

国立がん研究センター

橋渡し研究推進センター
(CPOT)

支援シーズカタログ
2024



国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

国立がん研究センター CPOT 支援シーズカタログ

目次

| シーズ | CPOT シーズ番号 | 研究開発 代表者 | 研究開発課題名 | ページ |
|------|---------------|-------------|---|-----|
| B | 23-B-01 | 金井 雅史 | First in human試験に向けたプロドラッグ型クルクミン注射 製剤TBP1901の非臨床安全性試験 | 3 |
| preF | 21-preF-02 | 植村 靖史 | がん治療用抗原提示細胞プラットフォーム の非臨床試験パッケージ策定研究 | 4 |
| A | 23-A-03 | 高橋 智聡 | チモキノン標的蛋白質阻害剤創薬による進行前立腺がん治 療法の開発 | 5 |
| A | 23-A-04 | 町谷 充洋 | R-loop制御機構を標的とした治療法の開発 | 6 |
| A | 23-A-07 | 津村 遼介 | 頸部超音波検査の自動化に関する研究 | 7 |
| A | 23-A-17 | 梅本 晃正 | 体外増幅した自家造血幹細胞を用いた次世代型骨髄抑制治 療法の開発 | 8 |
| A | 23-A-19 | 田中 義正 | PD-1免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発 | 9 |
| A | 22-A-20 | 山本 浩文 | DDS製造法の開発 | 10 |
| A | 22-A-32 | 熊谷 尚悟 | 胆道細菌叢に着眼した新規がん免疫治療開発 | 11 |
| A | 22-A-46 | 西澤 祐吏 | 直腸癌術後排便機能障害に対する脂肪組織由来幹細胞 および脂肪組織を用いた新規再生治療法の開発 | 12 |
| A | 21-A-23 | 清野 透 | 超多重ガイドRNA/Cas9 nickase搭載一体型アデノウイルス ベクターを用いたパピローマウイルス感染病変のゲノム編 集治療法の開発 | 13 |



First in human試験に向けたプロドラッグ型クルクミン注射製剤 TBP1901の非臨床安全性試験

23-B-01

関西医科大学附属病院 臨床腫瘍科
教授：金井 雅史



ビジョン

- 多発性骨髄腫 (MM) に対し、副作用と薬剤耐性が少なく、維持療法として長期投与可能な新規抗がん薬としての開発を目指す。
- MMに対しては新規治療法の開発が進んでいる。再発・難治性MMに対し、CAR-Tや二重抗体といった有効性の高い治療法も開発されているが、副作用も強く、高額な医療費という問題を抱えている。申請者らが開発を進めているTBP1901は副作用と薬剤耐性出現が少ないという特徴を有するため、MMに対する新規治療法としての開発が期待される。

市場性

- 対象患者数 (多発性骨髄腫) 2021年 罹患数 約8,000人 死亡数 約4,300人 罹患数は年々増加が続いており、死亡数も罹患数の増加に伴い増加が続いている。
- 薬剤市場 2021年は約1,000億円 2030年には1.5倍の約1,500億になると見込まれている
- MMでは長期の治療が必要となるが、TBP1901は競合薬と比べて副作用と薬剤耐性が少なく、特に長期の維持療法に用いるのに適している。

新規性・優位性

- TBP1901はIn vivoで β -glucuronidase (GUSB) によって curcumin (CUR) に代謝され、プロドラッグとして抗腫瘍効果を発揮。
- GUSB活性は腫瘍中で高いため、TBP1901は腫瘍特異的にCUR濃度を上昇させることが可能。そのためtherapeutic windowが広く、高い安全性を有する。
- CURはマルチターゲットを介してNF- κ B活性抑制とROS産生を亢進させ効果を発揮するため、薬剤耐性ができにくい。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業
ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

スタートアップ支援、非臨床安全性試験の支援

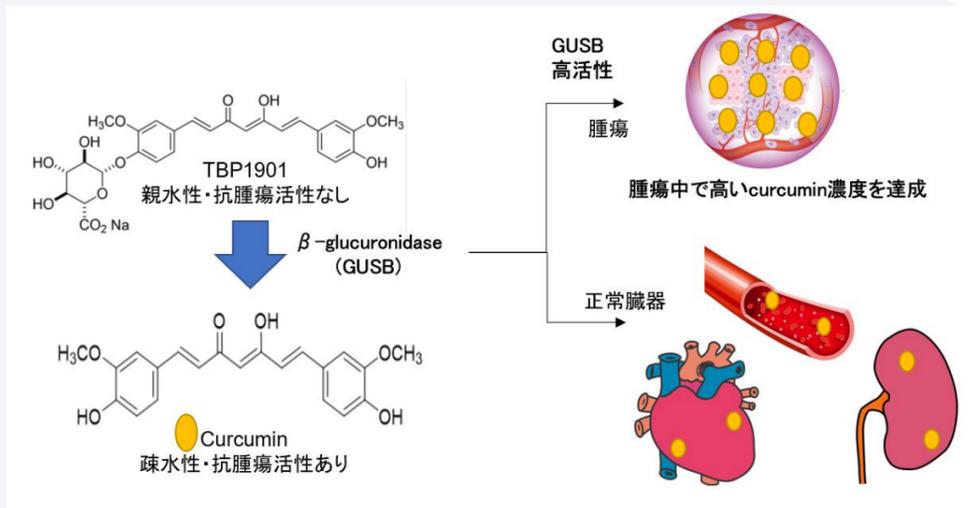
研究概要

Key Words: #低分子化合物、#プロドラッグ

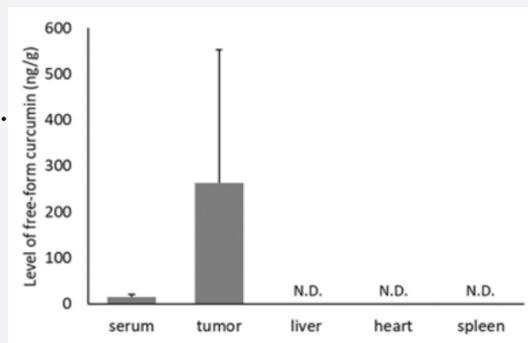
- 本研究ではFIH試験の計画に必要な以下の3つの試験を実施する。
 - PMDAとの対面助言で合意が得られているGLP安全性試験
 - TBP1901の標識化合物を用いた薬物動態解析
 - GMP注射製剤の製造および安定性・理化学試験
- 知財情報
 - 発明の名称 非経口投与用医薬組成物 (国内) 登録日 2021年8月19日 出願番号/特許番号 特願2016-128889 (再表2018/003857) /特願2018-525212) /特許第6931853号
 - 発明の名称 非経口投与用医薬組成物 (米国) 登録日 2024年5月21日 出願番号/特許番号 US 16/858.810/Pat. No. 11,986,530

関連文献

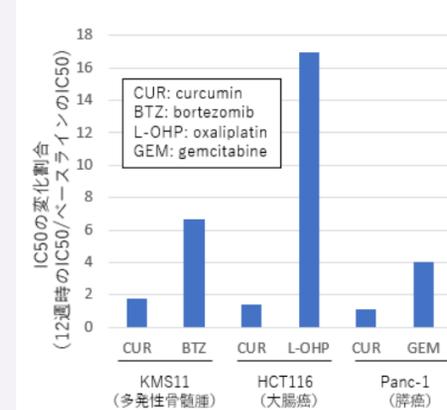
- Ozawa H, Kanai M et al., Cancer Sci. 2020;111(5):1785-1793.
- Abe T, Kanai M et al., Eur J Pharmacol. 2022;935:175321



プロドラッグ型クルクミン注射製剤TBP1901の化合物式と薬物動態



大腸癌マウスxenograftモデルに TBP1901 (90 mg/kg) 投与48時間後の各臓器中におけるクルクミン濃度 (文献1)



In vitroで長期間 (12週) 培養後のIC50の変化割合 (論文投稿中)

がん治療用抗原提示細胞プラットフォームの 非臨床試験パッケージ策定研究

21-preF-02

国立がん研究センター 免疫療法開発分野
ユニット長：植村 靖史



ビジョン

- がん免疫細胞療法の開発を目指す。
- 近年、CAR-T細胞療法や免疫チェックポイント阻害剤などの「がん免疫療法」の実用化されている。今後の課題は、CAR-T細胞療法が適応とならない「固形がん」および「免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示す「がん」を克服することである。本シーズは、これらのがんに対する免疫細胞療法を広く提供する。

市場性

- 患者DCを代替する普遍的に投与可能な抗原提示細胞である為に社会的インパクトは大きい。
- 免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性を示す非小細胞肺癌患者 64,000人（推定）
- 患者DC機能に依存するmRNAワクチンの開発が行われている。

新規性・優位性

- 不要なHLA抗原を排除したユニバーサル化により、普遍的に投与が可能ながん治療法抗原提示細胞である。
- iPS細胞由来であるが、最終製品の段階で増殖させることができる為に大量生産が可能で、都度、分化誘導する必要がなく、品質、製造コストの方面で国際競争優位性を有する。
- 細胞内がん抗原を標的にできるために、CAR-T細胞療法が適応とならないがんの治療に広く応用可能である。
- がん組織内にT細胞浸潤を誘導する為に、免疫チェックポイント阻害剤抵抗性のがん治療に応用できる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- CDMO
- ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

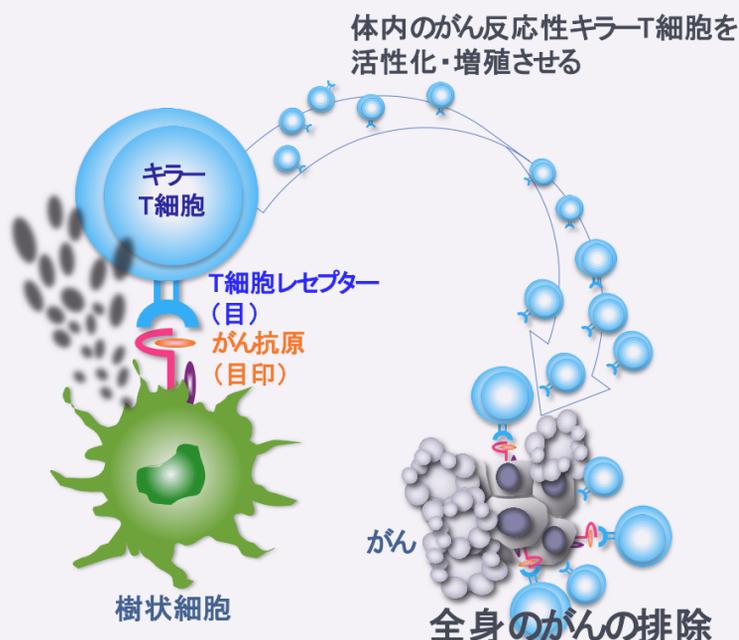
- 治験薬製造、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #iPS細胞, #免疫応答, #がん免疫療法

樹状細胞（DC）は、免疫応答を促進する為のアクセラとなる分子を多数発現し、T細胞を刺激するのが最も得意な細胞である。このDCにがん抗原を負荷して投与する細胞療法は優れた効果が期待できる治療法の1つである。

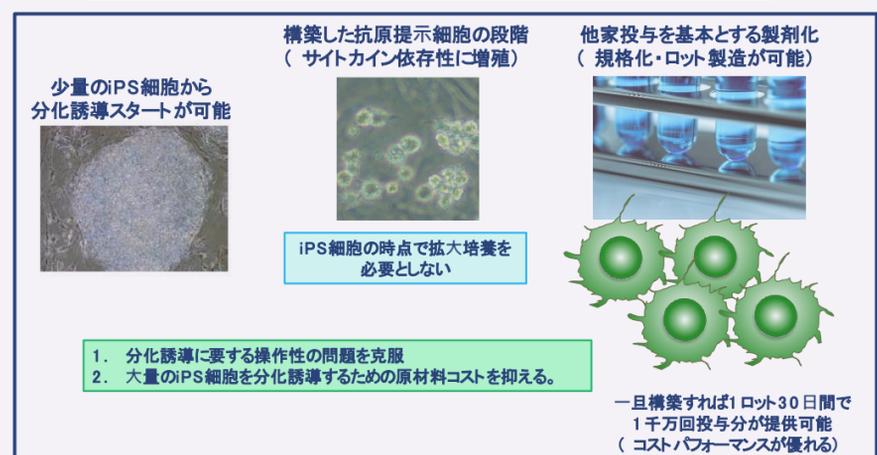
しかしながら、患者採血により充分量のDC前駆細胞が得られない、品質不安定性に起因して、安定した効果が得られない等の問題を抱え、自家DCに代わる新たな細胞製剤の開発が期待されている。



私達は、他家iPS細胞からサイトカインを用いて増殖制御が可能であり、自家DCよりも優れた臨床効果を発揮するDC様抗原提示細胞を構築した。

本システムには以下のメリットがある。

1. 他家iPS細胞由来
2. 機能的に安定（品質安定性）
3. ユニバーサル化による汎用性（不要なHLAの破壊）
4. 大量生産（製剤化）を実現（最終製品で増殖可能）
5. 低コスト化（ロット製造が可能）
6. 遺伝子改変操作による有効性の向上



1. 分化誘導に要する操作性の問題を克服
2. 大量のiPS細胞を分化誘導するための原材料コストを抑える。

一旦構築すれば1ロット30日間で1千万回投与分が提供可能（コストパフォーマンスが優れる）

PCT/JP2021/18121 (2021.5.13)

チモキノン標的蛋白質阻害剤創薬による 進行前立腺がん治療法の開発

23-A-03

金沢大学がん進展制御研究所
教授：高橋 智聡



Vision

- 進行前立腺がんをふくむSUCLA2遺伝子欠失がんに対して細胞障害性をしめす薬剤の開発。
- 進行前立腺がんにおいて、既存治療法として種々の内分泌治療法があるが、交叉耐性発現が課題である。本シーズは、進行前立腺がんやRBI遺伝子欠失を持つ種々のがん種においてこれらの課題を解決することができる。

Marketability

- 進行前立腺がんにおいては内分泌療法と置き換わる。SUCLA2欠失は進行前立腺がん患者の30~60%に存在すると推定され、非常に多くの患者の福音となる。その他SUCLA2欠失をもつ難治性がんや希少がんが
- 進行前立腺がん症例だけでも年間2~3万人、そのうち1万人がSUCLA2遺伝子欠失を持つと推測する。
- 競合開発品はないと思われる。

Innovation

進行前立腺がんにおいては内分泌療法が主力である。しかし、耐性出現や使用する薬剤間の交叉耐性が問題である。前立腺がんの悪性進展にRBI遺伝子とその周辺遺伝子の欠失が頻繁に随伴することに着目し、SUCLA2遺伝子欠失を標的とする低分子化合物を見出した。本課題においては、この化合物の結合蛋白質のバリデーションを行い、進行前立腺がんを含む種々のSUCLA2遺伝子欠失がんの新しい治療薬を開発する。

Partnering

【連携に関心のある業種】
製薬企業

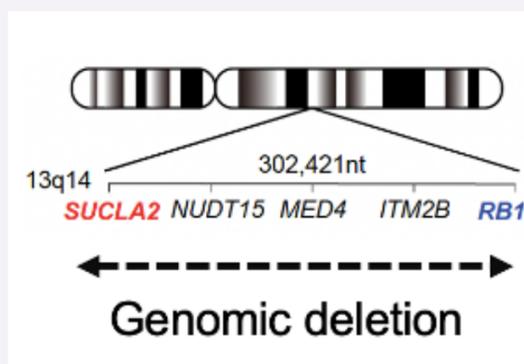
【連携に期待する】
特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施、スタートアップ支援、コンパニオン診断キット開発など

Research Outline

Key Words: #低分子化合物, #診断・検査, #代謝系, #遺伝子変異

前立腺がん原発巣におけるRBI欠失は10%程度であるが、転移巣や去勢抵抗性例では30%以上になる。我々は前立腺がん進行症例におけるRBI領域染色体の欠失が約300Kbセントロメア側のSUCLA2代謝遺伝子をほぼ必ず巻き込むことを見出した (Oncogene 39:5690-5707 2020) (図)。共同研究者である泌尿器科と行った研究では、グリソンスコア最高日本人症例の60%がSUCLA2を欠失した。SUCLA2欠失は代償不能な代謝異常を惹起する。本遺伝子欠失を標的に化合物スクリーニングを行い、2-isopropyl-5-methylbenzo-1,4-quinone (Thymoquinone (TQ);特許第7510144号)を得た。本化合物がSUCLA2欠失細胞特異的にα-KGを致命的に低下させる事を見出したが、分子標的が未同定であった。構造展開により活性発現部分の情報を取得、TQ分子プローブを作製、結合分子4種を同定した。本研究においては、4種のどれがSUCLA2欠失との合成致死性を示すかを解明し、新たな特許出願を目指す。SUCLA2欠失がんという疾患概念を確立、新しい抗がん薬の開発を目指す。

- Kohno, Takahashi, et al. (2020) Oncogene | 39:5690-5707.
- 特許第7510144号



R-loop制御機構を標的とした治療法の開発

国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野
ユニット長：町谷 充洋



23-A-04

ビジョン

骨や軟部組織から発生する悪性腫瘍である肉腫は、多様性に富んだ希少がんであり、治療法が開発が遅れている。肉腫細胞はテロメラーゼ活性がないため、その酵素活性サブユニットであるhTERTの存在が認識されることはなかったが、我々は、hTERTが、広くがん種を超えて存在し、hTERTのRdRP機能阻害が肉腫を含む非上皮系悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、FANC/BRCA遺伝子に変異を有するBRCAnessながんに対して、RdRP阻害が有効であることを明らかにしてきた。そこで、本研究では、hTERTのRdRP活性における分子機序の解明に基づいた、RdRP阻害法を開発することを目指す。

- 肉腫を標的にしたRdRP阻害による治療法を開発を目指す。
- FANC/BRCA変異を有する腫瘍を標的にしたRdRP阻害による合成致死法を開発を目指す。

市場性

- 肉腫は希少がんであるため、治療法が開発が遅れており、本治療法の開発は多大な医療への貢献をもたらす。
- また、FANC/BRCA変異腫瘍に対して、現在はオラパリブを用いた治療が行われているが、本研究で開発する新規治療法はオラパリブと作用機序が異なるため、この治療法は、年間600億円以上の市場規模を持つオラパリブに代わる新たな選択肢となる、あるいは、オラパリブ耐性がんに対する治療や、オラパリブとの併用での実用化が期待される。

新規性・優位性

- hTERTの逆転写活性を標的とするがん治療法が開発が世界中で行われてきたが、本研究では、hTERTのテロメラーゼ活性ではなく、RdRP活性に着目し、これを標的にした新規がん治療法を開発を目指す。
- RdRPによるR-loop制御機構を標的にした新たながん治療法。
- テロメラーゼ活性がないことが知られている肉腫などの非上皮系悪性腫瘍におけるhTERTのRdRP活性を標的とする。
- 新たに見出したFANC/BRCA遺伝子とRdRPの阻害による合成致死法を開発する。
- これらのがん細胞において、RdRP阻害による殺細胞効果を確認。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業
バイオテック/創薬支援

【連携に期待する事】

特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施

研究概要

Key Words: #RNA, #hTERT, #RdRP, #合成致死

【背景】

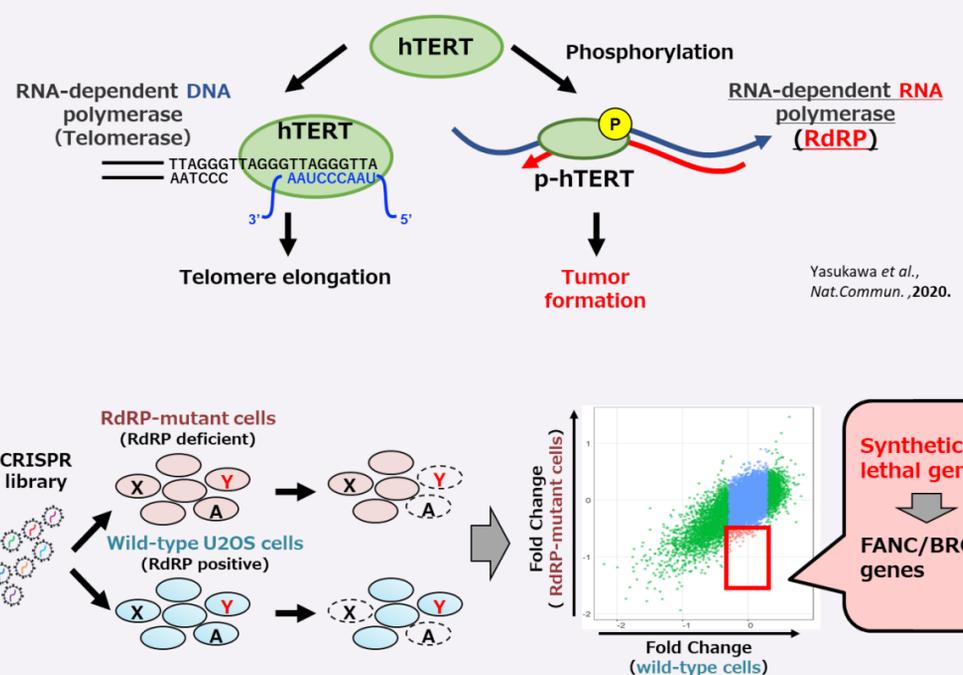
テロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) によるテロメア構造形成は、ゲノム安定性の維持において非常に重要な機能であるが、肉腫などの間葉系細胞に由来する悪性腫瘍はテロメラーゼ活性を全く示さないことが知られている。これまでに我々は、hTERTがリン酸化されることで、テロメラーゼ活性とは別に、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性 (RdRP活性) を示し、多様ながんの増殖能、悪性度に関わることを明らかにしてきた (Yasukawa et al. Nat Commun 2020他)。また、その後の研究で、テロメラーゼ活性のない肉腫系悪性腫瘍でもリン酸化hTERTが発現し、hTERTのRdRP機能阻害が抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、RdRP欠損細胞を作製し、CRISPRスクリーニングを実施したところ、RdRPとの合成致死遺伝子として、BRCA/FANC経路の遺伝子群を同定し、RdRP活性の阻害とBRCA/FANC遺伝子の変異が、合成致死につながることを明らかにした。

【目的】

hTERTのRdRP活性における分子機序の解明に基づき、肉腫やFANC/BRCA変異を有する腫瘍を標的にしたRdRP阻害法を開発することを目指す。

【関連文献】

Machitani et al. *Nat Cell Biol* 26(6):932-945 (2024)



Yasukawa et al.,
Nat. Commun., 2020.

頸部超音波検査の自動化に関する研究

23-A-07

産業技術総合研究所
主任研究員：津村 遼介



ビジョン

- 頭頸部癌、甲状腺癌及びその他頭頸部疾患の超音波検査によるスクリーニングを、ロボット技術を活用し自動化することを目指す。
- 超音波検査は手技の術者依存性が高く診断精度にばらつきが大きい。また長時間、不自然な姿勢で検査を行うため術者の負担が大きく、筋骨格系の障害が必発している。さらに少子高齢化による医療需要の増加と医療現場の人手不足はさらなる深刻化が懸念される。本シリーズでは、術者の手技をロボットにより代替することで、これらの課題の解決を目指す。
- 頭頸部領域だけではなく、腹部や四肢など適用範囲を今後拡大し、1つの装置で様々な超音波検査に対応可能なプラットフォームを創生する。

市場性

- 従来手技で行われていた超音波検査が装置の導入により自動化され、CTやMRIのようにPC上のボタン操作のみで検査が完結
- 頸部超音波検査は推計400万件/年で、かかる人件費（≒獲得市場規模）は37億円程度・他部位への適用拡大により更なる市場規模見込み（胸腹部や四肢等を含めると400億円程度）
- 競合開発品として、EVUS時の超音波プローブ保持目的のロボットシステムはあり（朝日インテック社WATSON）

新規性・優位性

既存研究：甲状腺の超音波検査を自動化するロボットシステム
 既存製品：EVUS時の超音波プローブを保持するロボットシステム
 （新規性）頸部全体の検査画像を自動収集する研究はなし・プローブをアクティブに動作させて画像を自動収集する製品はなし
 （優位性）頸部は繊細な部位であり最小限の押付力でプローブを動かす必要があるため、安全性を担保しつつ適切な押し付け力を維持しながら画像収集するロボットシステムを構築した→特許出願済

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 機械/装置
- 医療/診断/分析（機器）

【連携に期待する事】

- 装置の製造販売・特許の共同出願

研究概要

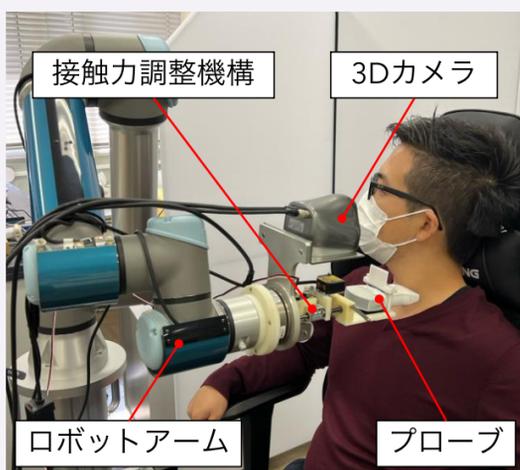
Key Words: #医療機器・器具, #AI, #イメージング

【目的】

超音波検査は精度の術者依存性が高く、また術者の作業負担が大きい検査である。甲状腺がんや頭頸部がんなどのスクリーニングに用いられる頸部超音波検査を対象に、ロボットによる検査自動化システムの構築を目指す。

【装置概要】

- 3Dカメラと協働ロボットアームを用いて任意の体表位置をスキャン可能
- 安全性を担保しつつ1-2N程度の小さい接触力を維持可能な接触力調整機構を搭載



【研究内容】

- 頭頸部のスクリーニングに必要な診断部位（甲状腺や頸動脈、リンパ節等）が含まれる画像を網羅的にスキャンするパスを、3D体表形状情報から自動生成する手法の構築
- 陰影等のノイズのない鮮明な超音波画像を取得するために、超音波プローブの位置角度を調整する制御手法の構築



3D体表形状

【知財情報】

- 特願2023-189087：接触力調整機構
- PCT/JP2023/036831：スキャン位置ナビゲーション

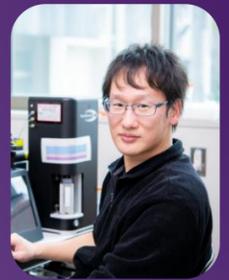
【論文情報】

- R. Tsumura et al., IEEE Robotics and Automation Letters, 9(2):1700-1707, 2024

体外増幅した自家造血幹細胞を用いた次世代型骨髄抑制治療法の開発

23-A-17

熊本大学IRCMS
特任准教授：梅本 晃正



ビジョン

- 臍帯血由来ヒト造血幹細胞の試験管内増幅の成功例が散見され始めたが、成人（骨髄、又は末梢血由来）由来ヒト造血幹細胞増幅の成功例は未だ報告がない。本研究では、「患者より採取・純化した少量の造血幹細胞を体外で増幅し、移植に使用する」次世代型自家造血幹細胞移植（骨髄抑制の治療）の開発を目的とする。
- 我々は、骨髄再生期に自己複製分裂する造血幹細胞の制御機構に着目し、科学的根拠に基づいた骨髄由来の造血幹細胞の試験管内増幅培養系の構築を目指している。

市場性

- 現行の自家造血幹細胞移植から「体外増幅した自家造血幹細胞を用いた移植治療」に置き換わることができれば、患者（又はドナー）への負担の軽減、治療効果の向上、適応対象の拡大が見込め、造血幹細胞移植を基盤とした新しい治療法開発にもつながる可能性が示唆される。
- 毎年約30万人のがん患者が抗がん剤治療を受けていると推測され、現行の移植治療を参考に試算した結果、培養増幅した造血幹細胞を用いた自家造血幹細胞移植療法の市場規模は最大で年間約900億円程度と期待される。

新規性・優位性

- ・ 代謝制御を基盤としたメカニズムにより、造血幹細胞の体外増幅を可能にした。
- ・ 増幅した造血幹細胞は培養以前の幹細胞と比較しても、同等の能力を維持している。
- ・ メカニズムに基づいているため、他の技術とも組み合わせやすい。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・医療/検査（機関）バイオテック/創薬支援・
医療/診断/分析（機器）・ベンチャーキャピタル

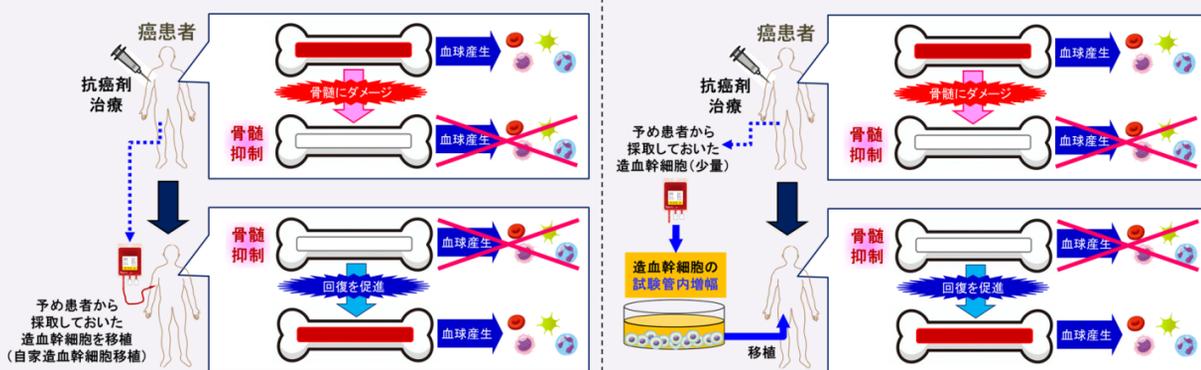
【連携に期待する事】

ヒト細胞を用いた共同研究、スタートアップ支援、培地販売、培養技術移管による実用化

研究概要

Key Words: #体性幹細胞, #造血幹細胞

● 現行の自家造血幹細胞移植の問題点と造血幹細胞の体外増幅技術を用いるメリット



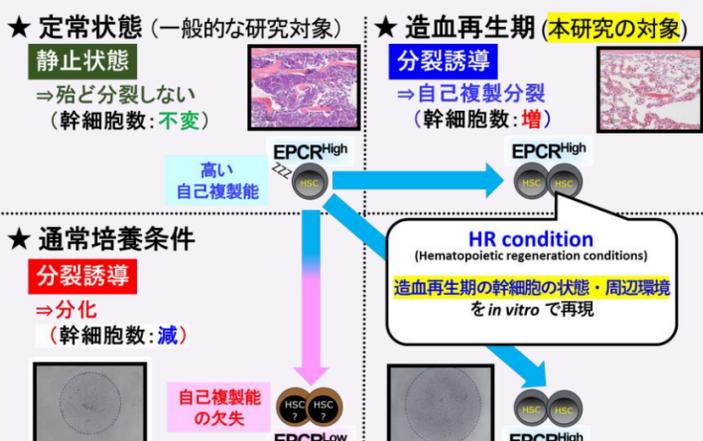
問題点:
① 癌由来細胞が末梢血中で検出される場合は適応できない。
② 多量の造血幹・前駆細胞を採取する必要があり、その負担は大きい。

メリット:
① 培養前に幹細胞採取時に混入した癌由来細胞を取り除ける。
② 少量の造血幹・前駆細胞採取のため、負担が軽減する。

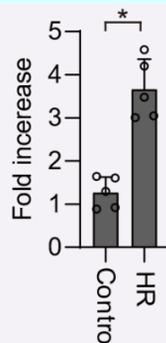
● 造血幹細胞の体外増幅技術開発の現状



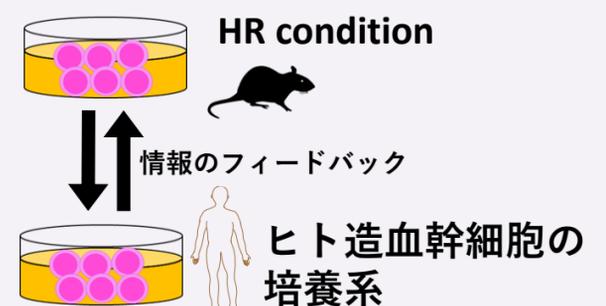
● 体内で自己複製分裂する造血幹細胞の状態を試験管内模倣すると幹細胞数が増える



4日間培養後のマウス造血幹細胞数



● 現在、ヒト造血幹細胞の体外増幅技術へ応用中



PD-1免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発

#23-A-19

長崎大学先端創薬イノベーションセンター
センター長・教授：田中 義正



ビジョン

- 既存の標準療法に抵抗性のがんに対する新規PD-1免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発を目指す。
- 現在、がんに対しては、外科手術、放射線療法、化学療法、PD-1免疫チェックポイント阻害剤療法などがある。しかし、これら既存の標準療法に対して抵抗性のがんに対しては、新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。本シーズは、PD-1免疫チェックポイント阻害剤の機能を最大限に発揮させ、奏功性が高い新規がん治療法を臨床開発することを目的としており、これらの課題を解決することができる。

市場性

- 進行性のがんに対して現在適用となっている治療法に置き換わり、より奏功性が高く副作用の少ない治療法となるため、がんおよび副作用の大きながん治療法自体に対する恐怖が緩和されるため、社会へのインパクトは非常に大きい。
- 対象患者数は全世界で1000万人と見積もられ、年間、全世界で10兆円程度の市場が見込まれる。
- 競合開発品の動向としては、PD-1免疫チェックポイント阻害剤と他の生物製剤との2剤併用療法の開発がアメリカを中心に行われているが、本シーズの治療法に関しては、世界で本研究グループのみが臨床開発に取り組んでいる。

新規性・優位性

既存のがん治療法は、治療効果と比較して、副作用が大きく、QOLを大きく損なうことが多い。PD-1免疫チェックポイント阻害剤の登場により、奏功性が高く、副作用の少ない治療法の開発への道筋が見えてきたが、その具体的な道のりはなかなか見通せない。本シーズでは、PD-1免疫チェックポイント阻害剤の持つ本来の作用を最大限に発揮させるために、2種類の生物製剤を併用し、より奏功性が高く副作用の少ない治療法の開発を目指す。このような試みはこれまで世界的にも行われておらず、新規な試みである。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO/CRO/SMO・医療/診断/分析（機器）・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

治験薬製造、非臨床試験、臨床試験の実施、スタートアップ支援

研究概要

Key Words: #免疫応答, #がん免疫療法, #PD-1免疫チェックポイント阻害剤

【目的】

PD-1免疫チェックポイント阻害剤の持つがん治療作用を最大限に発揮させるため、生物製剤を併用し、奏功性が高く副作用の少ない新規がん治療法の開発を目的とする。

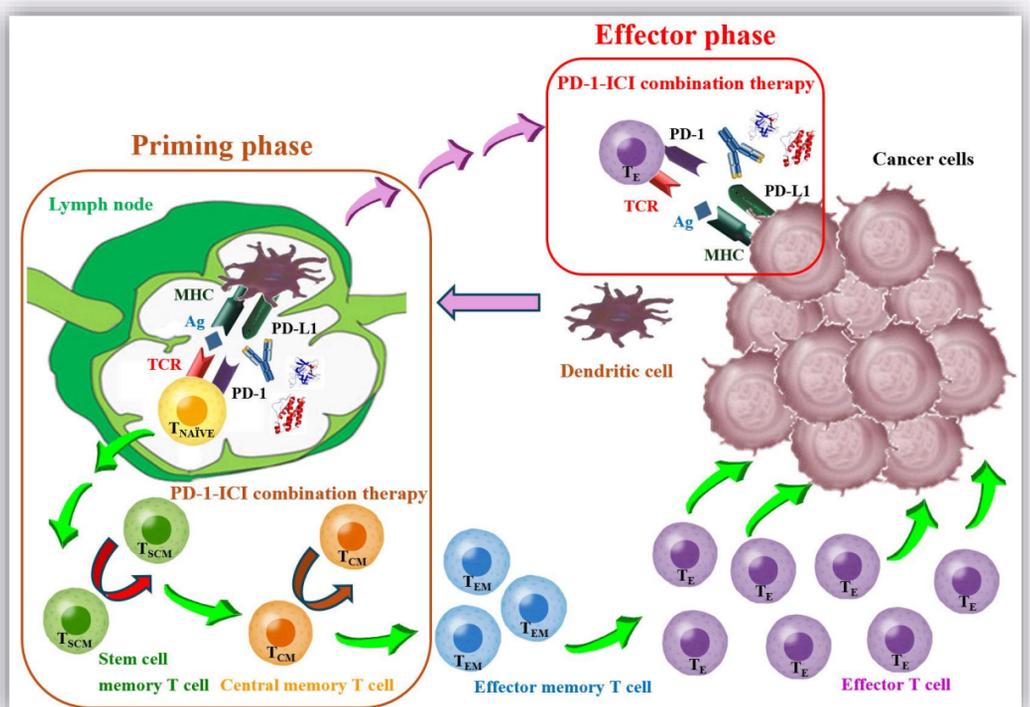
【関連文献】

- Nishimura, Okazaki, et al. (2001) Science 291:319-322.
Iwai, Ishida, et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:12293-12297.
Okazaki, Tanaka, et al. (2003) Nat. Med. 12:1477-1483.
Hamanishi, Mandai, et al. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:3360-3365.
Lin, Tanaka, et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105:3011-3016.
Ma, Li, et al. (2016) Clin. Cancer Res. 22:2969-2980.

【知財情報】

IL-18と分子標的抗体と併用する癌治療薬：特許番号：特許第6245622号
がんの治療薬：特願番号：特願2021-130294
新規ヒトインターロイキン-18変異体及びその用途：国際出願番号：PCT/JP2022/005051

【開発概要】



【競合状況】

S社：開発コード；ST-067：開発品； α PD-1 mAb + IL-18 mutant：MOA；Effector phase
B社：開発コード；BPT567：開発品； α PD-1 mAb + IL-18 mutant：MOA；Effector phase



DDS製造法の開発

大阪大学医学研究科
教授：山本 浩文

22-A-20

ビジョン

- 難治性癌に対して核酸医薬が開発されているが、患部に効率よく核酸を送達し、更に癌細胞内にも十分な核酸を行き渡らせることのできるDDS (drug delivery system) はなく、未だ癌の核酸医薬は皆無である。
- リン酸カルシウム法をベースとした独自のDDSは、腫瘍特異的に集積し、エンドソーム脱出が可能であり、多くの動物モデルで癌の治療に成功してきた。
- 橋渡し研究によってリン酸カルシウムベースのDDSの大量製造法の開発に成功した。このDDSで癌の核酸治療の問題は解決でき、世界供給も可能となった。

市場性

- 2028年には核酸医薬の世界市場は2兆円に達すると見込まれている（うち日本は10%）。市場拡大に寄与する要素技術としてDDSが鍵となることが指摘されている。
- 癌に対して核酸医薬を効果的に働かせるDDSを提供することで、市場は大きく拡大する。
- 癌以外でも炎症性腸疾患や、感染症ワクチンのアジュバントなど、利用範囲は多岐に渡る。

新規性・優位性

- ✓ 細胞内エンドソームからの脱出を100%達成。（他のDDSは1%未満）
- ✓ 多くのDDSは核酸の肝臓への集積がみられる。本シリーズで開発するDDSは肝臓をはじめとする正常臓器への集積がないために、細胞死誘導型の核酸による肝毒性がない。
- ✓ 製造費が安価なため連日の投与が可能であり、転移性癌の根治も期待できることから、圧倒的な優位性がある。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業
CMO/CDMO/CRO/SMO

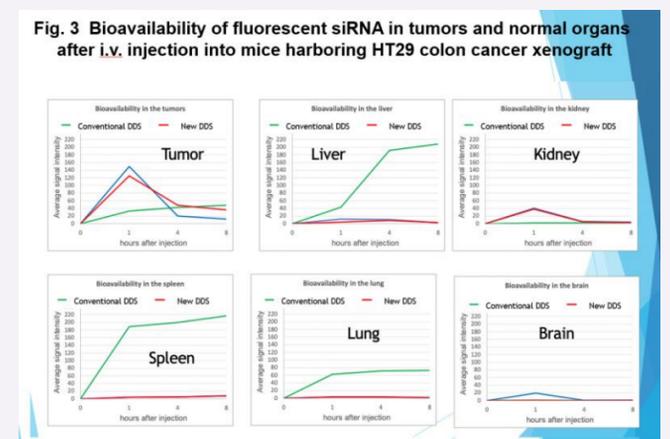
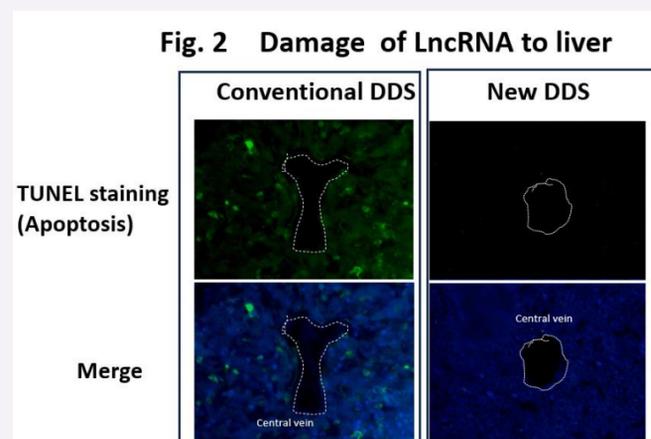
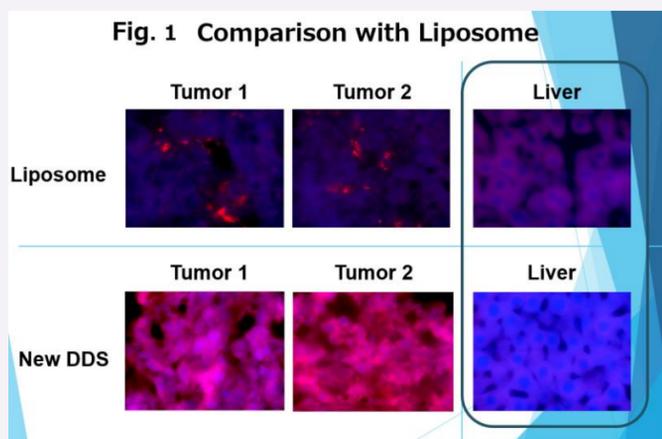
【連携に期待する事】

DDSの製造
核酸医薬を有するアカデミア、製薬企業へのDDSの提供

Research Outline

Key Words: # DDS, #siRNA, #microRNA, #cancer

- Liposome に比べて新型DDSではマウスへの静注後にマウス皮下腫瘍細胞への核酸の取り込みが圧倒的に多く、肝臓では少ない（図1）。
- 肝毒性のあるLncRNAを静注すると、liposomeでは肝細胞のmassiveなアポトーシスが誘導され肝不全でマウスが死亡したが、新型のDDSでは肝障害はみられない（図2）。
- 静注後の経時的観察でも肝臓をはじめとする正常臓器への集積はみられない（図3）。
- 大量拡大生産系の確立に成功



References (静注投与のみ)

Wu Xin, et al. (2015) PlosOne 10: e0116022.
 Takahashi H, et al. (2015) Mol Cancer Ther 14:1705-16. Takeyama H, et al. (2015) Mol Cancer Ther 13:976-85.
 Ogawa H, et al. (2015) PlosOne 10, e0127119. Hiraki M, et al. (2015) Mol Therapy NA 4, e231.
 Inoue A, et al. (2018) Mol Cancer Ther 17:977-987. Fukata T, et al. (2018) Mol Therapy NA 12:658-671.
 Takahashi H, et al. (2018) Frontiers in Immunology 9:783. Tamai K et al. (2018) Mol Cancer Ther 17: 1613-1622.
 Morimoto Y, et al. (2020) Br J Cancer 122:1037-1049. Wu X, et al. (2021) J Pers Med 11: 1160.
 Wang J, et al. (2022) Int J Oncol 60:13. Tsujimura N, et al. (2023) Pharmaceuticals 16: 618.

胆道細菌叢に着眼した新規がん免疫治療開発



国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野
 研究員：熊谷尚悟

22-A-32

ビジョン

- 進行胆管癌では化学療法併用免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療が標準治療であるが、効果を高める必要がある。本研究の結果、得られる可能性のある製剤はICIによる抗腫瘍効果を増強させる効能・効果が生み出されることを目標としている。
- 胆管がん手術検体を多層オミックス解析を実施し、抗腫瘍免疫応答を活性化する胆道細菌叢を同定する。さらにはその詳細な機序を解き明かし、複合免疫療法治療耐性改善につなげることを目標とする。
- もし特定の菌種のICI治療と併用する製剤化の可能性を示すことができれば、胆道系悪性腫瘍の予後改善につながると予想される。

市場性

- 抗腫瘍免疫応答を賦活化する菌種から、どの菌体により修飾された代謝産物が腫瘍免疫応答を活性化するのかまで最終的には検討し、細菌由来製剤を開発したいと考えている。開発された最近由来製剤はなるべく飲み込みやすいカプセル化された内服薬となり、免疫チェックポイント阻害剤治療時期に合わせて内服することによりそのがん治療効果を高めることを想定している。

新規性・優位性

胆管がんに関する免疫応答に関する解析としては、数例単位で単一細胞レベルのトランスクリプトームを実施した報告が散見される。胆道系腫瘍の腫瘍局所に関する過去の報告は腫瘍遺伝子異常のみを検討した報告か、腫瘍浸潤免疫細胞を検討した報告がほとんどであり、腫瘍局所を全体のネットワークとして腫瘍ゲノム異常・網羅的細菌叢解析・免疫応答などの様々な観点から詳細にメカニカル解析し、治療標的因子を提案した報告はほぼ認められない。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- 医療/検査（機関）
- 医療/診断/分析（機器）

【連携に期待する事】

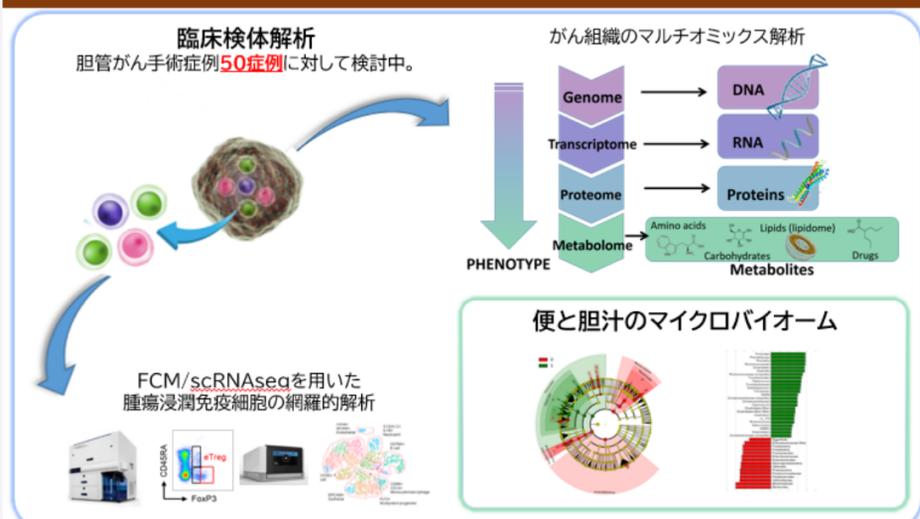
特許の共同出願、臨床試験の実施、スタートアップ支援

研究概要

Key Words: #バイオマーカー, #免疫応答, #腸内細菌叢, #代謝系

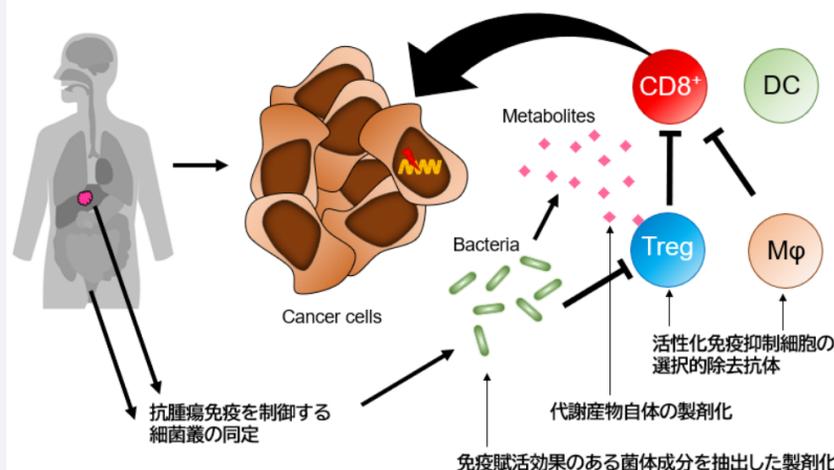
- 近年、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)のがん治療における効果が科学的に証明された。しかしICIに耐性の症例も多く、効果予測バイオマーカーや効果を高める治療法の開発が必要である。がん免疫の本態はCD8陽性T細胞による細胞性免疫だが、自己への免疫応答を抑制制御する仕組みとして制御性T細胞(eTreg)が存在し、がん免疫でも重要性が認識されている。
- これまで我々はCD8陽性T細胞と抗腫瘍免疫を抑制するeTregと腫瘍遺伝子異常との関係を検討し（Kumagai S, et al. Nat Rev Cancer 2021, Immunity 2020）、ICIの奏効におけるCD8陽性T細胞やeTregの役割を明らかにし続けてきた。
- 我々はICI治療を実施した患者の生検体を解析し、ICI奏功にかかわる重要な免疫表現型を同定し(Kumagai S et al. Nat immunol 2020)、バイオマーカーとして企業導出した経験を持つ。さらには臓器特有の環境と免疫応答との関連を検証する実験技術も持ち合わせている(Kumagai S et al. Cancer cell 2022)。

現在の研究の研究計画



研究の目標

1. がん免疫治療抵抗性を示す胆管がんへの治療戦略の樹立
2. 胆道の特異性に着目した新規バイオマーカー探索や新規免疫複合療法の開発



直腸癌術後排便機能障害に対する脂肪組織由来幹細胞および脂肪組織を用いた新規再生治療法の開発

22-A-46

国立がん研究センター東病院 大腸外科・クオリティマネジメント室
室長：西澤祐吏



ビジョン

- 排便機能障害（便失禁）の患者のQOLが再生治療で改善され、最終的に人工肛門造設で治療される患者の数が減ることを目標としている。
- 対象疾患は、直腸癌術後排便機能障害、加齢等に伴う特発性便失禁である。
- アンメットメディカルニーズ：内服薬による便性状コントロール等の保存的治療で解決しない高度な便失禁では人工肛門造設が治療法となる。その人工肛門造設の前段階の治療法として再生医療を確立することが目的である。
- 人工肛門はケアに継続的な費用がかかること、心理的負担も大きい事を考慮すると、再生医療で治療できる意義は一時的なコストがかかったとしても大きい。

市場性

- 肛門温存直腸癌手術後の80-90%と60歳以上の7-8%に認める特発性便失禁患者が対象となる。まずは、直腸癌術後の排便機能障害に対して保険収載をした後に、特発性便失禁にも適応を拡大していく。
- 人工肛門関連の製品・バックなどで2026年に32億米ドル到達予測との報告がある。排便機能障害とストーマ造設は密接な関係があり、排便機能障害に対する本新規再生治療法の市場規模も同等に大きいと考えられる。
- 骨格筋組織を用いた自家細胞の便失禁に対する再生医療が治験で実施されているが、より低侵襲な治療に対するニーズは大きい。

新規性・優位性

- 自家脂肪幹細胞と脂肪組織を足場として用いた再生医療で複数回投与により治療効果を高める新規性がある。
- 脂肪幹細胞を用いた再生医療は自由診療として実施されている場合が多いが、本研究では薬機法に基づき、保険診療で実施する体制を確立する。
- 筋組織を用いた再生医療が競合としてあるが、採取における低侵襲性と複数回投与が可能などが強みである。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO/CRO/SMO

【連携に期待する事】

臨床応用する際に細胞加工・提供体制、足場材料で参画してくれる、研究の臨床導出に感心をもってくれる企業と連携できることを期待している。

研究概要

Key Words: # 体性幹細胞, # 排便機能障害, # 直腸癌術後, # 培養脂肪幹細胞

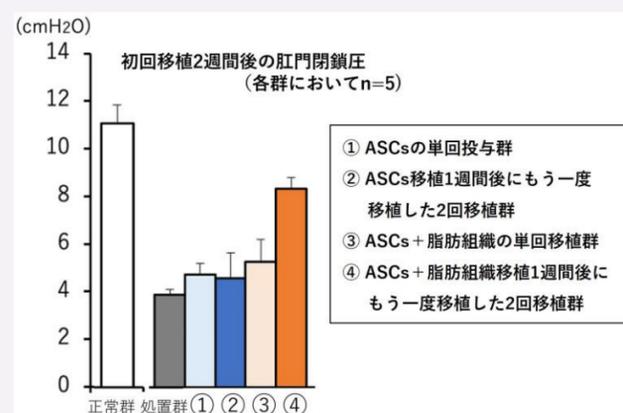
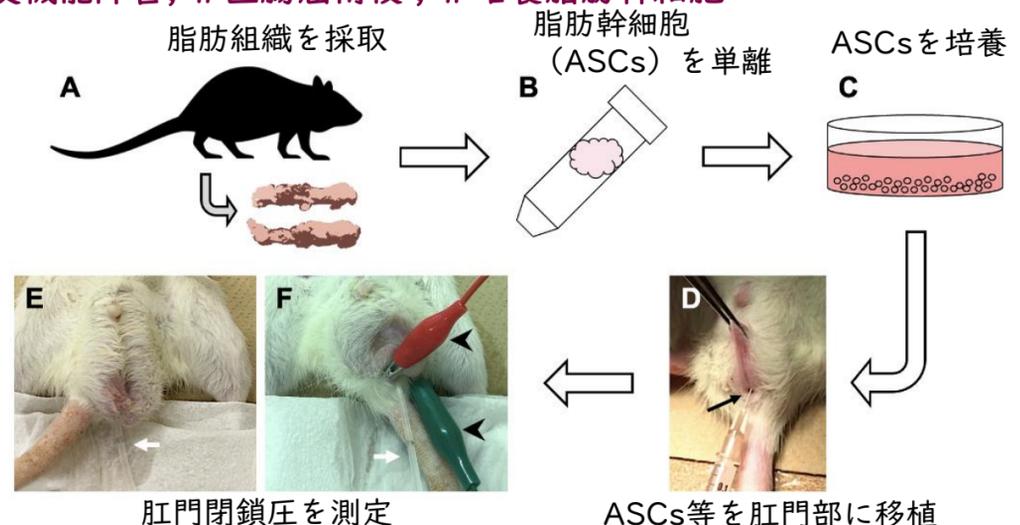
【直腸癌の術後排便機能障害】

- 大腸癌は罹患数の最も多い疾患であり、日本の直腸癌患者数は約52,287人/年（2019年）である。
- 直腸癌に対する肛門温存手術が普及し、永久的な肛門人工肛門造設術の回避につながり、多くの患者に利益をもたらしている。
- しかし、術後排便機能障害の割合は80-90%と高率であり、患者さんは年々増え続けている。

便失禁の治療として、自家組織由来の脂肪幹細胞（ASCs）の移植により、自家組織を再生させる研究を進めてきた。

【現在までの成果】

- 肛門機能障害に対するASCsの複数投与と脂肪組織の移植の効果を調べた。肛門機能障害に対する効果を検討した。
- 脂肪組織由来幹細胞(ASCs)とASCs+脂肪組織をそれぞれ2回移植することで、単回移植群と比較して肛門閉鎖圧の回復が早まることを明らかにした。
- ASCsと脂肪組織を2回移植した群のみが、肛門閉鎖圧を未治療群と同レベルまで改善させたことから、ASCsの複数回移植と足場組織の使用が、肛門閉鎖圧の早期回復に寄与したことが示唆された。



出願特許：特願 20221006

発明の名称：組織再生用組成物の製造方法および製造装置

出願日：2023年2月17日，出願人：国立研究開発法人国立がん研究センター

*令和6年2月19日にPCT出願を実施。(PCT/JP2024/005766)

超多重ガイドRNA/Cas9 nickase搭載一体型アデノウイルスベクターを用いたパピローマウイルス感染病変のゲノム編集治療法の開発

21-A-27

国立がん研究センター 先端医療開発センター
プロジェクトリーダー：清野 透



ビジョン

- 子宮頸がん、中咽頭がんなどのHPV陽性がんに対する内科的治療法の開発を目指す。
- 子宮頸がんやその前駆病変である子宮頸部異形成の発症年齢は若年化しており、妊孕性が温存できる治療法が求められている。中咽頭がんは、嚥下・摂食・構音障害などにより手術後のQOLの維持が極めて困難であるため、非侵襲的な治療法の開発が求められている。

市場性

- 世界の全がんの新規罹患患者数の約5%はHigh risk HPV(HR-HPV)感染が原因であり、子宮頸がんは年間約50万人が罹患し27万人が死亡、中咽頭がんは年間約10万人(約40%はHPV陽性)が罹患し、5万人が死亡している。
- AAVによるscCas9と2個のgRNAにより前臨床試験で有効性が示されているが、AAVには4.8 kbまでしか外来遺伝子を搭載できずoff-target変異を回避できない。

新規性・優位性

- ・ HPV関連がんの多くは16型または18型HPVが原因であり、同一ベクター(治療薬)が全世界のほとんどの患者に適用できる。
- ・ Cas9 nickaseと2個のガイドRNAを用いるダブルニックング法により、オフターゲット現象を回避できる。
- ・ これまで成功例のなかった4個以上の多重ガイドRNAとCas9 nickase一体型アデノウイルスベクターの開発に成功した。
- ・ 同一細胞内で8個のガイドRNAとCas9 nickaseを確実に発現でき、HPVゲノムの複数個所切断によりE6E7がん遺伝子を完全に破壊できる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・医療/検査(機関)・バイオテック/創薬支援・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施、スタートアップ支援など

研究概要

Key Words: #CRISPR/Cas9, #HPV, #Adenovirus, #がん治療

【目的】

ヒトパピローマウイルス(HPV)感染によるがんの内科的予防・治療薬を開発する。

【背景】

・ HPV関連がんにおけるがん細胞の増殖は、HPVがん遺伝子発現に依存しているため、CRISPR/Cas9ゲノム編集により腫瘍内のHPVゲノムを切断破壊すれば治癒が見込める。

【知財情報】

・ PCT/JP2019/037255、特願2019-121668、特願2018-179274微生物化学研究会、2019年9月24日、新規ウイルスベクターおよびその製造方法と使用方法(発明者 中西友子、斎藤 泉);米国、欧州、韓国に出願済

・ PCT/JP2024/003376、特願2023-014899:学校法人 順天堂、国立研究開発法人 国立がんセンター、公益財団法人 微生物化学研究所(共願) 2024年2月1日、HPV陽性がん又はHPV陽性前がん病変遺伝子治療用医薬組成物、及び組換えアデノウイルスベクター(発明者 清野透、中原知美、中西友子、斎藤 泉)

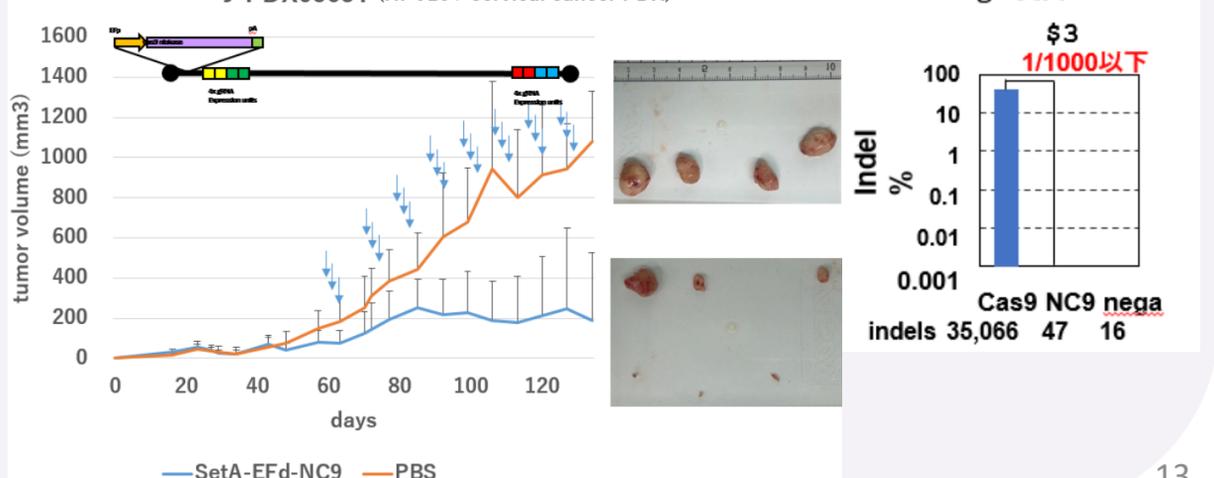
【関連文献】

Nakahara T, et al. (2024) Int J Mol Sci. in press.,
Nakanishi T, et al. (2021) Sci Rep. 11: 3961.
Nakanishi T, et al. (2019) J Gene Med 21: e3115.

【開発状況】

- ・ HPV16のE6E7領域を標的とした4組8個のgRNA発現ユニットとCas9 nickase発現ユニットを搭載したアデノウイルスベクター(Ad-SetA-EFd-NC9)を開発した。
- ・ Ad-SetA-EFd-NC9はin vitroにおいてHPV16陽性がん細胞株SiHaやSCC90のE6E7領域に大きな欠失変異を導入することで効率に殺傷する一方、正常子宮頸部上皮細胞に対する毒性はほとんどない。
- ・ Ad-SetA-EFd-NC9はin vivoにおいてSCC90 xenograftや子宮頸がんPDXの増殖を抑制し、一部は完全に退縮させた(図左)。
- ・ off-targetによる変異は野生型Cas9に比べ1/1000以下であり、ほぼsequence errorレベルであった(図右)。

図1 HPVゲノム編集AdVのHPV16陽性子宮頸がんPDXに対する効果 図2 HPVゲノム破壊AdVによるoff-target変異



【お問い合わせ先】

国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター

- Email: cpot_office@ml.res.ncc.go.jp
- URL: <https://cpot.ncc.go.jp/>



国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research