデミアが、これら分野に対して大きな関心を示している。造血幹細胞の遺伝子治療については、欧州を中心にコンソーシアムが設立され臨床開発が進められている。AAVベクター

を用いた遺伝子治療やCAR-T治療については、新規ベンチャー企業が次々と設立され、開発競争が激化している。ビジネスとして成立しやすいものについては、米国において特に加速している。2018年1月には Celgene 社が CAR-T 療法の開発を進めてきた Juno Therapeutics 社を1兆円で買収した。日本においても2014年の薬機法改正により再生医療等製品の規定が新設され、本項で述べる遺伝子治療や細胞医療（再生医療以外）について臨床開発をしやすい環境が整ってきたことため、徐々に研究開発が活性化している。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

最も注目すべき技術的展開として、ゲノム編集技術の医療応用が挙げられる。2012年のCRISPR/Cas9登場以降、技術改良・高度化に向けた様々な取り組みがなされてきた結果、医療応用も可能な技術へと洗練され、臨床試験が開始された事例も見受けられる。例えば、CRISPR/Cas9を搭載したAAVベクターの直接投与によるゲノム編集治療の報告が増加している。マウス疾患モデルでは、Duchenne型筋ジストロフィー¹⁹⁾、血友病^{B²⁰⁾}などにおいて報告がみられ、米Sangamo社はムコ多糖症2型に対し、ZFNを搭載したAAVベクター投与によるゲノム編集治療の臨床開発を推進中である。

細胞医療の事例として、例えばHIV患者のリンパ球を取り出してCCR5遺伝子をゲノム編集で破壊し患者体内に戻すことで、HIVウイルス量の減少とリンパ球の増加が認められた事例が見られる²¹⁾。CAR-T細胞医療の開発に於いて、日本は欧米に遅れをとっているが、独創性の高い先進的なアプローチも見られる。例えば玉田（山口大）らによってCAR-T細胞にIL-7とCCL19を発現させて強化するアプローチの臨床開発が進められている²²⁾。CAR-T細胞療法は現時点では主に「キラーT細胞にCARを導入してがん細胞を殺傷する」というコンセプトで進められている。一方、制御性T細胞にCARを導入し、免疫を抑制しようとする研究も始まっている。例えば、マウスにヒトの皮膚を移植するモデルで、HLA抗体を用いたCARを発現させた制御性T細胞が拒絶を抑制するという結果が示されている²³⁾。今後、臓器移植、GVHD、自己免疫疾患などへの応用が期待されており、大きな領域に発展すると考えられる。また、中沢（信州大学）らによる、腫瘍細胞に高発現しているサイトカイン受容体・増殖因子受容体を標的とする新型CAR-T（piggyBac利用、後述）として、GM-CSF受容体（CD116/CD131複合体）を標的とするリガンド型CAR（GMR CAR）などの開発が進められている²⁴⁾。抗原結合領域として、一本鎖抗体（scFV）ではなく、標的受容体に相補的なリガンドを用いるリガンド型CARとすることで、設計が容易、抗原親和性が適度、完全ヒト化が可能などの利点がある。リガンド型CARでは、正常リガンドを介した標的受容体や標的外受容体へのシグナル伝達の可能性が懸念されるため、カニクイザルなどを用いた非臨床安全性試験による評価が進められている。

現在、研究開発が進められている細胞医療は、患者由来のT細胞を用いるものが多く、コストと質の面から問題が大きい。そこで、他家移植が可能な、ユニバーサルなT細胞製剤の開発が進められている。例えば、CAR-Tへの応用で、Tリンパ球のTCRをゲノム編集で破壊し移植片宿主反応を防ぎ、同種Tリンパ球を用いることを可能にした方法（ユニバーサルCAR-T）の臨床試験が始まっている²⁵⁾。この臨床試験では、投与細胞の拒絶を防ぐためにCD52抗体の投与で患者の免疫系細胞を殺傷し、投与細胞は殺傷されないようにCD52遺伝子を破壊しておくという方法がとられている。また、ペンシルバニア大学のJuneらのグループは、腫瘍抗原特異的TCR遺伝子をT細胞に導入する際に、内在性TCR及びPD-1に対するCRISPR/Cas9ゲノム編集を付加した他人のT細胞を多発性骨髄腫や脂肪肉腫の患者へ輸注する第1相臨床試験の結果を最近報告している²⁶⁾。ゲノム編集における懸念事項であるオフターゲット編集や染色体転座は一部の細胞に認められているが、そのことによる腫瘍化などの明らかな毒性は報告されていない。日本では、池田（長崎大）が、T

細胞のTCRをタカラバイオ社が開発したsiRNA技術で抑制し、導入したTCRだけを発現させる技術²⁷⁾を用い、さらにHLAをゲノム編集で欠失させるという方法を組み合わせる事により、他家T細胞を用いたT細胞療法の臨床試験に向けた準備を進めている。NY-ESO1抗原特異的TCRを用い、成人T細胞性白血病を対象疾患としている。

腫瘍溶解性ウイルス療法の臨床開発も注目すべき動向である。がん細胞特異的に増殖し、正常細胞では増殖しない性質を持つ制限増殖型ウイルスを用いるのが基本コンセプトであるが、それだけでは当該遺伝子改変ウイルスを注入した局所病変に効果が限定されてしまう。最近の考え方では、局所のがん病変を破壊することによってがんに対する全身性の免疫反応を誘導し、転移巣に対しても効果を発揮することが強調されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

欧米のメガファーマ、およびベンチャーが次々に巨額の資金を投入・獲得し、細胞医療、遺伝子治療の開発に参入している。日本では、遺伝子治療の基盤整備を目的とし、2018年度よりAMED「遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業」が開始され、2019年度よりバイオ創薬全般（細胞医療、遺伝子治療含む）の技術開発に主眼を置いた「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」が開始され、現在に至る。他にも、難病、がん関連プロジェクトにおいて、遺伝子治療や細胞医療のテーマが一定数採択されている。AMEDが2020年度より第2期に入り、第1期で「再生医療」として予算の枠組みが整理されていたが、第2期では「再生・細胞医療・遺伝子治療」と整理され、研究開発が進められている。

関連する科学技術政策提言として、JST-CRDSライフサイエンス臨床医学ユニットより、戦略プロポーザル「デザイナー細胞 ～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」が2020年9月末に刊行され、これから日本が取り組むべき、細胞医療、遺伝子治療のあるべき研究開発戦略が述べられているところである²⁸⁾。

(5) 科学技術的課題

造血幹細胞への遺伝子導入効率が十分でないため、遺伝子導入細胞の体内における増殖優位性や生存優位性が見られる疾患でないと効果が出にくく、対象疾患はまだ限定されている。例えば、正常遺伝子を入れた造血幹細胞～好中球系細胞の優位性が認められない慢性肉芽腫症では、十分な治療効果が得られていない。静止期にある真の造血幹細胞への高効率な遺伝子導入技術の確立が期待される（例えば、非分裂細胞にも遺伝子導入可能なレンチウイルスベクターを用いたチャレンジなど）。遺伝性疾患を対象とした造血幹細胞のゲノム編集は、基礎研究が行われているが、臨床応用を行うには、ヒト造血幹細胞の体外培養法、或いは体内増幅技術の開発が待たれる。

AAVベクターの遺伝子治療では、標的細胞に最適な血清型のAAVベクターの利用が望ましいが、最適な血清型がマウスなどの実験動物とヒトで必ずしも一致しないことが問題となっている²⁹⁾。血清型の人工改変研究も進められている。また、AAVベクターの血中投与では、中和抗体の存在が問題となるため、それを克服する方法の開発が必要である³⁰⁾。AAVベクターの全身投与では、AAVベクター感染細胞が、CD8陽性T細胞により排除されることが知られている³¹⁾。そのため、AAVベクター投与後の免疫反応が生じた場合に、一時的な副腎皮質ステロイド薬の投与によりコントロールする必要がある。AAVベクターはエピソードに主に存在し、染色体DNAに組み込まれないため安全性が高いと考えられている。細胞増殖に伴いAAVベクターが希釈されるため、活発に増殖する細胞においては治療効果が減弱するため、肝臓に遺伝子導入を行う場合は小児は適応にならない。ゲノム編集とAAVベクターの融合は、この問題を克服する上で重要な鍵になると

考えられる。

非ウイルスベクターの研究開発も進められており、国産ツールの事例として、例えば中沢（信州大学）らによるpiggyBacトランスポゾンを活用した遺伝子導入技術が挙げられる。PiggyBacは、1996年にFraserらによって報告されたイラクサギンウワバTrichoplusia ni由来のトランスポゾンで、他のトランスポゾンと比較して、遺伝子転位能が高く、遺伝子搭載容量が大きく、トランスポザーゼの過剰産生による遺伝子転位能の抑制が少ないことが特徴である^{32), 33)}。中沢らは、piggyBacトランスポゾン、遺伝子導入ツールとして実用可能なレベルに洗練させ、純国産技術として確立させた。piggyBacトランスポゾンを活用したCAR-Tの臨床開発も進められている。他にも、国産の遺伝子導入ツールの観点からは、センダイウイルスを大幅に改良した、ステルスRNA技術の開発・応用も進められている。

CAR-T治療では、on target毒性も大きな問題となるため、回避する技術開発が必要である。また、固形がんなど、腫瘍塊を形成している場合は、腫瘍への浸潤性が必要であると共に腫瘍微小環境による免疫抑制効果を受け易いのでこのような免疫遺伝子治療の効果が出にくく、さらなる工夫が必要である。また、治療に必要な量のT細胞確保も大きな課題となっている。T細胞が疲弊形質を獲得すると輸注後に抗腫瘍効果が減じることが知られ、疲弊形質を避ける大量培養技術、細胞改変技術、併用療法の開発も必要である。標的としては現在のところCD19以外ではCD19程の目覚ましい効果が確認されておらず新規標的抗原の探索も課題である。CAR-Tは原則として細胞表面抗原のみを標的とする制限があるが、宮原（三重大）らはMHCと細胞内抗原ペプチド複合体を認識するTCR擬似抗体を用いたCAR-Tの開発を進めている。

日本は自家T細胞を用いたCAR-T療法に関しては遅れをとったが、他家T細胞を用いたCAR-Tや、CAR-Tとは異なるタイプの細胞医療の開発競争はこれからであり、日本にも勝機がある。産業的な観点も含めると、ユニバーサル化による他家移植可能な細胞リソース基盤を確立することができれば、細胞医療市場で大きな存在感を発揮することができる。ES細胞やiPS細胞などの幹細胞をベースとしてT細胞などの免疫細胞を作製する方向性が加速している。例えばCAR-TをiPS細胞から作製するという戦略はMemorial Sloan Kettering HospitalのSadelainらとFate Therapeutics社が進めている³⁴⁾。キラーT細胞、或いはTCR遺伝子導入キラーT細胞の再生については、例えばわが国の河本（京都大学）らによる研究成果が見られる^{35), 36)}。

なお、ES細胞やiPS細胞を細胞医療のリソースとして用いる際、ユニバーサル化についてはES細胞、iPS細胞の段階でHLA遺伝子を欠失させるアプローチが複数のグループによって進められている。その1つであるUniversal Cells社は、2018年2月にアステラス社に100億円で買収された。移植細胞のHLAを欠失させると、レシピエントのNK細胞に攻撃されてしまうが、同社はHLA-Eを強制発現させることでNK細胞による攻撃を回避するという戦略をとっている³⁷⁾。ただし、NK細胞による攻撃を回避するにはHLA-Cが必要との報告もあり³⁸⁾、またHLAを欠失させると細胞が感染した時に免疫系による排除が起これなくなるなどの懸念もある。ユニバーサル細胞は将来的には細胞医療の主役になると期待されるが、解決すべき課題は多い。免疫学的拒絶を防ぐ方法と、投与した細胞に感染が起こった時の対処法の開発が重要となる。今後、細胞医療の開発と免疫学を組み合わせた研究が細胞医療の開発競争の鍵を握ると考えられる。

ゲノム編集については、技術的課題（オフターゲット、改変配列の制限ほか）や産業展開上の課題（基本特許および多くの関連特許を米国が取得）などが大きいと、それらに対応した研究開発などが進められている。

(6) その他の課題

近年、圧倒的な有効性を背景に次々と上市される遺伝子治療、細胞医療（CAR-T）などは、漏れなく極めて高額な治療コストを要する。中長期的に、それら治療技術が幅広い疾患の治療・根治法として普及するためには、技術改良によるコストの低減、および成功報酬型の支払制度をはじめとした医療制度面での仕組みの検討と実装が加速すると考えられる。

2010年前後より、日本の研究費がiPS細胞などを利用した再生医療に大きくシフトし、遺伝子治療に対する研究費が激減したため、次世代の研究者が十分に育っていないことが問題となっている。最近、遺伝子治療、および細胞医療に関する研究費が増加傾向であるが、その多くは臨床応用の支援を重視する研究費であり、基礎基盤的な研究がカバーされていない。ゲノム編集技術についてのみ、大きく注目されて活発に研究が進められているが、より幅広い技術開発の強化が必要である。例えば、野生型AAVベクターの特許切れが間近であることから、日本独自のベクター技術開発も重要なテーマである。

遺伝子治療の対象となる疾患は、患者数が非常に少ないケースが多いこともあり、日本ではビジネスモデルが確立しておらず、企業の取り組みが進んでいない。今後、技術革新が進むことでコストが大きく下がることが期待されるが、当面は採算が取れない時期が続くと考えられる。単一の製品ではなく、診断薬なども含めた複数の製品群としての採算を考えるような工夫が必要であるが、例えばフランスのGENETHONや、イタリアのTIGETなどのように、慈善基金によるファンディングで、採算がとりづらい段階の遺伝子治療を積極的に加速していくような仕組みは、日本においても参考となりうる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	↗	- 次世代を担う基礎研究者が、欧米と比較し少ないが近年増加傾向にある。 - 遺伝子治療、および細胞医療について、国を挙げて取り組もうとする機運が着実に高まっている。 - 医療応用を前提としたゲノム編集技術について、日本に優れた技術シーズが複数存在する。
	応用研究・開発	△	↗	遺伝子治療、細胞医療とも臨床試験が進められているが、米中の後塵を拝している。
米国	基礎研究	◎	↗	- 近年、遺伝子治療に対して再び注目が集まり、米国遺伝子細胞治療学会学術集会への参加者は増加している。 - 遺伝子治療・細胞医療に関する様々な切り口からの基礎研究が活性化している。
	応用研究・開発	◎	↗	- 画期的ながん治療薬として、CAR-T治療臨床開発が激化している。 - AAVベクターを用いた遺伝子治療の臨床開発が飛躍的に加速している。
欧州	基礎研究	◎	↗	英・仏・伊などを中心に基礎研究が着実に推進されている。
	応用研究・開発	◎	↗	- 造血幹細胞遺伝子治療で優れた成果を挙げている。 - 希少疾患が対象となるため、コンソーシアム体制を組むことで協力体制を強化している。

中国	基礎研究	○	↗	・ 驚くべきスピードで研究開発が加速しており、優れた成果を着実に上げている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ CAR-T 治療について、米国との開発競争が激化している。 ・ 難易度の高い固形がんに対する CAR-T 治療開発も精力的に推進している。
韓国	基礎研究	×	→	・ 基礎研究はあまり活発でないが、ToolGen 社がゲノム編集に関する優れた成果を発表しており、さらに臨床応用も予定している。
	応用研究・開発	△	↗	・ 五松（オソン）地域に、バイオ産業の拠点として先端医療複合団地を形成し、規制当局をはじめとした国の機関が集まり、遺伝子治療などの開発研究の中核となっている。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

- ・ 再生医療・幹細胞治療（ライフ・臨床医学分野 2.1.5）
- ・ ゲノム編集・エピゲノム編集（ライフ・臨床医学分野 2.4.4）

参考・引用文献

- 1) M. P. Cicalese et al., “Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency”, *Blood* 128, no. 1 (2016) : 45-54. doi : 10.1182/blood-2016-01-688226
- 2) A. Aiuti et al., “Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome”, *Science* 341, no. 6148 (2013) : 1233151. doi : 10.1126/science.1233151
- 3) N. Cartier et al., “Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy”, *Science* 326, no. 5954 (2000) : 818-823. doi : 10.1126/science.1171242
- 4) A. Biffi et al., “Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy”, *Science* 341, no. 6148 (2013) : 1233158. doi : 10.1126/science.1233158
- 5) J. W. B. Bainbridge et al., “Long-term effect of gene therapy on Leber’s congenital amaurosis”, *N. Eng. J. Med.* 372 (2015) : 1887-1897. doi : 10.1056/NEJMoa1414221
- 6) R. E. MacLaren et al., “Retinal gene therapy in patients with choroideremia : initial findings from a phase 1/2 clinical trial”, *Lancet* 383, no. 9923 (2014) : 1129-1137. doi : 10.1016/S0140-6736 (13) 62117-0
- 7) W. L. Hwu et al., “Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency”, *Sci.*

- Transl. Med.* 4, no. 134 (2012) : 134ra61. doi : 10.1126/scitranslmed.3003640
- 8) A. C. Nathwani et al., “Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B”, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) : 1994-2004. doi : 10.1056/NEJMoa1407309
 - 9) A. G. Lindsey et al., “Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant”, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) : 2215-2227. doi : 10.1056/NEJMoa1708538
 - 10) S. Rangarajan et al., “AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A”, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) : 2519-2530. doi : 10.1056/NEJMoa1708483
 - 11) J.R. Mendell et al., “Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy”, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) : 1713-1722. doi : 10.1056/NEJMoa1706198
 - 12) D. Gaudet et al., “Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis”, *Hum. Gene Ther.* 27, no. 19 (2016) : 916-925. doi : 10.1089/hum.2015.158
 - 13) S. A. Rosenberg, “Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know”, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, no. 10 (2011) : 577-585. doi : 10.1038/nrclinonc.2011.116
 - 14) M. L. Davila et al., “Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia”, *Sci. Transl. Med.* 6, no. 224 (2014) : 224ra25. doi : 10.1126/scitranslmed.3008226
 - 15) S. L. Maude et al., “Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia”, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) : 1507-1517. doi : 10.1056/NEJMoa1407222
 - 16) R. A. Morgan et al., “Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes”, *Science* 314, no. 5796 (2006) : 126-129. doi : 10.1126/science.1129003
 - 17) P. F. Robbins et al., “Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1”, *J. Clin. Oncol.* 29, no. 7 (2011) : 917-924. doi : 10.1200/JCO.2010.32.2537
 - 18) A. P. Rapoport et al., “NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma”, *Nat. Med.* 21, no. 8 (2015) : 914-921. doi : 10.1038/nm.3910
 - 19) P. Tebas et al., “Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV”, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) : 901-910. doi : 10.1056/NEJMoa1300662
 - 20) C. E. Nelson et al., “In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy”, *Science* 351, no. 6271 (2016) : 403-407. doi : 10.1126/science.aad5143
 - 21) T. Ohmori et al., “CRISPR/Cas9-mediated genome editing via postnatal administration of AAV vector cures haemophilia B mice”, *Sci. Rep.* 7, no. 1 (2017) : 4159. doi : 10.1038/s41598-017-04625-5
 - 22) K. Adachi et al., “IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor”, *Nat. Biotechnol.* 36, no. 4 (2018) : 346-351. doi : 10.1038/nbt.4086

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

- 23) D. A. Boardman et al., “Expression of a Chimeric Antigen Receptor Specific for Donor HLA Class I Enhances the Potency of Human Regulatory T Cells in Preventing Human Skin Transplant Rejection”, *Am. J. Transplant.* 17, no. 4 (2017) : 931-943. doi : 10.1111/ajt.14185
- 24) Y. Nakazawa et al., “Anti-proliferative effects of T cells expressing a ligand-based chimeric antigen receptor against CD116 on CD34 (+) cells of juvenile myelomonocytic leukemia”, *J. Hematol. Oncol.* 9, no. 27 (2016) : 1-11. doi : 10.1186/s13045-016-0256-3
- 25) Couzin-Frankel J., “CANCER IMMUNOTHERAPY. Baby’s leukemia recedes after novel cell therapy”, *Science* 350, no. 6262 (2015) : 731. doi : 10.1126/science.350.6262.731
- 26) E. A. Stadtmauer et al., “CRISPR-engineered T Cells in Patients With Refractory Cancer”, *Science* 367, no. 6481 (2020) : eaba7365. doi : 10.1126/science.aba7365
- 27) S. Okamoto et al., “Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR”, *Cancer Res* 69, no. 23 (2009) : 9003-9011. doi : 10.1158/0008-5472
- 28) 国立研究開発法人科学技術振興機構研究開発戦略センター「戦略プロポーザル『デザイナー細胞』～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」(CRDS-FY2020-SP-01) (2020年9月) <https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2020-SP-01.html> (2020年12月16日アクセス)
- 29) L. Lisowski et al., “Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in a xenograft liver model”, *Nature*, 506, no. 7488 (2014) : 382-386. doi : 10.1038/nature12875
- 30) J. Mimuro et al., “Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors”, *Mol. Ther.* 21, no. 2 (2013) : 318-323. doi : 10.1038/mt.2012.258
- 31) C. S. Manno et al., “Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response”, *Nat. Med.* 12, no.3 (2016) : 342-347. doi : 10.1038/nm1358
- 32) M. J. Fraser et al., “Precise excision of TTAA-specific lepidopteran transposons piggyBac (IFP2) and tagalong (TFP3) from the baculovirus genome in cell lines from two species of Lepidoptera”, *Insect Mol. Biol.* 5, no. 2 (1996) : 141-151. doi : 10.1111/j.1365-2583.1996.tb00048.x
- 33) M. H. Wilson, C. J. Coates and A. L. George Jr., “PiggyBac transposon-mediated gene transfer in human cells”, *Mol. Ther.* 15, no. 1 (2007) : 139-145. doi : 10.1038/sj.mt.6300028
- 34) M. Themeli et al., “Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy”, *Nat. Biotechnol.* 31, no. 10 (2013) : 928-933. doi : 10.1038/nbt.2678
- 35) R. Vizcardo et al., “Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPSCs derived from mature CD8 (+) T cells”, *Cell Stem Cell* 12, no. 1 (2013) : 31-36. doi : 10.1016/j.stem.2012.12.006
- 36) T. Maeda et al., “Regeneration of CD8 $\alpha\beta$ T Cells from T-cell-Derived iPSC Imparts Potent Tumor Antigen-Specific Cytotoxicity”, *Cancer Res.* 76 (2016) : 6839-6850. doi : 10.1158/0008-5472

- 37) G. G. Gornalusse et al., “HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells”, *Nat. Biotech.* 35, no. 8 (2017) : 765-772. doi : 10.1038/nbt.3860
- 38) H. Ichise et al., “NK Cell Alloreactivity against KIR-Ligand-Mismatched HLA-Haploidentical Tissue Derived from HLA Haplotype-Homozygous iPSCs”, *Stem Cell Rep.* 9, no. 3 (2017) : 853-867. doi : 10.1016/j.stemcr.2017.07.020

2.1

俯瞰
区分と
研究開
発領域
健康・医療