



第23回日本がん免疫学会総会シンポジウム4での中沢洋三教授の  
発表資料抜粋（一部講演でのコメントを弊社の補足として記載）

# PiggyBacトランスポゾンを用いた非ウイルス 遺伝子改変CAR-T療法の開発

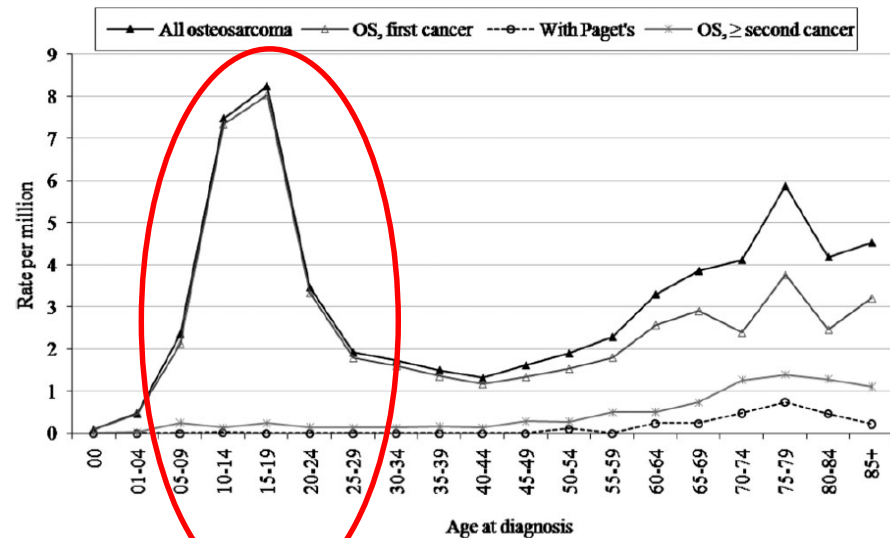
中沢 洋三

信州大学医学部  
小児医学教室

骨肉腫に対する  
PiggyBac遺伝子改変HER2 CAR-T細胞

# 骨肉腫 (OS)

- 10-20歳代 (小児・AYA世代がん)
- 人口100万人に1-1.5人 (希少がん)
- 5年生存率約70%
- 患肢温存率約90%
- 放射線感受性不良
- 再発例は化学療法耐性
- 肺転移例の予後はきわめて不良



Mirabello L, et al. Cancer 2009

➤ 小児・AYA世代がん、希少がんのため新薬の開発が進まない

ブライトパス補足：

AYA世代がん：Adolescent and Young Adultの略で、15歳から30歳前後までの思春期・若年成人のことを指します。この世代は、こどもに好発するがんと成人に好発するがんがともに発症する可能性がある年代です。また、今回の治療対象である骨肉腫など、AYA世代に好発するがんも存在します

# PiggyBac遺伝子改変HER2 CAR-T細胞

- Faster, Cheaper, Safer, T-cell engineering



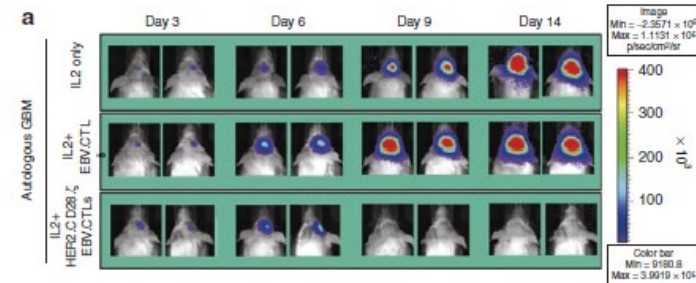
- Tscm/Tcm分画リッチな高機能CAR-T



- 革新的培養法 **NEW!**

## PiggyBac-mediated Cancer Immunotherapy Using EBV-specific Cytotoxic T-cells Expressing HER2-specific Chimeric Antigen Receptor

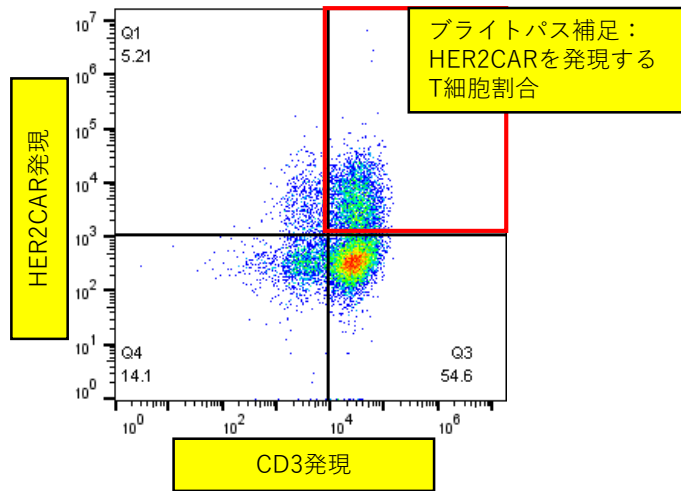
Yozo Nakazawa<sup>1,2</sup>, Leslie E Huye<sup>1,2</sup>, Vita S Salsman<sup>1,2</sup>, Ann M Leen<sup>1,2</sup>, Nabil Ahmed<sup>1,2</sup>, Lisa Rollins<sup>1</sup>, Gianpietro Dotti<sup>1,3</sup>, Stephen M Gottschalk<sup>1,2</sup>, Matthew H Wilson<sup>1,3,4</sup> and Cliona M Rooney<sup>1,2,5,6</sup>



Nakazawa Y, et al. Mol Ther 2011



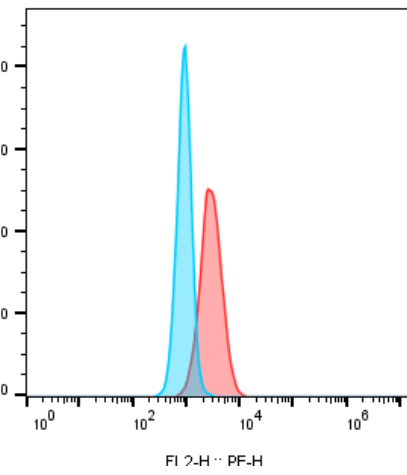
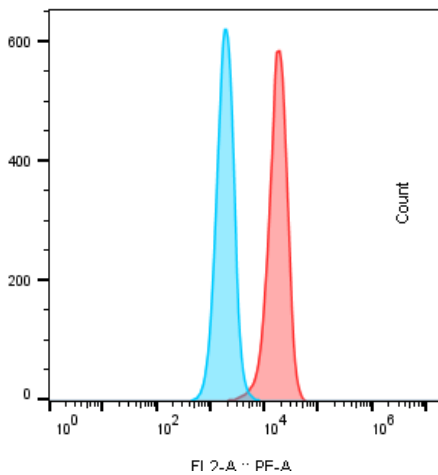
# 骨肉腫に対するHER2 CAR Tの抗腫瘍効果



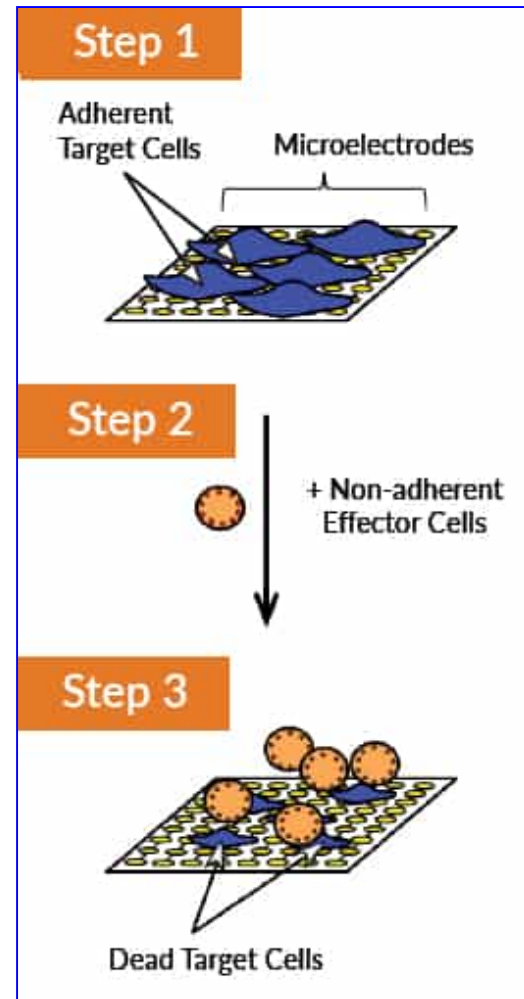
骨肉腫細胞株での  
HER2抗原の発現

SaOS-2

U2OS



HER2

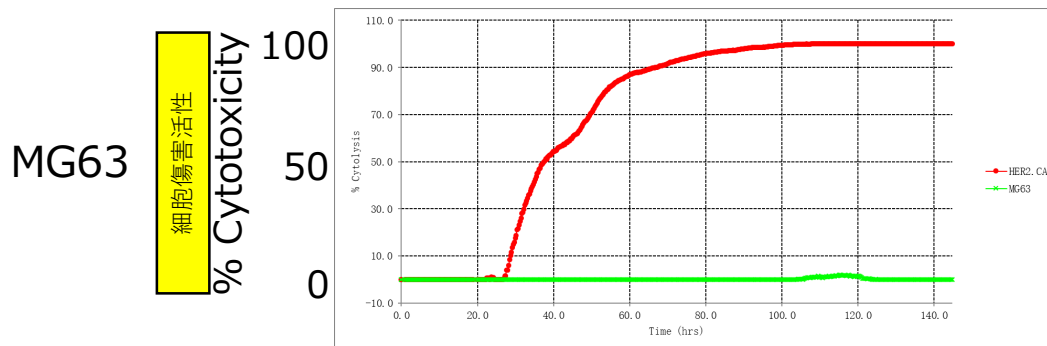
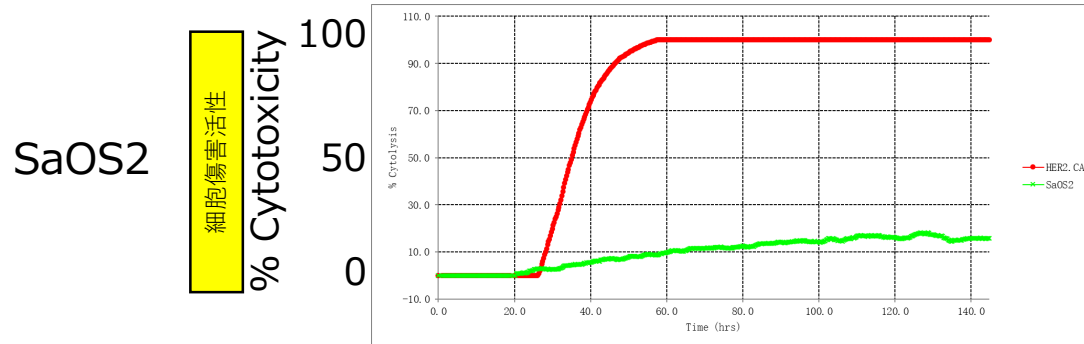
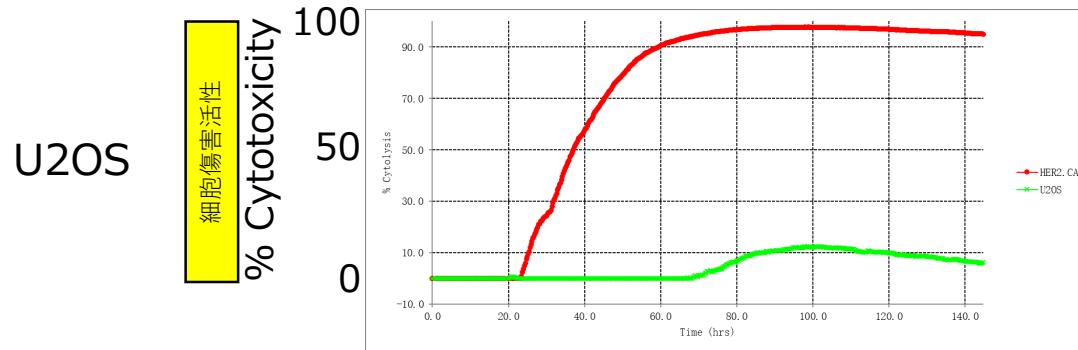


xCELLigence Real Time Cell Analyzer  
を用いて15分毎に細胞傷害活性を計測

# 骨肉腫に対するHER2 CAR Tの抗腫瘍効果

A) 骨肉腫細胞株に対する細胞傷害活性  
(E:T = 1:1)

— 骨肉腫細胞 + CAR-T細胞  
— 骨肉腫細胞のみ



ブライトパス補足：

- 細胞殺傷能を経時的に計測する機器（前頁参照）を用いて、三つの骨肉腫の細胞株（U2OS、SaOS2、MG63）に対する抗腫瘍効果を経時的に評価しています

- HER2 CAR T細胞添加後、骨肉腫細胞が傷害されていることが示されています（赤いグラフ）

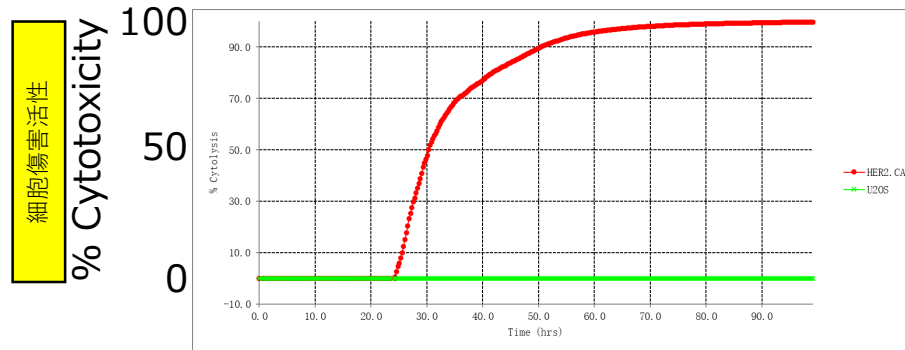
- T細胞傷害活性に耐性のU2OSにおいても高い抗腫瘍効果を示されています

# 骨肉腫に対するHER2 CAR Tの抗腫瘍効果

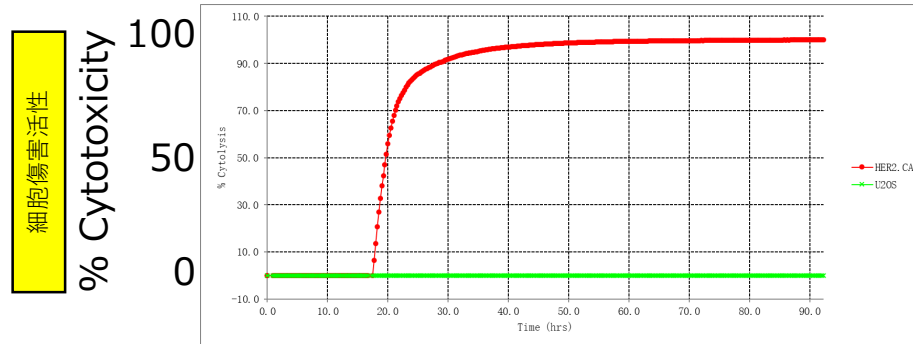
B) U2OSに対する連続殺傷効果  
(E:T = 1:1)

—— 骨肉腫細胞 + CAR-T細胞  
—— 骨肉腫細胞のみ

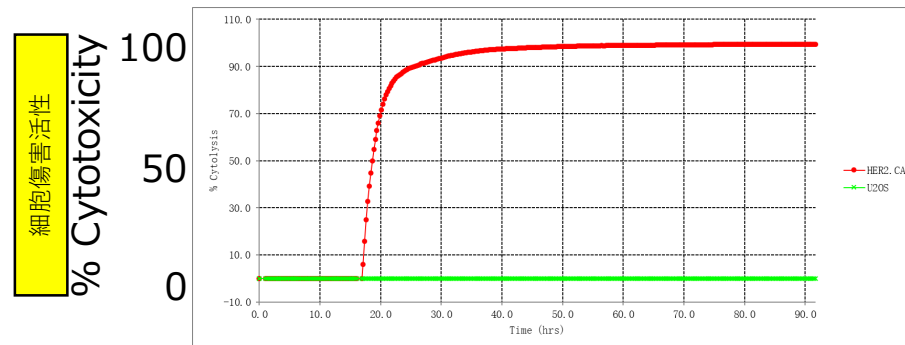
Day 3  
1<sup>st</sup> round



Day 6  
2<sup>nd</sup> round



Day 9  
3<sup>rd</sup> round

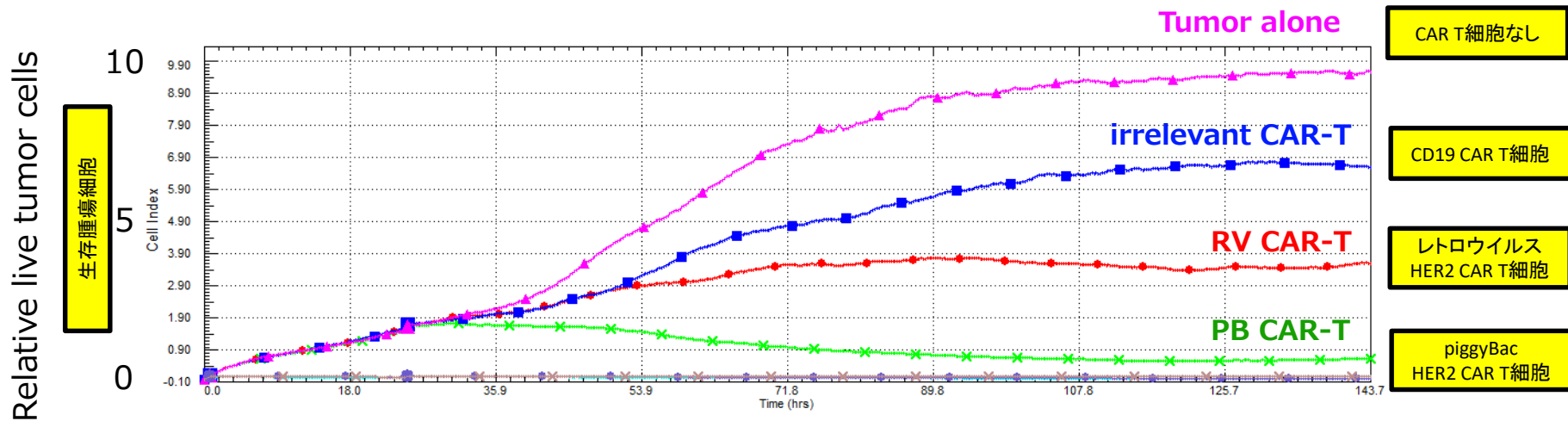


ブライトパス補足：

- ・ HER2 CAR T細胞が、免疫疲弊を起こすことなく抗腫瘍効果を維持するかを見るために、HER2 CAR T細胞に対してU2O2を3日おきに投与して、それぞれ抗腫瘍効果を経時的に評価しています
- ・ HER2 CAR T細胞は、免疫疲弊による抗腫瘍効果が減弱することなく、U2O2に対する殺傷能力を維持していることがわかります

# 骨肉腫に対するHER2 CAR Tの抗腫瘍効果

## C) PB遺伝子改変とRV遺伝子改変の抗腫瘍効果の比較 (E:T = 1:1)



ブライトパス補足：

- ・ piggyBacで作製したHER2 CAR T細胞 (PB CAR-T、CAR発現率40%)とレトロウイルスで作製したHER2 CAR T細胞 (RV CAR-T、CAR発現率40%)との長時間の抗腫瘍効果比較試験 (in vitro) を示しています。  
PB CAR-Tで抗腫瘍効果が長期間持続していることが示されています



# 骨肉腫に対するHER2 CAR T医師主導治験



2019年8月19日

各位

国立大学法人信州大学  
ブライトパス・バイオ株式会社

## 信州大学とブライトパス・バイオが 固形がん CAR-T 細胞療法の共同研究開発契約を締結

国立大学法人信州大学（本部：長野県松本市旭3-1-1、学長：濱田州博、以下「信州大学」）とブライトパス・バイオ株式会社（本社事業所：東京都千代田区麹町2-2-4、代表取締役：永井健一、以下「ブライトパス・バイオ」）は、固形がんを対象とした CAR-T 細胞療法の臨床開発を目的として、共同研究開発契約を締結しました。

HER2 とよばれるがん抗原は多くの固形がんで過剰発現しており、すでに同標的に対する抗体医薬などが実用化されておりますが、引き続きがん治療における有力な標的抗原として注目されています。信州大学ではブライトパス・バイオと協業し、同大学小児医学教室の中沢洋三教授及び京都府立医科大学小児科の柳生茂希助教らが製法を確立した HER2 抗原を認識する HER2-CAR-T 細胞を治験薬として、骨肉腫患者を対象とする医師主導治験の実施準備に入ります。

がん免疫療法の一つである CAR-T 細胞療法は、免疫細胞である T 細胞にがん抗原を認識する受容体（Chimeric Antigen Receptor）を、ウイルスベクターなどをもちいて遺伝子導入することでがんの排除能を高めた医薬品で、一部の血液がんを対象としてすでに日米欧で承認されており、近年その大きな効果が臨床的に証明された細胞療法です。現在全世界で更なる臨床効果を狙った次世代の CAR-T 細胞療法の開発が行われており、血液がんの分野ではその効果が確認できる疾患対象範囲が広がりつつあるものの、固形がんの分野においては未だ道半ばの状況です。

固形がんを対象とした CAR-T 細胞療法の難しさは、腫瘍微小環境と呼ばれる免疫細胞の機能が抑制される固形がん特有の環境下で、CAR-T 細胞が持続的な抗腫瘍効果を発揮しなければならない点にあることが知られています。中沢洋三教授らの非ウイルス遺伝子導入法と、この度新たに共同で創製した CAR-T 細胞培養法（特許共同出願中）により作製した CAR-T 細胞は、従来のウイルスを用いる方法で作成した CAR-T 細胞と比較して、抗腫瘍効果が持続することが示唆されており、これにより免疫抑制的な腫瘍微小環境でも持続的な活性を有し、固形腫瘍に対して有効であることが期待されます。