

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

C POT # 21-A-27

国立がん研究センター
先端医療開発センター/HPV関連がん予防・治療プロジェクト
プロジェクトリーダー：清野 透



研究概要

Key Words: # CRISPR/Cas9, #がん予防, #HPV, #がん治療, #アデノウイルスベクター

[目的]

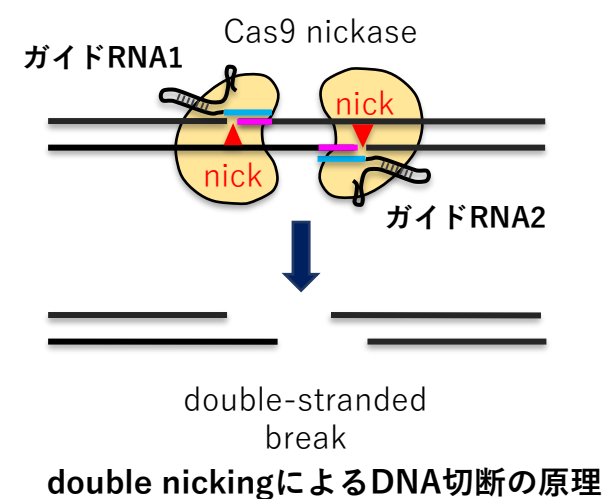
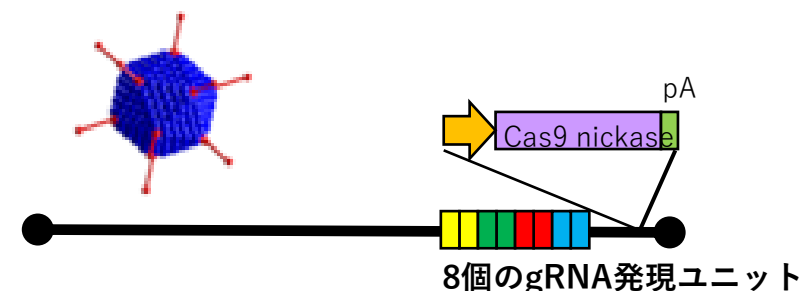
ヒトパピローマウイルス感染によるがんの内科的予防・治療薬を開発する。

[背景]

- 世界の全がんの新規罹患患者数の約 4.5 % は High risk HPV (HR-HPV) 感染が原因
- **子宮頸がん** は年間約 50 万人が罹患し 27 万人が死亡
(日本では年間 1 万人以上が罹患し、約 2700 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
(日本では年間約 2900 人が発症し、約 1300 人が死亡)。
- 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。
- 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。
- 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。
- WHO は HPV ワクチンと検診の普及により **2050 年**までに罹患率の 40% 減を目指しているが、達成できたとしても**世界の罹患数は 20% 減に留まる** (Lancet Oncol 2019; 20: 394-407)。

【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開発】

治療薬候補のアデノウイルスベクター



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キング法により、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 ゲノムの複数箇所切断により E6E7 がん遺伝子を完全に破壊できる。

実用化提案

ゲノム編集医療への期待は高いものの、オフターゲット効果が臨床導入の妨げになってきた。このシーズは**オフターゲットを事実上無視できるレベルに抑えながら高率に遺伝子編集ができる技術**である。まずは、がんにおいてゲノム編集により治癒できる HPV 関連がんを標的にした治療法を提案する。

現在手術でしか治癒を見込めないがんが、注射で治癒できるようになったら素晴らしいのではないでしょうか？

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

連携への関心

- 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

関連文献

- Kato Y, et al. (2021) Int J Mol Sci. 22(19)10570.
- Nakanishi T, et al. (2021) Sci Rep.11(1)3961.
- Nakanishi T, et al. (2019) J. Gene Med. 21(11): e3115.