CRDS-FY2020-SP-01

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～

STRATEGIC PROPOSAL

The Future Cure : Designered Cell

～Building up a New Drug Modality～

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
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立って行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDSは、科学技術分野全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧下さい。
https://www.jst.go.jp/crds/

エグゼクティブサマリー

本戦略プロポーザルは、今後、“細胞”を用いた治療が世界的潮流になることを見据え、わが国が推進すべき方向性を「『デザイナー細胞』の創製と社会実装」と定め、具体的な研究開発戦略を提言するものである。本戦略プロポーザルでは、『デザイナー細胞』を次のように定義する（※）。また、“細胞”を用いた治療を、本稿では「“細胞”モダリティ」と表記する（注：モダリティ＝治療手段のタイプ）。

これまでは、臓器・組織障害部位などに幹細胞などを移植し機能再生を促す、いわゆる再生医療の実現を目指した“細胞”モダリティへの研究開発投資が国内外で続けられてきた。（なお、再生医療のもう 1 つのアプローチである“組織・臓器”モダリティ（3D 組織・臓器の構築と移植など）は、本戦略プロポーザルでメインテーマとしては扱わない）。

『デザイナー細胞』は、細胞・微生物などを人工改変し、医薬品のように作り込みを重ね、疾患の原因制御を目指す、全く新しいタイプの“細胞”モダリティである。国内外とも同じスタートラインに立った段階で雌雄は決していない。わが国の強みを糾合し重点的に研究開発を推進することで、日本発の臨床開発シーズおよび製品の創出が大きく加速し、わが国が世界で大きな存在感を示すことができる。

（※）定義・・・『デザイナー細胞』（「１－１」［本文１頁］）
「①細胞や微生物など」に対して、「②デザイン（人工改変）」を実施し、
「③治療につながる機能強化/抑制/修復」を施したもの
①：免疫細胞/幹細胞/実質・間質細胞/微生物（細菌、ファージ、ウイルスなど）/細胞様ナノ構造など
②：操作・編集・制御技術（ゲノム編集・遺伝子導入、非遺伝子改変（培養改変など）/評価・探索技術（イメージングなど）
③：がん（血液・固形）/自己免疫疾患/変性疾患（神経・臓器など）/感染症/生活習慣病、老化/炎症など

★歴史的背景、現状認識

＜治療モダリティ開発の歴史＞（「２－１【１】～【２】」［本文４頁～］）

ライフサイエンス研究の飛躍的な進展を原動力とし、特に 2000 年以降、新たな治療モダリティが続々と登場している。現在、低分子医薬や抗体医薬などの“分子”ベースの治療モダリティ（以降「“分子”モダリティ」）が世界の医薬品市場を席巻している。“細胞”モダリティに対する期待感は大きく、幹細胞を用いた再生医療の実現（わが国は iPS 細胞に重点化）を目指し、国内外で長年に亘って巨額の研究開発投資がなされた。しかし、圧倒的な治療効果を実証し、さらに巨大市場の形成を予感させる研究開発事例は現時点で見受けられない。

＜“細胞”モダリティの画期的な成功事例の登場：CD19 CAR-T 細胞療法＞（「２－１【３】～【４】」［本文１２頁～］）

2017 年、CD19 CAR-T 細胞療法（以降「“CAR-T”」）が、血液がんの一種である再発・難治 B-ALL/DLBCL の患者に圧倒的な治療効果を示し、上市された。CAR-T の登場は、“細胞”モダリティが画期的な治療法として成立することを実証した、歴史的な転換点である。CAR-T 成功の

背景には、低分子医薬や抗体医薬の開発で日常的に実践されている、「疾患の原因を制御するようにデザイン方針を定め、評価と改良を繰り返すことでデザインを洗練し治療モダリティとして作り込む」という設計・開発コンセプトがある。『デザイナー細胞』は、当該コンセプトを多種多様な細胞・微生物をベースに実践し、疾患の制御・根治を目指すものである。

＜国内外の研究開発潮流の転換：再生医療から『デザイナー細胞』医療へのシフト＞（「２－３」［本文３２頁～］）

海外の「再生医療、細胞医療、遺伝子治療」に関連するファンディング動向を詳細に分析した結果、いわゆる再生医療への支援が 2010 年代後半に急減し、代わりに人工改変した様々な細胞を用いて疾患の制御・根治を目指す、『デザイナー細胞』医療に近い研究への支援が急増していることが明らかになった。わが国は再生医療を国家戦略の１つとして重点化してきたが、「AMED 第２期中期目標（2020-2024）」において、従来の「再生医療」枠が「再生・細胞医療・遺伝子治療」枠へと変更され、『デザイナー細胞』の研究開発戦略の推進に向けた機運が大きく高まりつつあるとも考えられる。

★『デザイナー細胞』研究開発の方向性とインパクト

＜研究開発の概要＞（「第３章」［本文４２頁～］、研究テーマの詳細は「３－３」［本文５１頁～］）

CAR-T は『デザイナー細胞』の最初の成功事例に過ぎない。また、CAR-T は圧倒的な有効性を示した一方で、対象疾患の少なさ、高額な治療コスト、深刻な副作用、製造の困難さ、治療後の再発など、問題点は山積みである。これらは CAR-T に限らず、『デザイナー細胞』全般にも共通する、克服すべき問題点とも言える。わが国が短期（5 年）～中期（10 年）～長期（15 年）に亘ってインパクトの大きな『デザイナー細胞』を創出し続けるため、推進すべき研究開発の柱は次の通りである。

【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索：
…重厚なサイエンスに基づく日本発の次世代デザイン

【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発：
…自由自在な操作・編集・制御／リアル＆高精度な探索・評価

【柱③：シーズ洗練】『デザイナー細胞』の具現化・洗練と製造基盤の構築：
…ヒト臨床を想定した精緻な作り込み

【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装：
…医療技術の多面的な評価と社会への普及・展開

＜推進体制＞（第４章［本文１３５頁～］）

全体を束ねるヘッドクオーターを設置し、【柱①】～【柱④】の進捗に応じた予算配分、知財戦略の策定と実践、研究成果の導出支援などを行なう。【柱①】は、多様な分野の研究者に対する小規模なファンディング、およびアイデア融合の仕掛けを実施する。【柱②】は、技術高度化と国内研究者への技術支援を担う拠点を構築する。【柱③】は、設計～評価～改良の開発サイクルを実践可能な研究グループに対する中規模のファンディング、および製造基盤拠点の構築を実施する。【柱④】は、既存の臨床試験関連事業を活用・拡充し、ELSI については小規模な調査研究を実施する。

＜わが国の強み＞（「２－２」［本文２７頁～］）

『デザイナー細胞』の研究開発において、世界各国はスタートラインに立った段階にある。資金力やマンパワーだけでは雌雄は決まらず、アイデア次第で大きな存在感を発揮可能な研究であるため、わが国にも勝機が存在する。わが国には、再生医療研究への巨額の研究開発投資を通じ、“細胞”モダリティに関する基盤的な技術や知見が蓄積しており、さらに関連分野（免疫／幹細胞／疾患／ゲノムなど）において世界トップレベルの研究者層が存在する。それら強みを活かすことで、世界をリードする成果（論文および臨床シーズ／製品）の創出が見込まれる。

＜期待される成果＞（「２－１【５】」［本文１９頁～］）

本戦略プロポーザルを推進することで、短期的（5 年後）には、改良型 CAR-T／TCR-T／NK／NKT 細胞療法などの臨床試験・上市が大きく進展すると見込まれる。中長期的（10～15 年後）には、多種多様な免疫細胞（制御性 T 細胞、γδT 細胞、マクロファージなど）や幹細胞（iPS 細胞、ES 細胞、MSC、組織幹細胞、造血幹細胞など）、微生物（細菌、ファージなど）などに対し、様々なデザインを施すことで疾患の制御・根治治療が次々と実現すると見込まれる。

＜社会・経済・科学技術上のインパクト＞（２－４／２－５」［本文３９頁～／４１頁～］）

『デザイナー細胞』を中心とした“細胞”モダリティは、2030 年には 10～30 兆円規模の巨大市場を形成する可能性がある。黎明期にある今から取り組みを開始することで、わが国は大きな存在感を発揮できる。また『デザイナー細胞』は多様な研究分野を包含するため、結果的に幅広い研究分野の活性化にもつながる。

＜新興・再興感染症（COVID-19 含む）対策における位置付け＞（「２－１【６】」［本文２５頁～］）

COVID-19 は、世界経済を大きく揺るがし、人々が日々の生活様式すら変えざるを得ないほどの猛威を奮っている。新興・再興感染症（COVID-19 含む）の克服は、公衆衛生面および医療技術面の対策が両輪で進むことで実現する。後者について、様々なアプローチからの予防・診断・治療技術開発が進むことで、決め手となる予防・診断・治療技術の確立が加速する。2020 年 8 月現在、COVID-19 に対して低分子医薬、ワクチン、抗体医薬、核酸医薬などの多様な“分子”モダリティに加え、“細胞”モダリティを用いた挑戦的な臨床開発も見られる。人類が『デザイナー細胞』という新たな治療コンセプトを手にすることは、これからの新興・再興感染症対策（COVID-19 含む）において重要な意味を持つ。

Executive Summary

This strategic proposal defines the direction that Japan should promote research and development of "designer cells". The main cell modality that have been researched and developed so far have been regenerative medicine, which is replacement therapy aiming at regeneration by transplanting stem cells to the site of organ/tissue injury. "designer cells" is a completely new type of cell modality that artificially modifies cells and aims to control diseases. It is expected that Japan's clinical development seeds and products will be created by combining Japan's strengths. In 2017, CD19 CAR-T cell therapy was launched on the market with its overwhelming therapeutic effect on patients. The advent of CAR-T is a historic turning point demonstrating that cell modality has been established as a breakthrough therapy.

CAR-T is an important success story. But it is just one of the potentials of the cell modality. In the short term (5 years later), clinical trials and launches of improved CAR-T/TCR-T/NK/NKT cell therapies are expected to make significant progress. Over the medium to long term (10 to 15 years later), a wide variety of immune cells (regulatory T cells, γδT cells, macrophages, etc.), stem cells (iPS cells, ES cells, MSCs, tissue stem cells, hematopoietic stem cells, etc.). It is expected that disease control and treatment will be realized one after another by applying various designs to (bacteria, phages, etc.). In Japan, it is important to promote four pillars as follows.

[Pillar 1: Basic research] Search for new design policies

[Pillar 2: Basic technology] Development of design technology

[Pillar 3: Seed refinement] Realization and refinement of "designer cells" and construction of manufacturing base

[Pillar 4: Evaluation & Implementation] Promotion of clinical trials and social implementation

We will set up a headquarter and will allocate budget according to the progress of [Pillar 1] to [Pillar 4]. [Pillar 1] implements small-scale funding and idea fusion for researchers in various fields. [Pillar 2] will build a base for technological advancement and technical support for domestic researchers. [Pillar 3] will implement medium-scale funding for research groups that can implement the development-evaluation-improvement development cycle and build a manufacturing base. [Pillar 4] will utilize and expand existing clinical trial-related businesses and conduct small-scale research and research on ELSI.

目　次

エグゼクティブサマリー

Executive Summary

１．研究開発の内容 ･･･ 1
　１－１．【定義】『デザイナー細胞』 ･･･ 1
　１－２．　研究開発の方向性 ･･･ 1

２．研究開発を実施する意義 ･･･ 4
　２－１．現状認識および問題点 ･･･ 4
　　【１】医薬品開発の歴史、治療モダリティ間の競争激化と評価 ･･･ 4
　　①医薬品開発の歴史と現状、治療モダリティの多様化 ･･･ 4
　　②治療モダリティ間の開発競争の激化 ･･･ 5
　　③異なる治療モダリティの評価事例（英国 NICE における医療技術評価） ･･･ 6
　　【２】“細胞”モダリティ候補の開発の歴史と現状 ･･･ 8
　　①細胞タイプ別の概観 ･･･ 8
　　②“細胞”モダリティの新たな潮流～「天然」から「デザイン」へ～ ･･･ 10
　　［コラム（１）］治療モダリティにおける「天然」から「デザイン」への展開の歴史 ･･･ 10
　　③主な“細胞”モダリティ製品の市場規模の推移（遺伝子治療含む） ･･･ 11
　　【３】CAR-T の概要と問題点 ･･･ 12
　　①CAR-T の概要 ･･･ 12
　　②CAR-T の問題点 ･･･ 13
　　【４】新規治療モダリティとしての『デザイナー細胞』の勃興（多種多様な細胞・微生物のデザインと治療モダリティ化） ･･･ 15
　　①細胞をベースとした『デザイナー細胞』に関連する国内外の主な臨床試験・上市状況 ･･･ 16
　　②微生物をベースとした『デザイナー細胞』に関連する国内外の主な臨床試験・上市状況 ･･･ 17
　　［コラム（２）］ファージ治療の歴史と現状 ･･･ 18
　　【５】治療モダリティの将来予測（2030-2050）と『デザイナー細胞』の位置付け ･･･ 19
　　①主な治療モダリティの現状比較（“分子”～“細胞”～“組織・臓器”～“治療アプリ”） ･･･ 19
　　②主な治療モダリティの将来予測（2020 年～2030 年～2050 年） ･･･ 20
　　③疾患別の主な治療モダリティの現状と将来予測（2020 年～2030 年） ･･･ 22
　　④“細胞”モダリティ市場の将来予測（2020 年～2025 年～2030 年） ･･･ 24
　　【６】COVID-19 を含む新興・再興感染症対策における『デザイナー細胞』の位置付け ･･･ 25
　　①新興・再興感染症対策の現状（概観） ･･･ 25

②COVID-19 に対する治療法開発の現状～多様な予防・治療モダリティによるチャレンジ～ 26
２－２．わが国の強み 27
【１】再生医療への巨額の研究開発投資を通じた知見・技術の蓄積 28
［コラム（３）］“分子”モダリティと“細胞”モダリティの論文動向 29
【２】関連する基礎～応用研究における、重厚な研究者層の存在 30
【３】再生医療関連の先進的な法規制の存在 32
２－３．適時性 32
【１】わが国の国家戦略の転換（“再生医療”から“再生・細胞医療・遺伝子治療”へ） 32
①AMED 第２期中期計画（2020～2024）の枠組み 32
②再生医療と『デザイナー細胞』の関係 33
【２】海外のファンディング動向の定量分析から見出された、研究開発潮流の転換
（再生医療から『デザイナー細胞』医療へ） 35
①NIH 分析結果の概観 35
②CIRM 分析結果の概観 37
【３】“細胞”モダリティの臨床研究・臨床試験の定量分析から見出された、歴史と潮流 38
【４】トップダウン型のファンディングで推進する重要性 38
２－４．社会・経済的効果 39
【１】多様な疾患に対する治療法の確立 39
【２】医療産業の競争力強化①　～日本発の“細胞”モダリティ～ 39
【３】医療産業の競争力強化②　～“分子”モダリティへのスピンアウト～ 40
２－５．科学技術上の効果 41
【１】多様な基礎研究分野の活性化 41
【２】バイオテクノロジー分野の活性化 41

３．具体的な研究開発課題 42
３－１．定義：『デザイナー細胞』 42
３－２．研究開発の方向性 43
【１】『デザイナー細胞』の中長期的イメージ（対象疾患、細胞種、デザイン技術など） 43
【２】『デザイナー細胞」の問題点 45
【３】“細胞”モダリティとしての作り込みによる問題解決に向けたデザインの重要条件 46
【４】“細胞”モダリティの産業展開におけるボトルネックの解消（製造） 47
【５】『デザイナー細胞』全体俯瞰図（基礎～社会実装） 48
３－３．具体的に推進すべき研究開発の柱 49
【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索 51
①－１：多種多様な細胞・微生物などの基礎基盤的な理解と、“デザイン”の
アイデア探索 52
①－２：ヒトの健康・疾患の基盤的な理解と、デザイン方針の探索 62
【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発 67
②－１：細胞・微生物などの操作・編集・制御技術の開発 68
②－２：探索・評価技術の開発 77

②－３：萌芽的な技術へのチャレンジ ･･････ 84
【柱③：シーズ洗練】『デザイナー細胞』の具現化・洗練と、製造基盤構築 ･･････ 90
③－１：『デザイナー細胞』アイデアの具現化・洗練（設計～評価～改良サイクル） ･･････ 90
③－２：培養・評価、GMP 製造基盤 ･･････ 121
【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装 ･･････ 126
④－１：臨床試験の推進 ･･････ 126
④－２：社会実装へ向けた制度的・倫理的検討 ･･････ 129
［コラム（４）］薬価設定・支払い方法の動向、医療技術評価の重要性 ･･････ 130

４．研究開発の推進方法および時間軸 ･･････ 135
４－１．研究推進・支援体制 ･･････ 135
《Ａ》“ヘッドクオーター”運営組織 ･･････ 136
《Ｂ》“アイデア探索・融合”バーチャル拠点 ･･････ 137
《Ｃ》“技術開発・支援”リアル／バーチャル拠点 ･･････ 138
《Ｄ》“アイデア具現化・洗練”バーチャル拠点 ･･････ 139
《Ｅ》“製造”リアル拠点 ･･････ 140
《Ｆ》“臨床試験・社会実装”リアル拠点 ･･････ 141
４－２．時間軸、期待される成果 ･･････ 142
【１】研究開発推進の時間軸 ･･････ 142
【２】期待される成果のイメージ（臨床シーズ／製品） ･･････ 143

付録１　検討の経緯 ･･････ 145
（１）「治療用デザイナー細胞（微生物）」勉強会（令和元年 8 月 3 日） ･･････ 145
（２）「デザイン細胞」ワークショップ（令和元年 12 月 15 日） ･･････ 146

付録２　米国のファンディング動向の詳細分析（NIH、CIRM） ･･････ 148
（１）調査方法の概観 ･･････ 148
（２）CIRM 分析結果の概観 ･･････ 150
（３）NIH 分析結果の概観 ･･････ 153

付録３　国内外の関連施策の概観（米国以外） ･･････ 157
（１）英国 ･･････ 157
（２）EU ･･････ 158
（３）中国 ･･････ 160
（４）日本 ･･････ 164

付録４　海外の細胞タイプごとの“細胞”モダリティ開発動向 ･･････ 169
（１）NIH の細胞タイプ毎の“細胞”モダリティ研究費の定量分析 ･･････ 169
（２）CIRM の細胞タイプ毎の“細胞”モダリティ研究費の定量分析 ･･････ 170
（３）「ClinicalTrials.gov」（前臨床・臨床試験データベース）の細胞タイプ毎の

登録件数分析 ····· 171

付録５　世界の CAR-T、TCR-T 臨床開発動向の詳細分析 ····· 174
（１）調査方法 ····· 174
（２）分析結果 ····· 174

付録６　国内外の疾患動向の現状と将来予測（患者数／死亡者数／市場規模）、
再生・細胞医療・遺伝子治療（『デザイナー細胞』含む）の位置付け ····· 176
（１）調査対象疾患 ····· 176
（２）国内外の患者数の現状（2019 年） ····· 177
（３）国内外の患者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年） ····· 179
（４）国内外の死亡者数の現状（2019 年） ····· 180
（５）国内外の患者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年） ····· 182
（６）国内外の疾患別市場規模の現状（2019 年） ····· 183
（７）国内外の疾患別市場規模の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年） ····· 185
（８）国内外の主な疾患動向
（17 疾患、患者数・死亡者数・市場規模、2019 年→2040 年） ····· 187
（９）国内外の詳細な疾患動向予測
（128 疾患、患者数・死亡者数・市場規模、2019 年→2040 年） ····· 188

1．研究開発の内容

1－1．【定義】『デザイナー細胞』（定義の具体的な説明は「３－１」［本文４２頁～］）

本戦略プロポーザルは、今後、“細胞”を用いた治療が世界的潮流になることを見据え、わが国が推進すべき方向性を「『デザイナー細胞』の創製と社会実装」と定め、具体的な研究開発戦略を提言するものである。本戦略プロポーザルでは、『デザイナー細胞』を次のように定義する（※）。また、“細胞”を用いた治療を、本稿では「“細胞”モダリティ」と表記する（注：モダリティ＝治療手段のタイプ）。

これまでは、臓器・組織障害部位などに幹細胞などを移植し機能再生を促す、いわゆる再生医療の実現を目指した“細胞”モダリティへの研究開発投資が国内外で続けられてきた。（なお、再生医療のもう１つのアプローチである“組織・臓器”モダリティ（3D 組織・臓器の構築と移植など）は、本戦略プロポーザルでメインテーマとしては扱わない）。

『デザイナー細胞』は、細胞・微生物などを人工改変し、医薬品のように作り込みを重ね、疾患の原因制御を目指す、全く新しいタイプの“細胞”モダリティである。国内外とも同じスタートラインに立った段階で雌雄は決していない。わが国の強みを糾合し重点的に研究開発を推進することで、日本発の臨床開発シーズおよび製品の創出が大きく加速し、わが国が世界で大きな存在感を示すことができる。

（※）定義・・・『デザイナー細胞』
「①細胞や微生物など」に対して、「②デザイン（人工改変）」を実施し、
「③治療につながる機能強化/抑制/修復」を施したもの
①：免疫細胞/幹細胞/実質・間質細胞/微生物（細菌、ファージなど）/細胞様ナノ構造など
②：操作・編集・制御技術（ゲノム編集・遺伝子導入、非遺伝子改変（培養改変など）/評価・探索技術（イメージングなど）
③：がん（血液・固形）/自己免疫疾患/変性疾患（神経・臓器など）/感染症/生活習慣病、老化/炎症など

上述の定義のうち、「①細胞や微生物など」、「②デザイン（人工改変）」、「③治療につながる機能強化/抑制/修復」の具体的な内容は「３－１」［本文４２頁～］で述べる。

1－2．　研究開発の方向性（詳細は「３－３」［本文４９頁～］）

“細胞”モダリティは、2030 年には様々な疾患を制御・根治する治療モダリティとして成立し、巨大な市場を形成すると見込まれる。そして、“細胞”モダリティの中で最も大きな存在感を示すと考えられるのが、『デザイナー細胞』である。

わが国において、『デザイナー細胞』の創製を目指した基礎～応用研究、さらに“細胞”モダリティとして成立させるための臨床開発・社会実装を推進する。『デザイナー細胞』の研究開発において、わが国には様々な強みが存在するため、重点的に研究開発投資を実施することで、わが国が“細胞”モダリティにおいて、短期（5 年）～中期（10 年）～長期（15 年）に亘って大きな存在感を発揮し続けることが可能となる。研究開発課題の概観を図１に示す。また【柱①】～【柱

④】の概要を次に述べる

【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索

①－１：多様な細胞・微生物などの基盤的理解と“デザイン”アイデア探索

【課題1】多種多様な免疫システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
【課題2】多種多様な幹細胞システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
【課題3】多種多様な微生物の理解と“デザイン”アイデアの探索
【課題4】細胞の共通基盤的な理解と“デザイン”アイデアの探索

①－２：ヒトの健康・疾患の基盤的理解と、デザイン方針の探索

【課題5】生体恒常性の維持メカニズムの理解と“デザイン”アイデアの探索
【課題6】疾患発症・重症化・再発メカニズムの理解と、“デザイン”アイデアの探索

【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発

②－１：細胞・微生物などの操作・編集・制御技術の開発

【課題7】ゲノム編集技術（医療応用を前提とした技術高度化など）
【課題8】遺伝子導入技術（*in vivo*／*ex vivo*、ウイルス／非ウイルス、人工染色体など）
【課題9】生体内ターゲティング／自律制御技術（特異的標的認識など）

②－２：探索・評価技術の開発

【課題10】イメージング技術／オミクス技術（機能観察・評価、体内動態追跡、品質評価など）
【課題11】ヒトオルガノイド技術／ヒト化動物技術（ヒト*in vitro*/*in vivo*研究・評価技術）

②－３：未来に向けた技術チャレンジ

【課題12】『デザイナー細胞』の*in vivo*生体内現地創製技術の開発
【課題13】モダリティ転換に向けた融合分子群創製技術の開発（細胞から融合分子群への転換）
【課題14】『デザイナー細胞』の新たなベースとしての人工合成細胞／微生物の構築技術の開発

【柱③：シーズ洗練】『デザイナー細胞』の具現化・洗練と、製造基盤構築

③－１：デザイナー細胞『アイデアの具現化・洗練（設計～評価～改良サイクル）

【課題15】“細胞”デザイン洗練①『最適な細胞種の選択』～多様な細胞種の活用～
【課題16】“細胞”デザイン洗練②『治療機能高度化』～圧倒的な有効性の実現～
【課題17】“細胞”デザイン洗練③『副作用制御』～安全性の向上～
【課題18】“細胞”デザイン洗練④『ユニバーサル細胞化』～高品質・安定・迅速供給、低コスト化～
【課題19】“細胞”デザイン洗練⑤『工業製品化』～高品質＆低コスト＆大量生産～
【課題20】“細胞”デザイン統合、洗練～【課題15】-【課題19】を統合～
【課題21】“ファージ”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性、生物学的封じ込めなど）
【課題22】“細菌・ウイルス（ファージ以外）”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性、生物学的封じ込めなど）
【課題23】“EV（エクソソーム）”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性など）
【課題24】治療パッケージとしての洗練：個別化・層別化診断法、他の治療モダリティの併用療法

③－２：培養・評価、GMP製造基盤

【課題25】培養・評価技術の開発
【課題26】製造技術の開発とGMP製造プロセスの構築（細胞、微生物、遺伝子導入ベクター）

【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装

④－１：臨床試験の推進

【課題27】臨床試験の計画・推進
【課題28】リバーストランスレーショナルリサーチの推進

④－２：社会実装へ向けた制度的・倫理的検討

【課題29】医療技術の価値評価（HTA；Health Technology Assessment）の推進と、医療保障制度への実装に向けた検討
【課題30】生命倫理的観点からの検討（ヒト細胞へのゲノム編集など）

図１－１　研究開発の４つの柱と、主要課題群のリスト

これらの詳細は「３－３」（本文４９頁～）を参照

【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索

『デザイナー細胞』は、アイデア勝負である。資金力やマンパワーだけで雌雄が決するものではないため、わが国にも勝機が存在する。わが国において、多様かつ尖ったアイデアが続々と湧き上がってくる知的基盤を構築・強化することで、日本発のインパクトの大きな『デザイナー細胞』のコンセプト創出が可能である。【柱①：基礎研究】では、生命科学および疾患科学の観点から、新規デザイン方針の探索に向けた基礎基盤的な研究を推進する。

【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発

【柱①：基礎研究】で編み出された『デザイナー細胞』のアイデアを具現化するため、細胞・微生物を自由自在に操作・編集・制御する技術開発を推進する。新技術の存在自体が、新たなアイデアにつながる可能性も高い。また、【柱①：基礎研究】の探索的研究の加速や、創製した『デザイナー細胞』の評価・改良・洗練を加速する探索・評価技術の開発を推進する。例えば 5～15 年後には、『デザイナー細胞』に全く新しい展開をもたらすような新技術が登場している可能性があり、5～15 年後に大きなインパクトをもたらしうる萌芽的な技術開発を、中長期的な視点から推進する。

【柱③：シーズ洗練】『デザイナー』細胞の具現化・洗練と、製造基盤構築

【柱①：基礎研究】で編み出されたアイデアを、【柱②：基盤技術】の技術を最大限活用し、『デザイナー細胞』として具現化する。いかに素晴らしいアイデアであっても、具現化したものがそのまま高い有有効性／安全性／経済性を兼ね備えた“細胞”モダリティとして成立することはほぼ無い。低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティの開発では日常的に行われ

ているような、設計～評価～改良、という一連の研究開発サイクルを繰り返し、デザインを洗練させることで、はじめて“細胞”モダリティとして成立する。様々なアイデアを深掘すると同時に融合を図り、臨床応用に耐えうる“細胞”モダリティ候補とするために、多面的に作り込み、洗練する。

また、“細胞”モダリティは“分子”モダリティと比較し、生産・製造の難易度が非常に高い。細胞、微生物、遺伝子導入ベクターなどの生産・製造技術の研究開発を加速させつつ、GMP製造基盤の構築も実施する。

【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装

【柱③：シーズ洗練】で高い臨床効果をある程度予測できるレベルにまで洗練した『デザイナー細胞』のシーズについて、臨床試験を実施する。臨床試験が成功した場合は速やかに医療提供体制を構築し、社会実装を進める。臨床試験が成功、或いは失敗のいずれの場合においても、ヒトを対象とした『デザイナー細胞』の評価データには、更なる改良・洗練に向けたヒントや、全く新しいコンセプトの創出につながる豊富な示唆が含まれている。【柱③：シーズ洗練】や【柱①：基礎研究】にまで遡った、リバーストランスレーショナルリサーチを推進する。

一般に“細胞”モダリティは治療コストが高額となりやすく、『デザイナー細胞』においても技術開発による治療コスト低減には限界がある。『デザイナー細胞』が費用に見合った効果を示すかを評価し、さらに高額な治療コストを医療保障制度でどのように受け止めるかを検討する。また、また、『デザイナー細胞』は、ヒトの細胞を自由自在に操作し、更にそれをヒト体内へ投与することとなるため、生命倫理的観点からの検討も必要である。これらの検討を踏まえ、『デザイナー細胞』の社会実装の加速を目指す。

2．研究開発を実施する意義

2－1．現状認識および問題点

【1】医薬品開発の歴史、治療モダリティ間の競争激化と評価

①医薬品開発の歴史と現状、治療モダリティの多様化（図２－１）

医薬品の歴史は数万年前にまで遡ることができるが、現在、医療現場で用いられている医薬品のほぼ全ては 20 世紀以降に開発・洗練されたものである。そこで本項では、20 世紀以降の医薬品の歴史を述べる。

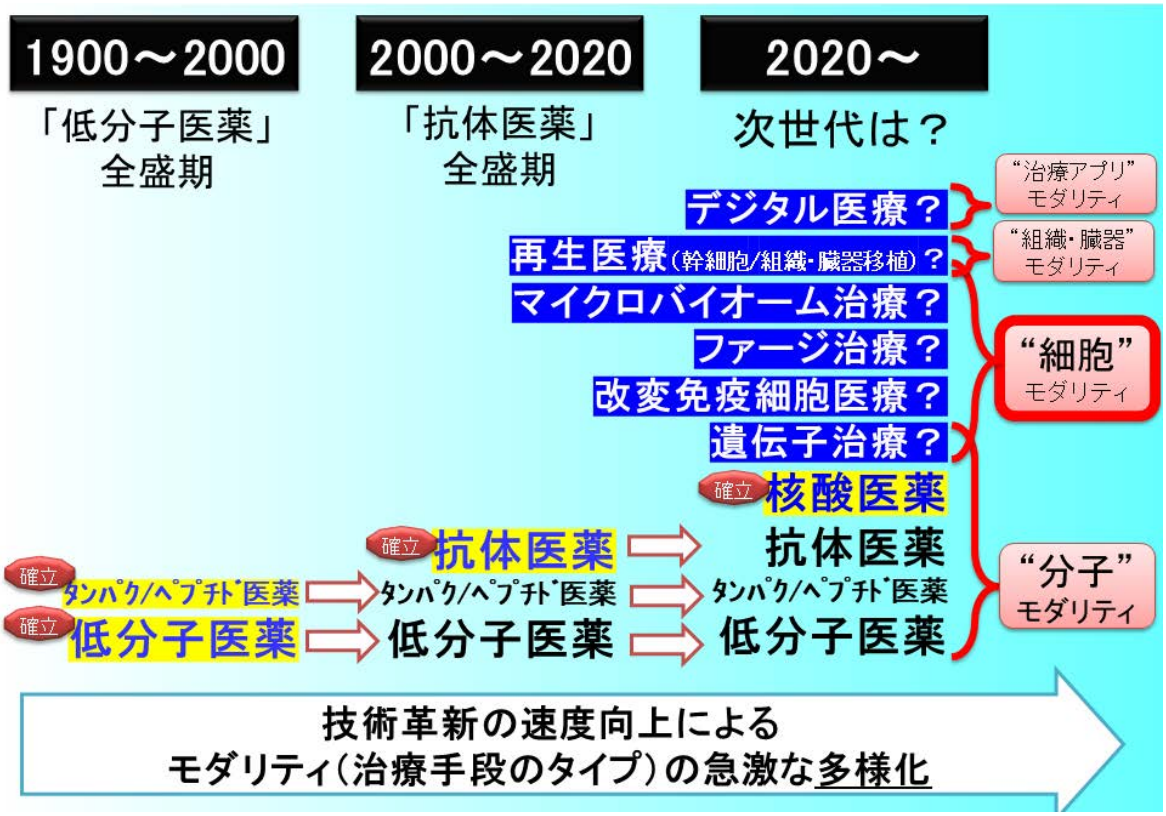


図２－１　医薬品開発の歴史

ライフサイエンス研究の急速な進展に伴い、様々な治療モダリティが登場している。
本戦略プロポーザルは、“細胞”モダリティのあるべき方向性を提言する。

様々な疾患を克服すべく、国内外で医薬品開発が精力的に進められてきた。20 世紀は低分子医薬の全盛期であり、19 世紀以前では不治の病とされた疾患の制御を次々と実現し、現在も医薬品の根幹を成している。しかし、20 世紀末になると、当時の低分子医薬の技術水準で治療可能な主要な疾患が開発し尽くされた。低分子医薬では治療困難な疾患に対し、全く異なるコンセプトに基づく治療モダリティへのニーズが大きく高まる中、20 世紀末より試行錯誤が続けられてきた抗体医薬が一挙に花開き、21 世紀に入り、抗体医薬が新たに巨大な市場を形成している。現在も国内外の製薬各社はモノ作りの精緻さを極めた抗体医薬を次々と開発し、次々と様々な疾患の制御に成功している。しかし、抗体医薬も万能ではなく、治療困難な疾患が多く残されている。

低分子医薬や抗体医薬とは根本的に異なる治療モダリティへの期待が高まる中、ライフサイ

エンス研究の飛躍的な進展を原動力とし、現在、新たな治療モダリティ候補が続々と登場している。2015 年以降、核酸医薬や遺伝子治療の承認事例が増加している。マイクロバイオームに着目した医療やファージ治療なども、症例ベースで有効性を示す事例が続々と登場し、臨床開発も進められている。治療アプリは、既存の医薬品と同等以上の治療効果を示す臨床開発事例が急速に増えており、国内外で次々と承認されている。なお、いわゆる再生医療の究極のゴールでもある 3 次元組織・臓器の再構築・移植については、皮膚シートの製品化などで部分的な成功が見られるが、総じて技術的ハードルが非常に高い。臨床現場における主な治療選択肢として確立するためには、数十年におよぶの時間を要すると考えられる。

②治療モダリティ間の開発競争の激化（図２－２）

新旧様々な治療モダリティの開発が活発に進むことで、制御可能な疾患は着実に増えている。そして、アンメットメディカルニーズの大きな疾患に対し、新旧様々な治療モダリティの開発が同時に進むケースが増えており、治療モダリティ間の開発競争が激化し、治療モダリティ戦国時代ともいうべき状況にある。

例えば、がんに対して、様々な低分子医薬や抗体医薬が活発に開発されてきたが、2017 年に登場した CAR-T は、“細胞”モダリティも難治がんの治療手段として成立することを初めて実証した。血友病 A に対し、長らくタンパク医薬が用いられてきたが、2017 年にわが国の企業が画期的な抗体医薬「ヘムライブラ®」を発売し注目を集め、現在は遺伝子治療による根治を目指した臨床開発が次々と進められている。脊髄性筋萎縮症（SMA）に対し、2016 年に画期的な治療法として核酸医薬「Spinraza®」が発売され、2019 年に遺伝子治療「Zolgensma®」が発売され注目を集めている。

低分子医薬や抗体医薬などの既存の治療モダリティは、様々な疾患を対象に開発され、最適化が進んでいる。一方、“細胞”モダリティは、それらとは根本的に異なり、全く異なる作用機序、毒性プロファイル、生体内での増殖性、機能の ON/OFF 制御、生理活性物質産生、高い選択性、長期薬効発現などが期待できる。さらに、ベースとなる“細胞”の的確な選択、精密なデザインによってそれら機能の先鋭化、新機能の搭載が可能である。従って、“細胞”モダリティによって初めて治療可能となる疾患や、より効果的な制御、更には根治治療が実現する疾患も数多く存在すると考えられる。これからは、新旧様々な治療モダリティの中で、優れた有効性／安全性／経済性を示したものだけが生き残り、市場を席捲していくと見込まれる。

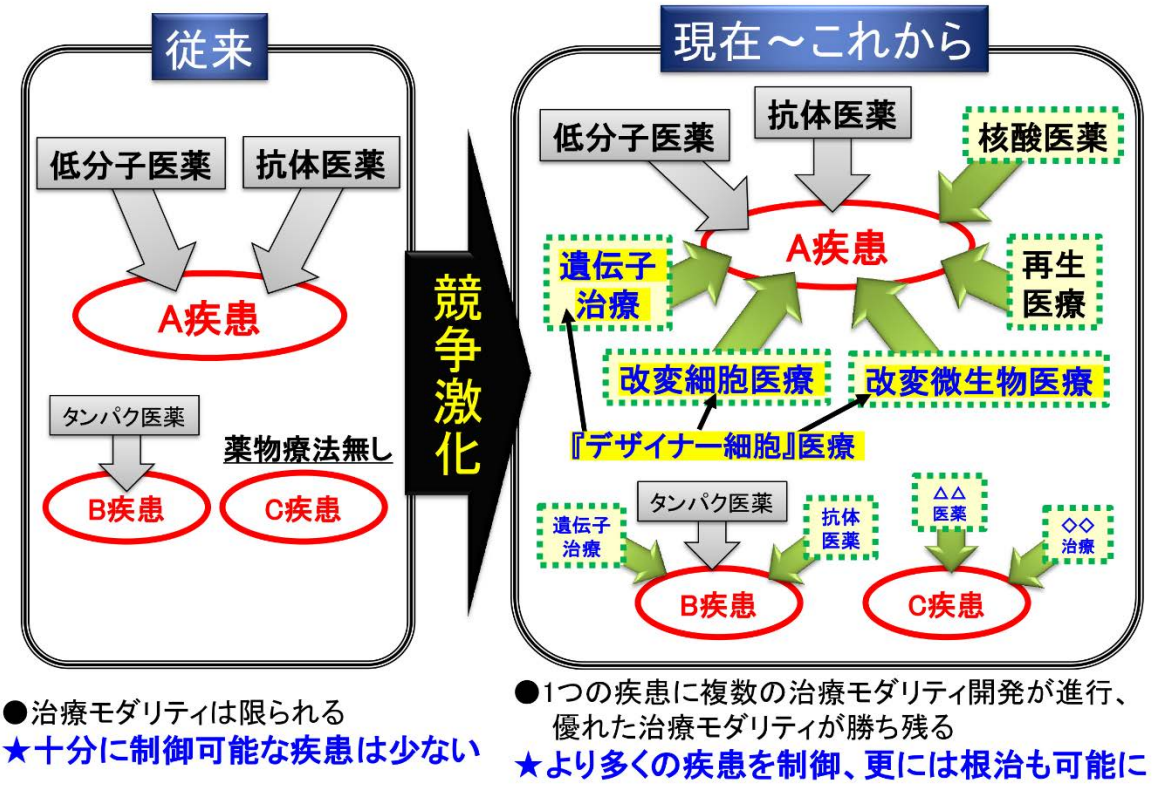


図２－２　治療モダリティ間の競争の激化（イメージ）
治療モダリティの多様化は、疾患の制御・根治を大きく加速させる。
『デザイナー細胞』医療も、新たな治療モダリティとして大きな存在感を発揮すると見込まれる。

③異なる治療モダリティの評価事例（英国 NICE における医療技術評価）（表２－１）

医療費の高騰が世界共通の問題となる中、治療モダリティを費用対効果の観点から評価し、優れた治療モダリティが生き残る仕組みが重要である。世界で最も医療技術評価を活発に実施しているのが、英国の保健省傘下の NICE（国立医療技術評価機構）である。1999 年に NICE が設立された後、様々な医療技術に対する医療技術評価が実施され、得られた結論（推奨／非推奨）が英国の医療保障制度へ次々と反映されている。

ある疾患に対し複数の異なる治療モダリティが上市されるケースが増加している。例えば、前立腺がんに対する主な治療法について、NICE でそれぞれの評価結果が発表されており、表２－１にまとめて示す。低分子医薬の３種類は推奨（うち２種類は価格を下げることを前提とした推奨）となった。一方、自家細胞移植治療「Provenge®」については高額な治療コストに見合った治療効果を示すことができず、非推奨となった。

医療費の高騰が世界共通の国家財政を揺るがす問題となり、さらに年々深刻さが増していく中、費用対効果の悪い治療モダリティは、許容されにくくなると見込まれる。一般に“細胞”モダリティは、“分子”モダリティと比べて治療コストが高額にならざるを得ない。“細胞”モダリティが中長期的に社会で幅広く受け入れられるためには、若干の有意差が見られるレベルの有効性ではなく、誰もが認めるような圧倒的な有効性を示し、さらには根治も視野に入るような治療効果の実証が大前提になっていくものと考えられる。（[コラム（３）][本文２９頁～]）

表２－１　前立腺がんを対象とした医薬品に対するNICE評価結果

製品名	開発元	治療コスト	ICER(※1)	NICE評価結果（推奨／非推奨）
「Docetaxel®」 （低分子医薬）	Sanofi社 （仏国）	8,000£（2006） 6,138£（2016）	5,514£～	2006推奨（ホルモン療法後）[1] 2016推奨（ホルモン療法との併用）[2][3]
「Abiraterone®」 （低分子医薬）	Janssen社 （米国）	2,930£（2012） 2,300£（2016）	46,800£ -50,000£	2012推奨（化学療法後）[4] 2016推奨（ホルモン療法後～化学療法前）[5]
「 Enzalutamide® 」 （低分子医薬）	アステラス製薬	25,269£ （2014）	22,600£ -50,000£	2014推奨(化学療法後)[6] 2016推奨（転移がん、化学療法前）[7]
「Provenge®」 （自家樹状細胞移植）	Dendreon社 （米国）(※2)	47,133£ （2015）	108,585 £-111,682£	2015非推奨[8]: →既存の治療法と比較し、費用に見合った治療効果が得られないため
以下、近年の革新的ながん治療技術に対するNICEの評価事例を示す （前立腺がん治療における評価事例ではないため、上述の4つの事例との単純比較はできず、あくまで参考情報）				
参考：開発段階 「オプジーボ®」 （抗体医薬）	*小野薬品工業/BMS社（米国）*	*57,000£*	*＜30,000£ （黒色腫） ＞100,000£ （肺がん）*	*・黒色腫ほか複数のがんで推奨 ・肺がんでは非推奨 ・前立腺がんへの適応は臨床開発段階で未評価*
参考：未開発 「Kymriah®」 （改変免疫細胞：デザイナー細胞）	*Novartis社（スイス）*	*282,000£*	*42,991 £-55,403£*	*・再発or難治びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対して条件付き（※3）で推奨 ・前立腺がんへの適応に向けた臨床開発は始まっていない*

（※１）英国NICEにおけるガイドライン推奨の目安は、ICER（incremental cost-effectiveness ratio）が30,000£未満であること。「Abiraterone®」および「Enzalutamie®」は30,000£を少し超えたが、Patient Access Schemeの適用で上表より割引き価格で販売されることが推奨の条件。「Provenge®」については基準を大幅に超え、割引きも容易でないことから非推奨となった。

（※２）2014年11月、Dendron社は経営破綻した。同社の資産である「Provenge®」は、2015年2月にカナダのValeant Pharmaceuticals社（現・Bausch Health社）に買収、2017年1月に中国のSanpower社に買収、そして2019年に中国のCenbest社が保有し、現在に至る。

（※３）英国のがん治療基金であるCancer Drugs Fundの範囲内での医療提供が条件であり、医療提供の際、NICEがより詳細な医療技術評価を実施するためのデータ収集も実施される。

[1] Docetaxelに対するNICEガイダンス https://www.nice.org.uk/guidance/ta101（2020年5月29日アクセス）
[2] Docetaxelに対するNICEガイダンス https://www.nice.org.uk/advice/esuom50/chapter/Key-points-from-the-evidence（2020年5月29日アクセス）
[3] Beth SW, et al., “Addition of Docetaxel to First-line Long-term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Modelling to Estimate Long-term Survival, Quality-adjusted Survival, and Cost-effectiveness.”, *European Urology Oncology*, 2018, 1(6): 449–458.
[4] Abirtaterone に対するNICEガイダンス https://www.nice.org.uk/guidance/ta259（2020年5月29日アクセス）
[5] Abirtaterone に対するNICEガイダンス https://www.nice.org.uk/guidance/ta387（2020年5月29日アクセス）
[6] Enzalutamide に対するNICEガイダンス https://www.nice.org.uk/guidance/ta316（2020年5月29日アクセス）
[7] Enzalutamide に対するNICEガイダンス https://www.nice.org.uk/guidance/ta377（2020年5月29日アクセス）
[8] Emma LS, et al., “Sipuleucel-T for the Treatment of Metastatic Hormone-Relapsed Prostate Cancer: A NICE Single Technology Appraisal; An Evidence Review Group Perspective.”, *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(11):1187-94

【２】“細胞”モダリティ候補の開発の歴史と現状（図２－３）

①細胞タイプ別の概観

20 世紀末から、細胞を臓器・組織障害部位などに投与することで治療効果を期待する研究が少しずつ進められていた。しかし、圧倒的な有効性を示すことができず、隆盛を誇る“分子”モダリティの陰で、存在感を出せずにいた。そのような中、2017 年に CAR-T が上市され、“細胞”モダリティが画期的な治療技術として成立することが実証された。CAR-T の「人工改変細胞をベースとした疾患の原因制御（例：がん細胞の攻撃・破壊）」という治療コンセプトは、これからの“細胞”モダリティの急成長の原動力となると考えられる。

本項では、“細胞”モダリティ候補の研究開発の歴史と現状を、ベースとする細胞タイプの観点から図２－３に整理する（“組織・臓器”モダリティの話題も含む）。A）～C）について、製品化に成功した事例が一部で見られるものの、医薬品市場におけるインパクトは限定的である。D）について、従前の“分子”モダリティを圧倒する製品（CAR-T）が 2017 年に登場し、急速に市場規模を拡大しており、“細胞”モダリティの大きな可能性が示されたところである。

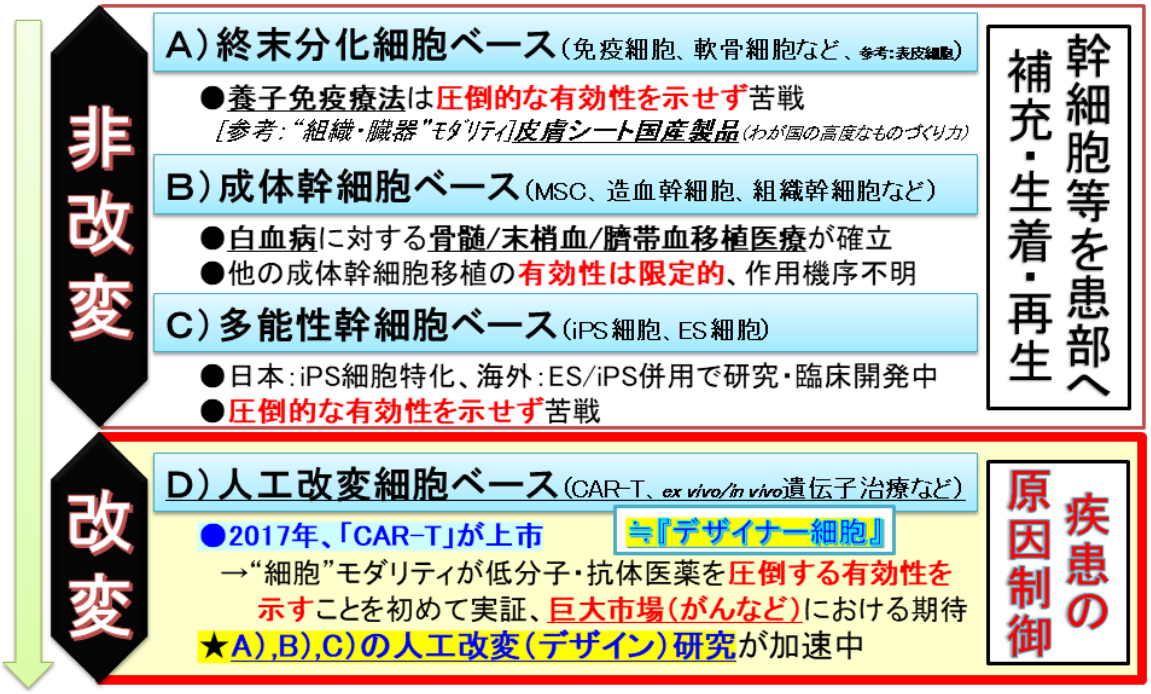


図２－３　“細胞”モダリティ開発の歴史と現状（細胞タイプ別）
「非改変」型の“細胞”モダリティは圧倒的な有効性を示せず苦戦していたが、
2017 年に「改変」型の“細胞”モダリティである CAR-T が圧倒的な治療成績で上市された

A）「終末分化細胞（非改変）」ベースの“細胞”モダリティ（免疫細胞、軟骨細胞（、*表皮細胞*）など）

終末分化細胞を臓器・組織障害部位などに移植し、治療効果を期待するものであり、20 世紀末から開発が進められてきた。代表的な事例として、前立腺がんに対する自家樹状細胞移植療法「Provenge®」が米国（2010 年）、英国（2013 年）で承認されたが、費用対効果が低いとの評価結果が英国で報告（「２－１－【１】③」［本文６頁～］）され、欧州で販売停止となったことも影響し、売上げはあまり伸びていない。他にも、市場規模は限定的

であるが、軟骨細胞の製品化事例も見られる。

なお、“細胞”モダリティではないため本戦略プロポーザルではメインテーマとして扱わないが、細胞を 3 次元的に培養・加工した“組織・臓器”モダリティの開発も歴史的に進められてきた。代表的なものとしては、皮膚潰瘍・損傷などに対する皮膚シート製品が見られ、わが国の企業も優れた技術力を以て世界的に見ても高品質な製品を開発・販売している。皮膚シートは最初の製品が約 30 年前に発売されるなど、長らく開発・改良が重ねられてきた。一方で、皮膚以外の組織・臓器の開発は難易度が非常に高い。

B）「成体幹細胞（非改変）」ベースの“細胞”モダリティ（造血幹細胞、MSC、組織幹細胞など）

最も歴史が古いのが、1960 年代に登場し 1990 年代に確立した、白血病に対する骨髄移植（末梢血移植／臍帯血移植）医療である。骨髄移植（末梢血移植／臍帯血移植）医療の登場は、白血病に対する有効な治療手段が存在しなかった当時、大きなインパクトをもたらした。安全性などの問題は大きいものの、現在も白血病に対する治療法として用いられている。

骨髄移植（末梢血移植／臍帯血移植）以外の治療アプローチとして、20 世紀末以降、成体幹細胞を臓器・組織障害部位などに移植、生着し機能再生を目指す治療法（＝再生医療）の臨床開発が進められてきた。その結果、製品化に成功した事例も登場したが、圧倒的な有効性を示し、かつ巨大市場の形成が見込まれる事例は見られない。

C）「多能性幹細胞（非改変）」ベースの“細胞”モダリティ（ES 細胞、iPS 細胞）

2000 年代後半以降、ES 細胞や iPS 細胞を様々な組織・臓器の細胞へと分化させ、“細胞”モダリティ（或いは“組織・臓器”モダリティ）として開発し、再生医療の実現を目指す取り組みが活発に進められてきた。海外は主に ES 細胞、わが国は主に iPS 細胞を用いた研究開発が展開されてきた。現時点で安全性に関する深刻な問題は見受けられないが、一方で臨床試験で圧倒的な有効性を示した事例も見られない。

基本的な治療コンセプトは A)「終末分化細胞（非改変）」や B)「成体幹細胞（非改変）」ベースのものと類似しているため、研究開発の歴史が長い A）および B）の現状を見る限り、現状の C）に関する研究開発の延長線上で革新的な治療法が登場し、巨大市場が形成されるとは考え難い。

なお、ES 細胞や iPS 細胞は多様な細胞への分化誘導が可能であることから、20 年～30 年後には、生体内の複雑な組織・臓器を模した“組織・臓器”モダリティを再構築し、障害組織・臓器と丸ごと交換する革新的な医療が実現する可能性がある。

D）「人工改変細胞」ベースの“細胞”モダリティ（CAR-T、*ex vivo*/*in vivo* 遺伝子治療など）・・・『デザイナー細胞』

20 世紀後半より、本項 A）にあたる養子免疫療法（がん患者の腫瘍部位由来免疫細胞を体外で増殖させ、再び体内に戻す治療法）の研究が続けられてきたが、圧倒的な有効性を示せずにいた。しかし、急速に蓄積された免疫システムに関する膨大な知見と、最先端の遺伝子工学技術を組み合わせることで、治療効果の高い免疫細胞を人工的に創製し、養子免疫療法を新たな次元へ押し上げようとするチャレンジが始まった。改良に改良が重ねられた結果、2017 年に圧倒的な有効性を示す CAR-T が上市されるに至った。CAR-T は、既存の“分子”モダリティ（低分子医薬、抗体医薬など）では為す術が無く、また巨大市場が存在するがんに対し、“細胞”モダリティが新たな選択肢となることを実証した、歴史

的な成功事例である。

なお、治療対象が遺伝性疾患に限定されるが、*in vivo* 或いは *ex vivo* で正常遺伝子を追加導入することで治療を目指す遺伝子治療の研究開発が 20 世紀末から進められており、近年、インパクトの大きな製品化事例が登場した。遺伝子治療も「人工改変細胞」のアプローチの１つとも言えるため、本戦略プロポーザルでは『デザイナー細胞』の 1 つとして想定する。

②“細胞”モダリティの新たな潮流～「天然」から「デザイン」へ～

前項で述べた A)「終末分化細胞（非改変)」、B)「成体幹細胞（非改変)」、C)「多能性幹細胞（非改変)」、D)「人工改変細胞」は、いずれも細胞を投与することで治療効果を期待する点では共通する。しかし、A）～C）および D）では、治療コンセプトの根底にある発想が、次に示す通り大きく異なる。

- ●A）～C）は、幹細胞の性質に着目した、幹細胞補充療法と言える。臓器・組織障害部位などに幹細胞を移植することで、臓器・組織の再生を目指すものであり、幹細胞のもつ分化・再生能力に期待した治療コンセプトである。これまでに多くの臨床開発が進められた結果、一定の有効性を示すものもあったが、その背景にあるメカニズムは殆ど明らかになっていない。治療モダリティとして洗練させるために重要となる、改良点の抽出が容易でなかったことも、苦戦の背景にあると考えられる。
- ●D）は、疾患の原因を制御するようにデザインした人工改変細胞を用いた、医薬品に近い発想の疾患制御療法と言える。例えば CAR-T は、がん免疫に関する基盤的なメカニズムの理解に基づき、がんに対して治療効果を発揮するようにデザインした免疫細胞を開発・投与し、得られたデータを踏まえて更に洗練したデザインへと昇華させるという研究サイクルを続けた結果、圧倒的な治療効果を実現するに至ったと言える。“分子”モダリティの研究開発で日常的になされているような、設計～評価～改良・洗練という、治療モダリティとしての洗練を行なったことが、成功の背景にあると考えられる。

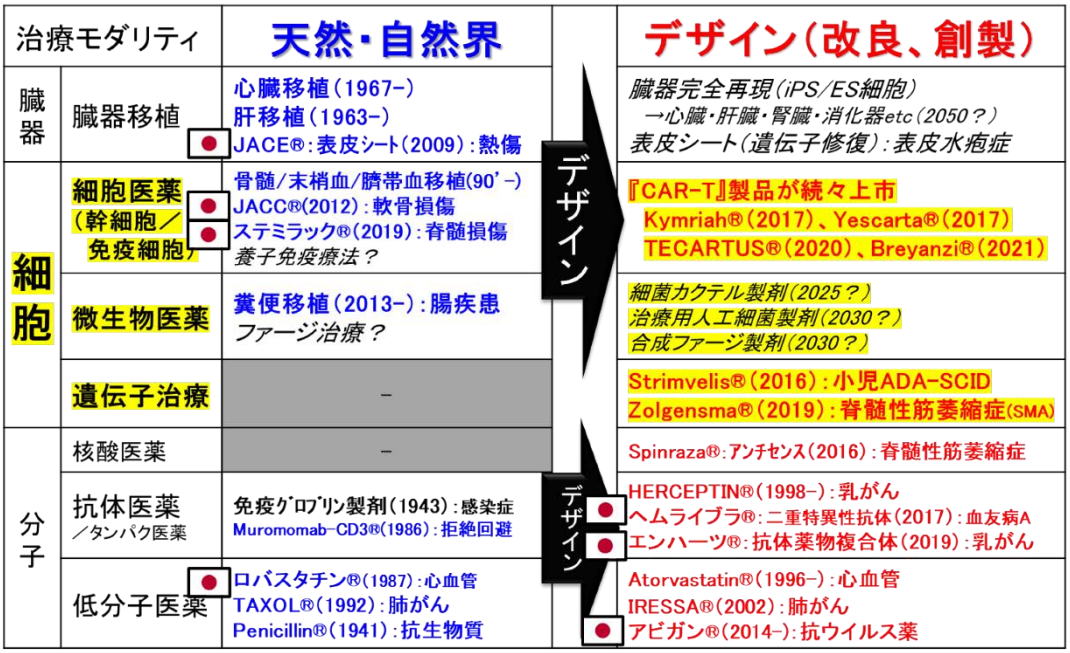
以上をまとめると、A）～C）は「天然・生体由来の細胞」の本来の性質に依存した治療アプローチであり、D）は「天然・生体由来の細胞」をベースとしつつも大幅な人工改変を施し高い治療効果を目指す治療アプローチである。このような「天然」から「デザイン」への転換は、医薬品の歴史を振り返ると必然的な流れであるとも言え、今後は“細胞”モダリティにおいて「デザイン」の流れが急速に進展すると考えられる［コラム（1)］。

［コラム（1)］治療モダリティにおける「天然」から「デザイン」への展開の歴史（図Ｃ－１）

“分子”モダリティ開発の歴史を振り返ると、最も古くから使われてきた低分子医薬の多くは、自然界（植物や微生物など）から発見された分子である。その後、有効性や安全性、および対象疾患の拡大などを目指し、様々なデザインが施された低分子医薬が開発され、現在に至る。抗体医薬も同様であり、20 世紀中盤以降、血漿中の免疫グロブリン G を精製した免疫グロブリン製剤が用いられてきた。20 世紀後半のモノクローナル抗体技術やヒト化抗体技術などの技術革新の結果、20 世紀末にヒトモノクローナル抗体医

薬が登場し、現在では抗体工学やケミストリーを駆使した人工改変抗体が次々と登場している。核酸医薬については、生体内の核酸をそのまま使うアプローチでは開発が難しく、人工架橋核酸をベースとした核酸医薬が近年続々と登場している。

“細胞”モダリティにおいては、生体内の免疫細胞を取り出し、体外で培養した上で再度投与する養子免疫療法が 20 世紀後半から試行錯誤されてきたが、高い有効性を示すことができずにいた。一方、生体外に取り出した免疫細胞に様々な治療機能をデザイン（CAR-T 細胞化）し、再度生体に投与するアプローチで圧倒的な有効性を達成することに成功し、世界中の注目を集めている。現在、世界中の研究者が、様々な発想に基づく斬新なデザインを試行錯誤し、有望なシーズが続々と登場しつつある。“細胞”モダリティの成功は、細胞（および微生物）に対するデザインの先にあると考えられる。



図Ｃ－１　治療モダリティにおける「天然」から「デザイン」への展開
かつては自然界／生体内に存在するモノがそのまま医薬品となったが、
様々な技術革新を背景に高度なデザインが可能となり、様々な医薬品が続々と登場している

③主な“細胞”モダリティ製品の市場規模の推移（遺伝子治療含む）（図２－４）

“細胞”モダリティ或いは“組織・臓器”モダリティ、遺伝子治療などについて、欧米では 30～40 種類の製品が承認され、わが国では 7 種類の製品が承認され、市場に流通している。主な製品の直近の売上高の推移を図２－４に示す。なお、売上高の情報ソースは、各社 HP 情報など公開情報である。

A)「終末分化細胞（非改変）」および B)「組織幹細胞（非改変）」について、図２－４に挙げた代表的な製品事例をはじめとして、多くの種類の製品が上市されてきた。製品としては、“細胞”モダリティ（軟骨細胞製品など）と“組織・臓器”モダリティ（皮膚シート製品など）の両方が見られる。本戦略プロポーザルは前者のあるべき方向性を提言するものであるが、本項では後者も合算して市場動向を述べる。これまでに上市された製品は、治療対象疾患の患

者数が少ないこともあり、例えば「オプジーボ®」のような“分子”モダリティのブロックバスターと比較すると、市場規模は非常に小さい。前立腺がんワクチン療法（自家樹状細胞移植）である「Provenge®」が一定の存在感を示してきたが、2015 年に英国 NICE が費用対効果の悪さから非推奨としたこともあり、（「２－１－【１】③」[本文６頁～]）、欧州で販売終了に至るなどの厳しい状況に追い込まれ、売り上げが伸びていない。

C)「多能性幹細胞（非改変）」については、ES 細胞や iPS 細胞の医療応用への期待感が高まり、わが国では iPS 細胞に対する巨額の研究開発投資がなされている。しかし、コストに見合った圧倒的な有効性と巨大市場の形成を予感させる臨床開発事例、および製品化事例は現時点で見られない。

D)「人工改変細胞（≒『デザイナー細胞』）」については、2017 年に CAR-T の 2 製品、2019 年に *in vivo* 遺伝子治療の製品が登場し、2019 年時点でいわゆる再生医療（“細胞”モダリティ＋“組織・臓器”モダリティ）の主要製品群の市場規模を大きく上回っている。

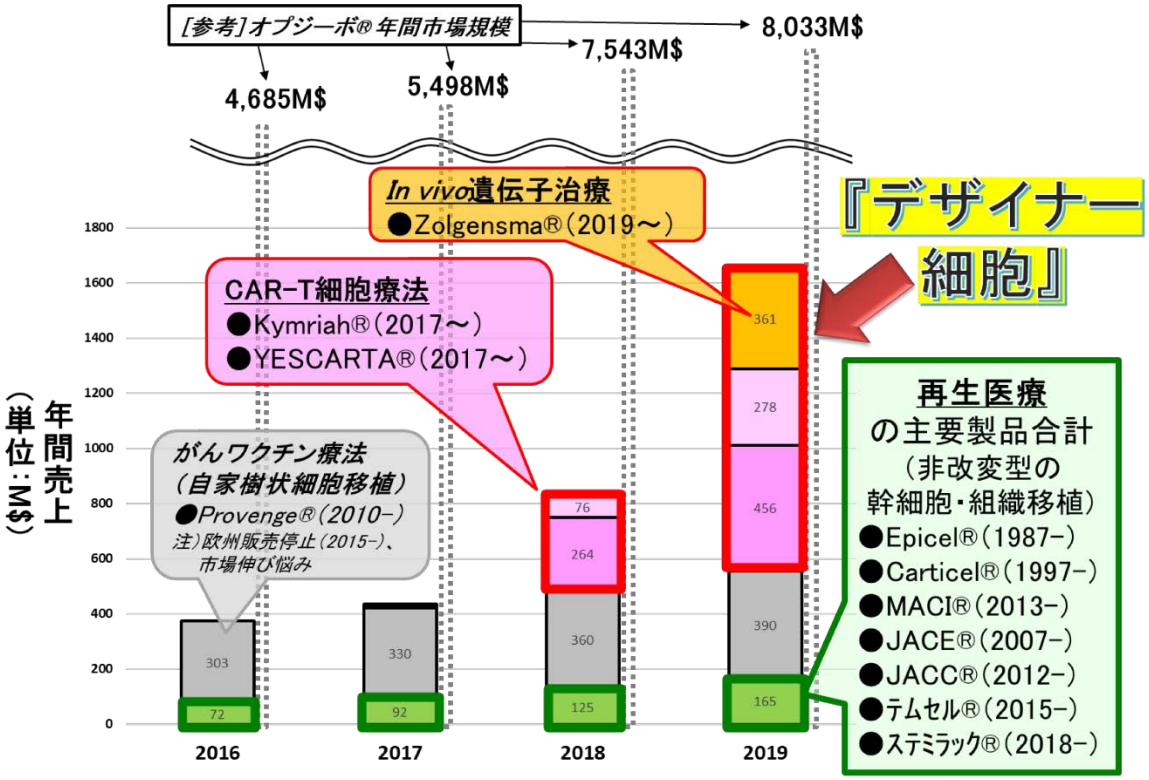


図２－４　主要な“細胞”モダリティ製品の市場推移（遺伝子治療含む）
従前の再生医療の市場が伸び悩む中、
CAR-T 細胞療法や *in vivo* 遺伝子治療の市場が急拡大している

【３】CAR-T の概要と問題点

①CAR-T の概要（図２－５）

2017 年に１つ目の製品が登場した CAR-T は、“細胞”モダリティが圧倒的な有効性をもつ治療法として成立することを実証した、歴史的な成功事例である。CAR-T の概要は次の通りである。

2017 年 8 月、血液がんの一種である再発・難治 B-ALL/DLBCL の患者の 9 割に劇的な治療効果を示し[9]、米国で世界初の CAR-T 細胞製剤である「Kymriah®」（一般名：Tisagenlecleucel、開発企業：Novartis 社）が承認、2019 年にわが国でも承認された。CAR-T は、キラーT 細胞に対し、例えば CD19 抗原結合分子と共刺激分子などで構成される Chimera Antigen Receptor（CAR）分子を *ex vivo* で遺伝子導入した細胞である。標的とする血液がんに特異的に CAR-T 細胞が結合し、結合時の刺激によってキラーT 細胞が強力に活性化し、かつ大量に増殖する。その結果、強力な細胞障害活性を示すキラーT 細胞がん細胞を激しく攻撃することで治療効果を発揮する。再発・難治 B-ALL/DLBCL について、従来の低分子医薬や抗体医薬などでは十分な治療効果を示せずにいる中で、CAR-T が画期的な治療法として確立した。

上述の「Kymriah®」の後に続く形で、「Yescarta®」（2017 年 10 月米国承認／2020 年 12 月日本承認、再発・難治 DLBCL/PMBCL/FL など）、「TECARTUS®」（2020 年 7 月米国承認／日本未承認、再発・難治 MCL）と、「Breyanzi®」（2021 年 2 月米国承認／日本未承認、再発・難治 DLBCL/PMBCL/FL など）、などの血液がんを対象とした CAR-T 製品が続々と登場している（なお、これら CAR-T 製品の対象疾患はいずれも血液がんの各タイプであり似通っているが、それぞれ細胞作製時に使用するベクターや CAR 分子の構成などが異なっている）。

現在も多くの CAR-T 関連臨床シーズ臨床試験が血液がん、そして固形がんを対象として進められている。

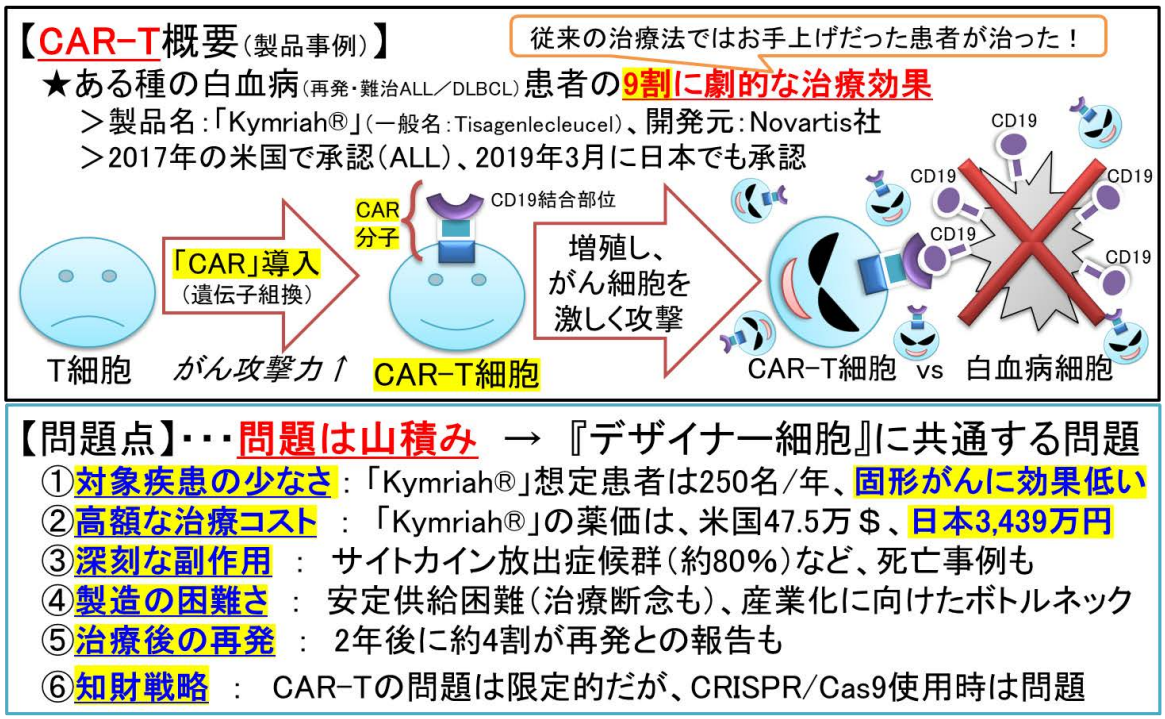


図２－５　CAR-T の概要と問題点
CAR-T は従前の治療法と比べて圧倒的な有効性を示し上市されたが、問題点も多い。
それらは『デザイナー細胞』全般に共通する問題点ともなる。

②CAR-T の問題点

CAR-T は目覚ましい治療効果を示したが、一方で克服すべき問題点が数多く存在することが

[9] Hollie J. Jackson, et al., “Driving CAR T-cells forward”, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016, vol.13, 370–383

次々と明らかになってきた。主な問題点は次の 5 点である。CAR-T が直面している問題点は、これからの『デザイナー細胞』の勃興・展開においても共通する問題点でもある。『デザイナー細胞』の研究開発を推進する際、これら問題点の克服が大きな課題である。

【問題①】対象疾患の少なさ（図２－６、CAR-T/TCR-T 臨床試験の詳細解析結果は付録４）

現状では、特定の血液がんに対してのみ、圧倒的な治療効果を示すにとどまる。「Kymriah®」の国内想定患者数は、使用条件の厳しさもあり 250 人／年と見込まれている。2020 年 7 月時点で、CAR-T について世界で約 550 件の前臨床～臨床試験と、2 件の製品が見られるが、それらの標的抗原の観点から分析すると、血液がんに集中している（図２－６）。例えば、世界中に非常に多くの患者が存在する固形がん（大腸がん、乳がん、前立腺がん、胃がん、膵がん、ほか難治がん全般）の治療に成功すれば、インパクトは非常に大きい。多様な固形がん関連抗原を標的とした研究も徐々に見られつつあるが、現時点では少ない（図２－６）。がん以外の様々な疾患（自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）、それら疾患と深く関係する生命現象（老化／炎症など）などについては、現時点では基礎研究段階である。『デザイナー細胞』の研究開発では、治療対象疾患の拡大に向けたチャレンジが必要である。

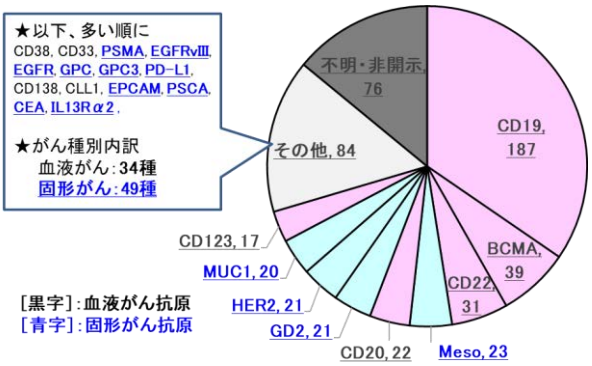


図２－６　CAR-T の標的抗原（前臨床～上市）

2020 年 7 月時点の公開情報を収集し作成（臨床試験データベース（clinicaltrials.gov）、各社 HP、論文情報など）

【問題②】治療費が高額であること

20 世紀後半、低分子医薬での治療が主体であった時代の治療費用は、数十万～百万円といった水準であった。その後、数百万円～数千万円といった高額な治療技術が続々と登場したことも一因となり、いまや医療費高騰は世界共通の財政上の深刻な課題となっている。そのような中で登場した「Kymriah®」の薬価は、米国 47.5 万＄、日本 3,439 万円である。さらに、医療現場では「Kymriah®」投与と同時に様々な医療行為・投薬が行われるため、治療コストはさらに膨れ上がる。治療にかかるコストと、患者や社会にもたらすメリットを総合的に考えていくことが重要であるが、相当なメリットを示すことができない限り、このような高額な治療技術が、国内外で許容され続けるとは考え難い。『デザイナー細胞』の研究開発では、治療コストの低減に向けたチャレンジが必要である。

【問題③】深刻な副作用

「Kymriah®」は、多くの患者で圧倒的な治療効果を示したが、臨床開発段階で副作用に

よる複数の死亡事例が発生している。その主な原因はサイトカイン放出症候群や神経毒性などにあると考えられ、特にサイトカイン放出症候群は約 80%という高い頻度で見られるなど、深刻である[10]。現状は ICU などの治療管理が必要である。『デザイナー細胞』を幅広い治療法として展開するためには、副作用の大幅な抑制に向けたチャレンジが必要である。

【問題④】製造の困難さ

「Kymriah®」は、患者由来のキラーＴ細胞に対して人工改変を施したものである。患者によっては細胞の増殖能が低いなどの品質のばらつきが大きく、臨床試験において必要量の細胞を製造できずに投与に至らなかったケースが 10%前後で見られる[11]。例えば低分子医薬は化学合成で製造するため、品質管理や再現性の担保が容易である。しかし、細胞そのものを治療に用いる場合、細胞は非常に不安定な性質を示すため、製造難易度は高い。『デザイナー細胞』の研究開発では、製造に関する困難を乗り越えるためのチャレンジが必要である。

【問題⑤】治療後の再発

「Kymriah®」は、圧倒的な治療効果を示したものの、残念ながら投与から 2 年後に約 4 割の患者で再発がみられる[12,13]。“分子”モダリティでのがん治療では常に再発が問題になるが、“細胞”モダリティでも再発が大きな問題となることが明らかになった。『デザイナー細胞』は一定以上の高額な医療技術となるため、治療コストに見合った圧倒的な治療効果が必須である。『デザイナー細胞』の研究開発では、短期的な高い奏功率に加えて、長期に亘る治療効果の維持、更には根治治療の実現に向けたチャレンジが必要である。

【補足】関連する知財の状況

CAR-T の基礎研究開発は 1980 年代より進められており、CAR-T の特許も古くから存在する。第一世代型の CAR-T については、米国においては現在も強力な特許が存在する（日欧では特許期間満了）。現在、国内外で多くの開発が進められている第二世代型の CAR-T について、米国のみならず日欧においても特許が成立している。ただし、以上で述べた特許は血液がんの標的として活発に開発が進められている CD19 を標的としているため、これからの CAR-T 開発の主戦場となるであろう固形がん（CD19 以外が標的となる）においては、知財面の問題は大きくない可能性がある。ただし、細胞作製時に CRISPR/Cas9 を使用する場合は、米国研究機関が基本特許をもっており、適切な対応が必要である。

【４】新規治療モダリティとしての『デザイナー細胞』の勃興（多種多様な細胞・微生物のデザインと治療モダリティ化）

国内外の臨床開発動向／研究開発動向／ファンディング動向などを詳細に解析した結果、前項で述べた CAR-T のコンセプトを大きく拡張した、「１－１」［本文１頁～］で定義した『デザイナー細胞』が、これからの“細胞”モダリティとして巨大な存在感を示すと考えられた。本項では、『デザイナー細胞』が新規治療モダリティとして確立することを強く予感させる、主な臨床試

[10] Maude SL, et al., “Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia.”, *New England Journal of Medicine*, 2018, 1;378(5):439-448
[11] Stephen J Schuster, et al., “Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas”, *New England Journal of Medicine*, 2017. 28;377(26):2545-2554
[12] Jae H. Park, et al., “Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia.”, *New England Journal of Medicine*, 2018, 378:449-459
[13] Veronika B., et al., “Correlative Analyses of Cytokine Release Syndrome and Neurological Events in Tisagenlecleucel-Treated Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients”, *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2019, vol.19, S251-S252

験および上市事例を述べる。

①細胞をベースとした『デザイナー細胞』に関連する国内外の主な臨床試験・上市状況（表２－２）

表２－２に、細胞をベースとした『デザイナー細胞』に関連する上市済みの製品、および臨床試験段階にある主なシーズを示す。『デザイナー細胞』の最初の成功事例とも言える CAR-T の上市を機に、改良型 CAR-T の臨床試験数が世界中で激増し、2020 年 7 月時点では 550 件を越えている。CAR-T に次ぐ規模の臨床試験数としては、TCR-T が 2020 年 7 月時点で 120 件以上進められている。TCR-T については、世界の臨床試験の先頭集団に日本発のシーズが見られる点は特に注目すべきである。

現時点で臨床試験数は限定的であるが、NK/NKT/Treg/HEK293 などの多種多様な細胞をベースとしたシーズも見られる。当面は改良型 CAR-T や TCR-T などの『デザイナー細胞』が上市され、その次は多種多様な細胞をベースとした『デザイナー細胞』が次々と上市されていくものと見込まれる。また、*in vivo* 遺伝子治療のインパクトの大きな上市事例が登場し、さらに CRISPR/Cas9 を用いた *in vivo* 遺伝子治療の臨床試験事例も登場しており、今後大きな展開が予想される。

表２－２　『デザイナー細胞』に関する国内外の主な製品および臨床試験
（細胞ベース、2021 年 2 月時点）

大分類	製品名 開発名	開発元	概要	疾患	自家 他家	開発 フェーズ
CAR-T細胞	Kymriah®	Juno Therapeutics社 ／Novartis社	CD19 CAR-T細胞	血液がん （DLBCLなど）	自家	**上市 （2017）**
	Yescarta®	Kite Pharma社 ／Gilead Sciences社	CD19 CAR-T細胞	血液がん （DLBCLなど）	自家	**上市 （2018）**
	TECARTUS®	Kite Pharma社 ／Gilead Sciences社	CD19 CAR-T細胞	血液がん （MCL）	自家	**上市 （2020）**
	Breyanzi®	Juno Therapeutics社 ／Bristol-Myers Squibb社	CD19 CAR-T細胞	血液がん （DLBCLなど）	自家	**上市 （2021）**
	上記4製品の後に続く形で改良型CAR-Tの臨床試験が**550件以上進行中**					
TCR-T細胞	TBI-1301	**タカラバイオ／ 三重大学**	**NY-ESO-1　TCR-T細胞**	**固形がん （滑膜肉腫）**	自家	Ⅱ
	国産シーズ（TBI-1301）がフェーズⅡで世界の先頭集団、TCR-Tの臨床試験が**120件以上進行中**					
iPS由来 改変NKT細胞	GD2-CAR-NKT	ベイラー医科大学	**GD2 CAR-NKT細胞**	**固形がん （神経芽腫）**	自家	Ⅰ
iPS由来 改変NK細胞	FT500	FateTherapeutics社	**iPS由来CAR-NK細胞**	血液がん	**他家**	Ⅰ
改変Treg細胞	TX200	Sangamo Therapeutics社	**HLA-A2 CAR-Treg細胞**	**GVHD**	自家	Ⅰ／Ⅱ
改変 γδT細胞	γδT細胞治	Incysus社／	**薬剤耐性 γδT細胞**	血液がん	**他家**	Ⅰ

	療	アラバマ大学	（化学療法耐性）			
改変T細胞	SB-728-T	Sangamo Therapeutics社	HIV抵抗性T細胞（ZFN利用）	感染症（HIV）	自家	Ⅰ／Ⅱ
改変マクロファージ	CT-0508	CARISMA Therapeutics社／ペンシルベニア大	HER2 CAR-Macrophage細胞	固形がん	自家	Ⅰ
改変HEK293細胞	ASP7517	理化学研究所／アステラス製薬	人工アジュバントベクター細胞：aAVC	血液がん	他家	Ⅰ／Ⅱ
運動ニューロン改変（*in vivo*遺伝子治療）	Zolgensma®	Novartis社	AAV9（*SMN1*＋プロモーター）	脊髄性筋萎縮症（SMA）	－	上市
光受容細胞改変（*in vivo*ゲノム編集治療）	EDIT-101	Editas Medicine社／Allergan社	AAV5（LCA10-IVS26変異配列を除去するCRISPR/Cas9）	レーバー先天性黒内障10（LCA10）	－	Ⅰ／Ⅱ

②微生物をベースとした『デザイナー細胞』に関連する国内外の主な臨床試験・上市状況（表２－３）

表２－３に、微生物をベースとした『デザイナー細胞』に関連する上市済みの製品、および臨床試験段階の主なシーズをに示す。主に細菌、ファージ、ウイルスをベースとした臨床開発が見られる。現時点では、CAR-T に匹敵するインパクトの大きな上市事例は見られず、また臨床試験数は少ない。しかし、臨床試験段階のシーズを見ると、細胞をベースとした『デザイナー細胞』、或いは従前の“分子”モダリティでは見られないような、ユニークなアプローチで疾患制御を目指すものが多い。例えば、治療用分子を生体内現地生産するように改変した細菌、腫瘍細胞特異的に感染・破壊するように改変したウイルス（上市事例も存在、ただし英国 NICE は非推奨）、細菌特異的に感染・破壊する性質を強化したファージなどの開発が進められている。微生物をベースとした『デザイナー細胞』の開発を推進することで、インパクトの大きな製品が登場する可能性は高い。

表２－３　『デザイナー細胞』に関する国内外の主な製品および臨床試験
（微生物ベース、2021 年 2 月時点）

大分類	製品名 開発名	開発元	概要	疾患	開発フェーズ
改変乳酸菌	AG014	Precigen ActoBio社	プロインスリン/IL-10発現L.lactis	1型糖尿病	Ⅱ
改変大腸菌	SYNB1618	Synlogic社	フェニルケトン代謝酵素発現大腸菌	フェニルケトン尿症	Ⅰ／Ⅱ
改変ビフィズス菌	APS001F	アネロファーマ・サイエンス社（日本）	シトシンデアミナーゼ発現ビフィズス菌	固形腫瘍	Ⅰ／Ⅱ
改変ウイルス	Imlygic®	Amgen社	GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）発現HSV（単純ヘルペスウイルス）1型	メラノーマ	上市
改変ウイルス	G47Δ(DS-1647)	第一三共（日本）	三重遺伝子変異HSV（単純ヘル	悪性神経膠腫	承認申

		／東京大学	ペスウイルス）1型		請中
改変ファージ	LBP-EC01	Locus Bioscienses社／J&J社、Janssen社	CRISPR/Cas3搭載（特異的抗菌活性付与）ファージカクテル	感染症（尿路感染症など）	Ⅰ
ファージ（非改変）	BX003	BiomX社（／J&J社、武田など）	（天然ファージカクテル）	炎症性腸疾患、原発性硬化性胆管炎	Ⅰ
改変ファージ	（CRISPR/Cas9搭載ファージ治療）	Eligo Bioscience社	CRISPR.Cas9搭載ファージ	炎症性腸疾患	前臨床
改変ファージ	（改変ファージ治療）	ピッツバーグ大学（米国）	*M. abscessus*特異的ファージ（溶原化を防ぐ改変）	多剤耐性Mycobacterium（肺移植後感染）	研究段階

なお、直近数年間で、多剤耐性菌感染症に対しファージが圧倒的な治療効果を示した症例が続々と報告されている（[コラム（２）]）。今後、ファージはデザイン次第で飛躍的な展開を見せる可能性があり、『デザイナー細胞』の研究開発における重要テーマの１つとなる。

[コラム（２）] ファージ治療の歴史と現状

1917 年にファージが発見された後、感染症に対するファージ治療の開発が進んだが、ペニシリンの発見以降、抗生物質による感染症治療が広がった。その結果、ファージ治療は旧ソビエト連邦など、限られた国々でしか開発・使用されなくなった。しかし、1980 年代に入ると新型抗生物質の開発が大幅に停滞し、多剤耐性菌の問題が深刻化した。多剤耐性菌による年間死者数が 70 万人（2015 年）から 1,000 万人（2050 年）に激増するとの報告[14,15]が 2016 年になされたところであり、細菌感染症は過去のものではなく、これから重点的に取り組むべき疾患である。

そのような中、例えば 1923 年にジョージアで設立されたエリアバ研究所など、旧ソビエト連邦の国々で脈々と開発されてきたファージ治療が、着実に治療効果を示してきたことに注目が集まった[16]。そして、多剤耐性アシネトバクター（2017 年・米国）や多剤耐性緑膿菌（2017 年・ベルギー）などに対するファージ治療が実施され、多臓器不全、昏睡状態などから目覚ましい回復を見せた症例が続々と報告された[17,18]。その後も新たな症例が報告される中、ファージ治療の臨床試験も次々と見られる[19]（PhagoBurn

[14]「Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations」The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neil（2016 年 5 月公開）
[15] Richard P, "O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved.", *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2016, 23(4): 245–247.
[16] Vera VM, et al. "Applications of Bacteriophages in the Treatment of Localized Infections in Humans.", *Frontiers in Microbiology*, 2018, 2;9:1696
[17] Schooley RT, et al. "Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant Acinetobacter baumannii Infection.", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61(10)
[18] Serge J, et al. "Use of Bacteriophages in the Treatment of Colistin-Only-Sensitive Pseudomonas Aeruginosa Septicaemia in a Patient With Acute Kidney Injury-A Case Report.", *Critical Care*, 2017, 4;21(1):129
[19] Aleksandra PF, et al. "Safety of Bacteriophage Therapy in Severe Staphylococcus Aureus Infection.", *Nature Microbiology*, 2020, 5(3):465-472

試験[20]では、カクテル化で力価が低下し十分な有効性を示せなかったが、一方で重篤な副作用も見られなかった)。ファージ治療への期待感は大きく高まっており、米国においては研究センターの立ち上げも見られる[21]。また、日本においても、製薬企業とアカデミアの連携が始まっており[22]、ファージ治療の実現に向けた機運が大きく高まっていると言える。

なお、新興感染症で危険な細菌感染症が将来的に登場する可能性もある。その際、ファージ治療は重要な治療選択肢になると考えられる。

【５】治療モダリティの将来予測（2030-2050）と『デザイナー細胞』の位置付け

低分子医薬、抗体医薬、核酸医薬などの“分子”モダリティは、今後も活発に開発され、治療モダリティとして巨大な存在感を示し続けると見込まれる。一方、そのような潮流に一石を投じたのが、2017 年に登場した CAR-T である。世界の研究開発動向を踏まえると、2030 年には“細胞”モダリティが新たな治療モダリティとして確立し、がん（血液／固形）や自己免疫疾患などにおける根治治療法として大きな存在感を示すと見込まれる。本戦略プロポーザルは、2030 年に到来するであろう“細胞”モダリティの時代を見据え、わが国が短期（5 年）～中期（10 年）～長期（15 年）に亘ってインパクトとの大きな成果（論文および臨床シーズ／製品）を出し続けるための研究開発戦略を述べるものである。

①主な治療モダリティの現状比較（“分子”～“細胞”～“組織・臓器”～“治療アプリ”）（図２－７）

既に確立した治療モダリティ、或いは研究段階の治療モダリティの現状比較を図２－７に示す。

“分子”モダリティについては、有効性／安全性／経済性をバランスよく達成した低分子医薬や抗体医薬が数多く登場し、既に様々な疾患に対する一般的な治療法として確立している。現在も低分子医薬や抗体医薬の研究開発は活発に行なわれており、今後も次々と優れた製品が登場すると見込まれる。さらに、核酸医薬などの新興モダリティも登場しつつあり、“分子”モダリティはこれからも大きな存在感を発揮し続けると見込まれる。

一方、2017 年の CAR-T の製品化などを契機に、“細胞”モダリティの研究開発が急速に活性化している。従来、“細胞”モダリティとしては、幹細胞移植による再生効果を期待する、いわゆる再生医療の研究開発が長年に亘って進められてきたが、世界市場を揺るがすようなインパクトの大きな製品が登場せず、苦戦している。しかし、CAR-T の登場により、細胞にデザインを施すことで、“細胞”モダリティが“分子”モダリティに匹敵あるいは凌駕する優れた治療モダリティとして成立することが実証された。これからの“細胞”モダリティは、『デザイナー細胞』を軸に大きな存在感を示していくと見込まれる。

なお、“組織・臓器”モダリティについては、20 世紀末に皮膚シート製品が登場し、日本発の製品も見られるが、医薬品市場における存在感は限定的である。皮膚シート以外の新製品の

[20] Patrick J, et al. “Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial”, *Lancet*, 2019, 19(1):35-45.
[21] UC SanDiego The Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPATH)、2018 年発足
[22] 岐阜大学／アステラス社プレス発表 “岐阜大学とアステラス製薬 新たな細菌感染症治療法の創出を目指し「ファージバイオロジクス研究講座」開設”（2020 年 3 月 18 日）

登場が期待されるものの、高い有効性を示す事例に恵まれず、停滞気味である。基盤となるサイエンスや技術が出揃っていないことが背景にあると考えられ、“組織・臓器”モダリティは20年～30年後の実現を目指した萌芽的段階にあると言える。

強み　弱み

治療モダリティ		上市数	対象疾患	有効性	安全性	コスト	製造技術
デジタル	治療アプリ	少	糖尿病、依存症、ADHD （開発中：生活習慣病、精神疾患など）	中	高？	安	？？？ （update方法など法規制次第）
臓器 組織	3D臓器移植 （＝再生医療）	なし	（全身の様々な組織臓器の重篤な損傷・機能不全）	？高？	？低？	最高？	未確立 （最高難度）
臓器 組織	2D組織移植 （＝再生医療）	少	皮膚損傷・疾患 （開発中：心筋シート、網膜など）	中 [皮膚シート製品]	中 [皮膚シート製品]	高 [皮膚シート製品]	未確立
細胞	非改変型 幹細胞投与 （＝再生医療）	少	軟骨疾患、神経損傷 （開発中：糖尿病、肝疾患、腎疾患など）	低～中 [軟骨製品]	中 [軟骨製品]	高 [軟骨製品]	未確立
細胞	「デザイナー細胞」投与 ＞改変細胞・微生物 ＞*in vivo*遺伝子治療	少	血液がん （開発中：固形がん、自己免疫、感染症、遺伝性疾患）	中～高	低～高	高	未確立
分子	核酸医薬	中	遺伝性疾患	高	中	中	ほぼ確立
分子	抗体医薬	多	がん、自己免疫疾患など	高	高	中	確立
分子	低分子医薬	最多	ほぼ全ての疾患	低～高	中	安	確立

「デザイン」次第で弱みを克服、強みを伸ばせる！

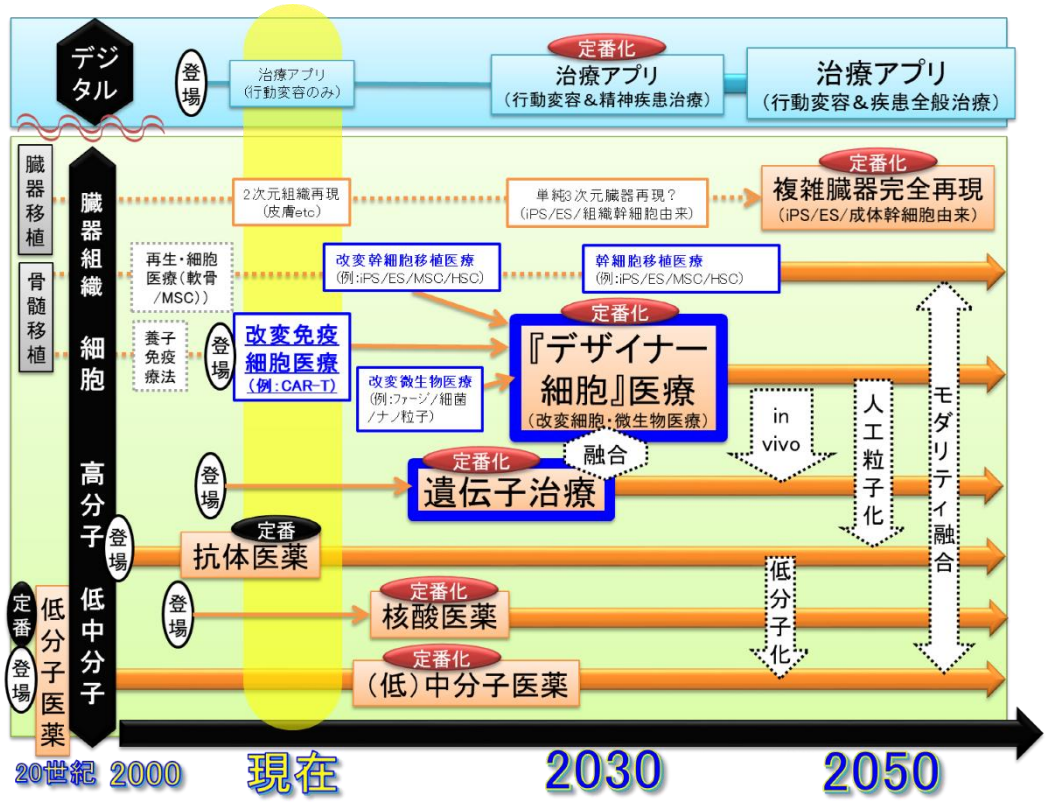
高度な「デザイン」が実践、幅広い疾患で治療モダリティとして確立

図２－７　治療モダリティの現状比較（“分子”～“細胞”～“組織・臓器”～“治療アプリ”）

②主な治療モダリティの将来予測（2020年～2030年～2050年）（図２－８）

主な治療モダリティ開発の難易度を比較すると、“分子”モダリティ“細胞”モダリティ、“組織・臓器”モダリティの順に難易度が跳ね上がる。2020年現在、世界のライフサイエンス研究の水準は、“細胞”モダリティの入口に立った段階である。

2030年には、圧倒的な治療効果を示す“細胞”モダリティの製品が次々と登場し、医薬品市場において大きな存在感を示すと見込まれる。“細胞”モダリティとしては、『デザイナー細胞』が中核を担うと考えられるため、わが国が今から取り組みを開始することの意義は大きい。『デザイナー細胞』の研究開発を通じて、移植用の“組織・臓器”モダリティの実現に向けた基盤的な知見の蓄積も加速する。その蓄積の上で、2050年には、いわゆる再生医療の究極のゴールである、“組織・臓器”モダリティ（3D臓器の構築、激しく損傷・機能低下した臓器とのまるごと交換など）の社会実装が進む可能性が高い。



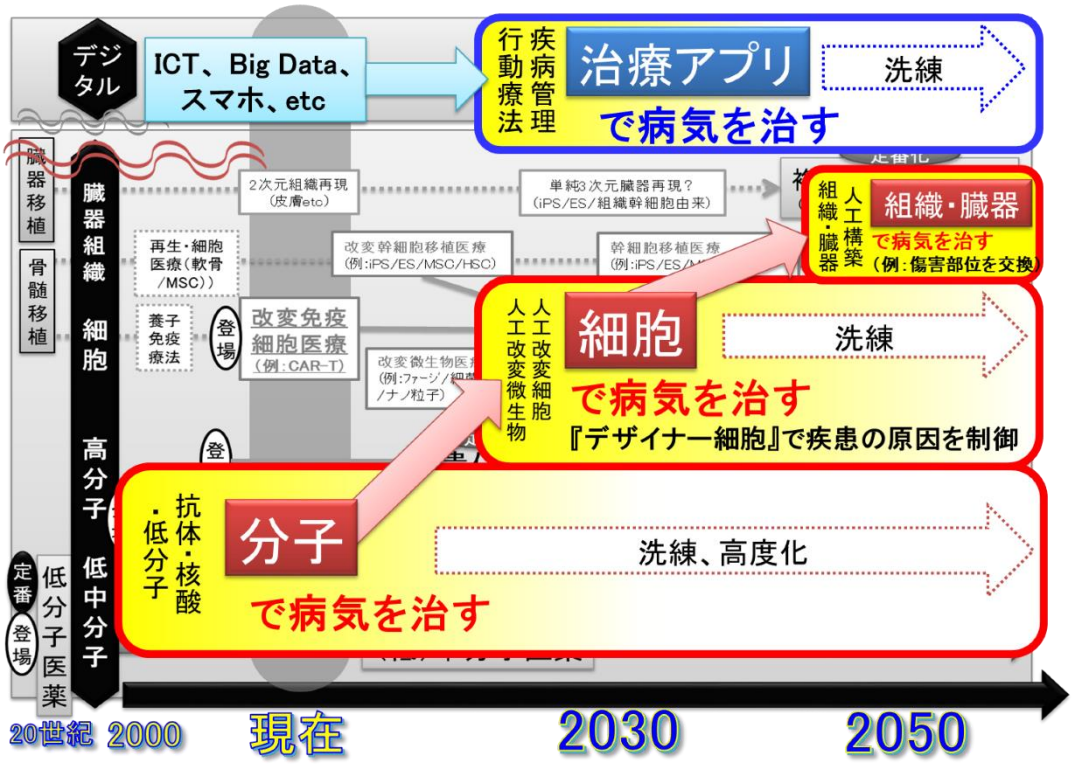


図２－８（上下）　治療モダリティの将来予測（概観）

2030 年には「細胞で病気を治す」アプローチとして、『デザイナー細胞』が大きな存在感を発揮する

なお、“組織・臓器”モダリティについて補足する。組織・臓器（肝臓、心臓など）を人工的に再構築できれば、機能低下した組織・臓器を新品と丸ごと交換するような、現時点では SF 的とも言える夢の医療が実現する。20 世紀末のヒト ES 細胞の樹立成功、そしてわが国の研究者による 2006 年の iPS 細胞の作出成功という２つの画期的な研究成果は、“組織・臓器”モダリティの可能性を強く予感させるきっかけになった。現在、比較的単純な 2 次元構造である表皮について、10～20 年前に国内外の企業が製品化に成功している（ただし、細胞リソースは ES 細胞や iPS 細胞ではなく表皮細胞）。しかし、現時点では複雑な 3 次元構造を有する臓器の再構築は技術的なハードルが非常に高く、臨床開発は停滞している。例えば iPS 細胞の作出成功に匹敵するような、ノーベル賞級の大発見がいくつか成し遂げられた先に、“組織・臓器”モダリティが成立するものと考えられる。

③疾患別の主な治療モダリティの現状と将来予測（2020 年～2030 年）（図２－９）

疾患別の主要な治療モダリティについて、現状と 2030 年の予測を図２－９に示す。現在は、様々な疾患における対症療法は比較的充実しているが、根治療法は殆ど見られない。2030 年には、対症療法が更に進展し様々な疾患を制御可能になるだけでなく、根治治療法も続々と登場すると見込まれる。『デザイナー細胞』は、がん（血液がん／固形がん）や自己免疫疾患を中心に、一部の変性疾患（神経、臓器）や感染症、生活習慣病などにおける根治治療法として次々と確立すると見込まれる。また、様々な疾患の発症プロセスと深く関係する老化や炎症などを、『デザイナー細胞』で強力に制御することができれば、疾患の予防法としても成立しうる。なお、図２－９には明記していないが、複数の治療モダリティを併用することで治療効果を最大化する方向性も重要である。

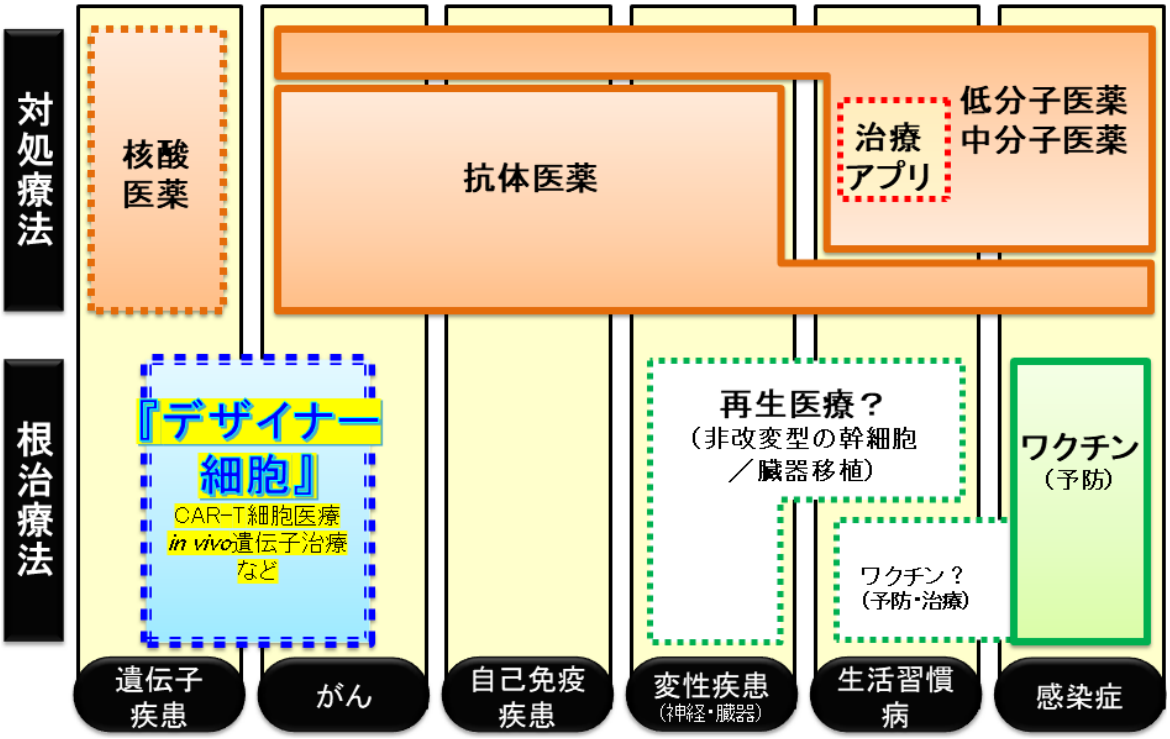


図２－９　2020 年（上図）および 2030 年（下図）の疾患別の主な治療モダリティのイメージ
2030 年には『デザイナー細胞』をはじめとして、根治療法が次々と確立する

④“細胞”モダリティ市場の将来予測（2020 年～2025 年～2030 年）（図２－１０）

“細胞”モダリティ（遺伝子治療含む）として、欧米では 30～40 種類の製品が承認され、わが国では 7 種類の製品が承認され、市場に流通している。主な製品の直近の売上高の推移と将来予測を、図２－１０に示す。

『デザイナー細胞』に関して、2017 年に CAR-T の 2 製品が登場し、市場規模を急拡大させている。これら 2 製品、および臨床試験の後期段階にある有望な改良型 CAR-T のシーズを含めた市場規模は 2025 年：3.3B＄→2030 年：11B＄に拡大するとの予測も見受けられる[23]。CAR-T に限定せず、TCR-T を含めた全ての改変 T 細胞療法も含めた市場規模は 2025 年：6.4B＄→2030 年：26B＄に拡大するとの予測も見受けられる[24]。現状、臨床開発が先行しているのが T 細胞であるものの、T 細胞以外の細胞についても基礎研究～早期臨床段階で様々なデザインの試行錯誤が始まっており、上記予測を上回る大きな展開が今後起こる可能性は高いと考えられる。

また、*in vivo* 遺伝子治療は、生体内の細胞を改変し治療するアプローチであり、将来的に CAR-T などの改変細胞を、*in vivo* 遺伝子治療によって生体内で現地創製する試みが広がる可能性が高い。従って、*in vivo* 遺伝子治療は『デザイナー細胞』の枠組みに含めて考える。*in vivo* 遺伝子治療の市場規模は、2024 年に 5,000 億～1 兆円、2029 年に 3 兆円に拡大するとの予測も見受けられる[25]。

図２－１０に示す通り、『デザイナー細胞』は将来的に極めて巨大な市場を形成するポテンシャルを有していると言え、わが国が『デザイナー細胞』の研究開発に今から取り組むことで存在感を発揮することができれば、新たな治療技術の創出、そして産業競争力強化の観点から大きな意味を持つ。

[23] Roots Analysis 社「Global T-Cell (CAR-T, TCR, and TIL) Therapy Market (4th Edition), 2019 – 2030」
[24] Roots Analysis 社「Global T-Cell (CAR-T, TCR, and TIL) Therapy Market (4th Edition), 2019 – 2030」
[25] ㈱BB ブリッジ「2020 年版　世界の遺伝子治療・ウイルス療法の現状と将来展望」（2019 年 9 月 25 日刊行）

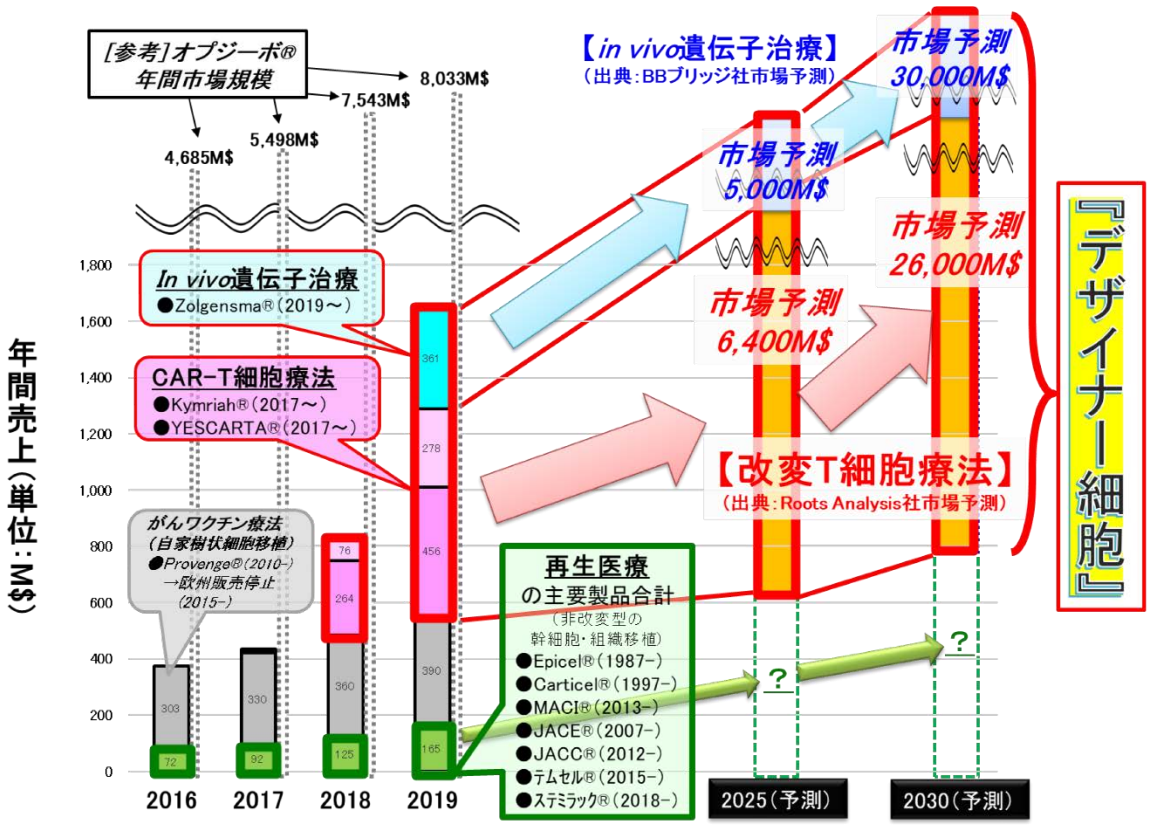


図２－１０　主要な“細胞”モダリティ製品の市場予測（遺伝子治療含む）
改変Ｔ細胞療法や *in vivo* 遺伝子治療などをはじめとした『デザイナー細胞』は、
“分子”モダリティに並び立つ巨大市場を形成すると見込まれる。
なお、将来の市場規模は推計値である点に注意。

【６】COVID-19 を含む新興・再興感染症対策における『デザイナー細胞』の位置付け

2020 年に入り、世界中へ急激に拡大した COVID-19 は、世界の経済を大きく揺るがし、また人々が日々の生活様式すら変えざるを得ないほどの猛威を奮っている。COVID-19 が今後どの程度の人的被害と、経済損失をもたらすかの見通しは立たず、一刻も早く COVID-19 を収束させることが世界共通の最重要課題となっている。

①新興・再興感染症対策の現状（概観）（図２－１１）

図２－１１に示す通り、一般に新興・再興感染症は、公衆衛生的アプローチと医療技術（予防・診断・治療法）の開発および普及・展開が両輪となって進むことではじめて克服可能となる。医療技術開発において、まずは伝統的に取り組まれてきた低分子医薬やワクチンなどの開発が重要である。しかし、それらだけでは新興・再興感染症の全てを十分に予防・治療できない可能性もある。

「２－１【１】」［本文４頁～］で述べた通り、近年、次々と新しいタイプの治療モダリティが登場しており、疾患に対する治療アプローチの選択肢が大きく拡大している。例えば、HIV には治療薬が存在するが、生涯に亘って高い服薬率を要求され、また副作用の問題も見られる。HIV の根治治療を目指し、HIV と免疫細胞の感染・相互作用に着目し、免疫細胞に人工改変を

施した『デザイナー細胞』の臨床開発が海外で進められており、注目を集めている[26,27]。本戦略プロポーザルの推進により、『デザイナー細胞』という新たな治療選択肢を人類が手にすることで、新興・再興感染症に対する医療技術面での対策を大きく強化することが可能である。

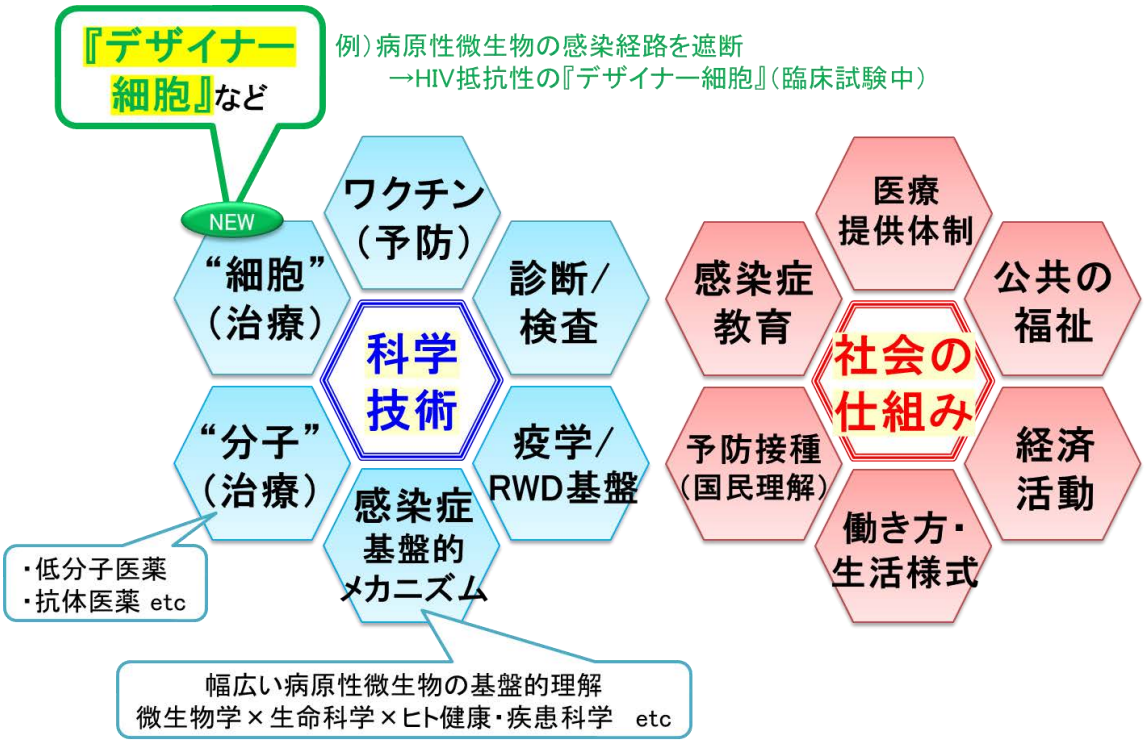


図２－１１　新興・再興感染症（COVID-19 含む）への対策における『デザイナー細胞』の位置付け
感染症対策は、「科学技術」と「社会の仕組み」の両面から取り組むことで実現する。
「科学技術」面において、新たな治療選択肢として『デザイナー細胞』の臨床開発が進んでいる。

②ＣＯＶＩＤ-１９に対する治療法開発の現状～多様な予防・治療モダリティによるチャレンジ～（図２－１２）

現在、COVID-19 に対して実施されている臨床試験および上市済みの製品について、治療モダリティ別に代表的なものを図２－１２に示す。COVID-19 拡大の早い段階から、既存薬のドラッグリポジショニングが迅速に開始された。その後、低分子医薬、タンパク医薬、抗体医薬、ワクチン、などの“分子”モダリティの新規予防モダリティや治療モダリティの開発が世界中で活発に進められている。2021 年 1 月時点で、海外の一定数の人々が mRNA ワクチンを接種し注目を集めているが、mRNA ワクチンについても、COVID-19 以前は、一部のウイルス感染症（エボラなど）やがんに対して試行錯誤が続けられ研究段階のモダリティであったが COVID-19 において臨床試験が成功し、世界中で使用され始めている。

一方、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞治療（他家）[28]や MSC（間葉系幹細胞）移植治療などの臨床試験が開始されるなど、“細胞”モダリティの新薬開発も始まっている。ただし、国内外で科学的エビデンスの低い幹細胞移植が COVID-19 に対しても数多く実施されており、臨床試験

[26] Ravindra KG, et al. “HIV-1 Remission Following CCR5Δ32/Δ32 Haematopoietic Stem-Cell Transplantation.”, Nature, 2019, 568(7751):244-248.
[27] Lei X, et al. “CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient With HIV and Acute Lymphocytic Leukemia.”, The New England Journal of Medicine, 2019, 26;381(13):1240-1247.
[28] ClinicalTrials.gov　番号「NCT04401410」（https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401410、2020 年 6 月 29 日アクセス）

を経た科学的エビデンスに基づく細胞治療の重要性について、関連学会が声明を発表するに至っている。“細胞”モダリティの評価がまだ定まっていない新興モダリティであるが故の問題であり、過度な期待感ばかりが先行しないような、注意深い研究開発が重要である。

なお、従前の確立したモダリティに限定せず、インフルエンザウイルスを対象としたものであるが、合成ファージを用い細胞へのウイルス感染阻害を目指す、新たな治療コンセプトの研究開発が報告されている[29]。ファージ治療が、ウイルス性感染症（COVID-19 含む）に対する新たな治療コンセプトとなる可能性もあり、中長期的な視点での取り組みが期待される。

多様なモダリティ開発を同時並行で迅速に推進することで、当該感染症による健康被害、さらには経済上の損失を最小限に抑えることが可能となる。COVID-19 の治療において“細胞”モダリティがインパクトを発揮するかどうかは、今後の研究開発の進捗次第である。

2021年2月時点

	モダリティ	製品名・開発内容・開発元
治療モダリティ	①低分子医薬	ファビピラビル[アビガン](富士フィルム・富山化学)、レムデシビル(米:Gilead社)、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル、など
	②抗体医薬	トシリズマブ[アクテムラ](中外製薬)、VIR-7831／VIR-7832(米:Vir社・GSK社)、など
	③タンパク医薬	免疫グロブリン製剤(武田薬品・欧米9社)、IFNβ-1aなど
	④核酸医薬	VIR-2703[ALN-COV](米:Vir社・Alnylam社、siRNA医薬)など
	⑤“細胞”医療	ALVR109(米:AlloVir社・Baylor医科大、ウイルス特異的T細胞治療)、 *iPS由来汎用性キラーT細胞治療*(藤田医大＆リバーセル社)、 *MSC移植・免疫抑制治療*(ロート製薬、豪:Mesoblast社、ほか)など
	⑥“微生物”医療	*(研究段階:インフルエンザウイルスの細胞への感染を人工合成ファージで阻害)*
予防モダリティ	⑦mRNAワクチン	mRNA-1237(米:Moderna社)、COMIRNATY(米:Pfizer社＆独:BioNTech社)など
	⑧DNAワクチン	INO-4800(米:Inovio社)、AG0301-COVID19(アンジェス・阪大)など
	⑨組換えワクチン	NVX-CoV2373(米:Novavax社)など、S-268019(塩野義製薬)
	⑩ウイルスベクターワクチン	AZD1222(英:AZ社・Oxford大)、Ad5-nCoV(中:Cansino Biologics社)、JNJ-78436735(米:J&J社)など
	⑪不活化ワクチン	CoronaVac(中:Sinovac社)、不活化ワクチン(中:中国医薬集団)など

図２－１２　COVID-19 に対する治療法開発の現状（2021 年 2 月時点）
COVID-19（SARS-CoV-2）の様々なメカニズムに着目し、
多様な治療・予防モダリティの開発が世界中で活発に推進中

２－２．わが国の強み

現在、世界各国は『デザイナー細胞』の研究開発においてスタートラインに立った段階にあり、雌雄は決していない。わが国には、本項で示す 3 つの大きな強みがあることから、本戦略プロポーザルを推進することで、世界をリードする成果（論文および臨床シーズ／製品）の創出が見込まれる。

[29] Daniel Lauster, et al. “Phage capsid nanoparticles with defined ligand arrangement block influenza virus entry.”, *Nature Nanotechnology*, 2020, 15(5):373-379.

【１】再生医療への巨額の研究開発投資を通じた知見・技術の蓄積（図２－１３）

わが国では、文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト（2003 年～2007 年）」を皮切りに、再生医療に対する研究開発投資が開始された。そして、2007 年の iPS 細胞作出成功という歴史的な快挙を受けて、iPS 細胞を軸とした再生医療の実現が最重要テーマとして位置付けられ、巨額の研究開発投資がなされた。2013 年 1 月には、「今後 10 年間で 1,100 億円の重点投資を行う」と文部科学大臣が表明し、既にそれを上回るペースでの研究開発投資が続けられている。日米の医学・医療研究分野に対する政府系の研究開発投資を紐解くと、直近数年間で、米国は総額の 3%程度、日本は総額の 10%以上を再生医療へと投資しており、わが国は再生医療を国家戦略として特に重要視していると言える。

わが国は、再生医療研究の一環として、3 次元組織工学などの“組織・臓器”モダリティを目指した研究開発だけでなく、“細胞”モダリティに関する様々な研究開発も推進されてきた。例えば、幹細胞の分化・誘導・維持について世界をリードする膨大な知見が蓄積されており、ダイレクトリプログラミングなどの野心的な研究も見られる。また、細胞の評価・選別技術、大量培養技術、ゲノム改変関連技術（ゲノム編集など）、ヒトに近い実験・評価系であるヒトオルガノイド構築技術などにおいて、多くの研究成果が見られる。これらは全て、『デザイナー細胞』の研究開発を推進する上で、わが国の大きな強みとなる。

なお、欧米では ES 細胞、iPS 細胞、組織幹細胞、間葉系幹細胞（MSC）、造血幹細胞など、様々な幹細胞の特徴を踏まえた上でバランスの良い研究開発が進められてきた。わが国では、iPS 細胞を中心とした研究開発が進められたため、これまでに蓄積された知見と技術は、主に iPS 細胞を研究対象として得られた成果である。しかし、それら成果の多くは、iPS 細胞に限定せず様々な細胞種へ展開可能である。

以上で述べた、再生医療研究に対する巨額の予算配分を通じて構築された、“細胞”モダリティの技術・知的基盤は『デザイナー細胞』研究開発戦略の推進における、わが国の大きな強みとなる（[コラム（３）]）。

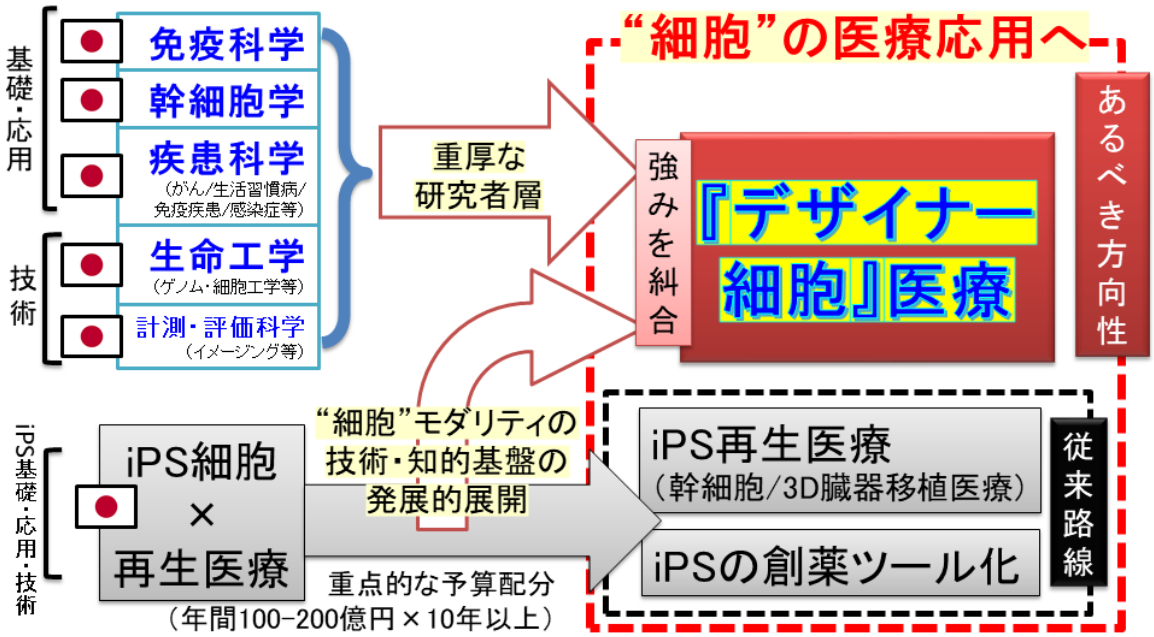
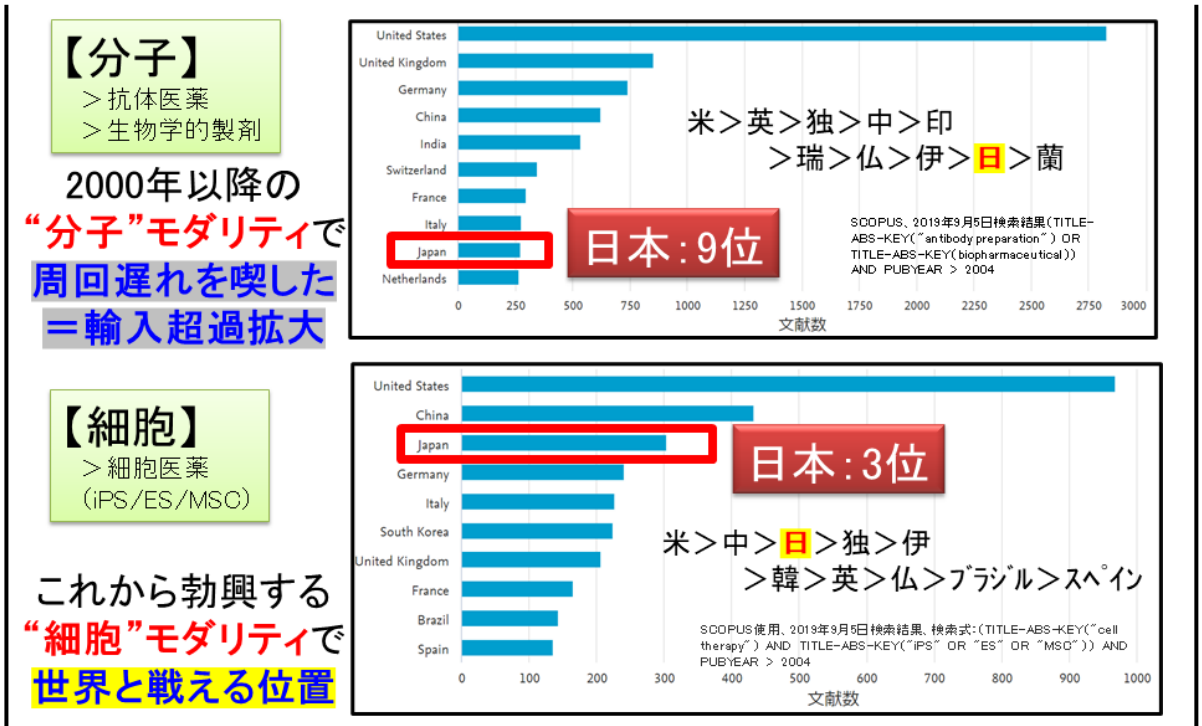


図２－１３　わが国の強み（再生医療重点化施策による蓄積、研究者層の存在）
“デザイナー細胞”は、免疫科学などの日本の強み（研究成果＆研究者層）を発揮可能で、
かつわが国が重点投資を続けてきた再生医療研究（iPS 細胞重点化）の蓄積を
発展的に展開可能なテーマであり、世界を先導できる

[コラム（３）]“分子”モダリティと“細胞”モダリティの論文動向（図Ｃ－２）

再生医療に対し、わが国が早い時期から重点的な研究開発投資を実施してきた結果は、論文動向にも如実に現れている。“分子”モダリティのうち、過去 20 年間に亘って医薬品市場で急成長し、巨大な存在感を示し続けている抗体医薬について、わが国の累積論文数は９位と低迷している。このことは、わが国が世界の抗体医薬市場で存在感を示せていない現状につながっている。一方、iPS 細胞や ES 細胞、MSC の医療応用に関するわが国の累積論文数は、米中に次ぐ第 3 位と健闘している。これからの“細胞”モダリティの時代、特に『デザイナー細胞』の研究開発において、わが国が世界の先頭集団で戦える位置にあると言える。



図Ｃ－２　“分子”モダリティと“細胞”モダリティの論文動向

2000 年以降、わが国は再生医療研究を重点的に推進した結果、
“細胞”モダリティ開発に関する論文数は世界トップレベル。
『デザイナー細胞』研究開発の推進における強みとなる。

【２】関連する基礎～応用研究における、重厚な研究者層の存在

様々な基礎研究領域で見出された尖ったアイデアを結集し、最先端技術を駆使して作り込み、迅速に臨床開発を進めることで、インパクトの大きな『デザイナー細胞』の創出が可能となる。わが国には、『デザイナー細胞』の研究開発の担い手となる、世界トップレベルの研究者層が存在する。本項では、(A) 基礎研究、(B) 技術開発、(C) 臨床開発を担う研究者層の動向を述べる。

（Ａ）基礎研究を担う世界トップレベルの研究者層の存在

『デザイナー細胞』のアイデア探索・融合において、わが国が再生医療への重点投資を通じて支援してきた基礎研究領域を含む、幅広い基礎研究領域が重要な位置付けとなる。例えば、免疫科学、幹細胞学、疾患科学をはじめとして、わが国の研究者層は世界トップレベルである。わが国の基礎研究領域の強みを顕著に示す事例として、ライフサイエンス研究における歴史的な大発見と『デザイナー細胞』との関係を次に示す。

１）iPS 細胞（山中伸弥氏）

わが国の再生医療重点化の契機ともなった iPS 細胞について、『デザイナー細胞』の細胞リソースとして活用しようとする機運が世界中で高まりつつある。例えば、iPS 由来の免疫細胞をベースとした CAR-T の臨床開発が、国内外で進行中である。

２）免疫チェックポイント分子：ＰＤ－１（本庶佑氏）

抗 PD-1 抗体（オプジーボ）が、抗体医薬として大成功を収めたことは記憶に新しいが、『デザイナー細胞』においても免疫チェックポイント分子を絡めたデザインが

試行錯誤されており、臨床開発も進行中である。

３）制御性Ｔ細胞（Treg）（坂口志文氏）

現在、キラーT 細胞をベースとした CAR-T が上市され、巨大な存在感を示している。制御性 T 細胞は、『デザイナー細胞』の新たなベース細胞として注目を集めている。例えば、制御性 T 細胞の標的特異性を高めた CAR-Treg の臨床開発が海外で進行中である。

４）アポトーシス現象（長田重一氏）

『デザイナー細胞』に搭載する新機能として、アポトーシス系のメカニズムが注目されている。例えば、治療標的細胞に対するアポトーシス誘導、投与後に不要となった『デザイナー細胞』へのアポトーシス誘導などのデザインが試行錯誤されている。

これらの事例は、わが国の研究者が成し遂げた歴史的な基礎研究の成果が、『デザイナー細胞』の創製において重要な位置付けにあることを明確に示している。また、これらの事例は特定の医療技術開発を志向して到達した成果でなく、自由な基礎研究を深めていくことで得られた成果である。近年、わが国の公的資金によるトップダウン型のファンディングでは、医療技術としての確立に向けた明確なマイルストーンが描ける研究を採択する傾向が強まっている。しかし、自由な発想に基づく基礎基盤的研究を志向する研究者層が今でも多く存在し、限られた研究費で優れた成果を産み出し続けている。公的資金によるトップダウン型のファンディングにおいて、そのような研究者層に再びスポットライトをあてることで、上述の１）～４）に匹敵する研究成果を生み出す可能性がある。そのような研究成果を展開することで、オリジナリティの高い『デザイナー細胞』の創製が加速する。

（Ｂ）技術開発を担う世界トップレベルの研究者層の存在

『デザイナー細胞』のアイデア探索や具現化、評価のカギを握る技術において、わが国には強みを有する研究者層が存在する。例えば、ゲノム編集技術、遺伝子導入技術などのゲノム操作関連技術において、わが国には世界が注目する独自技術を有する研究者が多く存在する。また、イメージング技術は産学共に歴史的に強く、研究者層は厚い。ヒト *in vitro*/*in vivo* 研究・評価技術として存在感が急速に高まっているヒトオルガノイド技術において、わが国の若手研究者が多くの組織・臓器において先駆的な役割を担い、現在も世界を大きくリードしている研究成果を挙げ続けている。世界を先導する技術群を創出し続ける研究者層の存在は、『デザイナー細胞』研究開発戦略を推進する上で、わが国の大きな強みである。

（Ｃ）臨床開発を担う経験豊富な研究者層の存在

『デザイナー細胞』シーズの臨床開発を推進可能な研究者層がわが国には存在する。“分子”モダリティに関する臨床研究や臨床試験を実施した経験を有する研究者が多く存在する。また、遺伝子治療の経験や、再生医療研究の一環で幹細胞移植の経験を有する研究者なども、着実に増加している。それら研究者が、『デザイナー細胞』のアイデアを有する基礎研究者と連携し、臨床も含めた研究開発を推進することで、『デザイナー細胞』が洗練され“細胞”モダリティとして続々と成立する。これら『デザイナー細胞』の応用研究、

臨床開発の担い手となる研究者層の存在は、わが国の大きな強みである。

【３】再生医療関連の先進的な法規制の存在

iPS 細胞の研究成果を速やかに再生医療の実現へつなげるための取り組みの 1 つとして、世界に先駆けて導入された、臨床開発における先進的な法規制が、わが国の強みとなる。

1990 年、ICH（医薬品規制調和国際会議）において、医療技術開発の国際ルールが大きく変更された。わが国はその対応に遅れを取ってしまったことが、医療技術開発で欧米のメガファーマの後塵を拝し続け、現在に至る医薬品産業低迷の分岐点の 1 つとなった。そのような中、2013 年にわが国で策定された次の 3 つの法規制は、わが国が医療技術開発のルール作りで世界をリードできた数少ない事例である。なお、例えば米国は、わが国の先進的な法規制を参考としつつ、2017 年に「Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation（RMAT）」を整備している。

１）「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（2013 年 4 月 26 日、通称：再生医療推進法）

２）「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（2013 年 11 月 27 日、通称：再生医療等安全性確保法）・・・細胞を使った治療のリスクの高さに応じて規制を設定

３）「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（2013 年 11 月 27 日、通称：薬機法）・・・旧薬事法を改正し「再生医療等製品」を新たに定義、「条件及び期限付承認制度」を新設

低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティと比較すると、“細胞”モダリティには未知のファクターが多く、リスクは非常に高い。しかし、わが国の産業界では、国内外のベンチャーなどを買収し、果敢に臨床開発シーズを取り込もうとする事例が散見される。本戦略プロポーザルの推進を通じ、アカデミアが『デザイナー細胞』を創製し、“細胞”モダリティとして洗練させる際、わが国の産業界がシーズをスムーズに受けとめやすい環境となっている。その背景にはこれら先進的な法規制の存在が大きいと考えられる。

２－３．適時性

【１】わが国の国家戦略の転換（“再生医療”から“再生・細胞医療・遺伝子治療”へ）

①AMED 第２期中期計画（2020～2024）の枠組み（図２－１４）

AMED が 2020 年度から開始した第２期中期計画において、予算の枠組みを大きく変えた。第 1 期は治療モダリティと重要疾患が混在した枠組みであったが、2020 年度からは治療モダリティを前面に出した枠組みとなっている。本戦略プロポーザルとの関係では、第 1 期では「④再生医療」として予算枠が整理されていたものが、第 2 期では「③再生・細胞医療・遺伝子治療」と変更された点が重要である。『デザイナー細胞』は、「③再生・細胞医療・遺伝子治療」の向かうべき方向性であると考えられ、本戦略プロポーザルの推進は時宜に適ったものである。

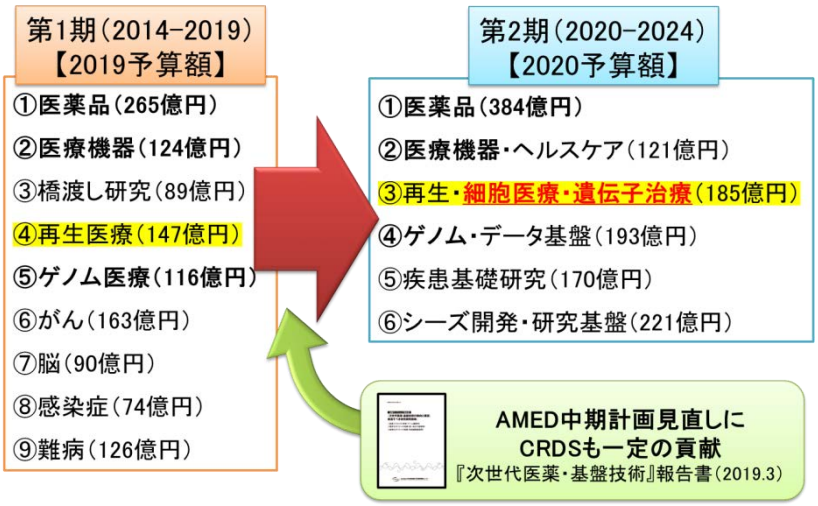


図２－１４　AMED の新旧中期計画の比較
「再生医療」枠が「再生・細胞医療・遺伝子治療」枠へと変更された

②再生医療と『デザイナー細胞』の関係（図２－１５）

これまで取り組まれてきた再生医療と、これから大きな潮流になると見込まれる『デザイナー細胞』の関係を図２－１５に示す。

再生医療と『デザイナー細胞』は、いずれも“細胞”モダリティに該当するが、方向性は異なる。前者は、幹細胞による再生効果を目指した幹細胞補充療法と言える。後者は、細胞に治療機能を新たに搭載することで疾患の原因制御を目指した、“分子”モダリティに近い設計思想の細胞治療である。

再生医療について、国内外で様々な研究開発がなされてきた。しかし、圧倒的な治療効果を示し、かつ巨大市場の成立を予感させるような成功事例が登場せず、現在に至る。そのような中、2017 年の CAR-T 登場のインパクトは非常に大きい。細胞の本来の機能に頼るだけでは十分な治療効果を発揮できず、新機能をデザインし細胞に人工的に導入した『デザイナー細胞』が、これからの“細胞”モダリティの大きな潮流になると言える。

なお、再生のメカニズムを解明し、治療標的となる分子や細胞などを同定することができれば、『デザイナー細胞』を用いた再生医療も将来的には有りうる。ただし、CAR-T はがん細胞殺傷という比較的シンプルなコンセプトであったが、再生現象については治療標的とすべき細胞・分子群などが殆ど明らかになっておいない。組織・臓器の適応・修復現象などの基盤的な理解を深めるところから始めねばならず、『デザイナー細胞』としての実現にはかなりの時間を要すると考えられる。

治療アプローチ ＼ ベース 細胞・微生物	細胞医療	細胞医療 遺伝子治療 遺伝子改変を伴わない細胞改変		
	改変無し	細胞機能修復 [正常遺伝子追加など] (ex vivo/ in vivo)	【新機能搭載・武装化】 (ex vivo)	(in vivo)
成体幹細胞 (MSC/造血幹/組織幹等)	◎MSC移植製品 (◎骨髄移植医療)	◎遺伝子治療製品 ・造血幹細胞などへの正常遺伝子導入	△研究段階 ・デザインMSC ・デザイン組織幹細胞	
多能性幹細胞 (iPS/ES細胞)	△研究段階 ・3D臓器構築 ・iPS/ES由来細胞移植	△研究段階 ・患者細胞iPS化＆修復＆移植(希少疾患)	△研究段階 ・iPS由来CAR-T ・iPS由来デザイン免疫細胞	△研究段階 ・ダイレクトリプログラミング
終末分化細胞 (↓の免疫細胞以外)	◎軟骨細胞製品 [参考例]皮膚シート製品(“組織”モダリティ)	◎遺伝子治療製品 ・運動ニューロンなどへの正常遺伝子導入	△研究段階 ・デザイン培養細胞(HEK293) ・デザイン表皮シート	
免疫細胞	◎樹状細胞ワクチン製品 △研究段階 ・養子免疫療法		◎CAR-T製品 △研究段階 ・デザイン免疫細胞(TCR-T/NK/NKT/Treg/γδT/Mφ等)	△研究段階 ・in vivo CAR-T ・in vivo『デザイナー細胞』
微生物(ファージ、細菌、ウイルス等)	△研究段階 ・microbiome治療 ・ファージ治療		◎腫瘍溶解ウイルス製品 △研究段階 ・デザイン細菌 ・合成ファージ	
細胞様ナノ構造体 (人工合成細胞、EV等)			△研究段階 ・人工合成細胞治療 ・デザインEV(エクソソーム)	

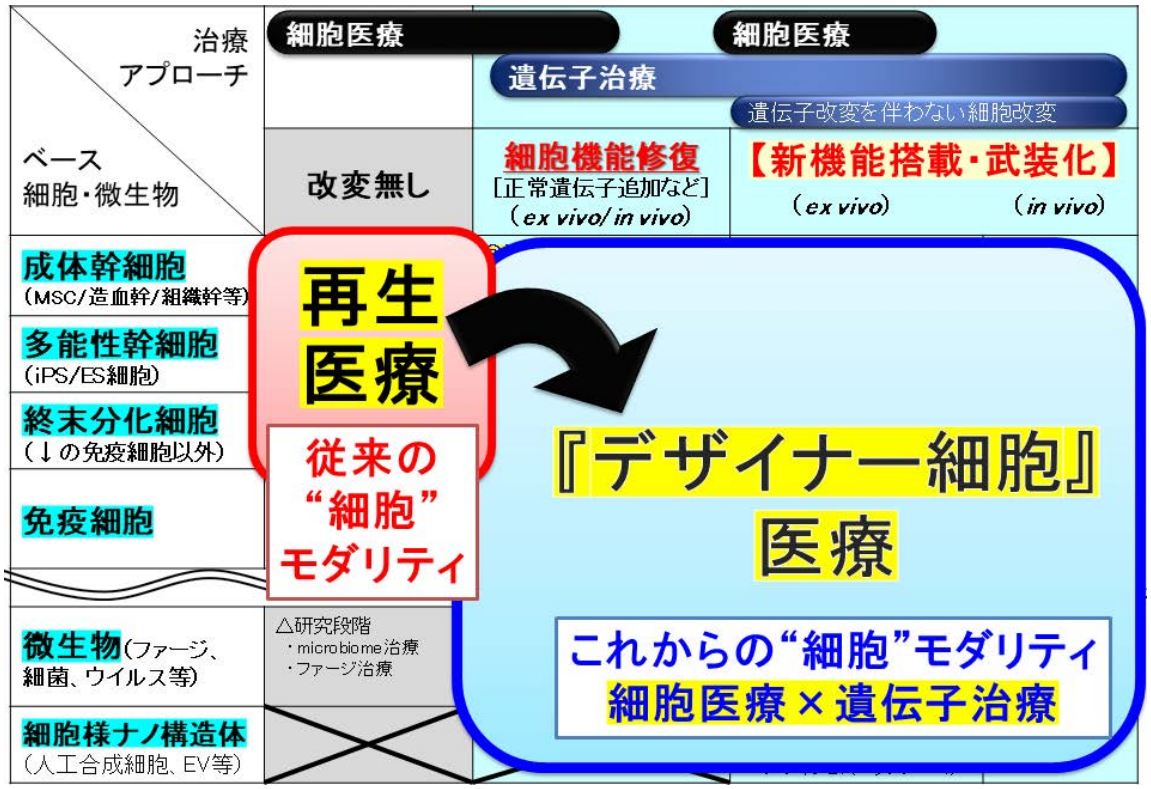


図２－１５　再生医療と『デザイナー細胞』の関係

【２】海外のファンディング動向の定量分析から見出された、研究開発潮流の転換（再生医療から『デザイナー細胞』医療へ）（図２－１６、図２－１７、調査方法および分析結果の詳細は付録２参照）

ファンディング動向の詳細な解析により、研究開発潮流の変遷を把握し、今後の展開をある程度予測することができる。本項では、長年に亘って世界最大規模のファンディングをライフサイエンス・健康医療研究に対して実施し続けている米国における、「再生医療、細胞医療、遺伝子治療」に関する NIH および CIRM の採択研究課題、合計約 12,000 課題を対象に、研究内容を１件ずつ目視で確認し、分析した結果を示す。シンプルなキーワード検索ではノイズが非常に多いことが見出されたことから、調査に時間を要するものの、1 件ずつ精査し、内容の把握とタグ付けなどを行なった上で、分析を実施した。本項ではその概観のみ示し、より詳細な分析結果は付録２に掲載する。なお、英国・欧州・中国・日本におけるファンディング関連施策の概観は付録３に掲載する。

当該ファンディング調査では、付録２の図Ａ２－２に示す通り、100 種類を越える分類項目を設定した。本項で述べる分析結果と深く関係する「再生医療」および「細胞医療・遺伝子治療」については、主に次の分類項目で内容を振り分けた。なお、本戦略プロポーザルは“細胞”モダリティのあるべき方向性を提言するものだが、当該ファンディング調査の過程で、特に再生医療に関連して“組織・臓器”モダリティ（3D 臓器の構築と移植など）のテーマも一定数見られたため、当該調査では“組織・臓器”モダリティも分析対象に加えた。

★「再生医療」（臓器・組織障害部位などに幹細胞（シート状組織含む）を移植し機能再生を目指す医療）
　→幹細胞移植をベースとした医療（臓器・組織再生（生着、機能）、ほか）
　→バイオマテリアルをベースとした医療（再生誘導材料、ほか）
　→組織・臓器移植をベースとした医療（2D／3D 組織・臓器移植、ほか）

★「細胞医療・遺伝子治療」（＝『デザイナー細胞』、*ex vivo* 遺伝子治療、*in vivo* 遺伝子治療など）
　→*ex vivo* 遺伝子治療（正常遺伝子導入、新機能搭載：CAR／TCR／治療因子分泌／感染抵抗性／ユニバーサル、ほか）
　→*in vivo* 遺伝子治療（正常遺伝子導入、新機能搭載：治療因子分泌、ほか）
　→免疫細胞移植治療（疾患・病因制御、免疫寛容誘導、ほか）

米国において、「再生医療、細胞医療、遺伝子治療」に対するファンディングを活発に実施している機関は NIH と CIRM であり、本調査ではそれら 2 つの機関に着目した。分析の結果、NIH と CIRM は、「再生医療」から、「細胞医療・遺伝子治療」（≒『デザイナー細胞』医療）へと大きく舵を切っていた。また、短期的な研究開発（改良型 CAR-T など）および中長期的な研究開発（様々な細胞のデザイン）の両方の観点から、バランスの良いファンディングを実施していることが明らかになった。

①NIH 分析結果の概観

NIH はあらゆるライフサイエンス・健康医療研究に対する、世界最大のファンディング組織であり、再生・細胞医療・遺伝子治療においても例外ではない。FY2005、FY2012、FY2019

の３つの年次において推進された、約 11,000 課題、約 44 億＄のファンディング動向の分析結果の概観を図２－１６に示す。全課題の分析結果は後日改めて公開予定である（年間 50M＄未満の集計値を本項の分析結果に合算した場合も、本項で述べる分析結果の方向性は変わらない。あくまで、より精確な数値を把握しておくことを企図し、年間 50M＄未満の再集計を改めて実施中である。）。

「再生医療」は 2012 年に大きく増加したが、近年は大幅な減少傾向にある。一方、「細胞医療・遺伝子治療」は近年急増している。「細胞医療・遺伝子治療」の内訳をみると、遺伝性疾患における造血幹細胞の遺伝子改変治療などが FY2005 から一定の存在感を示し続けている。特に注目すべき点は、CAR-T に代表されるような、細胞に新機能を搭載し、医薬品のように細胞を作り込んで製剤化し治療を目指す方向性であり、近年急激に増加し、最も大きな存在感を示している。

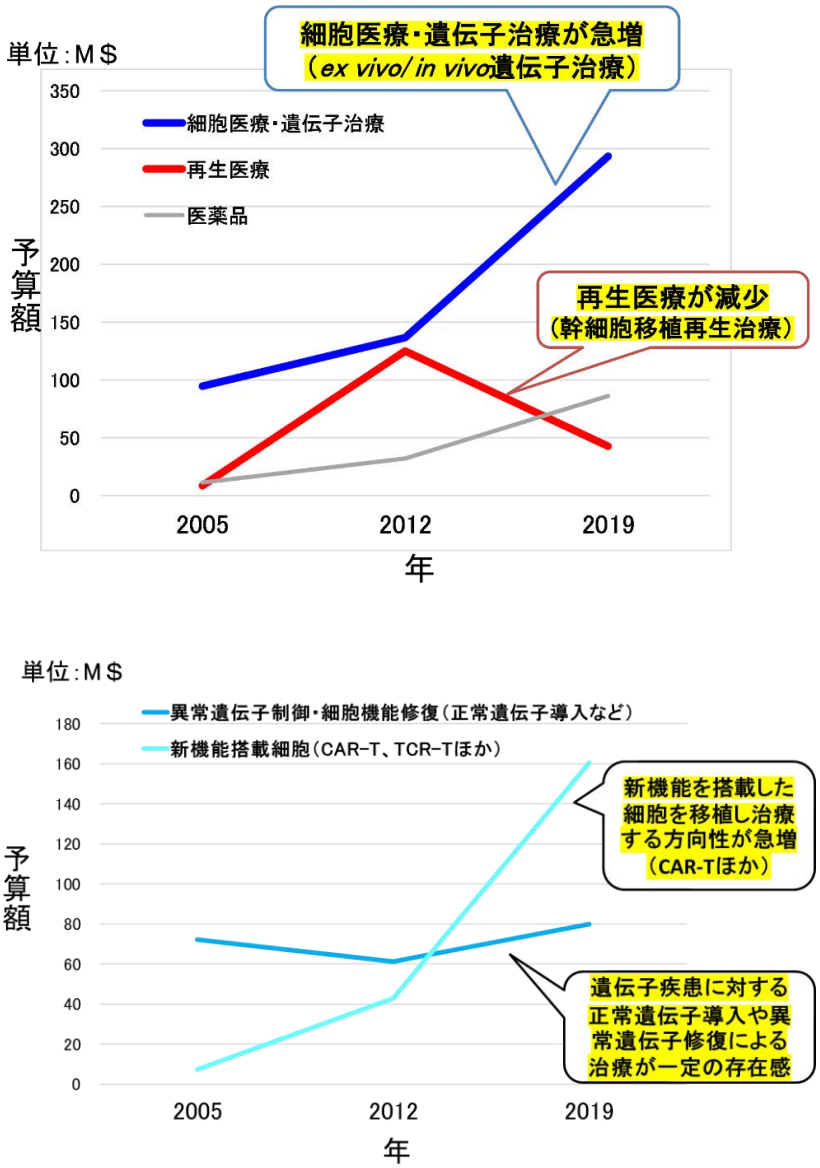


図２－１６　NIH におけるファンディングの概観
上図：モダリティ別内訳（「細胞医療・遺伝子治療」「再生医療」「医薬品」）
下図：「細胞医療・遺伝子治療」の内訳

②CIRM 分析結果の概観

CIRM は、2005 年にカルフォルニア州政府が設立した、再生医療研究などを支援するファンディング機関である。設立から現在までの約 15 年間に、約 1,100 課題に対し、総額 3,000 億円規模のファンディングを実施している。分析結果の概観を図２－１７に示す。

CIRM も NIH とほぼ同じ傾向が見られた。「再生医療」に対するファンディングは、2010 年代前半をピークに減少傾向にあり、代わりに「細胞医療・遺伝子治療」に対するファンディングが大幅に増加している。「細胞医療・遺伝子治療」の内容も NIH とほぼ同様であった。

上述の NIH と異なり、CIRM は再生医療の実現を大きな目標として掲げている組織であるにもかかわらず、ファンディング対象が「細胞医療・遺伝子治療」へと大きく様変わりしている点は、再生医療という考え方が大きな転換点に来ていることを示しているとも言える。わが国の再生医療に関する巨大プロジェクト群の今後の方向性を考える上でも、参考になると考えられる。

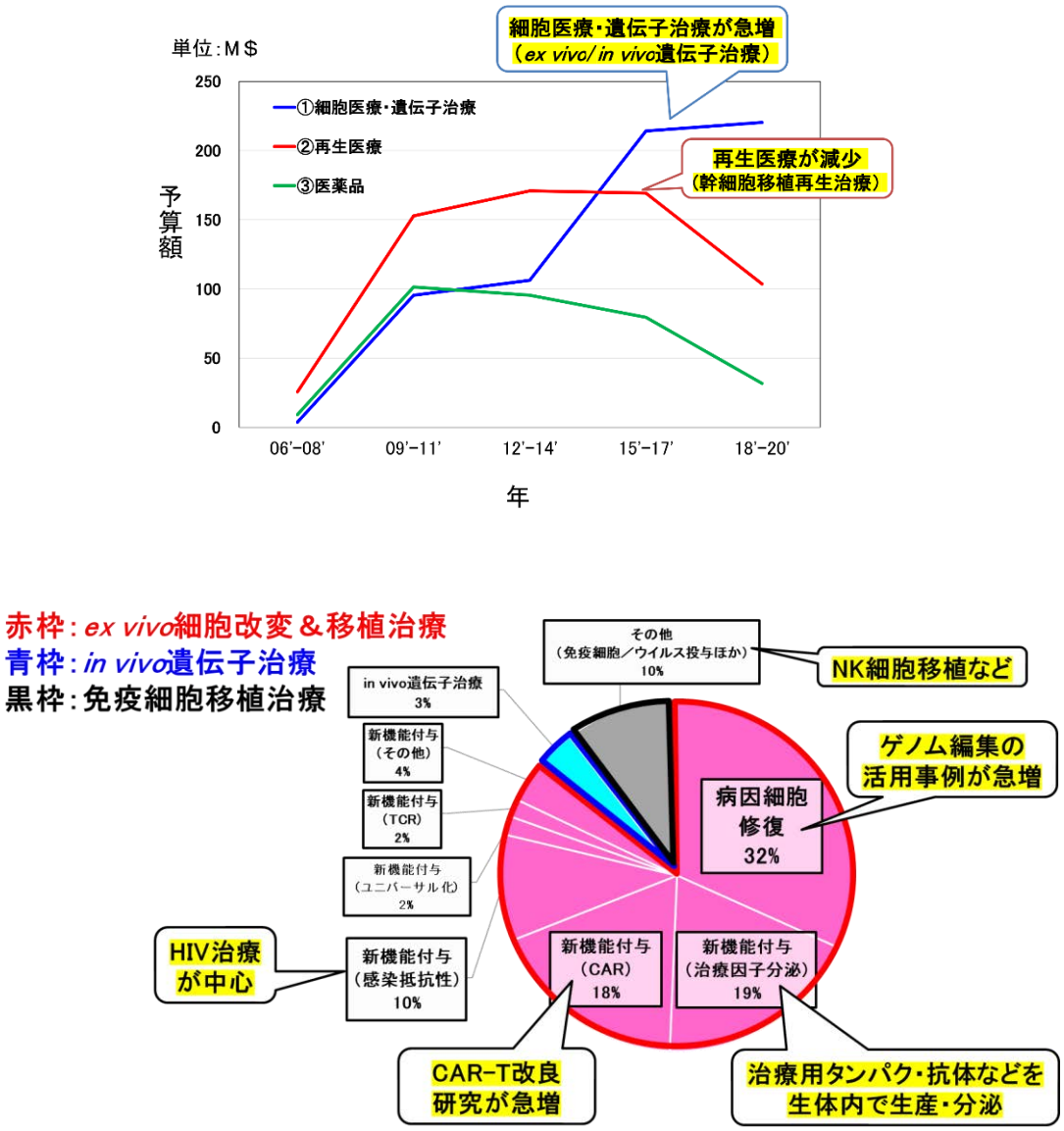


図２－１７　CIRM におけるファンディングの概観
上図：モダリティ別内訳（「細胞医療・遺伝子治療」「再生医療」「医薬品」）
下図：「細胞医療・遺伝子治療」の内訳

【３】“細胞”モダリティの臨床研究・臨床試験の定量分析から見出された、歴史と潮流（図２－１８、調査方法および分析結果の詳細は付録４参照）

約 37 万件の臨床試験（臨床研究）が登録されている、世界最大の臨床試験（臨床研究）データベースである「ClinicalTrials.gov」を用い、様々な細胞種における臨床試験（臨床研究）データを収集した。幅広いキーワードを設定した上で１件ずつ内容を精査したところ、20 世紀後半から現在に至るまで、5,379 件の臨床試験（臨床研究）が確認できた。それらを、細胞種および遺伝子治療の有無の観点から整理したものを図２－１８に示す。全体として“細胞”モダリティの臨床試験（臨床研究）が 2010 年代以降に活発になっており、中でも *ex vivo* 遺伝子治療或いは *in vivo* 遺伝子治療がなされた“細胞”モダリティ（≒『デザイナー細胞』）の存在感が非常に大きくなっていることが言える。

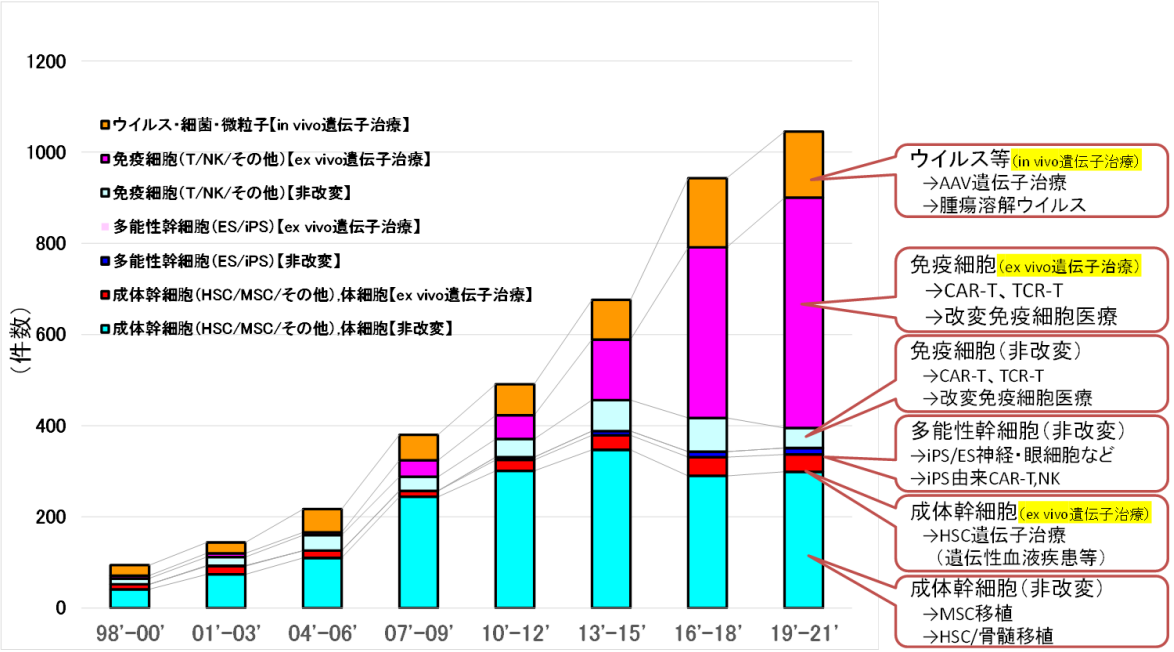


図２－１８　ClinicalTrials.gov：“細胞”モダリティの前臨床～臨床試験の細胞種別＆遺伝子治療の有無に着目した件数推移（1998-2021）

【４】トップダウン型のファンディングで推進する重要性

本戦略プロポーザルで述べる『デザイナー細胞』の研究開発戦略には、少額の研究費で推進可能な萌芽的な基礎研究（【柱①：基礎研究】の一部分）から、ある程度まとまった大きな研究費を必要とする応用～臨床研究（【柱①：基礎研究】の一部分および【柱②：基盤技術】【柱③：シーズ洗練】【柱④：評価＆実装】）の両方を含む。後者の段階にある研究はトップダウン型のファンディングで推進されるが、現時点で『デザイナー細胞』を明確に志向したプロジェクトが見られないため、新たにトップダウン型の研究プロジェクトの開始が重要である。一方、前者の段階にある研究は、本来であればボトムアップ型の研究費である科学研究費補助金（以降「科研費」と表記）で進められるべきものである。しかし、わが国の萌芽的な基礎研究を担うべき科研費の動向を見ると、『デザイナー細胞』を志向した研究テーマは少ない。今後、海外で『デザイナー細胞』に関する研究テーマが更に増加すると、国内の研究者が徐々に重要性を認識し、結果的に科研費

で推進される事例が少しずつ増加すると見込まれる。しかし、わが国の研究者コミュニティの緩やかな意識変革を待ち続ける間に、海外で『デザイナー細胞』に関する萌芽的な基礎研究が一気に進み、中核となるアイデアや技術を海外に掌握される可能性が高い。その結果、わが国が『デザイナー細胞』という新規治療モダリティにおいて周回遅れを喫してしまう。

従って、萌芽的な基礎研究および応用～臨床研究の両方について、トップダウン型のファンディングで重点的に推進することが重要である。

２－４．社会・経済的効果

【１】多様な疾患に対する治療法の確立

多様な治療モダリティの開発が加速することで、疾患に対して様々な治療アプローチが可能となり、より多くの疾患の効果的な治療が実現する（「２－１【１】①,②」［本文４頁～］）。特に、『デザイナー細胞』は、細胞・微生物などに新たな機能をデザインして疾患を制御しようとする治療アプローチであり、従前の低分子医薬や抗体医薬などとは大きく異なる。『デザイナー細胞』は、低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティでは十分に治療できなかった疾患に対し、画期的な治療法として成立する可能性が高い。アンメットメディカルニーズの大きな疾患群に対し、“分子”モダリティと“細胞”モダリティの両方のアプローチで治療法を模索する動きが一般化することで、多様な疾患に対する治療法の確立は大きく進展する。

【２】医療産業の競争力強化①　～日本発の“細胞”モダリティ～

20 世紀末、低分子医薬に続く新たな“分子”モダリティとして、抗体医薬の実現に向けた期待感が大きく高まり、欧米でチャレンジングな研究開発が活発に進められた。一方、わが国は従来型の低分子医薬に固執してしまい、抗体医薬の研究開発は周回遅れを喫したため、日本発のブロックバスターは少ない。その結果、図２－１９に示す通り、わが国は、2 兆円を超える大幅な輸入超過が続いている。

2030 年には、『デザイナー細胞』を中心とした“細胞”モダリティにおいて、新規ブロックバスターが続々と登場し、新たな巨大市場が形成されると見込まれる。現在、『デザイナー細胞』に関する研究開発が欧米や中国などで始まりつつある。わが国が『デザイナー細胞』という新たな潮流を傍観してしまうと、かつて抗体医薬で犯した過ちを繰り返し、今後さらなるスピードで巨大化を続ける医療産業[30]において、競争力、存在感がますます失われると考えられる。

「２－３」［本文３２頁～］で述べた通り、わが国は『デザイナー細胞』において様々な強みを有する。速やかに研究開発を開始することで、日本発の『デザイナー細胞』の創出が強く期待でき、“細胞”モダリティの巨大市場において、わが国が大きな存在感を発揮できる。

[30] 医薬品産業は高い成長率を示し続けており、あと2～3年で自動車産業を抜いて世界最大の産業になるとの見方もある

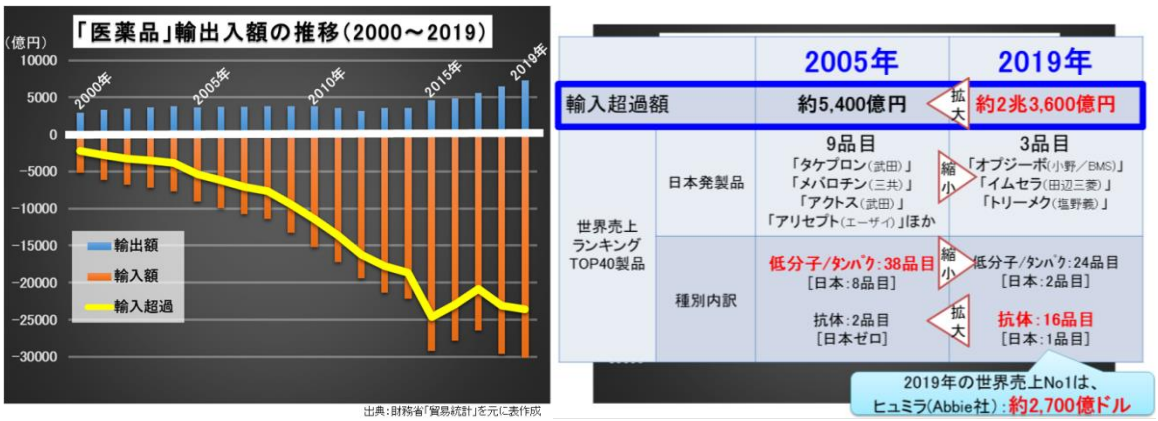


図２－１９　（左）医薬品輸出入額の推移、（右）医薬品輸入超過の背景

【３】医療産業の競争力強化②　～“分子”モダリティへのスピンアウト～（図２－２０）

“細胞”モダリティは、今後新たな巨大市場を形成すると見込まれる。一方で、低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティの市場がその煽りを受けて縮小することはなく、むしろ更なる巨大化を続けると考えられる（「２－１【５】④」［本文２４頁］）。医療産業を強化するためには、“分子”モダリティと、新たに勃興するであろう“細胞”モダリティの両方で存在感を発揮することが重要である。

『デザイナー細胞』は、疾患の発症・重症化・再発メカニズムを理解した上で、治療標的とする細胞や分子を同定し、それらを制御するように細胞・微生物などをデザインしたものである。従って、臨床開発に向けてデザインを洗練させていく過程で、「“細胞”モダリティではなく、低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティで、当該疾患を制御可能」とのコンセプトに到達するケースも大いにありうる。

難易度の高い“細胞”モダリティにチャレンジするからこそ、結果的に“分子”モダリティへとスピンアウトするケースが登場する可能性があると言える。本戦略プロポーザルの推進は、“細胞”モダリティに加え、“分子”モダリティの産業競争力の強化にも貢献する、「1 粒で 2 度美味しい」研究開発戦略とも言える。

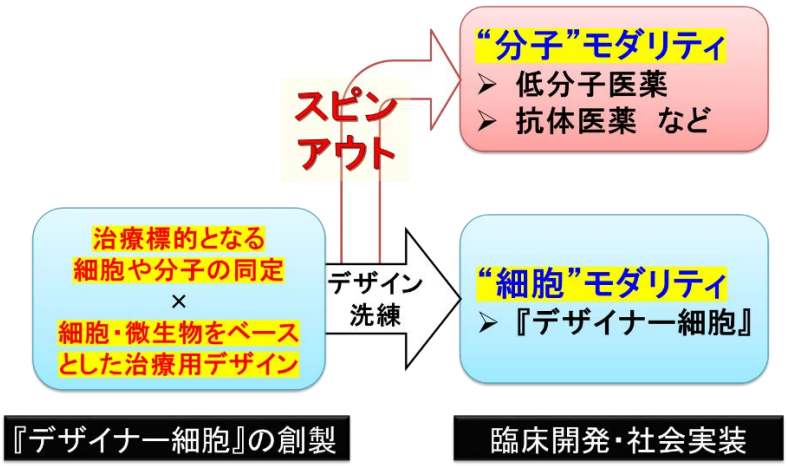


図２－２０　“分子”モダリティへのスピンアウト

２－５．科学技術上の効果

【１】多様な基礎研究分野の活性化

ライフサイエンス・臨床医学分野の多くの研究者が、様々なアプローチで細胞の性質を解き明かそうと研究を推進している。それら全ての研究が、大なり小なり『デザイナー細胞』のベースとして、重要な基盤的知見となる。幅広い基礎研究分野の活性化が重要である。

「２－２【２】」［本文３０頁～］で、わが国の研究者が成し遂げた世界的発見の数々を列挙し、それらが結果的に『デザイナー細胞』の重要な要素として世界で注目されていることを述べた。これら大発見は、免疫科学や幹細胞科学や分子・細胞生物学、疾患科学などの分野における気鋭の研究者が、自ら研究分野を切り拓くため、10 年、20 年と、地道な基礎研究を推進した結果である。そのような様々な分野で生み出された研究成果を融合することで、独創的な『デザイナー細胞』の創製が可能となる。しかし、過去の研究成果を活用するだけでは、すぐにアイデアは枯渇してしまう。中長期に亘って独創的な『デザイナー細胞』を次々と創製するため、関連する研究分野を融合した、地道な基礎研究の推進が“急がば廻れ”で重要である。その結果、わが国の多様な基礎研究分野も大きく活性化する。

【２】バイオテクノロジー分野の活性化

わが国のライフサイエンス研究では、新規分子・細胞の発見、或いは生命現象や疾患メカニズムの新発見などが特に重要視されてきた。一方、それら発見の原動力であり、発見を実用化可能な形へ洗練させる原動力ともなるバイオテクノロジーについては、あまり重要視されてこなかった。

例えば、CRISPR/Cas9 の開発の歴史を遡ると、細菌における防御システムとして CRISPR を発見したのは日本人研究者であったが、様々な研究開発で利用可能なバイオテクノロジーへと昇華させたのは米国の研究者であった。現在、研究者数は限定的であるが、わが国で優れたゲノム編集技術開発がなされている点は心強い。本戦略プロポーザルを推進することで、『デザイナー細胞』と関連するゲノム・染色体・細胞編集技術やデリバリー技術、評価・探索技術などが次々と登場し、わが国のバイオテクノロジー分野は大きく活性化する。

3．具体的な研究開発課題

3－1．定義：『デザイナー細胞』

『デザイナー細胞』の定義は次の通りである（※）。本項では、「①細胞や微生物など」「②デザイン（人工改変）」「③治療につながる機能強化/抑制/修復」の 3 点について具体的に述べる。

（※）定義・・・『デザイナー細胞』
「①細胞や微生物など」に対して、「②デザイン（人工改変）」を実施し、
「③治療につながる機能強化/抑制/修復」を施したもの
①：免疫細胞/幹細胞/実質・間質細胞/微生物（細菌、ファージ、ウイルスなど）/細胞様ナノ構造など
②：操作・編集・制御技術（ゲノム編集・遺伝子導入、非遺伝子改変（培養改変など）/評価・探索技術（イメージングなど）
③：がん（血液・固形）/自己免疫疾患/変性疾患（神経・臓器など）/感染症/生活習慣病、老化/炎症など

「①細胞や微生物など」

『デザイナー細胞』のベースとして、地球上に存在する全ての細胞・微生物、細胞様ナノ構造（人工合成細胞含む）などを想定する。中でも、既に“細胞”モダリティとして成立したもの、或いは長期的（15 年）には成立する可能性があるものは次の通りである。

A）免疫細胞：キラーT 細胞、NK 細胞、NKT 細胞、抑制性細胞（制御性 T 細胞、MSDC など）、γδT 細胞、ヘルパーT 細胞、メモリーT 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、臓器ローカル免疫細胞、自然リンパ球、好中球・好酸球など

B）幹細胞：iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞（MSC）、組織幹細胞、造血幹細胞など

C）実質・間質細胞：全身の組織・臓器を構成する細胞（神経、グリア、肝、膵、心、肺、腸など）

D）改変細胞株：幅広いライフサイエンス研究で使われている改変細胞株（HEK293 細胞など）

E）微生物：細菌、ファージ、ウイルス、真菌など

F）その他、多様な生物種の細胞：動物細胞、植物細胞、昆虫細胞、藻類、古細菌、寄生虫・原虫など[中長期的テーマ]

G）細胞様ナノ構造：人工合成細胞、人工合成微生物、EV（エクソソーム）など[中長期的テーマ]

A）～G）の様々な細胞・微生物は、固有の機能を有する。疾患の性質に応じて、『デザイナー細胞』のベースとして最適な細胞・微生物がそれぞれ存在すると考えられる。既に成功事例のある細胞タイプ（キラーT 細胞など）だけに固執せず、A）～G）に示す多種多様な細胞・微生物などを『デザイナー細胞』のベースとし、研究開発を推進することが重要である。

「②デザイン（人工改変）」

『デザイナー細胞』のアイデアを具現化し洗練するために必要な、デザイン技術（操作・編集技術および評価・探索技術）を想定する。操作・編集技術における近年の最大の技術革新が、2013

年に登場した CRISPR/Cas9 である。同技術の存在により、世界中のライフサイエンス研究者が気軽にゲノム改変を実施可能となり、『デザイナー細胞』の創製を担う潜在的な研究者層が飛躍的に拡大したと言える。ただし、ゲノム編集技術を医療へ実装するためには、効率や精度など、更なる技術改良が必須である。ゲノム改変のプラットフォームとして、*in vivo*/*ex vivo* 遺伝子導入技術（ウイルスベクター／非ウイルスベクター、人工染色体など）の重要性が大きく高まっている。また、ゲノム以外を改変することで『デザイナー細胞』を創製する方向性も重要である。例えば、培養法や各種刺激（光や熱など）、特定の分子群（化合物、タンパクなど）の投与によりエピゲノムや代謝を制御し、デザインを施すアプローチも考えられる。

これら操作・編集技術を用いて創製した『デザイナー細胞』の評価、および新規アイデアを探索するための技術として、イメージング技術、オミクス技術などの観察・計測・解析技術と、ヒトオルガノイドやヒト化動物などのヒト *in vitro*/*in vivo* 研究・評価技術なども重要である。

「③<u>治療</u>につながる<u>機能強化/抑制/修復</u>」

『デザイナー細胞』は幅広い疾患を治療対象として想定する。CAR-T は画期的な治療法であるが、再発・難治 B-ALL/DLBCL 患者に対してのみ有効であり、治療対象疾患の拡大は重要なテーマである。CAR-T は、『デザイナー細胞』の最初の成功事例に過ぎない。『デザイナー細胞』は、血液がんに加え、固形がん（大腸がん、乳がん、前立腺がん、胃がん、膵がん、ほか難治がん全般）／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病などの様々な疾患の治療、或いは老化、炎症などの疾患の基盤となる生命現象の制御法となりうる。それら疾患などのメカニズムの理解に基づき、疾患の原因を制御する新機能を搭載した『デザイナー細胞』を創製し、治療を目指す。なお、新機能の搭載に限定せず、本来の細胞機能を修復することで治療を目指すアプローチ（*in vivo*/*ex vivo* 遺伝子修復治療）も『デザイナー細胞』の方向性の１つとして想定する。CAR-T とは根本的に異なるコンセプトを創出し、様々な疾患を治療可能な『デザイナー細胞』を次々と創製することが重要である。

３－２．研究開発の方向性

2017 年の CAR-T の登場を以て、細胞が画期的な治療モダリティとして成立することが実証された。しかし、CAR-T は“細胞”モダリティのポテンシャルの片鱗を示したものに過ぎない。重厚な生命科学・医科学研究に基づき、疾患の原因を制御するように細胞をデザインし、治療モダリティとして作り込みを重ねる。そのようなチャレンジを戦略的に推進することで、低分子医薬や抗体医薬などと並び立つ新たな治療モダリティとして『デザイナー細胞』が確立すると見込まれる。

【１】『デザイナー細胞』の中長期的イメージ（対象疾患、細胞種、デザイン技術など）（図３－１）

現在は、免疫細胞（キラーT 細胞）に対し、CD19 CAR 分子を発現させ、特定の血液がん（難治・再発 B-ALL／DLBCL）の治療が実現した段階にある。本戦略プロポーザルで述べる研究開発戦略を推進することで、2030 年を目途に、様々な疾患の制御および根治治療を実現するような『デザイナー細胞』を次々と創製し、従来の低分子医薬や抗体医薬と並び立つ新規治療モダリティとしての確立を目指す。

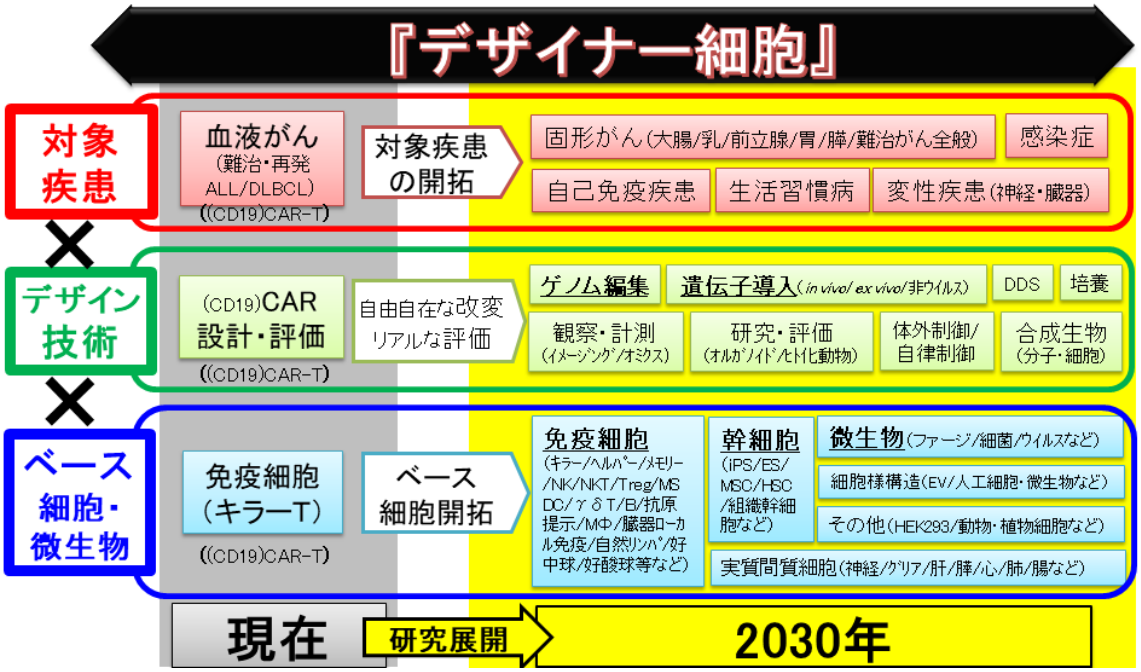


図３－１　『デザイナー細胞』の中長期的イメージ
（対象疾患、デザイン技術、ベース細胞・微生物種など）

図３－１に示す、「①対象疾患」「②ベース細胞・微生物」「③デザイン技術」の観点から、『デザイナー細胞』の研究展開のイメージは次の通りである。

①【対象疾患】の拡大

現在、CAR-T が難治・再発 B-ALL／DLBCL の治療に成功した段階にある。しかし、これは血液がんの 1 つでしかなく、治療困難なタイプの血液がんは多く残されている。また、患者数の観点からは、固形がん（大腸がん、乳がん、前立腺がん、胃がん、膵がん、ほか難治がん全般）が非常に多く、巨大な市場を形成しているが、十分な治療法が存在する固形がんは限定的である。他にも自己免疫疾患／変性疾患（神経・臓器など）／感染症／生活習慣病など様々な疾患においても、アンメットメディカルニーズが多く存在する。それら疾患群に対し、低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティの開発はこれからも進み、様々な治療選択肢が登場すると見込まれる。そのような中、『デザイナー細胞』が最良の治療選択肢となり、さらに根治治療が実現する疾患群も存在すると考えられる。疾患の発症・重症化・再発メカニズムを理解し、疾患の性質に応じて最適な細胞・微生物などを『デザイナー細胞』として作り込むことで、より多くの疾患が制御可能となり、根治治療の実現も大きく加速する。

②【デザイン技術】の高度化、普及

『デザイナー細胞』のアイデアを細胞・微生物などに施し、その機能を評価し、改良・洗練するためには、様々な技術が必要である。例えば、ゲノム編集や遺伝子導入などのゲノム改変技術、或いは培養法や分子などを用いた非ゲノム改変技術を確立することで、『デザイナー細胞』を自由自在に具現化できる。イメージングやオミクスなどの観察・計測技術、ヒトオルガノイドやヒト化動物などのヒト *in vitro*/*in vivo* 研究・評価技術によって、『デザイナー細胞』の新規アイデアの探索と評価を加速できる。これらデザイン技術群の開発・高度

化および普及・展開を図ることで、設計～評価～改良という研究開発サイクルが加速し、『デザイナー細胞』の研究開発が大きく進展する。

③【ベース細胞】の拡大

CAR-T は、免疫細胞の一種であるキラーT 細胞をベースとするが、ヒト体内には他にも様々な機能を担う、膨大な種類の細胞が存在する。例えば、免疫細胞としてはキラーT 細胞以外にも、NK 細胞、制御性Ｔ細胞、γδＴ細胞、マクロファージなどをはじめとした様々な細胞が存在する。また、幹細胞（iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、組織幹細胞など）、実質間質細胞（神経細胞、グリア細胞、心筋細胞、肝細胞、膵細胞など）、ヒト胎児由来腎細胞の改変株（HEK293 細胞）など、免疫細胞以外の細胞も存在する。これら細胞の全てが『デザイナー細胞』のベースとなりうる。微生物（細菌、ファージ、ウイルス、真菌など）や細胞様ナノ構造体（EV（エクソソーム）、人工合成細胞・微生物など）なども『デザイナー細胞』のベースとなりうる。これら細胞・微生物などの性質を深く理解した上で、疾患別に最適な細胞・微生物などに対してデザインを施すことで、より多くの疾患が制御可能となり、根治治療の実現も大きく加速する。

【２】『デザイナー細胞』の問題点（図３－２）

CAR-T をはじめとした『デザイナー細胞』が今後新たな治療法として確固たる地位を築くために、克服すべき問題点は山積みである。

現在、次々と上市されている CAR-T 製品は、全てが血液がんの各種タイプのみを対象としたものであり、人類の健康や医療産業へのインパクトは限定的である。『デザイナー細胞』が、より大きなインパクトをもたらすためには、例えば血液がんのみならず固形がんも治療対象範囲に入れ、更に自己免疫疾患や生活習慣病、変性疾患など、より多様な疾患における治療法として確立していくことが重要である。

『デザイナー細胞』のみならず、いわゆる幹細胞移植治療（再生医療）も含めた“細胞”モダリティ全般の問題でもあるが、生産・製造面の遅れは深刻である。従前の“分子”モダリティは、既に生産・製造面は成熟しシーズ不足が最大の問題となっている。しかし、“細胞”モダリティは、シーズ不足の問題はあるものの、登場したシーズの臨床評価・開発において生産・製造面の遅れが足を引っ張る状況も見られる。将来的に幅広い疾患に対し社会実装を進めるにあたっての大きな問題ともなるため、生産・製造技術の開発と基盤構築は重要である。CAR-T においては、投与した患者の多くに CRS が発生し、副作用は大きい。その背景には、ヒト免疫システムの理解の遅れもあり、開発段階でヒト安全性を十分に予測することが困難であることが挙げられる。『デザイナー細胞』の開発を進めるにあたって、ヒト臨床予測評価法の確立、および副作用発生時の適切な対象法の確立（副作用を制御するモダリティの投与ほか）などは必須である。

以上に加え、あらゆる医薬品における問題でもあるが、例えばがん治療における再発、新規治療薬の超高額化、適切な知財戦略（CRISPR-Cas9 特許への対応ほか）、などの問題も克服しなければならない。

①『デザイナー細胞』特有の問題

【治療対象疾患の少なさ】
1）上市済みのCAR-T製品は血液がん対象
2）固形がん治療は現時点では困難（様々な臨床開発が進行中）
3）がん以外は、ほぼ全てが基礎研究段階

【製造・医療提供の困難さ】
1）迅速＆大量培養技術の困難さ（培養失敗による提供断念も）
2）GMP製造体制構築の困難さ（GMP試薬・原材料確保ほか）

【深刻な副作用】
1）CAR-T製品は約80%のケースでCRS発生（≒高過ぎる有効性の裏返し？）
2）開発段階での安全性・有効性の予測困難（臨床予測評価系が未成熟）

②他の治療モダリティと共通の問題

【治療後の再発】・・・CAR-T製品でも完全根治を達成せず（2年後に4割が再発）
【高額な治療コスト】・・・再生・細胞医療・遺伝子治療、抗体・核酸医薬の高額化
【知財戦略】・・・CRISPR特許問題（CAR-Tそのものの特許問題は小さい）

図３－２　「デザイナー細胞」の問題点

【３】“細胞”モダリティとしての作り込みによる問題解決に向けたデザインの重要条件（図３－３）

『デザイナー細胞』が新たな治療モダリティとして成立し、様々な疾患における治療選択肢の１つとして存在感を発揮するためには、次の３つの条件を高いレベルで同時に達成しなければならない。

１）ヒトにおける圧倒的な有効性

一般に、“細胞”モダリティは、“分子”モダリティと比較して高額となることは避けられない。医療費の高騰が世界共通の財政上の問題として深刻さを増す中で、僅かな有意差でしか有効性を示せない高額な治療法は、各国の医療保障制度や保険制度などにおいて、許容されなくなると考えられる。『デザイナー細胞』が治療選択肢の１つとして成立するためには、CAR-T が達成したような、ヒトに対する圧倒的な有効性を示すことが大前提となる。

２）ヒトにおける高い安全性

例えば、CAR-T は強力な抗腫瘍効果を示すと同時に、サイトカイン放出症候群（CRS）や神経毒性などの重篤な副作用が一定割合で見られ、海外では死亡事例も見られる。圧倒的な有効性を示すように様々なデザインを施した『デザイナー細胞』は、同時に激しい副作用を示す可能性もある。『デザイナー細胞』を幅広く普及させるためには、ヒトに対する副作用を極限まで抑えることが重要である。

３）社会が許容可能な経済性

『デザイナー細胞』は細胞・微生物などをベースとするため、高額な医療技術となることは避けられない。上述の有効性や安全性の面を達成することが大前提となるが、同時に国民や政府が許容可能な範囲内にコストを抑えることが重要である。『デザイナー細胞』そのもののデザイン上の工夫、生産・製造技術の改良、或いはニーズの高まりに伴う大量生産・製造の実施などにより、一定のコスト低減は可能である。また、将来的には、*in vivo* 遺伝子操作での『デザイナー細胞』現地創製や治療用ナノ粒子の開発など、細胞・微生物を直接投与しない治療法へと洗練させることで、コストの大幅な低減が可能となる。

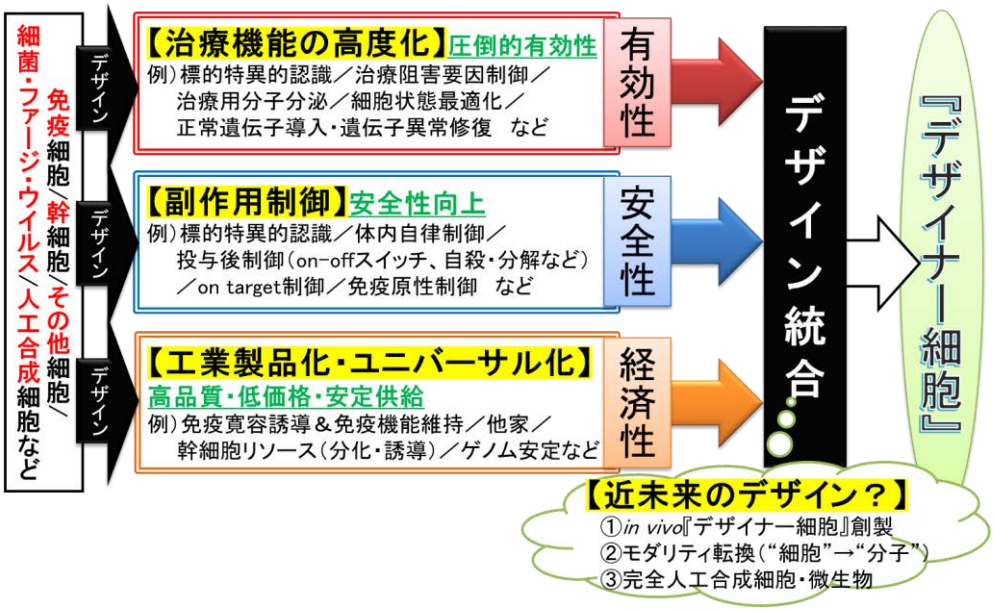


図３－３　“デザイン”による有望なシーズ創出

【４】“細胞”モダリティの産業展開におけるボトルネックの解消（製造）（図３－４）

『デザイナー細胞』の成功事例の１つと言える CAR-T 製品が複数上市されている。しかし、３－２【２】でも述べた通り、それらの臨床試験の段階、さらには医療提供の段階においても、製造面に大きな問題を抱えている。“細胞”モダリティの製造の難しさは、従前の再生医療でも指摘され続けたところであるが、CAR-T のような先鋭的なシーズが上市された現在も克服されていない。現在、活発に基礎研究～臨床開発が進められている後続の『デザイナー細胞』のシーズ群も今後直面する問題である。

問題を克服するためには、３－２【３】で述べた、細胞側をデザインすることにより製造難易度を下げるアプローチに加えて、一連の製造プロセスの構築に向けた取り組みが重要である。例えば、細胞・ベクター製造の学術体系化、関連する基盤技術の開発、GMP 製造工程の構築、製造ノウハウの蓄積などの取り組みが重要と考えられる。製造面のボトルネックを解消することで、『デザイナー細胞』の優れたシーズの臨床開発・社会実装がスムーズに進むものと考えられる。

図３－４　製造面における問題点の克服に向けたキーワード

【５】『デザイナー細胞』全体俯瞰図（基礎～社会実装）（図３－５）

本戦略プロポーザルに関連する研究・技術分野、対象疾患、臨床開発・社会実装プロセスなど図３－５に示す。

図３－５左半分に、『デザイナー細胞』の創製と関連する研究・技術分野を示す。生命科学、健康・疾患科学研究を通じて、治療に向けて注目するメカニズムの絞り込み、および当該メカニズムの制御に最適な細胞・微生物などの探索、および具体的なデザインの探索を行なう。そして、デザイン技術（操作・編集技術および探索・評価技術）を用いて『デザイナー細胞』を創製し、設計～評価～改良の一連の研究開発サイクルを加速し、デザインを洗練する。並行して、製剤化技術や培養技術などの開発も進める。これらの研究開発において、最初から特定の治療標的や技術を限定してしまうと、独創的なアイデアの登場を阻害してしまう。『デザイナー細胞』の創製という大きな目標を設定した上で、自由度の高い研究を推進し、個々の研究・技術の融合を加速することで、独創的なアイデアが次々と登場し、インパクトの大きな『デザイナー細胞』の創製につながる。

図３－５右半分に、創製した『デザイナー細胞』の社会実装に向けた取り組みを示す。生産・製造の難しさ、審査の難しさ、さらに高額な治療コストなど、様々なハードルが存在する。これらについて、研究・技術開発による突破口を模索すると同時に、審査制度や医療保障制度などの制度面における議論と制度改革を進めることで、『デザイナー細胞』の社会実装が加速する。

なお、「２－４【２】」［本文３９頁～］でも述べたが、『デザイナー細胞』の研究開発を進める中で、対象疾患に対して低分子医薬や抗体医薬などでの治療介入が効果的と判明した場合は、スピンアウトし臨床開発を推進する。

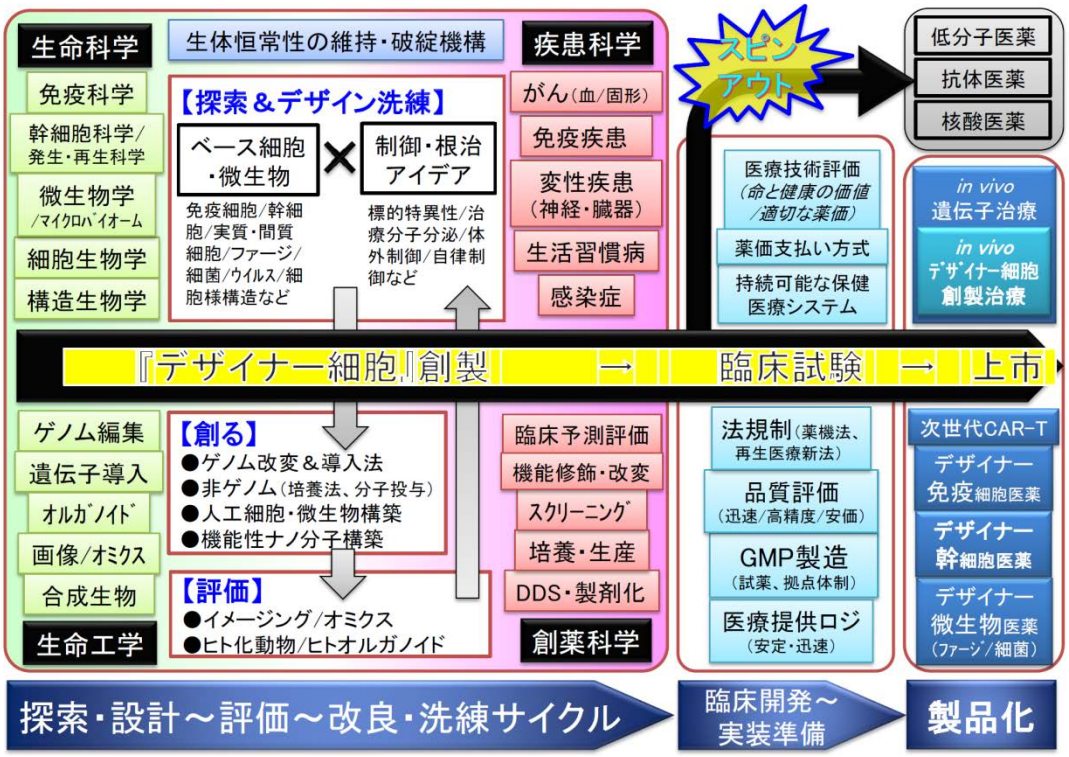


図３－５　『デザイナー細胞』全体俯瞰図（基礎～社会実装）

３－３．具体的に推進すべき研究開発の柱（図３－６、３－７）

図３－５で示した俯瞰図を元に、国内外の研究開発動向の調査や有識者との意見交換、勉強会やワークショップにおける議論を重ねた。そして、わが国が『デザイナー細胞』研究開発で優先的に推進すべき研究開発の大きな柱、および個々の具体的なテーマの抽出を実施した結果、次の４つの研究開発の柱（図３－６）と、具体的な研究課題群（図３－７）が見出された。

【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索

→重厚なサイエンスに基づく日本発の次世代デザイン

- ●多種多様な細胞・微生物の機能の理解
- ●生体恒常性維持機構や疾患の発症・重症化・再発メカニズムの基盤的な理解
- ●『デザイナー細胞』の新規アイデアの探索・融合

【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発

→自由自在な操作・編集・制御／リアル＆高精度な探索・評価

- ●【柱①：基礎研究】のアイデアを具現化する操作・編集・制御技術
- ●【柱①：基礎研究】のアイデアを洗練する探索・評価技術
- ●次世代型“細胞”モダリティへの飛躍を実現する萌芽的技術へのチャレンジ

【柱③：シーズ洗練】『デザイナー細胞』の具現化・洗練と製造基盤の構築

→ヒト臨床を想定した精緻な作り込み

- ●【柱①：基礎研究】のアイデアを【柱②：基盤技術】を駆使して具現化
- ●設計～評価～改良の研究開発サイクルを通じて圧倒的な有効性および安全性・経済性を

実現する『デザイナー細胞』を創製

●製造基盤の構築

【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装

→医療技術の多面的な評価と社会への普及・展開

●【柱③：シーズ洗練】で創製した『デザイナー細胞』の臨床試験および社会実装

●臨床試験データを活用し【柱①：基礎研究】【柱③：シーズ洗練】の更なる研究推進

●ELSI 検討（医療技術評価など）

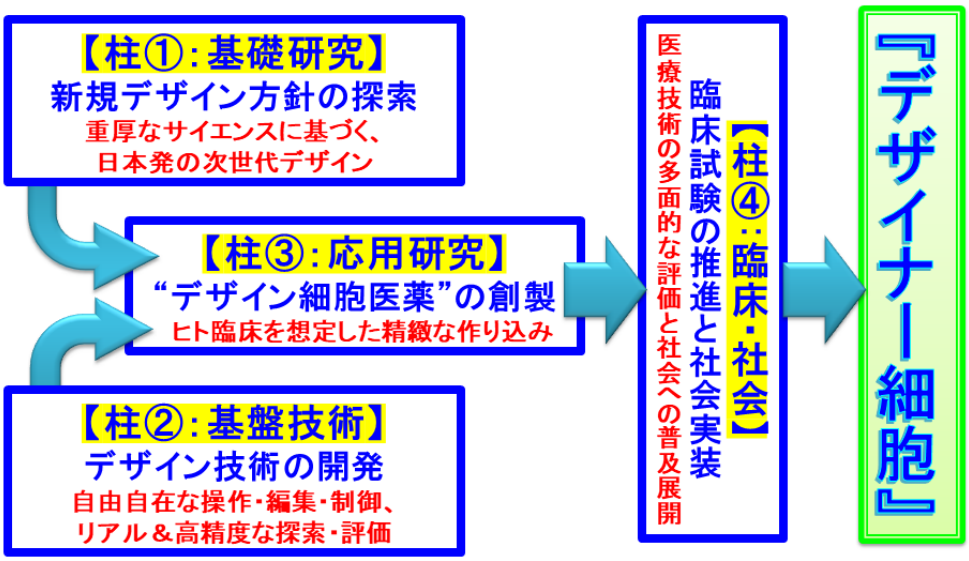


図３－６　研究開発の４つの柱

【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索

①－１：多様な細胞・微生物などの基盤的理解と“デザイン”アイデア探索

【課題1】多種多様な免疫システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
【課題2】多種多様な幹細胞システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
【課題3】多種多様な微生物の理解と“デザイン”アイデアの探索
【課題4】細胞の共通基盤的な理解と“デザイン”アイデアの探索

①－２：ヒトの健康・疾患の基盤的理解と、デザイン方針の探索

【課題5】生体恒常性の維持メカニズムの理解と“デザイン”アイデアの探索
【課題6】疾患発症・重症化・再発メカニズムの理解と、“デザイン”アイデアの探索

【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発

②－１：細胞・微生物などの操作・編集・制御技術の開発

【課題7】ゲノム編集技術（医療応用を前提とした技術高度化など）
【課題8】遺伝子導入技術（*in vivo*／*ex vivo*、ウイルス／非ウイルス、人工染色体など）
【課題9】生体内ターゲティング／自律制御技術（特異的標的認識など）

②－２：探索・評価技術の開発

【課題10】イメージング技術／オミクス技術（機能観察・評価、体内動態追跡、品質評価など）
【課題11】ヒトオルガノイド技術／ヒト化動物技術（ヒト*in vitro*/*in vivo*研究・評価技術）

②－３：未来に向けた技術チャレンジ

【課題12】『デザイナー細胞』の*in vivo*生体内現地創製技術の開発
【課題13】モダリティ転換に向けた融合分子群創製技術の開発（細胞から融合分子群への転換）
【課題14】『デザイナー細胞』の新たなベースとしての人工合成細胞／微生物の構築技術の開発

【柱③：シーズ洗練】『デザイナー細胞』の具現化・洗練と、製造基盤構築

③－１：デザイナー細胞』アイデアの具現化・洗練（設計～評価～改良サイクル）

【課題15】“細胞”デザイン洗練①『最適な細胞種の選択』～多様な細胞種の活用～
【課題16】“細胞”デザイン洗練②『治療機能高度化』～圧倒的な有効性の実現～
【課題17】“細胞”デザイン洗練③『副作用制御』～安全性の向上～
【課題18】“細胞”デザイン洗練④『ユニバーサル細胞化』～高品質・安定・迅速供給、低コスト化～
【課題19】“細胞”デザイン洗練⑤『工業製品化』～高品質＆低コスト＆大量生産～
【課題20】“細胞”デザイン統合、洗練～【課題15】-【課題19】を統合～
【課題21】“ファージ”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性、生物学的封じ込めなど）
【課題22】“細菌・ウイルス（ファージ以外）”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性、生物学的封じ込めなど）
【課題23】“EV（エクソソーム）”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性など）
【課題24】治療パッケージとしての洗練：個別化・層別化診断法、他の治療モダリティの併用療法

③－２：培養・評価、GMP製造基盤

【課題25】培養・評価技術の開発
【課題26】製造技術の開発とGMP製造プロセスの構築（細胞、微生物、遺伝子導入ベクター）

【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装

④－１：臨床試験の推進

【課題27】臨床試験の計画・推進
【課題28】リバーストランスレーショナルリサーチの推進

④－２：社会実装へ向けた制度的・倫理的検討

【課題29】医療技術の価値評価（HTA；Health Technology Assessment）の推進と、医療保障制度への実装に向けた検討
【課題30】生命倫理的観点からの検討（ヒト細胞へのゲノム編集など）

図３－７　研究開発の４つの柱に含まれる個別課題群

以降、本項ではこれら４つの柱と、個別課題群の具体的内容について述べる。

【柱①：基礎研究】新規デザイン方針の探索

『デザイナー細胞』は、アイデア勝負である。単純にマンパワーや資金力だけで雌雄が決するものではないため、わが国にも勝機は大いに存在する。わが国において、多様かつ尖ったアイデアが続々と湧き上がってくる知的基盤を構築・強化することで、世界でも類を見ない新たな『デザイナー細胞』のコンセプトを次々と創出可能である。それらを洗練することで、日本発の“細胞”モダリティが成立し、世界の医療産業における大きな存在感につながる。【柱①：基礎研究】では、「①－１」における主に分子・細胞・微生物に関する基盤的な理解、および「①－２」における組織・臓器～個体レベルの健常／疾患に関する理解を統合化することで、『デザイナー細胞』の具体的なアイデア創出が大きく加速する。

現在、わが国のライフサイエンス・臨床医学分野の研究者の大半は、自身の研究が 5 年後、15 年後、或いは 30 年後には低分子医薬や抗体医薬などにつながる可能性を意識しつつ研究を推進している。その結果、低分子医薬や抗体医薬などの医療技術シーズが国内で継続的に生み出されている。今後、自身の研究が『デザイナー細胞』につながる可能性を多くの研究者が意識する時代が到来すると、『デザイナー細胞』のアイデアが全国規模で生み出され、日本発の『デザイナー細胞』の確立に向けた強力な原動力となる。本戦略プロポーザルの推進を通じ、幅広い基礎基盤的な研究分野へのファンディングを継続的に実施することで、ファンディングに採択された研究者だけでなく、国内のより多くの研究者が『デザイナー細胞』を意識するようになり、潜在的な研究者層が大幅に拡大することが期待される。

なお、短期的（5 年後）に確実性の高い医療技術シーズを創出することが、近年のライフサイエンス・臨床医学分野のファンディングで最優先されている。しかし、既に確立したコンセプトに若干の改良を加えただけの医療技術シーズは、臨床開発の成功率は高いものの、医療、産業、サイエンスの観点からインパクトは限定的である。現行の CAR-T は米国発のコンセプトである。CAR-T とは根本的に異なる、新たなコンセプトを生み出すことが、医療、産業、サイエンスへ大きなインパクトをもたらす。そのような破壊的なアイデアは、中長期的視野から『急がば廻れ』の発想で多様な基礎研究を推進し、「２－２【２】[本文３０頁～]」で述べたような先進的な基礎研究成が融合した先に生まれる。

①－１：多種多様な細胞・微生物などの基礎基盤的な理解と、“デザイン”のアイデア探索
【課題１】多種多様な免疫システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
→キラーT 細胞、NK 細胞、NKT 細胞、抑制性細胞（Treg、MSDC など）、γδT 細胞、ヘルパーT 細胞、メモリーT 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、臓器ローカル免疫細胞、自然リンパ球、好中球・好酸球など
【課題２】多種多様な幹細胞システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
→iPS、ES、MSC、組織幹細胞、造血幹細胞など
【課題３】多種多様な微生物の理解と“デザイン”アイデアの探索
→細菌／真菌／ウイルス／ファージ／微生物叢（マイクロバイオーム、バイローム）
【課題４】細胞の共通基盤的な理解と“デザイン”アイデアの探索
→細胞～細胞集団／ゲノム／エクソソーム／非モデル系
①－２：ヒトの健康・疾患の基盤的な理解と、デザイン方針の探索
【課題５】生体恒常性の維持メカニズムの理解と“デザイン”アイデアの探索
→脳神経／心臓／肝臓／腎臓／膵臓／消化器／呼吸器／感覚器／生殖器／多臓器連関など
【課題６】疾患発症・重症化・再発メカニズムの理解と、“デザイン”アイデアの探索
→がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病および老化／炎症など

①－１：多種多様な細胞・微生物などの基礎基盤的な理解と、“デザイン”のアイデア探索

多種多様な細胞・微生物などの機能を深く理解するための基礎基盤的な研究を推進する。ここで構築される知的基盤は、独創的かつインパクトの大きな『デザイナー細胞』のアイデアの源泉となる。

生命および疾患の理解は、様々な分子や細胞、或いは微生物などの発見と、それらで構成される生命システムの解明とともに、飛躍的に進んできた。例えば、かつてヒトの細胞は 200 種類程度に分類されてきたが、近年の計測・解析技術の高度化とともに、より詳細に分類すると数千～数万種類の細胞が生体内に存在することが明らかになっている。微生物についても、膨大な種類の微生物が同定され、理解が進むとともに、微生物集団が織りなす生命システム、更には微生物と宿主（ヒトなど）の共生関係についても急速に理解が進んでいる。それら多種多様な細胞・微生物の中には、巧妙なデザイン（人工改変）を施すことで、画期的な“細胞”モダリティとなる可能性を秘めたものが多く存在すると考えられる。

本項では、短期（5 年）～長期（15 年）にかけて『デザイナー細胞』のベースとして開発される可能性が高いものとして、免疫細胞（【課題１】）、幹細胞（【課題２】）、微生物（【課題３】）に着目し、それらの基礎基盤的研究を推進する。また、それら全てに共通する細胞～細胞構成要素（【課題４】）に関する基礎基盤的研究も推進する。これら研究を通じた基礎基盤的な理解と、【課題５】～【課題６】の健常・疾患状態に関する理解を統合化することで、『デザイナー細胞』の具体的なアイデア創出が大きく加速する。

【課題１】多種多様な免疫システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索
→多様な免疫細胞が織りなす生体応答・制御システムのメカニズムの理解と、それらのカギを握る分子・細胞（群）を明らかにする。CAR-T のベースであるキラーT 細胞に限定せず、NK 細胞、NKT 細胞、抑制性細胞（Treg、MSDC など）、γδT 細胞、ヘルパーT 細胞、メモリーT 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、臓器ローカル免疫細胞、自然リンパ球、好中球・好酸球など、多種多様な免疫細胞を研究対象とする。
＜研究推進項目＞
１）多様な免疫細胞の機能解明（ニッチ環境含む）
２）新規免疫細胞カテゴリ／関連分子群の開拓
３）多細胞相互作用ネットワーク（量・質・時間など）の理解
４）組織・臓器環境下、或いは病態環境下における免疫システムの理解
５）免疫システムの生体内環境における変化の理解（老化、疲弊など）
６）免疫システムと他の生体制御システムの複合的理解（代謝、神経、生体リズムなど）
７）免疫寛容機構の解明と拒絶回避法の探索
８）免疫レパトアの理解に基づく高機能免疫細胞・分子の探索
９）抗原受容体の配列情報からの抗原同定

≪背景・概要≫

多種多様な免疫細胞で構成される生体応答・制御システムが、生体内の様々な現象と深く関連していることが明らかになっている。また、組織幹細胞維持機構や炎症・修復・再生機構、あらゆる疾患の発症・重症化・再発において免疫システムの深い関係が次々と見出されている。免疫システムは生体恒常性の維持・破綻機構における重要な役割を担っており、その理解を進め制御法を探索することは、健康・医療技術のシーズ創出にも直結する。例えば、がんと免疫システムの関係が次々と見出されており、わが国の研究成果に基づく免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体）の登場が、世界の医薬品市場に大きなインパクトを与えたことは記憶に新しい。『デザイナー細胞』の最初の成功事例と言える CAR-T は、がんと対峙する免疫細胞のエンジニアリングと細胞移植を組み合わせることで、圧倒的な治療効果を得るに至ったものである。多種多様な免疫細胞は、体内でそれぞれが特定の機能を担い、疾患の原因となる細胞や分子などに強力に働きかけ、疾患の発症・重症化・再発を抑えている。免疫細胞を人工改変し、より高機能なナノマシンとして洗練することで、『デザイナー細胞』の医療技術シーズの創出が大きく加速する。

≪研究推進項目の補足≫

１）多種多様な免疫細胞の機能解明（ニッチ環境含む）

多種多様な免疫細胞を『デザイナー細胞』のベースとして活用するため、まずは多種多様な免疫細胞の生体内における役割の理解が重要である。その際、CAR-T のベースになったキラーT 細胞だけにとらわれることなく、NK 細胞、NKT 細胞、抑制性細胞（制御性 T 細胞、MSDC など）、γδT 細胞、ヘルパーT 細胞、メモリーT 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、臓器ローカル免疫細胞、自然リンパ球、好中球・好酸球などをはじめとした、多種多様な免疫細胞を対象とした研究開発を推進する。

２）新規免疫細胞カテゴリ／関連分子群の開拓

歴史的に膨大な種類の免疫細胞や関連分子が発見されており、わが国の研究者が世界をリードする成果を挙げ続けてきた（※）。しかし、新規免疫細胞カテゴリ／関連分子群には未開拓な領域は数多く残されていると考えられ、引き続き重要な研究開発テーマである。

（※）わが国の研究者などによる主な成果事例

例）わが国の研究者（坂口志文氏）が制御性 T 細胞を発見し[31]、その詳細な機能解明と制御法の探索において、わが国の研究者が世界をリードし続けている[32,33,34]。さらに、『デザイナー細胞』のベース細胞として制御性 T 細胞が世界中の注目を集め、臨床開発も始まっている。

例）わが国の研究者（本庶佑氏）がノーベル生理学・医学賞を受賞するに至った、PD-1 をはじめとした免疫チェックポイント機構において、わが国の研究者が世界をリードし続けている[35,36]。さらに、『デザイナー細胞』に組み込むアイデアの 1 つとして、免疫チェックポイント機構が世界中の注目を集め、臨床開発も始まっている。

例）免疫分野において、マクロファージの詳細な理解に注目した研究は殆どなされてこなかった中で、わが国の研究者（佐藤荘氏）らが臓器／疾患特異的マクロファージの同定に次々と成功し、世界の注目を集めている[37,38,39]。臓器／疾患特異的マクロファージに着目した創薬研究も進みつつあり、さらに将来的には『デザイナー細胞』のベースとして、臓器／疾患特異的マクロファージの展開も期待される。

なお、未開拓な免疫細胞カテゴリの 1 つとして、骨髄由来免疫抑制細胞（MSDC）が興味深い。がんをはじめとした疾患において MSDC が大きく増加することが見出されており[40]、さらに MSDC は細菌などによって誘発・調節されることが明らかになりつつある[41]。MSDC の深い理解により、『デザイナー細胞』の新たなアイデアが次々と得られる可能性がある。

３）多細胞相互作用ネットワーク（量・質・時間など）の理解

免疫システムは、複雑な多細胞相互作用ネットワークの上に成り立っており、その全容解明により、免疫システムの理解は飛躍的に進展する。例えば、オミクス技術の急速な進展に伴い、多細胞相互作用の精緻な理解が可能となりつつある[42]。最先端の観察・計測・解析技術を駆使し、免疫システムに関する多細胞相互作用ネットワークを量・質・時間の観

[31] Sakaguchi S, et al., “Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases.”, *Journal of Immunology*, 1995, 1;155(3):1151-64.
[32] Hori S, et al., “Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3.”, *Science*, 2003, 14;299(5609):1057-61
[33] Noriko Komatsu, et al., “Full restoration of peripheral Foxp3+ regulatory T cell pool by radioresistant host cells in scurfy bone marrow chimeras”, *PNAS*, 2007, 104 (21) 8959-8964
[34] Miyao T, et al., “Plasticity of Foxp3(+) T cells reflects promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells.”, *Immunity*, 2012, 36(2):262-75
[35] Sugiura D, et al., “Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses.”, *Science*, 2019, 10;364(6440):558-566
[36] Maruhashi T, et al., “LAG-3 inhibits the activation of CD4+ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII.”, *Nature Immunology*, 2018, 19(12):1415-1426
[37] Satoh T, et al., “The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection.”, *Nature Immunology*, 2010, 11(10):936-44
[38] Satoh T, et al., “Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages.”, *Nature*, 2013, 28;495(7442):524-8
[39] Satoh T, et al., “Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis.”, *Nature*, 2017, 5;541(7635):96-101
[40] Veglia F, et al., “Myeloid-derived suppressor cells coming of age.”, *Nature Immunology*, 2018, 19(2):108-119
[41] Medina E, et al., “Myeloid-Derived Suppressor Cells in Infection: A General Overview.”, *Journal of Innate Immunity*, 2018, 10(5-6):407-413
[42] Jordan AR, et al., “A draft network of ligand-receptor mediated multicellular signaling in human.”, *Nature Communications*, 2015, 22;6:7866.

点から解き明かすことを目指した研究開発を推進する。

４）組織・臓器環境下、或いは病態環境下における免疫システムの理解

免疫システムは、共通する機能をもちつつも、臓器ごと、或いは疾患／健常状態ごとにローカルな環境下で最適化し、独自の機能も担っていることが明らかになりつつある。例えば、制御性 T 細胞は二次リンパ組織と臓器ローカルな部位では異なる働きを示すことが見出されている[43]。骨髄や胸腺などの主要なリンパ系組織だけでなく、臓器や疾患／健常状態などの様々なローカル環境における免疫システムの解明を目指した研究開発を推進する。

５）免疫システムの生体内環境における変化の理解（老化、疲弊など）

免疫システムは、加齢に伴う変化や、組織・臓器障害（腫瘍化など）による疲弊など、様々な時間軸で変化し続ける。老化研究が世界的に注目を集める中、免疫系の老化現象についても様々な研究が推進されている[44]。わが国独自の研究基盤である大規模高齢者コホートを用いた解析により、110 歳以上の長寿者に特徴的な T 細胞が見られるとの報告も見られる[45]。また、固形腫瘍に対する CAR-T 開発において大きな問題となっている免疫細胞の疲弊について、国内外で研究が活性化している[46]。これらの老化や疲弊などの現象に関する、免疫システムの理解を目指した研究開発を推進する。

６）免疫システムと他の生体制御システムの複合的理解（代謝、神経、生体リズムなど）

他の生体制御システムとの融合研究を通じて、免疫システムの理解は大きく深まる。例えば、免疫システムと代謝システムの密接な関係が次々と見いだされ、ホットな研究領域となっている[47、48、49]。また、免疫システムと神経系の融合研究[50]、免疫システムと生体リズムの融合研究[51]なども活性化している。免疫システムと他の生体制御システムの複合的理解を目指した研究開発を推進する。

７）免疫寛容機構の解明と拒絶回避法の探索・・・【課題１８】参照

免疫寛容や異物排除などは、免疫学において歴史的に取り組まれ続けてきた中心的なテーマであるが、未だに全容解明には至っていない。免疫寛容機構の理解に基づく拒絶回避と、感染症や異物排除などの免疫システムの理解に基づく本来の免疫機能維持の両方を高いレベルで達成するデザインの確立に向けた基盤的な研究開発を推進する。そのようなデザインを施した細胞は、『デザイナー細胞』のベース細胞として幅広く用いられる可能性がある。

８）免疫レパトアの理解に基づく高機能免疫細胞・分子の探索・・・【課題１０】参照

免疫レパトア解析技術の進展に伴い、免疫多様性の理解が急速に進展している[52]。例えば、CAR-T に続く新たな『デザイナー細胞』として、T 細胞に高機能な TCR を搭載した TCR-T

[43] Hayatsu N, et al., “Analyses of a Mutant Foxp3 Allele Reveal BATF as a Critical Transcription Factor in the Differentiation and Accumulation of Tissue Regulatory T Cells.”, *Immunity*, 2017, 15;47(2):268-283.e9
[44] Janko NŽ, et al., “The Twilight of Immunity: Emerging Concepts in Aging of the Immune System.”, *Nature Immunology*, 2018, 19(1):10-19
[45] Kosuke H, et al., “Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T-cells in supercentenarians.”, *PNAS*, 2019, 116(48):24242-24251
[46] Joyce C, et al., “NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours.”, Nature, 2019, 567(7749):530-534
[47] Jonathan J, et al., “Metabolism as a Guiding Force for Immunity.”, *Nature Cell Biology*, 2019, 21(1):85-93.
[48] Chirag P, et al., “Targeting Metabolism to Regulate Immune Responses in Autoimmunity and Cancer.”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(9):669-688
[49] Luke A J O'Neill, et al., “A Guide to Immunometabolism for Immunologists.”, *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(9):553-65.
[50] “Neuroimmune Communication.”, *Nature Immunology*, 2017, 18(2):115.
[51] Hitoshi I, et al., “Chronic Circadian Misalignment Accelerates Immune Senescence and Abbreviates Lifespan in Mice.”, *Scientific Reports*, 2020, 13;10(1):2569.
[52] Bryan B, et al., “Commonality Despite Exceptional Diversity in the Baseline Human Antibody Repertoire.”, *Nature*, 2019, 566(7744):393-397.

の臨床開発が国内外で活発に進められている。現時点で高機能な TCR の同定は容易ではなく、免疫レパトア解析技術のさらなる高度化への期待は大きく、わが国において、産学で様々な研究開発が進められており[53,54]、更なる研究開発を推進する。

なお、レパトア解析技術は、例えば遺伝的不均一性（免疫レパトア）と機能的不均一性（遺伝子発現）のカップリング原理など、免疫システムの未開拓な領域へ切り込む強力なツールとなる。

９）抗原受容体の配列情報からの抗原同定

抗原受容体のアミノ酸配列情報に基づいて抗原を迅速かつ精確に予測・同定可能となることで、『デザイナー細胞』の開発は大きく進展する。長らく困難なテーマであるとされてきたが、徐々に実現しつつある[55,56]。免疫レパトア解析技術の高度化に加えて、構造生物学やタンパク科学などの分野を糾合した研究開発を推進する。

【課題２】多種多様な幹細胞システムの理解の深化と“デザイン”アイデアの探索

→多様な幹細胞（iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞（MSC）、造血幹細胞、組織幹細胞など）の維持・増殖・分化メカニズムの理解、および組織・臓器の発生、機能維持、修復システムのメカニズムの理解と、それらのカギを握る分子・細胞（群）を明らかにする。

＜研究推進項目＞

１）多様な幹細胞、および前駆細胞の機能解明
２）新規幹細胞カテゴリ／関連分子群の開拓
３）1 細胞レベルでの幹細胞～ニッチ環境の多細胞相互作用ネットワークの理解（量・質・時間など）
４）臓器特異的／疾患特異的な幹細胞システムの理解
５）幹細胞システムと他の生体制御システムの複合的理解（代謝、神経、生体リズムほか）
６）幹細胞の維持・増幅法の探索（生体内の細胞状態を維持した大量培養など）
７）幹細胞の分化誘導法の探索（高効率・高品質な分化誘導、希少細胞の分化誘導など）
８）ダイレクトリプログラミング法の探索

≪背景・概要≫

生体内には様々な幹細胞が存在しており、それぞれが組織・臓器の発生、機能維持、修復システムと深く関連している。また、人工的に創り出した多能性幹細胞である iPS 細胞は、国内外で様々な研究用の幹細胞研究ツールとして活用されており、わが国においては医療応用への大きな期待感から巨額の研究費が政治主導で重点配分されている。

『デザイナー細胞』を推進する上で、幹細胞は重要な研究対象である。例えば、CAR-T は終末分化細胞であるキラーT 細胞をベースとするため、大量培養の困難さが、製品化と幅広い普及における大きなボトルネックとなる。この問題に対応するため、幹細胞をリソースとして終末分化細胞（免疫細胞など）を大量に培養し、『デザイナー細胞』とする方向性が有望である。また、既に様々な幹細胞が臨床試験で投与・評価された結果、安全性の高さはある程度実証されたと言える。幹細胞

[53] Takahiko M, et al., “Highly Functional T-cell Receptor Repertoires Are Abundant in Stem Memory T Cells and Highly Shared Among Individuals.”, *Scientific Reports*, 2017, 16;7(1):3663
[54] KOTAI バイオテクノロジーズ㈱ホームページ・・・https://www.kotai-bio.com/jp/（2020 年 6 月アクセス）
[55] Dash P, et al., “Quantifiable predictive features define epitope-specific T cell receptor repertoires.”, *Nature*, 2017, 6;547(7661):89-93
[56] Glanville J, et al., “Identifying specificity groups in the T cell receptor repertoire.”, *Nature*, 2017, 547(7661):94-98

をリソースとした終末分化細胞（免疫細胞など）、或いは幹細胞そのものを人工改変し、高機能なナノマシンとして洗練することで、『デザイナー細胞』の医療技術シーズの創出が大きく加速する。

≪研究推進項目の補足≫

１）多種多様な幹細胞、および前駆細胞の機能解明

多種多様な幹細胞を『デザイナー細胞』のベースとして活用するため、まずは多種多様な幹細胞や前駆細胞の生体内における本来の役割を理解することが重要である。間葉系幹細胞（MSC）、造血幹細胞、組織幹細胞、前駆細胞などの基盤的な理解に向けた研究開発を推進する。また、多能性幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞など）そのものの基盤的な理解、および分化・誘導した細胞と生体内に本来存在する細胞との機能比較などの研究開発を推進する。

２）新規幹細胞カテゴリ／関連分子群の開拓

これまでに、全身の様々な組織・臓器において、数多くの幹細胞が発見され、またニッチ環境の理解が深められてきた。わが国の研究者の貢献も非常に大きく、例えば色素幹細胞の発見と機能解明[57、58]や、骨髄ニッチにおいて重要な役割を担う CAR 細胞（CXCL12-abundant reticular cell）の発見と機能解明[59、60]などをはじめとして、大きな存在感を発揮し続けている。現在、1 細胞解析技術の急速な高度化に伴い、幹細胞の理解が新たな展開を迎えつつある[61、62]。１細胞解析技術をはじめとした計測・解析技術を活用することで、新規幹細胞カテゴリの発見、或いは既存の幹細胞カテゴリの再定義・再分類と、分子レベルでの機能解明に向けた研究開発を推進する。

３）１細胞レベルでの幹細胞～ニッチ環境の多細胞相互作用ネットワークの理解（量・質・時間など）

多種多様な幹細胞は、生体内で複雑な多細胞相互作用ネットワークを構築し、機能している。その全容解明は困難を極めるが、例えばわが国において、1 細胞レベルで、肝発生時の複雑なネットワークを解析した先進的研究が見られる[63]。最先端の観察・計測・解析技術を駆使し、幹細胞およびニッチ環境、さらには組織レベルの多細胞相互作用ネットワークを量・質・時間の観点から解き明かすことを目指した研究開発を推進する。

４）臓器特異的／疾患特異的な幹細胞システムの理解

幹細胞は、全身で共通する機能を担いつつも、臓器や疾患／健常状態によってローカルに最適化が進み、独自の機能も担っている。例えば、主要な組織・臓器における組織幹細胞は数多く発見されてきた。しかし、1 細胞解析技術などの最先端技術を用いた研究が進むことで、既存の幹細胞カテゴリの再定義・再分類が加速し、ローカルな幹細胞システムの理解が大きく進展すると考えられる。最先端技術を活用した、臓器特異的、或いは疾患特異的な幹細胞システムの理解に向けた研究開発を推進する。

[57] Nishimura EK, et al., “Dominant Role of the Niche in Melanocyte Stem-Cell Fate Determination.”, *Nature*, 2002, 25;416(6883):854-60
[58] Nishimura EK, et al., “Mechanisms of Hair Graying: Incomplete Melanocyte Stem Cell Maintenance in the Niche.”, *Science*, 2005, 4;307(5710):720-4
[59] Sugiyama T, et al., “Maintenance of the Hematopoietic Stem Cell Pool by CXCL12-CXCR4 Chemokine Signaling in Bone Marrow Stromal Cell Niches.”, *Immunity*, 2006, 25(6):977-88
[60] Omatsu Y, et al., “Foxc1 Is a Critical Regulator of Haematopoietic Stem/Progenitor Cell Niche Formation.”, *Nature*, 2014, 24;508(7497):536-40
[61] Ninib B, et al., “A Cellular Taxonomy of the Bone Marrow Stroma in Homeostasis and Leukemia.”, *Cell*, 2019, 13;177(7):1915-1932
[62] Nakamura-Ishizu A, et al., “Beginning of a New Era: Mapping the Bone Marrow Niche.”, *Cell*, 2019, 13;177(7):1679-1681
[63] J Gray Camp, et al., “Multilineage Communication Regulates Human Liver Bud Development From Pluripotency.”, *Nature*, 2017, 22;546(7659):533-538

５）幹細胞システムと他の生体制御システムの複合的理解（代謝、神経、生体リズムほか）

他の生体制御システムとの融合研究を通じて、幹細胞システムの理解は大きく深まる。例えば、幹細胞および免疫システムなどの複雑なネットワークにより、炎症・組織修復・再生プロセスが構築されており、その全貌を解き明かすためには幹細胞および免疫の両面からの融合研究が不可欠である。他にも、幹細胞と代謝の関係について、興味深い研究成果が次々と報告されている[64]。これらに限定せず、幹細胞と他の生体制御システムの複合的理解を目指した研究開発を推進する。

６）幹細胞の維持・増幅法の探索（生体内の細胞状態を維持した大量培養など）・・・【課題２５】参照

幹細胞の安定培養および大量培養は、幹細胞を扱った研究開発の推進および『デザイナー細胞』のベース細胞としての幹細胞の実装の両面において重要である。わが国において、造血幹細胞の超長期培養技術（1-2 週間→1-2 ヶ月）[65]や、高品質な造血幹細胞培養法（生体内と同じ細胞状態（静止期）を維持）[66]など、世界を先導する研究が進められている。他にも、わが国で重点投資がなされている iPS 細胞について、維持・増幅に関する様々な研究が進められている。わが国の研究開発のレベルが非常に高い分野であり、引き続き研究開発を推進する。

７）幹細胞の分化誘導法の探索（高効率・高品質な分化誘導、希少細胞の分化誘導など）

目的の細胞への高効率かつ精確な分化誘導は、『デザイナー細胞』の細胞リソースとして幹細胞を活用していく上で重要である。現時点で、臨床応用に耐えられるレベルの高品質な分化誘導法が確立した細胞は少なく、臨床応用を実現する上で避けて通れない研究テーマである。わが国は幹細胞の分化誘導に関し、優れた研究成果を出し続けている。例えば TCR 遺伝子導入した iPS 細胞を T 細胞に分化誘導する方法の確立[67,68]（国内外で基本特許が成立）など、『デザイナー細胞』に直結しうる重要な成果が見られる。例えば、『デザイナー細胞』のベースとしては有望だが、ヒトから十分な量を採取できない希少細胞（例えば NKT 細胞やがん抑制型マクロファージなど）について、幹細胞からの高効率・高品質な分化誘導が可能となれば、臨床応用に向けたインパクトは非常に大きい。わが国の研究開発のレベルが非常に高い分野であり、さらなる研究開発を推進する。

８）ダイレクトリプログラミング法の探索・・・【課題１２】参照

近年、ダイレクトリプログラミング研究が再び注目を集めつつある。ダイレクトリプログラミングを医療技術として用いるには、様々なハードルがあるが、将来的には『デザイナー細胞』の重要技術の１つとして位置付けられる。今から、ダイレクトリプログラミングの基礎・基盤的研究を進めることが重要である。

---

[64] Bryce C, et al., “Intracellular α-Ketoglutarate Maintains the Pluripotency of Embryonic Stem Cells.”, *Nature*, 2015, 19;518(7539):413-6.
[65] Wilkinson A, et al., “Long-term *Ex Vivo* Haematopoietic-Stem-Cell Expansion Allows Nonconditioned Transplantation.”, *Nature*, 2019, 571(7763):117-121
[66] Kobayashi H, et al., “Environmental Optimization Enables Maintenance of Quiescent Hematopoietic Stem Cells *Ex Vivo*.”, *Cell Reports*, 2019, 2;28(1):145-158.e9
[67] Raul V, et al., “Regeneration of Human Tumor Antigen-Specific T Cells From iPSCs Derived From Mature CD8(+) T Cells.”, *Cell Stem Cell*, 2013, 3;12(1):31-6.
[68] PCT/JP2015/070623、WO/2016/010154

【課題３】多種多様な微生物の理解と“デザイン”アイデアの探索
→多様な微生物（細菌、真菌、ウイルス、ファージ、微生物叢（マイクロバイオーム、バイローム）など）の生物学的な理解、ヒトや中間宿主（動物、昆虫など）との相互作用の理解を深化させ、それらの制御法を探索する。
＜研究推進項目＞
１）細菌の生活環、および感染・増殖機構の理解と制御
２）ウイルスの生活環、および感染・増殖機構の理解と制御
３）ファージの生活環、および感染・増殖機構の理解と制御
４）微生物叢内の相互作用の理解と制御（クオラムセンシングなど）
５）微生物叢とヒトや中間宿主（動物、昆虫など）との共生システムの理解と制御
６）微生物の変異機構の理解と制御（変異が入りやすい部位と入りにくい部位など）
７）合成生物学的アプローチによる微生物の新機能獲得／機能喪失の予測と予見的制御（強毒化、多剤耐性、多様な環境条件耐性など）

≪背景・概要≫

地球環境上には、膨大な種類の、天文学的な数の微生物が生息している。そして、病原性微生物や共生微生物（腸内細菌など）をはじめとして、ヒト（或いは人に至る中間宿主としての生物）の健康・疾患状態に何らかの影響を及ぼしている微生物が数多く存在することが明らかになっている。それら微生物を深く理解することは、感染症のみならず、がんや生活習慣病などの様々な疾患の理解にも直結する。ヒトや中間宿主に対して何らかの影響を与える微生物を研究することで、『デザイナー細胞』のベースとなる微生物の探索、或いは治療標的となる微生物や関連分子の探索を大きく加速できる。

なお、COVID-19 を含む新興・再興感染症に対する『デザイナー細胞』の位置付け、或いは対策のあるべき姿などについては、「２－１【６】」（本文２５頁）で述べる。

≪研究推進項目の補足≫

１）細菌の生活環（中間宿主／ヒト）、および感染・増殖機構の理解と制御
２）ウイルスの生活環（中間宿主／ヒト）、および感染・増殖機構の理解と制御
３）ファージの生活環、および感染・増殖機構の理解と制御

『デザイナー細胞』の研究対象とする微生物は、細菌、ウイルスやファージなどを幅広く想定する。それらの生活環および感染・増殖機構について、宿主との相互作用にも着目しつつ理解を深める。また、宿主としては、ヒト（最終宿主）のみならず、中間宿主である家畜や動物・昆虫なども重要であり、それら全ての宿主を研究対象とする。多種多様な微生物の基盤的な理解に向けた研究開発を推進する。

４）中間／最終宿主における微生物叢内の相互作用の理解と制御（クオラムセンシングなど）
５）中間／最終宿主と微生物叢の共生システムの理解と制御

20 世紀後半より、培養可能な腸内細菌や皮膚細菌などの個々の研究は進められてきたが、2010 年代に飛躍的に高度化・普及展開したメタゲノム解析によって、腸内細菌や皮膚細菌などの集団（微生物叢、マイクロバイオーム）と中間／最終宿主の健康・疾患との相関関係の理解が急速に進展している。また、微生物集団内における相互作用について、例えば

複雑な代謝ネットワークの存在や、クオラムセンシング現象[69]などが見出されている。中間／最終宿主と微生物叢の相互作用、或いは微生物叢内の相互作用の理解がこれから重要となる。これら研究を推進する上で、わが国は難培養微生物の培養技術をはじめとした技術的優位性が大きく、それら強みを生かした研究開発を推進する。

６）微生物の変異機構の理解と制御（変異が入りやすい部位と入りにくい部位など）

微生物のゲノムは変異が入りやすく、様々な機能を獲得、或いは喪失することで、様々な環境条件に適応している。感染症治療の難しさは、変異の入りやすさに起因する、治療標的設定の困難さにあると言える。しかし、ゲノム変異による変化を受けにくい分子構造部位を同定することができれば、有望な治療標的となりうる[70]。例えば構造生物学的アプローチとゲノム科学によるアプローチを統合した研究開発を推進する。

７）合成生物学的アプローチによる微生物の新機能獲得／機能喪失の予測と予見的制御（強毒化、多剤耐性、多様な環境条件耐性など）

微生物ゲノムが変異した結果、強毒化、多剤耐性、多様な環境条件耐性などの宿主へ悪影響を及ぼす機能を有する微生物が出現してしまうことが大きな問題である。一方、合成生物学的アプローチの急速な進展に伴い、将来出現する可能性のある変異株を、ラボ内で予測し制御法を模索することが技術的に可能となりつつあり、わが国に独自の技術が存在する[71]。あらゆる変異株の出現に備えた、合成生物学的アプローチを駆使した予測・予見的な研究開発を推進する。

【課題４】細胞の共通基盤的な理解と“デザイン”アイデアの探索

→細胞～細胞集団などの基盤的な生命現象（分子・細胞レベルでの品質管理、情報伝達など）、および細胞・微生物などを『デザイナー細胞』のベースとする上での基盤的性質（ゲノム安定性など）などの理解と、制御法の探索を行なう。

＜研究推進項目＞

１）細胞集団レベルのダイナミックな制御・維持機構の解明（アポトーシス、細胞競合など）
２）ゲノム安定性の理解（細胞種による安定性の差異とメカニズムの理解など）
３）新たな細胞間情報伝達メカニズムの理解（エクソソーム（EV）、トンネリングナノチューブなど）
４）細胞・微生物などの人工改変に伴う、想定外の機能変化の多面的な理解と予測　モデルの開発
５）非モデル生物を含む、他の生物種で見つかった高機能遺伝子群の、ヒト細胞への導入・作動法の探索

≪背景・概要≫

【課題１】～【課題３】で述べた、特定の細胞系、微生物系に特徴的な生命現象だけでなく、あらゆる細胞･微生物などに共通する基盤的な生命現象は数多く存在する。その中でも､『デザイナー細胞』の知的基盤として特に重要性が高いと考えるテーマを本項で挙げる。それら基盤的な研究が、“急がば廻れ”で『デザイナー細胞』のアイデア探索を加速させる。

[69] W C Fuqua, et al., “Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators.”, Journal of Bacteriology, 1994, 176(2): 269–275.
[70] 実験医学 2019 年 7 月号 vol.36 No.11「次世代抗体医薬の衝撃」“コンピューター技術による抗体分子設計”
[71] Chengjun L, et al., “Selection of Antigenically Advanced Variants of Seasonal Influenza Viruses.”, *Nature Microbiology*, 2016, 23;1(6):16058

≪研究推進項目の補足≫

１）細胞集団レベルのダイナミックな制御・維持機構の解明（アポトーシス、細胞競合など）

細胞集団における個々の細胞の挙動、さらには品質管理機構を理解することは『デザイナー細胞』の研究開発を推進する上で重要な知的基盤となる。例えば、わが国ではアポトーシス研究において、歴史的に優れた研究成果を出し続け、世界をリードしている[72、73、74]。現在、アポトーシス関連因子を組み込んだ『デザイナー細胞』の研究開発が始まっており、今後もアポトーシス現象を巧妙に活用した様々なアイデアが、『デザイナー細胞』へと実装されていくと思われる。また、近年国内外で注目を集めつつある細胞競合現象について、わが国が世界をリードする研究成果を次々と出している[75、76]。今後、細胞競合現象からアイデアを得た『デザイナー細胞』の研究も進むと考えられる。これらをはじめとして、将来の『デザイナー細胞』のアイデアの源泉となりうる、細胞集団レベルのダイナミックな制御・維持機構の解明に向けた研究開発を推進する。

２）ゲノム安定性の理解（細胞種による安定性の差異とメカニズムの理解など）

細胞・微生物のゲノムは、分裂・増殖時の複製エラーなどで徐々に変化する。細胞・微生物を『デザイナー細胞』としてヒトへ投与するためには、ゲノムの安定性を極限まで高め、製品としての再現性を可能な限り確保することが重要である。例えば、iPS 細胞はゲノムに変異が入りやすいとの報告が米国でなされた[77]。細胞の種類によって、さらには同じ細胞種であっても細胞株によってゲノムの安定性は異なる。それら全てについて、ゲノム安定性を比較し、その背景にある分子メカニズムを理解し、ゲノム安定性を高めるための制御法の探索的研究開発を推進する。近年、核内の 4 次元動態を解析する技術（Hi-C 法など[78、79]）が飛躍的に進展しており、それら最新技術も適宜活用する。

３）新たな細胞間情報伝達メカニズムの理解（エクソソーム（EV）、トンネリングナノチューブなど）・・・【課題２３】参照

細胞間の情報伝達を担う新たなメカニズムとして、例えば計測・解析技術の進展に伴い、EV 研究が世界中で活発に進められている。例えば、神経系と EV の関係に関する研究[80]など、わが国においても優れた研究が見られる。EV は『デザイナー細胞』のベースとなりうる生体ナノ粒子であり、まずは生体における EV の基盤的な理解が重要である。また、トンネリングナノチューブを介した物質輸送やシグナル伝達[81]という、興味深い現象も次々と報告されている。これらの新たな概念の細胞間情報伝達メカニズムについて、基盤的な理解を目指した研究開発を推進する。

４）細胞・微生物などの人工改変に伴う、想定外の機能変化に関する多面的な理解と、予測モ

[72] M Enari, et al., “A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD.”, *Nature*, 1998, 1;391(6662):43-50
[73] H Sakahira, et al., “Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis.”, *Nature*, 1998, 1;391(6662):96-9
[74] Shigekazu Nagata, et al., “Programmed cell death and the immune system.”, *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(5):333-340
[75] Nan L, et al., “Stem Cell Competition Orchestrates Skin Homeostasis and Ageing.”, *Nature*, 2019, 568(7752):344-350.
[76] Shunsuke K, et al., “Cell Competition With Normal Epithelial Cells Promotes Apical Extrusion of Transformed Cells Through Metabolic Changes.”, *Nature Cell Biology*, 2017, 19(5):530-541.
[77] FDA ホームページ「High replication rate of induced pluripotent stems cells appears to contribute to breaks in DNA」（https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/science-research-biologics/high-replication-rate-induced-pluripotent-stems-cells-appears-contribute-breaks-dna）（2020 年 6 月 11 日アクセス）
[78] Job D, et al., “Capturing Chromosome Conformation.”, *Science*, 2002, 15;295(5558):1306-11.
[79] Erez LA, et al., “Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals Folding Principles of the Human Genome *Science*, 2009, 9;326(5950):289-93.
[80] Hironori K, et al., “The Role of Exosomes/Extracellular Vesicles in Neural Signal Transduction.”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2018, 41(8):1119-1125.
[81] Ludovica M, et al., “Multifaceted Roles of Tunneling Nanotubes in Intercellular Communication.”, *Frontiers in Physiology*. 2012; 3: 72.

デルの開発

細胞・微生物に新たな機能を搭載する際、新機能の獲得と同時に、細胞・微生物の恒常性が乱れ想定外の機能変化も引き起こしてしまい、臨床応用における問題となる可能性がある。例えば、【課題１１】や【課題１２】などを駆使した、人工改変に伴う想定外の機能変化も包含した、多面的な機能評価と予測モデルの開発に向けた研究開発を推進する。

なお、想定外の機能変化（例えば増殖能の著しい低下など）は、有用物質生産微生物などの工業用微生物の新規開発・実用化において長らく問題となってきた。工業用微生物の研究開発を通じて得られた知見からも、学ぶべきところは多いと考えられる[82]。

５）非モデル生物を含む、他の生物種で見つかった高機能遺伝子群の、ヒト細胞への導入・作動法の探索

非モデル生物（動物、昆虫、植物、古細菌ほか）に固有の特徴的な機能遺伝子群の中には、『デザイナー細胞』として優れたアイデアが眠っている可能性がある。それらをヒト細胞へ導入し作動させることは、倫理的観点からの検討が必要になるとも考えられ、また技術的な難易度も非常に高い。しかし、いずれそのような発想に基づく『デザイナー細胞』の創製が行なわれる時代が到来する可能性は大いにありうる。倫理面の議論を続けつつ、基盤的な研究開発を推進する。

①－２：ヒトの健康・疾患の基盤的な理解と、デザイン方針の探索

ヒトの健康・疾患状態に関する基盤的な理解を深化させるための、基礎医学研究を推進する。これらの分野の研究者の多くは、自身の研究成果が中長期的に低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティにつながることも意識しつつ、腰を据えた基礎医学研究を進めてきたものと考えられる。今後は、研究開発の将来の出口として『デザイナー細胞』という方向性も新たに意識に加えつつ、多くの研究者が基礎医学研究を進めることで、日本発のインパクトの大きな『デザイナー細胞』のアイデア創出が大きく加速する。

本項では、生体恒常性の維持・破綻メカニズム（【課題５】）と、疾患の発症・重症化・再発メカニズム（【課題６】）を深く理解するための、中長期的視野からの基礎医学研究を推進する。これら研究を通じた理解と、【課題１】～【課題４】における細胞・微生物に関する基盤的な理解とを統合化することで、『デザイナー細胞』の具体的なアイデア創出が大きく加速する。

[82] JST-CRDS 戦略プロポーザル「次世代育種・生物生産基盤の創成（第１部）　～核酸、タンパク質、細胞を結ぶ、多階層横断的サイエンス推進による生体分子・生命システム設計ルールの創出～／CRDS-FY2018-SP-07」

【課題５】生体恒常性の維持メカニズムの理解と“デザイン”アイデアの探索
→【課題１】～【課題４】の基盤的な理解を踏まえ、分子～臓器～個体レベルの多層的な恒常性維持のメカニズムを解明する。【課題６】の個々の疾患に特化した知見と合わせて理解することで、『デザイナー細胞』としてのアイデア探索を大幅に加速可能となる。
＜研究推進項目＞
１）多様な生体制御システムの統合的理解と制御法の探索（免疫システム、発生・再生システム、代謝・内分泌システム、神経システムなどの融合）
２）個々の臓器の生理学的な理解と制御法の探索（脳神経、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、消化器、呼吸器、感覚器、生殖器など）
３）多臓器間ネットワークの生理学的な理解と制御法の探索
４）ヒトと微生物叢の共生システム（マイクロバイオーム、バイローム）の生理学的な理解と制御法の探索

≪背景・概要≫

【課題１】～【課題４】の基盤的な理解を踏まえつつ、分子・細胞レベル、組織・臓器レベル、個体レベルなど様々な階層で見られる生体恒常性の維持メカニズムの理解の深化を目指した研究を推進する。後述の【課題６】の疾患発症・重症化・再発のメカニズムは、本項で推進する健常状態の理解が前提となる。各疾患に対応した『デザイナー細胞』のアイデア探索における必須の知的基盤である。

≪研究推進項目の補足≫

１）多様な生体制御システムの統合的理解と制御法の探索（免疫システム、発生・再生システム、代謝・内分泌システム、神経システム、などの融合）

生体恒常性の理解を加速させるためには、これまで専門領域として個別に細分化されてきた生体制御システム群の統合的な理解が重要である。例えば、免疫システム、発生・再生システム、代謝・内分泌システム、神経システムなどの主な生体制御システムは複雑に絡み合って機能し、生体恒常性の重要な役割を担っていることが次々と明らかになっている。わが国には、これら各システムについて歴史的に膨大な研究開発が推進され、重厚な知的基盤が構築され、強みとなっている。最先端の観察・計測・解析技術を駆使し、複数の生体制御システムの統合的な解明を目指した研究開発を推進する。

２）個々の臓器の生理学的な理解と制御法の探索（脳神経、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、消化器、呼吸器、感覚器、生殖器など）

３）多臓器間ネットワークの生理学的な理解と制御法の探索

臓器レベルで考えると、個々の臓器（脳神経、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、消化器、呼吸器、感覚器、生殖器など）の生理学的な理解を深める方向性と、複数の臓器間のネットワークの理解を深める方向性の 2 つが重要である。個々の臓器を対象とした研究は、歴史的に国内外で活発に研究が進められている。一方、複数の臓器間のネットワークに着目した研究が世界的に注目を集めつつあり、わが国の研究者が挑戦的な研究開発を推進しており、大きな存在感を示している[83、84、85、86、87、88]。その背景には、世界に先駆けて多臓器間ネットワー

[83] Junta I, et al., “Regulation of Pancreatic β Cell Mass by Neuronal Signals from the Liver”, *Science*, 2008, 322,5905, 1250-1254

クの解明を掲げた大型ファンディング領域の存在も大きい[89]。また 2020 年度の研究開始に向けて公募・選考が進められている国家プロジェクト（ムーンショット事業）においても、多臓器間ネットワークがメインテーマの１つとして掲げられており[90]、今後もわが国が大きな存在感を発揮すると考えられる。個々の臓器、或いは複数の臓器間ネットワークに着目した、生理学的な理解と制御法の確立に向けた研究開発を推進する。

４）ヒトと微生物叢の共生システム（マイクロバイオーム、バイローム）の生理学的な理解と制御法の探索・・・【課題３】参照

生体恒常性の維持において、ヒトと微生物叢の共生システム（マイクロバイオーム、バイローム）が大きな役割を担っていることが、近年の計測・解析技術の高度化とともに次々と明らかになっている。ヒト共生システムに関する研究開発のあるべき方向性については、2015 年に実施した提言[91]に詳細を記した通りである。ただし、当時は現実味が薄かったバイローム研究に取り組む研究者層が着実に増加している点は新たに注目すべきところである。ヒトと微生物叢の共生システムの生理学的な理解と、制御法の確立を目指した研究開発を推進する。

なお、現時点では、参照ゲノムのデータベース整備状況や技術的な限界もあり、細菌を対象としたマイクロバイオーム研究のみが大きく進展している。しかし、ウイルスやファージなどを対象としたバイローム（virome）研究へ取り組む研究者が着実に増加しており、中長期的にはマイクロバイオームとバイロームの両者を合わせた解析が重要な研究対象となる[92]。

---

[84] Yasunobu A, et al., “Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier”, 2012, *Cell*, 148, 3, 447-457
[85] Miyako T, et al., “Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis”, *Nature Communications*, 2014, 5, 4982 (2014)
[86] Junpei Y, et al., “Neuronal signals regulate obesity induced β-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism”, *Nature Communications*, 2017, 8, 1930
[87] Katsuhito F, et al., “A heart–brain–kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation”, *Nature Medicine*, 2017, 23, 611–622
[88] Tomohito I, et al., “Vagus-macrophage-hepatocyte Link Promotes Post-Injury Liver Regeneration and Whole-Body Survival Through Hepatic FoxM1 Activation.”, *Nature Communications*, 2018, 13;9(1):5300.
[89] JST/AMED-CREST「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域（総括：永井良三）（H24～R1）
[90] ムーンショット目標2「2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」（PD：祖父江元）（R2～）
[91] JST-CRDS 戦略プロポーザル「微生物叢（マイクロバイオーム）研究の統合的推進　～生命、健康・医療の新展開～」（2016 年 3 月公開）
[92] Tasha M, et al., “Human Virome and Disease: High-Throughput Sequencing for Virus Discovery, Identification of Phage-Bacteria Dysbiosis and Development of Therapeutic Approaches with Emphasis on the Human Gut.”, *Viruses*, 2019, 11(7): 656.

【課題６】疾患発症・重症化・再発メカニズムの理解と、“デザイン”アイデアの探索
→【課題１】～【課題４】の基盤的な理解、および【課題５】の生体恒常性維持機構の理解を踏まえ、多様な疾患（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）の発症・重症化・再発メカニズムを解明する。疾患に対する深い理解が、『デザイナー細胞』のアイデア探索の源泉となる。
＜研究推進項目＞
１）多くの疾患に共通する発症プロセスの理解と制御法の探索（老化／炎症・組織修復・線維化／ストレスなど）
２）疾患の発症・重症化・再発メカニズムの理解と制御法の探索（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）
３）複数の疾患の関係性のメカニズムの理解と制御法の探索（合併症、原因疾患など）
４）1）～３）を通じた、メカニズムの理解に基づく『デザイナー細胞』のアイデア探索

≪背景・概要≫

【課題１】～【課題４】の基盤的な理解、および【課題５】の生体恒常性維持機構の理解を踏まえ、多様な疾患（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）の発症・重症化・再発のメカニズムの理解の深化を目指した研究を推進し、治療に向けたアイデアを探索する。『デザイナー細胞』でしか狙うことのできない治療標的、或いは“分子”モダリティと競合するものの『デザイナー細胞』による制御が効果的と予想される治療標的を同定し、『デザイナー細胞』としてのアイデアを探索する。この段階で多様なアイデアが生み出されることが、日本発の優れた『デザイナー細胞』が成立する可能性を大きく高めることとなる。

≪研究推進項目の補足≫

１）多くの疾患に共通する発症プロセスの理解と制御法の探索（老化／炎症・組織修復・線維化／ストレスなど）

わが国では、老化[93,94]、炎症・組織修復・線維化[95,96]、ストレスなどに関する大型の研究開発投資がなされており、膨大な成果が上がっている。これら研究開発を通じて構築された知的基盤は、『デザイナー細胞』のアイデアの源泉であり、わが国の強みと言える。多くの疾患に共通する発症プロセスの解明、および制御に向けたアイデア探索研究を推進する。

例えば、老化した細胞を除去することでマウス個体の寿命が延びることが発見され、大きな注目を集めている[97]。老化細胞に特異的な抗原（uPAR）を標的とする CAR-T の投与により、マウスの老化関連がんや肝線維化などの進行抑制に成功したとの報告が見られ[98]、『デザイナー細胞』の今後の大きな展開を強く予感させる。

２）疾患の発症・重症化・再発メカニズムの理解と制御法の探索（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）

[93] AMED-CREST「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域（2017～）
[94] AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」（2017～）
[95] JST-CRDS 調査報告書「4次元生体組織リモデリング：“組織・臓器”の“適応・修復”のサイエンスと健康・医療技術シーズの創出～組織・臓器の宇宙を覗く～」（2018 年 3 月公開）
[96] AMED-CREST「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域（2018～）
[97] Darren J Baker, et al., “Naturally Occurring p16(Ink4a)-positive Cells Shorten Healthy Lifespan.”, *Nature*, 2016, 11;530(7589):184
[98] Corina Amor, et al., “Senolytic CAR T Cells Reverse Senescence-Associated Pathologies.”, *Nature*, 2020, 583(7814):127-132

個々の疾患に特化したメカニズムの解明と制御に向けたアイデア探索研究を推進する。

[疾患例：がん]

＞発がん～浸潤～転移機構および治療抵抗性の獲得機構、再発機構の解明、および制御に向けたアイデア探索研究を推進する。歴史的に国内外で最も活発に研究開発が進められている疾患である。例えば、長年に亘ってブラックボックスであった悪液質に着目し、全容解明に向けた研究をわが国の若手研究者が開始している点は興味深い[99、100、101]。なお、『デザイナー細胞』で先行する CAR-T の大半はがんを対象としており、中でも血液がんについて臨床開発が先行している。固形がんについてはアイデア探索段階にあると言え、メカニズムに立脚したデザインへの期待は大きい。

[疾患例：自己免疫疾患]

＞免疫システムの基盤的な理解と発症・重症化・再発メカニズムの解明、および制御に向けたアイデア探索研究を推進する。例えば、特定のクラス II 分子と自己免疫性腎疾患の深い関係[102]など、分子基盤の理解は大きく進展している。また、わが国の研究者が発見した制御性 T 細胞は、『デザイナー細胞』のベースとして有望であり、特に自己免疫疾患の制御において大きな存在感を示す可能性が高い。また、CD19 CAR-T を用いて SLE 治療を目指したマウス基礎研究も見られる[103]。

[疾患例：変性疾患（神経・臓器など）]

＞神経変性疾患や全身の様々な臓器の変性疾患において、炎症・線維化や機能低下～発症の背景にある分子・細胞～組織・臓器レベルの異常の理解と、制御に向けたアイデア探索研究を推進する。例えば、アルツハイマー病をはじめとした認知症の患者の急増が、世界共通の深刻な問題となると考えられており、予防・診断・治療法へのニーズは高い。

[疾患例：感染症]

＞感染～発症機構および再感染機構などに関する研究開発を推進する。例えば、多剤耐性菌感染症の治療法として、ファージ治療が新たなアプローチとして存在感が大きく高まっている。また、ファージを用いてアルコール性肝炎マウスの症状緩和に成功した興味深い研究事例[104]も見られ、ファージ治療が感染症のみならず多様な疾患制御に有効であることを強く予感させる。なお、COVID-19 については、「２－１【６】」［本文２５頁］で述べるため、本項では省略する。

[疾患例）生活習慣病]

＞発症・重症化・再発メカニズムの理解に加えて、発症予測や再発予測などの予見的な理解と、それらの制御法の探索を推進する。多くの生活習慣病において、20 世紀後半以降に様々な治療薬が開発され、疾患の発症や重症化、再発をある程度制御可能となったものも多い。しかし、根治には至っておらず、更なる研究開発が期待される。

---

[99] Hiroaki H, et al., "Remote Reprogramming of Hepatic Circadian Transcriptome by Breast Cancer.", *Oncotarget*, 2017, 23;8(21):34128-34140

[100] Sora E, et al., "A Novel Zebrafish Intestinal Tumor Model Reveals a Role for cyp7a1-dependent Tumor-Liver Crosstalk in Causing Adverse Effects on the Host.", *Disease Models & Mechanisms*, 2018, 3;11(8):dmm032383.

[101] Miki Arai Hojo, et al., "Identification of a Genomic Enhancer That Enforces Proper Apoptosis Induction in Thymic Negative Selection.", *Nature Communications*, 2019, 13;10(1):2603.

[102] Ooi JD, et al., "Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells.", *Nature*, 2017, 11;545(7653):243-247

[103] Rita K, et al., "Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus.", *Science Translational Medicine*, 2019, 6;11(482):eaav1648.

[104] Yi D, et al., "Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease", *Nature*, 2019, vol.575, 505–511

３）複数の疾患の関係性のメカニズムの理解と制御法の探索（合併症、原因疾患など）

疾患の発症・重症化・再発のプロセスにおいて、様々な疾患が複雑に絡み合っていることが知られている。複数の疾患の関係性について、詳細なメカニズムを理解することで、様々な疾患に対する本質的な治療標的の探索が大きく進展する。複数の疾患の関係性のメカニズムの理解と制御法の確立を目指した研究開発を推進する。

４）1）～３）を通じた、メカニズムの理解に基づく『デザイナー細胞』のアイデア探索

以上の研究を通じて得られる、疾患の発症・重症化・再発メカニズムの理解と制御法に関する知見に基づき、『デザイナー細胞』としての機能を発現するための、デザインの方向性を検討する。詳細な方向性は【課題１６】～【課題２０】で述べるが、当面は遺伝子改変によるデザインが中心的な位置付けとなる。現状は CAR-T を用いたがん治療（特に血液がん）のコンセプトが突出して注目を集めており、世界中の多くの研究者が官民の巨額の投資を得て研究開発を加速している。しかし、CAR-T は『デザイナー細胞』の１つの事例でしかなく、様々な疾患に対し、様々なデザインを施した『デザイナー細胞』を用いた治療が今後大きく展開する。

現在、様々な疾患に対して、合成遺伝子回路を設計し、疾患治療を目指そうとする野心的な基礎研究も次々と始まっている[105]。それら基礎研究の成果が『デザイナー細胞』として医療へ実装されるためには数多くのハードルが存在する。しかし、多様なチャレンジが長年に亘って続けられた先に、全く新しいアイデアに基づく革新的な『デザイナー細胞』が生まれる。

【課題６】および【課題１】～【課題５】で構築する知的基盤に立脚した、日本発の『デザイナー細胞』創出に向けたアイデア探索＆融合研究を推進する。

【柱②：基盤技術】デザイン技術の開発

【柱①：基礎研究】で登場した『デザイナー細胞』のアイデアの数々を、自由自在かつ精確・簡便・短時間に具現化するため、「②－１」に示すような、細胞・微生物を操作・編集・制御可能な技術開発を推進する。「②－１」に示す新技術の存在自体が、新たなアイデアにもつながっていくため、デザインの自由度を高める技術開発は重要である。また、【柱①：基礎研究】のメカニズム研究の加速や、『デザイナー細胞』のシーズを評価し、改良・洗練させるための技術として、「②－２」を推進する。例えば 5～15 年後には、「②－１」や「②－２」の枠には収まらない新技術が登場する可能性も高い。あくまで一例として、現時点では現実味が薄いが、5～15 年後には現実味を増す可能性のある技術テーマとして「②－３」を挙げる。

[105] Tasuku K, et al., “Programming Gene and Engineered-Cell Therapies With Synthetic Biology.”, *Science*, 2018, 9;359(6376):eaad1067.

②－１：細胞・微生物などの操作・編集・制御技術の開発
【課題７】ゲノム編集技術（医療応用を前提とした技術高度化など）
【課題８】遺伝子導入技術（*in vivo*/*ex vivo*、ウイルス／非ウイルス、人工染色体など）
【課題９】生体内ターゲティング／自律制御技術（特異的標的認識など）
②－２：探索・評価技術の開発
【課題１０】イメージング技術／オミクス技術（機能観察・評価、体内動態追跡、品質評価など）
【課題１１】ヒトオルガノイド技術／ヒト化動物技術（ヒト in vitro/in vivo 研究・評価技術）
②－３：萌芽的な技術へのチャレンジ
【課題１２】『デザイナー細胞』の *in vivo* 生体内現地創製技術の開発
【課題１３】モダリティ転換に向けた融合分子群創製技術の開発（細胞から融合分子群への転換）
【課題１４】『デザイナー細胞』の新たなベースとしての完全人工細胞・微生物の構築技術開発

②－１：細胞・微生物などの操作・編集・制御技術の開発

『デザイナー細胞』に関する多種多様なアイデアの中には、既存の技術では具現化が困難なものも多く登場すると考えられる。自由自在・精確・簡便・短時間に対象とする細胞・微生物を改変し、『デザイナー細胞』に関するあらゆるアイデアを具現化可能とする技術を開発する。新技術の存在は、新たな『デザイナー細胞』のアイデアを次々と生み出すことにもつながる。

本項では、細胞・微生物などの操作・編集・制御技術として、ゲノム編集技術（【課題７】）、遺伝子導入技術（【課題８】）、生体内デリバリー技術（【課題９】）の研究開発を推進する。

【課題７】ゲノム編集技術（医療応用を前提とした技術高度化など）
→細胞・微生物のゲノムを高精度・高効率・自由自在に改変可能なゲノム編集技術を開発する。様々なデザインのアイデアを細胞・微生物などに実際に施す際、何らかのゲノム改変を伴うことが多いため、ゲノム編集技術は『デザイナー細胞』の研究開発における必須の技術である。
＜研究推進項目＞
１）ゲノムを傷つけない精密なゲノム編集技術の開発（1 塩基置換、高効率相同組換えなど）
２）オフターゲットの低減に向けた研究開発（標的配列の認識機構改良、オフターゲットの予測）
３）自由自在かつ汎用性の高いゲノム編集技術の確立（導入効率の改善、自由度の向上（PAM フリー、Cas 改良など）、長鎖遺伝子群のノックイン／ノックアウト）
４）ゲノム周辺要素の編集技術の開発（エピゲノム編集、RNA 編集など）
５）CRISPR/Cas9 の基本特許を有する米国研究機関とのクロスライセンスの実施
６）国産ゲノム編集技術（PPR、特許切れ技術（ZFN）など）、準国産技術（CRISPR/Cas9 改良、CRISPR/Cas3、pTALEN、1 塩基置換、高効率相同組換え、など）の開発

≪背景・概要≫

2013 年に登場した第 3 世代型のゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 は、2000 年代後半に登場し、世界中に普及した次世代シークエンサーに続く、2010 年代のライフサイエンス・臨床医学分野における最高の技術革新である。『デザイナー細胞』の研究開発において、CRISPR/Cas9 のもたらしたインパクトは非常に大きい。CRISPR/Cas9 によってゲノム改変の自由度・精確性・簡便性の全てが飛躍的に向上し、『デザイナー細胞』の多様なアイデアを細胞・微生物へ実装する際の、技術的ハードルが大きく下がった。その結果、より多くの研究者が『デザイナー細胞』の研究開発に挑戦できる環境が整ったとも言える。2017 年に製品化した CAR-T（Kymriah®、Yescarta®）ではゲノム編集は用いられていないが、ゲノム編集技術を用いた複数の CAR-T 臨床開発が推進されており[106]、研究開発段階ではゲノム編集技術の利用が急速に拡大している。現時点のゲノム編集技術は未完成な段階であり、改良の余地は大きい。更なる技術開発を通じてゲノム編集技術を高めることで、『デザイナー細胞』の研究開発および臨床開発は大きく加速する。

≪研究推進項目の補足≫

１）ゲノムを傷つけない精密なゲノム編集技術の開発（1 塩基置換、高効率相同組換えなど）

『デザイナー細胞』の安全性を高めるためには、ゲノム編集時に、ゲノムを可能な限り傷つけずに精密に操作することが重要である。国内外の関連する研究事例は次の通りである。

●ゲノムの切断を伴わないゲノム編集技術として、dCas9 とデアミナーゼを組み合わせた一塩基置換技術の研究開発（わが国[107]と米国[108]がそれぞれ独自に開発成功）
●わが国における、相同組換え機構をベースとした、高効率なゲノム編集技術の研究開発[109]
●逆転写酵素と dCas9 を連結させ、改変型 gRNA（pegRNA）を用いた “PrimeEdit”

[106] Stadtmauer E, et al., “CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer.”, *Science*, 2020, 28;367(6481):eaba7365.
[107] Keiji N, et al., “Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems”, *Science*, 2016, 353(6305)
[108] Komor AC, et al., “Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage.”, *Nature*, 2016, 533(7603):420-4.
[109] PCT/JP2019/013602,「ゲノム編集方法、組成物及び細胞製剤の製造方法」、自治医科大学、花園豊ほか、出願日 2019 年 3 月 28 日

技術[110]の研究開発。ゲノム修復・変異導入・入替えが原理的に可能で、かつオフターゲットも起こしにくい技術であり、逆転写酵素のエラー率の高さを克服きれば、インパクトは非常に大きい。

●CRISPR/Cas12k およびトランスポザーゼを用いることで、DNA 二本鎖の切断を起こさずにドナーDNA を目的細胞に導入する研究開発[111]

これらの研究事例に限定せず、ゲノムを傷つけない、或いは一切傷が残らないような、ゲノム編集技術の確立に向けた研究開発を推進する。

２）オフターゲットの低減に向けた研究開発（標的配列の認識機構改良、オフターゲットの予測）

ゲノム編集技術では原理的に避け難い、オフターゲットの問題を極限まで抑えることが大きな課題である。国内外の関連する研究事例は次の通りである。

●Cas9 よりも長い標的配列認識機構を備えたゲノム編集技術の研究開発
　＞わが国における TALEN を改良した Platinum TALEN 技術[112、113]
　＞わが国おける CRISPR／Cas3 システム開発[114、115]

●オフターゲットを起こしにくい CRISPR／Cpf1 システムを、タンパク質の光操作技術と融合することで、任意のタイミングでのゲノム編集を可能とした研究開発[116]

●ヒト造血幹細胞などにおいて高い特異性でゲノム編集が可能な CRISPR-(HiFi-)Cas9 システムの研究開発[117]

●オフターゲットを予測するアルゴリズムの研究開発[118、119]

これらの研究事例に限定せず、オフターゲットを低減するようなゲノム編集技術の改良、或いは標的配列設定法の確立に向けた研究開発を推進する。

３）自由自在かつ汎用性の高いゲノム編集技術の確立（導入効率の改善、自由度の向上（PAM フリー、Cas 改良など）、長鎖遺伝子群のノックイン／ノックアウト）

ゲノム編集技術の使い勝手を向上させるため、自由自在に様々なゲノム操作を可能とするための研究開発を推進する。

●わが国における、Cas タンパク立体構造の理解に基づく Cas 低分子量化に向けた研究開発[120、121]。世界中の研究者が注目し挑戦する CRISPR／Cas9 システムの改良研究において、わが国が世界を先導している事例。

●わが国における、標的配列の制限を無くすための、PAM フリー化に向けた研究開

[110] Anzalone AV, et al., “Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA.”, *Nature*, 2019, 576(7785):149-157.
[111] Strecker J, et al., “RNA-guided DNA insertion with CRISPR-associated transposases.”, *Science*, 2019, 365(6448):48-53.
[112] Tetsushi S, et al., “Repeating Pattern of non-RVD Variations in DNA-binding Modules Enhances TALEN Activity.”, *Scientific Reports*, 2013, 29;3:3379.
[113] 特許 5931022
[114] Morisaka H, et al., “CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells.”, *Nature Communications*, 2019, 10(1):5302.
[115] 特許第 6480647 号
[116] Yuta N, et al., “A Split CRISPR-Cpf1 Platform for Inducible Genome Editing and Gene Activation.”, *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(9):882-888.
[117] Christopher A Vakulskas., “A high-fidelity Cas9 mutant delivered as a ribonucleoprotein complex enables efficient gene editing in human hematopoietic stem and progenitor cells.”, Nature Medicine, 2018, 24(8):1216-1224.
[118] Yuki N, et al., “CRISPRdirect: software for designing CRISPR/Cas guide RNA with reduced off-target sites.”, *Bioinformatics*, 2015, 1; 31(7): 1120–1123.
[119] Cicera RL, et al., “CHANGE-seq Reveals Genetic and Epigenetic Effects on CRISPR-Cas9 Genome-Wide Activity.”, *Nature Biotechnology*, 2020, 15. doi: 10.1038/s41587-020-0555-7.
[120] Hiroshi N, et al., “Crystal Structure of Staphylococcus Aureus Cas9.”, *Cell*, 2015, 27;162(5):1113-26.
[121] Hiroshi N, et al., “Crystal Structure of Cas9 in Complex With Guide RNA and Target DNA.”, *Cell*, 2014, 27;156(5):935-49.

発[122]。Cas 低分子量化と同様に、わが国が世界を先導している事例。

●わが国における、独自の国産技術である、CRISPR/Cas3 システムの研究開発[123]。CRISPR/Cas9 ではノックイン可能な配列の長さに制限が大きいが、同システムを活用することで長鎖遺伝子をノックイン可能である。さらに数 kbp の長い配列を削ることも可能であり、標的遺伝子を、プロモーター配列なども含め、丸ごとノックアウト可能である。優れた性能を有する国産技術で、今後注目すべきと考えられる。

なお、細胞・微生物の種類によって、ゲノム編集の可否、或いは導入効率が異なる。『デザイナー細胞』では、いわゆるモデル細胞だけでなく、多種多様な細胞・微生物がベースとなり得るため、汎用性の高いゲノム編集技術へと洗練させていくことが重要である。

これら研究事例などに限定せず、自由自在かつ汎用性の高いゲノム編集の確立に向けた研究開発を推進する。

４）ゲノム周辺要素の編集技術の開発（エピゲノム編集、RNA 編集など）

細胞の性質を変化させる場合、ゲノムの操作だけでなく、エピゲノムや RNA などのゲノム周辺の要素を操作するアプローチも有効である。エピゲノム編集の研究開発が国内外で加速しており、例えば次の研究事例が見られる。萌芽的ではあるが、疾患の治療を視野に入れた研究も見られる。

●わが国における、dCas を活用した標的部位の正確な脱メチル化技術の研究開発[124]

●dCas9 に転写活性因子や抑制因子を融合させ、標的遺伝子の転写量制御を目指した研究開発[125]

●筋ジストロフィーのモデルマウスを用いた、ラミニン相同遺伝子の活性化による病態改善[126]

●dCas13 と ADAR（RNA 変換酵素）を融合した、RNA の一塩基置換技術の研究開発[127]

●内在性の ADAR（RNA 変換酵素）を標的 RNA 配列へ誘導する、オフターゲットが殆ど起こらない RNA 編集技術の研究開発[128]

ゲノムを操作することなく『デザイナー細胞』を創製することができれば、ゲノム変異に伴う様々なリスクを回避することができ、また臨床応用や製造における法規制の観点からもインパクトが大きい。ゲノム周辺要素を自由自在に編集可能な技術の確立に向けた研究開発を推進する。

５）CRISPR/Cas9 の基本特許を有する米国研究機関とのクロスライセンスの実施

６）国産ゲノム編集技術（PPR、特許切れ技術（ZFN）など）、準国産技術（CRISPR/Cas9 改良、CRISPR/Cas3、pTALEN、1 塩基置換、高効率相同組換え、など）の開発

[122] Hiroshi N, et al., “Engineered CRISPR-Cas9 Nuclease With Expanded Targeting Space.”, *Science*, 2018, 21;361(6408):1259-1262.
[123] Morisaka H, et al., “CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells.”, *Nature Communications*, 2019, 10(1):5302.
[124] Morita S, et al., “Targeted DNA demethylation *in vivo* using dCas9-peptide repeat and scFv-TET1 catalytic domain fusions.”, *Nature Biotechnology*, 2016, 34(10):1060-1065.
[125] Qi LS, et al., “Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression.”, *Cell*, 2013, 152(5):1173-83.
[126] Kemaladewi DU, et al., “A mutation-independent approach for muscular dystrophy via upregulation of a modifier gene.”, *Nature*, 2019, 572(7767):125
[127] Cox DBT, et al., “RNA editing with CRISPR-Cas13.”, *Science*, 2017, 358(6366):1019-27.
[128] Merkle T, et al., “Precise RNA editing by recruiting endogenous ADARs with antisense oligonucleotides.”, *Nature Biotechnology*, 2019, 37(2):133-8.

CRISPR/Cas9 の基本特許、および多くの周辺特許を米国研究機関などに握られてしまっている点は、日本発の『デザイナー細胞』の産業応用・社会実装における大きな問題である。わが国には、本項で例示したような、CRISPR/Cas9 の大幅な改良に成功した研究事例が数多く存在する。また、本項１）～４）で述べたように、日本発のシーズも数多く存在する。それらの知財を束ね、米国研究機関などとのクロスライセンスを進めることで、CRISPR の産業応用に向けた課題解決につながると期待できる。他にも、PPR をベースとしたゲノム編集技術のような、独創性の高い国産ゲノム編集技術シーズも存在する。

国産技術を実用的なレベルへと洗練させるための研究開発、準国産技術の研究開発と米国とのクロスライセンスに向けた取り組みの実施、そして全く新しいコンセプトの国産技術が中長期的に生まれるような探索的な研究開発、これらを並行して推進することが重要である。

【課題８】遺伝子導入技術（*in vivo*／*ex vivo*、ウイルス／非ウイルス、人工染色体など）

→細胞・微生物に対し、目的の機能を有する遺伝子を特異的に導入するための技術を開発する。様々なデザインのアイデアを細胞・微生物などに実際に施す際、何らかのゲノム改変を伴うことが多いと考えられため、【課題７】と同様に『デザイナー細胞』の具現化における必須の技術である。

＜研究推進項目＞

１）*in vivo* 遺伝子導入ウイルスベクターの開発（AAV 改良、センダイウイルス改良など）
２）標的細胞・組織・臓器異的なプロモーターの探索
３）*ex vivo* 遺伝子導入ウイルスベクターの開発（レンチウイルス改良など）
４）非ウイルスベクターの開発（piggyBac トランスポゾンなど）
５）人工染色体技術の開発（ゲノム非挿入型、巨大遺伝子群の導入・発現）
６）ベクターを用いない遺伝子導入法の開発（エレクトロポレーションなど）
７）遺伝子導入を伴わないゲノム編集関連分子（Cas9 など）のデリバリー技術の開発（VLP など）

≪背景・概要≫

2000 年前後、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験において、がん原遺伝子への挿入変異などにより白血病が引き起こされ、深刻な問題となった。その後、ウイルスベクターの改良が進み、高い安全性が期待されるウイルスベクターの登場とともに遺伝子治療の研究開発が世界的に活性化し、近年では製品化事例も徐々に登場している。

『デザイナー細胞』のアイデアを実際に細胞・微生物などに搭載する際、当面は遺伝子操作による方法が当面は主流になると考えられ、遺伝子導入技術の重要性は高い。【課題７】で述べたゲノム編集技術と遺伝子導入技術はセットで用いられることが多いため、両技術をそれぞれ開発するだけでなく、統合的な技術開発の推進も効果的である。

なお、『デザイナー細胞』のアイデア搭載において、将来的には遺伝子操作以外の方法として、培養方法や特定の機能分子群の投与などの方法が次々と登場する可能性がある。

≪研究推進項目の補足≫

１）*in vivo* 遺伝子導入ウイルスベクターの開発（AAV 改良、センダイウイルス改良など）

in vivo 遺伝子導入ウイルスベクターとしては、AAV ベクターが主流である。近年、*in vivo* 遺伝子治療として製品化した事例も増加している（2012:Glybera®、2017:Luxturna®、2019:Zolgensma®など）。*in vivo* 遺伝子導入ウイルスベクターに対するニーズは大きく高まっているが、例えば AAV ベクターは中和抗体、特異性、血中安定性、非分裂細胞への実装、さらには製造面での様々な問題が山積みであり、完成された技術とは言い難い。世界中で *in vivo* 遺伝子導入ウイルスベクター開発競争が激化する中、国内においても、AAV 改良をはじめとして優れた研究開発が次の通り進められている。

- ●わが国における、血液脳関門を突破しほぼ全ての神経細胞への遺伝子導入を達成した AAV ベクターの研究開発[129]。
- ●わが国における、センダイウイルスをベースに大幅な改良を施し、遺伝子搭載量を大幅に増やしたステルス型 RNA ベクター（SRV）の研究開発[130]。センダイウイルスはわが国で開発された技術であり、細胞質で発現するため挿入変異が起こらない特性を有する。
- ●わが国における、プラスミドを用いた *in vivo* 遺伝子治療製品（2019：コラテジェン®）の研究開発・上市

これらの研究事例に限定せず、AAV 改良、センダイウイルス改良、或いは全く新しいタイプのウイルスベクターの探索に向けた研究開発を推進する。

２）標的細胞・組織・臓器特異的なプロモーターの探索

標的細胞・組織・臓器特異的な遺伝子導入を目指し、様々な血清型の AAV ベクターが開発されており、現在も様々な改良が試みられている。一方で、特異性を高める観点からは、ベクター側の改良だけでなく、標的細胞・組織・臓器特異的なプロモーターの探索・同定も重要なアプローチであり、研究開発を推進する。

３）*ex vivo* 遺伝子導入ウイルスベクターの開発（レンチウイルス改良など）

ex vivo 遺伝子導入ウイルスベクターとして、長らくレトロウイルスベクターが利用されてきた。近年では、レンチウイルスベクターの利用が拡大している。例えば 2017 年に製品化した CAR-T ではレトロウイルスベクター（YESCARTA®）、レンチウイルスベクター（Kymriah®）を用いた製品がそれぞれ登場し、臨床開発段階の改良型 CAR-T などにおいては、レンチウイルスベクターの利用事例が増加している。より安全性および利便性の高いウイルスベクターの確立に向け、レンチウイルスベクターやレトロウイルスベクターのさらなる改良に向けた研究開発、および新たなウイルスベクターの探索的研究の両方を推進する。

４）非ウイルスベクターの開発（トランスポゾンなど）

2017 年に製品化した CAR-T は、これまでに 2,000 人を超える患者に投与されてきたが、挿入変異に起因する深刻な問題は今のところ見られず、ウイルスベクターの安全性はかつてよりも大きく高まってきたとも言える。一方、CAR-T に限らず、『デザイナー細胞』の製造工程でウイルスベクターを使用する場合、大規模かつ高額な細胞培養設備が必要とな

[129] Iwata N, et al., “Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice.”, *Scientific Reports*, 2013, 3:1472
[130] WO/2016/114405

り、複製能力を有するウイルス（replication-competent virus）の混入を否定するための生物学的安全検査も膨大かつ高額となる。また、ウイルスを扱うことによる、カルタヘナ法をはじめとした法規制も厳しい。ウイルスベクターの高額な製造コストは、治療コストの高騰に直結する要因の１つである[131]。『デザイナー細胞』が世界中に幅広く普及、展開するためには、各国の医療財政において許容可能な製品価格へと抑えることが必須条件である。ウイルスベクターに頼らない、新たな遺伝子導入技術へのニーズは非常に大きい。国内において、次に示す通り、優れた研究開発が進められている。

●わが国における、PiggyBac トランスポゾンの研究開発。1996 年に Fraser らが報告した PiggyBac トランスポゾン（イラクサギンウワバ[Trichoplusia ni]由来のトランスポゾン）をわが国の研究者が改良を重ねて飛躍的に洗練させ、piggyBac トランスポゾンおよびCAR遺伝子のDNAプラスミドベクターを一緒に用いることでCAR-Tの作製に成功した[132]。その後の更なる研究開発の結果、約 50%という高い導入効率で CAR-T の作出に成功するに至り、既存のウイルスベクターと遜色のない実用的なレベルにまで洗練され、知財も取得され[133]、純国産技術として重要な位置付けにあると考えられる。これまで幅広く用いられてきたレンチウイルスベクター、レトロベクターなどと比較し、非分裂細胞に対しても遺伝子導入が可能であり、挿入変異の可能性は低く、免疫原性が無いなどの優れた特性を有する。また、トランスポゾンを利用することで、ウイルスベクターの利用に伴う細胞の疲弊を回避できる点も優れている[134]。

●わが国における、ウイルスのカプシド部分を活用したウイルス様ナノ粒子（VLP）について、一過性の遺伝子導入・発現技術としての確立を目指した研究開発[135]。

これらの研究事例に限定せず、非ウイルスベクターの確立に向けた研究開発を推進する。

５）人工染色体技術の開発（ゲノム非挿入型、巨大遺伝子群の導入・発現）

『デザイナー細胞』のアイデア探索が進展すると、例えば、外部環境認識機構／シグナル伝達機構／機能性分子発現機構などを複合的に搭載するような、複数の巨大遺伝子群の導入を前提としたアイデアも次々と登場すると考えられる。本項の１）～３）で述べた遺伝子導入技術群は、導入可能な遺伝子サイズの制限が非常に厳しく、およそ 1Mbp が限界である。わが国の独自技術である人工染色体技術（HAC ベクターなど）[136、137]は、数百 Mbp 規模の巨大遺伝子群を搭載可能である同技術を活用した、画期的な研究成果は次の通りである。

●ヒトの巨大な抗体遺伝子（数 Mbp）を丸ごと導入した、完全ヒト化抗体産生マウスの作出[138]。世界中の製薬企業の注目を集めている。

---

[131] Richard A. Morgan, et al., “Faster, Cheaper, Safer, T cell engineering.”, *Journal of Immunotherapy*, 2013, 36(1): 1–2
[132] Nakazawa Y, et al., “PiggyBac-mediated cancer immunotherapy using EBV-specific cytotoxic T-cells expressing HER2-specific chimeric antigen receptor.”, *Molecular Therapy*, 2011, (12):2133-43
[133] Morita D, et al., “Enhanced Expression of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor in piggyBac Transposon-Engineered T Cells.”, *Molecular Therapy—Methods & Clinical Development*, 2017, 8:131-140
[134] Saito S, et al., “Anti-leukemic potency of piggyBac-mediated CD19-specific T cells against refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.”, *Cytotherapy*, 2014, 16(9):1257-69.
[135] Gee P, et al., “Extracellular nanovesicles for packaging of CRISPR-Cas9 protein and sgRNA to induce therapeutic exon skipping.”, *Nature Communications*, 2020, 11(1):1334
[136] Mitsuo O, et al., “Transfer of Human Artificial Chromosome Vectors Into Stem Cells.”, *Reproductive BioMedicine Online*, 2008, 16(1):57-69.
[137] Y Kazuki, et al., “Refined Human Artificial Chromosome Vectors for Gene Therapy and Animal Transgenesis.”, *Gene Therapy*, 2011, 18(4):384-93.
[138] PCT/JP2017/039441

●巨大な遺伝子群であるヒト CYP3A クラスターおよびヒト UGT2 クラスターを導入した、完全ヒト型 CYP3A/UGT2 ラットの作出[139]。

このように、HAC ベクターは医学・創薬研究、ヒト化抗体製造などにおいて大きな存在感を示しつつあり、今後は様々な機能の遺伝子群をモジュール的に導入した HAC ベクターを導入した『デザイナー細胞』の創製も期待でき、実際に HAC ベクターを用いて新機能を導入した『デザイナー細胞』を創製し、将来的にヒトへの移植も目指した基盤的な研究開発事業がわが国において始まっている[140]。

HAC ベクターはゲノム本体へ組み込まれず、さらに人工セーフハーバー部位を活用することでゲノム編集技術を用いずに遺伝子導入が可能であり、ヒト臨床応用における安全性は高い可能性がある。HAC ベクターのアニマルフリー化、GMP 製造などの取り組みも現在進められており、日本発のプラットフォーム技術として期待は非常に大きい。今後、『デザイナー細胞』のプラットフォーム技術として、更なる高度化・汎用化、安全性の向上などの研究開発を推進すると同時に、レギュラトリーサイエンスの議論も早い段階で開始する必要がある。

６）ベクターを用いない遺伝子導入技術の開発

ベクターを用いない遺伝子導入技術として、例えばエレクトロポレーション技術は着実に進展している。他にもナノニードルなどのマイクロインジェクション法、レーザーや磁気や超音波などを用いた方法、機械的な力を用いた方法など、様々なアイデアが登場し、研究が進められている[141]。本項３）でも述べた通り、ウイルスベクターに頼らない遺伝子導入技術へのニーズは高く、更なる研究開発を推進する。

７）遺伝子導入を伴わないゲノム編集関連分子（Cas9 など）のデリバリー技術の開発（VLP など）

AAV ベクターは、核内で 5～10 年と発現し続ける優れた遺伝子導入ベクターであるが、一方で Cas9 のような強力なヌクレアーゼが核内で発現し続けると、非自己由来分子に対する免疫応答の活性化や、オフターゲットのリスクなどが考えられる。短時間で高効率にゲノム編集を行い、直後に Cas9 などは速やかに細胞内から消失することが望ましいと考えられる。現在、タンパク質導入法としてはエレクトロポレーションが広く用いられているが、次に示すような、タンパク質デリバリー技術の開発が進められている。

●わが国における、ウイルス様ナノ粒子（VLP）を用いた、CRISPR/Cas9 の一過性発現を目指した研究開発[142]。

[139] Y Kazuki, et al., “Humanized UGT2 and CYP3A Transchromosomic Rats for Improved Prediction of Human Drug Metabolism.”, *PNAS*, 2019, 19;116(8):3072-3081.
[140] AMED 令和 2 年度「再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患・組織別実用化研究拠点（拠点 C））」採択課題「次世代型ヒト人工染色体ベクターによる CAR 交換型高機能再生 T 細胞治療の開発拠点（金子新、京都大学 iPS 研究所）」
[141] Fajrial AK, et al., “A review of emerging physical transfection methods for CRISPR/Cas9-mediated gene editing.”, *Theranostics*, 2020, 10(12):5532-5549
[142] Gee P, et al., “Extracellular nanovesicles for packaging of CRISPR-Cas9 protein and sgRNA to induce therapeutic exon skipping.”, Nature Communications, 2020, 11(1):1334

【課題９】生体内ターゲティング／自律制御技術（特異的標的認識など）
→『デザイナー細胞』を、生体内の目的の部位（障害組織・臓器部位の病因細胞など）へ適切に送達させるための技術を開発する。また、生体内の局所環境（病態、臓器状態など）において自律的応答・制御させるための細胞設計技術を開発する。これら技術群は、『デザイナー細胞』を医療技術として成立させるために、必須の技術要素である。
＜研究推進項目＞
１）非免疫学的手法による新規抗体の同定（AI 活用、*de novo* 設計など）
２）標的を特異的に認識する新規分子技術の開発（抗体やペプチドなどの改変、融合など）
３）抗原に対する高機能 TCR の同定とレポジトリ構築（レパトア解析など）

≪背景・概要≫

障害組織・臓器における疾患の原因となる細胞（集団）など、治療標的部位で『デザイナー細胞』が特異的に働くことが、有効性／安全性／経済性の全ての観点から重要である。いわゆるドラッグデリバリーシステム（DDS）として、例えば抗がん剤の領域で活発に開発がなされてきた。今回の『デザイナー細胞』では細胞・微生物などをデリバリーすることとなるため、従前の DDS をそのまま転用しづらく、新たな視点でのチャレンジが必要となる。

また、『デザイナー細胞』は、アイデア次第で生体内で複雑な機能を発揮することが可能である。例えば、生体内の様々な環境に応じて適切に応答する機能を『デザイナー細胞』に搭載することで、疾患の原因をより精緻に制御可能となる。細胞機能設計のプラットフォームとなる技術が構築されれば、様々な分野の研究者が自身のアイデアを細胞へ実装する取り組みが大きく加速する。

≪研究推進項目の補足≫

１）非免疫学的手法による新規抗体の同定（AI 活用、*de novo* 設計など）

標的特異的に認識する分子として、歴史的に様々な抗体が同定され、その一部は抗体医薬として成立している。現在、CAR-T の改良において、既に同定された様々な抗体を CAR 分子の設計に組み込むアプローチが数多く進められている。しかし、既に確立した免疫学的な手法では取得できない抗体も数多く残されている。例えば、Hidden Epitope（天然変性部位や表面に出にくい部位）特異的抗体、糖鎖不全部位特異的抗体、毒性分子特異的抗体、翻訳後修飾部位抗体（リン酸化、アセチル化、リジンメチル化など）、病態特異的な抗体、ウイルス特異的抗体（変異しにくい部位）などが挙げられる。これら抗体群を活用することで、『デザイナー細胞』の生体内ターゲティングは大きく進展する。現状では、これら抗体群の取得は難易度が非常に高いが、わが国において、*de novo* 設計のアプローチを駆使した、世界を先導する研究成果が挙げられている[143]。わが国が伝統的に得意とするとするタンパク立体構造解析技術に、機械学習や計算科学的手法などの新たなアプローチを統合した、*de novo* 抗体設計技術の確立に向けた研究開発を推進する。

２）標的特異的な分子認識技術の開発（抗体分子やペプチド分子の改変・融合ほか）

１）で述べたアプローチとは異なる、次世代型の特異的標的認識技術の開発も進んでおり、わが国の独自技術も見られる。例えば、抗原特異的な環状ペプチドと、抗体分子或いは Fc 部分とを融合させた、オリジナリティの高い技術（LassoGraft Technology®）が確立

[143] 実験医学 2018 年 7 月号 vol.36 No.11「次世代抗体医薬の衝撃」“コンピューター技術による抗体分子設計”

している。また、研究段階であるが、scFv ではなく内因性リガンドを用いたリガンド型 CAR-T の研究開発も見られる[144]。これら事例に限定せず、様々な発想の標的認識技術があり得ると考えられ、既存の技術やアイデアの洗練と、新規技術の探索の両方の観点から研究開発を推進する。

３）抗原に対する高機能 TCR の同定とレポジトリ構築（レパトア解析など）・・・【課題１０】参照

オミクス技術の高度化に伴ってレパトア解析が大きく進展し、様々な抗原に対する TCR の同定が加速している。現時点では、高機能な TCR を精確かつ迅速に同定することは容易ではなく、国内外の研究室で試行錯誤が進められ、徐々に高機能な TCR のレポジトリ化が進みつつある段階である。様々な抗原に対する高機能な TCR 情報を研究基盤として整備することで、『デザイナー細胞』の研究開発は大きく加速する。抗原に対する高機能 TCR 同定技術の開発、および高機能 TCR のレポジトリ構築に向けた研究開発を推進する。

②－２：探索・評価技術の開発

生命現象や健康・疾患状態の理解は、観測・計測技術および実験モデル系（細胞、動物など）の革新とともに大きな展開を見せてきた。それら技術の開発により、『デザイナー細胞』のアイデア探索は大きく加速する。また、例えば CAR-T をはじめとした『デザイナー細胞』の開発で用いられている評価系では、『デザイナー細胞』の複雑な機能を十分に評価できていない。デザインを施した細胞・微生物などのより精緻かつ多面的な評価が可能となることで、デザインの改良・洗練が加速し、臨床予測性の高い『デザイナー細胞』のシーズが次々と登場する。

本項では、機能や状態を観察し計測・解析するイメージング技術やオミクス技術（【課題１０】）、およびヒトに近い実験・評価系であるヒトオルガノイド技術やヒト化動物技術（【課題１１】）の研究開発を推進する。

[144] Yozo N, et al., “Anti-proliferative Effects of T Cells Expressing a Ligand-Based Chimeric Antigen Receptor Against CD116 on CD34(+) Cells of Juvenile Myelomonocytic Leukemia.”, *Journal of Hematology & Oncology*, 2016, 9:27.

【課題１０】イメージング技術／オミクス技術（機能観察・評価、体内動態追跡、品質評価など）
→『デザイナー細胞』のアイデア探索、および『デザイナー細胞』の機能評価・臨床予測評価において重要な、イメージング技術とオミクス技術を開発する。よりリアルな動的状態の観察・計測・解析、さらには予測的な解析も技術として高度化することで、『デザイナー細胞』の創製を大きく加速可能である。
＜研究推進項目＞
１）分子～細胞レベルの機能のライブイメージング技術の開発
２）生体内における細胞・微生物の体内動態・機能の超長期モニタリング技術の開発
３）細胞系譜解析技術の開発（超多色イメージング、ゲノム/オミクス技術など）
４）新たなイメージング技術の創出（無染色、超多色：可視光・非可視光、1 細胞レベルの非侵襲体内動態など）
５）１）～５）で得られる画像の数値化に向けた解析技術の開発
６）免疫レパトア解析技術の開発（免疫プロファイル解析、高機能 TCR 予測アルゴリズム、高機能抗体同定など）

≪背景・概要≫

イメージング技術やオミクス技術は、ライフサイエンス・臨床医学研究における重要な基盤技術である。わが国がこれら技術において世界をリードすることは、ライフサイエンス・臨床医学研究全体の存在感を大きく高めることにも直結する。『デザイナー細胞』の研究開発においてもこれら技術群は重要な位置付けにある。本項では特に、『デザイナー細胞』の研究開発の視点から、重要と重要性の高いイメージング技術およびオミクス技術、或いはそれらを統合した新技術について、研究開発の方向性を述べる。

≪研究推進項目の補足≫

１）分子～細胞レベルの機能のライブイメージング技術の開発

わが国は、プローブ開発をはじめとして、イメージング技術で世界をリードし続けている。イメージングの方向性として、静的なスナップショットを掘り下げた観察（例えば、クライオ電子顕微鏡による分子構造の精緻な観察など）、動的なライブ状態での機能観察の 2 つが加速している。『デザイナー細胞』研究開発において、特に後者の機能ライブイメージングへの期待は大きい。機能のライブイメージングを目指した優れた研究成果がわが国で登場している[145]。生体内における特定の分子～細胞～細胞集団などの機能を、簡便かつ自由自在にライブイメージングするための技術の確立に向けた研究開発を推進する。

２）生体内における細胞・微生物の状態・機能変化、体内動態の超長期モニタリング技術の開発

『デザイナー細胞』は細胞・微生物をベースとするため、“分子”モダリティでは意識されなかった問題として、生体内で性質が大きく変わってしまう可能性もある。例えば、T 細胞や B 細胞は比較的安定であるが、マクロファージは可塑性が比較的高いため、マクロファージなどを『デザイナー細胞』のベースとすると、生体への投与後に体内環境に応じ

[145] Furuya M, et al., “Direct cell–cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions *in vivo*”, *Nature Communications*, 2018, 19;9(1):300.

て次々と状態が変化する可能性がある。そのような性質変化まで織り込んだ上での『デザイナー細胞』のアイデアも有望と思われるが、いずれにせよ、生体内での『デザイナー細胞』の状態・機能を精確に観察し評価可能な技術が重要である。また、生体に投与した『デザイナー細胞』の局在、および投与後に分裂・増殖した『デザイナー細胞』の局在が観察可能となることで、投与法やターゲティングの改良が大きく進展する。例えば、わが国において MRI を用いて１細胞レベル（マクロファージ）で体内動態の追跡に成功した研究事例が見られる[146]。『デザイナー細胞』の生体内における状態変化および体内動態を、超長期かつ非侵襲的に可視化するイメージング技術の確立に向けた研究開発を推進する。

３）細胞系譜・機能解析技術の開発（超多色イメージング、ゲノム/オミクス技術など）

上述の 2）に加えて、1 細胞レベルでの細胞系譜解析技術により、『デザイナー細胞』の生体内における状態変化を、より精緻に観察できる。例えば、わが国において、超多色イメージングを駆使した細胞系譜解析技術の開発と舌幹細胞の同定に成功した事例が見られ[147]、更に現在は超多色イメージング技術、１細胞オミクス解析技術、DNA バーコード技術を融合した細胞系譜・機能解析技術の研究開発が進められている。また、欧米においても様々な細胞系譜解析技術の開発が進められている[148、149]。現時点では、細胞系譜解析技術は発展途上であり、自由自在に生体内の『デザイナー細胞』を評価できる段階にない。しかし、イメージング技術とゲノム・オミクス技術の先鋭化と融合による、技術革新を目指した野心的な研究開発が大きく増加し、競争が激化している。『デザイナー細胞』に関連する、より深い細胞系譜と付随する機能情報を観察可能な、簡便かつ汎用性の高い細胞系譜・機能解析技術の確立に向けた研究開発を推進する。

４）新たなイメージング技術の創出（無染色、超多色：可視光・非可視光、１細胞レベルの非侵襲体内動態など）

上述の１）～３）を加速するためには、既存のイメージング技術の最適化だけでなく、新たなイメージング技術の創出が重要である。例えば、現時点では制限の多い技術であるが、無染色イメージング（ラマン散乱分光法や赤外吸収分光法など）をヒト生体組織に対して自由自在かつ精緻に実施可能となれば、『デザイナー細胞』の評価は飛躍的に進展する。また、可視光のみならず非可視光も含めた超多色イメージングにより、上述の３）で述べた細胞系譜解析で得られる情報が爆発的に拡大する。また、わが国の強みでもある透明化観察技術により、上述の２）で述べた『デザイナー細胞』の体内動態の観察が大きく進展し、またライブな状態での透明化（或いは半透明化）技術の開発に成功すればインパクトは非常に大きい。透明化技術についてはわが国が世界を先導する成果を挙げ続けており[150、151、152]、無染色および超多色においても技術シーズが存在する[153]。『デザイナー細胞』

[146] Yuki M, et al., “From cartoon to real time MRI: *in vivo* monitoring of phagocyte migration in mouse brain.”, *Scientific Reports*, 2014, 4:6997.
[147] Toshihiro T, et al., “Identification of stem cells that maintain and regenerate lingual keratinized epithelial cells”, 2013, *Nature Cell Biology*, 15, 511–518
[148] Kirsten LF, et al., “Synthetic recording and in situ readout of lineage information in single cells”, 2017, *Nature*, 541, 107–111
[149] Samuel PQ, et al., “Dual ifgMosaic: A Versatile Method for Multispectral and Combinatorial Mosaic Gene-Function Analysis”, *Cell*, 2017, 170(4):800-814.e18
[150] Meng-TK, et al., “SeeDB: a simple and morphology-preserving optical clearing agent for neuronal circuit reconstruction.”, *Nature Neuroscience*, 2013, (8):1154-61.
[151] Kazuki T, et al., “Whole-Body Imaging with Single-Cell Resolution by Tissue Decolorization”, *Cell*, 2014, 159(4):911-24.
[152] Etsuo S, et al., “Versatile whole-organ/body Staining and Imaging Based on Electrolyte-Gel Properties of Biological Tissues.”, *Nature Communications*, 2020, 11(1):1982.
[153] Takahiro M, et al., “Non-labeling Multiphoton Excitation Microscopy as a Novel Diagnostic Tool for Discriminating Normal Tissue and Colorectal Cancer Lesions.”, *Scientific Reports*, 2017, 31;7(1):6959.

のアイデア探索と評価を大きく加速させるため、新たなイメージング技術の確立を目指した研究開発を推進する。

５）１）～４）で得られる画像の数値化に向けた解析技術の開発

イメージングにおいて、従来はプローブや観察用機器（顕微鏡、MRI など）の開発に重点が置かれてきたが、近年ではデータ解析の重要性が大きく高まっている。画像データのままでは得られる情報に限りがあるが、画像データを数値化することで、得られる情報が飛躍的に増大する。欧米の強い領域ではあるが、わが国においても優れた研究成果が見られる[154]。AI や計算科学の手法を活用した、画像データを自動で数値化する解析技術の確立に向けた研究開発を推進する。

６）免疫レパトア解析技術の開発（免疫プロファイル解析、高機能 TCR 予測アルゴリズム、高機能抗体の同定など）

わが国の研究者の歴史的な発見もあり、免疫細胞の多様性（TCR、BCR など）の存在については古くから知られていたが、多種多様な免疫細胞を体系的かつ網羅的に解析可能な技術が無く、その詳細はブラックボックスであった。しかし、次世代シークエンサー技術およびデータ解析技術（AI 含む）の高度化により、免疫レパトア解析技術が実現し、免疫の基礎研究や、免疫関連疾患の研究（がんなど）の理解が大きく進展しつつある。そして、『デザイナー細胞』のアイデア探索や評価においても強力なツールとなりつつある。

例えば、免疫のプロファイル解析による疾患状態や治療効果（個人差含む）の理解が進んでおり[155]、わが国において、特定の抗原（病原性微生物、腫瘍細胞など）に対し強い免疫応答を示す免疫細胞に特徴的な TCR の同定に成功した事例[156]も見られる。また、TCR が認識する抗原の予測技術の開発も大きく進展している[157,158]。わが国において、抗原特異性に着目したクラスタリングなども含めた高度なデータ解析により、より多くの知見と医療技術シーズの創出を可能とする先進的な技術開発が進められている[159]。

[154] Yukiko N, et al., “Robust Classification of Cell Cycle Phase and Biological Feature Extraction by Image-Based Deep Learning.”, *Molecular Biology of the Cell*, 2020, 31(13):1346-1354.
[155] Bo L, et al., “Landscape of Tumor-Infiltrating T Cell Repertoire of Human Cancers.”, *Nature Genetics*, 2016, 48(7):725-32.
[156] Takahiko M, et al., “Highly Functional T-cell Receptor Repertoires Are Abundant in Stem Memory T Cells and Highly Shared Among Individuals.”, *Scientific Reports*, 2017, 7(1):3663.
[157] Pradyot D, et al., “Quantifiable Predictive Features Define Epitope-Specific T Cell Receptor Repertoires.”, *Nature*, 2017, 547(7661):89-93.
[158] Sai T, “Immunology: The Patterns of T-cell Target Recognition.”, *Nature*, 2017, 547(7661):36-38.
[159] 特許公開番号 2019160261「発明の名称：免疫実体の効率的クラスタリング」

【課題１１】ヒトオルガノイド技術／ヒト化動物技術（ヒト *in vitro*/*in vivo* 研究・評価技術）
→『デザイナー細胞』のアイデア探索、および『デザイナー細胞』の機能評価・臨床予測評価において重要なヒトオルガノイド技術とヒト化動物技術を開発する。よりヒトに近い実験系を開発することで、『デザイナー細胞』の創製を大きく加速可能である。
＜研究推進項目＞
１）組織・臓器内の細胞間インターフェース条件の解明と、ヒトオルガノイド構築法の探索（実質細胞／間質細胞、免疫細胞、血管・神経細胞ニッチ環境などの境界）
２）単独の組織・臓器を超えたインターフェース条件の解明、ヒトオルガノイド構築法の探索（多臓器間の境界、微生物叢と組織・臓器の境界、生体材料と組織・臓器の境界など）
３）１）２）を踏まえた、組織・臓器のヒトオルガノイドの開発（脳・神経系、循環器系、消化器系、呼吸器系、骨格筋系、内分泌系など）
４）１）２）を踏まえた、ヒト疾患オルガノイドの開発（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病、老化／炎症など）
５）*in vivo* 組織・臓器と *in vitro* ヒトオルガノイドの網羅的比較（オミクス解析、様々な生化学・生理学的アッセイなど）によるヒト再現度向上
６）ヒトオルガノイドの高速・大量・高品質作製技術の開発
７）遺伝子改変や ICT 融合などの新たなデザインを施したヒトオルガノイドの開発（synNotch 活用、デジタルセンシング技術との融合など）
８）ヒト化モデル動物の作出（組織・臓器のヒト化、遺伝子のヒト化など）

≪背景・概要≫

医療技術開発において、マウスなどのモデル生物で得られた知見をヒトへそのまま外挿することは難しい。一方、ヒトを対象とした研究は、倫理的観点からも厳しく制限されるべきものである。そこで、ヒトに近い生理学的・病理学的特徴を示す、ヒト細胞由来のオルガノイド（ヒト *in vitro* 研究・評価技術）、およびヒト化モデル動物（ヒト *in vivo* 研究・評価技術）の作出により、モデル生物とヒトの間の種の壁を越えようとする取り組みが近年活発に進められている。ヒトオルガノイドやヒト化動物は、『デザイナー細胞』で制御可能な疾患の発症・重症化・再発メカニズムの探索、『デザイナー細胞』のヒトへの投与における応答性の予測、更には『デザイナー細胞』が高い有効性と安全性を示す患者群の絞り込みなど、基礎研究～臨床開発～治療パッケージ構築に至る、様々な研究を大きく進展させる原動力となる。

なお、特にヒト幹細胞（組織幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞など）をベースとしたヒトオルガノイド研究において、わが国は歴史的に世界をリードし続けてきた。中でも直近 10 年間の技術革新は目覚ましく、わが国が世界を圧倒し続けている。例えば、2011 年に ES 細胞由来の網膜オルガノイド[160]、肝オルガノイド[161]、腎オルガノイド[162,163]、腸管オルガノイドなど、世界の先陣を切って多様な組織・臓器のヒトオルガノイド構築に成功し、世界の注目を集めている。それら成果の多くが、わが国の若手研究者を中心に生み出されている点も重要である。

さらに、ヒトオルガノイドの構築にとどまらず、そこから新たな知を創出する研究においても

[160] Eiraku M, et al., “Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture.”, *Nature*, 2011, 472(7341):51-6.
[161] Takebe T, et al., “Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant.”, *Nature*, 2013, 499(7459):481-4
[162] Taguchi A, et al., “Higher-Order Kidney Organogenesis from Pluripotent Stem Cells.”, *Cell Stem Cell*, 2017, 21(6):730-746.e6.
[163] Takasato M, et al., “Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis.”, *Nature*, 2016, 536(7615):238

世界をリードしている。例えば肝臓の発生段階の多細胞ネットワーク解析[164]、大腸がんオルガノイドの解析による治療応答の解析[165]などが挙げられる。また海外の事例となるが、腸と神経をつないだオルガノイドを用いた生命現象・疾患の理解[166]、腸管上皮オルガノイドを用いたノロウイルス研究、オルガノイドを precision medicine に活用する応用開発として嚢胞性線維症患者由来の腸管オルガノイド[167]や大腸がん患者由来の腸管オルガノイド[168]を用いた研究開発、などがみられる。特に、脳オルガノイドを活用したジカ熱ウイルスの創薬研究など、従来のモデル生物では実施困難であった研究に、ヒトオルガノイドが大きく貢献し始めている。そして、『デザイナー細胞』の機能評価においてもヒトオルガノイドが有用であることが示されつつある[169]。

以上で述べた通り、ヒトオルガノイド分野は、わが国の研究者の貢献により急速に進展しており、さらに医学研究や創薬研究への実装が進み、新たな知の創出や医療技術開発も進められている段階にある[170]。まさにわが国の強みであると言え、この強みを生かし、『デザイナー細胞』のアイデア探索や評価を進めることで、日本発の『デザイナー細胞』の創出が大きく加速する。

≪研究推進項目の補足≫

１）組織・臓器内の細胞間インターフェース条件の解明と、ヒトオルガノイド構築法の探索（実質細胞／間質細胞、免疫細胞、血管・神経細胞ニッチ環境などの境界）

２）単独の組織・臓器を超えたインターフェース条件の解明、ヒトオルガノイド構築法の探索（多臓器間の境界、微生物叢と組織・臓器の境界、生体材料と組織・臓器の境界など）

ヒトの組織・臓器は、多種多様な細胞が入り乱れつつも秩序だった構造をとっている。ヒト再現度の高いオルガノイドを開発するためには、まずは組織・臓器内の細胞間インターフェース条件や、単独の組織・臓器の枠を超えたインターフェース条件の理解が重要である。前者においては、生体の組織・臓器を構成する多種多様な実質細胞や間質細胞、免疫細胞、血管細胞、神経細胞、およびニッチ環境などの境界部分の制御・維持機構を解き明かす。後者においては、例えば複数臓器間の境界や、マイクロバイオームとヒト組織・臓器との境界、更には生体材料との境界などの理解を深める。これらの細胞レベル、細胞集団レベル、組織・臓器レベルの複雑な相互作用から成るインターフェース条件の理解に向けた研究開発を推進する。

３）１）２）を踏まえた、組織・臓器のヒトオルガノイドの開発（脳・神経系、循環器系、消化器系、呼吸器系、骨格筋系、内分泌系など）

１）２）で見出されたインターフェース条件の理解の上で、全身の様々な組織・臓器（脳・神経系、循環器系、消化器系、呼吸器系、骨格筋系、内分泌系など）について、ヒト再現度の高いヒトオルガノイドの開発を行なう。わが国は各組織・臓器のヒトオルガノイド開発において世界を圧倒している。さらに、隣接する臓器をまとめてオルガノイドとして再構築することに成功し、新たな組織・臓器オルガノイドのコンセプトを世界に示した事例

[164] Camp JG, et al., “Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency.”, *Nature*, 2017, 546(7659):533-538
[165] Shimokawa M, et al., “Visualization and targeting of LGR5+human colon cancer stem cells.”, *Nature*, 2017, 545(7653):187-192
[166] Workman MJ, et al., “Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system”, *Nature Medicine*, 2017, (1):49-59
[167] Berkers G, et al., “Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis.”, *Cell Reports*, 2019, 1701-1708.e3.
[168] van de Wetering M, et al., “Prospective Derivation of a Living Organoid Biobank of Colorectal Cancer Patients.”, *Cell*, 2015, 161(4):933-45
[169] Theresa E Schnalzger, et al., “3D model for CAR-mediated cytotoxicity using patient-derived colorectal cancer organoids.”, *EMBO Journal*, 2019, 17; 38(12): e100928.
[170] Takebe T, et al., “Organoids by Design.”, *Science*, 2019, 7;364(6444):956-959

も登場しており[171]、わが国の研究者が世界で大きな存在感を示し続けている。ヒト再現度の高いオルガノイドの実現に向けて、単独の組織・臓器別に深めていく方向性、および生理的機能単位を示す組織・臓器群をまとめてオルガノイド化していく方向性の両方について、研究開発を推進する。

４）１）２）を踏まえた、ヒト疾患オルガノイドの開発（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病、老化／炎症など）

１）２）で見出されたインターフェース条件の理解の上で、様々な疾患（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）や疾患発症と深く関係するプロセス（老化／炎症など）の研究開発や評価を実施可能な、ヒトオルガノイド開発を行なう。例えば、薬剤をアッセイする際、ヒト培養細胞とヒトオルガノイドでは異なる結果となることも多い。ヒト疾患の理解や、医療技術の評価を行なう上で、ヒトオルガノイドの重要性は今後大きく高まる。わが国において、免疫システムなどもある程度再現した肝炎オルガノイドの開発に成功するなど[172]、わが国の研究者が世界で大きな存在感を示し続けている。ヒト再現度の高いヒト疾患オルガノイドの実現に向けた研究開発を推進する。

５）*in vivo* 組織・臓器と *in vitro* オルガノイドの網羅的比較（オミクス解析、様々な生化学・生理学的アッセイなど）によるヒト再現度向上

３）４）で構築したヒトオルガノイドが、実際のヒト組織・臓器の健常／疾患状態の性質を高精度に再現できているかを比較することで、更なるヒトオルガノイドの改良につながる。例えば、*in vivo* 組織・臓器と *in vitro* オルガノイドの網羅的な比較解析（オミクスデータ：ゲノム／エピゲノム／トランスクリプトーム／プロテオーム／メタボロームなど、生化学的・生理学的なデータなど）を通じて、ヒトオルガノイドのヒト再現度を大きく向上させるための研究開発を推進する。

６）高品質なヒトオルガノイドの安定・高速・大量作製技術の開発

高品質なヒトオルガノイドを多くの研究者が研究に用いることを可能とし、また precision medicine（個別予見医療）の診断・検査ツール、創薬のスクリーニングやアッセイ用に実装していくためには、まとまった量の高品質なヒトオルガノイドを、ニーズに応じて速やかに準備できることが重要である。わが国において、オルガノイドの大量培養に関する先進的な研究成果が見られる[173]。高品質なヒトオルガノイドの安定・高速・大量作製技術の確立に向けた研究開発を推進する。

７）遺伝子改変や ICT 融合などの新たなデザインを施したヒトオルガノイドの開発（synNotch 活用、デジタルセンシング技術との融合など）

ヒトオルガノイドは遺伝子改変や侵襲的アプローチを自由に実施可能であるため、工夫次第ではヒトを対象とした研究では得られない様々な知見を得ることができる。例えば、わが国において、synNotch を活用して細胞のシグナル応答などをデザインし、インターフェースを積極的に制御しようとする成果事例が見られる[174]。また、オルガノイドにデジ

[171] Koike H, et al., “Modelling Human Hepato-Biliary-Pancreatic Organogenesis From the Foregut-Midgut Boundary.”, *Nature*, 2019, 574(7776):112-116
[172] Ouchi R, et al., “Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids.”, *Cell Metabolism*, 2019, 30(2):374-384.e6
[173] Takanori T, et al., “Massive and Reproducible Production of Liver Buds Entirely From Human Pluripotent Stem Cells.”, *Cell Reports*, 2017, 21(10):2661-2670.
[174] Toda S, et al., “Programming self-organizing multicellular structures with synthetic cell-cell signaling.”, *Science*, 2018, 361(6398):156-162

タルセンサーを埋め込むことで、ワイヤレスな評価系として新たな展開を目指す野心的な研究事例も見られる[175]。わが国の強みであるヒトオルガノイド分野を新たな方向へと展開させるための、遺伝子改変ヒトオルガノイドの研究開発や、ICT などの異分野と融合した研究開発を推進する。

８）ヒト化モデル動物の作出（組織・臓器のヒト化、遺伝子のヒト化など）

ヒトとモデル動物（マウス、ラット、ミニブタ、サルなど）の間にある種差の壁を乗り越えるため、ヒト化モデル動物の開発が世界中で長年に亘って取り組まれている。ヒト化の方向性としては、組織・臓器をヒト由来のものへの置換、ヒト疾患組織の移植（PDX モデルなど）、或いはヒト遺伝子の導入によるヒト化などが見られる。従来は単一遺伝子導入によりヒト化モデル動物の作出がなされていたが、【課題９】で述べた日本独自の人工染色体技術を活用することで、巨大な遺伝子群を導入したモデル動物の作出が実現しており、世界の注目を集めている。個々の疾患や生理状態を模したヒト化動物の確立に向けた研究開発を推進する。また、1983 年の SCID マウスの発見[176]に匹敵するような、ヒト化動物開発にブレイクスルーをもたらすような新たなコンセプトに向けた探索的な研究開発を推進する。

②－３：萌芽的な技術へのチャレンジ

現時点では現実味が薄いが、もし実現すれば『デザイナー細胞』が飛躍的な展開を見せ、治療モダリティとして幅広い医療現場で普遍的な選択肢として確立するような技術開発を推進する。既存技術を改良・最適化するだけでなく、大胆な発想に基づいた萌芽的な技術開発を推進し、新たな技術体系の確立を目指す。

本項では、『デザイナー細胞』*in vivo* 創製技術（【課題１２】）、『デザイナー細胞』の“分子”モダリティへの転換（【課題１３】）、完全人工細胞・微生物の構築（【課題１４】）の研究開発を推進する。

なお、5 年後～15 年後には全く新しい発想が登場している可能性もあり、中長期的な技術開発の方向性を現時点で正確に予想することは困難である。従って、【課題１２】～【課題１４】の 3 つの方向性だけに限定するものではない。中長期的視野から、『デザイナー細胞』を大きく展開させる可能性のある技術チャレンジを促す研究開発の推進が重要である。

[175] Kimura M, et al., “Digitalized Human Organoid for Wireless Phenotyping.”, *iScience*, 2018, 29;4:294-301
[176] G C Bosma, et al., “A Severe Combined Immunodeficiency Mutation in the Mouse.”, *Nature*, 1983, 301(5900):527-30.

【課題１２】『デザイナー細胞』の *in vivo* 生体内現地創製技術の開発
→生体内の細胞あるいは共生微生物系（細菌、ファージなど）を生体外から操作・改変し、『デザイナー細胞』を生体内で現地創製するための技術を開発する。遺伝子疾患に対する *in vivo* 遺伝子修復治療にとどまらず、例えば *in vivo* CAR-T 治療、さらには *in vivo*『デザイナー細胞』を可能とする技術プラットフォームの構築を目指す。将来的にこれらが実現することで、『デザイナー細胞』がより普遍的な医療として成立しうる。

＜研究推進項目＞

１）*in vivo* 遺伝子導入による『デザイナー細胞』生体内現地創製技術の開発
２）機能性分子群などの投与による『デザイナー細胞』生体内現地創製技術の開発
３）生体内の微小環境改変による『デザイナー細胞』生体内現地創製技術の開発
４）*in vivo* ダイレクトリプログラミングによる『デザイナー細胞』のベース細胞の現地供給技術の開発

≪背景・概要≫

現行の CAR-T 製品は、*ex vivo* で製造し投与することを前提としている。しかし、ドナー由来の細胞をベースとすることから品質のばらつきが大きく、10%前後のケースで CAR-T 製造に失敗し投与できていない[177]。また、遺伝子組換え細胞を GMP 品質で扱うことに伴う高いコストも、医療財政の持続性の観点から深刻な問題である。『デザイナー細胞』を生体内で現地創製し、治療に必要な量を生体内で確保することができれば、製造面の課題をクリアでき、大幅なコスト削減も可能となる。その結果、『デザイナー細胞』を、幅広い疾患に対する普遍的な治療法として大きく展開できる。

生体内で『デザイナー細胞』の現地創製を実現するためには、例えば標的となる細胞・微生物に対し、特異的・高効率・精確にデザインを施さねばならず、技術的な難易度は非常に高い。しかし、単一遺伝子疾患について、主に造血幹細胞に対する *in vivo* 遺伝子治療（正常遺伝子の追加導入）の研究開発が国内外で長らく続けられた結果、ついに製品化事例（Zolgensma®）も登場した。将来的にゲノム編集技術などとの融合が進み洗練されることで、例えば *in vivo* CAR-T 治療が実現し、さらに *in vivo*『デザイナー細胞』が可能な技術プラットフォームが確立すれば、インパクトは非常に大きい。

≪研究推進項目の補足≫

１）*in vivo* 遺伝子導入による『デザイナー細胞』生体内現地創製技術の開発・・・【課題７】【課題８】参照

【課題８】で述べた *in vivo* 遺伝子導入技術を洗練させ、標的細胞特異的に、自由自在に任意の遺伝子（群）を安全に導入可能な技術の構築が重要である。また、ゲノム改変の方法としては、【課題７】で述べたゲノム編集が今後主流となる。現在、それらの実現を予感させる研究成果が出始めている。例えば、AAV ベクターにゲノム編集ツールを搭載した *in vivo* 遺伝子治療の研究開発が始まっている[178]。わが国において、ほぼ 100%の肝細胞のゲ

[177] Stephen JS, et al., "Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas.", *NEJM*, 2017, 377(26):2545-2554.
[178] Yin H, et al., "Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype.", *Nature Biotechnology*., 2014, 32(6):551-3

ノム修復に成功した研究事例[179]や、視細胞に対して効率良くゲノム編集ツールを導入し視力回復に成功した研究事例[180]などの優れた成果が見られる。これら AAV ベクターをベースとした研究開発の方向性のみならず、人工染色体技術やナノ粒子などを用いた *in vivo* 遺伝子導入も将来的には可能性がある。『デザイナー細胞』を *in vivo* で自由自在に現地創製するためには、これらの研究開発の方向性を伸ばしつつも、全く異なるコンセプトに基づく斬新な技術への期待は大きく、それら両方の観点から研究開発を推進する。

２）機能性分子群などの投与による『デザイナー細胞』生体内現地創製技術の開発

遺伝子導入以外の方法での『デザイナー細胞』の作出もあり得る。例えば、人工分子（CAR など）、抗体／タンパク／ペプチド／核酸／化合物やそれらの融合・複合分子など）などを投与することで、標的細胞を人工改変し『デザイナー細胞』を創製することができれば、治療コストの大幅な削減も可能となり、インパクトは大きい。遺伝子導入を前提とした『デザイナー細胞』の研究開発を進める中で、遺伝子導入ではなく機能性分子群の投与で『デザイナー細胞』が創製できるケースも登場する可能性がある。また、遺伝子導入では実現が困難な『デザイナー細胞』のアイデアを機能性分子群の投与で実現できる可能性がある。これら２つの方向性について、研究開発を推進する。

３）生体内の微小環境改変による『デザイナー細胞』生体内現地創製技術の開発

in vivo 『デザイナー細胞』現地創製を実現するためには、１）や２）で述べた、ベース細胞に直接働きかけるだけでなく、微小環境も併せて改変することで、期待する機能を発揮する『デザイナー細胞』を精確に創製できる可能性がある。或いは、将来的には微小環境を改変するだけで『デザイナー細胞』を現地創製するアイデアが登場する可能性もある。これら２つの方向性について、研究開発を推進する。

４）*in vivo* ダイレクトリプログラミングによる『デザイナー細胞』のベース細胞の現地供給技術の開発

in vivo 『デザイナー細胞』現地創製を実現するためには、まずはベースとなる細胞が生体内に存在することが大前提となる。しかし、生体の状態によってはベースとなる細胞が十分に存在しないこともある。ダイレクトリプログラミングの手法も活用することで、生体内でベース細胞を現地調達すると同時に『デザイナー細胞』の現地創製も行ない、治療効果を発揮するという戦略もあり得る。わが国において、ダイレクトリプログラミングに関する優れた研究事例が見られる[181、182、183、184]。また、『デザイナー細胞』の新たなベース細胞の１つとして、わが国で発見された制御性 T 細胞に世界中の注目が集まっている。制御性 T 細胞について、わが国では詳細なメカニズムの解明も大きく進んでおり、それらの知見を活用し、例えば Foxp3 遺伝子の導入および関連するエピジェネティクスの制御によって、生体内で高品質な制御性 T 細胞様の細胞を誘導することができれば日本発の細胞プ

[179] Ohmori T, et al., “CRISPR/Cas9-mediated genome editing via postnatal administration of AAV vector cures haemophilia B mice.”, *Scientific Reports*., 2017, 7(1):4159
[180] Koji N, et al., “Single AAV-mediated Mutation Replacement Genome Editing in Limited Number of Photoreceptors Restores Vision in Mice.”, *Nature Communications*, 2020, 11(1):482.
[181] Sayaka Sekiya, et al., “Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors.”, *Nature*, 2011, 29;475(7356):390-3.
[182] Shizuka M, et al., “Generation of Mouse and Human Organoid-Forming Intestinal Progenitor Cells by Direct Lineage Reprogramming.”, *Cell Stem Cell*, 2017, 21(4):456-471.e5.
[183] Naoto M, et al., “Role of cyclooxygenase-2-mediated Prostaglandin E2-prostaglandin E Receptor 4 Signaling in Cardiac Reprogramming.”, *Nature Communications*, 2019, 10(1):674.
[184] Hiroki Inada, et al., “Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells.”, *Nature Communications*, 2020, 21;11(1):5292.

ラットフォームとして、インパクトは大きい。

ダイレクトリプログラミングはまだ基礎研究段階であるため、ダイレクトリプログラミングのメカニズムの解明や制御法探索と、『デザイナー細胞』の現地創製に向けたアイデア確立に向けた研究開発を推進する。

【課題１３】モダリティ転換に向けた融合分子群創製技術の開発（細胞から融合分子群への転換）

→『デザイナー細胞』で実現した治療効果、或いは実現が期待される治療効果の詳細なメカニズムを解明し、様々な機能性分子群やナノ粒子などの複合技術により制御するための研究開発を推進する。複雑な細胞機能を融合分子群で再現し、転換することは容易でないが、もし転換することができれば、より普遍的な治療法として大きく広がると考えられる。

＜研究推進項目＞

１）『デザイナー細胞』の治療メカニズムの詳細解明

２）１）の治療メカニズムに基づく治療用融合分子群のデザイン（ナノ粒子、抗体、ペプチド、化合物などの融合）

３）２）の治療用融合分子群の創製技術の開発（ナノ分子工学、ケミカルバイオロジー、メディシナルケミストリーなど）

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』の幅広い普及・展開において、治療コストの抑制は大きな課題である。治療コストを抑制するためには、ヒトへの投与形態を細胞ではなく分子（群）へと置き換えていくチャレンジが重要である。【課題１２】では、*in vivo* 遺伝子導入や、機能性分子（群）の投与による『デザイナー細胞』生体内現地創製について述べたが、本項では、『デザイナー細胞』を模した機能性分子（群）を生体外で合成し、そしてヒトへと投与するアプローチを想定する。

≪研究推進項目の補足≫

１）『デザイナー細胞』の治療メカニズムの詳細解明

2017 年に製品化した CAR-T は、標的となるがん細胞との相互作用のみならず、腫瘍微小環境内外の様々な細胞や生体構造と複雑な時空間相互作用の上で、圧倒的な抗腫瘍効果を発揮したと考えられる。そのメカニズムの全体像を、可能な限り掘り下げて理解していくための研究開発を推進する。なお、研究推進に当たっては、【課題１】～【課題６】などの生命科学・疾患科学の観点、および【課題２８】のリバーストランスレーショナルリサーチの両方の観点から統合的にアプローチしていくことが重要である。

２）１）の治療メカニズムに基づく治療用融合分子群のデザイン（ナノ粒子、抗体、ペプチド、化合物などの融合）

１）の治療メカニズムの理解に基づき、当該治療メカニズムを代替しうるナノ粒子／機能性分子（群）のアイデアを探索する。例えば、ナノ粒子をベースとして、抗体（既存の抗体医薬、様々なモノクローナル抗体、二重特異性抗体（例えば BiTE 抗体：T 細胞と B 細胞腫瘍を近接化）など）[185]、機能性分子発現・分泌系（治療分子、微小環境制御因子など）などを搭載することが考えられる。臨床応用に耐えられるデザインへと洗練するには、

[185] Gaowei F, et al., “Bispecific antibodies and their applications.”, *Journal of Hematology & Oncology*, 2015, 130.

中長期的な試行錯誤が必要であり容易ではないが、今から様々なアイデアを探索し始めることが重要であり、基礎的な研究開発を推進する。

３）２）の治療用融合分子群の創製技術の開発（ナノ分子工学、ケミカルバイオロジー、メディシナルケミストリーなど）

２）でデザインした治療用融合分子群について、実際に作って評価することで改良・洗練が可能となり、将来的に臨床応用へ結びつく。例えば、ナノ分子工学やケミカルバイオロジー、メディシナルケミストリーなど研究分野の知見を結集することで、治療用融合分子群の具現化と、評価結果を踏まえた更なる改良アイデアの探索が大きく加速する。あらゆるデザインを具現化可能とし、更に新規アイデア探索も加速させるような、治療用融合分子群の創製技術の研究開発を推進する。

【課題１４】『デザイナー細胞』の新たなベースとしての人工合成細胞／微生物の構築技術の開発

→『デザイナー細胞』のベースとなりうる、安全性・経済性が高く、必要な機能を自由自在に搭載し制御可能な人工合成細胞／微生物を開発する。

＜研究推進項目＞

１）『デザイナー細胞』のベースとなりうる基本的な機能を備えた人工合成細胞／微生物の開発（新機能搭載時の拡張性、免疫拒絶回避、体外制御、生産・製造、経済性など）

２）人工合成細胞／微生物をベースとした、ヒト疾患の治療に向けたアイデア探索

３）人工シグナル伝達回路（synNotch など）／細胞編集技術／遺伝子回路設計技術の開発

４）人工合成細胞／微生物の高品質・安定製造技術の開発

≪背景・概要≫

【課題１２】および【課題１３】と比較すると、最も難易度の高いチャレンジとなるが、『デザイナー細胞』のベースとして理想的な性質（安全性、経済性・拡張性など）を有する人工合成細胞や人工合成微生物を構築する。

当面の間、『デザイナー細胞』は様々な細胞・微生物の特性を上手く活用し、治療に向けたデザインを施す方向性が中心になる。しかし、既存の細胞・微生物をベースとした開発が進むにつれ、それらをベースとすることの限界やデメリットも顕在化してくると考えられる。その結果、自然界に存在する細胞・微生物の、優れた機能のみを再現した人工合成細胞や人工合成微生物へのニーズが中長期的に大きく高まると考えられる。

≪研究推進項目の補足≫

１）『デザイナー細胞』のベースとなりうる基本的な機能を備えた人工合成細胞・微生物の開発（新機能搭載時の拡張性、免疫拒絶回避、体外制御、生産・製造、経済性など）

『デザイナー細胞』のベースとなり得る人工合成細胞・微生物に求められる基本的な構成は、人工生体膜などの細胞様構造体をベースとして、外界からの刺激の感知システム、刺激に応じて治療機能などを発揮する遺伝子発現システムを搭載したものとなる。また、免疫原性が低いこと、生体外から機能を制御できること、高品質・迅速に製造できること、低コストであること、なども重要な条件である。それら条件を満たした人工合成細胞・微生物の確立に向けた、中長期的観点からの基礎・基盤的な研究開発を推進する。

２）人工合成細胞・微生物をベースとした、ヒト疾患の治療に向けたアイデア探索

治療機能をデザインした人工細胞を構築し、疾患治療を目指す萌芽的な研究が増加している。例えば糖尿病に対し、人工合成した細胞にグルコース応答性のインスリン分泌機能を搭載し、糖尿病治療への展開を目指す研究[186]が着実に進展している。他にも、人工マイクロカプセルをベースとして、ヒト TLR によるセンシング機構と溶菌酵素リゾスタフィンの発現・分泌機構を搭載することで、MRSA の診断と治療を目指した研究開発[187]も見られる。これらの研究事例をはじめとして、人工合成細胞・微生物に、様々な疾患の治療機能をデザインしようとする探索的な研究が徐々に増加している。ヒト臨床への実装にはかなりの改良・洗練が必要となり容易ではないが、中長期的には人工合成細胞・微生物をベースとした『デザイナー細胞』が一定の存在感を示すものと見込まれる。人工合成細胞・微生物をベースとした、ヒト疾患の治療に向けたアイデア探索研究を推進する。

３）人工シグナル伝達回路（synNotch など）／細胞編集技術／遺伝子回路設計技術の開発

Notch 受容体の細胞内外のドメインを改変することで、細胞外シグナルに応答して転写・発現を実施可能な synNotch 分子が開発され、細胞に新たな機能を搭載可能なプラットフォーム技術として期待を集めている。例えば、レセプターと転写因子を自由自在に設計可能な人工受容体である synNotch を活用した、興味深い研究成果が国内外で次々と発表されている[188、189、190、191、192]。synNotch を上手く活用することで、シグナル伝達ネットワークを高い自由度で設計可能となり、『デザイナー細胞』のアイデアの幅が大きく拡がる原動力ともなりうる。

わが国において、細胞膜に一時的に穴を開け、細胞質を他の細胞由来の細胞質と丸ごと交換したり、或いはその際に様々なツール（例：CRISPR/Cas9 システムほか）を併せて入れた上で細胞をリシール（封入）する、セミインタクト細胞リシール技術[193]が開発されている。ヒトへ投与する臨床用細胞に対する使用はハードルが高いが、様々なデザインを施した細胞の性質を解析する際の基盤技術として有用なプラットフォーム技術となり得ると考えられる。

また、有用物質生産微生物などの開発などにおいて、微生物代謝関連の遺伝子回路の設計・予測を目指した研究開発が長年に亘って続けられてきたが、近年では哺乳類やヒト細胞においても遺伝子回路を設計し、様々な機能を搭載しようとする合成生物医学的な研究も増加している[194]。これら synNotch 技術や合成遺伝子回路設計・予測技術の更なる展開、そして新たな細胞機能制御・設計技術の探索的研究の両方を推進する。

[186] Zhaowei C, et al., “Synthetic Beta Cells for Fusion-Mediated Dynamic Insulin Secretion.”, *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(1):86-93
[187] Ying L, et al., “Immunomimetic Designer Cells Protect Mice From MRSA Infection.”, *Cell*, 2018, 174(2):259-270.e11.
[188] Roybal KT, et al., “Engineering T Cells with Customized Therapeutic Response Programs Using Synthetic Notch Receptors.”, *Cell*, 2016, 167(2):419-432
[189] Findeisen M, et al., “Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc.”, *Nature*, 2019, 574(7776):63-68.
[190] Leonardo M, et al., “Engineering Customized Cell Sensing and Response Behaviors Using Synthetic Notch Receptors.”, *Cell*, 2016, 164(4):780-91.
[191] Satoshi Toda, et al., “Programming self-organizing multicellular structures with synthetic cell-cell signaling.”, *Science*, 2018, 13;361(6398):156-162.
[192] Satoshi Toda, et al., “Engineering synthetic morphogen systems that can program multicellular patterning.”, *Science*, 2020, 16;370(6514):327-331.
[193] Fumi Kano, et al., “A resealed-cell system for analyzing pathogenic intracellular events: perturbation of endocytic pathways under diabetic conditions.”, *PLoS One*, 2012, 7(8):e44127.
[194] Mingqi X, et al., “Designing Cell Function: Assembly of Synthetic Gene Circuits for Cell Biology Applications.”, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, (8):507-525.

４）人工合成細胞・微生物の高品質・安定製造技術の開発

人工合成細胞・微生物をベースとした『デザイナー細胞』の医療技術としての製品化を視野に入れると、製造技術基盤の構築は重要である。１）や２）の研究開発が、ある程度臨床研究も視野に入り始めた段階で、人工合成細胞・微生物の高品質・安定製造技術の研究開発を推進する。

【柱③：シーズ洗練】『デザイナー細胞』の具現化・洗練と、製造基盤構築

【柱①：基礎研究】で編み出されたアイデアを、【柱②：基盤技術】の技術を最大限活用し、『デザイナー細胞』として具現化する。いかに素晴らしいアイデアであっても、具現化したものがそのまま高い有効性／安全性／経済性を兼ね備えた“細胞”モダリティとして成立することはほぼ無い。低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティの開発では日常的に行われているような、設計～評価～改良、という一連の研究開発サイクルを繰り返し、洗練させることで、はじめて“細胞”モダリティとして成立する。「③－１」に示す様々な切り口で、様々なアイデアを融合し洗練させる。また、“細胞”モダリティは“分子”モダリティと比較し、生産・製造の難易度が非常に高い。「③－２」の研究開発を推進し、新たな生産・製造技術の開発を加速させつつ、GMP 製造基盤の構築も実施する。

③－１：『デザイナー細胞』アイデアの具現化・洗練（設計～評価～改良サイクル）
【課題１５】“細胞”デザイン洗練①：最適な細胞種の選択　～多様な細胞種の活用～
【課題１６】“細胞”デザイン洗練②：治療機能の高度化　～圧倒的な有効性の実現～
【課題１７】“細胞”デザイン洗練③：副作用の制御　～安全性の向上～
【課題１８】“細胞”デザイン洗練④：ユニバーサル細胞化　～高品質・安定・迅速供給、低コスト化～
【課題１９】“細胞”デザイン洗練⑤：工業製品化　～高品質＆低コスト＆大量生産～
【課題２０】“細胞”デザイン統合、洗練　～【課題１５】～【課題１９】を統合～
【課題２１】“ファージ”デザイン洗練：有効性/安全性/経済性の向上、生物学的封じ込めなど
【課題２２】“細菌・ウイルス（ファージ以外）”デザイン洗練：有効性/安全性/経済性の向上、生物学的封じ込めなど
【課題２３】“EV（エクソソーム）”デザイン洗練：有効性/安全性/経済性の向上
【課題２４】治療パッケージとしての洗練：個別化・層別化診断法、他の治療モダリティの併用療法
③－２：培養・評価、GMP 製造基盤
【課題２５】培養・評価技術の開発
【課題２６】製造技術の開発とGMP製造プロセスの構築（細胞、微生物、遺伝子導入ベクター）

③－１：『デザイナー細胞』アイデアの具現化・洗練（設計～評価～改良サイクル）

多種多様な細胞・微生物をベースに対して、治療につながる様々なアイデアを実装し、洗練する。基本的なデザインの骨格は、外部環境や刺激を感知する機能と、それに対応して疾患を

制御する機能である。『デザイナー細胞』の設計～評価～改良という一連の研究開発サイクルを推進することで、有効性／安全性／経済性を高いレベルで同時に実現しうる、『デザイナー細胞』の臨床開発シーズの創出が加速する。

本項では、細胞ベースのデザインの方向性として、最適な細胞種の選択（【課題１５】）、治療機能高度化（【課題１６】）、副作用の制御（【課題１７】）、ユニバーサル細胞化（【課題１８】）、工業製品化（【課題１９】）、およびそれらデザインの統合（【課題２０】）の研究開発を推進する。また、微生物などをベースとしたデザインの方向性として、ファージのデザイン（【課題２１】）や細菌・ウイルス（ファージ以外）のデザイン（【課題２２】）、EV（エクソソーム）のデザイン（【課題２３】）の研究開発を推進する。『デザイナー細胞』そのもの洗練だけでなく、他の治療モダリティとの併用療法や投与対象群の個別化・層別化した診断法などの、治療パッケージの洗練（【課題２４】）も併せて推進する。

＜推進すべき研究課題＞

【課題１５】“細胞”デザイン洗練①：最適な細胞種の選択　～多様な細胞種の活用～

→疾患の発症・重症化・再発メカニズムを踏まえ、最も効果的に機能すると考えられる細胞を『デザイナー細胞』のベースとして選び出す。疾患のタイプ別に最適な細胞種がそれぞれ存在すると考えられる。

＜研究推進項目＞

1）多様な免疫細胞をベースとしたデザインの検討
→キラーT 細胞、NK 細胞、NKT 細胞、抑制性細胞（制御性 T 細胞、MSDC など）、γδT 細胞、ヘルパーT 細胞、メモリーT 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、臓器ローカル免疫細胞、自然リンパ球、好中球・好酸球など

2）多様な幹細胞をベースとしたデザインの検討
→iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞（MSC）、組織幹細胞、造血幹細胞など

3）多様な実質・間質細胞（免疫細胞除く）をベースとしたデザイン検討
→全身の組織・臓器を構成する細胞（神経、グリア、肝、膵、心、肺、腸など）

4）改変細胞株をベースとしたデザイン検討
→歴史的に幅広いライフサイエンス研究に活用されている改変細胞株（HEK293 など）

5）その他、多様な生物種の細胞をベースとしたデザインの検討（中長期的検討）
→動物細胞、植物細胞、昆虫細胞、藻類など

6）人工合成細胞（細胞様構造体）をベースとしたデザインの検討（中長期的検討）
→人工膜構造、ナノ粒子など

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』の最初の成功事例と言える CAR-T のインパクトは大きく、現在、国内外ではキラーT 細胞をベースとした『デザイナー細胞』の研究開発が活発に行なわれている。しかし、キラーT 細胞以外の免疫細胞、或いは多種多様な幹細胞や実質・間質細胞なども生体内では様々な役割を担っており、疾患とも深く関係している。疾患のタイプ別に、適切なデザインを施すことで効果的に疾患を制御可能となるベース細胞が存在すると考えられる。短期的にはキラーT 細胞をベースとした研究が臨床応用においても大きな成果を挙げるが、中長期的には多種多様な免

疫細胞、幹細胞、実質・間質細胞、改変細胞株、多様な生物種の細胞、人工合成細胞（細胞様構造体）などが、様々な疾患において高い治療機能を示すと考えられる。『デザイナー細胞』では、それら全ての細胞種をベース細胞の候補として位置付け、研究開発を推進する。

≪研究推進項目の補足≫

１）多種多様な免疫細胞をベースとしたデザインの検討

→キラーT 細胞、NK 細胞、NKT 細胞、抑制性細胞（制御性 T 細胞、MSDC など）、γδT 細胞、ヘルパーT 細胞、メモリーT 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、臓器ローカル免疫細胞、自然リンパ球、好中球・好酸球など

免疫細胞系は、生体内で様々な疾患を制御するナノマシン的な働きを担っているため、新たなデザインを施すことで優れた『デザイナー細胞』となる可能性が最も高く、国内外で研究開発事例も多い。特に、キラーT 細胞をベースとした CAR-T および TCR-T の臨床開発が、現在最も盛んに進められているが、キラーT 細胞以外の免疫細胞をベースとした臨床開発も徐々に始まりつつあり、その一例を次に示す。

●NK 細胞・・・CAR 発現 NK 細胞（CAR-NK）を用いた固形腫瘍の臨床開発[195]。MD アンダーソンと武田薬品が共同開発中

●NKT 細胞・・・CAR 発現 NKT 細胞（CAR-NKT）を用いた固形腫瘍の臨床開発[196]

●制御性 T 細胞・・・CAR 発現制御性 T 細胞（CAR-Treg）を用いた GVHD の臨床開発[197]

●γδT 細胞・・・薬剤耐性γδT 細胞を用いた固形腫瘍の臨床開発[198]

●マクロファージ・・・CAR 発現マクロファージ（CAR-M）を用いた固形腫瘍の臨床開発[199]

これらは臨床研究段階にある主な事例であるが、基礎研究段階も含めると様々な免疫細胞をベースとした、CAR 発現だけに限定しない様々な改変が見られる。なお、わが国において、疾患特異的に機能するマクロファージのサブタイプが次々と同定されており[200]、中長期的には各サブタイプの性質を活かして治療機能を搭載することで、マクロファージをベースとした『デザイナー細胞』が実現する可能性がある。

２）多種多様な幹細胞をベースとしたデザインの検討

→iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞（MSC）、組織幹細胞、造血幹細胞など

歴史的に、様々な幹細胞（iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞（MSC）、組織幹細胞、造血幹細胞など）の移植による治療を目指した研究が多く進められてきた。その結果、圧倒的な有効性を示す治療法の確立には至っていないが、深刻な副作用事例も殆ど見受けられない。現在、『デザイナー細胞』のベース細胞として幹細胞を活用しようとする研究が増加しており、それらを大別すると、次に示す２つの方向性があると言える。

a）免疫細胞のリソースとして iPS 細胞や ES 細胞を活用する研究開発

[195] Enli L, et al., “Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors.”, *NEJM*, 2020, 382(6):545-553.
[196] Xu X, et al., “NKT Cells Coexpressing a GD2-Specific Chimeric Antigen Receptor and IL15 Show Enhanced *In Vivo* Persistence and Antitumor Activity against Neuroblastoma.”, *Clinical Cancer Research*., 2019, 25(23):7126-7138
[197] “Sangamo poised for CAR-T reg race.”, *Nature Biotechnology*, 2018, 6;36(9):783.
[198] ClinicalTrials.gov 番号「NCT04165941」(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165941、2020 年 6 月 29 日アクセス)
[199] Michael K, et al., “Human Chimeric Antigen Receptor Macrophages for Cancer Immunotherapy.”, *Nature Biotechnology*, 2020
[200] Satoh T, et al., “Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis.”, *Nature*, 2017, 541(7635):96-101

CAR-T の成功を受けて、免疫細胞ベースの研究が活性化しているが、当該免疫細胞のリソースとして、iPS 細胞や ES 細胞を用いた研究開発が増加している。国内外の主な事例を以下に列挙する。

●わが国で構築されているホモ HLA の iPS 細胞ストックを活用した、iPS 細胞由来 CAR-T の臨床開発に向けた産学連携の研究開発[201、202]

●iPS 細胞由来の iNK 細胞に様々な機能を搭載（CAR-iNK、hnCD16 iNK など）し、固形腫瘍の治療を目指した研究開発[203]

●iPS 細胞や ES 細胞に由来するデザインマクロファージの研究開発[204、205]

●わが国における、iPS 細胞由来 NKT 細胞の作製と頭頸部がん患者に対する臨床試験の推進[206]

●わが国における、iPS 細胞由来キラーT 細胞の作製と子宮頸がん治療を目指した研究開発[207]

なお、iPS 由来の免疫細胞と生体内の免疫細胞は、シグナルや RNA パターンなどが異なるため、iPS 細胞由来の免疫細胞の性質を、生体内の免疫細胞へ近づけるチューニング研究も重要である。

b）幹細胞に治療機能を搭載しようとする研究開発

間葉系幹細胞（MSC）や組織幹細胞などの幹細胞に対して遺伝子改変などを行い、圧倒的な治療効果の実現を目指した研究が大きく増加している[208]。

●間葉系幹細胞（MSC）の腫瘍特異的集積性を活用し、MSC にアポトーシス関連因子を発現させ、抗腫瘍効果の発現を目指した研究開発[209]

●MSC に NF-κB 応答性の IL-4 分泌機能を搭載し、炎症性疾患の制御を目指した研究開発[210]

●iPS 細胞に対して、レンチウイルスを用いたデザイン[211]や CRISPR を用いたデザイン[212]を施し、炎症性疾患の制御を目指した研究開発

●脂肪組織片（幹細胞含む）に骨形成因子 BMP2 発現機能を搭載し、骨形成を目指した研究開発[213]

[201] CiRA プレス発表「（2019 年 7 月 16 日）京都大学 iPS 細胞研究所と武田薬品が創製した初の iPS 細胞由来 CAR-T 細胞療法臨床試験に向けた新たなプログラムを開始」
[202] CiRA プレス発表「（2019 年 4 月 3 日）京都大学 iPS 細胞研究所とキリンホールディングス株式会社の臨床用 iPS 細胞ストック由来の CAR 発現自然キラーリンパ球の製造開発に向けた共同研究の開始について」
[203] Keerthana S, et al., “Genome engineering of induced pluripotent stem cells to manufacture natural killer cell therapies.”, *Stem Cell Research & Therapy*, 2020, 11: 234.
[204] Koba C, et al., “Therapeutic effect of human iPS-cell-derived myeloid cells expressing IFN-β against peritoneally disseminated cancer in xenograft models.”, *PLoS One*, 2013, 8(6):e67567
[205] Umemoto S, et al., “Cancer therapy with major histocompatibility complex-deficient and interferon β-producing myeloid cells derived from allogeneic embryonic stem cells.”, *Cancer Science*, 2019, 110(10):3027-3037
[206] https://www.ho.chiba-u.ac.jp/hosp/dl/news/info/info2020_24.pdf
[207] https://www.juntendo.ac.jp/news/20200710-02.html
[208] Pardis S, et al., “A Revealing Review of Mesenchymal Stem Cells Therapy, Clinical Perspectives and Modification Strategies.”, *Stem Cell Investigation*, 2019, 6:34.
[209] Carlotta S, et al., “Soluble TRAIL Armed Human MSC As Gene Therapy For Pancreatic Cancer.”, *Scientific Reports*, 2019, 9(1):1788.
[210] Tzuhua L, et al., “Establishment of NF-κB Sensing and interleukin-4 Secreting Mesenchymal Stromal Cells as an ″On-Demand″ Drug Delivery System to Modulate Inflammation.”, *Cytotherapy*, 2017, (9):1025-1034.
[211] Lara P, et al., “A Synthetic Gene Circuit for Self-Regulating Delivery of Biologic Drugs in Engineered Tissues.”, *Tissue Engineering – Part A*, 2019, 25(9-10): 809–820.
[212] Jonathan MB, et al., “Genome Engineering of Stem Cells for Autonomously Regulated, Closed-Loop Delivery of Biologic Drugs.”, *Stem Cell Reports*, 2017, 8(5):1202-1213.
[213] Bin R, et al., “Gene Activated Adipose Tissue Fragments as Advanced Autologous Biomaterials for Bone Regeneration: Osteogenic Differentiation Within the Tissue and Implications for Clinical Translation.”, *Scientific Reports*, 2019, 9(1):224.

●NSC に抗腫瘍因子を発現させ、神経膠芽腫を治療しようとする研究開発[214]

●HIV 感染と関係する CCR5 を CRISPR/Cas9 でノックアウトした改変造血幹細胞を移植することで HIV 根治を目指す研究開発[215]

３）多種多様な実質・間質細胞（免疫細胞除く）をベースとしたデザイン検討

→全身の組織・臓器を構成する細胞（神経、グリア、肝、膵、心、肺、腸など）

軟骨や皮膚について、組織修復・再生を目指した研究開発が長年に亘って取り組まれた結果、20 世紀末～2000 年代にかけて軟骨細胞や皮膚シート（表皮細胞の 2 次元培養）が製品化した。現在では、遺伝子組換えを施した軟骨細胞や表皮細胞シートにより、疾患治療を目指した研究が見られる。皮膚シートは厳密には“細胞”モダリティではなく“組織”モダリティと言えるが、本項では注目すべき事例として以下に含める。

●遺伝子組換えを施した自家培養表皮を構築し、表皮水疱症の治療を目指した研究開発[216]

●TGF-β1 を遺伝子導入した軟骨細胞を関節に注射し、関節炎の治療を目指した研究開発[217]

●嚢胞性線維症（CFTR）ヒトオルガノイドに対する CRISPR を用いた遺伝子修復、および機能的修正の確認[218]

４）改変細胞株をベースとしたデザイン検討

→歴史的に幅広いライフサイエンス研究に活用されている改変細胞株（HEK293 細胞など）

世界中の研究室で幅広く利用されている、ヒト改変細胞株（HEK293 細胞）をベースとした『デザイナー細胞』の研究開発が増加しており、主な事例を以下に示す。HEK293 細胞をベースとした事例であるが、搭載される機能は HEK293 細胞以外の様々な細胞種をベースとすることも可能ではないかと考えられる。

●わが国における、自然免疫系および獲得免疫系を活性化させる機能を HEK293 細胞に搭載した人工アジュバントベクター(aAVC)を構築し、がん治療を目指した臨床開発[219､220]

●炎症性サイトカインの感知＆抗炎症性サイトカイン分泌機能を HEK293 細胞に搭載し、乾癬治療を目指した研究開発[221]

●グルコース応答性のインスリン分泌機能を搭載した HEK 細胞を用いて、糖尿病治療を目指した研究開発[222]

●血中の揮発性スペアミントの感知＆疼痛制御分子（ssHwTx）分泌機能を HEK293

[214] Daniel WS, et al., “Engineering Toxin-Resistant Therapeutic Stem Cells to Treat Brain Tumors.”, *Stem Cells*, 2015, 33(2):589-600.
[215] Lei X, et al. “CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient With HIV and Acute Lymphocytic Leukemia.”, The New England Journal of Medicine, 2019, 26;381(13):1240-1247.
[216] Tobias H, et al., “Regeneration of the Entire Human Epidermis Using Transgenic Stem Cells.”, *Nature*, 2017, 551(7680):327-332.
[217] Chae-Lyul L, et al., “Immunogenicity and immunomodulatory effects of the human chondrocytes, hChonJ.”, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017, 18: 199.
[218] Maarten H Geurts, et al., “CRISPR-Based Adenine Editors Correct Nonsense Mutations in a Cystic Fibrosis Organoid Biobank.”, Cell Stem Cell, 2020, 26(4):503-510.e7.
[219] Fujii S, et al., “Antigen mRNA-transfected, allogeneic fibroblasts loaded with NKT-cell ligand confer antitumor immunity.”, *Blood*, 2009, 113(18):4262-72
[220] Shimizu K, et al., “Systemic DC Activation Modulates the Tumor Microenvironment and Shapes the Long-Lived Tumor-Specific Memory Mediated by CD8+ T Cells.”, *Cancer Research*, 2016, 76(13):3756-66
[221] Lina S, et al., “Implantable Synthetic Cytokine Converter Cells With AND-gate Logic Treat Experimental Psoriasis.”, *Science Translational Medicine*, 2015, 7(318):318ra201.
[222] Mingqi X, et al., “β-cell-mimetic Designer Cells Provide Closed-Loop Glycemic Control.”, *Science*, 2016, 354(6317):1296-1301.

細胞に搭載し、慢性疼痛の体外制御を目指した研究開発[223]

●細菌の産出する走化性ホルミルペプチドの感知＆クオラムセンシング関連分子（AI-2）分泌機能を HEK293 細胞に搭載した、新たな抗菌治療のアイデアに関する萌芽的な研究開発[224]

●腫瘍細胞存在下で特異的に抗腫瘍分子を分泌する機能を HEK293 細胞に搭載し、がん治療を目指した研究開発[225]

５）その他、多様な生物種の細胞をベースとしたデザインの検討（中長期的検討）
→動物細胞、植物細胞、昆虫細胞、藻類など

ヒトへの臨床応用においては様々なハードルが存在するが、例えば動物細胞、植物細胞、昆虫細胞などの中には、優れた治療機能を発揮可能なベース細胞が存在する可能性がある。興味深い研究事例を次に示す。

●藻類をヒト赤血球の細胞膜で覆うことでマクロファージの食作用を回避し、かつレーザー照射により光合成を行うことで腫瘍局所低酸素環境が改善され、マウスモデルにおいて放射線治療の効果が高まった、という萌芽的な研究開発[226]

上記事例は、あらゆる生物の細胞が『デザイナー細胞』のベース細胞としての可能性を秘めていることを示唆する。既存の成功事例に縛られない、多様なチャレンジを促す研究開発の推進が重要である。

６）人工合成細胞（細胞様構造体）をベースとしたデザインの検討（中長期的検討）
→人工膜構造、ナノ粒子など

人工合成細胞に様々な機能を搭載し、『デザイナー細胞』として洗練し、医療技術化を目指す方向性が 10～15 年後には現実味をもつと考えられる。現時点では、基礎研究で試行錯誤が繰り返されている段階であるが、興味深い事例として次の 2 つを挙げる。

●人工合成細胞にグルコース応答性のインスリン分泌機能を搭載し、糖尿病治療を目指した研究開発[227]

●人工マイクロカプセルに対し、ヒト TLR のセンシング機構と溶菌酵素リゾスタフィンの発現・分泌機構を搭載し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の診断と治療を目指した研究開発[228]

[223] Hui W, et al., “Treatment of Chronic Pain by Designer Cells Controlled by Spearmint Aromatherapy.”, *Nature Biomedical Engineering*, 2018, (2):114-123.
[224] Ferdinand S, et al., “Designer Cells Programming Quorum-Sensing Interference With Microbes.”, *Nature Communications*, 2018, 9(1):1822.
[225] Ryosuke Kojima, et al., “Nonimmune cells equipped with T-cell-receptor-like signaling for cancer cell ablation.”, *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(1):42-49.
[226] Yue Qiao, et al., “Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cance.”, *Science Advances*, 2020, 6(21)5996
[227] Zhaowei C, et al., “Synthetic Beta Cells for Fusion-Mediated Dynamic Insulin Secretion.”, *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(1):86-93
[228] Ying L, et al., “Immunomimetic Designer Cells Protect Mice From MRSA Infection.”, *Cell*, 2018, 174(2):259-270.e11.

【課題１６】“細胞”デザイン洗練②：治療機能高度化　～圧倒的な有効性の実現～
→『デザイナー細胞』に圧倒的な治療機能を実装するため、様々なアイデアを評価し、より優れたデザインを模索する。『デザイナー細胞』は治療コストが高いため、コストに見合った圧倒的な治療効果を達成することが、社会実装を加速する上で大前提となる。
＜研究推進項目＞
１）特異的な標的認識機能の搭載（CAR、TCR、抗体、二重特異性抗体、MHC、糖鎖、ペプチド、疾患細胞特異的認識分子など）
２）治療機能の阻害要因の制御（免疫チェックポイント制御、微小環境の制御など）
３）疾患制御分子の発現・分泌機能の搭載（サイトカイン、抗体、ペプチド、miRNA/siRNA など）
４）治療機能を最大限発揮可能な細胞状態の調整・維持（若返り、疲弊制御、長期体内存続、分化・サブセット制御など）
５）治療標的細胞集団の不均一性、治療抵抗性獲得への対応（ゲノム多様性、抗原性変化など）
６）複合的な治療機能ネットワークの設計（複数種の『デザイナー細胞』のカクテル投与、人工ニッチの移植など）
７）疾患前状態の制御機能の設計（老化、炎症・組織修復・線維化、ストレスなど）
８）正常遺伝子の追加導入、異常遺伝子の修復による *in vivo*/*ex vivo* 遺伝子治療
９）１）～８）の複数のデザインの統合による、圧倒的な治療機能を搭載した『デザイナー細胞』の創製

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』は、低分子医薬や抗体医薬などの“分子”モダリティと比べると、治療コストが高い。医療費の高騰が世界共通の問題となる中、圧倒的な治療効果を達成することが、高額な『デザイナー細胞』を社会実装する際の大前提となる。治療機能の高度化においては、キラー T 細胞をベースとした CAR-T の存在が大きく、CAR-T の改良・最適化に向けた研究開発が国内外で最も活発に進められている。また、CAR-T とは異なるコンセプトの新たな『デザイナー細胞』の開拓も着実に進められている。

≪研究推進項目の補足≫

１）特異的な標的認識機能の搭載（CAR、TCR、抗体、二重特異性抗体、MHC、糖鎖、ペプチド、疾患細胞特異的認識分子など）

特異的な標的認識として、まずは CAR-T に代表される抗体の特異的認識機構を活用した研究開発が多く見られる。CAR-T に続く形で、TCR の特異性に着目した TCR-T の研究開発が増加している。また、それら以外の特異的な標的認識についても、様々な研究が進められている。主な研究開発事例を次に示す。

●わが国における、病態特異的なタンパク構造（活性型インテグリンβ7）を特異的に認識する新型 CAR-T（MMG49 CAR-T）の研究開発[229]。なお、CAR-T の改良は国

[229] Hosen N, et al., “The activated conformation of integrin β7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy.”, *Nature Medicine*, 2017, (12):1436-1443

内外で数多く進められているが、病態特異的なタンパク構造に着目したものは他に見当たらず、独創性の高いコンセプトである。

●わが国における、TCR-T（MAGE-A4・siTCR および NY-ESO-1・siTCR）の研究開発（産学連携で推進中）[230]。なお、TCR-T 細胞治療の臨床試験が数多く進められている中、わが国の当該事例は世界の先頭集団にある。

●わが国における、内因性リガンドを用いたリガンド型 CAR-T の研究開発[231]。CAR の標的認識・結合領域として、scFv ではなく増殖因子受容体（GM-CSF 受容体：CD116/CD131 複合体））に対する内因性リガンドを用いることで、低コストに CAR 設計を可能で、標的抗原に対する適度な親和性を示すと考えられる（標的抗原によってはオフターゲットが問題となるため予測・評価が必要）

●二重特異性抗体を組み込んだ BCMA/CS1 CAR-T の研究開発[232]

●サソリ毒から単離された CLTX が幅広い神経膠芽腫細胞に結合することに着目し、CAR の標的結合部分に CLTX を組み込んだ CLTX CAR-T の研究開発[233]

なお、CAR や TCR 以外のコンセプトに基づいた標的認識機能の搭載についても、徐々に研究開発が見られつつある。

２）治療機能の阻害要因の制御（免疫チェックポイント制御、微小環境の制御など）

臓器・組織障害部位においては、治療を妨げる要因も存在する。例えばがんの場合は、免疫チェックポイント機構（PD-1、CTLA-4 など）や、腫瘍微小環境（例えば骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）、間質組織など）など、治療抵抗性を示す要因も数多く知られている。それら阻害要因を制御する機能を『デザイナー細胞』に搭載することで、治療効果は大きく上がる。現在、CAR-T の改良において関連する研究開発が多く進められており、主な事例を以下に示す。

●わが国における、IL-7 と CCL19 の産生機能を搭載した新型 CAR-T（7×19 CAR-T、Prime CAR-T）を用いた、固形がんに対する研究開発[234]。T 細胞の維持・増殖と、周辺の T 細胞や樹状細胞の集積が促進されることで、マウスの固形腫瘍モデルで高い治療効果を実証し、産学連携での臨床開発が進行中。

●PD-1 をブロックする scFv 分子の分泌機能を搭載した CAR-T の研究開発[235]

●PD-1 をノックアウトした CAR-T の研究開発[236]

●PD-1 をノックアウトし、内因性の TCR をノックアウトした上で NY-ESO-1 の TCR を導入した、TCR-T の研究開発[237]

３）疾患制御分子の発現・分泌機能の搭載（サイトカイン、抗体、ペプチド、miRNA/siRNA など）

[230] タカラバイオ㈱ホームページ（https://www.takara-bio.co.jp/medi/sitcr.html）（2020 年 6 月 23 日アクセス）
[231] Yozo N, et al., “Anti-proliferative Effects of T Cells Expressing a Ligand-Based Chimeric Antigen Receptor Against CD116 on CD34(+) Cells of Juvenile Myelomonocytic Leukemia.”, *Journal of Hematology & Oncology*, 2016, 9:27.
[232] Eugenia Z, et al., “Systematically Optimized BCMA/CS1 Bispecific CAR-T Cells Robustly Control Heterogeneous Multiple Myeloma.”, *Nature Communications*, 2020, 11(1):2283.
[233] Dongrui W, et al., “Chlorotoxin-directed CAR T cells for specific and effective targeting of glioblastoma.”, *Science Translational Medicine*, 2020, 4;12(533):eaaw2672.
[234] Keishi A, et al., “IL-7 and CCL19 Expression in CAR-T Cells Improves Immune Cell Infiltration and CAR-T Cell Survival in the Tumor.”, *Nature Biotechnology*, 2018, 36(4):346-351.
[235] Sarwish R, et al., “Targeted Delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T Cells Enhances Anti-Tumor Efficacy *in Vivo*.”, *Nature Biotechnology*, 2018, 36(9):847-856.
[236] Levi JR, et al., “CRISPR/Cas9-mediated PD-1 Disruption Enhances Anti-Tumor Efficacy of Human Chimeric Antigen Receptor T Cells.”, *Scientific Reports*, 2017, 7(1):737.
[237] Jennifer R Hamilton, et al., “Knocking out barriers to engineered cell activity.”, Science, 2020, 28;367(6481):976-977.

細胞外環境からの刺激を感知し、治療機能を発揮（疾患制御分子の発現・分泌など）する合成遺伝子回路を組み込んだ『デザイナー細胞』の開発も活性化しつつある。関連する国内外の研究事例を以下に示す。

- ●iPS 細胞由来マクロファージおよび ES 細胞由来マクロファージに IFN-β などの産生機能を搭載し、抗腫瘍効果の達成を目指した研究開発[238、239]
- ●グルコース応答性のインスリン分泌機能を搭載した HEK 細胞を用いて、糖尿病治療を目指した研究開発[240]
- ●炎症性サイトカイン応答性の抗炎症性サイトカイン分泌機能を搭載したヒト HEK293 細胞などを用いて、乾癬治療を目指した研究開発[241]
- ●わが国における、NKT リガンドおよびがん抗原の遺伝子を導入・発現させた細胞（人工アジュバントベクター細胞：aAVC）を構築し、自然免疫系（NK/NKT の活性化）および獲得免疫系（細胞死した aAVC を樹状細胞が取り込むことで活性化）に働きかけることで、がん治療を目指した研究開発[242、243]が産学連携で進行中。なお、同技術は他家移植が可能であり、抗原部分を入れ替えることで、感染症や固形腫瘍など様々な疾患に展開可能な治療プラットフォームとなる可能性がある。
- ●synNotch 技術を活用した、CAR-T の治療分子産生機能や特異性の向上などの改良に向けた研究開発[244]。なお、【課題１４】で述べた通り、synNotch は様々な細胞に新たな機能を搭載するプラットフォーム技術として大きなインパクトを持ち、例えば T 細胞においても様々な機能を搭載可能と考えられる[245]。
- ●TCR シグナルに応答し IL15 アゴニストを放出するナノゲルを組み込むことで、CAR-T の活性を大幅に強化する研究開発[246]

４）治療機能を最大限発揮可能な細胞状態の調整・維持（若返り、疲弊制御、長期体内存続、分化・サブセット制御など）

CAR-T 細胞が末梢血中から短期間で消失[247]、或いは疲弊してしまうことが、治療機能の低下に直結する大きな問題となっている。一方で、疲弊に関連する PD-1 や TOX などをノックアウトすると、疲弊は起きないものの一気に分裂してターミナルエフェクターにまで進み消失するとの報告が見られる[248、249]。生体内で長期生存し、同時に疲弊も起こしにくくな

[238] Koba C, et al., “Therapeutic effect of human iPS-cell-derived myeloid cells expressing IFN-β against peritoneally disseminated cancer in xenograft models.”, *PLoS One*, 2013, 8(6):e67567
[239] Umemoto S, et al., “Cancer therapy with major histocompatibility complex-deficient and interferon β-producing myeloid cells derived from allogeneic embryonic stem cells.”, *Cancer Science*, 2019, 110(10):3027-3037
[240] Mingqi X, et al., “*β*-cell-mimetic Designer Cells Provide Closed-Loop Glycemic Control.”, *Science*, 2016, 354(6317):1296-1301.
[241] Lina S, et al., “Implantable Synthetic Cytokine Converter Cells With AND-gate Logic Treat Experimental Psoriasis.”, *Science Translational Medicine*, 2015, 7(318):318ra201.
[242] Fujii S, et al., “Antigen mRNA-transfected, allogeneic fibroblasts loaded with NKT-cell ligand confer antitumor immunity.”, *Blood*, 2009, 113(18):4262-72
[243] Shimizu K, et al., “Systemic DC Activation Modulates the Tumor Microenvironment and Shapes the Long-Lived Tumor-Specific Memory Mediated by CD8+ T Cells.”, *Cancer Research*, 2016, 76(13):3756-66
[244] Jang HC, et al., “Engineering Axl Specific CAR and SynNotch Receptor for Cancer Therapy.”, *Scientific Reports*, 2018, 8(1):3846.
[245] Kole R, et al., “Engineering T Cells With Customized Therapeutic Response Programs Using Synthetic Notch Receptors.”, *Cell*, 2016, 167(2):419-432.e16.
[246] Tang L, et al., “Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery.”, *Nature Biotechnology*, 2018, 36(8):707-716
[247] O'Rourke DM, et al., “A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma.”, *Science Translational Medicine*, 2017, 9(399)
[248] Odorizzi PM, et al., “Genetic absence of PD-1 promotes accumulation of terminally differentiated exhausted CD8+ T cells.”, *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(7):1125-37
[249] Scott AC, et al., “TOX is a critical regulator of tumour-specific T cell differentiation.”, *Nature*, 2019, 571(7764):270-274

るような『デザイナー細胞』の確立は重要なテーマである。国内外の関連する研究事例を以下に示す。

- ●わが国の研究者による、JAK/STAT シグナル伝達経路の活性化機能を追加したJAK/STAT活性化CAR-Tの研究開発[250]。なお、産学共同で臨床開発が開始[251]された。
- ●わが国における、CEA（がん胎児性抗原：固形がん）を標的とし、治療機能の長期維持のために GITR のシグナル伝達系を組み込んだ CEA-GITR CAR-T の研究開発[252、253]。
- ●わが国における、T 細胞をリプログラミングすることでエフェクターT 細胞をメモリーT 細胞状態（iTscm）に若返らせることに成功し[254]、iTscm の機能メカニズムを解明[255]した研究開発。CAR-T の疲弊解除に向けた重要なアプローチとなりうる。
- ●CD28-CD3ζに加え、4-1BB シグナル伝達経路も活用する 4-1BBL 搭載型 CAR-T の研究開発[256]
- ●CD3ζ鎖に変異を入れシグナル強度を調節した、ITAM 改良型 CAR-T の研究開発[257]
- ●ゲノム編集を用い、CAR 遺伝子を TRAC 配列に挿入した TRAC-CAR-T の研究開発[258]
- ●遺伝子導入の際に piggyBac トランスポゾンを用いることで、疲弊を起こしにくくした、CAR-T の開発[259]

５）治療標的細胞集団の不均一性、治療抵抗性獲得への対応（抗原性変化、ゲノム多様性など）

がん治療で大きな問題となるのが、治療抵抗性の獲得である。現在の CAR-T においても大きな問題となっており、例えば CD19 CAR-T は短期的に圧倒的な治療効果を示すが、長期的には CD19 抗原陰性のがん細胞が増加し、再発してしまう。

１細胞解析技術が大きく進展した結果、特にがん細胞はゲノムの変異が入りやすく、ゲノムの多様性を有しているため、治療抵抗性の問題が顕著に発生してしまうことが明らかになっている。CAR-T の標的特異性の強さは、メリットであると同時に、治療抵抗性の観点からはデメリットともいえる。例えば、本項１）で述べたような二重特異性抗体の活用、或いは標的親和性を適度なものへと微調整する、などの標的認識機構の改良による、治療抵抗性への対応が考えられる。また、本項２）で述べたような、治療用分子を分泌するデザインとすることで、標的抗原を発現していない細胞にもアプローチ可能となり、治療抵抗性を克服できると考えられる。

[250] Kagoya Y, et al., “A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects.”, *Nature Medicine*, 2018, (3):352-359
[251] タカラバイオ㈱「中期経営計画 2022」
(https://ir.takara-bio.co.jp/ja/news_all/news_IR/auto_20200514413318-20200514/main/0/link/TB-0747.pdf)（2020 年 6 月 19 日アクセス）
[252] タカラバイオ㈱プレス発表「国立大学法人三重大学と新規 CAR 遺伝子治療の共同研究を開始（2019 年 04 月 18 日）
[253] タカラバイオ㈱「中期経営計画 2022」
(https://ir.takara-bio.co.jp/ja/news_all/news_IR/auto_20200514413318-20200514/main/0/link/TB-0747.pdf)（2020 年 6 月 19 日アクセス）
[254] Taisuke Kondo, et al., “Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy.”, *Nature Communications*, 2017, 22;8:15338.
[255] Taisuke K, et al., “The NOTCH-FOXM1 Axis Plays a Key Role in Mitochondrial Biogenesis in the Induction of Human Stem Cell Memory-like CAR-T Cells.”, *Cancer Research*, 2020, 80(3):471-483.
[256] Zhao Z, et al., “Structural Design of Engineered Costimulation Determines Tumor Rejection Kinetics and Persistence of CAR T Cells.”, *Cancer Cell*, 2015, 28(4):415-428
[257] Feucht J, et al., “Calibration of CAR activation potential directs alternative T cell fates and therapeutic potency.”, *Nature Medicine*, 2019, (1):82-88
[258] Eyquem J, et al., “Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection.”, *Nature*, 2017, 543(7643):113-117
[259] Morita D, et al., “Enhanced Expression of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor in piggyBac Transposon-Engineered T Cells.”, Molecular Therapy—Methods & Clinical Development, 2017, 8:131-140.

６）複合的な治療機能ネットワークの設計（複数種の『デザイナー細胞』のカクテル投与、人工ニッチの移植など）

現在開発が進められている『デザイナー細胞』は、CAR-T をはじめとして、1 種類の改変細胞を投与することで治療を目指すアプローチが主流である。しかし、疾患の発症・重症化・再発メカニズムの理解が大きく深化し高度なデザインが可能となるにつれ、将来的には複数種の『デザイナー細胞』のカクテルを投与することで、相乗効果によって高い治療効果を実現する可能性がある。例えば、５）で述べた治療抵抗性獲得についても、複数種の『デザイナー細胞』カクテルを投与することで克服できる可能性がある。さらに、複数細胞種のカクテルにとどまらず、ニッチ環境そのものを再構築し、組織・臓器障害部位へ移植することで根治を目指す方向もあり得る。三次リンパ組織構造の存在が、がん免疫療法の効果を高めるとの報告が近年次々と見られる[260]。三次リンパ組織様の人工免疫微小環境を再構築し、マウスへの移植評価などについて、わが国で着実に研究開発が進められている[261]。また、マクロファージなどの、生体内で不安定な形質を示す細胞については、人工的に構築したニッチ環境と一緒に移植することで、特定の形質を維持し、治療機能の安定発現が実現する可能性もある。

７）疾患前状態の制御機能の設計（老化、炎症・組織修復・線維化、ストレスなど）

様々な疾患発症に共通する疾患前状態である、炎症・組織修復・線維化、老化、ストレスなどの基盤的な理解が加速している。『デザイナー細胞』において、これらを根本的に制御することができれば、様々な疾患の発症を抑えることが可能となりインパクトは大きい。興味深い研究事例を次に示す。

- 老化細胞に特異的な抗原（uPAR）を標的とする CAR-T を投与することで、マウスの老化関連がんや肝線維化などの進行抑制に成功した萌芽的な研究開発[262]。老化した細胞を除去することでマウス個体の寿命が延びることが見出されており、様々なアプローチで老化細胞の制御が試みられる中、“細胞”モダリティで果敢にアプローチした萌芽的研究事例である。

８）正常遺伝子の追加導入、異常遺伝子の修復による *in vivo/ex vivo* 遺伝子治療

20 世紀末より遺伝子治療の研究開発が進められてきたが、ここ数年で急速に花開き、次々と製品が上市されている。従来は、タンパクなどの欠損症に対し、ウイルスベクターを用いてタンパク発現遺伝子を導入し、治療を目指す方向性が主流であった。新たなアプローチとして、異常タンパクの発現を抑制とタンパク発現の両方を同時に実現しようとする研究事例を以下に示す。

- 異常タンパクの発現を抑える miRNA を導入した AAV ベクターと、正常タンパクを発現する AAV ベクターを併せて投与（dual function vector）することで、α1－アンチトリプシン欠乏症の治療を目指した研究開発[263]
- 抗 VEGF 抗体の断片を発現するようにデザインした AAV8 ベクターを用いた、加齢

[260] Catherine Sautès-Fridman, et al., “Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy.”, Nature Reviews Cancer, 2019, 19(6):307-325.
[261] Yuka K, et al., “Synthesis of Functional Artificial Lymphoid Tissues.”, Discovery Medicine, 2011, (65):351-62.
[262] Corina Amor, et al., “Senolytic CAR T Cells Reverse Senescence-Associated Pathologies.”, *Nature*, 2020, 583(7814):127-132
[263] Apic bio 社「APB-101」

性黄斑変性症の治療に向けた研究開発[264、265]

さらに、ゲノム編集技術が急速に洗練された結果、次に示すようなゲノム編集技術を組み込んだ *in vivo* 遺伝子治療の臨床試験が続々と始まっている。今後もこの流れはますます活性化し、将来的には、【課題１２】で述べたような、治療機能を有する遺伝子を *in vivo* ゲノム編集で導入して細胞を自由自在にデザインし、疾患治療の実現を目指す、*in vivo*『デザイナー細胞』創製治療とも言えるアプローチが実現していくものと考えられる。

●ZFN を AAV ベクターで導入し、ムコ多糖症に関する正常遺伝子を追加導入した遺伝子治療の研究開発[266]

●CRISPR を用いたレーバー先天性黒内障の遺伝子治療[267]

なお、ゲノム編集を活用した治療アプローチとして、上述の遺伝性疾患を対象としたものにとどまらない。次に示すような、病原性微生物のゲノムを標的としたアプローチも急速に進展している。

●潜伏期の HIV 感染細胞に対し、AAV9-CRISPR/Cas9 と抗レトロウイルス薬徐放システム（LASER）を併用することで HIV を除去し、再発予防にも成功した研究開発[268]

９）１）～８）の複数のデザインの統合による、圧倒的な治療機能を搭載した『デザイナー細胞』の創製

『デザイナー細胞』に圧倒的な治療機能を搭載するためには、１）～８）の個々の方向性を洗練させるだけでなく、複数の方向性を同時に組み込んだデザインへと糾合し洗練させることで、より高度な治療機能を発揮可能となる。個々のデザインの深掘りと同時に、複数のデザイン統合に向けた探索的な研究開発も併せて推進する。

[264] Kun Ding, et. al, “AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression.”, Journal of Clinical Investigation, 2019, 1; 129(11): 4901-4911.
[265] ClinicalTrials.gov　番号「NCT03066258」(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03066258、2020 年 6 月 29 日アクセス)
[266] ClinicalTrials.gov　番号「NCT03041324」(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03041324、2020 年 6 月 29 日アクセス)
[267] ClinicalTrials.gov　番号「NCT03872479」(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872479、2020 年 6 月 29 日アクセス)
[268] Prasanta K Dash, et al., “Sequential LASER ART and CRISPR Treatments Eliminate HIV-1 in a Subset of Infected Humanized Mice.”, Nature Communications, 2019, 2;10(1):2753

【課題１７】“細胞”デザイン洗練③『副作用制御』　～安全性の向上～

→『デザイナー細胞』の副作用を抑えるため、様々なアイデアを評価し、より優れたデザインを模索する。【課題１６】で様々な治療機能を搭載すると、結果的に副作用が発生する可能性がある。副作用を制御するためのデザインも併せて施す。

＜研究推進項目＞

１）副作用のメカニズムの理解と、制御法の探索
２）臓器・組織障害部位への精確なデリバリー（特異的な標的認識など）
３）生体内の環境変化に応じた機能発現（病態環境の変化などを感知し自律制御）
４）on-target毒性の制御
５）投与後任意のタイミングでの機能発現・停止・分解（薬剤刺激などによる機能on-off調節スイッチ、自動制御、自殺条件の設定など）
６）細胞へ搭載する分子のヒト化による免疫拒絶の低減（CAR分子のヒト化、内因性TCRの除去など）
７）１）～６）の複数のデザインの統合による、副作用を大幅に低減した『デザイナー細胞』の創製

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』の最初の成功事例とも言えるCAR-Tは、圧倒的な抗腫瘍活性を示したものの、サイトカイン放出症候群（CRS）などの激しい副作用が約80%と高頻度で起こり[269]、更に死亡事例も複数見られた。他にも神経毒性や、腫瘍崩壊症候群などの副作用も見られる。現在、臨床現場では「アクテムラ®」投与によるCRS制御など、激しい副作用を制御するための取り組みがなされているが、症状が発現してからの対症療法であり、ICUなどでの集中管理が必要であるなど、副作用の問題は未だ大きい。

これらはCAR-Tに限った問題ではない。『デザイナー細胞』の研究開発を今後加速していく中で、様々な治療機能を搭載することで、結果的に激しい副作用を引き起こすケースが登場する可能性がある。副作用のメカニズムを多面的に理解した上で、例えば臓器・組織障害部位に特異的な集積、治療標的部位における特異的な機能発現、生体外からの遠隔制御、治療効果を達成後の分解・排除、などのデザインを施し、可能な限り副作用を制御する。副作用を制御可能とすることで、『デザイナー細胞』は新規治療法として幅広く展開すると考えられる。

≪研究推進項目の補足≫

１）副作用のメカニズムの理解と、制御法の探索

『デザイナー細胞』は、“細胞”モダリティという未開拓な治療法である上に、生体内には本来存在しない細胞を投与することとなるため、ヒト生体内で予想外の挙動を示し、副作用を引き起こす可能性がある。【課題１６】で見出された圧倒的な有効性が期待される『デザイナー細胞』のアイデアに対し、様々な評価系を用いた解析を通じて予想される副作用を洗い出し、副作用のメカニズムの解明に向けた研究開発を推進する。

例えば、CAR-Tで特に問題となるCRSについて、世界中でメカニズムの解明に向けた研究が活発に進められている。例えばCRS重症化とマクロファージとの関連を示唆する研

[269] Maude SL, et al., “Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia.”, *NEJM*, 2018, 378(5):439-448

究成果[270]などが見られる。副作用は複合的な要因で起こるため、全容解明は容易でないが、１つ１つのメカニズム研究を積み上げた先に、副作用を極限まで制御可能な『デザイナー細胞』のアイデアにつながると考えられる。例えば、わが国において次に示す興味深い研究事例が見られる。

●わが国における、IL-6 を積極的に細胞に取り込み分解する機能を CAR-T 細胞に新たに搭載することで、CRS を低減しようとする独創的な研究開発

２）臓器・組織障害部位への精確なデリバリー（特異的な標的認識）

臓器・組織障害部位へ精確に『デザイナー細胞』をデリバリーすることで、副作用の低減が可能である。【課題１６】で述べた、特異的な標的認識機能の搭載に向けた研究開発は、同時に副作用の低減にもつながる重要なテーマである。標的特異性を高めることで、副作用を大きく低減することができ、臨床応用が加速すると思われる研究事例を以下に示す。

●わが国における、自己免疫疾患の治療を目指した、CAR 導入制御性 T 細胞（CAR-Treg）の研究開発[271]。世界中で１型糖尿病や GVHD、臓器移植などを対象とした制御性 T 細胞移植治療の臨床試験が進められてきたが、いずれも制御性 T 細胞の非特異的な免疫抑制に依存しており、不必要に免疫不全を引き起すデメリットが懸念される[272]。副作用を抑えるためには、制御性 T 細胞に標的特異性を搭載することが重要である。

なお、炎症環境や組織環境によって制御性 T 細胞の表現型は異なる。疾患制御でカギを握る免疫応答のみを制御性 T 細胞で特異的に抑制できれば、画期的な治療法となると考えられ、現在、基盤的な研究開発が活発に進められている[273、274]。

３）on-target 毒性の制御

疾患の原因となる細胞の表面に多く発現しつつも、健常な細胞にも一定数発現してしまう分子は多い（HER2 や EGFR など）。高い治療機能を実現可能な標的分子がそのような性質を持っている可能性もあるため、on-target 毒性の制御は重要な研究開発テーマであり、関連して次の研究開発事例が見られる。

●治療標的との親和性をあえて低下させることで、抗原を多く発現する細胞のみを積極的に攻撃するような CAR-T の研究開発[275]

●CD33 を CRISPR/Cas9 でノックアウトした正常骨髄系細胞と、CD33 CAR-T と一緒に投与することで急性骨髄性白血病（AML）治療を目指した研究開発[276]。CD33 を標的とした治療法（抗体医薬、細胞療法）は、AML に対して有効性を示すが、一方で CD33 は正常な骨髄系細胞にも発現するため on-target 毒性が問題となっていた。

●【課題１６】で挙げた事例と重複するが、わが国における、病態特異的なタンパク構造（活性型インテグリンβ7）を特異的に認識する新型 CAR-T（MMG49 CAR-T）

[270] Giavridis et al. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade.", *Nature Medicine*, 2018, (6):731-738.
[271] Yuki I, et al., "CD19-targeted CAR Regulatory T Cells Suppress B Cell Activities Without GvHD.", *JCI Insight*, 2020, 136185.
[272] Jeffrey A. Bluestone, et al., "Treg cells—the next frontier of cell therapy.", *Science*, 2018, 362(6411):154-155
[273] Nicholas D, et al., "Systematic Testing and Specificity Mapping of Alloantigen-Specific Chimeric Antigen Receptors in Regulatory T Cells.", *JCI Insight*, 2019, 4(6):e123672.
[274] Ferreira LMR, et al., "Next-generation regulatory T cell therapy.", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(10):749-769.
[275] Sara G, et al., "Enhanced CAR T Cell Expansion and Prolonged Persistence in Pediatric Patients With ALL Treated With a Low-Affinity CD19 CAR.", *Nature Medicine*, 2019, (9):1408-1414.
[276] Florence Borot, et al., "Gene-edited stem cells enable CD33-directed immune therapy for myeloid malignancies.", PNAS, 2019, 11;116(24): 11978–11987

の研究開発[277]。ゲノム配列は同じであっても、例えば病態環境下では異なる立体構造をとる抗原も一定数存在する可能性がある。

４）生体内の環境変化に応じた機能発現（病態環境の変化などを感知し自律的制御など）

２）および３）で述べた、標的分子特異的な認識機構を活用したデザインだけでなく、疾患の原因細胞が存在する微小環境の状態を感知・応答し、治療機能を発現するデザインも重要である。現在、固形腫瘍の微小環境の性質に着目した CAR-T 改良研究が多く進められており、主なものを以下に示す。

- ●腫瘍環境中のプロテアーゼによって CAR 分子の活性を抑えるペプチドが切断され、抗腫瘍効果を発現する改良型 CAR-T（mCAR-T）の研究開発[278]
- ●低酸素環境（腫瘍部位など）に応答して活性化する改良型 CAR-T の研究開発[279]

５）投与後任意のタイミングでの機能発現・停止・分解（薬剤刺激などによる機能 on-off 調節スイッチ、自動制御、自殺条件の設定など）

ヒトへの投与後に、任意のタイミングで機能の on/off、或いは自殺・分解・排出が可能な仕組みを『デザイナー細胞』に組み込むことで、副作用を低減できる。現在、改良型 CAR-T の開発において、様々なアプローチが試行錯誤されており、主な研究開発事例を以下に示す。これらのアイデアは、CAR-T のみならず様々な『デザイナー細胞』全般の研究開発にも展開可能である。

- ●わが国における、ドキシサイクリンの存在下で機能を発現する CAR-T の研究開発[280]
- ●ダサチニブ（チロシンキナーゼ阻害剤）の存在下で機能を停止する改良型 CAR-T の研究開発[281]
- ●ヘテロ二量体化化合物の存在下で機能を発現する改良型 CAR-T の研究開発[282]
- ●アスナプレビル（プロテアーゼ阻害剤）存在下で機能を発現する改良型 CAR-T（Swiff-CAR-T）の研究開発[283]
- ●AP1903（二量体化化合物）の存在下でアポトーシスを起こして分解・排除される改良型 CAR-T の研究開発[284]

６）細胞へ搭載する分子に起因する免疫拒絶の低減（CAR 分子のヒト化、内因性 TCR の除去など）

現在活発に臨床試験が進められ、製品化にも成功した CD19 CAR-T は、マウスモノクローナル抗体を用いている。マウス由来抗体を組み込んだ CAR-T であっても圧倒的な有効性を示したことから、結果的にマウス由来であることは問題視されてこなかった。しかし、今後新たな『デザイナー細胞』を開発する場合は、免疫拒絶によるリスクを最小限に抑えるため、ヒト化抗体など、ヒト化した分子を細胞へ搭載していくことが重要である。

---

[277] Hosen N, et al., “The activated conformation of integrin β7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy.”, *Nature Medicine*, 2017, (12):1436-1443
[278] Xiaolu H, et al., “Masked Chimeric Antigen Receptor for Tumor-Specific Activation.”, *Molecular Therapy*, 2017, 25(1): 274–284.
[279] Alexandre J, et al., “An oxygen sensitive self-decision making engineered CAR T-cell.”, *Scientific Reports*. 2017; 7: 39833.
[280] Reona S, et al., “A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression Upon Drug Administration.”, *Cancer Immunol Resarch*, 2016, (8):658-68.
[281] Katrin M, et al., “The Tyrosine Kinase Inhibitor Dasatinib Acts as a Pharmacologic on/off Switch for CAR T Cells.”, *Science Translational Medicine*, 2019, 11(499)
[282] Chia-Yung W, et al., “Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor.”, *Science*, 2015, 350(6258)
[283] Alexandre J, et al., “Modulation of Chimeric Antigen Receptor Surface Expression by a Small Molecule Switch.”, *BMC Biotechnology*, 2019, 19(1):44.
[284] Iulia D, et al., “Inducible Caspase-9 Selectively Modulates the Toxicities of CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells.”, *Molecular Therapy*, 2017, 25(3): 580–592.

また、標的特異的な TCR を細胞へ搭載する際、内因性 TCR とのミスペアリングを防ぐことで副作用の低減が可能であり、わが国において研究事例が次々と報告されている。

●わが国における、siRNA を用いた内因性 TCR の制御技術が開発され、当該技術を用いた TCR-T 臨床試験が複数進行中[285]

●わが国における、準国産ゲノム編集技術であるプラチナ TALEN を用いた内因性 TCR の除去技術の確立[286]、および『デザイナー細胞』の研究開発

７）１）～６）の複数のデザインの統合による、副作用を大幅に低減した『デザイナー細胞』の創製

『デザイナー細胞』の副作用を大幅に低減するためには、１）～４）の個々の方向性を洗練させるだけでなく、複数の方向性を同時に組み込んだデザインへと洗練させることが重要である。

【課題１８】“細胞”デザイン洗練④『ユニバーサル細胞化』　～高品質＆安定＆迅速供給＆低コスト化～

→他家移植が可能なユニバーサル細胞を創製するため、様々なアイデアを評価し、より優れたデザインを模索する。他家移植の実現により、高品質な『デザイナー細胞』を安定・迅速・安価に提供可能となり、『デザイナー細胞』の幅広い普及・展開が大きく加速する。

＜研究推進項目＞

１）免疫拒絶回避と、本来の免疫機能の維持を両立するデザイン（HLA／マイナーアロ抗原の制御など）

２）臨床応用および産業展開が可能なユニバーサル細胞のプラットフォーム構築（知財戦略、提供体制など）

≪背景・概要≫

他家細胞をヒトへ投与する際、免疫拒絶が問題となる。免疫拒絶を回避し、他家移植が可能となるような、ユニバーサルな『デザイナー細胞』の創製は、重要な研究テーマである。

現在、製品化した CAR-T は自家移植であり、臨床開発段階の CAR-T や TCR-T 関連の多くも自家移植である[287]。自家移植は、免疫拒絶を起こさない点は優れているが、問題点も多い。例えば、オーダーメイドで作成するためコストが高く、患者細胞を採取・操作し治療に至るまで長い時間を要する[288]。治療技術としてのクオリティが、患者から採取した細胞のクオリティに大きく依存してしまうため、例えば CAR-T では必要量の細胞を培養できずに患者へ提供できないケースが 10%前後の割合で見られる[289]。また、高齢者の T 細胞は既に疲弊してしまっているため、自家由来の CAR-T での治療は困難である。これらの自家移植に伴うデメリットを克服しうる方向性が他家移植であり、他家移植が可能な『デザイナー細胞』の基盤的な細胞プラットフォームを構築することができれば、産業上のインパクトは非常に大きい。

なお、わが国がトップダウンで重点的に推進している iPS 細胞ストックプロジェクト（2020

[285] タカラバイオ社 HP「siRNA ®概要」
[286] WO2019073964A1
[287] Mikkilineni L, et al., “Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma.”, *Blood*, 2017, 130(24):2594-2602
[288] 自家 CAR-T は、患者細胞を採取した後、CAR-T 細胞化に約 2 週間、検査に約 3 週間を要し、臨床投与までに 1 ヶ月以上のタイムラグが発生する。また、iPS 細胞をベースとする場合はがん化検査に更に時間を要する。
[289] Stephen S, et al., “Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas.”, *NEJM*, 2017, 377(26):2545-2554.

年 4 月に公益財団へ移管）では、HLA ハプロタイプホモのドナー由来の iPS 細胞が複数種あれば、多くの日本人に移植可能とされる（現在、4 種類の HLA ホモの iPS 細胞をストックし、30%強の日本人に移植可能とされる）。しかし、HLA 型の問題をクリアしても、マイナー抗原の不一致で免疫拒絶は起こる。また HLA ホモの細胞を HLA ヘテロの患者へ移植すると、NK 細胞による免疫拒絶が起こりうる。iPS 細胞ストックプロジェクトに限らず、ユニバーサルな細胞の創製はこれからの大きな課題である。

≪研究推進項目の補足≫

１）免疫拒絶回避と、本来の免疫機能の維持を両立するデザイン（HLA／マイナーアロ抗原の制御、内因性 TCR の除去など）

免疫拒絶の仕組みは非常に複雑であり、現時点では免疫拒絶を起こさない完全なユニバーサル細胞の作出には至っていない。HLA の制御だけでは不十分であることが既に明らかになっているため、マイナーアロ抗原や NK 細胞なども含めた、免疫拒絶に関する基本的なメカニズムの理解が、急がば回れで重要なテーマである。HLA は免疫拒絶の観点からは抑えるべき対象となるが、生体内で HLA は重要な役割を担っており、例えば HLA クラス I の種類が減ると HIV ウイルスへの抵抗性が低下するとの報告も見られる[290]。感染症や異物排除など基本的な免疫機能の理解も深めた上で、免疫拒絶回避と、本来の免疫機能の維持の両方を同時に達成できるようなデザインを探索し、試行錯誤することが重要である。国内外の関連する研究事例を示す。

- ●わが国において、HLA-A と HLA-B を CRISPR/Cas9 で除き HLA-C のみを残し、より多くの人々へ移植可能な iPS 細胞を構築可能との研究成果が見られる[291]。当該成果は iPS 細胞についての研究であるが、他の細胞種においても展開可能な重要な成果である。
- ●わが国における、HLA ハプロタイプホモ iPS 細胞由来免疫細胞に NK 細胞抑制性レセプターを導入し、NK 細胞からの攻撃の回避に成功した研究開発[292]。
- ●わが国における、内在性 TCR-T を siRNA 技術で抑制し、HLA をゲノム編集でノックアウトさせた他家移植用の NY-ESO-1 TCR-T の研究開発[293]。臨床試験に向けた準備が進行中。
- ●わが国で構築された iPS 細胞ストック（京都大学 iPS 細胞研究財団）を活用した、産学連携による iPS 由来 CAR-T 細胞の研究開発[294、295]。
- ●iPS 細胞に対し、CRISPR/Cas9 で TCR のノックアウトと CAR のノックイン（TRAC 遺伝子座に CD19 を標的とする新規シグナル伝達ドメインを含む 1XX CAR を挿入）

[290] Carrington M, et al., “HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage.”, *Science*, 1999, 283(5408):1748-52.
[291] Xu H, et al., “Targeted Disruption of HLA Genes via CRISPR-Cas9 Generates iPSCs with Enhanced Immune Compatibility.”, *Cell Stem Cell*, 2019, 24(4):566-578.e7
[292] Hiroshi Ichise, et al., “NK Cell Alloreactivity against KIR-Ligand-Mismatched HLA-Haploidentical Tissue Derived from HLA Haplotype-Homozygous iPSCs.”, *Stem Cell Reports*, 2017, 12;9(3):853-867.
[293] Sachiko Okamoto, et al., “Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR.”, Cancer Research, 2009, 1;69(23):9003-11.
[294] 京都大学 iPS 細胞研究所プレス発表「京都大学 iPS 細胞研究所と武田薬品が創製した初の iPS 細胞由来 CAR-T 細胞療法　臨床試験に向けた新たなプログラムを開始（2019 年 7 月 16 日）」（2020 年 9 月 5 日アクセス）
[295] 公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団プレス発表「武田薬品工業株式会社から臨床試験に用いる iPS 細胞由来 CAR-T 細胞の製造を受託しました（2020 年 5 月 29 日）」（2020 年 9 月 5 日アクセス）

した他家移植用の CAR-T の研究開発[296]。

●内在性 TCR および PD-1 を CRISPR/Cas9 でノックアウトした、他家移植用の NY-ESO-1 TCR-T の研究開発[297]。臨床試験が開始されている。

●CD52 を標的とするアレムツズマブと、内在性 TCR および CD52 を TALEN でノックアウトした dKO CAR-T を併用し、体内の CD52 陽性 T 細胞を殺傷することで、dKO CAR-T の他家移植（生着）を可能とし、抗腫瘍効果の達成を目指した研究開発[298,299]。

●HLA クラス I を除いた上で HLA-E を発現させ、抑制性受容体 NKG2A に働きかけることで NK 細胞からの攻撃を回避しようとする研究開発[300]。NKG2A は NK 細胞の 3 割程度にしか発現していないため、NK 細胞の拒絶を完全に回避することは難しいが、アプローチの１つとして重要。

また、免疫拒絶があまり問題にならない間葉系幹細胞やγδT 細胞（臓器別に存在するため臓器特異性もある）などをベースとして用いる方向性も重要と考えられる。

２）臨床応用および産業展開が可能なユニバーサル細胞のプラットフォーム構築（知財戦略、提供体制など）・・・【課題７】参照

ユニバーサル細胞は『デザイナー細胞』の産業化における基盤的な細胞リソースとなりうるものであり、わが国がユニバーサル細胞のプラットフォームを構築することは産業競争力強化の観点から大きな意味を持つ。現在、より優れたユニバーサル細胞の確立に向けた研究開発が、国内外で活発に進められている。わが国の製薬企業がユニバーサル細胞に関する技術を有する海外のベンチャーを買収した事例も見られるなど、製薬企業の関心も非常に高い[301]。

より使い勝手の良いユニバーサル細胞プラットフォームを確立するためには、１）で述べたユニバーサル細胞としての機能的な先進性だけでなく、次の 2 点の取り組みも重要である。

①知的財産の観点・・・【課題７】参照

現在、ユニバーサル細胞作出に関連する研究の多くは、CRISPR/Cas9 を使用している。しかし、【課題７】で述べた通り、CRISPR/Cas9 システムは基本特許および関連特許の多くを米国が掌握しており、今後巨額のライセンス料を要求される可能性が高い。わが国の CRISPR/Cas9 に関する特許を束ねてクロスライセンスに持ち込む方向性、或いは国産ゲノム編集技術候補の洗練・実用化を急ぐことで CRISPR/Cas9 の使用を回避する方向性など、知財面の問題への対応が重要である。

②製造・供給の観点・・・【課題１９】【課題２５】【課題２６】参照

ユニバーサル細胞のプラットフォームを構築するためには、【課題２５】【課題

[296] Justin Eyquem, et al., “Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection.”, *Nature*, 2017, 2;543(7643):113-117
[297] Stadtmauer E, et al., “CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer.”, Science, 2020, 28;367(6481):eaba7365.
[298] Laurent Poirot, et al., “Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for ″Off-the-Shelf″ Adoptive T-cell Immunotherapies.”, *Cancer Research*, 2015, 15;75(18):3853-64
[299] Waseem Qasim, et al., “Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells.”, *Science Translational Medicine*, 2017, 25;9(374)
[300] Gornalusse GG, et al., “HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells.”, *Nature Biotechnology*, 2017, 35(8):765-772
[301] アステラス社 HP「Universal Cells 社買収のお知らせ（2018 年 2 月 14 日）」

２６】で述べる、GMP 品質で安定・迅速・大量に培養可能であることが重要である。そのために、【課題１９】で述べる、工業製品化に向けたアイデアをユニバーサル細胞へ搭載する研究も重要である。

【課題１９】“細胞”デザイン洗練⑤『工業製品化』　～高品質＆低コスト＆大量生産～

→『デザイナー細胞』の生産・製造におけるハードルを下げるため、様々なアイデアを評価し、より優れたデザインを模索する。ヒトへの投与が可能な高品質＆低コスト＆大量生産が可能な『デザイナー細胞』を創製する。『デザイナー細胞』を幅広く普及・展開するにあたって重要な研究課題である。

＜研究推進項目＞

１）幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞、MSC、造血幹細胞、組織幹細胞など）をリソースとしたベース細胞の分化・誘導および評価・選別

２）ゲノム安定性を高める新機能搭載（ゲノム安定化因子の発現など）

３）低コスト製造の実現（ユニバーサル細胞化（他家移植）、非ウイルスベクターの利用、遺伝子改変を伴わない細胞改変など）

４）１）～３）の複数のデザインの統合による、工業製品として優れた性質を示す『デザイナー細胞』の創製

５）“細胞”モダリティから“分子”モダリティへの転換（中長期的検討）

≪背景・概要≫

工業製品としての観点から、『デザイナー細胞』の生産・製造難易度は非常に高い。例えば、低分子医薬は化学合成で製造するため、均質な製品ロットを確保可能である。一方、抗体医薬は動物細胞などの生物学的なプロセスに頼らざるを得ないため、ロット毎に品質の幅が発生してしまう。『デザイナー細胞』では、抗体よりもはるかに不安定な細胞そのものを扱うため、再現性の確保はチャレンジングなテーマである。再現性を可能な限り高めるため、これまで様々な取り組みがなされてきた生産・製造プロセスの改善は引き続き重要である。一方、細胞そのものをデザインすることで、安定かつ迅速に、大量培養を実現するような研究開発の方向性が重要である。

≪研究推進項目の補足≫

１）幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞、MSC、造血幹細胞、組織幹細胞など）をリソースとしたベース細胞の分化・誘導および評価・選別　・・・【課題２】参照

T 細胞は、他の終末分化細胞と比較すると培養し易い部類に入るものの、CAR-T の臨床開発および医療提供において、大量培養の困難さが深刻な課題となっている。より優れた性質を示す幹細胞株を大量培養し、目的細胞へと分化・誘導させ、更に評価・選別を繰り返し高品質化した上で『デザイナー細胞』のベース細胞として活用するアプローチが、今後大きく拡大すると考えられる。また、目的とするベース細胞によって、最適な幹細胞リソースの種類（ES 細胞、iPS 細胞、MSC、造血幹細胞、組織幹細胞など）があると考えられる。

２）ゲノム安定性を高める新機能の搭載（ゲノム安定化因子の発現など）・・・【課題４】参照

細胞を培養・維持する際、ゲノムに徐々に変異が入ってしまうことは原理的に避け難い。

【課題４】で述べたような、ゲノムの安定性に関する分子基盤の理解に基づき、ゲノム変異を可能な限り起こしにくくするようなデザインが重要である。例えば、iPS 細胞は研究用途としては扱いやすい細胞であるが、ゲノムの不安定性が特に高くゲノムが変異しやすいとの報告も見られ[302]、『デザイナー細胞』の細胞リソースとして幅広く活用していくためには、かなりの改良が必要と考えられる。ES 細胞や MSC などの他の幹細胞のおいても、適宜改良が必要と考えられる。また、多少のゲノム変異では機能的な同一性が揺るがないような、頑強なデザインも重要な研究テーマである。

３）低コスト製造の実現（ユニバーサル細胞化（他家移植）、非ウイルスベクターの利用、遺伝子改変を伴わない細胞改変など）・・・【課題８】【課題１８】参照

細胞をベースとした医療技術は、製造および品質評価にかかる高額なコストが大きな問題である。【課題１８】で述べた、ユニバーサル細胞化によって他家移植が幅広く実施可能となることで製造に関するコストを一定程度削減可能となる。【課題８】で述べた、トランスポゾンや人工ベクターなどの非ウイルスベクターの実用化、或いは培養法の工夫や機能性分子の投与などのゲノム改変を伴わないデザイン実現することで、品質評価にかかるコストを一定程度削減可能となる。

４）１）～３）の複数のデザインの統合による、工業製品として優れた性質を示す『デザイナー細胞』の創製

『デザイナー細胞』に、工業製品としての生産・製造に耐えられる機能を搭載するためは、１）～３）の個々の方向性を洗練させるだけでなく、複数の方向性を同時に組み込んだデザインへと洗練させることが重要である。

５）“細胞”モダリティから“分子”モダリティへの転換（中長期的検討）・・・【課題１３】参照

細胞をベースとする以上は、避け難いコストが多く存在し、ある程度高額な治療モダリティとならざるを得ない。将来的には、【課題１３】で述べたような、『デザイナー細胞』で実現した機能を、工業的に合成可能なナノ粒子・融合分子群などで再現できれば、大幅なコスト低減が可能となる。

【課題２０】“細胞”デザイン統合、洗練　～【課題１５】～【課題１９】を統合～

→【課題１５】～【課題１９】で洗練したデザインの方向性を統合し、有効性／安全性／経済性の全てを高いレベルで同時に達成する『デザイナー細胞』を創製し、洗練する。

＜研究推進項目＞

１）【課題１５】～【課題１９】のデザインを統合した『デザイナー細胞』の創製

２）１）で創製した『デザイナー細胞』について、臨床試験を視野に入れた多面的評価と更なる洗練（有効性／安全性／経済性の全てを高いレベルで同時に達成するデザインへ）

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』が医療技術として成立し、医療および産業において大きなインパクトをもたらすためには、有効性／安全性／経済性の全てを高いレベルで同時に実現することが大前提となる。

[302] FDA ホームページ「High replication rate of induced pluripotent stems cells appears to contribute to breaks in DNA」（https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/science-research-biologics/high-replication-rate-induced-pluripotent-stems-cells-appears-contribute-breaks-dna）（2020 年 6 月 11 日アクセス）

≪研究推進項目の補足≫

１）【課題１５】～【課題１９】のデザインを統合した『デザイナー細胞』の創製

【課題１５】～【課題１９】で述べた、それぞれの方向性を統合したデザインとすることで、インパクトの大きな『デザイナー細胞』の創製が可能となる。治療対象疾患によって、【課題１５】の細胞の種類がある程度決まると考えられる。【課題１６】の治療機能高度化は、高コストな『デザイナー細胞』が医療技術として成立するために最も重要な方向性である。【課題１７】の副作用低減、【課題１８】のユニバーサル細胞化（他家移植化）、【課題１９】の工業製品化などのデザインは、『デザイナー細胞』が様々な疾患における治療選択肢として社会へ幅広く実装されるために重要な方向性である。

２）１）で創製した『デザイナー細胞』について、臨床試験を視野に入れた多面的評価と更なる洗練（有効性／安全性／経済性の全てを高いレベルで同時に達成するデザインへ）

１つ１つの優れたデザインをそのままベース細胞へ搭載しても、単純な足し算で狙い通りの機能を発現する可能性は低い。【課題１０】や【課題１１】を用いた多面的な評価を通じて見出された改良点を踏まえ、統合的なデザインへと洗練する。これら一連の設計～評価～改良の研究開発サイクルを何度も繰り返すことで、【課題２７】の臨床試験において優れた結果が期待される、臨床予測性の高い、インパクトの大きな『デザイナー細胞』が確立する。

【課題２１】“ファージ”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性、生物学的封じ込めなど）

→ファージをベースとして治療機能をデザインし、高いレベルで有効性／安全性／経済性を達成する『デザイナー細胞』を構築する。微生物をベースとする際に生じる特有の問題（封じ込めなど）への対応も行なう。

＜研究推進項目＞

１）ファージの操作編集技術の開発
２）次世代型抗菌薬の開発（ブロードな抗菌スペクトルをもつ人工ファージの創出）
３）細菌側の耐性獲得機構の理解に基づく、治療機能のデザイン（人工ファージの創製、複合的治療：人工ファージ・天然由来ファージ・抗生物質など）
４）多剤耐性菌感染症以外の、様々な疾患に対するファージをベースとした制御法の探索・開発（老化／炎症／肥満、がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）
５）ファージの安全性・有効性のデザイン（溶原化制御、on/offスイッチ、殺菌力強化、中和抗体対応、体内安定性、製剤化・デリバリーなど）
６）徹底的な生物学的封じ込め（標的部位以外での失活・死滅、投与後の遠隔制御など）
７）新規ファージ探索技術（メタゲノム解析など）の開発
８）ファージライブラリの構築
９）ヒト治療以外の多方面での活用を目指したファージのデザイン（家畜などの感染症治療、食中毒防止のための抗菌処理、など）

≪背景・概要≫･･･ファージ治療の歴史と現状については［コラム（２）］（本文１８頁）も参照

微生物はヒト細胞と根本的に異なる機能を持つため、ヒト細胞をベースとした『デザイナー細

胞』では制御困難な疾患が、微生物をベースとすることで制御できる可能性がある。例えば、新規抗菌薬の開発が 1980 年代以降に大きく停滞し、多剤耐性菌による年間死者数が 70 万人（2015 年）から 1,000 万人（2050 年）に激増するとの報告[303、304]も見られ、細菌感染症は過去のものではなく、これから克服していくべき重要な疾患である。そのような中、従来の抗菌薬とは根本的に異なる発想である、ファージの抗菌活性に着目したファージ治療への期待が大きく高まっている。

ファージ治療の対象は細菌感染症にとどまらない。近年、マイクロバイオームと様々な慢性疾患の関係が次々と報告されており、ファージを用いてマイクロバイオームを精緻に制御することで、様々な慢性疾患の治療法として実現する可能性がある。

現在は、天然由来のファージをベースとしたファージ治療の研究開発が主流であるが、人工改変したファージを投与することで、目覚ましい回復を見せた症例も登場した[305]。ファージの人工改変、さらには人工合成など、大胆なデザインが技術的にも可能となりつつある。ファージを自由自在に設計・操作することで、様々な疾患に対する革新的な治療法として、ファージ治療が花開く可能性がある。

ファージを用いた治療法は、細胞ベースの治療法と比べると知的基盤および技術基盤が未成熟であり、規制上のハードルも高い。CAR-T をはじめとした細胞ベースの治療法と比べると、国内外の研究者層は相対的に少ない。しかし、ファージ治療に取り組む研究者層が近年急速に拡大している。更なる技術革新や圧倒的な有効性を示す製品の登場をきっかけに、大きな市場を形成する可能性が高い。ファージ治療は、現時点では国内外で雌雄は決しておらず、スタート地点にある。『デザイナー細胞』の方向性の 1 つとしてファージをベースとした研究開発を重点的に推進することで、わが国が世界をリードすることが可能である。

≪研究推進項目の補足≫

1）ファージの操作・編集技術の開発

長年に亘り、天然由来ファージを用いたファージ治療が試みられており、今後も様々な細菌に対応した天然由来ファージの探索は重要な研究開発テーマである。一方で、ファージ治療を医療技術として洗練させるためには、有効性/安全性などを改良・最適化した人工ファージの研究開発へと踏み出していくことが、これからの重要な方向性である。細胞や細菌などと比較し、ファージはシンプルな構造であるため、人工改変のみならず、人工合成も含めた大胆なデザインが可能であり、基盤的な技術開発が加速している。主な研究事例を次に示す。

- ●ファージによる標的細菌認識機構(tail 部位)の自由自在なデザインを目指した研究開発が活発に進められており[306]、わが国の研究者による独創的な研究も見られる[307]
- ●わが国における、Cas13 をファージに導入し、標的 RNA 配列を有する細菌の全 RNA

[303]「Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations」The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neil（2016 年 5 月公開）
[304] Richard P, "O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved.", *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2016, 23(4): 245–247.
[305] Rebekah MD, et. al, "Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus", *Nature Medicine*, 2019, 25;730–733
[306] Kevin Y, et al., "Engineering Phage Host-Range and Suppressing Bacterial Resistance Through Phage Tail Fiber Mutagenesis.", *Cell*, 2019, 3;179(2):459-469.e9
[307] Hiroki A, et al., "Engineering Modular Viral Scaffolds for Targeted Bacterial Population Editing.", *Cell Systems*, 2015, 23;1(3):187-196

を分解し殺菌するような、殺菌機能を強化した合成ファージの研究開発[308]

２）次世代型抗菌薬の開発（ブロードな抗菌スペクトルをもつ人工ファージの創出）

抗生物質は抗菌スペクトルが広いため臨床現場で扱いやすく、幅広く用いられている。一方、新型抗生物質の開発が 1980 年代以降に停滞してしまい、耐性菌の問題が深刻化している。ファージの感染域を拡張し、抗生物質に匹敵するブロードな抗菌スペクトルを有するファージ治療が確立すれば、インパクトは非常に大きい。

標的細菌に対するファージの特異性にはばらつきがあり、比較的抗菌スペクトルの広いファージも存在する。ファージの標的細菌認識機構を解明し、１）で述べた人工ファージ／人工合成ファージのデザイン技術を駆使することで、ブロードな抗菌スペクトルもつ人工ファージの創出に向けた研究開発を推進する。

３）薬剤耐性機構の理解に基づく、治療機能のデザイン（人工ファージの創製、人工ファージの創製、複合的治療：人工ファージ・天然由来ファージ・抗生物質など）

細菌とファージは､およそ 30 億年に亘って地球上で生存競争と共進化を続けてきており、細菌側は膜表面の抗原分子（タンパク受容体、糖鎖など）を変化させることで、ファージの攻撃を回避する機能を備えている。近年急速に増加しつつあるファージ治療の臨床研究事例においても、ファージに対する耐性菌の出現が報告されている。一方、細菌のファージ耐性機構を解き明かす研究もなされており、近年興味深い報告が次々と見られる。

- ●細菌がファージ耐性機構を獲得すると同時に、細菌の病原性が低下[309]
- ●細菌がファージ耐性機構を獲得すると同時に、既存の抗生物質に対する感受性が向上[310]

以上の研究事例などから、細菌がある機能（例えばファージ耐性機構）を獲得すると、一方で別の機能が失われるという、トレードオフの関係が成立していると考えられる[311､312､313]。従前の抗生物質とファージ治療は、治療コンセプトが根本から異なるため、例えば多剤耐性菌がファージに対する耐性機構も獲得すると同時に大胆なトレードオフが起こりうる。例えば、病原性が低下することで感染症制御を達成したり、或いは特定の抗生物質やファージに対する感受性が大幅に向上することで治療介入が可能となったり、などである。

トレードオフの基礎的なメカニズムの基礎基盤的な研究開発を推進することで、多剤耐性菌をはじめとした様々な細菌感染症に対する新たな治療戦略のヒントが次々と見出されると考えられる。抗菌薬（抗生物質、天然ファージ、デザインファージなど）の単剤投与にこだわり過ぎず、適切な種類・量の抗菌薬を適切な時系列で複合的に投与することで、細菌側の耐性獲得機構を逆手に取った、画期的な抗菌治療技術が将来的に成立しうると考えられる。

---

[308] Kotaro K, et al., “Development of CRISPR-Cas13a-based Antimicrobials Capable of Sequence-Specific Killing of Target Bacteria.”, *Nature Communications*, 2020, 11(1):2934.
[309] Mark S, et al., “Genomic and Gene-Expression Comparisons among Phage-Resistant Type-IV Pilus Mutants of Pseudomonas syringae pathovar phaseolicola.”, *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144514.
[310] Benjamin KC, et al., “Phage Selection Restores Antibiotic Sensitivity in MDR Pseudomonas Aeruginosa.”, *Scientific Reports*, 2016, 26;6:26717
[311] Jumpei Fujiki, et al., “Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa Veterinary Isolates against Pbunavirus PB1-like Phages.”, *Microbiology and Immunology*, 2020 (https://doi.org/10.1111/1348-0421.12846)
[312] Mihnea R. Mangalea, et al., “Fitness Trade-Offs Resulting from Bacteriophage Resistance Potentiate Synergistic Antibacterial Strategies.”, *Infection and Immunity*, 2020, 88(7): e00926-19.
[313] James Gurney, et al., “Steering Phages to Combat Bacterial Pathogens.”, *Trends in Microbiology*, 2020, 28(2):85-94.

４）多剤耐性菌感染症以外の、様々な疾患に対するファージをベースとした制御法の探索・開発（老化／炎症／肥満、がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）

ファージ治療は、当面は多剤耐性菌感染症を対象として開発されると考えられるが、感染症以外の様々な疾患においても、中長期的にファージ治療が重要なアプローチとして成立する可能性がある。近年、マイクロバイオームとヒトの様々な疾患前状態（老化／炎症／肥満など）や疾患（がん／自己免疫疾患／変性疾患（神経、臓器など）／感染症／生活習慣病など）との関係について膨大な知見が次々と報告されている。さらに、マイクロバイオームの制御によりそれら疾患前状態や疾患の治療を目指した臨床試験が数多く進められている。マイクロバイオームの精密な操作にファージは最適なツールとなるため、ファージ治療がマイクロバイオーム関連疾患などの治療法となる可能性がある。急速に進展するマイクロバイオーム研究において、ファージによる制御も重要な選択肢として加えつつ研究開発を推進することが重要である。また、ウイルス感染症に対し、人工改変ファージを用いることで治療を目指したアイデアも見られ、今後大きく展開する可能性もある。これらについて、注目すべき研究事例を次に示す。

- ●ファージを用いてアルコール性肝炎マウスの症状緩和に成功した研究開発[314]
- ●合成ファージを用いることで、インフルエンザウイルスの細胞への感染阻害に成功した研究開発[315]。

５）ファージの安全性/有効性のデザイン（溶原化制御、on/off スイッチ、殺菌力強化、中和抗体対応、体内安定性、製剤化・デリバリーなど）

ファージの安全性・有効性を高めるためのアイデアの探索を行なう。細胞をベースとした『デザイナー細胞』と同様に、ファージをベースとした『デザイナー細胞』においても、体外制御機構のデザイン（on/off スイッチ機構、自殺・分解・排除機構、局所環境の感知・応答・自律制御機構など）などが重要である。また、有効性向上のために、殺菌遺伝子の導入や、免疫原性の低減、生体内の過酷な環境下における活性維持などのデザインや、標的部位へ必要量をデリバリー可能な製剤化技術の確立などが重要である。人工改変ファージの臨床研究事例は少ないものの、特に注目すべきものを次に示す。

- ●多剤耐性 Mycobacterium 感染に対する、溶原化を防ぐデザインが施されたファージ治療の症例報告[316]。安全性向上に関する、重要なデザイン事例である。

６）徹底的な生物学的封じ込め（標的部位以外での失活・死滅、投与後の遠隔制御など）

CAR-T をはじめとした細胞ベースの『デザイナー細胞』と同様に、病変部位において急速に増殖し標的を攻撃することが、ファージ治療の高い有効性につながっている。一方で、遺伝子改変を施した微生物を製品化する場合は、生物学的封じ込めの問題がある。汎用性の高い生物学的封じ込め技術が確立しプラットフォーム化することで、ファージをベースとした『デザイナー細胞』の研究開発は大きく活性化すると考えられる。わが国において注目すべき技術事例が見られる。

[314] Yi D, et al., “Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease”, *Nature*, 2019, 575(7783):505-511.
[315] Daniel Lauster, et al. “Phage capsid nanoparticles with defined ligand arrangement block influenza virus entry.”, *Nature Nanotechnology*, 2020, 15(5):373-379.
[316] Rebekah MD, et. al, “Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus”, *Nature Medicine*, 2019, 25;730–733

●わが国における、ファージの封じ込めを可能とする基盤技術の開発[317、318]

７）新規ファージ探索技術（メタゲノム解析など）の開発

地球上にはおよそ 10^{31} 個という、膨大な数のファージが存在する。その中には、将来発生しうる全てのタイプの耐性菌に対応したファージや、マイクロバイオームの制御を介して様々な疾患を制御可能なファージなど、あらゆるファージが存在すると思われる。一方、ファージについては配列情報の参照データベースが殆ど整備されておらず、ゲノム情報からのファージの分類や同定はチャレンジングなテーマである。そのような状況の中で、わが国において注目すべき研究事例が報告されている。

●わが国における、腸内細菌叢および腸内ファージ叢のゲノムを組み合わせて解析することで、腸内ファージの宿主の同定に成功した研究開発[319]。これまで手のつけようが無かったファージ叢の全容解明に向けた大きな一歩となる、重要な研究開発事例である。

８）ファージライブラリの構築

ファージの基礎研究および臨床応用を加速させるためには、様々な病原性微生物などに対応したファージのライブラリ化が重要であるが、現時点では、海外に一定の規模のライブラリは見られるものの、網羅的なライブラリとは言い難く、地道なライブラリ構築が重要だえる。今後、わが国においてファージ治療の研究開発を推進する際は、ライブラリ構築も含めた体制とすることが重要である。

９）ヒト治療以外の多方面での活用を目指したファージのデザイン（家畜などの感染症治療、食中毒防止のための抗菌処理、など）

ファージをヒト以外の治療以外へ利用しようとする動きとして、家畜感染症に対する研究が見られる。畜産では抗生物質の投与を控えざるを得ないため、ファージ治療への期待は大きく、例えば次の研究開発事例が見られる。

●わが国における、乳牛の乳房炎に対するファージ治療の研究開発[320]

●わが国における、ウマ（競走馬）の角膜炎に対するファージ治療の研究開発[321]

また、食品の安全性向上におけるファージの応用が海外で活発に進められている。FDA は食中毒の原因となる病原性微生物の発生を予防的に抑えるためのファージ製品を次々と承認している。例えば、2006 年に承認されたリステリア菌を標的とするファージカクテル入りのスプレー製品（ListShield™）をはじめとして、リステリア菌（PhageGuard Listex™）、サルモネラ菌（SalmoFresh™、PhageGuard S™）、赤痢菌（ShigaShield™）、大腸菌 O157（EcoShield™）などの代表的な病原性微生物に対するファージ製品が FDA の認可を受けている[322、323]。

---

[317] 特願 2018-244789
[318] WO2020/137421 A1
[319] Kosuke Fujimoto, et. al, “Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy against Pathobionts.”, *Cell Host Microbe*, 2020, 3;S1931-3128(20)30344-9.
[320] Hidetomo I, et al., “Bacteriophage ΦSA012 Has a Broad Host Range Against Staphylococcus Aureus and Effective Lytic Capacity in a Mouse Mastitis Model.”, *Biology (Basel)*, 2018, 9;7(1):8
[321] Takaaki F, et al., “Phage Therapy Is Effective in a Mouse Model of Bacterial Equine Keratitis.”, *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 15;82(17):5332-9.
[322] Zachary DM, et al., “Bacteriophage Applications for Food Production and Processing.”, *Viruses*, 2018, 10(4): 205
[323] Lucía F, et al., “Application of Bacteriophages in the Agro-Food Sector: A Long Way Toward Approval.”, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2018, 8:296.

【課題２２】“細菌・ウイルス（ファージ以外）”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性、生物学的封じ込めなど）

→細菌やウイルス（ファージ以外）をベースとして治療機能をデザインし、高いレベルで有効性／安全性／経済性を達成する『デザイナー細胞』を構築する。微生物をベースとする際に生じる特有の問題（封じ込めなど）への対応も行なう。

＜研究推進項目＞

１）ヒト恒常性の維持・破綻機構の理解に基づく、細菌やウイルス（ファージ以外）をベースとした治療機能のデザイン（治療用分子の体内現地生産機能の搭載、標的特異的な治療機能の搭載・強化など）

２）細菌やウイルス（ファージ以外）のデザイン技術の開発（人工改変、人工合成など）

３）ヒトーマイクロバイオームの相互作用の理解に基づく、治療用細菌製剤の開発（天然由来、人工改変）

４）細菌やウイルス（ファージ以外）の安全性/有効性向上に向けたデザイン（on/offスイッチなど）

５）徹底的な生物学的封じ込め（標的部位以外での失活・死滅、投与後の遠隔制御など）

≪背景・概要≫

【課題２１】で述べたファージ、そして本項で述べる細菌・ウイルス（ファージ以外）は、ヒト細胞と根本的に異なる機能を持つ。従って、ヒト細胞をベースとした『デザイナー細胞』では制御困難な疾患に対し、新たなアプローチからの画期的な治療法として成立する可能性がある。

遺伝子組換え微生物を医療技術として実装するためには、高い有効性／安全性／経済性を実現するだけでなく、生物学的封じ込めの問題への対応も必須であり、ハードルは高い。しかし、細菌・ウイルス（ファージ除く）に様々なアイデアを搭載し、疾患治療を目指した研究開発が世界中で急速に活性化しつつある。今後、世界中の研究者が活発に試行錯誤を繰り返すことで、CAR-Tに匹敵するような、圧倒的な有効性を達成する事例が登場する可能性は高い。現時点では、細菌・ウイルス（ファージ除く）をベースとした『デザイナー細胞』は、国内外ともにアイデア探索段階が中心であり、雌雄は決していない。『デザイナー細胞』の方向性の 1 つとして細菌・ウイルス（ファージ以外）をベースとした研究開発を重点的に推進することで、わが国が世界をリードすることが可能である。

≪研究推進項目の補足≫

１）ヒト恒常性の維持・破綻機構の理解に基づく、細菌・ウイルス（ファージ以外）をベースとした治療機能のデザイン（治療用分子の体内現地生産機能の搭載、標的特異的な治療機能の搭載・強化など）

これまでの研究開発の潮流を大別すると、細菌をベースとした『デザイナー細胞』としては、主に治療用分子を現地生産・放出することで治療を目指した研究開発事例が多く見られる。また、ウイルス（ファージ以外）をベースとした『デザイナー細胞』としては、ウイルスの腫瘍溶解機能に着目した研究開発事例が多く見られる（製品化事例も有り）。主な研究開発事例を次に示す。

●CD47 の nanobody 抗体の産生機能、および腫瘍環境特異的に溶解し同抗体を分泌す

る機能をデザインした大腸菌を用いた、がん治療を目指した研究開発[324]

●腸管の無酸素環境に応答してフェニルアラニン代謝酵素を発現する機能をデザインした大腸菌を用いた、フェニルケトン尿症の治療を目指した研究開発[325]

●炎症時に産生されるテトラチオネートを検出する機能をデザインした大腸菌を用いた、マウス腸内の炎症状態を 6 カ月間にわたって評価可能な人工細菌センサーの研究開発[326]

●わが国における、がん細胞特異的な増殖機能をデザインした腫瘍溶解ウイルスの研究開発[327、328]、産学連携で臨床開発が加速中

２）細菌・ウイルス（ファージ以外）のデザイン技術の開発（人工改変、人工合成など）

20 世紀後半の遺伝子改変技術の登場以降、有用物質を高効率かつ大量に生産可能な産業用微生物の作出を目指した研究開発が産業界やアカデミアで活発に推進されてきた。そして、産業用微生物のロジカルなデザインを目指した、合成遺伝子回路の設計に関する基盤技術も次々と開発された。より複雑な機能を『デザイナー細胞』へ実装する際、合成遺伝子回路の設計という考え方は大きな存在感を示すと考えられる[329]。【課題７】で述べたゲノム編集技術に加え、合成遺伝子回路の設計に関する技術を洗練させることで、『デザイナー細胞』により複雑な機能を搭載可能となり、デザインの自由度が大きく高まる。

３）ヒトーマイクロバイオームの相互作用の理解に基づく、治療用細菌製剤の開発（天然由来、人工改変）

マイクロバイオームと健康状態や疾患の相関関係が次々と報告されている。わが国において、17 種類の細菌カクテルが強毒性 *C. difficile* 感染に起因する炎症性腸疾患に圧倒的な有効性を示すことが報告され[330]、関連するベンチャーがメガファーマに破格の金額で買収され[331]、世界中の注目を大きく集めた。細菌そのものが、優れた治療薬として成立しうることが実証された。当該事例を皮切りに、マイクロバイオームが様々な疾患の診断、治療におけるブレイクスルーとなることが期待され、国内外で活発な研究開発が進められている。

わが国は難培養微生物の培養技術など、マイクロバイオームに関する技術群において多くの強みを有する。現在は、天然由来の高い治療機能を示す微生物をそのまま製剤化するアプローチが主流であるが、今後は有効性や安全性を高める新機能を搭載した、細菌ベースの『デザイナー細胞』が成立するものと考えられる。

４）細菌・ウイルス（ファージ以外）の安全性/有効性向上に向けたデザイン（on/off スイッチなど）

細菌・ウイルス（ファージ以外）の安全性・有効性を高めるためのアイデアの探索を行

[324] Sreyan C, et. al, “Programmable Bacteria Induce Durable Tumor Regression and Systemic Antitumor Immunity.”, *Nature Medicine*, 2019, (7):1057-1063.
[325] Vincent I, et. al, “Development of a Synthetic Live Bacterial Therapeutic for the Human Metabolic Disease Phenylketonuria.”, *Nature Biotechnology*, 2018, 36(9):857-864.
[326] David R, et. al, “Engineered Bacteria Can Function in the Mammalian Gut Long-Term as Live Diagnostics of Inflammation.”, *Nature Biotechnology*, 2017, 35(7):653-658.
[327] Tomoki T, et. al, “Armed oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy.”, *Cell Adhesion & Migration*, 2008, 2(3): 208–213.
[328] AMED プレス発表「脳腫瘍に対するウイルス療法の医師主導治験で高い治療効果を確認―日本初のがん治療ウイルス薬の製造販売承認申請へ―（平成 31 年 2 月 13 日）」
[329] David R, et. al, “Engineering Bacteria for Diagnostic and Therapeutic Applications.”, *Nature Reviews Microbiology*, 2018, (4):214-225.
[330] Koji A, et. al, “Treg Induction by a Rationally Selected Mixture of Clostridia Strains From the Human Microbiota.”, *Nature*, 2013, 500(7461):232-6.
[331] Vedanta 社ホームページ（https://www.vedantabio.com/news-media/in-the-news）（2020 年 6 月 22 日アクセス）

なう。細胞をベースとした『デザイナー細胞』と同様に、細菌・ウイルス（ファージ以外）をベースとした『デザイナー細胞』においても、体外制御機構のデザイン（on/off スイッチ機構、自殺・分解・排除機構、局所環境の感知・応答・自律制御機構など）などが重要である。また、有効性向上のために、殺菌遺伝子の導入や、免疫原性の低減、生体内の過酷な環境下における活性維持などのデザインや、標的部位へ必要量をデリバリー可能な製剤化技術の確立などが重要である。例えば、次に示す研究事例をはじめとした、様々なアイデアが次々と報告されている。

●温度依存性のスイッチ機構を導入する研究開発[332]

●外部シグナル応答的なスイッチ機構を導入する研究開発[333]

５）徹底的な生物学的封じ込め（標的部位以外での失活・死滅、投与後の遠隔制御など）

【課題 20】で述べたファージ治療と同様に、遺伝子改変を施した微生物を製品化する場合は、生物学的封じ込めに関する対応が必須である。より強力かつ汎用性の高い生物学的封じ込め技術を開発することで、細菌・ウイルス（ファージ除く）をベースとした『デザイナー細胞』の研究開発のハードルは大きく下がる。様々なアイデアが探索されているが、例えば細菌に関する興味深い研究事例は次の通りである。

●細菌の栄養要求性を改変し、非天然アミノ酸要求性を示す改変細菌の研究開発[334、335]

【課題２３】“EV（エクソソーム）”デザイン洗練（有効性／安全性／経済性など）

→EV（エクソソーム）をベースとして治療機能をデザインし、高いレベルで有効性・安全性・経済性を達成する『デザイナー細胞』を構築する。

＜研究推進項目＞

１）ヒト恒常性の維持・破綻機構における EV の基盤的な理解に基づく、EV をベースとした治療機能のデザイン（標的特異性、治療機能搭載など）

２）EV の計測・評価関連技術の開発（計測・評価、精製、*in vivo* 機能解析など）

３）EV のデザイン技術の開発(親細胞段階での改変、単離後の改変など)

４）EV の生産・製造技術の開発

≪背景・概要≫

2010 年前後より、EV に着目した研究が国内外で急増している。EV が生体内の様々な情報伝達に関与していることが次々と明らかになっており[336]、EV を自由自在に制御することで、様々な生命現象を制御することが可能になると考えられる。また、再生医療（特に MSC 移植医療）の有効性を担う本体は、幹細胞から分泌される EV であるとの報告が見られ[337]、再生医療のこれからの方向性の 1 つとして、EV に対する期待感が高まっている。しかし、これまでの再生医療は圧倒的な有効性を示してきたとは言えず、EV が有効性の本体であったとしても、単に幹細胞

[332] Dan P, et. al, “Tunable Thermal Bioswitches for *in Vivo* Control of Microbial Therapeutics.”, *Nature Chemical Biology*, 2017, (1):75-80.
[333] Clement C, et. al, ““Deadman” and “Passcode” microbial kill switches for bacterial containment.”, *Nature Chemical Biology*, 2016, 12(2): 82–86.
[334] Daniel M, et. al, “Biocontainment of Genetically Modified Organisms by Synthetic Protein Design.”, *Nature*, 2015, 518(7537):55-60.
[335] Alexis R, et. al, “Recoded Organisms Engineered to Depend on Synthetic Amino Acids.”, *Nature*, 2015, 518(7537):89-93.
[336] Mathilde M, et. al, “Specificities of Secretion and Uptake of Exosomes and Other Extracellular Vesicles for Cell-To-Cell Communication.”, *Nature Cell Biology*, 2019, (1):9-17.
[337] Zheng GZ, et. al, “Exosomes – Beyond Stem Cells for Restorative Therapy in Stroke and Neurological Injury.”, *Nature Reviews Neurology*, 2019, (4):193-203.

由来 EV を精製・製剤化するだけでは、圧倒的な有効性は期待できないと思われる。EV をベースとして様々な機能を新たに搭載し『デザイナー細胞』化することで、EV が関係する様々な疾患に対して、圧倒的な有効性を実現する可能性がある。

現時点では EV の計測・評価技術や精製技術などの基盤的な技術が発展途上の段階にあり、それらの完全な確立にはまだ時間がかかると考えられ、着実な取り組みが重要である。一方、EV が生体内で様々な機能を担っていることは確実であるため、『デザイナー細胞』のベースとして EV は有望である。従って、最低限の再現性を確保した上で EV をベースとした『デザイナー細胞』のアイデア探索・洗練に向けたチャレンジを進めつつ、精製・評価技術の改良と普及・展開を進めていくことが重要である。

≪研究推進項目の補足≫

1）ヒト恒常性の維持・破綻機構における EV の基盤的な理解に基づく、EV をベースとした治療機能のデザイン（標的特異性、治療機能搭載など）

EV がヒトの生理的状態の維持や疾患の発症・重症化・再発メカニズムと深く関係していることが次々と見出されている。例えば、腫瘍と EV の関係[338、339]、神経疾患と EV の関係[340、341]など、わが国の研究者も存在感を発揮している。また、EV をデザインすることで疾患の治療を目指した研究開発が始まりつつある。主な研究事例を以下に示す。

- ●わが国における、治療用分子（カタラーゼ）の mRNA を脳へ送達するようにデザインした EV を構築し、パーキンソン病の治療を目指した研究開発[342]
- ●わが国における、特異的な免疫制御が可能な人工 EV の研究開発[343]
- ●EV の膜表面に TNF 受容体を発現させ、*in vitro* で TNF α 特異的な拮抗作用を達成した研究開発[344]。将来的には抗体医薬（レミケードなど）を代替できる可能性もある。
- ●EV の膜表面に ACE2 を発現させ、SARS-CoV-2 のデコイ機能を達成した研究開発[345]

2）EV のデザイン関連技術の開発（計測・評価、精製、*in vivo* 機能解析、操作改変など）

EV 研究が大きな注目を集め、様々な研究成果が発表されている。一方で、EV の計測・評価技術や精製技術などは発展途上の段階にあり、個々の研究の再現性の面で万全とは言い難い状況が続いてきた。EV 研究を一時的なブームに終わらせず、確固とした学問領域として確立させ、さらに『デザイナー細胞』のベースとして EV を活用していくためには、EV の計測・評価技術や精製技術の確立が急務である。現行の EV 研究は、培養細胞などから得られた EV を含む分画を精製・濃縮した上で、様々な生命現象との関係を調べている。

---

338 Ayuko H, et. al, “Tumour Exosome Integrins Determine Organotropic Metastasis.”, *Nature*, 2015, 527(7578):329-35.
339 Gang C, et. al, “Exosomal PD-L1 Contributes to Immunosuppression and Is Associated With anti-PD-1 Response.”, *Nature*, 2018, 560(7718):382-386.
340 Hironori K, et. al, “The Role of Exosomes/Extracellular Vesicles in Neural Signal Transduction.”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2018, 41(8):1119-1125.
341 Hirohide A, et. al, “Depletion of Microglia and Inhibition of Exosome Synthesis Halt Tau Propagation.”, *Nature Neuroscience*, 2015, (11):1584-93.
342 Ryosuke K, et. al, “Designer Exosomes Produced by Implanted Cells Intracerebrally Deliver Therapeutic Cargo for Parkinson’s Disease Treatment.”, *Nature Communications*, 2018, 9(1):1305.
343 AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「人工エクソソームを用いた革新的免疫制御法の開発（金沢大・華山力成教授）」（令和元年 8 月採択）
344 Natalie D, et. al, “Decoy exosomes as a novel biologic reagent to antagonize inflammation.”, *International Journal of Nanomedicine*, 2019, 3413–3425.
345 Federico Cocozza, et. al, “Extracellular vesicles containing ACE2 efficiently prevent infection by SARS-CoV-2 Spike protein-containing virus.”, *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(2):e12050.

従って、EV の生体内におけるリアルな挙動（時間軸、密度、量、ネットワーク構造など）とは異なるものを見ている可能性がある。生体内の EV の動態と機能を精緻に追跡・定量解析可能な基盤技術を開発することで、EV のリアルな理解が加速する。

自由自在に EV を設計可能な操作・改変技術を隔離することで、EV の理解が深化するだけでなく、EV に様々な機能を搭載し『デザイナー細胞』化することも可能となる。

EV に関する主な研究事例を次に示す。

●わが国における、Tim4 磁気ビーズの開発の研究事例[346]。従来の超遠心機を用いた EV 精製の問題点である、安定した回収の難しさや研究開発のスループットの低さなどの問題を克服する革新的な技術として、世界中で大きな注目を集めている。当該技術は製品化され、幅広く使われている。

●がん細胞における EV の取り込みを可視化する技術の研究開発[347]。EV のリアルなイメージングに向けた萌芽的な研究が増加している。

３）EV のデザイン技術の開発（親細胞段階での改変、単離後の改変など）

自由自在に EV を設計可能な操作・改変技術を隔離することで、EV の理解が深化するだけでなく、EV に様々な機能を搭載し『デザイナー細胞』化することも可能となる。EV をデザインする技術開発が活発に進められており[348]、主な事例を次に示す。

●EV の膜貫通型タンパク（テトラスパニン）を活用し、任意のペプチドを EV 表面に発現可能な基盤技術の研究開発[349]

４）EV の生産・製造技術の開発

現在、様々な生命現象における EV のメカニズムの理解を目指した研究が、国内外で活発に進められている。一方で、EV を『デザイナー細胞』のベースとして展開するためには、GMP グレードの製造基盤の構築が前提となる。また、EV を治療に用いるためには、培養液なども混在した分画上清ではなく、高度に精製し製剤化しなければならないと考えられる。２）で述べた通り、現時点では、EV の計測・評価技術や精製技術などが完全に確立していない。それら技術群の研究開発を推進しつつ、GMP グレードでの生産・製造プロセスの構築に向け研究開発を開始する。

[346] Wataru N, et. al, “A Novel Affinity-Based Method for the Isolation of Highly Purified Extracellular Vesicles.”, *Scientific Reports*, 2016, 6:33935.
[347] Pablo R, et. al, “Improving Extracellular Vesicles Visualization: From Static to Motion.”, *Scientific Reports*, 2020, 10(1):6494.
[348] Davod Jafari, et. al, “Designer Exosomes: A New Platform for Biotechnology Therapeutics.”, *BioDrugs*, 2020, 34(5):567-586.
[349] Zachary S, et. al, “Development of Exosome Surface Display Technology in Living Human Cells.”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 472(1):53-9.

【課題２４】治療パッケージとしての洗練：個別化・層別化診断法、他の治療モダリティの併用療法

→『デザイナー細胞』の治療効果を最適化するための、治療パッケージを模索する。【課題１５】～【課題２３】の研究開発を通じて、『デザイナー細胞』側の機能を洗練させるだけでなく、例えば個別化・層別化診断法や他の治療モダリティとの併用療法などの治療パッケージを探索・洗練し、より多くの患者における優れた治療効果の実現を目指す。

＜研究推進項目＞

１）個別化・層別化診断法の開発（ゲノム／オミクス、免疫レパトア、HLA、マイクロバイオーム、生化学マーカーなどのバイオマーカー）

２）他の治療モダリティの併用による有効性の向上（治療抵抗性の低減など）

３）他の治療モダリティの併用による安全性の向上（副作用の制御など）

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』の治療効果を最適化するためには、【課題１５】～【課題２３】で述べた『デザイナー細胞』側の作り込みを徹底的に実施するだけでなく、本項で述べるような、層別化・個別化診断法や他の治療モダリティの併用療法など、治療パッケージとして洗練させるアプローチも重要である。モデル動物を用いた研究を通じてある程度の示唆が得られると考えられるが、ヒトを対象とした臨床研究を通じて得られる膨大な情報の中に多くの示唆がある。【課題２８】で述べる、リバーストランスレーショナルリサーチの視点を軸としつつ、治療パッケージの最適化を進める。

≪研究推進項目の補足≫

１）個別化・層別化診断法の開発（ゲノム／オミクス、免疫レパトア、HLA、マイクロバイオーム、生化学マーカーなどのバイオマーカー）

例えば、既に製品化した CAR-T では奏功しない患者群が存在する。例えば、ゲノム／オミクス、免疫レパトア、HLA、マイクロバイオーム、生化学マーカーなどのバイオマーカーに着目し、著効群を個別化・層別化する診断法を開発する。『デザイナー細胞』は高コストかつ副作用の問題もあると考えられるため、最適な治療対象患者群の個別化・層別化を可能とする診断法の研究開発を推進する

２）他の治療モダリティの併用による有効性の向上（治療抵抗性の低減など）

全ての治療機能を『デザイナー細胞』だけで完結させる必要は無く、他の治療モダリティとの併用療法により治療効果を高める方向性も重要である。例えば、がんの場合は、既存の治療法である程度腫瘍サイズを退縮させた上で『デザイナー細胞』を投与することで、有効性が大きく高まると考えられる。また、固形腫瘍では腫瘍環境が免疫抑制的に傾いていることから、例えば CAR-T と抗 PD-1 抗体（オプジーボ®）の併用療法の研究開発が海外で活発に進められている。

３）他の治療モダリティの併用による安全性の向上（副作用の制御など）

『デザイナー細胞』で様々な疾患制御を目指す場合、副作用の問題は避けて通れない。例えば、現行の CAR-T では重篤な副作用として CRS が知られており、死亡事例も複数発生している。現在、CAR-T 医療提供の現場では、「アクテムラ®」を用いた CRS 制御が行わ

れている。副作用のメカニズムに応じて、最適な治療モダリティを併用することで、副作用の制御を目指した研究開発を推進する。

③－２：培養・評価、GMP 製造基盤

世界の臨床現場で幅広く『デザイナー細胞』が使用されるための、培養・評価、GMP 製造に関する取り組みを推進する。“細胞”モダリティは、”分子”モダリティと比較して製造難易度が非常に高い。『デザイナー細胞』の具現化・洗練と並行して、培養・評価、GMP 製造に関する研究開発を加速する。製造基盤を構築することは、わが国の産業競争力強化の観点から重要な意味を持つ。

本項では、細胞・微生物の新規培養法および評価法の開発（【課題２５】）と、臨床試験や医療現場への提供に向けた GMP 製造プロセスの構築（【課題２６】）を推進する。

【課題２５】培養・評価技術の開発（細胞、微生物、遺伝子導入ベクター）
→『デザイナー細胞』のアイデア探索および臨床応用、産業展開を加速させるため、『デザイナー細胞』のベースとなる細胞・微生物などの培養・評価技術を開発する。
＜研究推進項目＞
１）超長期に亘り特性を維持した状態での安定・大量培養技術の開発（造血幹細胞、免疫細胞など）
２）細胞・微生物の評価・選別技術の開発
３）遺伝子導入ベクターの培養・精製技術の開発
４）培養刺激による『デザイナー細胞』創出技術の開発

≪背景・概要≫

細胞・微生物などの培養・評価技術は、『デザイナー細胞』のベースとなる細胞・微生物の基礎研究～臨床応用～社会実装の全てにおいて前提となる基盤技術である。国内外で様々な培養・評価技術が開発され、わが国の存在感も大きい技術領域である。一方で、『デザイナー細胞』の研究開発を推進する上で、培養・評価技術がボトルネックとなってしまっている細胞・微生物も多く存在する。培養・評価技術の確立は、『デザイナー細胞』の研究開発の幅を大きく拡げることにもつながる重要なテーマである。また、培養刺激によって『デザイナー細胞』を創製するような新たなアプローチの探索も重要である。

≪研究推進項目の補足≫

１）超長期に亘り特性を維持した状態での安定・大量培養技術の開発（造血幹細胞、免疫細胞など）

細胞・微生物などの特性を維持した状態で、例えば数ヶ月以上に渡る超長期培養を可能とすることで、超多重遺伝子編集などの様々な実験が可能となる。そのような細胞・微生物などの大量培養も可能とすることで、『デザイナー細胞』のベースとしての有用性は大きく高まる。

例えば、わが国において iPS 細胞研究に対する政府の巨額の研究開発投資がなされた結果、iPS 細胞の培養・維持法において世界をリードする数多くの研究成果が発表されている。

iPS 細胞は『デザイナー細胞』における重要な幹細胞リソースの 1 つであると考えられ、それら研究成果の存在はわが国の強みである。

『デザイナー細胞』における新たな幹細胞リソースとして、造血幹細胞も今後重要となる。1960 年代に造血幹細胞が生体内で発見された後、多くの研究者が長期培養に挑戦し続けたものの困難を極めてきた。しかし、わが国の若手研究者が次に示すような優れた研究成果を次々と発表しており、造血幹細胞に様々な新機能を搭載した『デザイナー細胞』の開発が現実味を帯びつつある。

- ●わが国における、シンプルな培養条件（アラビアのりなど）でマウス造血幹細胞の超長期培養に成功した研究開発[350]。現在、ヒト造血幹細胞の長期培養に向けたチャレンジが進められているところで、成功すればインパクトは非常に大きい。
- ●わが国における、造血幹細胞を静止期の状態に誘導・維持した培養に成功した研究開発[351]。造血幹細胞をサイトカインなどで増幅すると、通常状態である静止期から外れ、機能が低下する細胞としての機能が低下してしまう。

免疫細胞や実質・間質細胞などの終末分化細胞なども、超長期・安定・大量培養が難しい細胞が数多く存在する。また、微生物やナノ構造（EV など）についても、培養・評価関連の技術は十分ではない。これら様々な細胞・微生物などについて、超長期・安定・大量培養技術を確立することで、『デザイナー細胞』の研究・臨床開発を加速できる。

２）細胞・微生物の評価・選別技術の開発

細胞や微生物の評価・選別技術は、『デザイナー細胞』の知的基盤構築および製造における、重要な基盤技術である。さらに、わが国の産・学が強みを有する技術であるため、わが国が『デザイナー細胞』の研究開発において世界をリードする成果を創出する駆動力となり得る。

細胞や微生物の評価・選別技術は、様々な生命現象や疾患メカニズムを理解するために幅広く活用されてきたが、特に近年、機械学習を組み込むことで、飛躍的な機能向上を果たした研究事例がわが国で登場している。

- ●高速細胞分取技術と顕微イメージング活性化、機械学習を融合した、革新的な細胞評価・選別技術（Intelligent Image - Activated Cell Sorter）の研究開発[352]。同技術コンセプトを活用することで、例えば血小板凝集塊の分類成功[353]など、新たな知が創出されている。

細胞や微生物そのものを治療に用いようとする方向性が活性化するとともに、細胞の評価・選別技術を製造に活用しようとする動きも始まっている。長年に亘って、蛍光標識などの光学的手法を用いた評価・選別技術が用いられてきた。しかし、臨床用の細胞・微生物を評価・選別する場合、化学的な毒性の懸念、標識に係る人的コストなど、扱いづらい面も大きく、非破壊的な評価技術への期待は大きい。近年、ラベルフリーの位相イメージング技術、ラマンイメージング技術などの進展が目覚ましい。また、光学特性でなく機械特性を調べる deformability-based cytometry も大きな展開を見せている。そのような中、

[350] Adam W, et al., “Long-term *Ex Vivo* Haematopoietic-Stem-Cell Expansion Allows Nonconditioned Transplantation.”, *Nature*, 2019, 571(7763):117-121
[351] Kobayashi H, et al., “Environmental Optimization Enables Maintenance of Quiescent Hematopoietic Stem Cells *Ex Vivo*.”, *Cell Reports*, 2019, 2;28(1):145-158.e9
[352] Nao Nitta, et al., “Intelligent Image-Activated Cell Sorting.”, *Cell*, 2018, 20;175(1):266-276.e13.
[353] Yuqi Zhou, et al., “Intelligent classification of platelet aggregates by agonist type.”, *eLife*, 2020, 9: e52938.

わが国の研究者が、次に示すような、細胞・微生物製造プロセス革新の原動力となり得る、先鋭的な技術開発に成功している。

●わが国における、細胞の光学特性の空間分布情報（画像情報）を、画像化せずに生の計測信号のままで機械学習などを用いて高速分析する、「ゴーストサイトメトリー」技術の開発[354]。

●わが国における、ラマンイメージング画像に基づいて細胞を高速分取する技術の開発[355]

３）遺伝子導入ベクターの培養・精製技術の開発

遺伝子導入ベクターは製造面の問題も大きく、『デザイナー細胞』の研究開発および社会実装における、大きな技術的ボトルネックとなっていると言える。例えばAAVベクターにおいては、大量のAAVベクターを高効率かつ安定に生産し続けることが可能な細胞系の開発、生産プロセスで用いるヘルパーウイルスなどの不純物の除去・精製、凝集などを防ぐ安定な保存方法の開発など、取り組むべきテーマは多い。国産技術であるセンダイウイルスベクターにおいては、培養の難易度が極めて高いことが、幅広い普及・展開を阻む原因の１つになっているとも考えられ、改良が期待される。

４）培養刺激による『デザイナー細胞』創出技術の開発

１）で述べたような、細胞・微生物の機能を維持し続けることを目指した培養技術だけでなく、細胞・微生物の機能活性化や新機能の搭載などを、培養によって実現するアプローチも重要である。【課題１】や【課題２】で述べた通り、例えば代謝状態（およびエピジェネティクスなど）を改変することで、細胞の分化・制御が可能であることが見出されている。遺伝子改変を伴わない、培養条件の工夫や化合物投与などによって、圧倒的な有効性などを達成する『デザイナー細胞』の創製が実現すればインパクトは非常に大きい。

【課題２６】製造に関する体系的な理解と技術開発、GMP製造プロセスの構築（細胞、微生物、遺伝子導入ベクター）

→『デザイナー細胞』のベースとなる細胞や微生物、遺伝子導入ベクターの製造に関する体系的な理解と技術開発、GMP製造プロセスの構築を行なう。“細胞”モダリティはGMP製造のハードルが非常に高く、製造プロセスの確立が『デザイナー細胞』の社会実装におけるボトルネックである。

＜研究推進項目＞

１）個々のケーススタディを超えた、製造プロセスの学術的な体系化
２）GMP製造プロセスへの実装を目指した培養装置の開発（自動培養装置、多品種少量培養装置など）、および培養技術の改良（ゼノフリー化、浮遊培養、スケールアップなど）
３）細胞・微生物・ベクター製造におけるQbD（Quality by Design）の検討と実装、原材料調達から治療・予後までの一貫した網羅的データ収集・解析基盤の構築
４）国際的な基準に適合した、ベースとなる細胞などの採取ルールの策定
５）GMP対応原材料の安定・迅速・安価な供給体制の構築
６）GMP製造プロセスの確立

[354] Sadao O, et al., “Ghost cytometry.”, *Science*, 2018, 15;360(6394):1246-1251
[355] Nao Nitta, et al., “Raman image-activated cell sorting.”, *Nature Communications*, 2020, 10;11(1):3452.

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』は、主に細胞・微生物などの生命体そのものをベースとするため、低分子医薬品や抗体医薬などと比較し、高い再現性の確保が容易でない。製品化事例も登場した CAR-T においても、製造については試行錯誤が続けられている。CAR-T を多くの人々へ提供するためには、製造面の課題も大きい。また、遺伝子治療の研究開発と産業応用が急速に加速する中、例えば AAV ベクターの GMP 製造・供給がニーズに追いついておらず、世界的に大きな課題となっている。『デザイナー細胞』の産業展開を加速するためには、細胞・微生物、遺伝子導入ベクターなどの GMP 製造・供給体制の整備が必須であり、そのための基盤的な研究開発を推進する。

≪研究推進項目の補足≫

１）個々のケーススタディを超えた、製造プロセスの学術的な体系化

歴史的に（発酵）微生物および昆虫細胞／動物細胞／植物細胞など、様々な微生物や細胞が改良され、それぞれに適した培養・製造法が考え出され、製造プロセスの構築がなされてきた。しかし、それらは経験と勘に基づく、膨大な試行錯誤の上に成立したものである。近年、細胞や微生物の改良・製造などにおける様々なパラメーター（培養環境、操作に伴う変化、細胞や微生物側の揺らぎ・変容）を計測可能となってきた。それらを網羅的に計測し体系化することで、経験と勘だけに頼らない効率的なアプローチが実現すると期待される。従来の製造プロセス構築では必ずしも重視されてこなかった視点であるが、わが国のアカデミアにおいて取り組みを進めている事例が見受けられる。製造基盤強化に向けた足腰となりうるものであり、重要である。

２）GMP 製造プロセスへの実装を目指した培養装置の開発（自動培養装置、多品種少量培養装置など）、および培養技術の改良（ゼノフリー化、浮遊培養、スケールアップなど）

製造プロセスの自動化を進めることで、品質のバラツキを抑えることが可能となる。わが国における、再生医療の実現化を目指した研究開発の一環で、細胞の製造プロセスや品質管理、製造システム開発など、様々な取り組みが進められてきた[356]。それらの取り組みを通じて得られた成果やノウハウ、人的基盤は、『デザイナー細胞』の製造においてもわが国の大きな強みとなり得る。また、わが国の強みである、工作装置・機械技術を細胞製造において活用する動きが次々とみられ、例えば国内で開発中の改良型 CAR-T（PRIME CAR-T）の臨床用自動培養装置の開発が進行中である[357]。

層別化・個別化医療の流れが大きく加速する中、『デザイナー細胞』においても層別化・個別化は重要な視点となる。『デザイナー細胞』の大量培養だけでなく、多品種少量培養の発想に基づいた培養装置の開発も重要である。

また、【課題２５】を通じて開発した培養法について、GMP 製造への実装を目指して更なる改良を実施する。例えば、ゼノフリー化や、接着培養から浮遊培養へのシフトなどを加速させる。スケールアップについても、これまでは経験に頼る面が多かったが、スムーズなスケールアップの実現に向けた研究を推進する。

３）細胞・微生物・ベクター製造における QbD（Quality by Design）の検討と実装、原材料調達から治療・予後までの一貫した網羅的データ収集・解析基盤の構築

[356] Masahiro K, et al., “Preface of the Special Issue ″Cell Manufacturability″.”, *Regenerative Therapy*, 2019, 12:1.
[357] 澁谷工業㈱プレス発表「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」（2019 年 11 月 6 日プレス発表）（2020 年 11 月 10 日アクセス）

現在、欧米において、従来型の Quality by testing（QST：製造後の試験で品質保証）ではなく、Quality by Design（QbD：製造工程のコントロールで品質保証）という、新たなスキームが広がりつつある。

わが国においても、2020 年 11 月、細胞製造に QbD の概念を導入する経済産業省／AMED の巨大プロジェクト「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」が開始されたところであり、その着実な推進と、進捗に応じた支援強化などの取り組みが重要である。同プロジェクトで構築された知的基盤は、様々な細胞種においてもある程度共通するものと期待される。また製造プロセスに関するデータの網羅的収集のみならず、例えば原材料の調達から治療・予後に至る一連のデータの網羅的収集・解析を実施することで、わが国が競争力の高い製造基盤の構築が期待される。

４）国際的な基準に適合した、ベースとなる細胞などの採取ルールの策定

欧米では、例えば CAR-T の原材料となる細胞を患者より収集する際、臨床試験用或いは製品用のいずれの場合も同様の quality control が要求される。米国では Foundation for Accreditation of Cellular Therapy （FACT）が示す「Immune Effector Cell Standard[358]」に準拠した細胞採取が行われている施設のみが保険収載の対象となる。わが国には、細胞採取における品質規格の法規制やガイドラインが無い点が、『デザイナー細胞』でわが国が世界で存在感を発揮していく上では大きな問題である。

そのような中、わが国に「Kymriah®」の製造拠点が構築[359]されたことは非常に重要である。同拠点において、『デザイナー細胞』のノウハウの蓄積とともに、海外動向と調和した基準作りなども実施可能な状況となりつつある。法規制やガイドラインなどの策定に向け、海外動向を調査しつつ、産・官・学で議論を開始すべき段階にある。

５）GMP 対応原材料の安定・迅速・安価な供給体制の構築

GMP 製造プロセスを構築する上で、GMP 対応の原材料を使わなければならないが、GMP 対応の原材料の調達が容易でない。例えば、GMP 製造プロセスで使用するサイトカインや抗体などで、GMP に対応したものは非常に少なく、更に海外に発注せざるを得ないものも多い。それらは極めて高額で、納期が数年単位となることもある。また、GMP 対応可能な原材料メーカーが少数である点も、大きなリスクとなる。このような状況が、現行の再生医療研究の製品化における深刻な課題となっており、これらは『デザイナー細胞』の製品化においても全て共通する、解決すべき課題である。

わが国において、GMP 製造プロセス構築において必要な原材料を、適切な価格帯で、必要量を迅速に調達でき、かつ国内および海外の複数のメーカーによる安定供給が可能な体制を構築することが重要である。

６）GMP 製造プロセスの確立

１）で述べた知的基盤をベースとしつつ、２）～５）で述べたそれぞれの取り組みを統合することで、GMP 製造プロセスを確立する。『デザイナー細胞』の臨床応用～社会実装における国内外で共通する大きな課題が GMP 製造プロセスの構築になると考えられるため、わが国が国策で GMP 製造基盤を強化し、スムーズに GMP 製造プロセスを確立していくことができれば、大きな強みとなり得る。

[358] FACT ホームページ（http://www.factwebsite.org/iecstandards/）（2020 年 7 月 15 日アクセス）
[359] Novartis 社プレス発表「ノバルティス、CAR-T 細胞医療の治験用製品製造に関する神戸医療産業都市推進機構への技術移転を完了（2019 年 1 月 29 日）」(https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20190129-2)（2020 年 6 月 26 日アクセス）

【柱④：評価＆実装】臨床試験の推進と社会実装

【柱③：シーズ洗練】でヒトにおける高い臨床効果をある程度予測できるレベルにまで洗練した『デザイナー細胞』のシーズについて、「④－１」で示す臨床試験を実施する。臨床試験が成功した場合は速やかに医療提供体制を構築し、社会実装を進める。しかし、【柱③：シーズ洗練】の段階で万全の作り込みを行っていても、ヒトで評価を実施すると、予想外の結果となり失敗に終わることも多いと考えられる。臨床試験の成否を問わず、ヒトを対象とした『デザイナー細胞』の評価データには、更なる改良・洗練に向けたヒントや、全く新しいコンセプトの創出につながる豊富な示唆が含まれている。【柱③：シーズ洗練】或いは【柱①：基礎研究】にまで遡った、リバーストランスレーショナルリサーチを推進する。

『デザイナー細胞』は新しい治療モダリティであるため、「④－２」に示すような、社会実現に向けた様々な取り組みが必要である。例えば、高額な治療コストを医療保障制度、或いは社会がどう受け止め、持続可能な医療提供体制を構築していくのかを考えなければならない。また、『デザイナー細胞』は、ヒトの細胞を自由自在に操作し、更にそれをヒト体内に投与することになるため、生命倫理的観点からの検討も必要である。

④－１：臨床試験の推進
【課題２７】臨床試験の計画・推進
【課題２８】リバーストランスレーショナルリサーチの推進
④－２：社会実装へ向けた制度的・倫理的検討
【課題２９】医療技術の価値評価（HTA；Health Technology Assessment）の推進と、医療保障制度への実装に向けた検討
【課題３０】生命倫理的観点からの検討（ヒト細胞へのゲノム編集など）

④－１：臨床試験の推進

ヒトを対象とした試験を実施することで、『デザイナー細胞』の真の評価が可能になる。『デザイナー細胞』の製品化を目指し、臨床試験を推進する（【課題２７】）。

臨床試験が順調に進むケースもあれば、期待する成果が得られずに中止となるケースもありうる。いずれのケースにおいても、ヒトを対象とした貴重な評価データが得られる点が重要である。臨床試験で得られたデータを活用し、『デザイナー細胞』の臨床シーズの改良や、新規コンセプトの探索、評価技術の開発・改良などのリバーストランスレーショナルリサーチを推進する（【課題２８】）。

【課題２７】臨床試験の計画・推進
→『デザイナー細胞』の臨床試験と、産業界への導出を行なう。有望なシーズについては、開発の早期段階から規制当局と臨床試験計画の議論を開始し、スムーズかつ迅速な臨床試験の推進を目指す。
＜研究推進項目＞
１）アカデミアにおける臨床開発（前臨床orフェーズⅠまでを実施）、ベンチャー／企業への橋渡し（フェーズⅠorフェーズⅡ以降を実施）
２）PMDA審査体制の強化、開発早期段階からのPMDAとの開発側（アカデミア、ベンチャー、企業など）の連携

≪背景・概要≫

21 世紀に入り、わが国のライフサイエンス研究の成果が医薬品、医療機器などの医療技術に十分につながっていないとの認識が産官学で拡大した。その結果、2000 年代後半に橋渡し研究や臨床試験を支援する国家プロジェクトが次々と開始された。特に 2015 年の AMED 発足は、それらが大幅に強化される契機となった。現在、アカデミア発の医療技術シーズは、AMED や PMDA などの手厚い支援により、橋渡し研究や臨床試験を実施しやすい環境が整備されている。『デザイナー細胞』の臨床開発においても、それらの仕組みを最大限活用する。

現在、わが国では橋渡し研究や臨床試験の支援に対し、巨額の予算が重点投資されている。科学技術関係予算の大幅な増額が難しい状況が続く中、当該予算枠の拡大ではなく、予算の枠内で、開発すべき医療技術シーズの優先順位付けが重要である。特に、臨床試験の成功事例の数を稼ぐためだけに、ローリスク・ローリターンな臨床試験を優先させてはならない。短期的（5 年）、或いは長期的に（15 年）に、医療産業の競争力の大幅な強化につながる可能性があるハイリスク・ハイリターンな医療技術シーズへの積極的な支援が重要である。『デザイナー細胞』の臨床開発においても同様であり、特に大きなインパクトが見込まれる、ハイリスク・ハイリターンなシーズを厳選し、支援を実施することが重要である。

≪研究推進項目の補足≫

１）アカデミアにおける臨床開発（前臨床 or フェーズⅠまでを実施）、ベンチャー／企業への橋渡し（フェーズⅠor フェーズⅡ以降を実施）

アカデミアと企業の役割分担の観点から、まずはアカデミアによる裾野の広い臨床研究の推進が重要である。特に新しいタイプの治療モダリティ開発に共通する潮流であるが、アカデミアにおいて前臨床、或いは安全性を確認するフェーズⅠまでの開発を担い、フェーズⅠ或いはフェーズⅡ以降は企業が開発を主導する潮流が見られる。わが国においても、アカデミアにおいて前臨床或いはフェーズⅠまでを推進し、例えば『デザイナー細胞』の培養工程などを最適化した上で、フェーズⅠ或いはフェーズⅡ以降は企業・ベンチャーによる臨床開発へつなげることが重要である。

また、『デザイナー細胞』の臨床試験を開始する際、わが国が独自の基準や判断で完全な安心感を要求することはせず、諸外国と同等の基準をクリアすれば開始可能とすることで、日本発の『デザイナー細胞』の確立は大きく加速する。

２）PMDA 審査体制の強化、開発早期段階からの PMDA との開発側（アカデミア、ベンチャー、

企業など）の連携など）

レギュラトリーサイエンスの観点から、“細胞”モダリティは“分子”モダリティと比較すると臨床試験の数が少なく、世界各国とも審査の経験値を徐々に積み上げつつある段階にある。『デザイナー細胞』の臨床開発において、従来型の臨床試験の枠組みに加えて、わが国では再生医療等安全性確保法の第 1 種の枠組みに基づいた臨床試験も推進可能である。後者について、現状は PMDA による審査が行われていない。PMDA の審査能力向上のためには、PMDA の審査体制の充実および PMDA による第 1 種枠の審査の実施などの取り組みが重要である。

また、当面は開発側（アカデミア、ベンチャー、企業など）および PMDA 側の両方が試行錯誤で『デザイナー細胞』の評価・審査を進めることになると考えられる。RS 総合相談／戦略相談（旧薬事戦略相談）などの優れた仕組みが PMDA にあるため、『デザイナー細胞』の臨床開発においてはそれらの仕組みを最大限活用し、臨床試験のスムーズな推進を目指す。

【課題２８】リバーストランスレーショナルリサーチの推進
→臨床試験を通じて得られたヒトを対象としたデータに基づき、臨床開発シーズの更なる改良点や、新型『デザイナー細胞』に向けたアイデアなどを見出し、【柱①：基礎研究】～【柱③：シーズ洗練】に立ち返った新たな研究開発へとつなげる。
＜研究推進項目＞
1）臨床試験で得られたデータに基づく、新型『デザイナー細胞』のアイデア探索・・・【柱①：基礎研究】へ
2）臨床試験で得られたデータに基づく、臨床予測評価系の改良（ヒトオルガノイド、ヒト化モデル動物など）・・・【柱②：基礎技術】へ
3）臨床試験で得られたデータに基づく、臨床開発シーズの更なる改良・・・【柱③：シーズ洗練】へ

≪背景・概要≫

あらゆる医療技術シーズについて、ヒトに対して投与することで初めて見出される知見は多い。特に『デザイナー細胞』は、細胞・微生物などの生命体そのものを投与することとなるため、予想もできない生体応答が見出される可能性が高い。

『デザイナー細胞』の臨床試験が順調に進むケースもあれば、十分な成績を示せず中止となるケースもありうる。ポジティブな結果、ネガティブな結果のいずれの場合も、ヒトを対象とした評価データやサンプルなどが得られる点は重要であり、得られたヒト評価データやサンプルを多面的に解析することで、更なる研究開発を飛躍的に加速させる原動力となる。

≪研究推進項目の補足≫

1）臨床試験で得られたデータに基づく、新型『デザイナー細胞』のアイデア探索・・・【柱①：基礎研究】へ

2）臨床試験で得られたデータに基づく、臨床予測評価系の改良（ヒトオルガノイド、ヒト化モデル動物など）・・・【柱②：基盤技術】へ

３）臨床試験で得られたデータに基づく、臨床開発シーズの更なる改良・・・【柱③：シーズ洗練】へ

ヒトを対象とした評価データは、示唆に富むもので、貴重である。基礎研究～臨床試験～上市というリニアな開発スキームだけでなく、臨床試験で得られるヒトを対象とした評価データを最大限活用し、基礎研究～応用研究を加速させるリバーストランスレーショナルリサーチを推進する。

例えば、予想外の生命現象と『デザイナー細胞』との関係が見つかる可能性もあり、【柱①：基礎研究】で挙げた基礎・基盤的な研究につながる。また、ヒトを対象とした評価データと、【柱②：基盤技術】で挙げたヒト評価モデル（ヒトオルガノイド、ヒト化モデル動物など）を活用した評価データを比較解析することで、ヒトを高精度に再現したヒト評価モデルの開発が加速する。臨床試験で確認された有効性/安全性について再検証することで、【柱③：シーズ洗練】で挙げた有効性/安全性などの更なる向上に向けたデザインの洗練および『デザイナー細胞』を含めた治療パッケージの洗練が可能となる。

④－２：社会実装へ向けた制度的・倫理的検討

『デザイナー細胞』が、“細胞”モダリティとして社会に受け入れられるために必要な取り組みを推進する。一般に、“細胞”モダリティは“分子”モダリティと比較して治療コストが高額である。コスト低減に向けた技術開発は重要であるが、限界がある。高額な治療コストと、もたらされる価値のバランスを評価する研究の推進と、それを踏まえた医療保障制度への実装に向けた働きかけが重要である（【課題２９】）。『デザイナー細胞』は、ヒト細胞の性質を大きく改変した上でヒトへ投与する医療となるため、生命倫理的観点からの検討を推進する（【課題３０】）。

【課題２９】医療技術の価値評価（HTA；Health Technology Assessment）の推進と、医療保障制度への実装に向けた検討

→『デザイナー細胞』をわが国の医療保障制度に適切に実装するため、HTAの推進と政策実装に向けた取り組みを行なう。【柱③：シーズ洗練】の段階からHTAの検討を開始し、【課題２７】の臨床試験が完了次第、HTA結果などを踏まえつつ、医療保障制度への実装を目指す。

＜研究推進項目＞

１）HTA研究の推進（医学的・社会的・経済的・倫理的な総合評価）

２）『デザイナー細胞』を含む「再生・細胞医療・遺伝子治療」の薬価設定および支払制度の海外動向把握

３）『デザイナー細胞』を含む「再生・細胞医療・遺伝子治療」の医療保障制度への適切な実装

≪背景・概要≫

『デザイナー細胞』は、高額な治療法となることは避けられない。また、『デザイナー細胞』は遺伝性の希少疾患などに限定せず、患者数の大きな疾患（がんなど）においても有効な治療法となりうる。医療費の高騰が世界各国の財政上の深刻な課題となっており、高額な治療法を際限なく受け入れ続けることは不可能となっている。今後、次々と開発されるであろう『デザイナー細

胞』を、医療保障制度の持続性を確保した上で適切に実装していくことが重要である。

≪研究推進項目の補足≫

１）医療技術の価値評価に関する研究推進（医学的・社会的・経済的・倫理的な総合評価）

２）『デザイナー細胞』を含む「再生・細胞医療・遺伝子治療」の薬価設定および支払制度の海外動向把握

３）『デザイナー細胞』を含む「再生・細胞医療・遺伝子治療」の医療保障制度への適切な実装

2017 年の CAR-T の上市を含め、近年次々と超高額な医療技術が上市されており、それら医療技術の適切な評価と、医療保障制度などへの適切な実装が、世界共通の重要検討テーマとなっている（コラム［４］: 本文１３０頁～）。

歴史的には、20 世紀末から HTA の重要性が認識され始め、例えばイギリスの NICE をはじめとして、世界各国で HTA に関する取り組みが開始され、HTA 結果を医療保障制度へ実装する動きも増えている。わが国では 2010 年代中盤頃より、HTA に対する注目が集まり始めた段階にある。わが国の HTA 研究者層は諸外国と比べると少なく、HTA の担い手となる研究者層の拡充に向けた取り組み、HTA 結果を政策へ反映させるスキームの整備などが重要である。

また、2 億円を超える医療技術も登場しており、従来型の保険償還や支払い方法の考え方では対応が難しくなりつつある。欧米において、新たな支払いスキームなどの議論が加速しており、わが国においても検討が必要である。

［コラム（４）］薬価設定・支払い方法の動向、医療技術評価の重要性

１）薬価設定

「２－１」［本文４頁～］で述べた通り、アンメットメディカルニーズに応えようと創製される新規モダリティの医療経済的妥当性が大きな課題となっている。CAR-T 細胞療法 Kymriah の薬価は米国 : 47 万 5,000＄（2017 年承認）／日本 : 3,349 万円（2019 年承認）、遺伝子治療薬 Zolgensma は米国で 212 万 5,000＄（2019 年承認）（日本では 2020 年 5 月薬価収載見込み、1 億円を超えると予想されている）、遺伝子治療薬（遺伝子改変した自家造血幹細胞）Zynteglo は欧州で 157 万 5,000€（2019 年承認）（日米未承認）と発表され、高額な医薬品の登場がセンセーショナルに報道された。治療薬に対する患者負担の大きさは financial toxicity と表現され[360]、必要な医薬品へのアクセスの阻害要因として近年大きく問題視されている。今後も高額医薬品の上市が続くと見込まれており、保険財政の持続性を危ぶむ声は少なくない。『デザイナー細胞』も同様の課題を内包する。

高額な薬価の設定は、以下のような要因を踏まえ研究開発コストを回収する必要性が背景にあると考えられる。

①製造原価の増大：

→複雑で時間が掛かる製造（培養）工程、品質チェックの方法・種類、特殊な包装・

[360] S Yousuf Zafar, et al., “The Financial Toxicity of Cancer Treatment: A Pilot Study Assessing Out-Of-Pocket Expenses and the Insured Cancer Patient’s Experience.”, *Oncologist*, 2013, (4):381-90.

運送形態、特許の使用料など

②対象患者数の絞り込み：

→治療対象患者群の層別化が進み、1つ1つの医薬品で想定される患者数が減少傾向、さらに、市場が小さく新規参入が乏しく競争原理が働きにくい

③従来の治療法との比較：

→1回、或いは少数回の投与で疾患を治癒、または長期に制御する場合、従来行われていた継続的な投薬や関連する管理コストなどを含んだ価値があるとする考え方

2）支払い方法

わが国を含め、諸外国は高額医薬品についても基本的に公的保険で保険償還の対象とする方向性であるが、支払い方法、薬価設定、資金調達について様々な議論がなされている。患者アクセスと画期的医薬品開発のインセンティブを確保しながら、高額な薬価が医療保険財政に与えるインパクトにどう備えるかという観点と、限られた患者数、観察期間で行われた臨床試験結果が包含する臨床的価値の不確実性（対象患者全てに、長期間の、臨床的価値をもたらすことが確約されている訳ではない）というリスクをどう分散するかという観点から、制度設計の議論が盛んである。

英国 NICE(National Institute for Health and Care Excellence)は、CAR-T での治療を仮定したシミュレーションを行って評価、意思決定の実効性を解析するなかで、様々な支払い方法についても議論し、分割払いは考慮すべき方法であることを示唆している[361]。また、米国の ICER (Institute for Clinical and Economic Review)は遺伝子治療の実装に関わる様々な課題を整理する中で支払い方法についても取り上げ、ここでも成果ベースの考え方を含んだ分割払いが採用すべき方策として挙げられている[362]。欧米の企業、アカデミアなどからなる世界最大の再生医療推進業界団体である Alliance for Regenerative Medicine (ARM)は、償還システム、市場アクセスに関する一連の white paper を3報公開しており、ここでも成果報酬型と組み合わせた分割払いで、再保険を使った資金調達が有効であることを示唆している[363、364、365]。提案、議論されている償還システムの代表的なものの概要は表C－1の通りである。

表C－1　国内外で検討されている支払い方法

	①固定価格一括払い	②分割払い （③と組合せ可能）	③成果報酬型 （②と組合せ可能）
概要	●従来型の支払い方法	●薬効持続が期待される期間に亘って分割払いを実施	●治療の成否に応じた支払いを実施
メリット	●長期間の薬効持続の確	●短期的な保険財政へのインパクト	●長期の薬効持続

[361] Robert H, et al., "The Assessment and Appraisal of Regenerative Medicines and Cell Therapy Products: An Exploration of Methods for Review, Economic Evaluation and Appraisal.", *Health Technology Assessment*, 2017, (7):1-204.
[362] Grace H, et al., "Gene Therapy: Evidence, Value and Affordability in the US Health Care System.", *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2018,(1):15-28.
[363] https://46ax7g7nqmq3divu13d9zsn1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/04/IN_VIVO_ARM_WhitePaper_CurativeRegenMed.pdf
[364] https://46ax7g7nqmq3divu13d9zsn1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/05/ARM_Curative_Regenerative_IV1707_LRS.pdf
[365] https://46ax7g7nqmq3divu13d9zsn1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/07/ARM_WhitePaper3_IV1807_LRS.pdf

	実性が高い治療法に適する ●長期の患者フォローアップに係るコストが不要	を抑制可能	に不確実性がある場合に適する
デメリット	●薬効に不確実性がある場合の過払いリスク ●保険財政の運営上のリスク（超高額医療技術に対する、一時的な巨額の支払い）	●患者が長期のフォローアップに応じなければ成立しない ●フォローアップのコストが発生 ●研究開発コストを速やかに回収したい製薬企業にとって、インセンティブが乏しい	●複雑な償還システムとなるため、実装・運用にコストが掛かる
課題	●保険財政の圧迫 ●患者アクセス制限が不可避	●長期薬効持続の評価指標の確立 ●取引を仲介する第三者の金融機関の設定 ●長期フォローアップの引継ぎシステムの構築（特に、米国のように保険契約を頻繁に変更する場合）	●評価指標、データ収集・解析方法、支払い方法の厳密な事前合意

表Ｃ－１以外にも、既に C 型肝炎治療薬などの支払いに導入されているサブスクリプションモデル（ネットフレックスモデル、定額課金）も検討されている[366]。定額支払いの下に一定期間、対象医薬品に無制限にアクセスすることができる枠組みで、患者アクセスと予算の安定性が確保され、製薬企業としても一定の収益が保証される点がメリットとされている。一方、費用は膨大になることから資金調達、高精度な患者数の推定が必要となる。

薬価設定に関する施策としては、医薬品の臨床的価値が適応症や疾患ステージなどによって異なることから、それぞれに応じた値段を設定する Indication-Based Pricing によって薬価の適正化が図れるのではないかという議論が行われている[367]。米国トランプ大統領の公約のひとつである薬価引き下げに向けて保険福祉省が公表した計画においても、ひとつの方法論として言及されている[368]。アンメットニーズに対して広く適応拡大が進むことで恩恵を受ける患者が増えることも期待されている。一方で、著効する場合には逆に薬価が増大する可能性も指摘されている。

償還システムと合わせて償還資金調達の方法論も検討され、再保険やリスクプールの活用が挙げられている[369]。Kymriah および Zolgensma を販売するノバルティス社が再保険モデルを検討中であることも報道されている[370]。再保険は、通常年間契約であり高額医薬品に対する長期分割払いや保険契約の変更に対応する制度設計や結果的に保険料が増大する懸念などは指摘されているが[371]、既に臓器移植などの高額医療に対する保険償還に取り入れられており、実現性の高い仕組みと思われる。

現行の保険財政、制度は、高額な１回の処置で（慢性）疾患を治癒させるような治療体系

366 “Gene Therapy's Next Installment.”, Nature Biotechnology, 2019, 37(7):697.
367 https://www.ohe.org/publications/indication-based-pricing-ibp-discussion-paper-should-drug-prices-differ-indication
368 https://www.hhs.gov/sites/default/files/AmericanPatientsFirst.pdf
369 https://46ax7g7nqmq3divu13d9zsn1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/05/ARM_Curative_Regenerative_IV1707_LRS.pdf
370 https://www.ft.com/content/d9685d58-f6db-11e8-8b7c-6fa24bd5409c
371 http://newdigs-dev.mit.edu/wp-content/uploads/2019/10/NEWDIGS_FoCUS_Reinsurance_190916.pdf

を想定した設計になっていないことから、償還システム、薬価設定、資金調達ついては今後も引き続き議論が進むと思われる。成果報酬型と分割払いの組み合わせは、その実効性が高いことならびに製薬産業に対する画期的新薬創出のインセンティブとなることから、採用が進むものと考えられる。疾患や医薬品の特徴、市場などによって最適スキームは異なり、それ以外の様々な方法論の創出、実装も進むであろう。適切なスキームの組み合わせが実装されることにより、前述の患者アクセス、新薬開発のインセンティブ、財政的インパクトの抑制、リスク共有が充足された体制が整っていくものと期待される。

３）医療技術評価の重要性

日本でも、高額医薬品の増加によって世界に冠たる国民皆保険制度の持続可能性を危ぶむ声が大きくなっている。医薬品、医療技術の高度化が医療費を増大させる一因となっており、2018 年度に約 43 兆円にのぼった医療費は今後さらに増大することが見込まれている。これに伴って、薬剤費抑制の圧力はさらに強まると思われる。高額医薬の象徴的存在になってしまった日本発の画期的がん治療薬であるニボルマブは、2014 年 9 月発売当初約 73 万円（100mg、1 瓶）であった薬価が、2018 年 11 月には約 17 万円とわずか 4 年で 75%以上も引き下げられた。2017 年 2 月に行われた緊急薬価改定で薬価が 50%引き下げられた際には、日本製薬団体連合会と日本製薬工業協会が、国民皆保険制度維持の重要性を認めながらも、新薬開発意欲を削ぐことにつながる恐れのある緊急薬価改定に対する懸念を表明している[372]。米国研究製薬工業協会および欧州製薬団体連合会も日本の薬価制度に対して創薬イノベーションへの適切な評価を求めている[373]。薬価予見性の乏しさは日本市場で医薬品開発を行う優先度を低下させてしまい、優れた新薬への患者アクセス遅延や医薬品研究開発への投資低減などを招く可能性がある。「３－３」【課題２９】に挙げた日本版 HTA は 2019 年度から本格導入され、費用対効果が薬価の調整に用いられることとなった。イノベーションを十分に評価する設計、対象医薬品の拡大、保険適用の判断に用いるなど HTA の制度、運用は試行錯誤が予想されるが、上述のような柔軟な支払方法の仕組みなどと組み合わせることによって対症療法的ではない薬価設定制度として、国民皆保険制度と医薬品の高度化を両立することが望まれる。

【課題３０】生命倫理的観点からの検討（ヒト細胞へのゲノム編集など）

→『デザイナー細胞』に関連する生命倫理的な課題について、特にヒト細胞へのゲノム編集の観点からの検討と、対応する技術開発を推進する。

＜研究推進項目＞

１）ヒト細胞へのゲノム編集に関する、生命倫理的観点からの議論・検討とルール作り

２）生殖細胞における偶発的な遺伝子改変を防ぐ技術開発（標的特異的な遺伝子改変など）

[372] 製薬協プレス発表「平成 28 年度緊急薬価改定について（2016 年 11 月 16 日）」（http://www.jpma.or.jp/event_media/release/pdf/20161116.pdf）（2020 年 6 月 29 日アクセス）

[373] PhRMA/EFPIA プレス発表「現行の薬価制度改革案に重大な懸念　現行案のままでは患者さんの医薬品への早期アクセスとイノベーション推進国としての日本の世界的評価が危機に（2017 年 12 月 8 日）」（http://www.phrma-jp.org/pressroom/pressrelease/release2017/phrma_efpia_pressrelease20171208/）（2020 年 6 月 29 日アクセス）

≪背景・概要≫

ゲノム編集技術の登場は、医療および農水畜産業の両方において、正と負の両方のインパクトをもたらしている。医療において、CAR-T をはじめとした『デザイナー細胞』という、新たな治療モダリティの確立を加速させつつあるものの、一方でゲノム編集ベビーを誕生させた事例が発生するなど、倫理的に危うい事態も生み出している。

≪研究推進項目の補足≫

１）ヒト細胞へのゲノム編集に関する、生命倫理的観点からの議論・検討とルール作り

2019 年 11 月、中国において受精卵の段階でゲノム編集を受けた児（ゲノム編集ベビー）が誕生し、世界中で大きな議論を巻き起こしている[374]。当該事例における生命倫理上の問題は非常に大きい。その後、ロシアにおいても受精卵に対するゲノム編集を計画する動きがある[375]。ヒト受精卵にゲノム編集を施しても次世代が誕生することが技術的に実証されてしまったことから、今後もこのような事例が増える可能性がある。ゲノム編集技術は、新規医療技術の創出に向けた強力なツールであると同時に、使い方を誤るとこのような大きな問題にもつながる。研究開発の適切なルール作りと運用が喫緊の課題であり、国内外で議論がなされている。

２）生殖細胞における偶発的な遺伝子改変を防ぐ技術開発（標的特異的な遺伝子改変など）

『デザイナー細胞』では、ベースとする細胞として受精卵や生殖細胞を想定していない。ただし、*in vivo* 遺伝子改変技術の試行錯誤を進める中で、技術的な未成熟さから、生殖細胞へ想定外の改変が入ってしまう可能性もありうる。例えば、生殖細胞への遺伝子改変を原理的に引き起こさないような遺伝子導入改変技術の開発や、評価技術の開発など、生殖細胞における偶発的な遺伝子改変を技術面で防止する取り組みが重要である。

[374] David C, et al., “Genome-edited Baby Claim Provokes International Outcry.”, *Nature*, 2018, 563(7733):607-608.
[375] David C, “Russian Biologist Plans More CRISPR-edited Babies.”, *Nature*, 2019, 570(7760):145-146.

4．研究開発の推進方法および時間軸

4－1．研究推進・支援体制（図４－１）

「３－３」[本文４９頁～] で述べた研究課題を推進し、短期（5 年）～中期（10 年）～長期（15 年）に亘って多くの成果（論文および臨床シーズ／製品）を創出し、わが国が“細胞”モダリティにおいて世界で存在感を発揮し続けるためには、次の《A》～《F》から成る推進体制の構築が重要である（図４－１）。

《A》“ヘッドクオーター”運営組織
　→全体戦略立案、《B》～《F》の進捗把握・機動的予算配分
《B》“アイデア探索・融合”バーチャル拠点
　→「３－３【柱①：基礎研究】」の推進
《C》“技術開発・支援”リアル／バーチャル拠点
　→「３－３【柱②：基盤技術】」の推進
《D》“アイデア具現化・洗練”バーチャル拠点
　→「３－３【柱③：シーズ洗練】」の「③－１」を推進
《E》“製造”リアル拠点
　→「３－３【柱③：シーズ洗練】」の「③－２」を推進
《F》“臨床試験・社会実装”リアル拠点
　→「３－３【柱④：評価＆実装】」の推進

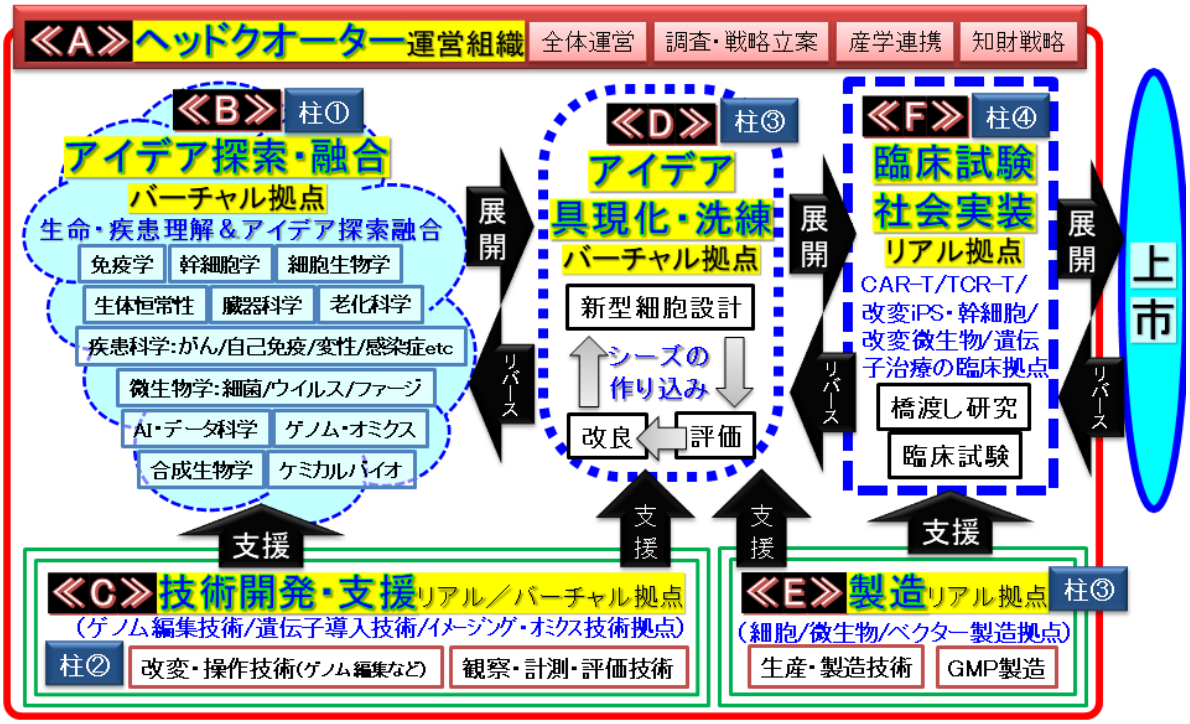


図４－１　研究推進・支援体制イメージ

《Ａ》“ヘッドクオーター”運営組織　：　全体戦略立案、《Ｂ》～《Ｆ》の進捗把握・機動的予算配分

１）活動概要

★基礎・応用研究および治療モダリティ開発の成果を最大化するための、事業全体の運営方針の策定および推進

★『デザイナー細胞』に関連する国内外の最新の研究開発動向、および《Ｂ》～《Ｆ》のリアルな進捗状況の把握と、事業運営への活用（予算配分への反映）

★知財戦略の立案と実施

★《Ｂ》～《Ｆ》の拠点間のスムーズな連携支援（《Ｂ》～《Ｄ》の連携によるシーズ創出、《Ｅ》～《Ｆ》の橋渡し・製造基盤整備など）

２）推進体制

★1名の統括責任者と複数名のアドバイザー、および専属のスタッフ数名で構成

３）ファンディング

★『ヘッドクオーター』裁量経費を確保し、《Ｂ》～《Ｆ》の進捗に応じた追加予算配分を実施

４）関連施策の状況

★現時点では該当する施策が存在しないため、新たに実施

本戦略プロポーザルで述べる『デザイナー細胞』の研究開発戦略は、基礎基盤的な研究から技術開発、臨床開発、製造基盤構築と多岐に亘る。１つ１つの研究の担い手は、国内の優れた研究者であるが、『デザイナー細胞』研究開発プロジェクト全体の成果（論文および臨床シーズ／製品）を最大化するためには、それら全体を見渡し、強力なリーダーシップを以て隘路の解消や軌道修正などを実施する“ヘッドクオーター”運営組織が必須である。

“ヘッドクオーター”運営組織が、実際に機能を発揮するためには、優れた見識を有する統括責任者やアドバイザーの設定に加えて、専門性の高い、常勤のスタッフを複数名配置することが重要である。常勤スタッフは、日常的に国内外の最新研究開発動向や、個々の採択テーマの進捗状況に関する情報収集・分析を行ない、統括責任者やアドバイザーへ報告し、全体計画の立案や個々の採択テーマに対する支援に活用する。そのうえで、個々の採択テーマにおける知財戦略の立案や産学連携のサポート（ベンチャー化、企業への導出など）、或いは《B》～《F》の各拠点間のスムーズな連携を加速させる。それらの活動の際、予算配分のメリハリや追加予算配分なども適宜行なうことで、事業運営の最適化を目指す。

また、“ヘッドクオーター”運営組織は、基礎研究と臨床開発のバランスの取れた研究開発を推進するため、強力なリーダーシップを発揮することが期待される。『デザイナー細胞』の研究開発において、国内外に共通する問題は、CAR-T を超える新たな治療コンセプトの不足である。改良型 CAR-T の臨床開発も重要であるが、全く異なるコンセプトのシーズを生み出さねば、治療対象疾患の拡大（例えば、固形がんや、がん以外の治療）は難しい。昨今、わが国では臨床開発が特に重視される傾向にあり、AMED には数多くの橋渡し研究／臨床試験支援プログラムが存在する。改良型 CAR-T などはそれらプログ

ラムで受け入れられやすいと考えられるが、既に国内外で様々な改良型 CAR-T の臨床開発が行われている。臨床試験の数を稼ぐために幅広く推進するのではなく、真にインパクトが大きいシーズを厳選して支援を実施すべきである。

海外は、『デザイナー細胞』で CAR-T に匹敵する新たな治療コンセプトを生み出すため、CAR-T に固執し過ぎることなく、新たなアイデアの探索・融合と洗練を開始している。わが国においても、臨床開発フェーズの支援に偏重せず、欧米の成功事例（CAR-T）の後追いではなく、「急がば“廻れ”」で《B》～《D》のアイデア探索・融合および具現化・洗練に関する研究に予算を重点的に投入し、日本発の『デザイナー細胞』の創製を目指すことが重要である。

《B》“アイデア探索・融合”バーチャル拠点　：　「３－３　【柱①：基礎研究】」の推進

１）活動概要

★『デザイナー細胞』に関連する多様な基礎基盤的な研究テーマを公募・採択・推進

★『デザイナー細胞』の独創的なアイデアを生み出し、《D》“アイデア具現化・洗練”へつなげる

★各研究者のアイデア融合を加速する仕掛けを実施（例：定期的な合宿形式の議論と新たな融合アイデアに対する追加予算配分）

２）推進体制

★1名の事業統括と複数名の事業アドバイザーで構成

★バーチャル研究拠点として運営

３）ファンディング

★1名～数名程度で実施する研究に対する小規模なファンディングを実施

例）1,000～2,000万円／年、5年間＋α、50～300課題

４）関連施策の状況

★現状のボトムアップ型研究費（科研費）での取り組みは少なく、諸外国で急激に拡大する研究開発に対抗するためには、トップダウン型のファンディングが必要

“細胞”モダリティにおいて、世界はスタートラインに立った段階であり、アイデア次第でわが国が大きな存在感を発揮することが可能である。

「２－２【２】」［本文３０頁～］で述べた通り、わが国には多様なアイデアを創出可能な、潜在的な研究者層が存在する。免疫科学や遺伝子工学などの『デザイナー細胞』に短期的に直結しうる分野だけでなく、例えば細胞生物学、構造生物学、幹細胞科学、健康・疾患科学、ナノバイオロジーなどの幅広い分野の研究者に対し、小規模なファンディングを実施する。さらに、研究者の日常的な活動（ラボ実験、学会・研究会参加など）では交わることのない、遠く離れた分野の研究者のアイデアを融合することで、オリジナリティの高い『デザイナー細胞』のアイデアが突如生まれる。一般に、欧米と比して、わが国はそのような大胆な融合が起こりにくい研究環境であるため、戦略的な仕掛けが必要である。アイデア融合は、そもそも相手の分野についてある程度の知識を共有することが大前提となる。例えば、缶詰型の合宿形式で、異分野を知るための勉強会を実施しつつ、アイデア

融合に向けた自由な意見交換を実施することが効果的である。そこから産み出された『デザイナー細胞』のアイデアに対し、予算の追加配分を実施することでアイデアを育成する。《B》『アイデア融合探索』の事業統括と事業アドバイザーには、採択時の目利きに加えて、アイデア融合を促す研究環境作りを含めたリーダーシップが求められる。

なお、そのような段階の基礎研究は、科研費に期待されるところであるが、『デザイナー細胞』を志向した萌芽的な研究、およびアイデア融合を加速させる研究環境の整備などは、科研費では殆ど行なわれていない。海外は『デザイナー細胞』に関連する研究開発を急速に加速・展開させているため、恐らく 2030 年には科研費でもそのような研究が少しずつ増加していると思われる。しかし、その緩やかな増加に『デザイナー細胞』のアイデアを期待するだけでは、2030 年に到来するであろう『デザイナー細胞』の時代に、世界の後塵を拝することとなる。現在、巨大な市場を形成している抗体医薬でわが国が周回遅れを喫した要因の 1 つとして、アカデミアにおけるシーズ不足があったとも言える。『デザイナー細胞』で同じ過ちを繰り返さないためには、世界がスタートラインに立った今の段階で、トップダウン型のファンディングによるアイデア探索・融合研究の推進が重要である。

《C》“技術開発・支援”リアル／バーチャル拠点　：　「３－３　【柱②：基盤技術】」の推進

１）活動概要

★『デザイナー細胞』に関連する技術テーマ、および技術支援拠点を公募・採択・推進

★国内の『デザイナー細胞』を志向する研究者に対する技術支援

★アイデア段階、或いは試作段階の技術を、《B》や《D》の研究者と連携して作り込む

２）推進体制

★1名の事業統括と複数名の事業アドバイザーで構成

★リアル研究拠点（技術開発・支援）とバーチャル研究拠点（技術シーズ探索）を運営

３）ファンディング

★次の2つのタイプのファンディングを実施

①技術の高度化、および国内の研究者への技術支援を担う拠点に対するファンディング

例）1～3億円／年、5年間＋α、2～5拠点（ゲノム編集／遺伝子導入ベクター／人工染色体／イメージング・オミクス／ヒトオルガノイドなど）

②次世代型技術の確立を目指した、探索的な技術開発に対するファンディング

例）500～2,000万円／年、5年間＋α、50～100課題

４）関連施策状況

★現時点では、該当する施策がほぼ存在しないため、新たに実施

わが国は、生命現象や疾患の理解を目指す研究者は多いが、技術開発を中心に据えた研究者は少ない。『デザイナー細胞』に関連する技術のうち、例えばゲノム編集や遺伝子導入技術など、既に重要性を誰もが認識し、国内でも優れた技術開発が進められているものについては、強みを有する大学・研究機関を拠点化し、技術の高度化と、『デザイナー細胞』を志向する全国の研究者に対する技術支援を行なう。わが国では、技術開発を実施する研究者に対し、技術支援の役割も同時に期待する傾向が見られる。しかし、技術支援に

は専属のスタッフを配置するなどの工夫をしなければ、技術開発は大きく滞ってしまう。研究者の善意に頼った技術支援ではなく、持続可能な技術開発と技術支援が可能となるよう、十分な予算を確保し推進する。

当該拠点に加え、全国の若手研究者に幅広くファンディングを実施することで、短期的（5 年）～長期的（15 年）に実現が期待される、次世代型の技術の確立を目指した探索的な研究開発を推進する。そして、当該拠点が中心となってそれら技術シーズ群を融合し、アイデア段階、或いは試作段階の技術を大学・研究機関と共同研究を進めることで洗練する。

なお、関連する既存事業として、AMED「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS、2017 年 4 月～）」や、理研「創薬・医療技術基盤プログラム」などが存在するが、いずれも“分子”モダリティ開発を前提とした支援メニューである。現在、創薬研究や生命科学・疾患科学研究は、それらの技術支援プラットフォームの存在により、効率的・効果的に進められている。『デザイナー細胞』の研究を推進する上でも、“細胞”モダリティ開発を前提とした技術支援プラットフォームの構築は重要である。

《D》“アイデア具現化・洗練”バーチャル拠点　：　「３－３　【柱③：シーズ洗練】」の「③－１」を推進

１）活動概要

★『デザイナー細胞』のアイデアを具現化・洗練し、臨床開発を目指す研究テーマを公募・採択・推進

★《B》“アイデア探索・融合”研究成果を含む、国内で生み出された『デザイナー細胞』の多様なアイデアについて、《C》“技術開発・支援”による技術支援や、産業界の有識者からの助言を得つつ、臨床開発へ向けて洗練する

２）推進体制

★1名の事業統括と複数名の事業アドバイザーで構成

★特定の拠点は設定せず、バーチャルな研究拠点とする

３）ファンディング

★一連の研究開発サイクル（設計～評価～改良）を実施可能な研究グループに対するファンディングを実施

例）3,000～5,000万円／年、5年間＋α、20～100課題

４）関連施策の状況

★関連する研究テーマが採択されている事業が見られるが、採択数は１～数課題程度と僅かであり、それら事業の中心的の位置付けではない

『デザイナー細胞』のアイデアは、《B》“アイデア探索・融合”の研究から多く登場すると思われるが、それ以外の既存のプロジェクトからもアイデアが生まれる可能性もある。それら全てのアイデアの中で、特にオリジナリティの高いものを、《C》“技術開発・支援”による技術支援を受けつつ、『デザイナー細胞』として具現化する。

『デザイナー細胞』を社会へ実装するためには、有効性／安全性／経済性を高いレベルで同時に達成せねばならないが、基礎研究で生み出されたアイデアをそのまま具現化した

だけで、それらを達成することはほぼ不可能である。低分子医薬や抗体医薬の開発では日常的に実施されている、治療モダリティとしての作り込み（設計～評価～改良の研究開発サイクル）を『デザイナー細胞』の創製においても実施することで、治療モダリティとして成立する可能性が大きく高まる。

また、この段階になると、ヒト細胞を扱った研究が主軸となり、ヒトに近い様々な評価系を活用することとなるため、ある程度まとまった規模の研究費が必要となる。また、臨床開発を視野に入れると、追加データの取得などが必要となるケースも登場すると考えられ、追加予算配分などの機動的な対応が必要である。

《Ｅ》“製造”リアル拠点　：　「３－３　【柱③：シーズ洗練】」の「③－２」を推進

１）活動概要

★『デザイナー細胞』に関連する生産・製造技術テーマ、およびGMP製造プロセスを担う拠点を公募・採択・推進

★《Ｆ》“臨床試験・社会実装”の早い段階において、GMP製造基盤の確立を行なう

２）推進体制

★1名の事業統括と複数名の事業アドバイザーで構成

★リアル研究拠点（GMP製造基盤）とバーチャル研究拠点（生産・製造技術開発）を運営

３）ファンディング

★次の2つのタイプのファンディングを実施

①GMP製造基盤を担うリアルな拠点へのファンディング

例）5～10億円／年、5年間＋α、1～2拠点

②新たな生産・製造技術開発を行なう研究グループに対するファンディング

例）1,000～3,000万円／年、5年間＋α、10～30課題

４）関連施策状況

★GMPグレードの製造基盤について関連事業が存在するが、ニーズの高まりとともに今後さらなるキャパシティ不足が予想されるため、新たな取り組みが重要

＜概要＞

ヒトに対して医薬品などを投与する際は、GMP グレードでの製造が必須である。『デザイナー細胞』は、細胞・微生物などの不安定なものをベースとすることから、GMP 製造の難易度は低分子医薬や抗体医薬と比較して非常に高い。また、遺伝子導入ベクターの製造について、国内外で活発な取り組みが行われているが、製造難易度は高く、製造の遅れが臨床開発の遅れに直結しているケースも散見される。製造面のボトルネックを克服することで、『デザイナー細胞』の臨床試験と社会実装を大幅に加速可能となる。

生産・製造に関する技術革新への期待は大きいため、新技術開発を志向する研究グループに対するファンディングを実施する。加えて、国内の 1-2 拠点に対して官民で資金投入し、GMP 製造プロセスの確立と持続可能な供給体制の構築を目指す。

関連する既存事業として、AMED「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」の一環で、2018 年度より次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（草津集中研・共同利用施設）への大型支援が開始されている。『デザイナー細胞』とも深く関係する遺

伝子導入用ベクター（レンチウイルス、AAV など）の GMP 製造を担う、非常に重要な取組みである。今後、GMP グレードのベクターに対するニーズは大きく高まると考えられるが、当該事業の現状の取り組みだけでは、キャパシティ不足となる可能性がある。今後の高まるニーズに応じて、事業規模の拡大などの取り組みが重要である。また、『デザイナー細胞』の製造においては、神戸医療産業都市推進機構が、Novartis 社から CAR-T の製造に関する技術移転を受けており、ノウハウの蓄積も進んでいる[376]。このような国内の既存の取り組みも踏まえつつ、『デザイナー細胞』の製造基盤拠点を構築する。

《Ｆ》“臨床試験・社会実装”リアル拠点　：　「３－３　【柱④：評価＆実装】」の推進

１）活動概要

★『デザイナー細胞』の前臨床～フェーズ１の実施・支援を担う拠点、前臨床～フェーズ１の臨床開発テーマ、およびELSIに関する研究テーマを公募・採択・推進

★《D》“アイデア具現化・洗練”を含む国内で生み出された『デザイナー細胞』のシーズについて、前臨床～フェーズ１の臨床開発を、《E》“製造”に関する取り組みと並行して実施

２）推進体制

★1名の事業統括と複数名の事業アドバイザーで構成

★リアル研究拠点（前臨床～臨床研究の推進）とバーチャル研究拠点（ELSI研究の推進）を運営

３）ファンディング

★次の3つのタイプのファンディングを実施

①前臨床～臨床研究の実施・支援が可能な拠点病院に対する大型ファンディング

例）1～2億円／年、5年間＋α、4-5拠点（遺伝子治療／CAR-T／TCR-T／幹細胞・iPSデザイン／ファージ治療など）

②①のリソースを活用した、国内の『デザイナー細胞』シーズの臨床研究・臨床試験に対するファンディング

例）5,000万円～1億円／年、3年間、5～20課題

③医療技術評価や生命倫理などのELSI関連研究を行なう研究者に対する小型ファンディング

例）300万円～1,000万円／年、5年間、5～10課題

４）関連施策状況

★AMEDにおいて、臨床試験の支援やベンチャー設立支援など事業が既に存在するため、それらを活用しつつ、必要に応じて拡充

★PMDAにおいて、臨床試験に関する事前相談プログラムが存在するため、積極的に活用

『デザイナー細胞』は新たな治療コンセプトであるため、科学的知見の蓄積が十分でなく、臨床開発における未知のリスクの存在が大きい。現在、CAR-T の臨床開発において

[376] Novartis 社プレス発表「ノバルティス、CAR-T 細胞医療の治験用製品製造に関する神戸医療産業都市推進機構への技術移転を完了（2019 年 1 月 29 日）」(https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20190129-2)（2020 年 6 月 26 日アクセス）

は、前臨床～フェーズⅠまではアカデミアが中心となって推進し、有望な結果が得られたものがベンチャー或いは企業へと引き継がれ、更なる臨床開発が推進されるケースが多い。『デザイナー細胞』の臨床開発においても、アカデミアが前臨床研究～フェーズⅠまでを担うことが重要である。『デザイナー細胞』の臨床開発を実施可能な病院を、例えば「デザイナー細胞医療推進拠点病院（仮称）」として選定・整備し、当該病院を中心とした地域において創製された『デザイナー細胞』のシーズを集約し、臨床開発を推進する。並行してベンチャー化や企業への導出に向けた取り組みを実施する。また、拠点病院における臨床研究がスムーズに進むよう、例えば特区として設定し、PMDA による優先的な審査を行なう仕組みなどの構築も有効である。

４－２．時間軸、期待される成果（図４－２、図４－３）

「３－３」［本文４９頁～］で述べた研究開発の４つの柱を「４－１」［本文１３５頁～］で述べた研究体制の下で推進することで、短期（5 年）～中期（10 年）～長期（15 年）に亘って、基礎研究の活性化と、産業競争力の強化の両面において、多くの成果が期待できる。本項では、研究開発推進の時間軸（図４－２）と、期待される成果のイメージ（図４－３）を述べる。

【１】研究開発推進の時間軸

１）短期（0～5 年目）

【柱①：基礎研究】および【柱②：基盤技術】を特に重点化しつつ、【柱③：シーズ洗練】についても一定の研究開発を推進し、『デザイナー細胞』のアイデア創出を強化する。なお、現時点で、わが国における真にインパクトの大きな臨床シーズは限定的である。【柱④：評価＆実装】については、それらの中から厳選し支援することで質の高い成果の創出を目指す。

２）中期（6～10 年目）

最初の 5 年間の研究推進により、【柱③：シーズ洗練】で洗練すべき研究開発シーズが多く登場する。【柱①：基礎研究】および【柱②：基盤技術】については一定の取り組みを継続しつつ、【柱③：シーズ洗練】に重点的に取り組む。

【柱④：評価＆実装】については、最初の 5 年間でどの程度の有望な臨床シーズが登場したかに左右される。最初の 5 年間は基礎研究、次の 5 年間は臨床応用、と色付けて【柱④：評価＆実装】を強化すべきでない。最初の 5 年間での【柱①：基礎研究】【柱②：基盤技術】【柱③：シーズ洗練】の成果状況、更には国内の他の研究プロジェクトで生み出された成果状況などを踏まえた上で、【柱④：評価＆実装】を適切な規模で推進する。

３）長期（11～15 年目）

【柱④：評価＆実装】で支援するに値する優れたシーズが多く登場していると期待されるため、【柱①：基礎研究】【柱②：基盤技術】【柱③：シーズ洗練】を引き続き推進しつつ、【柱④：評価＆実装】を強化する。

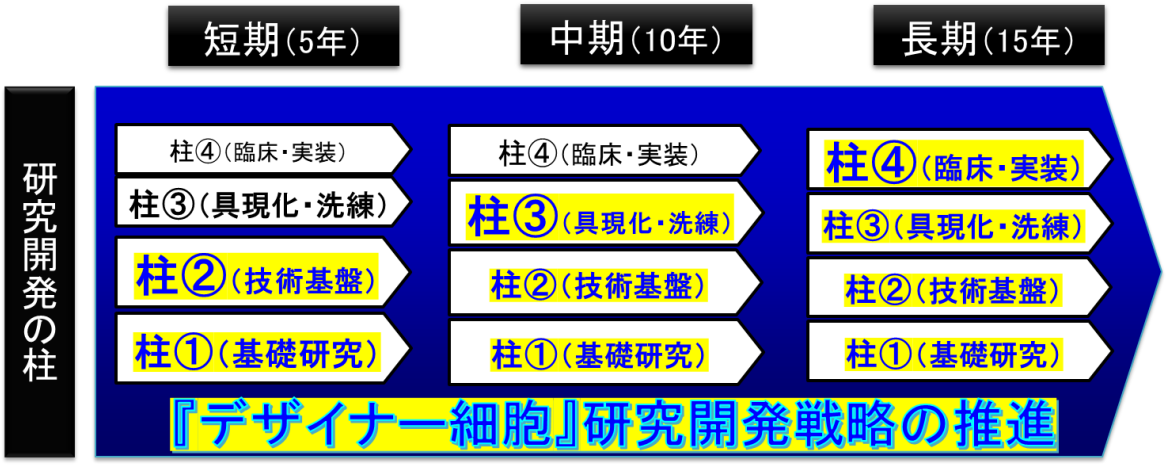


図４－２　時間軸（研究開発の柱①～④）

【２】期待される成果のイメージ（臨床シーズ／製品）

１）短期的成果（5 年後）

改良型 CAR-T、および TCR-T 細胞療法や NK-CAR 細胞療法など、既に臨床研究で高い治療効果が示唆されつつある『デザイナー細胞』について、5 年以内に臨床試験が完了する。

血液がんだけでなく、一部の固形がんに対する治療法も確立すると考えられ、ブロックバスターとなる製品も登場する。

２）中期的成果（10 年後）

１）で登場した成功事例の更なる改良だけでなく、例えば免疫細胞（Treg 細胞やγδT 細胞など）や幹細胞（間葉系幹細胞や組織幹細胞など）などをベースとした『デザイナー細胞』の臨床試験が進み、10 年後には様々な製品が登場する。それらの中には、多能性幹細胞（iPS 細胞や ES 細胞など）を細胞リソースとし、更に他家移植を可能とするものも多いと考えられる。また、微生物ベースの『デザイナー細胞』として、例えば改変ファージや改変細菌などについて、臨床試験が完了する事例が登場する。

より多くの種類の固形がんや、一部の自己免疫疾患や変性疾患（神経・臓器）などに対する治療法として確立すると考えられ、ブロックバスターとなる製品も複数登場する。

３）長期的成果（15 年後）

より多種多様な細胞・微生物をベースとして、様々な疾患の制御および根治を可能とする『デザイナー細胞』が次々と登場する。また、人工合成細胞・微生物をベースとした『デザイナー細胞』や、*in vivo* 遺伝子改変などにより生体内で直接『デザイナー細胞』を創製するアプローチなど、現時点ではハードルが非常に高いアイデアが実現し、『デザイナー細胞』が幅広い疾患に対して用いられる一般的な治療手段として成立しているものと考えられる。

また、15 年後には個別化・層別化が目覚ましく進展していると考えられ、現在のブロックバスターの概念が成立するかは分からないが、日本発の『デザイナー細胞』製品、或いは『デザイナー細胞』の治療技術プラットフォームが巨大な市場を形成すると見込まれる。

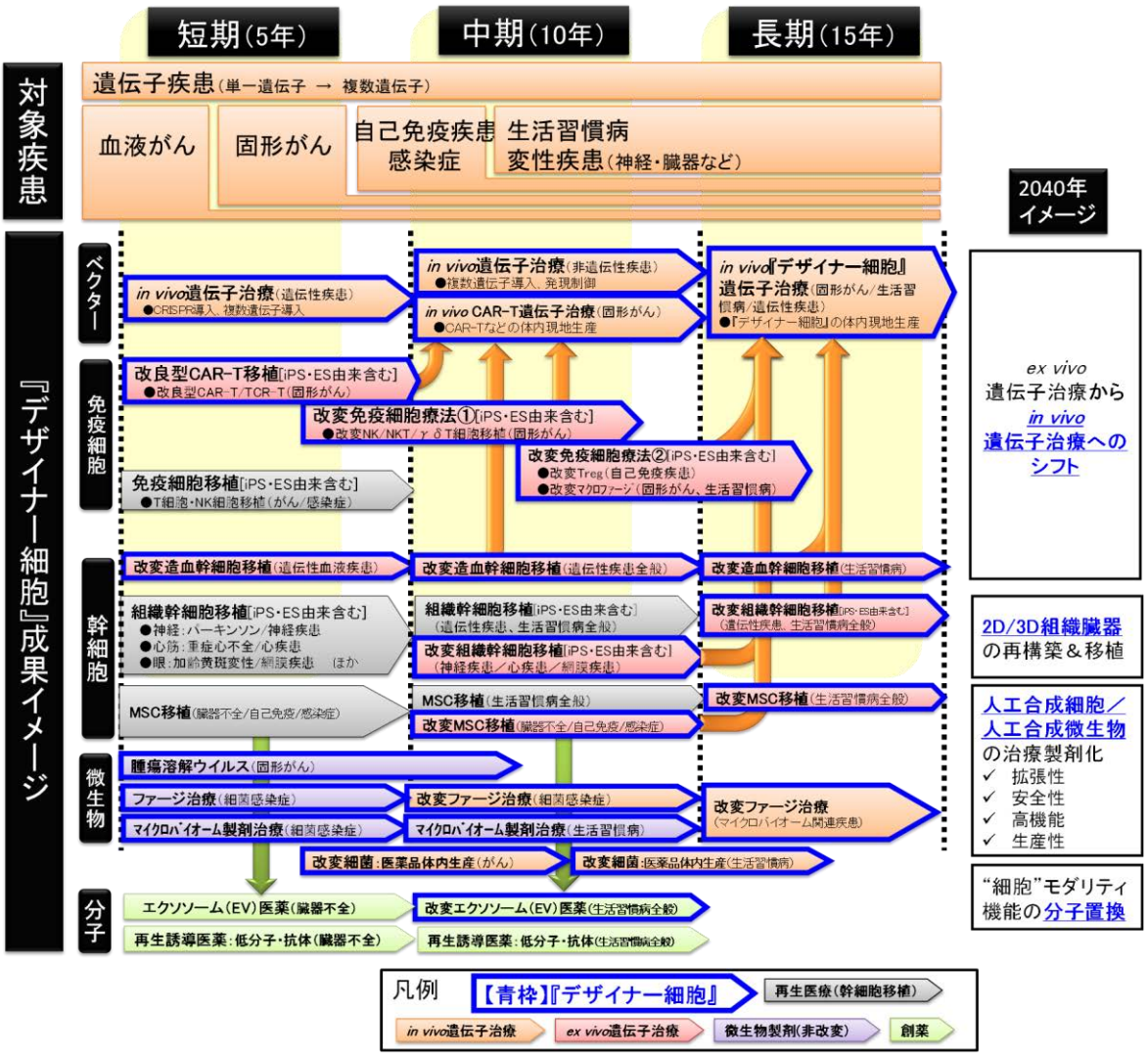


図４－３　時間軸（期待される成果のイメージ）

付録１　検討の経緯

本戦略プロポーザルの策定にあたって、国内外の膨大な文献や HP 公開情報の調査、100 名を越える産学官の有識者との意見交換、ならびに 2 回の勉強会／ワークショップを実施した。2019 年 8 月と 2019 年 12 月に実施した、勉強会・ワークショップの概要を次に示す。

（１）「治療用デザイナー細胞（微生物）」勉強会

○日時：令和元年 8 月 3 日（土）14 時 00 分～18 時 30 分
○場所：国立研究開発法人　科学技術振興機構　東京本部別館（五番町）2 階セミナー室
○プログラム、発表者：

14 時 00 分～14 時 20 分
開会挨拶：永井良三／谷口維紹上席フェロー（JST-CRDS）
趣旨説明：辻真博フェロー（JST-CRDS）

14 時 20 分～17 時 15 分（発表 10 分、質疑 5 分）
有識者発表：

【幹細胞科学】
①武部貴則（東京医科歯科大学 統合研究機構 先端医歯工学創成研究部門 教授）
②田久保圭誉（国立国際医療研究センター研究所 生体恒常性プロジェクト プロジェクト長）

【免疫科学】
③佐藤荘（大阪大学 微生物病研究所 自然免疫学分野 准教授）
④岡崎拓（徳島大学 先端酵素学研究所 プロテオゲノム研究領域 免疫制御学分野 教授）

【細胞評価技術（イメージング）】
⑤太田禎生（東京大学 先端科学技術研究センター ロボティック生命光学分野 准教授）

【ゲノム・細胞編集】
⑥真下知士（大阪大学大学院医学系研究科 附属共同研ゲノム編集センター 准教授）

【細菌（叢）・ウイルス科学／治療】
⑦氣駕恒太朗（自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座 細菌学部門 講師）
⑧新幸二（慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 准教授）

【人工免疫細胞医薬】
⑨金子新（京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 准教授）
⑩保仙直毅（大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座 准教授）

17 時 20 分～18 時 20 分
総合討論

18 時 20 分～18 時 30 分
閉会の挨拶：永井良三／谷口維紹（JST-CRDS）

○傍聴者
文部科学省、経済産業省、特許庁、AMED など

2019 年 8 月 3 日「治療用デザイナー細胞（微生物）」勉強会　集合写真（終了後に撮影）

（２）「デザイン細胞」ワークショップ

○日時：令和元年 12 月 15 日（日）14 時 00 分～18 時 30 分
○場所：国立研究開発法人　科学技術振興機構　東京別館（五番町）2 階セミナー室
○プログラム、発表者：
14 時 00 分～14 時 20 分
開会挨拶　：永井良三（JST-CRDS）
趣旨説明　：辻真博（JST-CRDS）
14 時 20 分～17 時 30 分（発表 10 分、質疑 5 分）
有識者発表：
【免疫科学】
①堀昌平（東京大学 大学院薬学系研究科 薬学専攻創薬学講座　教授）
【幹細胞科学】
②山崎聡（東京大学 医科学研究所 附属幹細胞治療研究センター　特任准教授）
【イメージング技術】
③横須賀忠（東京医科大学 免疫学分野 主任教授）
【ゲノム、染色体編集技術】
④花園豊（自治医科大学 分子病態治療研究センター 再生医学研究部　教授）
⑤香月康宏（鳥取大学 医学系研究科／染色体工学研究センター　准教授）
【デザイン微生物】
⑥岩野英知（酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 生体機能学分野獣医生化学ユニット　教授）
【デザイン細胞（基礎）】
⑦小澤敬也（自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座　責任者／名誉教授）

⑧河本宏（京都大学 ウイルス・再生医科学研究所　教授）
⑨籠谷勇紀（愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野　分野長）
【デザイン細胞（臨床）】
⑩藤井眞一郎（理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム チームリーダー）
⑪高橋義行（名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学　教授）
【企業関係】
⑫井家益和（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング　執行役員／研究開発本部長）
⑬峰野純一（タカラバイオ株式会社 取締役／バイオ産業支援事業部門本部長）

17 時 30 分～18 時 25 分
総合討論　：ファシリテーター・辻真博（JST-CRDS）
18 時 25 分～18 時 30 分
閉会の挨拶　：永井良三（JST-CRDS）

○傍聴者
文部科学省、経済産業省、AMED など

2019 年 12 月 15 日「デザイン細胞」WS　集合写真（終了後に撮影）

本戦略プロポーザルの策定にあたっては、上述の 2 回の会合に御協力いただいた 23 名の先生方のみならず、100 名以上の先生方に貴重なお時間をいただき、活発な意見交換を実施した。また、佐々木麻起子氏（東京医科歯科大）には、海外の臨床試験情報の収集・精査において、多大なる御協力をいただいた。本戦略プロポーザルの策定に御協力いただいた全ての方に、御礼申し上げたい。

付録２ 米国のファンディング動向の詳細分析（NIH、CIRM）

米国は、ライフサイエンス分野および健康・医療分野において、他国を圧倒する桁違いの規模のファンディングを長らく実施し、世界を先導し続けている。これまでの健康・医療分野の研究開発の変遷を把握し、今後の展望を見出すにあたって、米国のファンディング動向の詳細分析から得られる情報は非常に多く、重要である。

本戦略プロポーザル検討の一環として、米国における再生医療、細胞医療、遺伝子治療に対する主なファンディング機関である、CIRM（カリフォルニア再生医療研究機構）および NIH（米国立衛生研究所）のファンディング動向を詳細に分析した。本項でその概観を述べる（表Ａ２－１）。

表Ａ２－１　米国ＮＩＨ、ＣＩＲＭ概観

組織・機関名	NIH （国立衛生研究所）	CIRM （カリフォルニア再生医療機構）
設立年 ／設立主体	1887年～ ／米国保健省	2005年～ ／カリフォルニア州政府
目的	健康・医療に関するあらゆる研究 の支援	再生医療研究などの支援、 幹細胞関連の医療技術開発の支援
支援対象	①研究開発（基礎～臨床応用） ②研究環境整備（拠点構築、教育など）	
FY2019 ファンディング 規模	再生/細胞医療/遺伝子治療関連： 約2,000億円 （なお、NIH全分野の総額は4兆円以上）	約200億円

（１）調査方法の概観（図Ａ２－１、Ａ２－２）

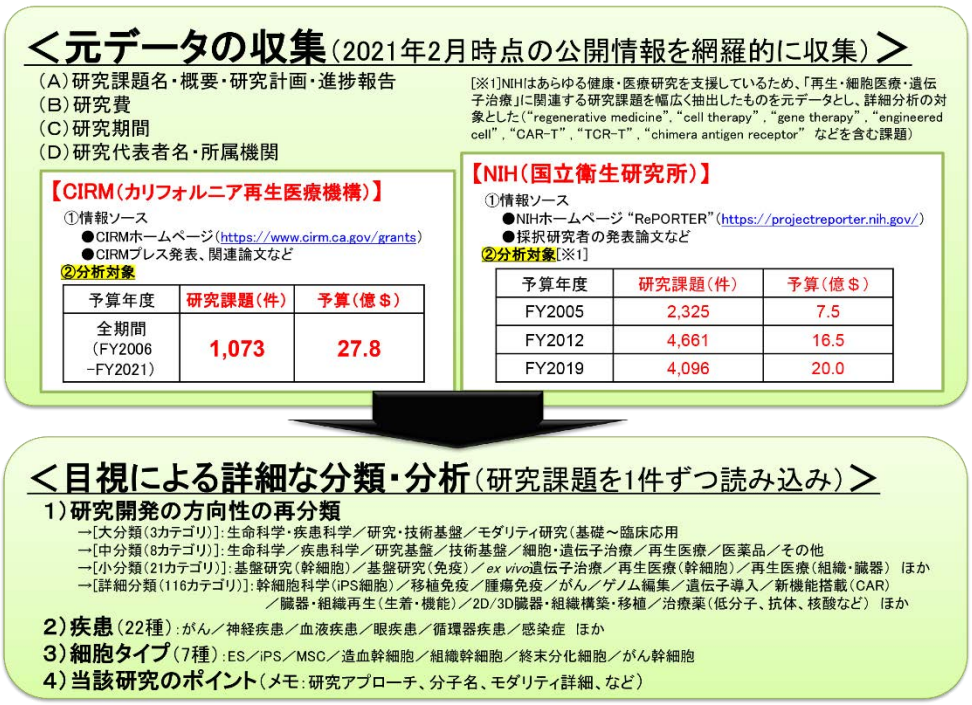
CIRM および NIH のホームページに掲載されている公開情報より、12,000 課題を越えるファンディング情報（課題名／研究内容／予算／期間／氏名／機関名など）を収集した。それら課題群に対し、特定のキーワードのヒット件数を集計する簡易分析を試みたところ、無関係な課題やニュアンスの異なる課題の混入などが多く見られたため、実態を見誤る可能性が高いと考えられた。研究開発潮流の変遷を正確に把握し、今後の研究開発の展望を高精度に見出すため、全ての課題を１件ずつ目視で精査した。その上で、１）研究開発の方向性[148 カテゴリ]、２）疾患[22 カテゴリ]、３）細胞タイプ[７カテゴリ]、４）研究内容のポイント[メモ]、の４つの観点から分類・整理を実施し、詳細な分析を試みた。

本章の分析結果で「再生医療」や「細胞医療・遺伝子治療」と表記する場合は、以下の研究テーマなどを示す。なお、本戦略プロポーザルは“細胞”モダリティのあるべき方向性を提言するものだが、当該ファンディング調査の過程で、特に再生医療に関連して“組織・臓器”モダリティ（30 臓器の構築と移植など）のテーマも一定数見られたため、当該調査では“組織・臓器”モダリティも分析対象に加えた。

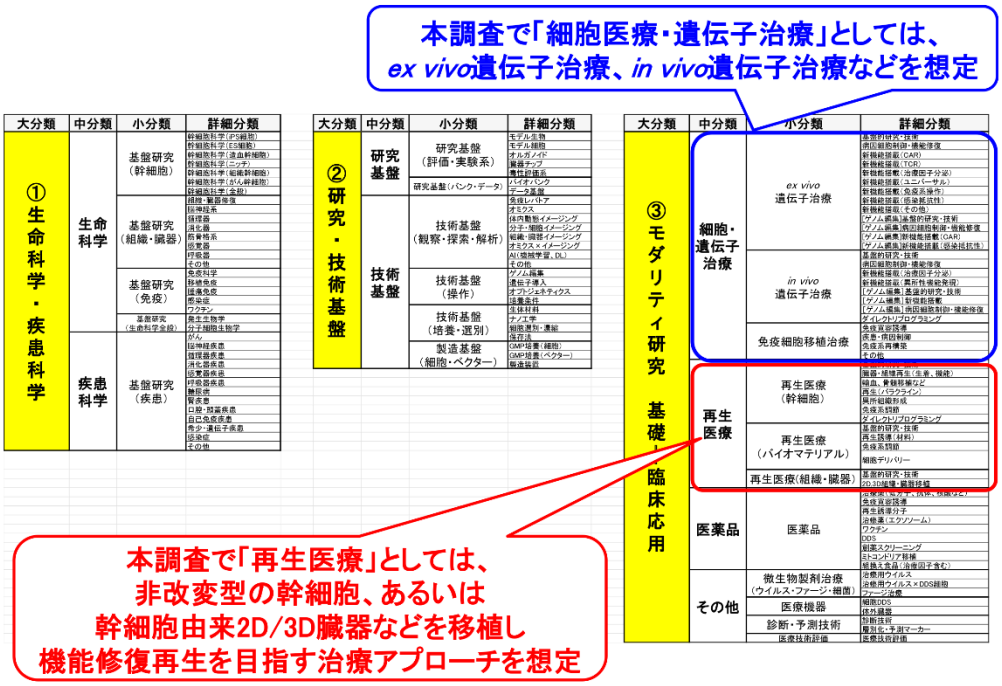
★「再生医療」･･･“細胞”モダリティと“組織・臓器”モダリティの両方を含む
　→幹細胞移植をベースとした医療（臓器・組織再生（生着、機能）ほか）
　→バイオマテリアルをベースとした医療（再生誘導材料、ほか）
　→組織・臓器移植をベースとした医療（2D／3D 組織・臓器移植、ほか）

★「細胞医療・遺伝子治療」（≒『デザイナー細胞』）

→*ex vivo* 遺伝子治療（正常遺伝子導入、新機能搭載：CAR／TCR／治療因子分泌／感染抵抗性／ユニバーサル、ほか）
→*in vivo* 遺伝子治療（正常遺伝子導入、新機能搭載：治療因子分泌、ほか）
→免疫細胞移植治療（疾患・病因制御、免疫寛容誘導、ほか）



図Ａ２－１　調査方法の概観（米国ＮＩＨ、ＣＩＲＭのファンディング動向調査）



図Ａ２－２　分類用語の一覧表

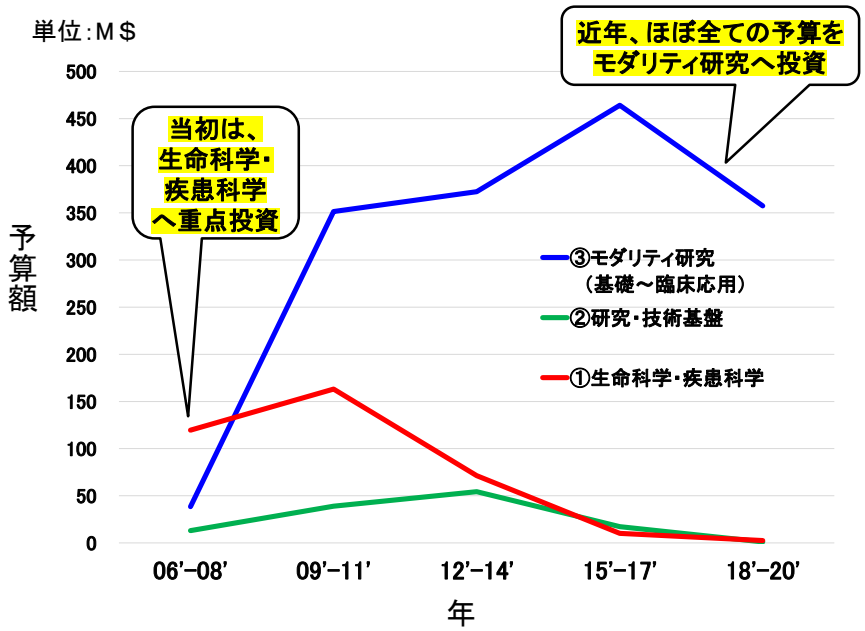
（２）CIRM 分析結果の概観（図Ａ２－３、Ａ２－４、Ａ２－５、Ａ２－６、Ａ２－７、Ａ２－８）

CIRM は、2005 年にカルフォルニア州政府が設立した、再生医療研究などを支援するファンディング機関である。設立から現在までの約 15 年間に、約 1,100 課題に対して、総額 3,000 億円規模のファンディングを実施している。本項ではそれら課題群の分析結果の概観を示す。

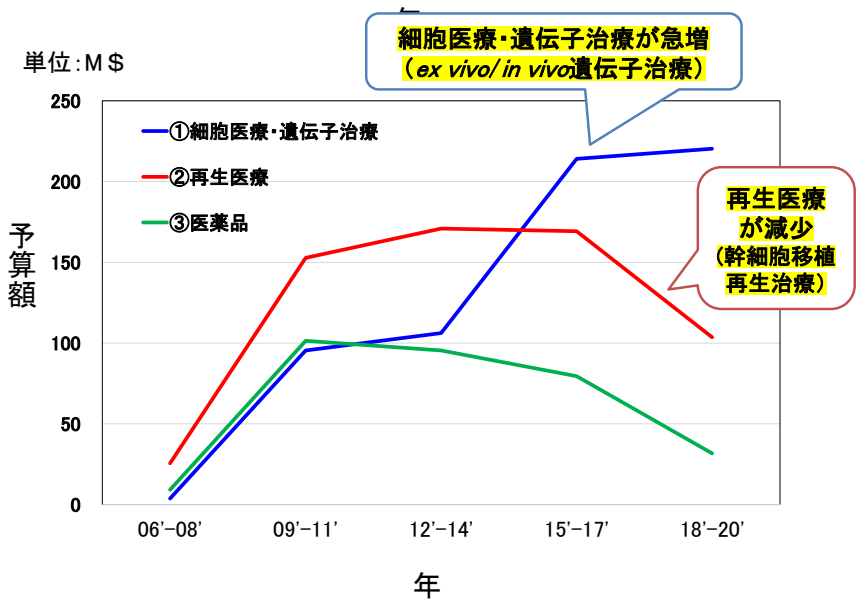
A)CIRM 全体の変遷

CIRM の設立当初（FY2006-2008）は、幹細胞の基本的な性質の理解を目指した研究など、「生命科学・疾患科学」へのファンディングが中心であったが、その後はモダリティ開発に直結する基礎研究や臨床開発への重点化が加速し、現在では予算のほぼ全てが「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」に配分されている（図Ａ２－３）。「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」の内訳を見ると、FY2006～FY2014 は「再生医療」に対するファンディングが中心であったが、その後は「再生医療」に対するファンディングが減少し、代わりに「細胞医療・遺伝子治療」に対するファンディングが急増し、最も大きな存在感を示している（図Ａ２－４）。

再生医療の実現を掲げて発足した CIRM が、現在では細胞医療や遺伝子治療、特に『デザイナー細胞』とも言える方向性へ大きくシフトしている事実は、わが国の再生医療に関する巨大プロジェクト群の今後の見直しにおいても、参考になると考えられる。



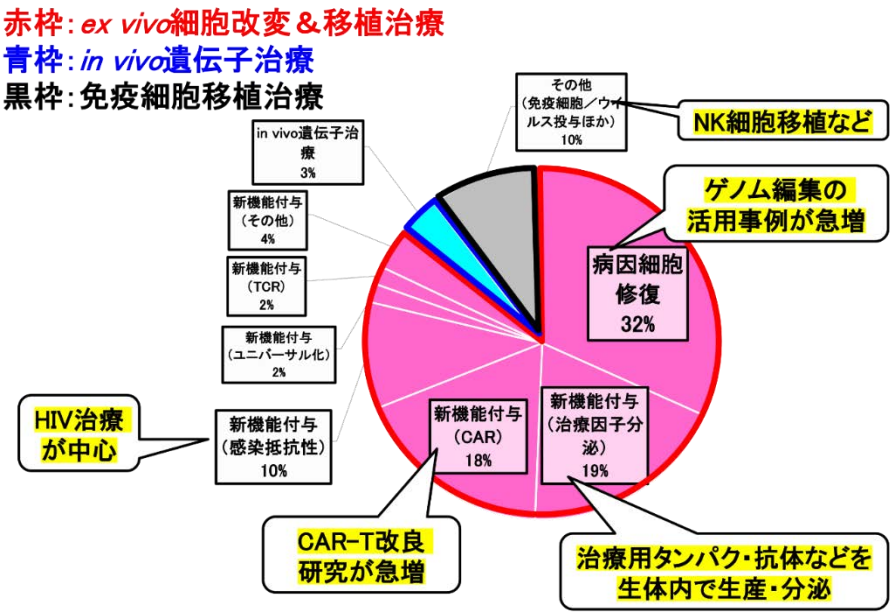
図Ａ２－３　「生命科学・疾患科学」「研究・技術基盤」「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」に対するファンディング［年次推移］



図Ａ２－４　「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」の内訳[年次推移]

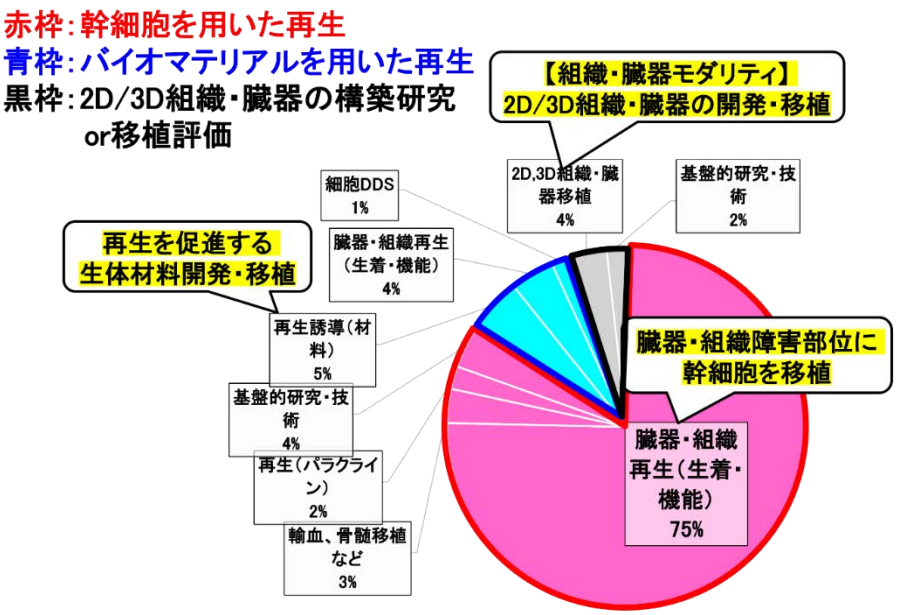
B)モダリティ研究の内訳

「細胞医療・遺伝子治療」の内訳を見ると、当初は単一遺伝子疾患について、正常遺伝子を追加導入することで治療を目指す方向性が中心であった。現在は CAR-T に代表されるような、細胞に新たな治療機能を搭載し、疾患の原因制御を目指す、『デザイナー細胞』とも言うべき方向性が中心である（図Ａ２－５）。なお、短期的な成果が見込める改良型 CAR-T 開発に関するテーマが最も多く見られたが、CAR-T とは根本的に異なるアイデアに基づく、新型細胞開発に向けた萌芽的なテーマも散見され、中長期的にそれらが大きな展開を見せる可能性は高い。



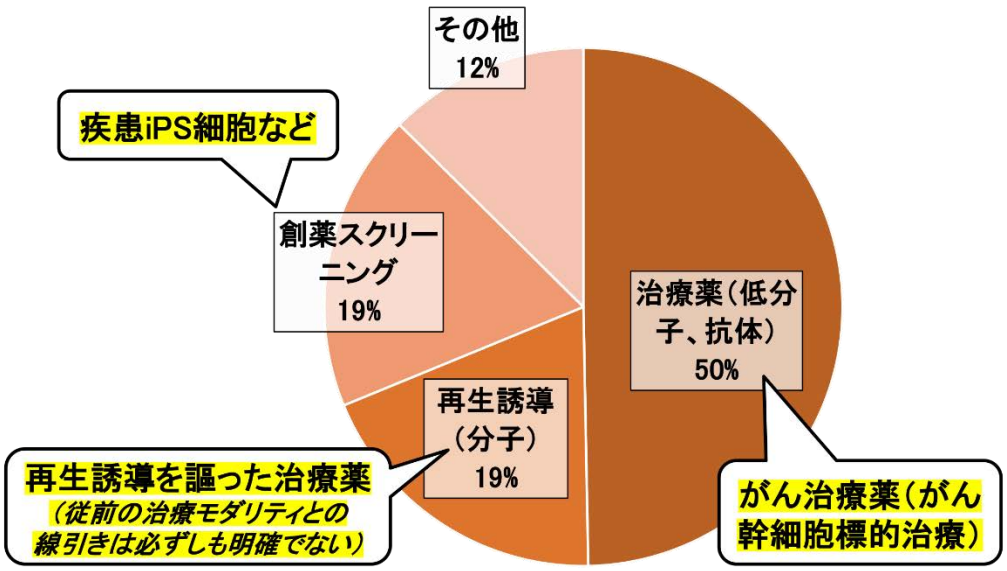
図Ａ２－５　「細胞医療・遺伝子治療」の研究開発の方向性の内訳

「再生医療」に対するファンディングの内訳を見ると、幹細胞を臓器・組織障害部位などに移植し再生を目指す研究が多く、２D／３D 組織・臓器の開発と移植を目指す研究も少数ながらみられた（図Ａ２－６）。



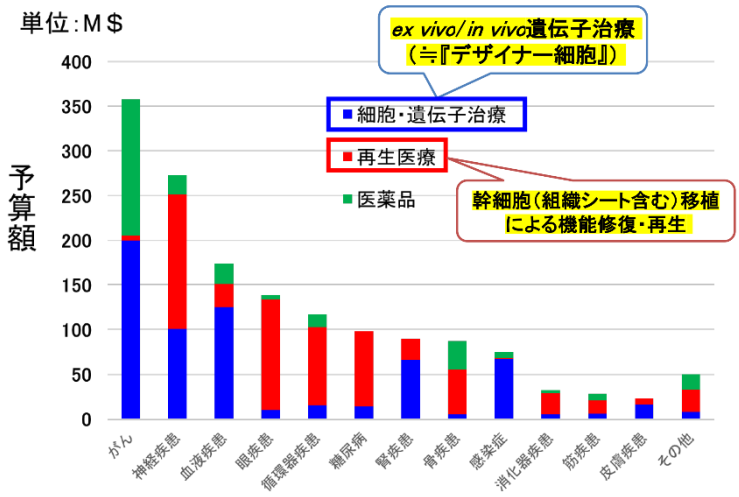
図Ａ２－６　「再生医療」の研究開発の方向性の内訳

「医薬品」に対するファンディングの内訳を見ると、がん幹細胞を標的とした、抗体医薬などを用いたがん治療薬の開発が多い。疾患 iPS 細胞などを用いた創薬スクリーニング研究も一定の規模で見られる（図Ａ２－７）。



図Ａ２－７　「医薬品」の内訳
（左図：研究の方向性[全年度合計]、右図：細胞リソース[年次推移]）

対象疾患別にこれら各モダリティの内訳を見ると、「細胞・遺伝子治療」ではがん／血液疾患／神経疾患／感染症／腎疾患が多く、「再生医療」では神経疾患／眼疾患／循環器疾患／糖尿病が多く、「医薬品」ではがんが多く見られる（図Ａ２－８）。



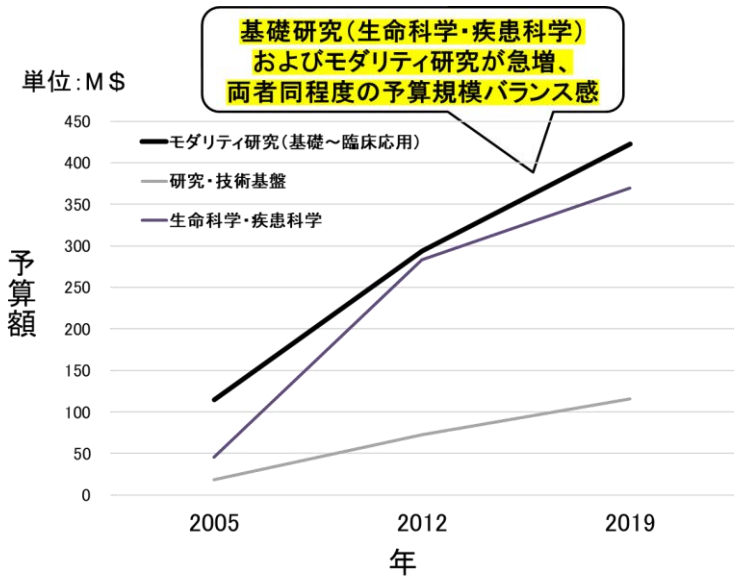
図Ａ２－８　疾患別のモダリティ内訳（全年度合計）

（３）NIH 分析結果の概観（図Ａ２－９、Ａ２－１０、Ａ２－１１、Ａ２－１２、Ａ２－１３、Ａ２－１４）

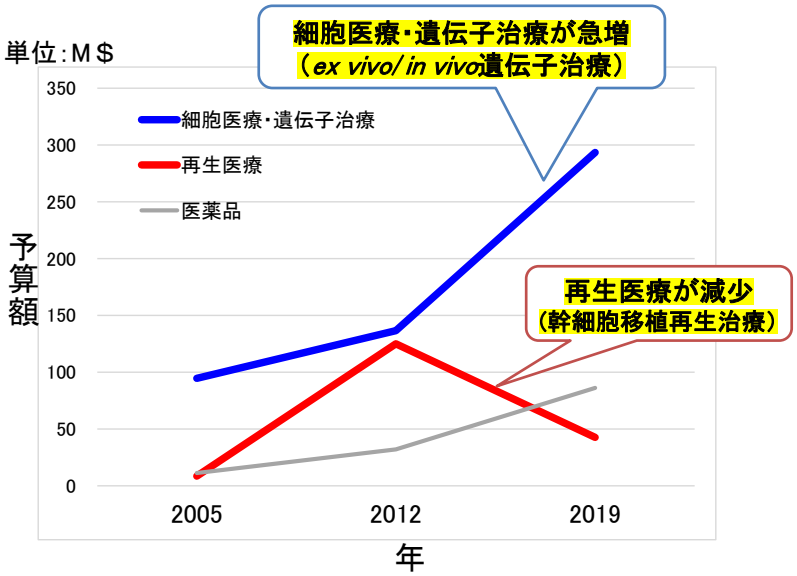
NIH は、圧倒的な資金力を背景に、健康・医療に関するあらゆる研究分野において、新たな潮流を生み出し続けてきた。NIH のファンディング対象は多岐に亘るため、再生医療、細胞医療、遺伝子治療とは無関係なテーマも非常に多く、過去に NIH に採択された全課題を 1 件ずつ精査することは非効率的である。経時変化を見るため、３つの予算年度（FY2005[2,325 課題、総額 7.5 億＄]、FY2012[4,661 課題、総額 16.5 億＄]、FY2012[4,096 課題、総額 20.0 億＄]）における、再生医療、細胞医療、遺伝子治療に関連するファンディング対象課題を幅広く収集した上で、1 件ずつ内容を精査し、分析を試みた。

A)再生医療、細胞医療、遺伝子治療関連ファンディングの変遷

NIH における再生医療、細胞医療、遺伝子治療に対するファンディング動向を見ると、「生命科学・疾患科学」および「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」の両方に対し、比較的近い規模感のファンディングが実施されており、予算規模は FY2005 から FY2019 にかけて急増している（図Ａ２－９）。「モダリティ研究（基礎～臨床応用）の内訳を見ると、全体を通じて「細胞医療・遺伝子治療」に対するファンディング規模が最も大きく、特に FY2012 から FY2019 に急激に増加している。一方、「再生医療」に対するファンディングは、FY2012 に大きく増加したものの FY2019 では、存在感を失っている（図Ａ２－１０）。



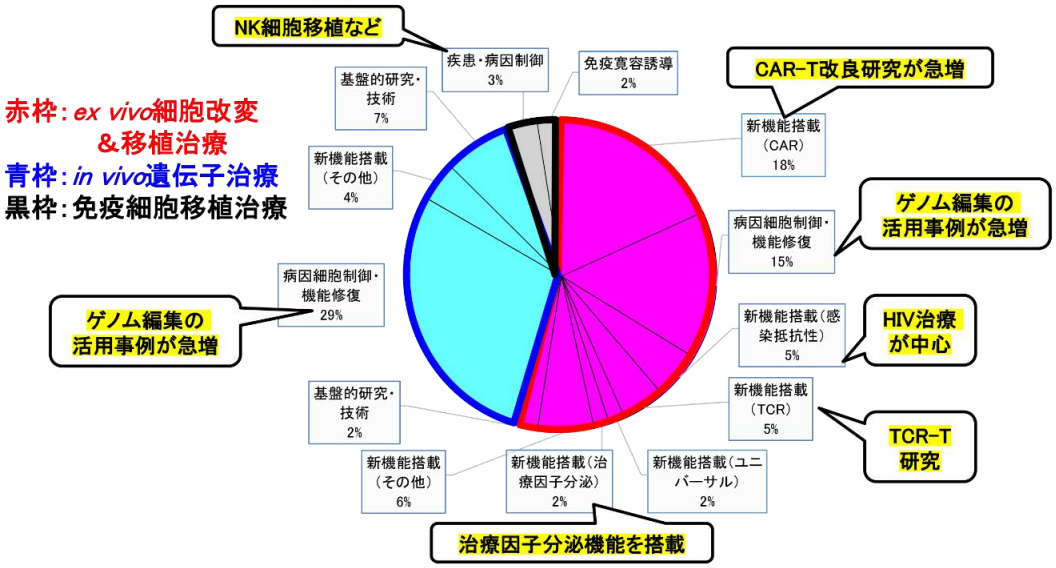
図Ａ２－９　「生命科学・疾患科学」「研究・技術基盤」「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」に対するファンディング［年次推移］



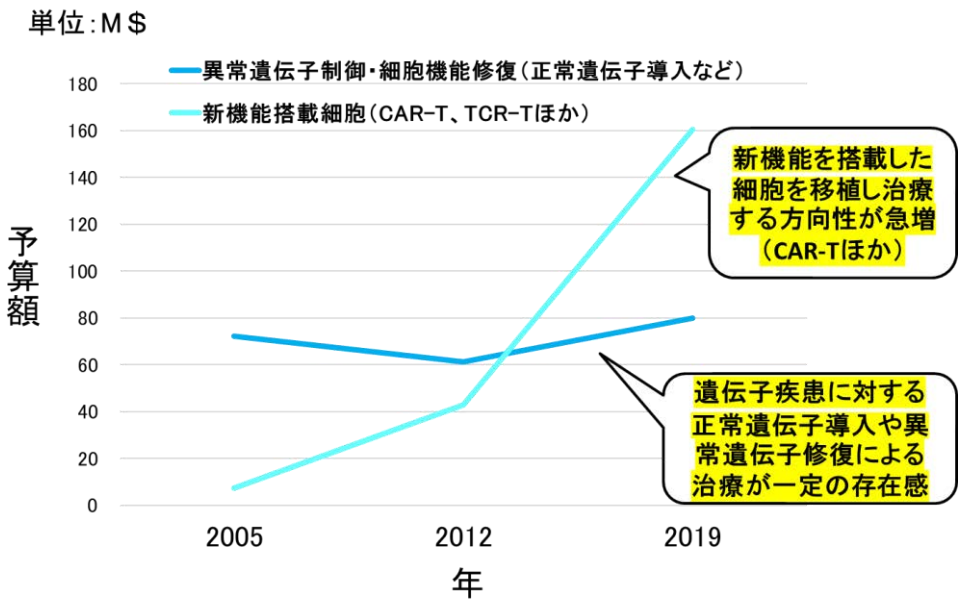
図Ａ２－１０　「モダリティ研究（基礎～臨床応用）」の内訳［年次推移］

B)モダリティ研究の内訳

「細胞医療・遺伝子治療」（*ex vivo/in vivo* 遺伝子治療など）に対するファンディングの内訳を見ると、ex vivo 遺伝子治療の割合が in vivo 遺伝子治療よりも少し多いことがわかる（図Ａ２－１１）。また ex vivo 遺伝子治療としては、異常遺伝子の機能的修復を目指したものが FY2005 から FY2019 まで一定数進められている一方で、CAR-T に代表されるような、新機能を搭載した細胞を移植し、治療を目指した方向性が急増している（図Ａ２－１２）。



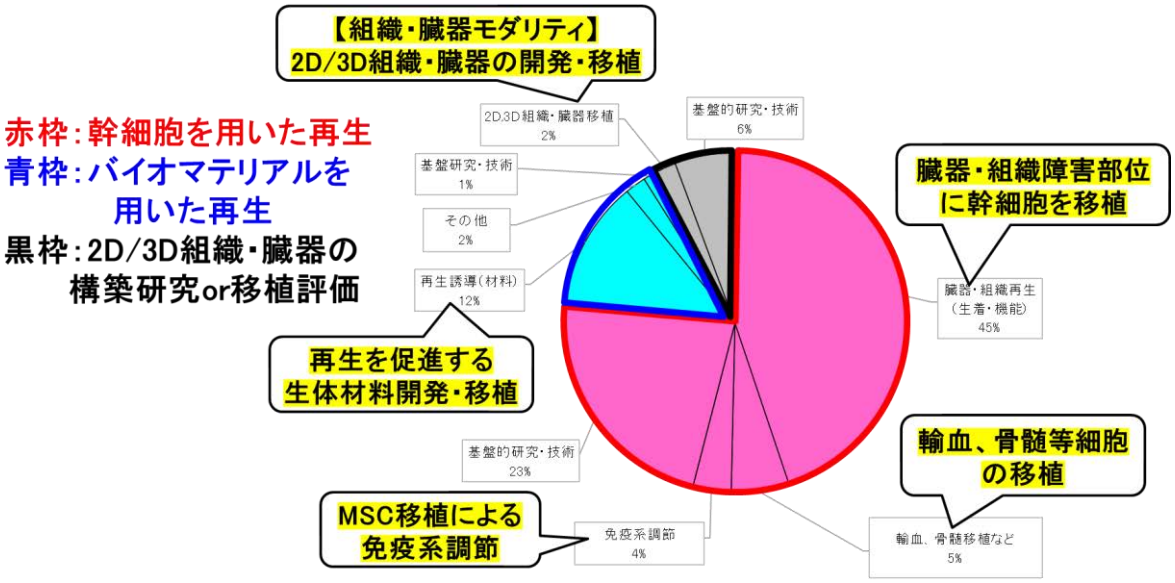
図Ａ２－１１　「細胞医療・遺伝子治療」の研究開発の方向性の内訳



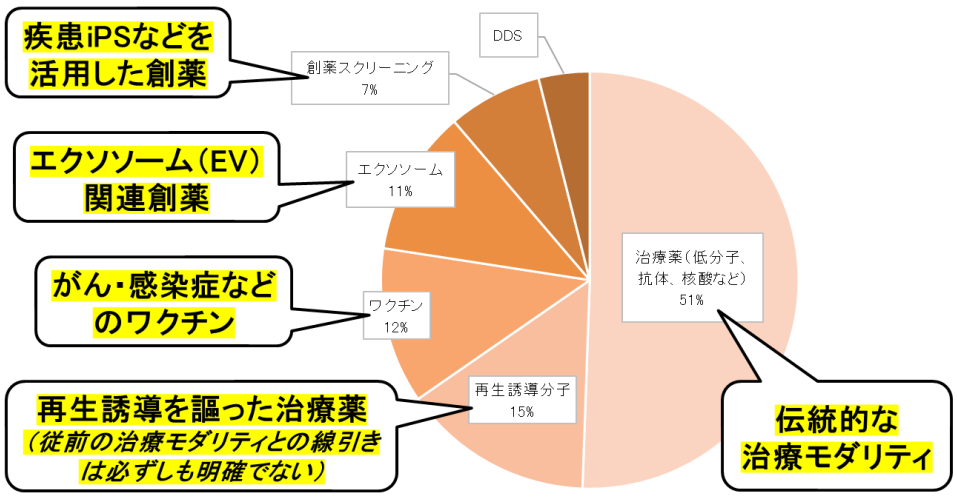
図Ａ２－１２　「細胞医療・遺伝子治療」における、遺伝子改変の方向性の推移
（遺伝子修復 or 心機能付与）

「再生医療」（幹細胞（組織シート含む）の移植により機能修復・再生を目指す医療）に対するファンディングの内訳を見ると、幹細胞を臓器・組織障害部位などに移植し、再生を目指す研究が多く、２D／３D 組織・臓器の開発と移植を目指す研究も少数ながらみられた（図Ａ２－１３）。

「医薬品」に関するファンディングの内訳を見ると、低分子医薬や抗体医薬の開発が多く見られ、他には疾患 iPS 細胞を用いた創薬スクリーニングや、エクソソームに着目した研究が一定の規模で見られた（図Ａ２－１４）。



図Ａ２－１３　「再生医療」の研究開発の方向性の内訳



図Ａ２－１４　「医薬品」の研究開発の方向性の内訳

付録３ 国内外の関連施策の概観（米国以外）

付録２では、再生医療、細胞医療、遺伝子治療に対して世界最大規模のファンディングを実施している米国について紹介したが、それ以外の国々においても一定規模の取り組みが進められている。本章では、米国以外の主要国として、英国、EU、中国、日本における、関連施策の概観を示す。

（１）英国

英国は 2012 年に再生医療戦略（A Strategy for UK Regenerative Medicine; UKRM）[377]を発表して以来、再生医療への投資を続けている。UKRM に基づく省庁横断型イニシアチブとして、2013 年から UK Regenerative Medicine Platform（UKRMP）[378]が、25M￡の予算規模で、幅広い基礎研究および周辺技術に対する支援が実施された。2018 年からはフェーズ 2 にあたる UKRMP2[379]は、17M￡の予算規模で、特定の拠点を中心に分野と疾患を絞り、応用指向の支援が実施されている。

英国が世界を先導するための技術・イノベーションの拠点構築を目指すカタパルト・プログラムにおいて、UKRM のもとで細胞治療カタパルト（Cell Therapy Catapult）が 2012 年に設立された。2016 年には名称が Cell and Gene Therapy Catapult（CGTC）[380]へと変更され、活動の中心が遺伝子治療へとシフトしてきている。CGTC の報告によると、再生医療製品および遺伝子治療製品からなる advanced therapy medicinal products （ATMPs）に関する全世界の臨床試験のうち、12%が英国で実施され、その多くがウイルスベクターを用いて遺伝子導入がなされたものである[381]。Alliance for Regenerative Medicine の報告によると、英国を基盤とする企業が実施する ATMPs の臨床試験が 27 件あり、その内訳は遺伝子治療 10 件、遺伝子修飾細胞治療 13 件、細胞治療 3 件、組織工学 1 件である[382]。遺伝子修飾細胞治療および遺伝子治療（≒『デザイナー細胞』）が ATMPs の中心となっている。

英国ビジネス・エネルギー・産業戦略省（BEIS）傘下に設置され、英国の研究・イノベーションに関する公的資金を配分する英国研究・イノベーション機構（UKRI）のファンディング対象課題情報を収集し解析した[383]（図Ａ３－１）。米国と比較すると絶対数は多くないが、“cell therapy”に関する研究課題に対し、医学研究会議(MRC)および Innovate UK を中心に継続的なファンディングが実施されている。“cell therapy”の内訳を調べるため、“regenerative medicine”も含む課題、或いは“CAR-T”などの人工改変細胞に関するキーワードを含む課題で再検索を実施した。その結果、2010 年代前半は前者が中心で、近年では後者が中心となっていた。

先述の米国の動向と同様に、英国においても、再生医療から『デザイナー細胞』とも呼ぶべき方向性へのシフトが見られる。

377 https://mrc.ukri.org/publications/browse/regenerative-medicine-strategypdf/
378 https://mrc.ukri.org/news/browse/a-new-strategy-for-uk-regenerative-medicine/
379 https://mrc.ukri.org/funding/browse/ukrmp2/uk-regenerative-medicine-platform-ukrmp2-strategic-call/
380 https://ct.catapult.org.uk/
381 https://ct.catapult.org.uk/news-media/general-news/press-release-uk-accounts-over-12-global-cell-and-gene-therapy-clinical
382 https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/07/ARM-BIA-Collab-UK-Data-Report-FINAL.pdf
383 https://gtr.ukri.org/

		細胞を用いた医療全体 "cell therapy"	↓ 内訳:【再生医療】 "cell therapy" AND "regenerative medicine"	↓ 内訳:【デザイン細胞】 "cell therapy" AND ("engineered cell" OR "designer cell" OR "chimera antigen receptor" OR "CAR-T" OR "gene therapy" OR "genome editing")
プロジェクトの状態	Active	83	12	26
	Closed	167	35	17
予算規模(£)	Up to £100K	53	7	16
	£100K to £1M	133	28	16
	£1M to £10M	60	12	10
	Above £10M	4	0	1
ファンディング実施機関	BBSRC	37	10	4
	EPSRC	34	8	8
	ESRC	3	1	1
	INNOVATE UK	61	9	11
	MRC	113	18	19
	NC3RS	1	0	0
	NERC	0	0	0
	STFC	0	0	0
	UKRI	1	0	0
開始年度	2020	3	2	1
	2019	23	2	11
	2018	28	4	8
	2017	24	2	5
	2016	19	3	4
	2015	20	3	4
	2014	26	11	3
	2013	22	7	1
	2012	19	4	1
	2011	6	2	
	2010	16	4	
	2009	16	0	1
	2008	8	1	2
	2007	8	2	
	2006	5	0	1
	2005	2	0	
	2004	3	0	
	2003	0	0	
	2002	1	0	

図Ａ３－１　ＵＫＲＩが資金助成する細胞治療関連プロジェクトの概観(2002～2020)[384]

（2）ＥＵ

EU では、EU 各国が連携してイノベーションを促進する Horizon2020[385]プログラムが実施されている。2014～2020 年にかけて 770 億€の公的資金が投入され、その一部が健康・医療分野に

[384] BBSRC: Biotechnology and Biological Sciences Research Council(バイオテクノロジー・生物科学研究会議)、EPSRC: Engineering and Physical Sciences Research Council(工学・物理科学研究会議)、ESRC: Economic and Social Research Council(経済・社会研究会議)、MRC: Medical Research Council(医学研究会議)、NC3RS: National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research(国立 3R 研究センター)、MERC: Natural Environment Research Council(自然環境研究会議)、STFC: Science and Technology Facilities Council(科学技術施設会議)、UKRI: United Kingdom Research and Innovation(英国研究・イノベーション機構)

[385] https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en

配分されている。Horizon2020 では、ATMPs の開発に焦点を当てたプロジェクトが多数採択されている。そのうち、“cell therapy”のキーワードを含むプロジェクトは 250 件以上に上り、その中で 500 万€を越える予算規模の主な大型プロジェクトを、表Ａ３－１に示す。

Horizon2020 の後継として、HorizonEurope[386]の枠組みの策定が進んでいる。期間は 2021～2027 年で総額 1,000 億€の規模になると想定されている。大規模研究拠点支援プログラムである FET（Future and Emerging Technologies） Flagships プログラムの拡充が見込まれており、健康・医療分野ではがん治療のための細胞などを使った“Living” drugs の開発に焦点を当てた RESTORE[387]、1 細胞マルチオミクスやイメージングの技術開発による疾患メカニズムの解明、予測法の確立を目指した LifeTime[388]がプロジェクト候補として挙がっている。EU では、RESTORE を中心に、引き続き ATMPs の研究開発に対する支援を実施するものと思われる。

表Ａ３－１　Horizon2020 で採択されている大型プロジェクトの例

タイトル	概要	期間	予算(€)	コーディネート機関	
Induced pluripotent stem cell-based therapy for spinal regeneration	iPS 細胞とスマートバイオマテリアルを用いた椎間板変性症の再生医療	20190101-20231231	15,396,031	UNIVERSITEIT UTRECHT	オランダ
Unlocking Precision Gene Therapy	より精密な遺伝子治療基盤技術構築	20190101-20231231	14,996,955	FONDAZIONE TELETHON	イタリア
CardioReGenix: Development of Next-Generation Gene Therapies for Cardiovascular Disease	心不全あるいは心筋虚血に対する新規遺伝子治療の開発	20190101-20231231	14,839,774	VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL	ベルギー
Reshaping undesired Inflammation in challenged Tissue Homeostasis by Next-Generation regulatory T cell (Treg) Approaches - from Advanced Technology Developments to First-in-Human Trials	次世代制御性 T 細胞による免疫抑制法創出	20190101-20221231	13,137,396	CHARITE - UNIVERSITAETSMEDIZIN BERLIN	ドイツ
Novel Strategies for Cell-based Neural Reconstruction	パーキンソン病治療に向けた中枢神経系細胞治療法の開発	20200101-20231231	8,169,231	UNIVERSITA DEGLI STUDI DI MILANO	イタリア
Gene Therapy to restore lymphatic flow lymphedema	リンパ浮腫治療のためのマルチ遺伝子治療法の開発	20200101-20241231	8,064,946	INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE	フランス
DevelopIng Genetic medicines for Severe Combined Immunodeficiency (SCID)	重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療法開発	20160101-20191231	7,474,316	UNIVERSITY COLLEGE LONDON	英国
ENDOSCAPE, a clinically applicable non-viral gene delivery technology	非ウイルス性遺伝子治療技術の開発	20190101-20221231	6,850,644	CHARITE - UNIVERSITAETSMEDIZIN BERLIN	ドイツ
New Generation Cell Therapy: Bioartificial Pancreas to Cure Type 1 Diabetes	1 型糖尿病根治に向けた膵島細などからなるインスリン産生オルガノイドの構築	20200101-20241231	6,844,625	UNIVERSITE DE GENEVE	スイス
Controlled Organoids transplantation as enabler for regenerative medicine translation	3D プリンティングによる肝オルガノイド構築	20200101-20221231	6,301,156	CSEM CENTRE SUISSE D'ELECTRONIQUE ET DE MICROTECHNIQUE SA - RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	スイス
SLAMF7-CAR T cells prepared by Sleeping Beauty gene-transfer for immunotherapy of multiple myeloma - a rare hematologic disease	多発性骨髄腫治療に向けた SLAMF7 CAR-T の確立	20180101-20220430	6,097,875	UNIVERSITAETSKLINIKUM WUERZBURG - KLINIKUM DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITAT	ドイツ
Stem-cell based gene therapy for recombination deficient SCID (RECOMB)	recombination deficient SCID に対する遺伝子治療法の開発	20180101-20221231	5,990,461	ACADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN	オランダ
Development of an innovative gene therapy platform to cure rare hereditary muscle disorders	筋細管ミオパチーおよび糖原病の遺伝子治療プラットフォーム	20160101-20191231	5,998,938	VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL	ベルギー

386 https://ec.europa.eu/info/horizon-europe-next-research-and-innovation-framework-programme_en
387 https://www.restore-horizon.eu/
388 https://lifetime-fetflagship.eu/

	の構築				
Chimeric Antigen Receptors (CARs) for Advanced Therapies	CAR-T 細胞調整法の改良	20160101-20191231	5,989,159	MILTENYI BIOTEC GMBH	ドイツ
EURopean Endeavour for Chimeric Antigen Receptor Therapies	難治性がんに対する CAR-T 療法の開発	20170101-20201231	5,903,146	MOLECULAR MEDICINE SPA	イタリア
Application of combined gene and cell therapy within an implantable therapeutic device for the treatment of severe hemophilia A	出血性血友病 A の新規 *ex vivo* 遺伝子治療法の確立	20151101-20181031	5,564,395	UNIVERSITAETSKLINIKUM WUERZBURG - KLINIKUM DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITAT	ドイツ
Production and characterization of endocrine cells derived from human pancreas organoids for the cell-based therapy of type 1 diabetes	1 型糖尿病治療に向けた膵オルガノイド生産	20160101-20191231	5,120,275	JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITATFRANKFURT AM MAIN	ドイツ

（３）中国

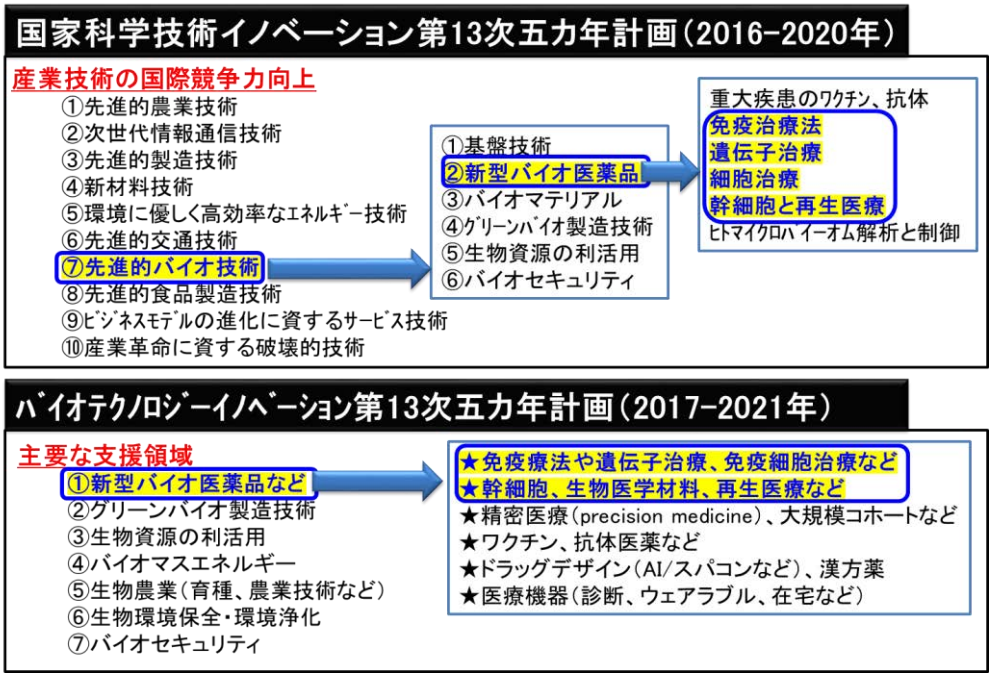
①国家基本計画などにおける位置付け（図Ａ３－２）

中国全体の方針を示す「中国国民経済･社会発展第 13 次五カ年計画」[389]（2016-2020 年）は、イノベーションによる国家の発展を理念の 1 つとして掲げている。同計画の「第二編　イノベーション駆動による発展戦略の実施　第六章科学技術イノベーションによる牽引作用の強化」において、ブレイクスルーを加速すべき分野として、次世代情報通信、新エネルギー、新素材、航空宇宙、スマート製造と並び、バイオ医薬品が挙げられている。「第五編　近代的産業システムの最適化　第二十三章　戦略的新興産業の発展支援」においては、イノベーションと産業化を推進する分野として、半導体、ロボット、エネルギー蓄積技術をはじめとした 11 の領域の 1 つとして、精密医療（precision medicine）が挙げられている。

第 13 次五カ年計画など[390]に基づき定めた「国家科学技術イノベーション第 13 次五カ年計画」[391]（2016-2020 年）において、産業技術の国際競争力向上を目指す 10 分野のうちの 1 つとして「先進的バイオ技術」が挙げられている。その具体的な内容としては、免疫治療法、遺伝子治療、細胞治療、再生医療などが含まれる。

2017 年 5 月に科学技術部が発表した「バイオテクノロジーイノベーション十三次五カ年特別計画」[392]の重点領域における新型バイオ医薬品として、免疫療法や遺伝子治療、免疫細胞治療が挙げられており、それらについて中国独自の研究開発を強化するとしている。具体的な技術として、新規免疫細胞の同定および培養・維持技術、免疫細胞のゲノム操作技術、治療標的の探索・スクリーニング技術、遺伝子導入ベクターなどの遺伝子導入技術の研究開発、およびトランスレーショナルリサーチ関連技術が挙げられている。また、幹細胞、生物医学材料、再生医療についても言及が見られる。

[389] 中国国民経済･社会発展第 13 次五カ年計画（https://spc.jst.go.jp/policy/national_policy/downloads/r_plan135.pdf）
[390] 第 13 次五カ年計画と以下 2 つの政策に基づいている。
国家イノベーション駆動発展戦略網要（国家创新驱动发展战略纲要　http://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5076961.htm）および
国家中長期科学技術発展計画網要（2006-2020 年）（国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020 年）
http://www.gov.cn/gongbao/content/2006/content_240244.htm）
[391] “十三五”国家科技创新规划（http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-08/08/content_5098072.htm）
[392] “十三五”生物技术创新专项规划（http://www.most.gov.cn/tztg/201705/W020170510451953592712.pdf）



図Ａ３－２　中国の主要な国家計画における再生医療、細胞医療、遺伝子治療の位置付け

②研究開発投資

Ａ）国家自然科学基金（表Ａ３－２）

2019 年 12 月現在、中国中央政府による競争的資金は主に「国家自然科学基金」、「国家科学技術重大特定プログラム」（2006-2020 年）および「国家重点研究開発計画」（2016-2020 年）の 3 つである。本項ではこれらのうち、「国家自然科学基金」について述べる。

「国家自然科学基金」は、国務院の下で科学技術政策を主に担う科学技術部（MOST）の傘下にある国家自然科学基金委員会（NSFC）によって管理されている研究資金である。ボトムアップ型の「一般プログラム（面上項目）」、トップダウンで重点投資すべき領域または新領域創成を定めた「重点プログラム（重点項目）」、「国際共同研究プログラム」や「人材育成プログラム」など、複数のプログラムを取り扱っており、2018 年のファンディング実績は、307 億元（約 4,912 億円[393]）で、採択件数は 44,504 課題であった[394]。なお、2018 年採択における 1 課題当たりの平均配分額は、面上項目が 4 年間 59 万元（約 940 万円）、重点項目が 5 年間 293 万元（約 4,690 万円）、国際共同研究プログラムが 3 年間 242 万元（約 3,870 万円）であった。

NSFC などが所管する Web サイトである「科学网」[395]において、課題名に“CAR-T”または“CART”が含まれる課題を検索すると、2020 年 3 月 27 日現在、75 課題、配分額計 4,677 万元(約 7.48 億円)であった。課題名に“TCR-T”または“TCRT”が含まれる課題は、14 課題、配分額計 766 万元（約 1.22 億円）であった。これら検索結果には、上述の面上項目、重点項目、国際共同研究プログラムなどが含まれる。表Ａ３－２に、配分額が大きい重点項目および国際共同研究プログラムに採択された課題例を示す。なお、今回は web サイト「科学网」に対して、キーワード検索で抽出された結果を例示したものである。CAR-T や TCR-T

[393] 1 元＝16 円で算出。以下も同様。
[394] 国家自然科学基金委員会 2018 年度報告 http://nsfc.gov.cn/nsfc/cen/ndbg/2018ndbg/01/02.html
[395] 科学网　http://fund.sciencenet.cn/

を含めた『デザイナー細胞』に関する中国の論文が数多く発表され、臨床試験数に於いては米国を上回っている面もあることから、表Ａ３－２に示す事例は全体のごく一部でしかないと思われる。

表Ａ３－２　ＣＡＲ-Ｔ、ＴＣＲ-Ｔ関連の大型研究課題例
（「重点項目」および「国際共同研究プログラム」）

＜重点項目＞

課題名	研究機関／責任者	配分額	研究期間
TLR 共刺激ドメインとその抗腫瘍メカニズムを含むキメラ抗原受容体 T 細胞の最適化	中国科学院广州生物医药与健康研究院／李鹏	300 万元（約 4,800 万円）	2019～、3 年間
難治性 EBV 関連リンパ増殖性疾患に対する EBV をターゲットとした革新的な CAR-T 研究	華中科技大学／周剑峰	294 万元（約 4,700 万円）	2019～、期間不明
TLR4 経路を介した内皮細胞の活性化による CART 細胞療法に関連する重度 CRS の発生	同済大学／梁爱斌	293 万元（約 4,700 万円）	2019～、期間不明
血液腫瘍の治療のための高親和性変異 PD-1 融合タンパク質を発現する CAR-T 細胞の前臨床研究	中国科学院生物物理研究所／王盛典	294 万元（約 4,700 万円）	2019～、期間不明
B 型悪性血液疾患の治療における二重標的自己／一般 CART の臨床的および耐性関連メカニズムに関する研究	中国人民解放軍総合医院／韩为东	294 万元（約 4,700 万円）	2019～、期間不明
CAR-T 細胞治療後の急性リンパ芽球性白血病の CD19 陽性再発における CD44／CD49d 媒介骨髄微小環境保護とパーフォリン/グランザイム殺傷経路に対する MIRL 耐性の役割とメカニズム	浙江大学／黄河	295 万元（約 4,700 万円）	2018～、5 年間
CAR-T 細胞免疫療法の有効性とメカニズムを改善するための miRNA 修飾戦略に関する研究	中国人民解放軍第三軍医大学／朱波	240 万元（約 3,800 万円）	2017～、5 年間

＜国際共同研究プログラム＞

課題名	研究機関／責任者	配分額	研究期間
ブロードスペクトル新抗原特異的 TCR-T 細胞療法の新しいモデルにおける細胞膜修飾戦略の応用と評価	南京大学／刘宝瑞	295 万元（約 4,700 万円）	2020～、5 年間

Ｂ）国家重点実験室（表Ａ３－３）

1984 年以降、2 年以上の運営実績のある研究拠点の中から、当該領域において中国国内で最高の研究を推進する研究拠点を選出し、「国家重点実験室」として強化している。「国家重点実験室」に認定されると、5 年間、１拠点当たり年間 800 万～1,000 万元（約 1.28～1.6 億円）の研究資金が配分され、評価に応じて支援継続がなされ、設備更新費として 7，000 万元（約 11.2 億円）の追加支援が行われる。なお、1984 年から設置が開始され採択されてきた 469 拠点のうち、2016 年末時点で支援が中断されている拠点は 17 拠点である[396]。表Ａ３－４に本戦略プロポーザルに関係する「国家重点実験室」の例を挙げる。

なお、表Ａ３－３に示した事例は、科学技術部が発行した「2016 年国家重点実験室年度報

[396]「中国の科学技術の政策変遷と発展経緯」 国立研究開発法人科学技術振興機構中国総合研究・さくらサイエンスセンター編集　2019 年発行

告」に記載の「国家重点実験室」の全体を 1 件ずつ精査し抽出したものではなく、google や百度を用いて、CAR-T や TCR-T などの検索を行い、「国家重点実験室」に該当する事例を収集したものである。現在、CAR-T や TCR-T を含めた『デザイナー細胞』に関する中国の論文が数多く発表され、また CAR-T においては米国を凌駕する件数の臨床試験が進められている。表Ａ３－４に示す事例だけでなく、他にも関連する「国家重点実験室」は多く存在する可能性が高い。

表Ａ３－３　ＣＡＲ-Ｔ、ＴＣＲ-Ｔ関連の「国家重点実験室」

名称	第一委託機関	都市	責任者	PI 数
実験血液学国家重点実験室[397]	中国医学科学院血液病医院血液学研究所	天津	程涛	35 名
生物治療国家重点実験室[398]	四川大学	成都	魏于全	約 130 名
癌遺伝子･関係遺伝子国家重点実験室	上海市腫瘍研究所	上海	陈国强	約 100 名

表Ａ３－３に例示した 3 つの「国家重点実験室」を補足する。

「実験血液学国家重点実験室」が設置された中国医学科学院血液病医院血液学研究所は、2016 年 6 月に王健祥教授（Wan Jianxiang）らが独自開発した CAR-T 技術を、中源協和細胞基因工程股份有限公司に 5,800 万元（約 9.2 億円）で技術移転している[399]。この技術を基に合源生物科技有限公司（Juventas Cell Therapy Ltd.） が開発した CNCT19 細胞注射液は、合源生物科技有限公司と血液学研究所により､2020 年 1 月から第Ⅰ相臨床試験が開始された。

「生物治療国家重点実験室」は、CAR-T 細胞療法研究を行う魏于全(Wei Yuquan)氏を責任者とし、当該拠点が設置された四川大学は、2016 年 5 月に CD19 CAR-T の技術開発について、南京銀河生物技术有限公司と協力契約を締結した[400]。

「癌遺伝子・関係遺伝子国家重点実験室」が設置された上海市腫瘍研究所[401]は、生物治療グループにおいて李宗海(Li Zonghai)氏が CAR-T 細胞療法の研究を進めている。同氏は研究成果の産業化を目指し、2014 年に CAR-T 細胞療法などに焦点を当てた科済生物医薬（上海）有限公司を創業し、同社の会長も務めている（2020 年 3 月現在）。

Ｃ）その他の関連施策、研究機関など（表Ａ３－４）

中国の研究開発においては、中央政府の方針の下、各地方政府も多くの施策を打ち出し、研究開発を後押ししている。施策としては、地方独自の競争的資金の設立や起業支援、研究機関の新規設立や産業園の設置など様々な形態がある。表Ａ３－４に、地方政府の後押しにより設立された研究機関のうち、本戦略プロポーザルに関連が深いと考えられる機関の例を挙げる。

397 实验血液学国家重点实验室　http://www.skleh.ac.cn/
398 四川大学生物治疗国家重点实验室 http://sklb.scu.edu.cn/index.html
399 中国医学科学院血液病医院血液学研究所 HP（http://www.chinablood.com.cn/system/2016/04/15/012249835.shtml）
400 北海银河生物产业投资股份有限公司（南京银河生物技术有限公司の親会社） プレスリリース（http://www.g-biomed.com/upload/yinhe/20160512113122551 0.pdf）
401 上海市腫瘍研究所 HP　http://www.shsci.org/

表Ａ３－４　地方政府が単独または共同で設立した研究機関例

都市	名称	設立年	概要
広州	中国科学院广州生物医药与健康研究院	2006	傘下に幹細胞再生医療研究所、化学生物学研究所、感染症免疫センター、公衆衛生研究所など、複数の研究院と大学院を擁する。34 人の PI が所属（2018 年 12 月現在）。
深圳	深圳市免疫遺伝子治療研究院	2015	血液腫瘍（白血病およびリンパ腫）、脳腫瘍（神経芽細胞腫および脳神経膠腫）、膀胱がんなど、70 件を超える CAR-T 細胞プログラムを実施。
蘇州	中国科学院生物化学与细胞生物学研究所蘇州研究院	2017	細胞療法と免疫療法に焦点を絞り、中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所傘下に新設。創業支援センターを併設し、成果の産業化を目指す。13 人の PI、60 名が所属。

表Ａ３－４に例示した中国科学院广州生物医药与健康研究院について補足する。当該研究院の李懿（li Yi）研究員は、広州市の製薬企業である香雪制药の研究所、香雪生命科学中心において、TCR-T 細胞療法の研究を推進している（同氏は長らく海外で研究を推進し、帰国後に現在のポストへ着任）。香雪制药が李懿氏の独自の TCR-T 技術に基づいて開発した TAEST16001 は、2019 年 3 月に中国国内の臨床試験実施の承認を得た。また、安徽省合肥市は中国科学院广州生物医药与健康研究院と共同で、2018 年に合肥干细胞研究院を設立し、李懿氏を招聘研究員として TCR-T 細胞療法の研究を実施することを決定した。

その他、近年設立された研究機関の例として、上海细胞治疗研究院[402]を挙げる。上海细胞治疗研究院は、細胞治療を中心とする上海のバイオ企業上海细胞治疗集团有限公司が、会社設立の翌年、2014 年に設立した非営利研究機関である。院長は、中国人民解放軍第二軍医大学東方肝胆外科医院生物治療科主任であり、国家重点研究計画「精密医療」プロジェクトの責任者でもある钱其军（Qian Qiju）氏である。同研究院は、復旦大学、上海交通大学、同济大学、第二軍医大学、および中国科学院上海生命科学院と協力し、細胞治療に関する基礎から臨床への橋渡しまで多面的、体系的な研究を実施するとしており、中央政府および上海市政府などからも複数の研究課題を受託している。

（４）日本

①国の基本計画などとの関係

「第 5 期科学技術基本計画[403]　2)「第 3 章 経済・社会的課題への対応」」において「②超高齢化・人口減少社会等に対応する持続可能な社会の実現　ｉ）世界最先端の医療技術の実現による健康長寿社会の形成」において、“我が国の基礎科学研究を展開して医療技術の開発を推進し、その成果を活用した健康寿命の延伸を実現するとともに、医療制度の持続性を確保すること”などが求められている。さらに、“その際、我が国発の創薬や医療機器及び医療技術開発の実現を通じて、医療関連分野における産業競争力の向上を図り、我が国の経済成長に貢献することが期待される。”ともされている。

また、「第４章 科学技術イノベーションの基盤的な力の強化」において、「（２）知の基盤の強

[402] 上海细胞治疗研究院 HP　http://www.shcell.org/
[403] 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定）（https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/5honbun.pdf）

化　① イノベーションの源泉としての学術研究と基礎研究の推進　ⅱ）戦略的・要請的な基礎研究の推進に向けた改革と強化」では、“学際的・分野融合的な研究の充実を図る。その際、関係府省や関係機関の連携が重要であり、特に、医療分野とそれ以外の分野との学際・融合領域においては（中略）、関係府省や資金配分機関などの関係機関の連携を強化する。”とある。本戦略プロポーザルは、医療技術の発展という方向性を持ちながら、分野融合的研究を推進することを目指すものであり、基本計画の要素を実現する一部として合致していると考えられる。

統合イノベーション戦略 2019[404]においては、「第５章 特に取組を強化すべき主要分野（２）バイオテクノロジー② 目標達成に向けた施策・対応策＜社会像・市場領域の設定＞」の中で、「我が国が目指すべき社会像として、全ての産業が連動した循環型社会、多様化するニーズを満たす持続的一次生産が行われている社会、持続的な製造法で素材や資材をバイオ化している社会、医療とヘルスケアが連携した末永く社会参加できる社会の４つを想定し、我が国の特徴（強み）、市場の成長性を踏まえ、以下の９つの市場領域にリソースを集中する。」とあり、リソースを集中する９つの市場領域のうち１つとして、「ⅵ）バイオ医薬・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業」への期待がある（バイオ医薬品などの本格的産業化と巨大市場創出が期待。我が国の伝統的基礎研究の基盤、発酵産業で培った微生物・細胞培養技術は有望な資源）。

また、医療分野研究開発推進計画[405]の「Ⅱ．集中的かつ計画的に講ずべき医療分野研究開発等施策　１．課題解決に向けて求められる取組（５）世界最先端の医療の実現に向けた取組　③その他の先進的な研究開発への取組」において、「高度な科学技術を有する我が国にとっては、①「再生医療の実現」、 ②「ゲノム医療の実現」以外にも、各疾患の病態解明を進めるとともに、これに基づくゲノム編集技術などを活用した遺伝子治療、ウイルス療法、免疫療 法、ワクチン療法、分子標的治療、核酸医療などの新たな治療法の開発や、DDS 及び高精度かつ安全性の高い診断や治療に資する革新的な医薬品、医療 機器等の開発など、将来の医薬品、医療機器や医療技術の実現に向けて期待の高い、新たな画期的シーズの育成についても、積極的な取組が必要である。」とある。

現在、第２期（2020～2024 年度の５年間）の医療分野研究開発推進計画が検討されており[406]、その中の６つの統合プロジェクトのうち、「再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト」が挙げられており、「再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に向け、基礎研究や非臨床・臨床研究、応用研究、必要な基盤構築を行いつつ、これらの分野融合的な研究開発を推進する」となっている。また、研究開発の重点テーマ例として、以下の内容がある。

- ●幹細胞の特性に応じた細胞株の樹立、培養、分化誘導等に関する基礎的な技術
- ●疾患特異的 iPS 細胞の適応拡大や臓器チップ開発、病態解明・創薬研究等への応用
- ●再生・細胞医療や創薬研究等に用いる生体材料や研究資源の品質管理・供給基盤
- ●細胞組織の三次元化等の臓器再生に関する技術
- ●遺伝子治療に関する国産ホスト細胞樹立及び標準的ウイルスベクター構築
- ●遺伝子編集技術及び再生・細胞医療と遺伝子治療の融合研究を進める基礎的技術
- ●大量培養や精製、品質評価・管理手法等の製造関連技術

[404] 統合イノベーション戦略 2019（令和元年 6 月 21 日閣議決定）（https://www8.cao.go.jp/cstp/togo2019_honbun.pdf）
[405] 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年7月 22 日健康・医療戦略推進本部決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更）（https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/senryaku/suishinplan_henkou.pdf）
[406] 健康・医療戦略推進専門調査会（第 21 回）（令和元年 12 月 3 日）（https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai21/gijisidai.html）

②研究開発投資、及び成果動向

（１）文部科学省　科学研究費補助金（科研費）

科学研究費助成事業データベース[407]を用い、本戦略プロポーザルに関連する研究開発動向の分析を試みた。

まず、「免疫」「幹細胞」「微生物」などのキーワードを含む課題は膨大であり、本戦略プロポーザルの基礎となる基盤的な分野の研究は活発に実施されてきたとも言える。「ゲノム編集」「オルガノイド」などの技術に関する単語を含む課題は、まだ件数はあまり多くない（ゲノム編集 2174 件、オルガノイド 613 件)が、取り組みを開始する研究者は増加傾向にあり、本戦略プロポーザルの推進における技術的側面を支える研究も活発になりつつあるとも言える。しかし、「細胞医薬」、「改変細胞」、「人工細胞」などの、『デザイナー細胞』と密接に関係するキーワードを含む課題は、現時点では非常に少ない。

科研費の大型プロジェクトとして、「新学術領域」研究が長らく続けられてきたが、本戦略プロポーザルの方向性に完全に合致するテーマは見られない。何らかの形で関連しうる基礎的なプロジェクトとしては、以下のものが挙げられる。

「細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム」（2014～2018 年度）
「脂質クオリティが解き明かす生命現象」（2015～19 年度）
「細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御」（2017～2021 年度）
「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」（2017～2021 年度）
「シンギュラリティ生物学」（2018～2022 年度）
「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」（2018～2022 年度）
「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」（2018～22 年度）
「多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構」（2019～2023 年度）

（２）JST

本戦略プロポーザルに何らかの形で関連しうる基盤的なプロジェクトとして、戦略的創造研究推進事業　CREST／さきがけにおいて、「ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出」(ゲノム合成)研究領域（研究総括：塩見春彦教授（慶應義塾大学 医学部）、2018～）が挙げられる。ゲノム合成技術、人工染色体の開発・改良、ゲノム機能の解明などの採択課題が見受けられ、細胞を改変し医療へ結びつけようとする研究は見られない。

未来社会創造事業の探索加速型「地球規模課題である低炭素社会の実現」領域において、細胞の機能の強化を図ることで低炭素社会への貢献を目指す研究課題などもあるが、目指すところが大きく異なる。産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)「ゲノム編集による革新的な有用細胞・生物作成技術の創出」において、「ゲノム編集」産学共創コンソーシアムの活動が進められているが、医療とは大きな距離感がある。

2018 年度まで、内閣府の革新的研究開発推進プログラム(ImPACT）において、「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタ」（PM：野地 博行 教授（東京大学工学研究科））が推進された。本戦略プロポーザルにおける技術基盤の 1 つとして関係するが、細胞をデザインし治療へ結びつけようとする方向性とは異なる。

[407] 科研費データベース（https://kaken.nii.ac.jp/）

（３）日本医療研究開発機構

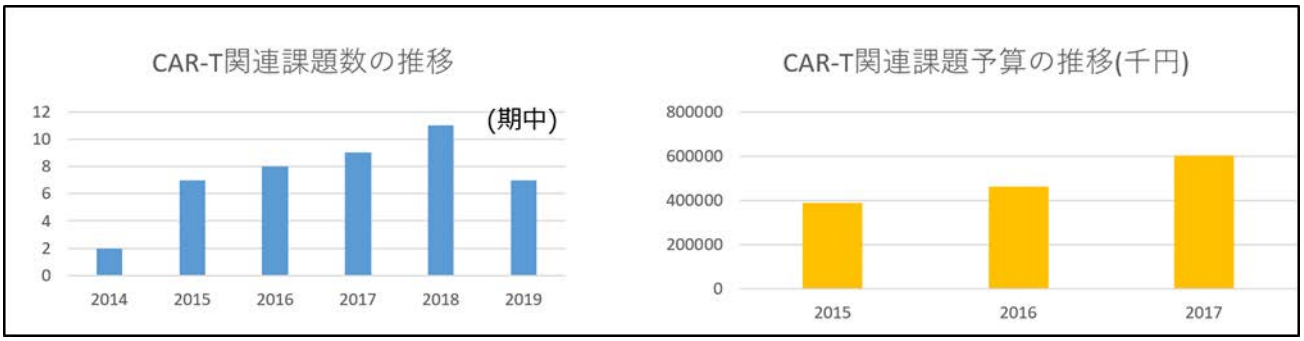
AMED 研究開発課題データベース[408]を用いて見出された「CAR-T」関連課題を表Ａ３－５に示す。現時点では課題数・予算額とも多くないが、徐々に増加傾向にあると言える（図Ａ３－３）。

表Ａ３－５　ＡＭＥＤにおける関連課題一覧

事業名	研究課題	研究者名	所属機関
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	がん認識抗体と遺伝子導入 T 細胞によるがん治療を目指した前臨床開発研究	玉田　耕治	山口大学大学院医学系研究科免疫学講座　教授
次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト)	「免疫機構をターゲットとした創薬」(次世代型遺伝子改変 T 細胞による新規がん免疫療法の開発)	玉田　耕治	山口大学大学院医学系研究科免疫学講座　教授
医療分野研究成果展開事業(その他)	固形がんに対する次世代型キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法の実臨床スケールでの細胞調製に関する開発研究	玉田　耕治	山口大学大学院医学系研究科免疫学講座　教授
次世代がん医療創生研究事業(ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト)	T 細胞レセプター疑似抗体及び GITR 細胞内ドメインを利用した革新的 CAR-T 細胞輸注療法の開発	玉田　耕治	山口大学大学院医学系研究科免疫学講座　教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	小児急性リンパ性白血病に対する非ウイルスベクターを用いたキメラ抗原受容体 T 細胞療法の開発	高橋　義行	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	小児急性リンパ性白血病に対する非ウイルスベクターを用いたキメラ抗原受容体 T 細胞療法の実用化	高橋　義行	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	T 細胞レセプター疑似抗体及び GITR 細胞内ドメインを利用した革新的 CAR-T 細胞輸注療法の開発	宮原　慶裕	三重大学大学院医学系研究科個別化がん免疫治療学　准教授
創薬支援推進事業(オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト)	成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する遺伝子改変細胞輸注療法	宮原　慶裕	三重大学大学院医学系研究科個別化がん免疫治療学　准教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	滑膜肉腫に対する新設計がんペプチドワクチンと遺伝子改変 T 細胞療法から成る複合的がん免疫療法の研究開発	影山　慎一	三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学　教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	難治性肉腫に対するワクチン併用 TCR 遺伝子改変 T 細胞輸注療法の多施設共同医師主導治験	影山　慎一	三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学　教授

[408] AMED 研究開発課題データベース(https://amedfind.amed.go.jp/amed/index.html：AMEDfind)

革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	同種移植後再発の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する次世代型レトロウイルスベクターによるT細胞レセプター遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法	池田　裕明	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
次世代がん医療創生研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	がん細胞の遺伝子変異を認識する腫瘍浸潤リンパ球の TCR レパトアと認識抗原解析に基づく効果予測法の確立と、同定 TCR による革新的な個別がん免疫療法の開発	池田　裕明	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業（オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト）	細胞内がん抗原を標的とする T 細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発	磯部　正治	富山大学大学院理工学研究部（工学）教授
再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発）	再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発/B 細胞性急性リンパ性白血病	峰野　純一	タカラバイオ株式会社　常務取締役／CDM センター長
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	iPS 細胞に由来するキメラ抗原受容体(CAR)発現再生 T 細胞の非臨床試験	金子　新	京都大学 iPS 細胞研究所　准教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	新規多発性骨髄腫特異的抗原を標的とした CAR-T 細胞療法の開発	保仙　直毅	大阪大学大学院医学系研究科癌幹細胞制御学寄附講座　准教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	CD116 陽性骨髄系腫瘍を標的とした非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体 T 細胞の非臨床試験	中沢　洋三	信州大学学術研究院医学系　研究科　教授
革新的がん医療実用化研究事業（ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト）	EPHB4 受容体陽性悪性軟部腫瘍を標的とした非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体 T 細胞療法の非臨床試験	柳生　茂希	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学　助教
クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業（オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト）	造血細胞移植レジストリを基盤とした、遺伝子改変 T 細胞療法データ収集・管理体制及び臨床研究プラットホームの構築	熱田　由子	一般社団法人日本造血細胞移植データセンター　センター長



図Ａ３－３　ＡＭＥＤにおける関連課題数および予算額の推移

付録４ 海外の細胞タイプごとの“細胞”モダリティ開発動向

「２－１【２】」で述べた通り、20 世紀末から細胞を臓器・組織障害部位などに投与することで治療効果を期待する研究が徐々に進められてきた。2000 年に入ると、様々な細胞種に対する理解の深化と新規治療モダリティへのニーズの高まりを背景に、臨床開発が増加した。特に 2010 年代以降、“細胞”モダリティは大きな展開を見せている。

本章では、“細胞”モダリティに関する基礎研究～臨床開発動向の歴史を、細胞タイプ（iPS 細胞、ES 細胞、造血幹細胞（HSC）、間葉系幹細胞（MSC）その他成体幹細胞：組織幹細胞など、免疫細胞の 6 種類に整理し、定量的な分析を実施した結果を示す。

（１）NIH の細胞タイプ毎の“細胞”モダリティ研究費の定量分析

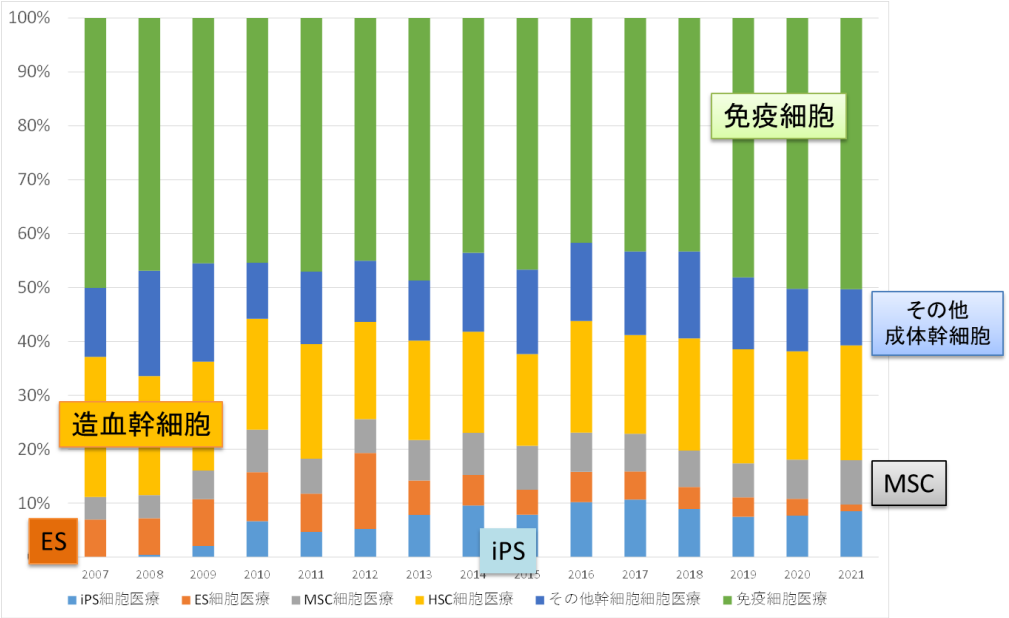
NIH Reporter データベースを用い、図Ａ４－１に示す検索式にて 2021 年 3 月 1 日にデータを取得した。キーワード検索であるため、無関係な研究テーマなどのノイズが多数含まれるが、まずは低精度ながら大きな傾向を掴むことが重要と考え、そのまま分析に用いた。

なお、1 課題ずつ目視で精査し、より精度の高い傾向分析を今後実施予定である。

	検索式	件数
iPS 細胞× 細胞医療	("Induced Pluripotent Stem Cell" or "Induced Pluripotent Stem Cells" or iPSC or iPSCs) and (transplant or transplantation or "cell therapy") and clinical not "drug screening"	1,095
ES 細胞× 細胞医療	("Embryonic Stem Cell" or "Embryonic Stem Cells" or ESC or ESCs) and (transplant or transplantation or "cell therapy") and clinical not "drug screening"	1,307
MSC × 細胞医療	("Mesenchymal Stem Cell" or "Mesenchymal Stem Cells" or MSC or MSCs) and (transplant or transplantation or "cell therapy") and clinical not "drug screening"	1,508
造血幹細胞× 細胞医療	("Hematopoietic Stem Cell" or "Hematopoietic stem cells" or HSC or HSCs) and (transplant or transplantation or "cell therapy") and clinical not "drug screening"	5,065
その他成体幹細胞× 細胞医療	("stem cell" or "stem cells") and (transplant or transplantation or "cell therapy") and clinical not "drug screening" not Induced not Pluripotent not iPSC not iPSCs not Embryonic not ESC not ESCs not Mesenchymal not MSC not MSCs not Hematopoietic not HSC not HSCs	3,014
免疫細胞× 細胞医療	("T cell" or "T cells" or "NK cell" or "NK cells" or "NKT cell" or "NKT cells" or Treg or "regulatory T" or CAR-T or "CAR T" or "Chimeric antigen receptor" or CAR-NK or "CAR NK" or CAR-NKT or TCR-T or "TCR T" or "immune cell" or "immune cells") and (transplant or transplantation or "cell therapy") and clinical not "drug screening"	11,398

図Ａ４－１　NIH Reporter 検索式

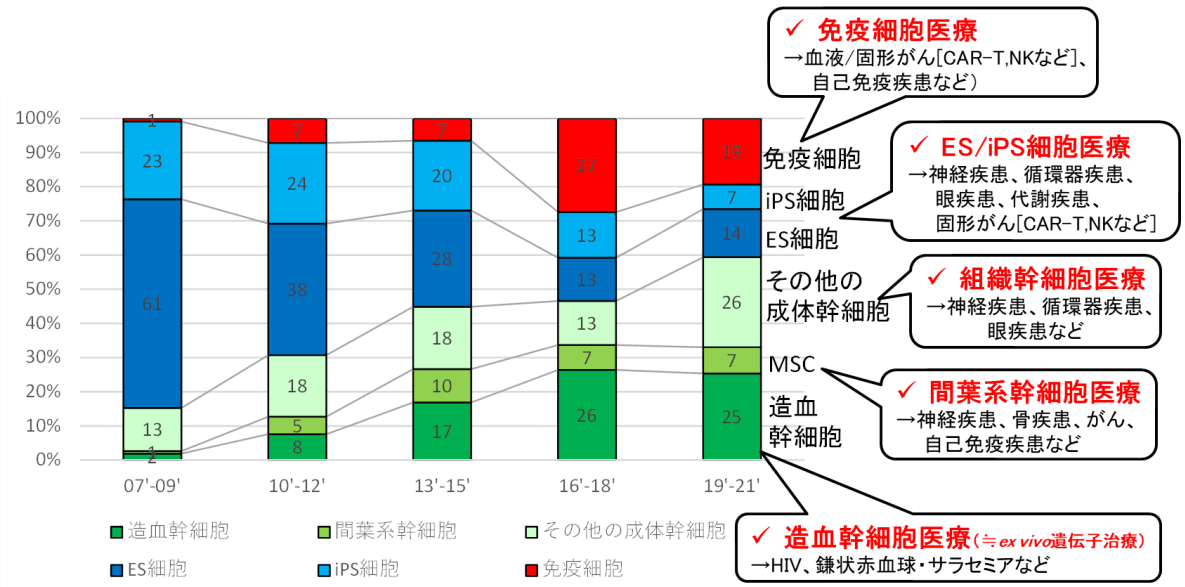
2007 年～2021 年の細胞タイプごとの“細胞”モダリティ開発予算の内訳を図Ａ４－２に示す。免疫細胞が全体の約 5 割を維持し、次いで造血幹細胞が約 2 割、MSC が徐々に増加して現在は 1 割程度、多能性幹細胞（ES/iPS）は 1 割程度を維持しつつ内訳を見ると ES が徐々に規模縮小し iPS 細胞が存在感を増している。なお、全体の約 5 割にあたる免疫細胞の内容を大まかに見ると、非改変免疫細胞から、CAR-T 等の『デザイナー細胞』的な方向性へシフトが見られた。



図Ａ４－２　NIH：“細胞”モダリティ研究の細胞タイプ毎の予算推移内訳（2007 年～2021 年）

（２）CIRM の細胞タイプ毎の“細胞”モダリティ研究費の定量分析

CIRM については、「付録２」でも述べたとおり、全採択課題を１課題レベルで精査したため、本項で示す細胞タイプ毎のデータも精度は高いと言える。図Ａ４－３に、細胞タイプ毎の“細胞”モダリティ研究の予算推移の内訳を示す。CIRM 発足当初は ES 細胞と iPS 細胞に８割以上の予算が投入されていたが、徐々に存在感が低下し、造血幹細胞、その他成体幹細胞（神経幹細胞など）が徐々に増加している。また、直近５年間で、免疫細胞（CAR-T など）が急激に増加している。



図Ａ４－３　CIRM：“細胞”モダリティ研究の細胞タイプ毎の予算推移内訳（2007 年～2021 年）

（３）「ClinicalTrials.gov」（前臨床・臨床試験データベース）の細胞タイプ毎の登録件数分析

約 37 万件の臨床試験（臨床研究）が登録されている、世界最大の臨床試験データベースである「ClinicalTrials.gov」を用い、様々な細胞種における臨床試験（臨床研究）データを収集した。まず、図Ａ４－４左側に示すキーワード検索を 2021 年 3 月 17 日に実施したところ、約 14,000 件のデータをダウンロードすることができた。しかし、それらの具体的な開発内容を調べたところ、“細胞”モダリティ開発とはおよそ無関係なデータが散見された。それらをキーワード検索式の工夫で除外することが困難であったため、より正確な分析を実施するため、1 件ずつ目視で内容を確認し、“細胞”モダリティの臨床開発のみを抽出した結果を図Ａ４－４右側に示す。

1 件ずつ目視で精査する際、次の抽出ルールを設定し選別作業を行なった。

【必須条件】細胞（或いはウイルス・細菌）をヒトに投与し治療を行なう臨床研究を抽出。

【追加】ヒト投与を前提とした臨床用細胞調整、投与に向けた予備的検討などの研究も含む。

【追加】“細胞”モダリティと他のモダリティ（低分子医薬、抗体医薬など）を両方使用することで、有効性向上や副作用・合併症制御を目指すも臨床研究も含む。

【除外】“細胞”モダリティと、理学療法／リハビリ療法／運動・食事療法を併用による有効性・安全性および QOL 向上を目指す臨床研究は除外。

【除外】“細胞”モダリティの長期フォローアップ評価、アンケート調査は除外。

Clinicaltrials.govで
2021年3月17日検索実施
（全期間の登録データを対象）

	検索式	件数
①iPS細胞	"Induced Pluripotent Stem Cell" OR iPSC	113
②ES細胞	"Embryonic Stem Cell" OR ESC	413
③体性幹細胞	"Somatic stem cell"	104
④間葉系幹細胞	"Mesenchymal Stem Cell" OR "mesenchymal stromal cell" OR MSC	10,623
⑤造血幹細胞	"Hematopoietic Stem Cell" OR HSC	5,528
⑥前駆細胞（①～⑤除く）	"Progenitor Cell" NOT "Mesenchymal Stem Cell" NOT MSC NOT "Hematopoietic Stem Cell" NOT "Somatic stem cell" NOT HSC NOT "Embryonic Stem Cell" NOT ESC NOT "Induced Pluripotent Stem Cell" NOT iPSC	3,661
⑦その他の幹細胞（①～⑥除く）	"Stem Cell" NOT "Progenitor Cell" NOT "Mesenchymal Stem Cell" NOT MSC NOT "Hematopoietic Stem Cell" NOT "Somatic stem cell" NOT HSC NOT "Embryonic Stem Cell" NOT ESC NOT "Induced Pluripotent Stem Cell" NOT iPSC	0
⑨CAR-T	"CAR T" OR "Chimeric antigen receptor" OR CAR	2,142
⑩TCR-T	TCR-T OR "T cell receptor" OR TCR	594
⑪NK / NKT	"Natural Killer" OR NKT OR NK	1,898
⑫Treg	"Treg" OR "Regulatory T cell" OR "T-regulatory cell"	1,079
⑬養子免疫療法(CAR-T,TCR-T除く)	"Adoptive Immunotherapy" NOT "CAR T" NOT "Chimeric antigen receptor" NOT CAR NOT TCR-T OR "T cell receptor" NOT TCR	185
⑭遺伝子治療	"gene therapy" OR "gene modify" OR "gene modified" OR "gene transfer"	1,077
⑮遺伝子導入法(AAV/レンチ/レトロ/センダイ/エピソーマル/リポソーム/ミセル/エレクトロポレーション)	AAV OR "adeno associated virus" OR lentiviral OR retroviral OR sendai OR Episomal OR transposon OR plasmid OR liposome OR micell OR electroporation	10,410
⑰腫瘍ウイルス	oncolytic virus	119
⑯遺伝子改変	"genetically engineered" OR "genetically modified"	516
合計		38,462

幅広いキーワード設定を行うことで、
まずは網羅的に臨床研究情報を
ダウンロードした（38,462件）

1件ずつ
目視で選別
→5,379件

細胞などの移植治療
に関する細胞種別件数

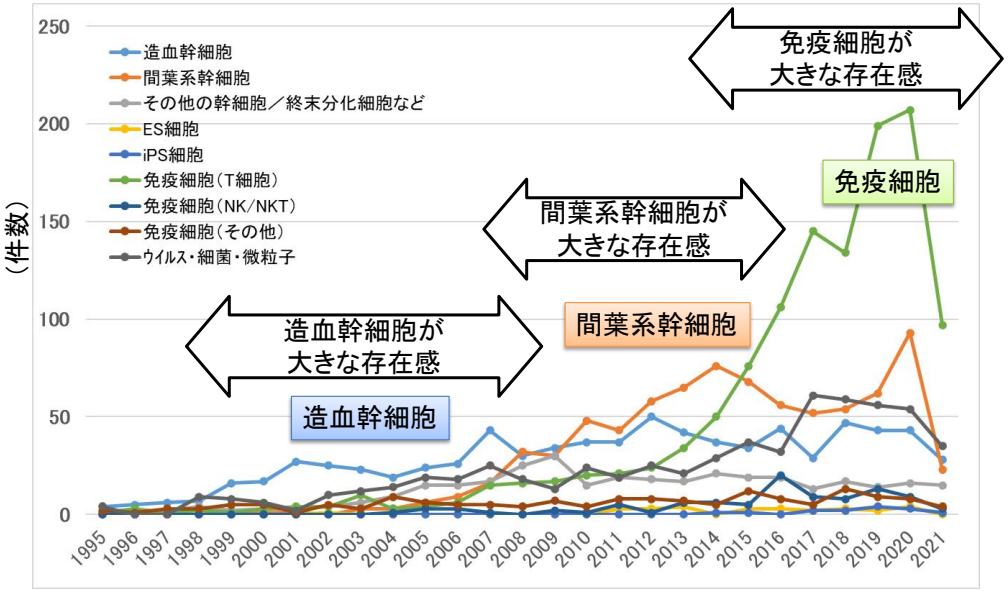
細胞種		件数
幹細胞	iPS細胞	10
	ES細胞	27
	間葉系幹細胞（MSC）	826
	造血幹細胞（HSC）	775
	その他幹細胞	359
免疫細胞	T細胞	1,202
	NK／NKT	96
	その他免疫細胞	151
ウイルス／非ウイルス（遺伝子治療）	ベクター(AAV,レンチ,レトロ,判別不明,その他)	1,715
	腫瘍溶解ウイルス	218
	合計	5,379

注）上表の件数は以下を含む
★低分子・抗体医薬等との併用療法
注）ただし、以下は除外した
★理学療法や食事・運動との併用療法
★長期フォローアップ調査、アンケート

図Ａ４－４　ClinicalTrials.gov 検索式と目視での精査結果

図Ａ４－４に示す、精査後の細胞タイプ毎の件数について、図Ａ４－５に推移を示す。“細胞”モダリティの前臨床～臨床試験は 20 世紀末から少しずつ進められてきたが、2000 年代に造血幹細胞（HSC）、2010 年代前後からは間葉系幹細胞（MSC）ベースの細胞医療が存在感を増してい

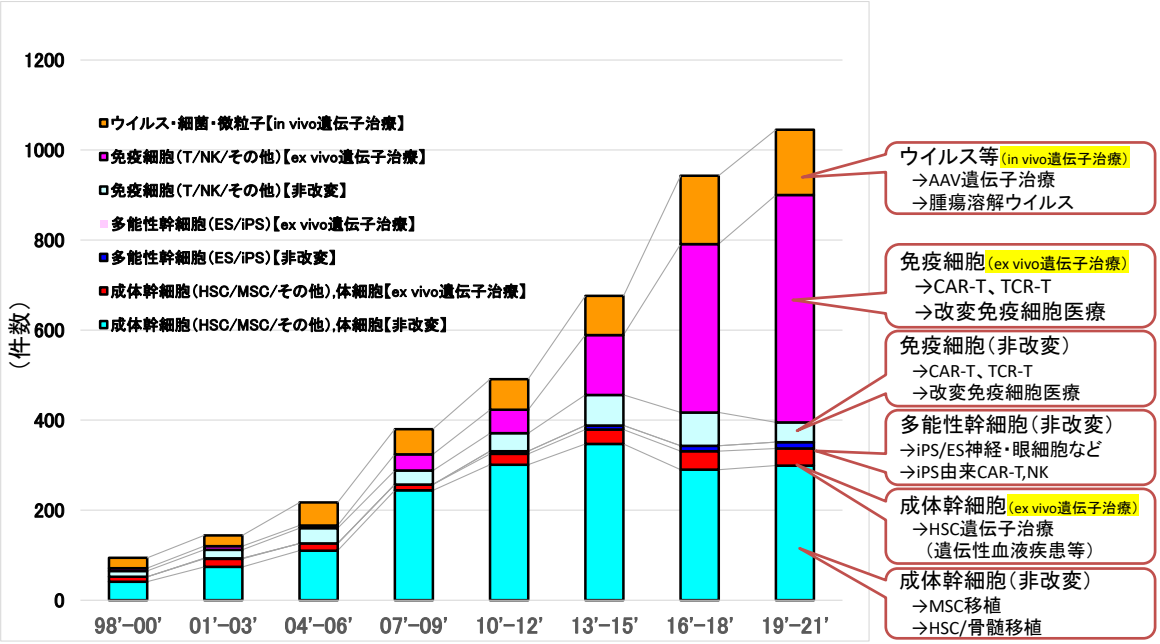
る。2010 年代中盤以降は、免疫細胞（CAR-T など）の件数が急増し、非常に大きな存在感を示している。



注）2021年3月時点

図Ａ４－５　ClinicalTrials.gov：“細胞”モダリティの前臨床～臨床試験の細胞タイプ毎の件数推移（1995～2021）

図Ａ４－５に示した各細胞種（ウイルス等も含む）について、遺伝子治療（遺伝子改変）の有無に着目し整理した結果を図Ａ４－６に示す。直近 5 年間の“細胞”モダリティの件数の大幅な増加の背景には、免疫細胞ベースの ex vivo 遺伝子治療の急増がある。その内訳について本項では示さないが、主に CAR-T の様々な改良研究が最も多く、次いで TCR-T や改変 NK/NKT ほか様々な改変免疫細胞の研究開発が見られた。他にも、増加傾向にある成体幹細胞ベースの ex vivo 遺伝子治療としては、遺伝性血液疾患に対する正常遺伝子挿入／遺伝子修正が多く、中でも CRISPR の臨床応用が次々と開始されていた。AAV 遺伝子治療についても、同様に増加傾向が見られた。



図Ａ４－６　ClinicalTrials.gov：“細胞”モダリティの前臨床～臨床試験の細胞種別＆遺伝子治療の有無に着目した件数推移（1998-2021）

付録５　世界の CAR-T、TCR-T 臨床開発動向の詳細分析

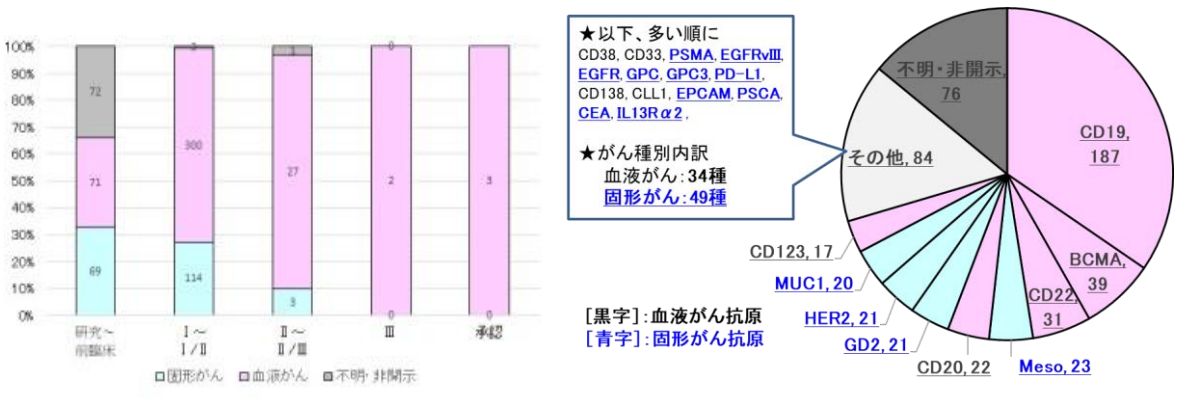
『デザイナー細胞』としての最初の成功事例が CAR-T 細胞療法であり、世界の臨床開発動向を見ると、CAR-T に次ぐ規模で TCR-T 細胞療法の臨床試験が進行している。これから『デザイナー細胞』の研究開発を進めていく上で、CAR-T や TCR-T の臨床開発内容から学ぶべき点を見いだすため、詳細な分析を実施した。

（１）調査方法

CAR-T や TCR-T について、臨床試験データベース（ClinicalTrials.gov）、製薬企業やベンチャーのホームページ情報、論文情報などの公開情報を収集した。2020 年 7 月時点で、CAR-T は 550 件以上、TCR-T は 120 件以上の前臨床～臨床試験～上市事例を確認・収集した。本項では、それらを 1 件ずつ目視で精査した上で分析した結果の概観を示す。

（２）分析結果（図Ａ５－１、Ａ５－２、Ａ５－３）

CAR-T では、血液がんを対象とした開発事例が多く、CD19、BCMA、CD22 など、いくつかの血液がん関連抗原を標的として、数多くの臨床開発が進められている（図Ａ５－１）。なお、標的抗原が同じであっても、個々の開発事例を紐解くと様々な工夫（on/off スイッチ、治療用分子産生・分泌ほか）が見られる。研究段階～早期フェーズの段階であるが、様々な固形がん関連抗原を標的とした CAR-T の開発が見られた。



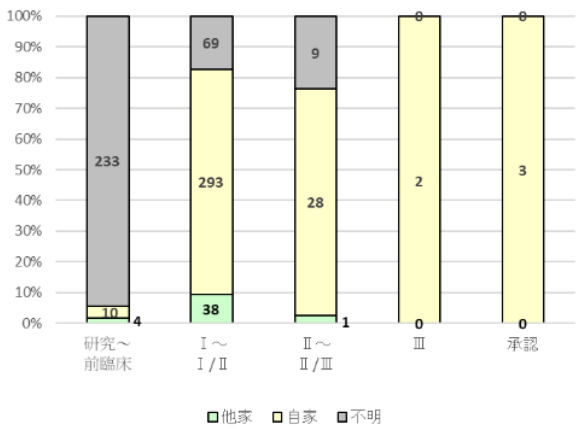
図Ａ５－１　ＣＡＲ－Ｔ臨床開発動向（前臨床～上市段階）
左図：開発フェーズ毎の対象疾患の割合
右図：標的抗原の割合

TCR-T では、臨床試験のフェーズⅡ/Ⅲ以降の事例が見られず、開発中の事例は固形がんを対象とするものが多い。標的抗原としては NY-ESO-1 が最も多く、ほか様々な固形がん関連抗原に対して試行錯誤が進められている（図Ａ５－２）。

図Ａ５－２　ＴＣＲ-Ｔ臨床開発動向（前臨床～上市段階）

左図：開発フェーズ毎の対象疾患の割合
右図：標的抗原の割合

CAR-T や TCR-T の移植方法として、上市済みの CAR-T 製品を含め、自家移植のものが大勢を占めるが、早期フェーズでは他家移植へ挑戦する事例も一定数見られる（図Ａ５－３）。



図Ａ５－３　自家／他家移植の割合と研究開発フェーズ

（CAR-T と TCR-T の合計）

付録６　国内外の疾患動向の現状と将来予測（患者数／死亡者数／市場規模）、再生・細胞医療・遺伝子治療（『デザイナー細胞』含む）の位置付け

国内外の主な疾患の疫学およびモダリティ開発・上市の現状把握と将来予測を行うことで、今後わが国が取り組むべき重要疾患およびモダリティ（『デザイナー細胞』を含む）の議論を進める上で意義深いと考えられた。本章では、それらのプレ調査の結果を示す。本格的な調査結果は、2022 年度上期に刊行予定の報告書「次世代モダリティ調査（仮称）」において公表予定である。

（１）調査対象疾患

2018 年に公開された ICD-11（国際疾病分類第 11 改訂版）では、数千もの詳細な疾病分類がなされている。それら１つ１つを見ると、患者数および死亡者数の規模、予防・診断・治療モダリティの成熟段階（研究段階～医療提供）、市場規模など、それぞれ状況は大きく異なる。数千もの疾病分類の全て調査対象とすることは現実的でないが、可能な限り網羅的に把握し分析することで、今後わが国が取り組むべき重要疾患およびモダリティの抽出につながると考えられた。

今回の調査では、次の①～⑤のうち、いずれか１つ以上を満たす疾患を選定し、調査対象疾患として図Ａ５－１に示す 128 疾患（大分類：17 疾患、中分類：128 疾患）を選定した。

① 患者数が多く、予防・治療が必要と考えられている疾患（生活習慣病全般、感染症など）
② 死亡者数が多い疾患（がん、循環器疾患など）
③ 将来、患者数や死亡者数の急増が予測される疾患（代謝疾患、筋骨格疾患、がんなど）
④ 市場規模の大きな疾患（がん、代謝疾患、循環器疾患など）
⑤ 基礎研究～臨床開発が活発な疾患（上記①～④に加え、希少疾患、遺伝性疾患なども含む）

補足すると、わが国の「指定難病」のうち、患者数が特に多い指定難病、患者数は少ないが研究開発が活発な指定難病、合計 10 疾患程度を調査対象とした。また、モダリティ開発と根本的に距離があるもの（交通事故死、転落死、自然災害死、紛争・テロなど）は、上記①～③を満たしても除外した。

なお、調査対象疾患の選定における情報ソースは次の８種類（いずれも公開資料）であり、これら全てを参考としつつ、本戦略プロポーザル検討チーム内で議論を重ね、選定した。

＜情報ソース＞

１）WHO の疾患統計、２）厚労省の統計情報、３）総務省の統計情報、３）ICD-11、４）GBD 関連文献、５）モダリティ開発関連文献、６）診療ガイドライン、７）HS 財団資料、８）その他：プレス発表、記事など

大分類	中分類
循環器疾患	高血圧症
	心疾患
	≫虚血性心疾患
	≫特発性拡張型心筋症
	≫重症心不全（移植相当）
	脳血管疾患
神経疾患	認知症
	≫アルツハイマー病
	≫レビー小体型認知症
	≫脳血管性認知症
	≫若年性認知症
	パーキンソン病
	糖尿病神経障害
	てんかん
精神疾患	統合失調症
	発達傷害
	≫自閉症
	≫ADHD
	うつ病
呼吸器疾患	気管支喘息
	慢性閉塞性肺疾患（COPD）
	間質性肺疾患
	≫特発性肺線維症
	≫じん肺
泌尿器疾患	急性腎不全（AKI）
	慢性腎臓病（CKD）：ﾊｲﾘｽｸ
	≫糖尿病腎症
	IgA腎症
消化器疾患	肝炎・肝硬変
	≫B型肝炎
	≫C型肝炎
	≫アルコール性脂肪肝炎
	≫NAFLD
	≫NASH
	≫劇症肝炎（急性肝不全）
	炎症性腸疾患
	≫潰瘍性大腸炎
	≫クローン病
筋骨格疾患	骨粗鬆症
	関節症（変形関節症など）
	≫人工関節（膝・股間）
	筋ジストロフィー
	サルコペニア

大分類	中分類
がん	全がん
	≫悪性リンパ腫
	≫ホジキンリンパ腫
	≫非ホジキンリンパ腫
	≫白血病
	≫多発性骨髄腫
	≫乳がん
	≫肺がん
	≫大腸がん
	≫前立腺がん
	≫胃がん
	≫食道がん
	≫肝臓がん
	≫肝臓がん（B型肝炎）
	≫肝臓がん（C型肝炎）
	≫肝臓がん（ｱﾙｺｰﾙ）
	≫肝臓がん（NASH）
	≫肝臓がん（その他）
	≫子宮頸がん
	≫子宮体がん
	≫膀胱がん
	≫膵臓がん
	≫腎臓がん
	≫頭頸部がん
	≫甲状腺がん
	≫口腔がん
	≫喉頭がん
	≫中咽頭がん
	≫下咽頭がん
	≫鼻咽腔がん
	≫唾液腺がん
	≫メラノーマ
	≫卵巣がん
	≫中枢神経系腫瘍
	≫胆嚢がん
	≫精巣がん
	悪液質
自己免疫疾患	多発性硬化症
	筋萎縮性側索硬化症（ALS）
	関節リウマチ
	全身性エリテマトーデス
歯口腔疾患	歯周病・歯肉炎

大分類	中分類
感覚器疾患	眼科疾患
	≫緑内障
	≫網膜疾患
	≫加齢黄斑変性
	≫網膜色素変性症
	≫網膜黄斑ｼﾞｽﾄﾛﾌｨｰ
	≫糖尿病網膜症
	≫ドライアイ
	難聴（聴覚障碍者）
皮膚疾患	アトピー性皮膚炎
	乾癬
代謝疾患	糖尿病
	≫1型糖尿病
	≫2型糖尿病
	≫糖尿病網膜症（再掲）
	≫糖尿病神経障害（再掲）
	≫糖尿病腎症（再掲）
	肥満症
	脂質異常症
	痛風
遺伝子疾患	血友病
	ヘモグロビン異常症
	≫サラセミア
	≫鎌状赤血球症
	ライソゾーム病（ﾌｧﾌﾞﾘｰ病等）
	嚢胞性線維症
	脊髄性筋萎縮症
感染症（COVID-19除く）	HIV／エイズ
	下気道感染症
	≫インフルエンザ
	≫ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ（入院相当）
	デング熱
	麻疹
	髄膜炎
	下痢性感染症
	結核感染症
	多剤耐性菌感染症
	マラリア
その他	慢性疼痛
	睡眠障害
	片頭痛
	過活動膀胱
	物質使用障害（ｵﾋﾟｵｲﾄﾞ、薬物）

図Ａ６－１　調査対象疾患

（２）国内外の患者数の現状（2019 年）

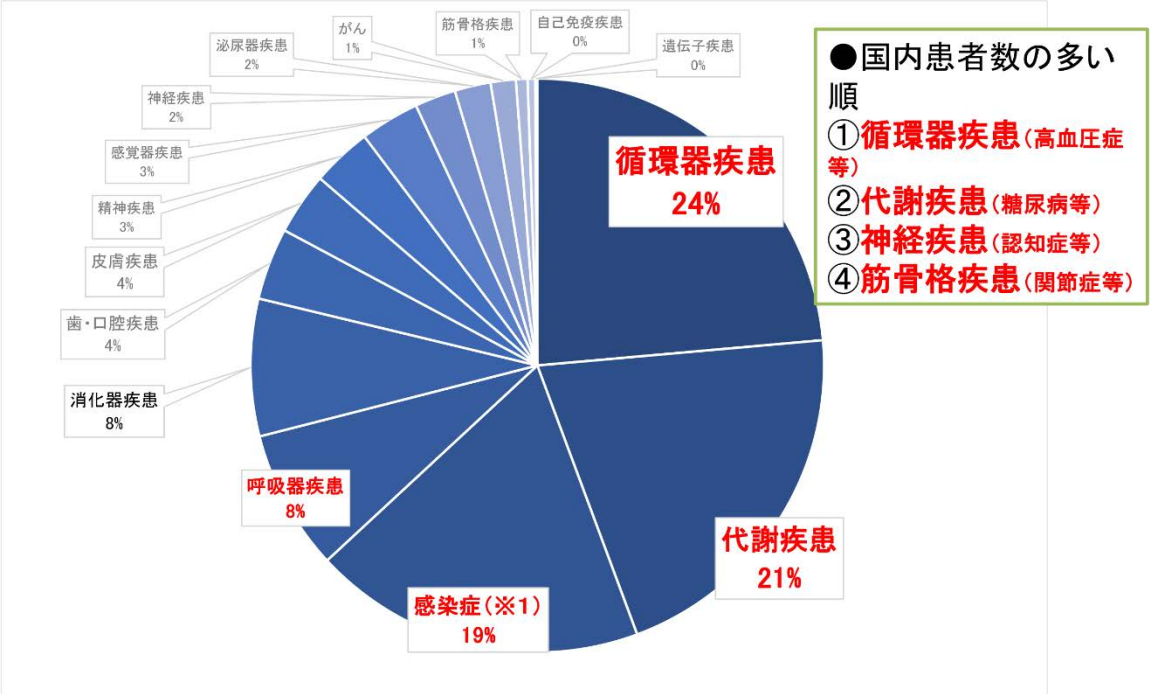
図Ａ６－１に示した全 128 疾患について、大分類（17 疾患）毎に国内外の患者数を整理した。

国内患者数（図Ａ６－２）は、多い順に循環器疾患（高血圧症等）＞代謝疾患（糖尿病等）、神経疾患（認知症等）＞筋骨格疾患（関節症等）であり、循環器・代謝疾患・神経疾患の 3 疾患で全体の約 50%を占めている。

世界の患者数（図Ａ６－３）は、多い順に循環器疾患（高血圧症等）＞代謝疾患（糖尿病等）＞感染症（気道・下痢感染等）＞呼吸器疾患（喘息等）であり、感染症（COVID-19 除く）と呼吸器疾患が上位に入っている点が、国内の患者数動向との大きな違いである。

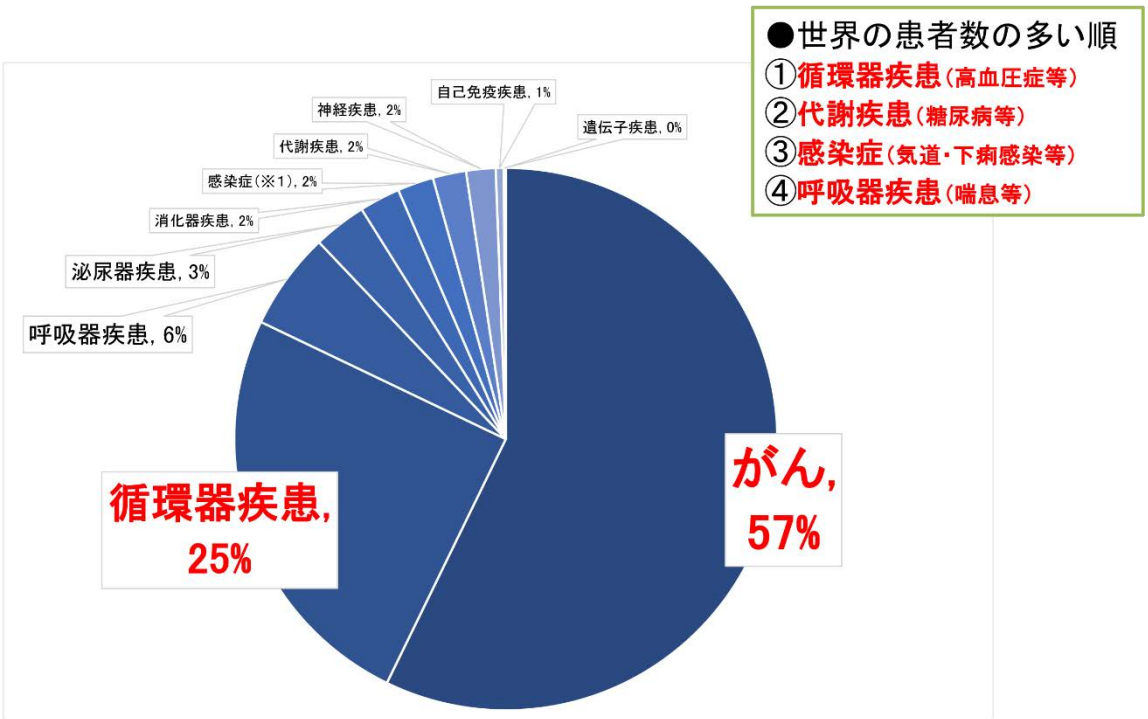
なお、患者数データを各種統計・文献情報より収集する際、疾患によっては低リスク群も含めた膨大な人数（数億～数十億人）を患者数とするデータも散見されたが、今回の調査において低リスク群は計上せず、高リスク群（何年も放置すると、著しい QOL の低下や重篤な疾患・合併症・発作などに高い確率でつながりうる群）および既に発症した患者群を患者数としてカウントした。また、国内あるいは海外でデータが存在しない場合、各疾患における人種差の有無を考慮した上で、いずれかのデータをもとに推計値を算出した。

患者数調査における情報ソースは、１）WHO の疾患統計、２）厚労省の疾患統計、３）国連の人口統計、４）総務省の人口統計、５）有病率等の疫学関連論文、である。



WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成

図Ａ６－２　国内の患者数の現状（2019 年）



WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成

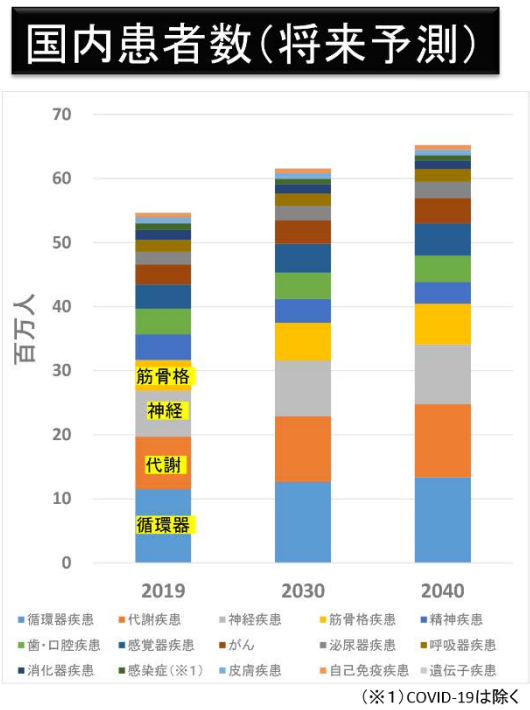
図Ａ６－３　世界の患者数の現状（2019 年）

（３）国内外の患者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

図Ａ６－１に示した全 128 疾患について患者数の将来予測を実施し、大分類（17 疾患）毎に整理した。なお、2030 年／2040 年の患者数は、過去の患者数・有病率の変遷（2000 年～2019 年）、および将来人口予測データなどを踏まえた上で分析し、将来予測値を算出した。

国内患者数（図Ａ６－４）は、2019 年～2040 年のすべてにおいて、循環器疾患、代謝疾患、神経疾患の 3 疾患群が全体患者数の半数近くであり続けるとも予想される。国内患者数の合計は 2019 年～2040 年にかけて約 19%増加すると予想され、増加率の高い疾患は代謝疾患＞感覚器疾患＞筋骨格疾患＞神経疾患＞がん＞泌尿器疾患の順であり、老化関連疾患が目立った。減少率の高い疾患は感染症（COVID-19 除く）＞精神疾患＞遺伝子疾患の順であり、感染症（COVID-19 除く）対策による患者数の更なる抑制、精神疾患と遺伝子疾患については少子化の影響が大きいと考えられる。ただし、感染症については COVID-19 のような新興感染症が将来再び登場することで患者数が予測値よりも大幅に増加する可能性がある。

世界の患者数（図Ａ６－５）は、2019 年～2040 年のすべてにおいて、循環器疾患、代謝疾患、感染症（COVID-19 除く）の 3 疾患群が全体患者数の半数近くであり続けるとも予想される。世界の患者数の合計人数は、2019 年～2040 年にかけて約 34%増加すると予想され、増加率の高い疾患はがん＞筋骨格疾患＞感覚器疾患＞神経疾患＞循環器疾患となり、国内と同様に世界でも老化関連疾患の増加傾向が目立った。減少率の高い疾患は消化器疾患＞感染症（COVID-19 除く）の順であり、消化器疾患についてはウイルス性肝炎の制御、感染症（COVID-19）対策の着実な進展の影響が大きいと考えられる。



●2019→2040で患者数合計は**約19%増加**
●2040年も**循環器、代謝、神経**が**大きな存在感**
●2019→2040の増加率は、大きい順に
代謝、感覚器、筋骨格、神経、がん、泌尿器

表．患者数ランキング、2019年比の増加率

順位	2019年 疾患名	2019年比		2030年 疾患名	2019年比		2040年 疾患名	2019年比
1	循環器疾患	100	→	循環器疾患	110	→	循環器疾患	117
2	代謝疾患	100	→	代謝疾患	124	→	代謝疾患	138
3	神経疾患	100	→	神経疾患	122	→	神経疾患	130
4	筋骨格疾患	100	→	筋骨格疾患	124	→	筋骨格疾患	133
5	精神疾患	100	↗	感覚器疾患	119	→	感覚器疾患	134
6	歯・口腔疾患	100	→	歯・口腔疾患	104	→	歯・口腔疾患	104
7	感覚器疾患	100	↘	精神疾患	91	↗	がん	127
8	がん	100	→	がん	117	↘	精神疾患	83
9	泌尿器疾患	100	→	泌尿器疾患	113	→	泌尿器疾患	127
10	呼吸器疾患	100	→	呼吸器疾患	104	→	呼吸器疾患	106
11	消化器疾患	100	→	消化器疾患	95	→	消化器疾患	88
12	感染症（※1）	100	↗	皮膚疾患	94	→	皮膚疾患	88
13	皮膚疾患	100	↘	感染症（※1）	79	→	感染症（※1）	78
14	自己免疫疾患	100	→	自己免疫疾患	107	→	自己免疫疾患	109
15	遺伝子疾患	100	→	遺伝子疾患	93	→	遺伝子疾患	84

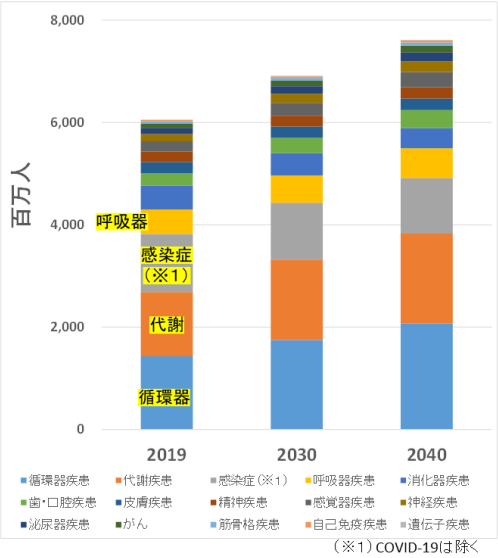
（※1）COVID-19は除く

WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成。**2030-2040年の患者数(予測)**は、今後のモダリティ開発および保健医療システム次第で、上図表よりも**大きく減少する可能性がある。**

図Ａ６－４　国内患者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

世界の患者数（将来予測）

●2019→2040で患者数合計は約34%増加
●2040年も循環器、代謝、感染症が大きな存在感
●消化器が徐々に縮小（ウイルス性肝炎など）
●2019→2040の増加率は、大きい順に
　がん、筋骨格、感覚器、神経、循環器



表．患者数ランキング、2019年比の増加率

順位	2019年 疾患名	2019年比		2030年 疾患名	2019年比		2040年 疾患名	2019年比
1	循環器疾患	100	→	循環器疾患	122	→	循環器疾患	145
2	代謝疾患	100	→	代謝疾患	125	→	代謝疾患	140
3	感染症（※1）	100	→	感染症（※1）	98	→	感染症（※1）	95
4	呼吸器疾患	100	→	呼吸器疾患	111	→	呼吸器疾患	122
5	消化器疾患	100	→	消化器疾患	93	→	消化器疾患	83
6	歯・口腔疾患	100	→	歯・口腔疾患	122	→	歯・口腔疾患	145
7	皮膚疾患	100	↗	感覚器疾患	124	→	感覚器疾患	147
8	精神疾患	100	↘	皮膚疾患	104	→	皮膚疾患	106
9	感覚器疾患	100	↘	精神疾患	105	→	精神疾患	108
10	神経疾患	100	→	神経疾患	125	→	神経疾患	146
11	泌尿器疾患	100	→	泌尿器疾患	122	→	泌尿器疾患	144
12	がん	100	→	がん	129	→	がん	157
13	筋骨格疾患	100	→	筋骨格疾患	128	→	筋骨格疾患	155
14	自己免疫疾患	100	→	自己免疫疾患	123	→	自己免疫疾患	145
15	遺伝子疾患	100	→	遺伝子疾患	105	→	遺伝子疾患	110

（※1）COVID-19は除く

WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成。2030-2040年の患者数(予測)は、今後のモダリティ開発および保健医療システム次第で、上図表よりも大きく減少する可能性がある。

図Ａ６－５　世界の患者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

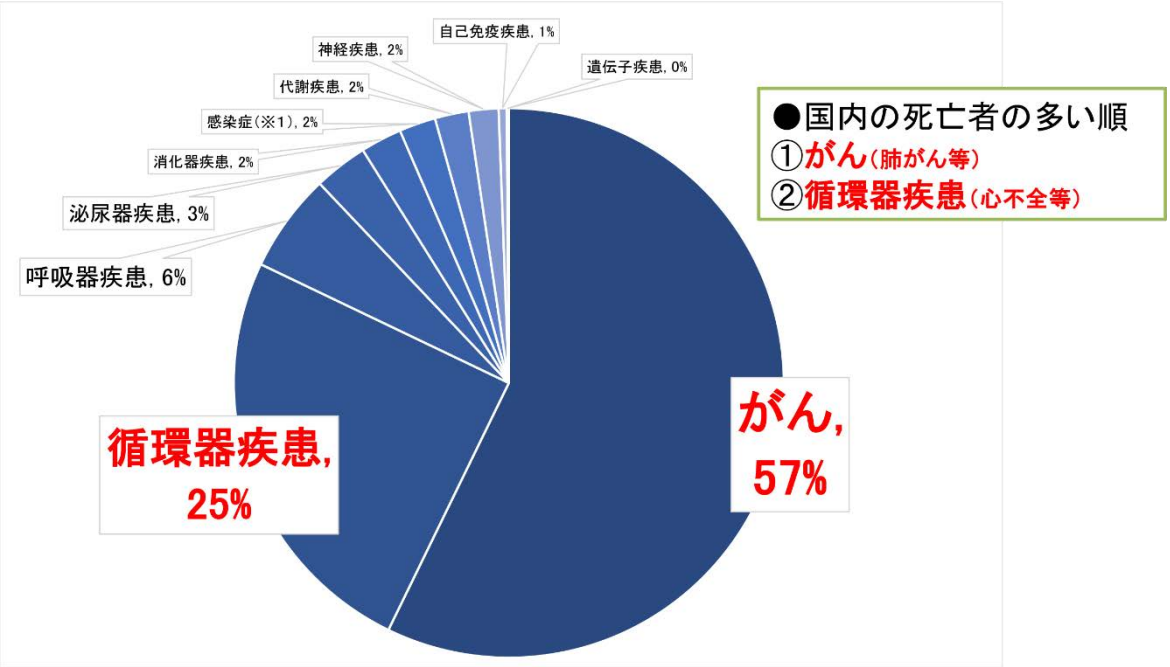
（４）国内外の死亡者数の現状（2019 年）

図Ａ６－１に示した全 128 疾患について、大分類（17 疾患）毎に国内外の患者数を整理した。

国内死亡者数（図Ａ６－６）は、多い順にがん＞循環器疾患＞呼吸器疾患であり、これら 3 疾患で全体の 88%を占める（なお、日本人の死因の上位にある「老衰」は、今回の調査では対象疾患として直接的に扱っていない）。

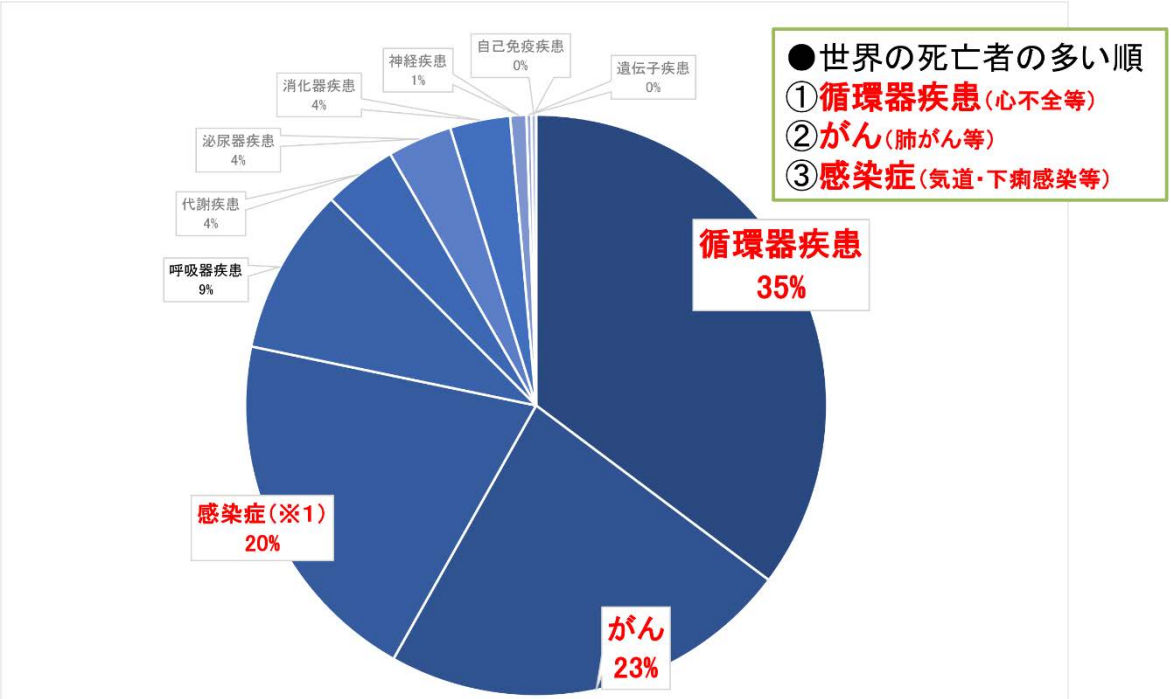
世界の死亡者数（図Ａ６－７）は、多い順に循環器疾患＞代謝疾患＞感染症であり、これら 3 疾患で全体の 78%を占める。世界規模で見ると、医療システムの整備が十分に進んでいない国・地域も多く存在するため、医薬品などを適切に使用することである程度の疾病管理が可能となった循環器、代謝疾患、感染症などで死亡することが多いものと考えられる。

死亡者数調査における情報ソースは、１）WHO の疾患統計、２）厚労省の疾患統計、３）国連の人口統計、４）総務省の人口統計、である。



WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成

図Ａ６－６　国内の死亡者数の現状（2019 年）



WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成

（※１）COVID-19は除く

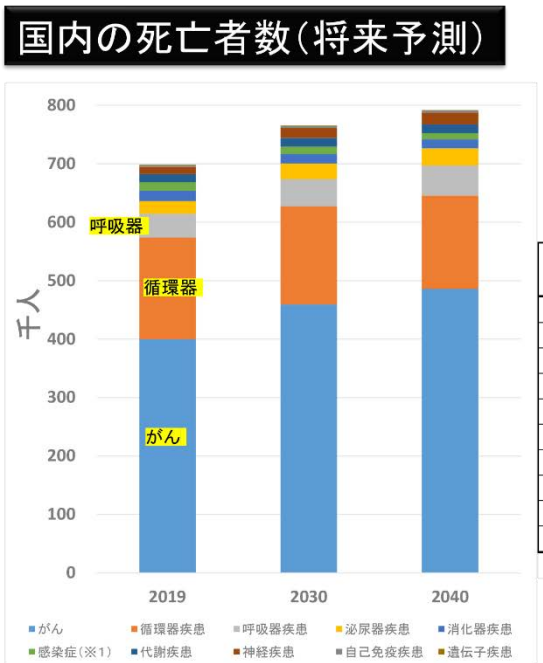
図Ａ６－７　世界の死亡者数の現状（2019 年）

（５）国内外の患者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

図Ａ６－１に示した全 128 疾患について死亡者数の将来予測を実施し、大分類（17 疾患）毎に整理した。なお、2030 年／2040 年の死亡者数は、過去の死亡者数の変遷（2000 年～2019 年）、将来人口予測データ、および現時点の最新の臨床開発動向などを踏まえた上で分析し、将来予測値を算出した。なお、今後も様々な診断・治療モダリティ開発が 128 疾患全てに対して進められると考えられ、2030 年／2040 年時点で画期的な治療法が確立し死亡者数が激減する疾患もありうるが、それらを本項の将来予測に適切に含めることは困難であるため、考慮していない。

国内の死亡者数（図Ａ６－８）は、2019 年～2040 年のすべてにおいて、がんと循環器疾患が全体の約 8 割を占め続けると予想される。国内の死亡者数の合計は、2019 年～2040 年にかけて約 13%増加すると予想され、増加率の高い疾患は神経疾患＞泌尿器疾患＞呼吸器疾患＞がんの順であり、老化関連疾患が目立った。減少率の高い遺伝子疾患については、少子化による患者数の減少の影響が大きく、また近年次々と画期的な製品が登場している遺伝子治療が今後大きく発展することで、今回の予測値を上回る減少率となる可能性もある。

世界の死亡者数（図Ａ６－９）は、2019 年は、循環器疾患とがんと感染症（COVID-19 除く）が全体の 8 割を占め、2040 年には循環器とがんが全体の約 7 割を占める。2019 年～2040 年にかけて、感染症（COVID-19 除く）による死亡者数は大きく減少する。世界の死亡者数の合計は、2019 年～2040 年にかけて約 8%増加すると予想され、増加率の高い疾患は代謝疾患>泌尿器疾患＞自己免疫疾患＞神経疾患＞がん、であった。減少率の高い疾患は感染症（COVID-19 除く）＞遺伝子疾患の順であり、感染症（COVID-19 除く）対策の着実な進展、世界的な少子化傾向の影響が大きい。



（※1）COVID-19は除く

●2019→2040で死亡者数合計は**約13%増加**
●2040年も**がん、循環器**が**大きな存在感**
●2019→2040の**増加率**は、大きい順に
神経、泌尿器、呼吸器、がん

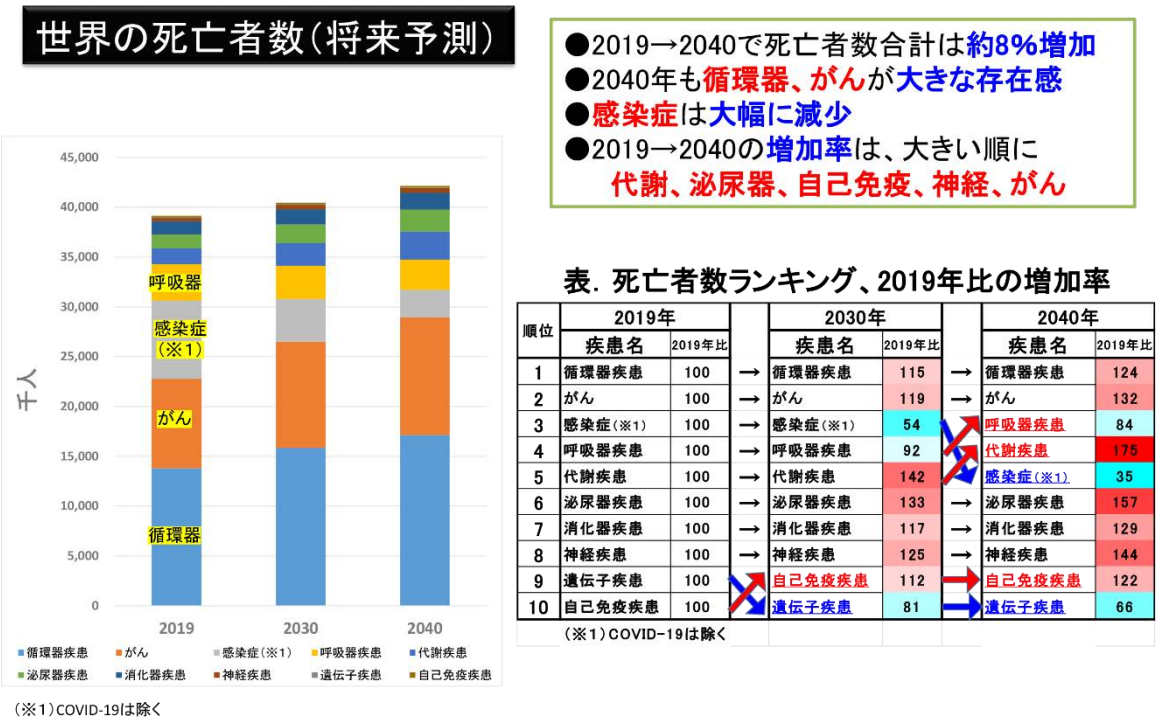
表. 死亡者数ランキング、2019年比の増加率

順位	2019年 疾患名	2019年比		2030年 疾患名	2019年比		2040年 疾患名	2019年比
1	がん	100	→	がん	115	→	がん	122
2	循環器疾患	100	→	循環器疾患	97	→	循環器疾患	92
3	呼吸器疾患	100	→	呼吸器疾患	114	→	呼吸器疾患	126
4	泌尿器疾患	100	→	泌尿器疾患	121	→	泌尿器疾患	132
5	消化器疾患	100		神経疾患	139	→	神経疾患	165
6	感染症（※1）	100		消化器疾患	96	→	消化器疾患	91
7	代謝疾患	100	→	代謝疾患	107	→	代謝疾患	108
8	神経疾患	100		感染症（※1）	83	→	感染症（※1）	71
9	自己免疫疾患	100	→	自己免疫疾患	104	→	自己免疫疾患	105
10	遺伝子疾患	100	→	遺伝子疾患	91	→	遺伝子疾患	83

（※1）COVID-19は除く

WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成。**2030-2040年の死亡者数(予測)**は、今後のモダリティ開発および保健医療システム次第で、上図表よりも**大きく減少する可能性がある**。

図Ａ６－８　国内の死亡者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）



図Ａ６－９　世界の死亡者数の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

（６）国内外の疾患別市場規模の現状（2019 年）

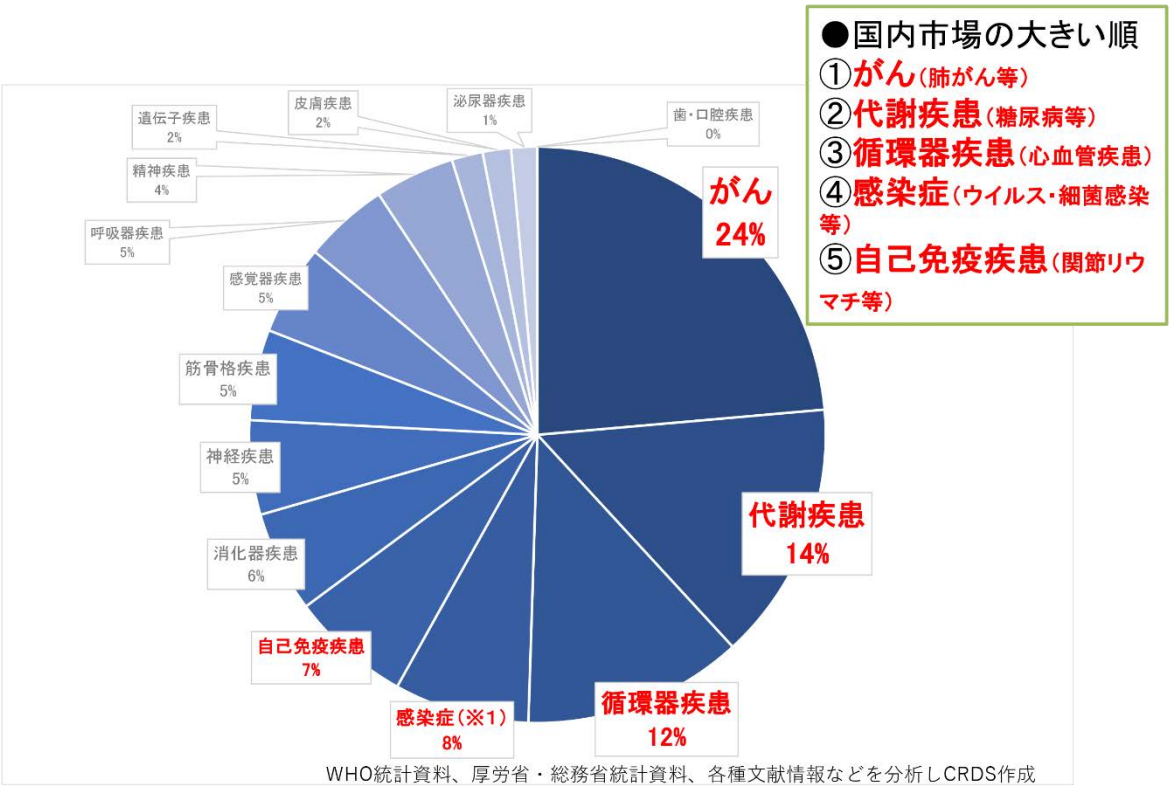
図Ａ６－１に示した全 128 疾患について、大分類（17 疾患）毎に、主に使用されている治療薬市場を合算し、整理した。2019 年時点の市場規模データ収集を目指したが、疾患によってはデータが乏しく 2016 年前後の市場規模を採用したものもある。また、国内市場あるいは世界市場のデータが見つからない場合は、当該疾患の患者数の国内外の比を考慮し、いずれかのデータをもとに推計値を算出した。

国内の市場規模（図Ａ６－１０）は、がん＞代謝疾患＞循環器疾患＞自己免疫疾患の順に多く、これら 4 疾患群で全体の約 6 割を占める。

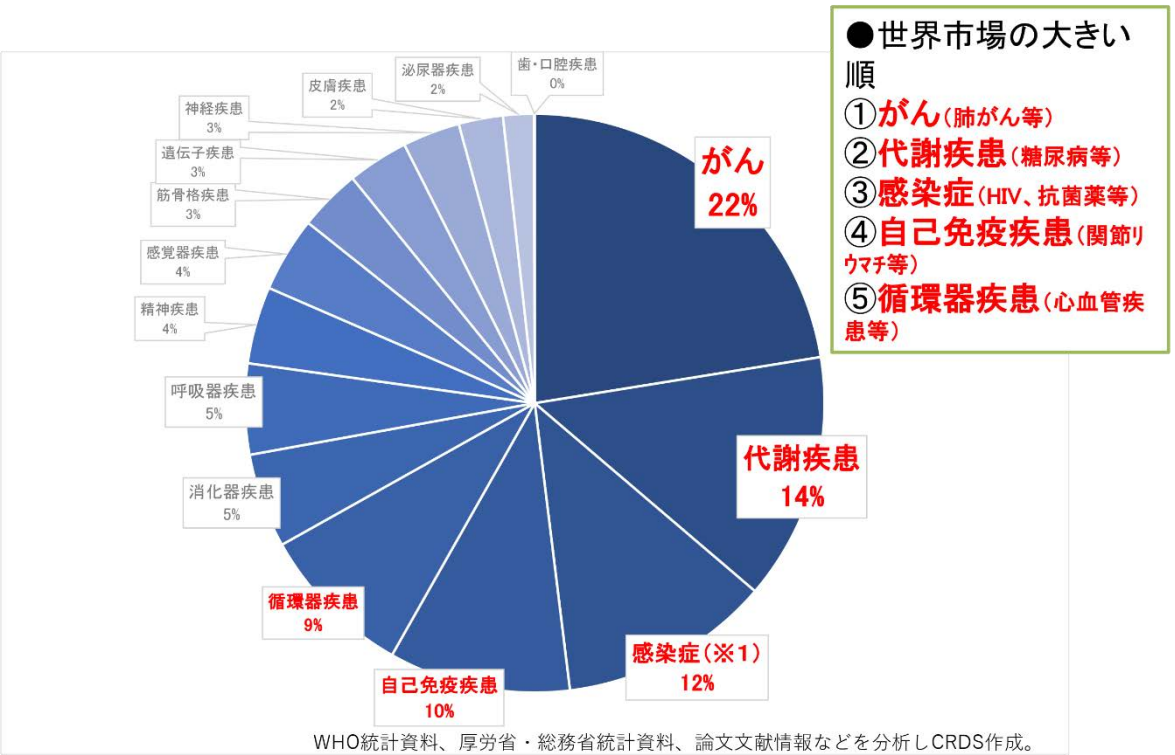
世界の市場規模（図Ａ６－１１）は、がん＞代謝疾患＞感染症＞自己免疫疾患の順に多く、これら 4 疾患群で全体の全体の約 6 割を占める。

国内・世界とも共通して、患者数や死亡者数の規模感と比べ、自己免疫疾患の市場規模が際立って大きい背景としては、数兆円規模の抗体医薬製品の存在などが挙げられる。

疾患別市場規模調査における情報ソースは、１）製薬企業プレスリリース、２）国内外の市場レポート、３）治療薬市場に関する各種ホームページ、である。



図Ａ６－１０　国内の疾患別市場規模の現状（2019 年）



図Ａ６－１１　世界の疾患別市場規模の現状（2019 年）

（７）国内外の疾患別市場規模の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

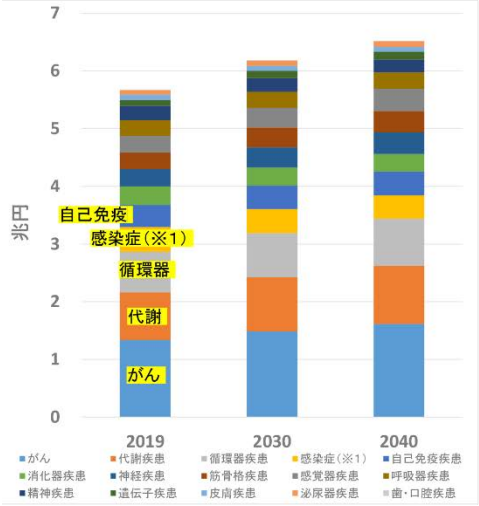
図Ａ６－１に示した全 128 疾患について市場規模の将来予測を実施し、大分類（17 疾患）毎に整理した。なお、2030 年／2040 年の市場規模は、現時点の市場規模をベースとして、患者数の将来予測（2019 年～2040 年）、疾患毎の特有の事情（例：抗菌薬使用控えなど）、現時点の最新の臨床開発動向などを踏まえた上で分析し、将来予測値を算出した。

疾患市場規模予測における重要な前提として、精度の高い市場予測は、そもそも極めて困難である。まず、医療費高騰が世界的な問題となる中、各国政府とも何らかの方策を講じると予想され、医療産業が従来通りの右肩上がりの成長を遂げるとは考えにくく、国内・世界とも市場はあまり拡大しないのでは、との見方も多い。また、自己免疫疾患（関節リウマチ）に対する画期的な治療薬の登場とともに巨大市場が新たに形成されたように、今回調査対象とした 128 疾患の全てにおいて、画期的な治療薬の登場が原動力となり巨大市場が形成される可能性がある。しかし、2030 年、2040 年の時点でどの疾患がそのような展開を迎えているか、現時点で予測することは困難である。本章（３）や（５）で述べた、患者数や死亡者数の 2019 年～2040 年予測と比べ、本項で述べる疾患別市場予測は、不確な要素が多い点に注意である。以上を踏まえつつ、国内の市場規模（図Ａ６－１２）は、2019 年～2040 年のすべてにおいて、がん、代謝疾患、循環器疾患が全体の約 5 割を占め続けると予想される。国内市場規模の合計は、2019 年～2040 年にかけて約 16%増加すると予想される。なお、国内市場規模の拡大に対して政策的にブレーキが強まる可能性が高く、実際には 16%未満の増加率になると思われる。市場規模の増加率の高い疾患は、遺伝子疾患＞感覚器疾患＞筋骨格疾患＞泌尿器疾患＞神経疾患の順である。遺伝子疾患については、今後も遺伝子治療製品などが登場し、疾患の性質上、比較的高額な薬価が付くと考えられるため、市場規模の絶対値は決して大きくないが、増加率は非常に大きい。

世界の市場規模（図Ａ６－１３）は、2019 年～2040 年のすべてにおいて、がん、代謝疾患、感染症、自己免疫疾患が全体の約 6 割を占め続けると予想される。世界の市場規模の合計は、2019 年～2040 年にかけて約 33%増加すると予想される。なお、国内市場同様、世界市場についても政策的なブレーキが強まる可能性が高く、実際には 33%未満の増加率になると思われる。市場規模の増加率の高い疾患は、遺伝子疾患＞代謝疾患＞感覚器疾患＞循環器疾患＞歯・口腔疾患の順である。遺伝子疾患の高い増加率の理由は、国内市場と同様である。

国内市場規模（将来予測）

●2019→2040で市場規模は**約15%増加**
●2040年も**がん、代謝、循環器**は**大きな存在感**
●2019→2040の市場**増加率**は、大きい順に
遺伝子、感覚器、筋骨格、泌尿器、神経



（※1）COVID-19は除く

表．市場規模ランキング、2019年比の増加率

順位	2019年 疾患名	2019年比		2030年 疾患名	2019年比		2040年 疾患名	2019年比
1	がん	100	→	がん	111	→	がん	121
2	代謝疾患	100	→	代謝疾患	113	→	代謝疾患	122
3	循環器疾患	100	→	循環器疾患	110	→	循環器疾患	117
4	感染症（※1）	100	→	感染症（※1）	97	↗	自己免疫疾患	109
5	自己免疫疾患	100	→	自己免疫疾患	107	↘	感染症（※1）	94
6	消化器疾患	100	↗	神経疾患	116	↗	感覚器疾患	135
7	神経疾患	100	↗	筋骨格疾患	120	↘	神経疾患	125
8	筋骨格疾患	100	↗	感覚器疾患	118	↗	筋骨格疾患	128
9	感覚器疾患	100	↘	消化器疾患	97	→	消化器疾患	94
10	呼吸器疾患	100	→	呼吸器疾患	93	→	呼吸器疾患	87
11	精神疾患	100	→	精神疾患	93	→	精神疾患	87
12	遺伝子疾患	100	→	遺伝子疾患	128	→	遺伝子疾患	139
13	皮膚疾患	100	↗	泌尿器疾患	112	→	泌尿器疾患	126
14	泌尿器疾患	100	↘	皮膚疾患	95	→	皮膚疾患	89
15	歯・口腔疾患	100	→	歯・口腔疾患	95	→	歯・口腔疾患	89

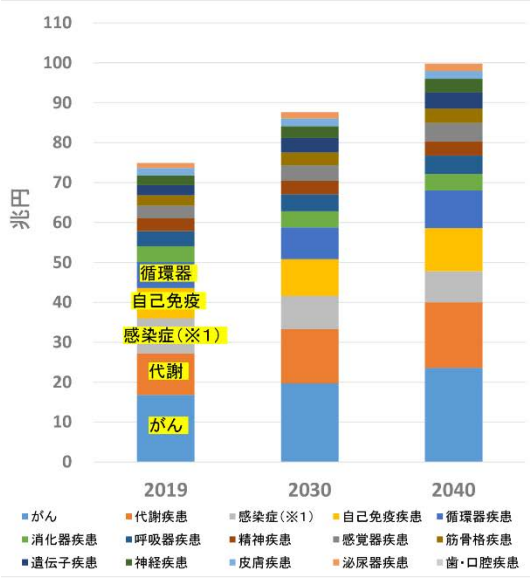
（※1）COVID-19は除く

WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成。**2030-2040年の市場規模(予測)**は、今後のモダリティ開発および保健医療システム次第で、上図表よりも**更に増加、或いは縮小する可能性がある**。

図Ａ６－１２　国内の疾患別市場規模の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

世界市場規模（将来予測）

●2019→2040で市場規模合計は**約33%増加**
●2040年も**がん、代謝疾患**は**大きな存在感**
●**感染症**は徐々に**縮小**
●2019→2040の市場**増加率**は、大きい順に
遺伝子、代謝、感覚器、循環器、歯・口腔



（※1）COVID-19は除く

表．市場規模ランキング、2019年比の増加率

順位	2019年 疾患名	2019年比		2030年 疾患名	2019年比		2040年 疾患名	2019年比
1	がん	100	→	がん	117	→	がん	140
2	代謝疾患	100	→	代謝疾患	131	→	代謝疾患	159
3	感染症（※1）	100	↗	自己免疫疾患	122	→	自己免疫疾患	142
4	自己免疫疾患	100	↘	感染症（※1）	94	↗	循環器疾患	146
5	循環器疾患	100	→	循環器疾患	123	↘	感染症（※1）	88
6	消化器疾患	100	↗	呼吸器疾患	111	↗	感覚器疾患	147
7	呼吸器疾患	100	↗	消化器疾患	103	↘	呼吸器疾患	122
8	精神疾患	100	↗	感覚器疾患	123	↗	消化器疾患	104
9	感覚器疾患	100	↗	遺伝子疾患	144	→	遺伝子疾患	159
10	筋骨格疾患	100	↗	精神疾患	105	→	精神疾患	109
11	遺伝子疾患	100	↗	筋骨格疾患	124	→	筋骨格疾患	138
12	神経疾患	100	→	神経疾患	122	→	神経疾患	141
13	皮膚疾患	100	→	皮膚疾患	104	→	皮膚疾患	106
14	泌尿器疾患	100	→	泌尿器疾患	118	→	泌尿器疾患	135
15	歯・口腔疾患	100	→	歯・口腔疾患	122	→	歯・口腔疾患	145

（※1）COVID-19は除く

WHO統計資料、厚労省・総務省統計資料、各種文献情報などを分析しCRDS作成。**2030-2040年の市場規模(予測)**は、今後のモダリティ開発および保健医療システム次第で、上図表よりも**更に増加、或いは縮小する可能性がある**。

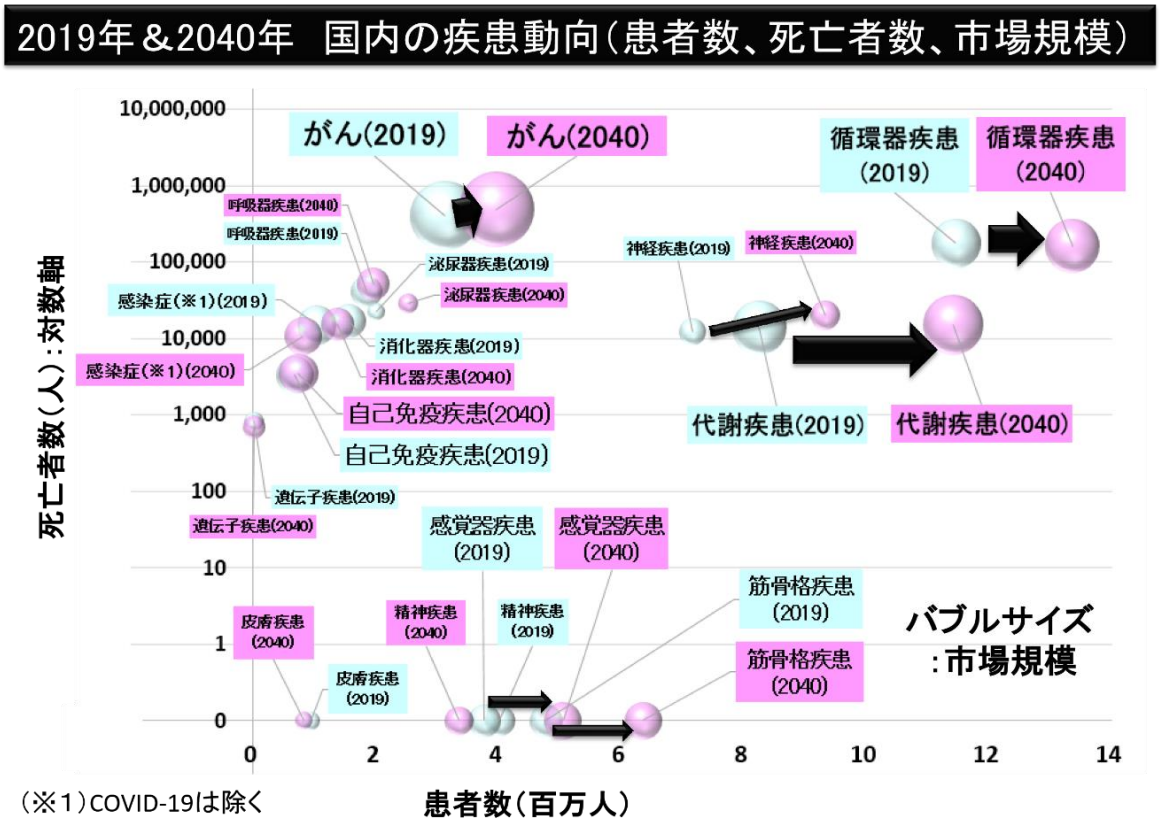
図Ａ６－１３　世界の疾患別市場規模の将来予測（2019 年～2030 年～2040 年）

（８）国内外の主な疾患動向（17 疾患、患者数・死亡者数・市場規模、2019 年→2040 年）

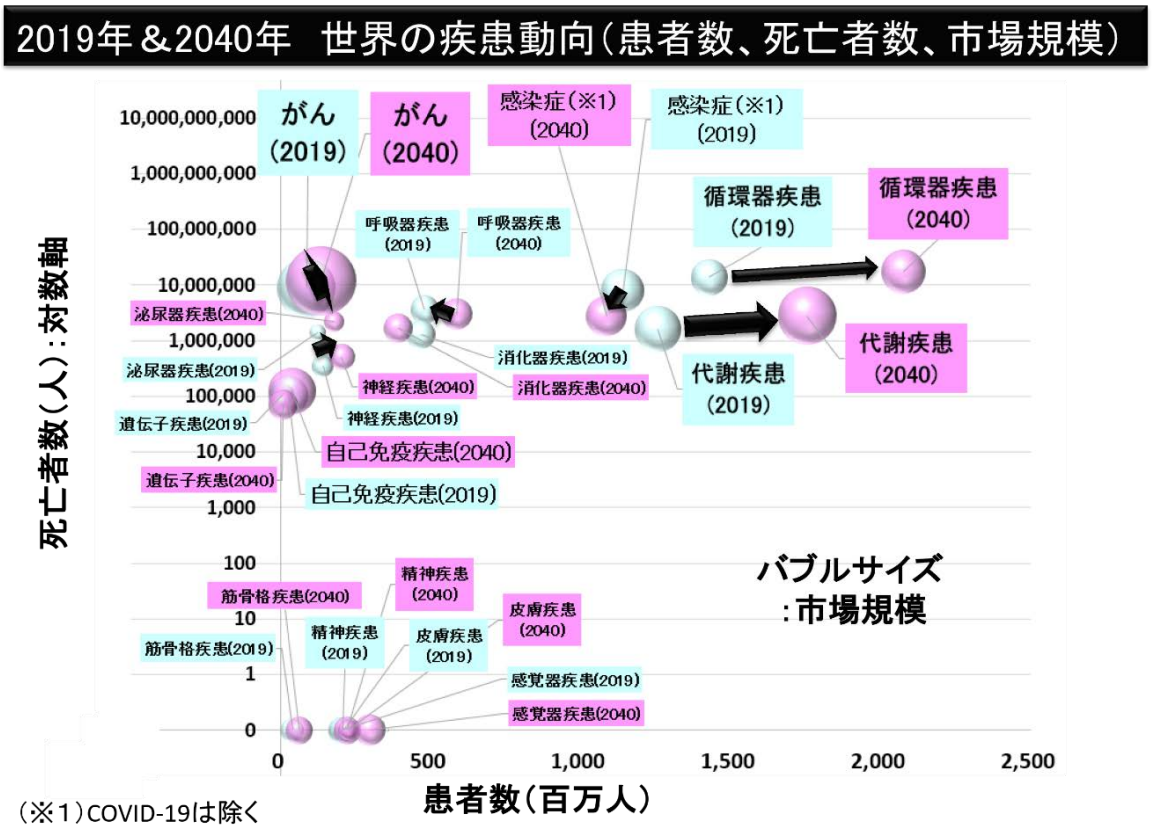
本章（２）～（７）で述べた、大分類（17 疾患）ごとの患者数、死亡者数、市場規模について、2019 年および 2040 年毎の動向を整理したものを、図Ａ６－１４（国内）、図Ａ６－１５（国内）に示す。

国内の疾患動向（図Ａ６－１４）において 2019 年と 2040 年を比較すると、がん、循環器疾患、代謝疾患、筋骨格疾患、神経疾患、感覚器疾患など、高齢化との関係が特に深い疾患が、患者数、死亡者数（死に至る疾患のみ）、市場規模が大きく増加し、存在感を増している。がんの市場規模は、2040 年も非常に大きい。遺伝子治療は、少子化傾向の加速も相俟って患者数、死亡者数が減少するが、近年続々と開発・上市が続いている遺伝子治療製品などにより、市場規模は大きく拡大する。感染症については、COVID-19 のような新興・再興感染症の登場が将来もあり得るため予測困難であるが、既存の感染症については着実に制御が進み、死亡者数が減少するとともに、抗菌薬適正使用などのトレンドも相俟って、市場規模は現状維持～微減となる。

世界の疾患動向（図Ａ６－１５）は、国内の疾患動向（図Ａ６－１４）と傾向は概ね類似しているが、国内と比べて循環器疾患や代謝疾患の増加が特徴的である。がんが最大の市場規模であり、遺伝子治療の市場規模も一定の存在感を示している。



図Ａ６－１４　国内の主な疾患動向予測まとめ



図Ａ６－１５　世界の主な疾患動向予測まとめ

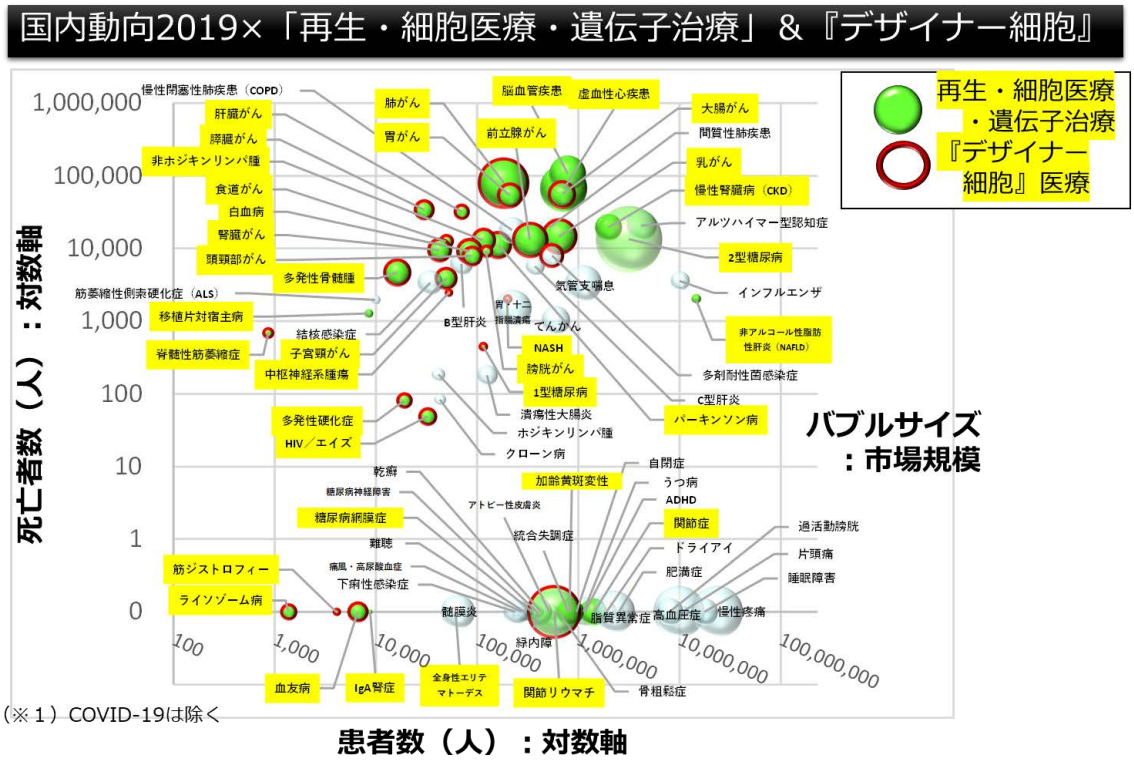
（９）国内外の詳細な疾患動向予測（128 疾患、患者数・死亡者数・市場規模、2019 年→2040 年）

本章（２）～（７）で述べた、詳細な疾患（128 疾患）ごとの患者数、死亡者数、市場規模を整理し、その上に「再生・細胞医療・遺伝子治療」（『デザイナー細胞』含む）の対象疾患をマッピングしたもの（国内（図Ａ６－１６）、世界（図Ａ６－１７））、2040 年の疾病社会負担予測（GBD2040）[409]で上位 20 にある疾患群をマッピングしたもの（国内（図Ａ６－１８）、世界（図Ａ６－１９））を示す。

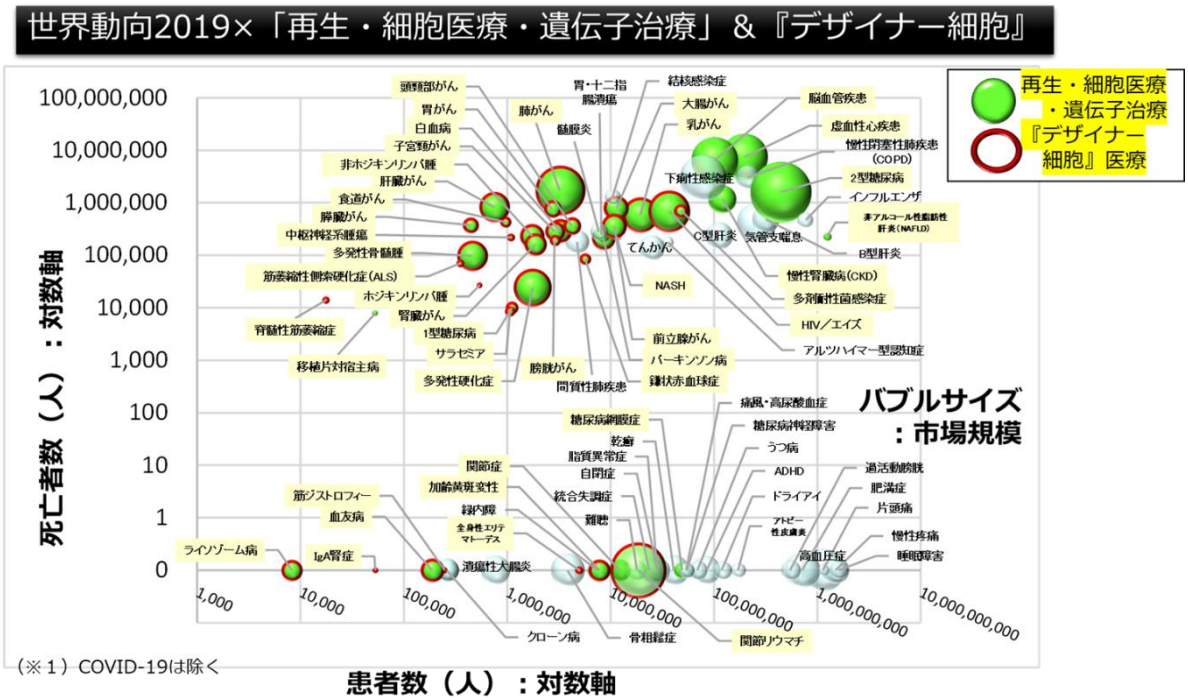
「再生・細胞医療・遺伝子治療」（『デザイナー細胞』含む）の対象疾患をマッピングした図Ａ６－１６（国内）図Ａ６－１７（世界）を見ると、いずれも共通して、死亡者数の多い疾患に対し開発が特に盛んであると言える。また、直接的に死には至らないものの QOL の著しい低下につながる疾患（加齢黄斑変性、関節リウマチなど）においても、同様に活発な開発が進められている。これらの傾向は「再生・細胞医療・遺伝子治療」モダリティに限定したものではなく、図中には示していないが、抗体医薬、核酸医薬、あるいは新たなコンセプトに基づく低分子～中分子化合物医薬においても同様であった。

GBD2040 をマッピングした図Ａ６－１８（国内）図Ａ６－１９（世界）を見ると、何れも共通して、上述の最先端モダリティ開発の対象疾患と多くが重複するものの、精神疾患については最先端のモダリティ開発ではあまり対象となっていないことが見出された。その背景には、精神疾患のメカニズム解明や臨床開発の難しさがあり、現時点の科学技術力では高いハードルが存在することが挙げられる。

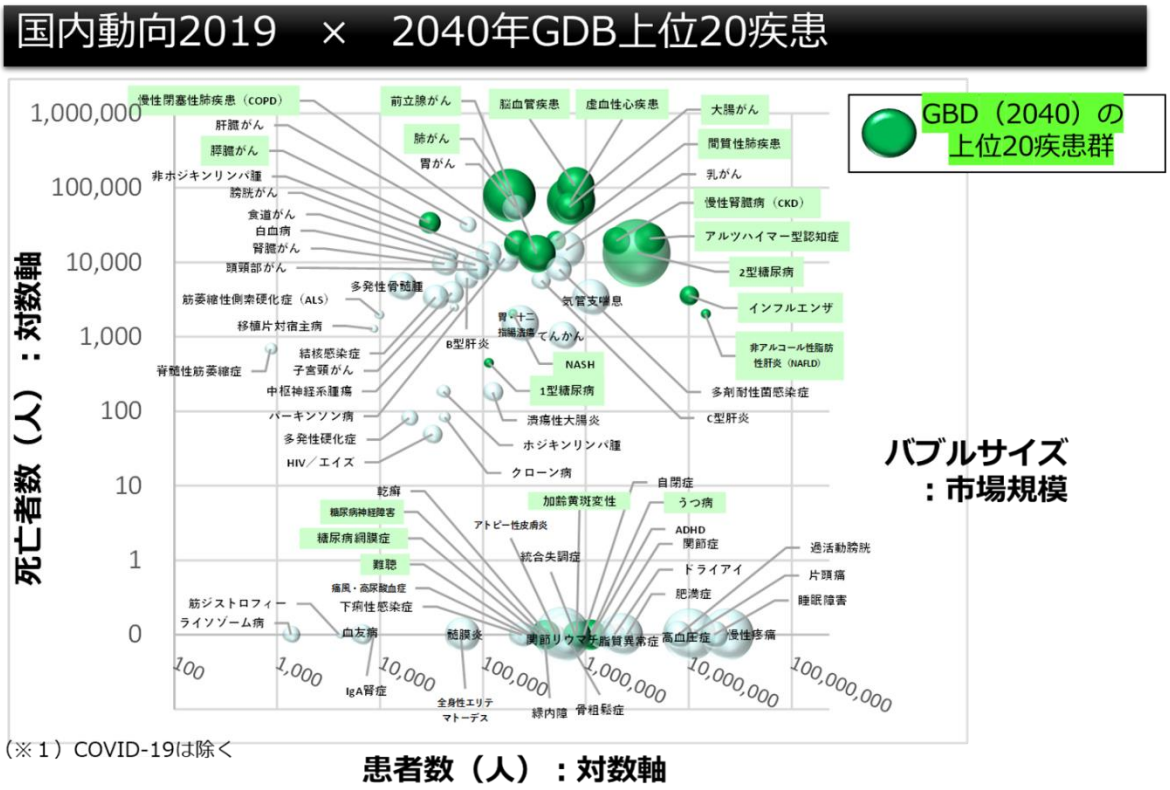
[409] 2020 年 5 月 24 日　厚生労働省　第110回 厚生科学審議会科学技術部会　資料3－1



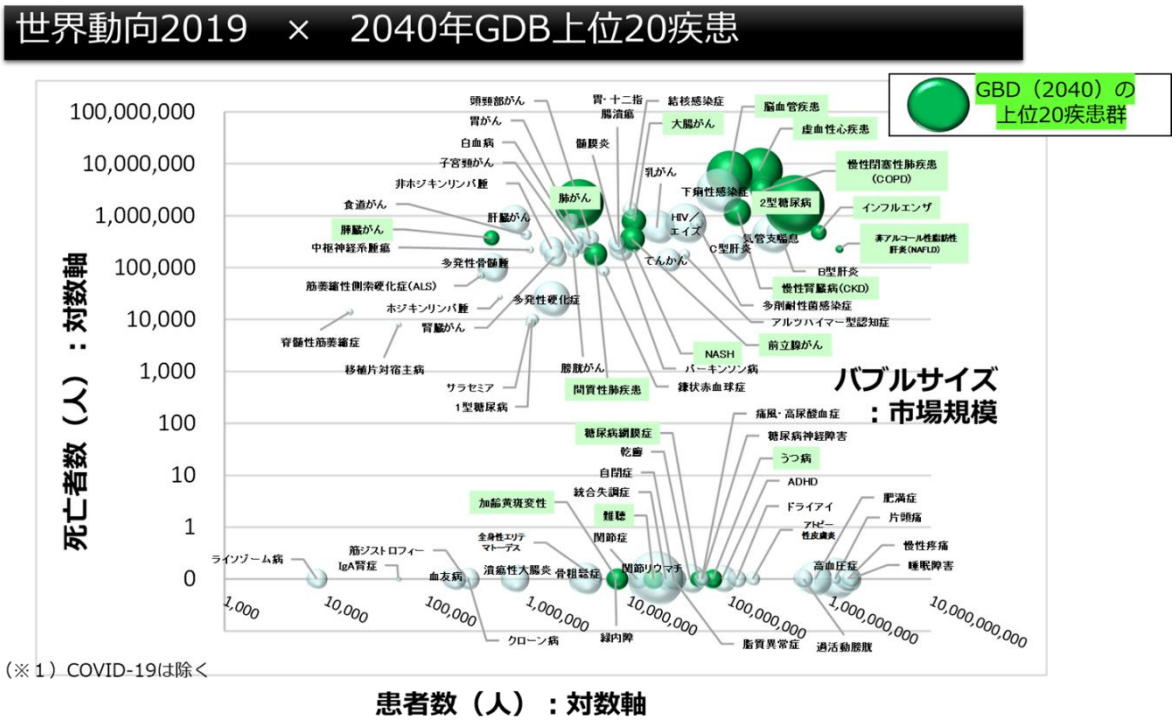
図Ａ６－１６　国内の詳細な疾患動向×「再生・細胞医療・遺伝子治療」（『デザイナー細胞』含む）



図Ａ６－１７　世界の詳細な疾患動向×「再生・細胞医療・遺伝子治療」（『デザイナー細胞』含む）



図Ａ６－１８　国内の詳細な疾患動向×GBD2040



図Ａ６－１９　世界の詳細な疾患動向×GBD2040

■戦略プロポーザル作成メンバー■

全体統括：	永井　良三	上席フェロー	（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
	谷口　維紹	上席フェロー	（同上）
リーダー：	辻　真博	フェロー	（同上）
メンバー：	中村　輝郎	フェロー	（同上）
	山原　恵子	フェロー	（同上）
	鈴木　雅博	副調査役	（JST プログラム戦略推進部（～2019 年 12 月）、JST 挑戦的研究開発プログラム部（2020 年 1 月～））
	増渕　ふみ	主査	（JST 監査・法務部（～2020 年 3 月）、JST「科学と社会」推進部（2020 年 4 月～））

※お問い合わせは、下記ユニットまでお願い致します。

CRDS-FY2020-SP-01

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～

STRATEGIC PROPOSAL
The Future Cure : Designered Cell
～Building up a New Drug Modality～

初版：令和 2 年 9 月　September 2020 ISBN 978-4-88890-686-9
第 2 版：令和 3 年 3 月　March 2021 ISBN 978-4-88890-707-1

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
ライフサイエンス・臨床医学ユニット
Life Science and Clinical Research Unit,
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076　東京都千代田区五番町 7　K's 五番町
電　話　03-5214-7481
E-mail　crds@jst.go.jp
https://www.jst.go.jp/crds/
©2020 JST/CRDS
許可無く複写／複製をすることを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

CT CTCGCC AATTAATA

TAA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTCGCC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTCGCC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA C CT

GA C CTAACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 1010100000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101

ISBN 978-4-88890-707-1