

2.1.5 遺伝子治療 (*in vivo* 遺伝子治療/*ex vivo* 遺伝子治療)

(1) 研究開発領域の定義

遺伝子導入ベクターなどを用いて治療用遺伝子を生体内に投与し疾患の治療を目指す医療技術 (*in vivo* 遺伝子治療)、および、遺伝子改変などにより治療機能を搭載した細胞を生体内に投与し疾患の制御・根治を目指す医療技術 (*ex vivo* 遺伝子治療) を本項では指す。

(2) キーワード

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

(3) 研究開発領域の概要

〔本領域の意義〕

遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) は、低分子医薬や抗体医薬とは根本的に異なるコンセプトの治療法である。従って、低分子医薬や抗体医薬ではアプローチが困難であった疾患に対し、画期的な治療法となり得るポテンシャルを有する。さらに、対症療法にとどまらず、根治療法も実現する可能性があり、これからの医療技術として国内外で大きな注目を集めている。特に、2010年代後半、従前の治療法と比較して非常に高い治療効果を実証し製品化した事例が続々と登場したことから、政府・産業界・VCなどによる研究開発投資が世界中で急拡大し、研究開発競争が激化している。

しかし、治療コストが高額（数千万円～数億円）であるため、今後、幅広い疾患へと治療対象が拡大していく場合、医学的側面からの安全性や有効性に加えて社会的観点から経済性も含めて検討し、医療保障制度の持続性を確保していくことも大きな課題である。

〔研究開発の動向〕

遺伝子治療は、体外に取り出した患者細胞に目的遺伝子を導入・発現させ再度体内に戻す手法 (*ex vivo* 遺伝子治療) と、遺伝子導入ベクターを投与し標的臓器で治療用の遺伝子を直接発現させる手法 (*in vivo* 遺伝子治療) に分けられる。

ヒトに対する遺伝子治療の歴史を遡ると2000年に報告されたX-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) における、造血幹細胞を対象とした遺伝子治療が挙げられる。自己造血幹細胞を採取し、レトロウイルスベクターを用いて欠損遺伝子を導入した上で再度体内に戻したところ、劇的な治療効果を示したものの、治療を受けた児が2～3年後に急性Tリンパ球性白血病を次々と発症し、深刻な問題となった（5例中、1例死亡）。いずれの場合も、レトロウイルスベクターのゲノムがLIM domain only-2 (LMO2) 遺伝子に挿入され、ウイルスベクターのlong terminal repeat (LTR) のプロモーター活性が当該遺伝子を人為的に活性化したことが白血病のトリガーとなった。この深刻な副作用を契機に、遺伝子治療の開発は停滞期に入った。その後、この問題を解決するために、LTRの自己不活性化や、転写開始点に挿入され難いレンチウイルスベクターが用いられるようになった。結果として、ウイルスベクターの安全性は改善し、現在ではさまざまな遺伝性疾患に対する臨床試験が行われている。造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の対象疾患としては、造血幹細胞を用いた*ex vivo* 遺伝子治療で上市されたものとして、Strimvelis® (ADA欠損症、2016年欧州)、Zynteglo® (βサラセミア、2019年欧州/2022年米国)、Libmeldy® (異染色性白質ジストロフィー、2020年欧州/2024年米国)、Skysona® (早期大脳型副腎白質ジストロフィー、2021年欧州/2022年米国)、Lyfgenia® (鎌状赤血球症、2023年米国)、Casgevy® (鎌状赤血球症/βサラセミア、2023年米国/2024年欧州) が挙げられる。造血幹細胞を用いた*ex vivo* 遺伝子治療でフェーズ3以降の段階にあるシーズも数多く存在し、例えばムコ多糖症やファンconi貧血、Wiscott-Aldrich症候群などで開発が

進む。

ここ数年、遺伝子治療が世界的に注目を集める背景には、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療、および遺伝子改変免疫細胞 (CAR-T など) を用いた *ex vivo* 遺伝子治療の上市事例が相次ぎ、大型製品、或いは大型製品化が期待されるものが複数登場していることが挙げられる。AAVベクターは、神経細胞、肝細胞、筋細胞などの終末分化細胞への遺伝子導入に適しており、それら細胞では遺伝子発現が年単位に亘り長期間持続する。AAVは非病原性ウイルス由来であり、アデノウイルスベクターよりも免疫原性が低いと、安全性は比較的高いと考えられる。AAVベクターには臓器指向性が異なる複数の血清型があり、標的とする細胞に応じて最適な型を使い分けることが可能である。AAVベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療で上市されたものとして、Luxturna® (RPE65 変異を認めるレーバー先天性黒内障、2017年米国/2018年欧州/2023年日本)、Zolgensma® (脊髄性筋萎縮症 (SMA)、2019年米国/2020年欧州/2020年日本)、Upstaza® (AADC欠損症、2022年欧州)、Roctavian® (血友病A、2022年欧州/2023年米国)、Hemgenix® (血友病B、2022年米国/2023年欧州)、Elevidys (デュシェンヌ型筋ジストロフィー、2024年米国)、Beqvezx [米国]/Durveqtix [欧州] (血友病B、2024年米国、2024年欧州) が挙げられる。2019年に上市されたZolgensma®は、治療費用が2億円を超えることでも注目を集めたが、その後に登場したHemgenix®、Elevidys®などは300万ドルを超える。

AAVベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療でフェーズ3以降の段階にあるシーズも数多く存在し、例えば網膜色素変性症や加齢黄斑変性、ムコ多糖症を始めとして、より幅広い疾患における治療法としての開発が進む。

CAR-Tに代表される、遺伝子改変免疫細胞を用いた *ex vivo* 遺伝子治療も大きく注目されている。免疫細胞をがん治療に使うというアプローチは1980年代から見られ例えば米国NIHのRosenbergをはじめとして、腫瘍に浸潤しているT細胞 (TIL) を体外で活性化・増幅して投与する治療法 (養子免疫療法) の研究開発が進められてきた。TILを用いた養子免疫療法はさまざまな改良が加えられ、2024年2月に世界初の製品となるAmtagvi®が米国で承認されたところである。一方、治療効果を高めるための遺伝子改変を施したT細胞を治療に用いるアプローチが2010年代に入り急速に進んだ。代表的なものが、特定の細胞表面抗原 (CD19抗原など) を認識するキメラ抗原受容体 (CAR) をTリンパ球に発現させるCAR-Tである。CD19 CAR-Tを投与することで、再発・難治性急性リンパ性白血病の70~90%で完全寛解が得られるという驚異的な治療成績が報告された^{1,2)}。2017年以降、急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫に対するCD19 CAR-Tの4製品が欧米で承認され (Kymriah®, Yescarta®, Breyanzi®, Tecartus®)、日本でもそのうち3製品が承認された。2021年以降、多発性骨髄腫に対するBCMA CAR-T細胞療法の2製品 (Abecma®, Carvykti®) が日米欧で承認され、2024年には滑膜肉腫に対する製品 (Tecelra®) が米国で承認された。また、中国においても複数のCAR-T製品が承認されている。

CAR-T以外では、TCR-Tの研究開発も盛んである。TCR-Tは、MHCクラスI分子の提示するペプチドを認識するT細胞受容体 (TCR) をTリンパ球に発現させたものであり、2024年8月時点で製品化事例は無いが、臨床研究が次々と進められており、特定のがん種に対し一定の効果が報告されている³⁻⁵⁾。

遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) の高い有効性が実証された結果、世界の産官学の関係者が、大きな関心を示している。造血幹細胞の遺伝子治療については、欧州を中心にコンソーシアムが設立され臨床開発が進められている。AAVベクターを用いた遺伝子治療やCAR-T治療については、スタートアップが次々と設立され、開発競争が激化している。日本においても2014年の薬機法改正により再生医療等製品の規定が新設され、近年ではAMEDにおいて遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) に対する重点的な支援が開始され研究開発が徐々に活性化している。

【論文・特許動向】

- ・論文数および特許ファミリー件数について、米国が世界を先導し、中国がそれを追いかける形である。
- ・Top1%論文数については、米国が世界を圧倒している。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

- ・2021年における日本の論文数は6位である。
- ・論文数上位機関Top10に日本の機関は無く、日本の機関で最も順位が高いのは東京大学の108位である。
- ・2022年における日本の特許ファミリー件数のシェアは4位、Patent Asset Indexのシェアは8位である。

(4) 注目動向

(新展開・技術トピックス)

最も注目すべき技術的展開として、ゲノム編集技術の医療応用が挙げられる。2012年に登場したCRISPRを中心に、ZFNやTALENなどを用いた遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) の臨床試験が活発である。*ex vivo* 遺伝子治療では承認に至った製品も登場した (Casgevy[®]、CRISPR使用、造血幹細胞のBCL11A遺伝子をノックアウト、鎌状赤血球症/ β サラセミア、*ex vivo* 遺伝子治療)。ゲノム編集技術を用いて作製したCAR-Tを用いた臨床試験 (主にがん) が数多く進められており、他にも鎌状赤血球症や β サラセミア、1型糖尿病、HIV感染などにおいても臨床試験事例が見られる。*in vivo* 遺伝子治療の製品化事例は見られないものの、フェーズ3のシーズとして、遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスに対しCRISPR/Cas9を投与し標的遺伝子をノックアウトすることで治療を目指すアプローチが進む。他にも遺伝性血管性浮腫、レーバー先天性黒内障、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、家族性高コレステロール血症をはじめとしたさまざまな疾患で臨床試験が進んでおり、標的遺伝子のノックアウトだけでなく、遺伝子修復による治療を目指すシーズも見られる。

わが国は遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) の臨床開発において、総じて欧米の後塵を拝しているものの、独創性の高い先進的なアプローチも見られる。例えば山口大の玉田らによってCAR-T細胞にIL-7とCCL19を発現させて強化するアプローチの臨床開発が進められている⁶⁾。現時点では、CAR-Tの基本的なコンセプトである「キラーT細胞にCARを導入してがん細胞を殺傷」が数多く見られるが、キラーT細胞ではなく制御性T細胞 (Treg) にCARを導入し、免疫を抑制しようとする研究開発も見られる。例えば、慶応大の吉村らは、ヒトの末梢血単核球からのCD19 CAR Tregの樹立に成功している⁷⁾。京都大の金子らは、ヒトiPS由来のTreg様細胞を開発し、免疫不全マウスのGVHDを抑制することに成功した。今後、臓器移植、GVHD、自己免疫疾患などへの応用が期待されており、大きな領域に発展すると考えられる。また、信州大の中沢・柳生らによる、腫瘍細胞に高発現しているサイトカイン受容体・増殖因子受容体を標的とする新型CAR-T (piggyBac利用) として、GM-CSF受容体 (CD116/CD131複合体) を標的とするリガンド型CAR (GMR CAR、EPHB4 CAR) などの開発が進められている^{8,9)}。抗原結合領域として、一本鎖抗体 (scFV) ではなく、標的受容体に相互的なリガンドを用いるリガンド型CARとすることで、設計が容易、抗原親和性が適度、完全ヒト化が可能などの利点がある。リガンド変異体を作製することにより、安全域を広げるための最適化も可能となる¹⁰⁾。GMR CAR-T細胞療法については、2021年から医師主導治験を実施しており、EPHB4 CAR-T細胞療法についても医師主導治験に向けた被験者のリクルートが進められている。

現在、研究開発が進められている*ex vivo* 遺伝子治療は、患者由来のT細胞を用いるものが多いが、一般に、自家細胞をリソースとする自家移植では、製造にかかるコストや、品質の観点で改善すべき点が多い。自家移植によるCAR-T製品が次々と登場し、研究開発も活発に進められていることから、自家移植を最適化するための製造プラットフォームの開発が進む。一方、他家移植が可能な、ユニバーサルなT細胞製剤の開発も進む。例えば、CAR-Tへの応用で、Tリンパ球のTCRをゲノム編集で破壊し移植片宿主反応を防ぎ、同種Tリンパ球を用いることを可能にした方法 (ユニバーサルCAR-T) の臨床試験が始まっている¹¹⁾。この臨床試験では、投与細胞の拒絶を防ぐためにCD52抗体の投与で患者の免疫系細胞を殺傷し、投与細胞は殺傷されないようにCD52遺伝子を破壊しておくという方法がとられている。日本においては、2021年から京都大の金子らが、卵巣明細胞がんを対象にglypican3を標的とするiPS細胞由来ILC/NK細胞 (iCAR-ILC-N101) の医師主導治験を行っている。他家移植のソースとなるiPS細胞には日本人に多いHLA型のホモiPS細胞が用いられている¹²⁾。ペンシルバニア大のJuneらは、腫瘍抗原特異的TCR遺伝子をT細胞に導入する際に、内在性

TCRおよびPD-1に対するCRISPR/Cas9ゲノム編集を施した他家T細胞を多発性骨髄腫や脂肪肉腫の患者へ投与する臨床試験を実施した¹³⁾。ゲノム編集における懸念事項であるオフターゲット編集や染色体転座は一部の細胞に認められているが、そのことによる腫瘍化などの明らかな毒性は報告されていない。

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

〔注目すべき国内外のプロジェクト〕

欧米のメガファーマ、およびスタートアップが、巨額の研究開発資金を背景に遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) の研究開発を推進し、競争が激化している。

米国では、PaVe-GT (Platform Vector Gene Therapy) プロジェクトがNIH-NCATSを中心に進められている。同プロジェクトでは、4つの希少疾患 (遺伝性の筋力低下: Dok7欠乏症、コラーゲンQ欠乏症、遺伝性の代謝疾患: プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症) に対し、同じカプシド (AAV9) と同じ製造方法で製造し、非臨床試験やCMC評価手法を共通化し、またFDAとのやり取りなども公開することで、AAV遺伝子治療の研究・臨床試験が効率化するかどうかを試行する取り組みである。2024年8月時点で、4つの希少疾患のうち1つであるプロピオン酸血症について、FDAより希少疾病用医薬品指定 [ODD] と希少小児疾患 [RPD] 指定を受けている。また、政府関連機関 (NIH、FDA)、製薬企業、患者団体などが参画するコンソーシアムであるBGTC (Bespoke Gene Therapy Consortium) においても、AAV遺伝子治療の加速に向けた取り組みが進められている。同コンソーシアムは、官民が9,700万ドルを超える資金 (或いは現物) 負担する形で、8つの希少疾患 (シャルコー・マリー・トゥース病 4J型、先天性遺伝性内皮ジストロフィー、モルキオA症候群、多重スルファターゼ欠損症、NPHP5 網膜変性、プロピオン酸血症、網膜色素変性症、痙性対麻痺) を対象とした臨床開発を進めている。それら開発を通じて、規制の在り方や製造プロセスの検討も進められる。

日本では、AMED「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム」や「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」などにおいて、遺伝子治療に対するファンディングが実施されている。また、PMDAが「標的特異性を有する*in vivo* 遺伝子治療用製品の開発における留意事項 -- *in vivo* CAR-Tの開発など」を2024年7月に公開している。

関連する科学技術政策提言として、JST-CRDSライフサイエンス臨床医学ユニットより、戦略プロポーザル「デザイナー細胞 ～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」が2020年9月末に刊行され、これから日本が取り組むべきと考えられる研究開発戦略が示されている¹⁴⁾。

(5) 科学技術的課題

造血幹細胞への遺伝子導入効率が十分でないため、遺伝子導入細胞の体内における増殖優位性や生存優位性が見られる疾患でないと効果が出にくく、対象疾患はまだ限定されている。例えば、正常遺伝子を入れた造血幹細胞～好中球系細胞の優位性が認められない慢性肉芽腫症では、十分な治療効果が得られていない。静止期にある真の造血幹細胞への高効率な遺伝子導入技術の確立が期待される (例えば、非分裂細胞にも遺伝子導入可能なレンチウイルスベクターなど)。遺伝性疾患を対象とした造血幹細胞のゲノム編集は、基礎研究が行われているが、臨床応用を行うには、ヒト造血幹細胞の体外培養法、或いは体内増幅技術の開発が期待される。2023年、東京大の山崎らは、従来の造血幹細胞の培養では不可欠とされてきた血清アルブミンとサイトカインを組み合わせた培地ではなく、代わりに高分子ポリマーと特定の化合物を組み合わせた培地を開発し、ヒト造血幹細胞の生体外での長期増幅に成功している。

AAVベクターの遺伝子治療では、標的細胞に最適な血清型のAAVベクターの利用が望ましいが、最適な血清型がマウスなどの実験動物とヒトで必ずしも一致しないことが問題となっている¹⁵⁾。血清型の人工改変研究も進められている。AAVベクターの血中投与では、中和抗体の存在が問題となるため、それを克服する方法の開発が必要である¹⁶⁾。AAVベクターの全身投与では、AAVベクター感染細胞が、CD8陽性T細胞により排除されることが知られている¹⁷⁾。そのため、AAVベクター投与後の免疫反応が生じた場合に、一時的な副腎皮質ステロイド薬の投与によりコントロールする必要がある。AAVベクターはエピゾームに主に存在し、染色体DNAに組み込まれないため安全性が高いと考えられている。細胞増殖に伴いAAVベクターが希釈されるため、活発に増殖する細胞においては治療効果が減弱し、肝臓に遺伝子導入を行う場合は小児が適用にならない。ゲノム編集とAAVベクターの融合は、この問題を克服する上で重要な鍵になると考えられる。

非ウイルスベクターの研究開発も進められており、国産ツールの事例として、例えば信州大の中沢らによるpiggyBacトランスポゾンを活用した遺伝子導入技術が挙げられる。piggyBacは、1996年にFraserらによって報告されたイラクサギンウワバ*Trichoplusia ni*由来のトランスポゾンで、他のトランスポゾンと比較して、遺伝子転位能が高く、遺伝子搭載容量が大きく、トランスポザーゼの過剰産生による遺伝子転位能の抑制が少ないことが特徴である^{18,19)}。中沢らは、piggyBacトランスポゾンを経験した遺伝子導入ツールとして実用可能なレベルに洗練させ、純国産技術として確立させた。piggyBacトランスポゾンを活用したCAR-Tの臨床開発も進められている。なお、欧州ではSleeping Beauty (SB) トランスポゾンを活用したCAR-Tの臨床開発が見られる。トランスポゾン以外の国産の遺伝子導入ツールとして、センダイウイルスを大幅に改良したステルスRNA技術の開発・応用も進められている。

CAR-T治療では、オンターゲット毒性の低減・回避、固形がんを対象とする場合は腫瘍への浸潤性を高め、同時に腫瘍微小環境による免疫抑制効果を低減・回避する必要もある。治療に必要な量のCAR-T細胞の製造も大きな課題であり、製造時にT細胞が疲弊してしまうと抗腫瘍効果が減じるため、疲弊を避けつつ必要量のCAR-Tを製造する技術開発が求められる。CAR-Tの治療標的として有望なものは現時点では限られており、新規標的抗原の探索も課題である。CAR-Tは原則として細胞表面抗原のみを標的とする制限があるが、三重大の宮原らはMHCと細胞内抗原ペプチド複合体を認識するTCR擬似抗体を用いたCAR-Tの開発を進めている。

ユニバーサル化による他家移植可能な細胞リソース基盤を確立することができれば、*ex vivo* 遺伝子治療市場で大きな存在感を発揮することができる。ES細胞やiPS細胞などの幹細胞をベースとしてT細胞などの免疫細胞を作製する方向性が加速している。例えばCAR-TをiPS細胞から作製するという戦略はMemorial Sloan Kettering HospitalのSadellainらとFate Therapeutics社が進めている²⁰⁾。キラーT細胞、CAR遺伝子導入NK・T細胞、或いはTCR遺伝子導入キラーT細胞の再生については、京大の河本、金子、順天堂大の安藤らによる研究成果が見られる²¹⁻²⁵⁾。ES細胞やiPS細胞を*ex vivo* 遺伝子治療のリソースとして用いる際、ユニバーサル化についてはES細胞、iPS細胞の段階でHLA遺伝子を欠失させるアプローチが複数のグループによって進められている。その1つであるUniversal Cells社は、2018年2月にアステラス社に100億円で買収された。移植細胞のHLAを欠失させると、レシピエントのNK細胞に攻撃されてしまうが、同社はHLA-Eを強制発現させることでNK細胞による攻撃を回避するという戦略をとっている²⁶⁾。ただし、NK細胞による攻撃を回避するにはHLA-Cが必要との報告もあり²⁷⁾、またHLAを欠失させると細胞が感染した時に免疫系による排除が起こらなくなるなどの懸念もある。ユニバーサル細胞は将来的には重要な位置づけになると考えられるが、解決すべき課題は多い。免疫学的拒絶を防ぐ方法と、投与した細胞に感染が起こった時の対処法の開発が重要となる。

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

(6) その他の課題

近年、次々と上市される遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) は、数千万円～数億円という高額な治療コストを要する。中長期的に、遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*) が幅広い疾患の治療法となるためには、技術改良によるコストの低減、および医療技術としての安全性・有効性に加えて経済性の観点も含めた評価による、医療保障制度の持続可能性も含めた社会実装に向けた検討が必要と考えられる。

わが国では、遺伝子治療に対する研究費が欧米と比して特に少ない状態が長年にわたって続いたため次世代の研究者が少なく、人材の確保と育成が喫緊の課題である。

遺伝子治療の対象疾患は、患者数が非常に少ないことも多い。日本ではビジネスモデルが確立しておらず、企業の取り組みが進んでいない。例えばフランスの GENETHON 社や、イタリアの TIGET 社などのように、慈善基金によるファンディングで、採算がとりづらい段階の遺伝子治療を積極的に加速していくような仕組みは日本においても参考となりうる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 国家プロジェクトで遺伝子治療 (<i>in vivo/ex vivo</i>) 分野の研究開発の強化が進められており、次世代を担う研究者層の拡大も期待される。 医療応用を前提としたゲノム編集技術について、日本に優れた技術シーズが複数存在。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療 (<i>in vivo/ex vivo</i>) の臨床試験が進められているが、欧米などと比較が少ない。 国家プロジェクトで遺伝子治療 (<i>in vivo/ex vivo</i>) 分野の研究開発の強化が進められており、これから応用研究・開発も活性化すると考えられる。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療 (<i>in vivo/ex vivo</i>) に関するさまざまな切り口からの基礎研究が活性化。 米国遺伝子細胞治療学会学術集会への参加者は増加。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療 (<i>in vivo/ex vivo</i>) の臨床試験が活発に進められており、上市に至った製品も多数存在。 AAV ベクターを用いた遺伝子治療の臨床開発が飛躍的に加速。
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 英、仏、伊などを中心に基礎研究が着実に推進。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞の遺伝子治療で優れた成果を挙げている。 英国では Cell and Gene Therapy Catapult (2018年～) において、再生・細胞医療、遺伝子治療の産学連携の強化、社会実装に向けた基盤整備などが進められている。
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 優れた研究成果の報告が増加している。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T をはじめとして遺伝子治療 (<i>in vivo/ex vivo</i>) の臨床試験が活発に進められており、上市に至った製品も複数存在する。
韓国	基礎研究	△	→	
	応用研究・開発	△	→	

2.1

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

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

◎：特に顕著な活動・成果が見えている ○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない ×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ 幹細胞治療（再生医療）(ライフ・臨床医学分野 2.1.4)

参考文献

- 1) M. P. Cicalese et al., "Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency", *Blood* 128, no. 1 (2016): 45-54. doi: 10.1182/blood-2016-01-688226
- 2) A. Aiuti et al., "Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome", *Science* 341, no. 6148 (2013): 1233151. doi: 10.1126/science.1233151
- 3) N. Cartier et al., "Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy", *Science* 326, no. 5954 (200): 818-823. doi: 10.1126/science.1171242
- 4) A. Biffi et al., "Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy", *Science* 341, no. 6148 (2013): 1233158. doi: 10.1126/science.1233158
- 5) J. W. B. Bainbridge et al., "Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis", *N. Eng. J. Med.* 372 (2015): 1887-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1414221
- 6) R. E. MacLaren et al., "Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial", *Lancet* 383, no. 9923 (2014): 1129-1137. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62117-0
- 7) W. L. Hwu et al., "Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency", *Sci. Transl. Med.* 4, no. 134 (2012): 134ra61. doi: 10.1126/scitranslmed.3003640
- 8) A. C. Nathwani et al., "Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B", *N. Eng. J. Med.* 371 (2014): 1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa1407309
- 9) A. G. Lindsey et al., "Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant", *N. Engl. J. Med.* 377 (2017): 2215-2227. doi: 10.1056/NEJMoa1708538
- 10) S. Rangarajan et al., "AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A", *N. Engl. J. Med.* 377 (2017): 2519-2530. doi: 10.1056/NEJMoa1708483
- 11) J.R. Mendell et al., "Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy", *N. Engl. J. Med.* 377 (2017): 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198
- 12) D. Gaudet et al., "Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis", *Hum. Gene Ther.* 27, no. 19 (2016): 916-925. doi: 10.1089/hum.2015.158
- 13) S. A. Rosenberg, "Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what

clinicians need to know”, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, no. 10 (2011): 577-585. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116

- 14) M. L. Davila et al., “Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia”, *Sci. Transl. Med.* 6, no. 224 (2014): 224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226
- 15) S. L. Maude et al., “Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia”, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014): 1507-1517. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
- 16) R. A. Morgan et al., “Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes”, *Science* 314, no. 5796 (2006): 126-129. doi: 10.1126/science.1129003
- 17) P. F. Robbins et al., “Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1”, *J. Clin. Oncol.* 29, no. 7 (2011): 917-924. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537
- 18) A. P. Rapoport et al., “NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma”, *Nat. Med.* 21, no. 8 (2015): 914-921. doi: 10.1038/nm.3910
- 19) P. Tebas et al., “Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV”, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014): 901-910. doi: 10.1056/NEJMoa1300662
- 20) C. E. Nelson et al., “In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy”, *Science* 351, no. 6271 (2016): 403-407. doi: 10.1126/science.aad5143
- 21) T. Ohmori et al., “CRISPR/Cas9-mediated genome editing via postnatal administration of AAV vector cures haemophilia B mice”, *Sci. Rep.* 7, no. 1 (2017): 4159. doi: 10.1038/s41598-017-04625-5
- 22) K. Adachi et al., “IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor”, *Nat. Biotechnol.* 36, no. 4 (2018): 346-351. doi: 10.1038/nbt.4086
- 23) D. A. Boardman et al., “Expression of a Chimeric Antigen Receptor Specific for Donor HLA Class I Enhances the Potency of Human Regulatory T Cells in Preventing Human Skin Transplant Rejection”, *Am. J. Transplant.* 17, no. 4 (2017): 931-943. doi: 10.1111/ajt.14185
- 24) Imura Y, et al., “CD19-targeted CAR regulatory T cells suppress B cell pathology without GvHD.”, *JCI Insight*, 2020, 23;5(14):e136185.
- 25) Y. Nakazawa et al., “Anti-proliferative effects of T cells expressing a ligand-based chimeric antigen receptor against CD116 on CD34(+) cells of juvenile myelomonocytic leukemia”, *J. Hematol. Oncol.* 9, no. 27 (2016): 1-11. doi: 10.1186/s13045-016-0256-3
- 26) Kubo H, et al., “Development of non-viral, ligand-dependent, EPHB4-specific chimeric antigen receptor T cells for treatment of rhabdomyosarcoma.”, *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 5;20:646-658.
- 27) Hasegawa A, et al., “Mutated GM-CSF-based CAR-T cells targeting CD116/CD131 complexes exhibit enhanced anti-tumor effects against acute myeloid leukaemia.”, *Clin Transl Immunology*, 2021, 6;10(5):e1282.
- 28) Couzin-Frankel J., “CANCER IMMUNOTHERAPY. Baby’s leukemia recedes after novel cell therapy”, *Science* 350, no. 6262 (2015): 731. doi: 10.1126/science.350.6262.731
- 29) Ueda T, et al., “Non-clinical efficacy, safety and stable clinical cell processing of induced

2.1

- pluripotent stem cell-derived anti-glypican-3 chimeric antigen receptor-expressing natural killer/innate lymphoid cells.”, *Cancer Sci*, 2020, 111 (5):1478-1490.
- 30) E. A. Stadtmauer et al., “CRISPR-engineered T Cells in Patients With Refractory Cancer”, *Science* 367, no. 6481 (2020): eaba7365. doi: 10.1126/science.aba7365
- 31) S. Okamoto et al., “Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR”, *Cancer Res* 69, no. 23 (2009): 9003-9011. doi: 10.1158/0008-5472
- 32) 国立研究開発法人科学技術振興機構研究開発戦略センター「戦略プロポーザル『デザイナー細胞』～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」(CRDS-FY2020-SP-01) (2020年9月) <https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2020-SP-01.html> (2020年12月16日アクセス)
- 33) L. Lisowski et al., “Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in a xenograft liver model”, *Nature*, 506, no. 7488 (2014): 382-386. doi: 10.1038/nature12875
- 34) J. Mimuro et al., “Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors”, *Mol. Ther.* 21, no. 2 (2013): 318-323. doi: 10.1038/mt.2012.258
- 35) C. S. Manno et al., “Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response”, *Nat. Med.* 12, no.3 (2016): 342-347. doi: 10.1038/nm1358
- 36) M. J. Fraser et al., “Precise excision of TTAA-specific lepidopteran transposons piggyBac (IFP2) and tagalong (TFP3) from the baculovirus genome in cell lines from two species of Lepidoptera”, *Insect Mol. Biol.* 5, no. 2 (1996): 141-151. doi: 10.1111/j.1365-2583.1996.tb00048.x
- 37) M. H. Wilson, C. J. Coates and A. L. George Jr., “PiggyBac transposon-mediated gene transfer in human cells”, *Mol. Ther.* 15, no. 1 (2007): 139-145. doi: 10.1038/sj.mt.6300028
- 38) M. Themeli et al., “Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy”, *Nat. Biotechnol.* 31, no. 10 (2013): 928-933. doi: 10.1038/nbt.2678
- 39) R. Vizcardo et al., “Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPSCs derived from mature CD8(+)T cells”, *Cell Stem Cell* 12, no. 1 (2013): 31-36. doi: 10.1016/j.stem.2012.12.006
- 40) T. Maeda et al., “Regeneration of CD8 $\alpha\beta$ T Cells from T-cell-Derived iPSC Imparts Potent Tumor Antigen-Specific Cytotoxicity”, *Cancer Res.* 76 (2016): 6839-6850. doi: 10.1158/0008-5472
- 41) Ueda T, et al., “Non-clinical efficacy, safety and stable clinical cell processing of induced pluripotent stem cell-derived anti-glypican-3 chimeric antigen receptor-expressing natural killer/innate lymphoid cells.”, *Cancer Sci*, 2020, 111 (5):1478-1490.
- 42) Ueda T, et al., “Optimization of the proliferation and persistency of CAR T cells derived from human induced pluripotent stem cells.”, *Nat Biomed Eng*, 2022, doi: 10.1038/s41551-022-00969-0
- 43) Harda S, et al., “Dual-antigen targeted iPSC-derived chimeric antigen receptor-T cell therapy for refractory lymphoma.”, *Mol Ther*, 2022, 2;30(2):534-549.
- 44) G. G. Gornalusse et al., “HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells”, *Nat. Biotech.* 35, no. 8 (2017): 765-772. doi: 10.1038/

nbt.3860

- 45) H. Ichise et al., “NK Cell Alloreactivity against KIR-Ligand-Mismatched HLA-Haploidentical Tissue Derived from HLA Haplotype-Homozygous iPSCs”, *Stem Cell Rep.* 9, no. 3 (2017): 853-867. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.07.020

2.1

健康・医療
俯瞰区分と研究開発領域