

# EPOを用いてCAR-T細胞を刺激するSRG技術

— CAR-Tの体内動態を「薬で制御する」新しい技術 —



自治医科大学

内科学講座血液学部門

遺伝子治療研究センター

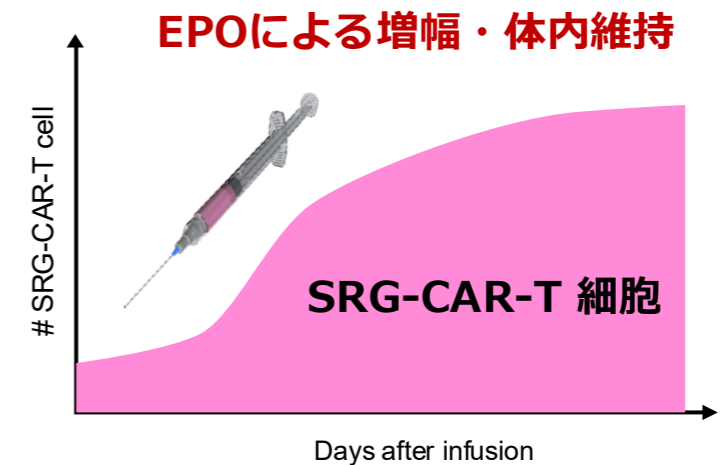
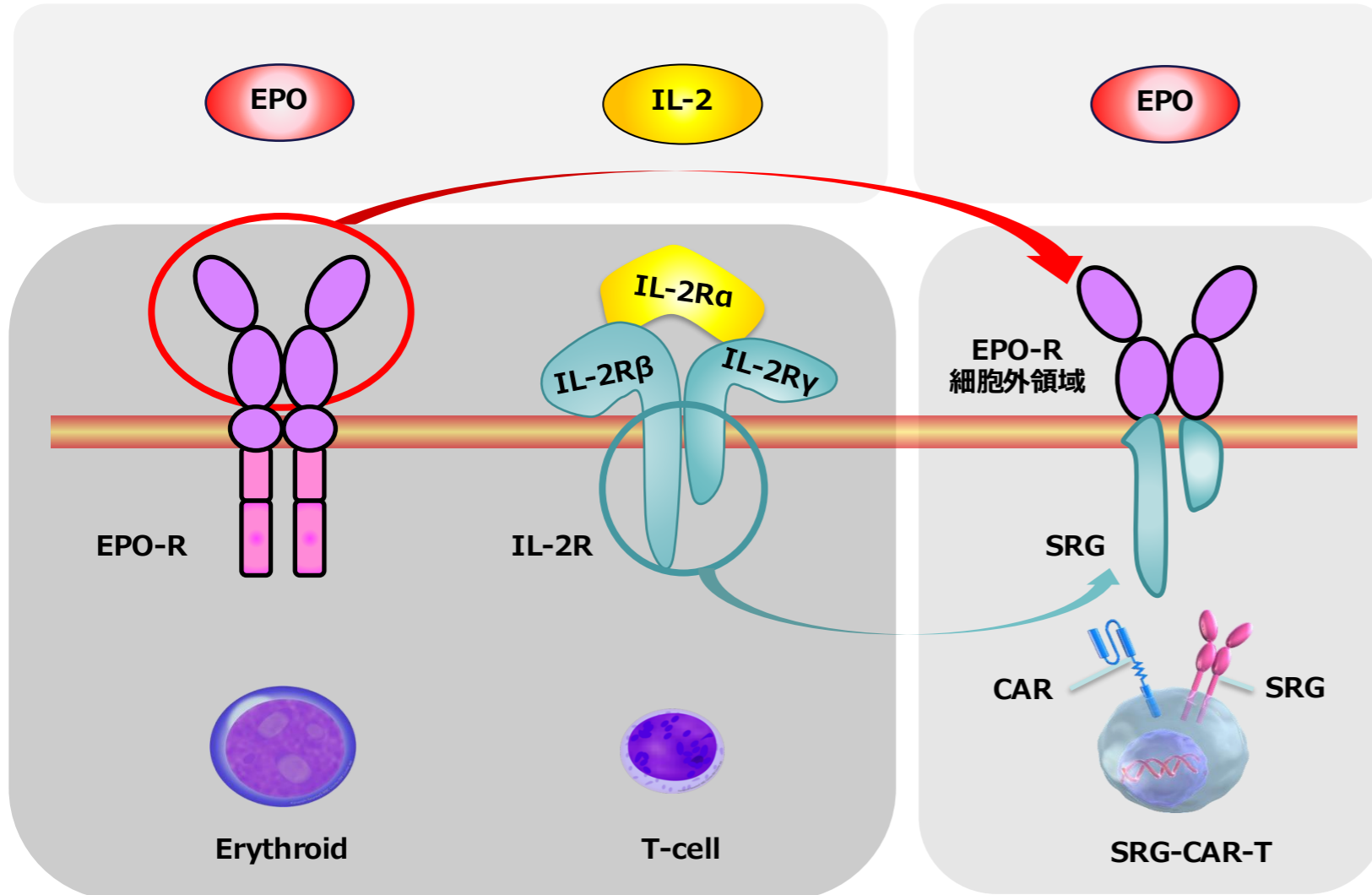


准教授 大嶺 謙

講師 内堀 亮介

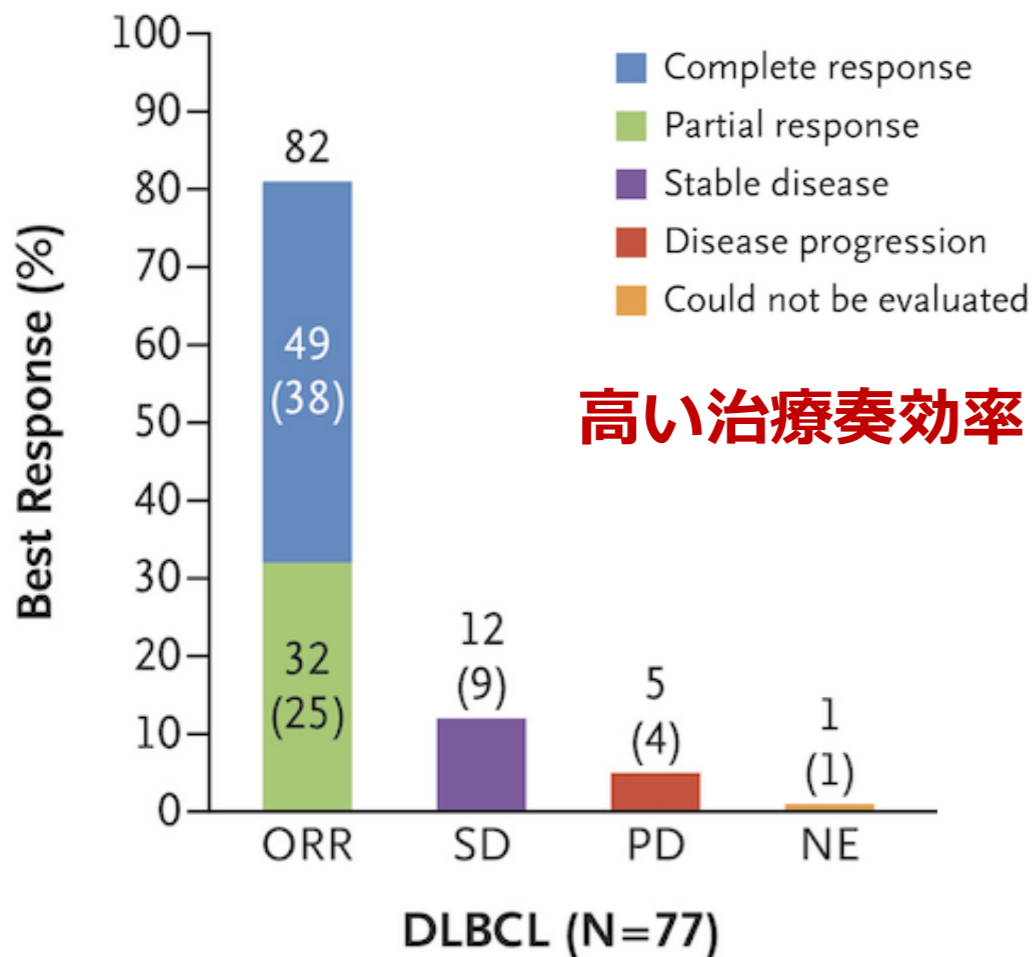
# 既承認薬EPOを用いた“選択的CAR-T制御”

- EPOに反応する遺伝子（SRG）をCAR-T細胞へ導入
- 新規リガンド開発を伴わない、規制・開発親和性の高い設計
- CAR-T療法の弱点だった“体内制御不能”を克服



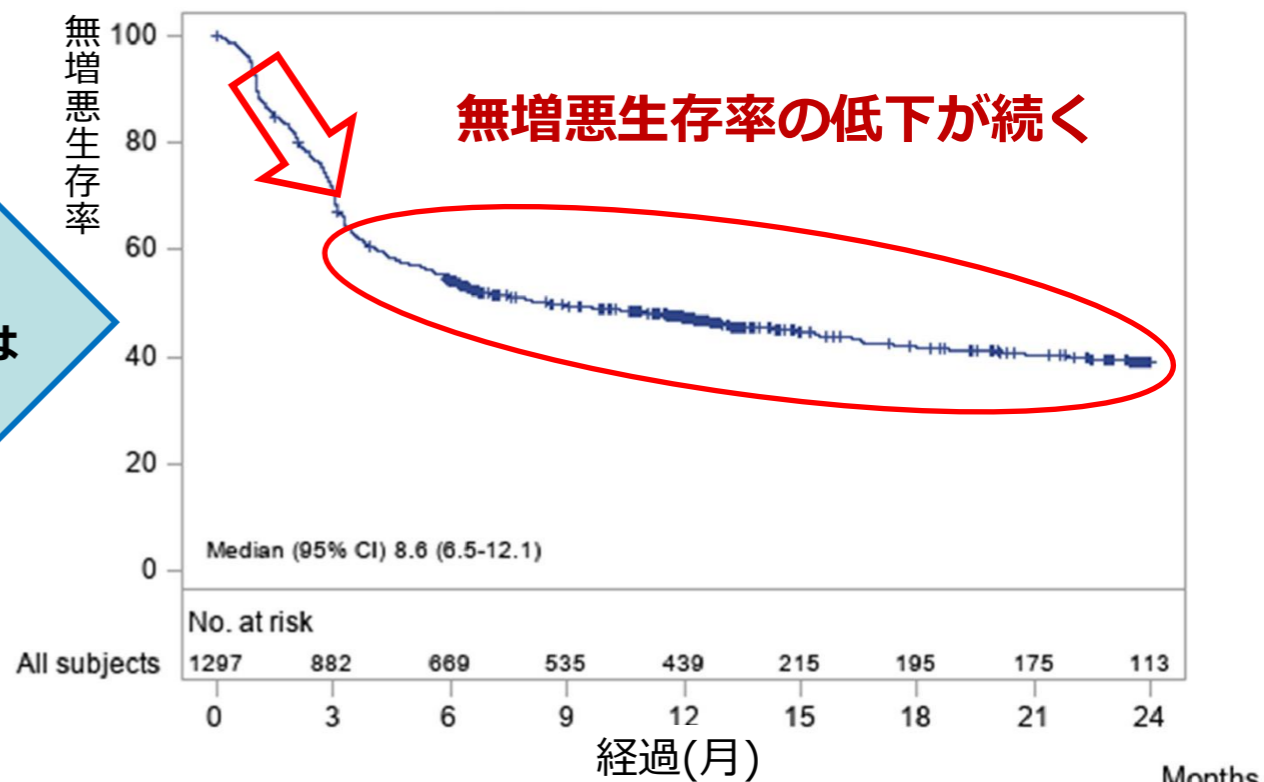
# CAR-Tは「効く」が「効き続けさせる設計」が未完成

## ZUMA-1 trial(イエスカルタ®臨床試験)



Neelapu SS. et al. N Engl J Med. 2017

## Real-world におけるイエスカルタ®治療患者の予後 (CIBMTR registry 米国細胞療法データベース)



Jacobson CA. et al. Transplant Cell Ther. 2022

再発を回避し、長期寛解・治癒をもたらすCAR-T療法が必要 (UMN)

# CAR-T後の再発の主因は“体内維持不全”

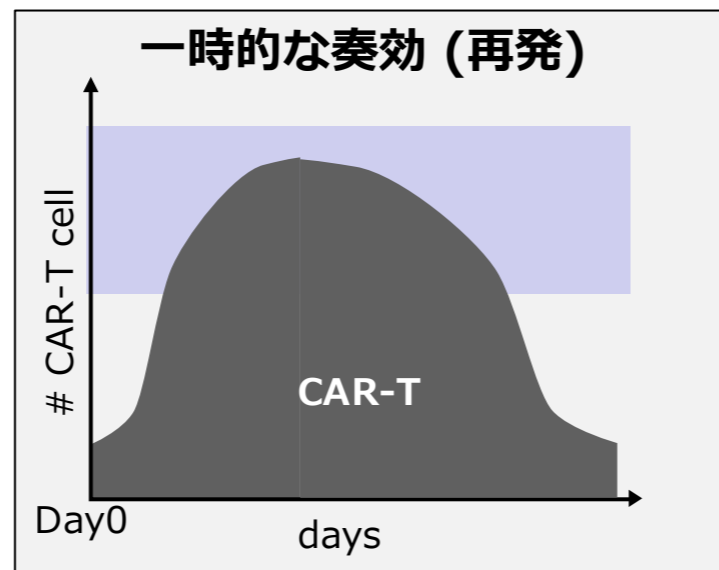
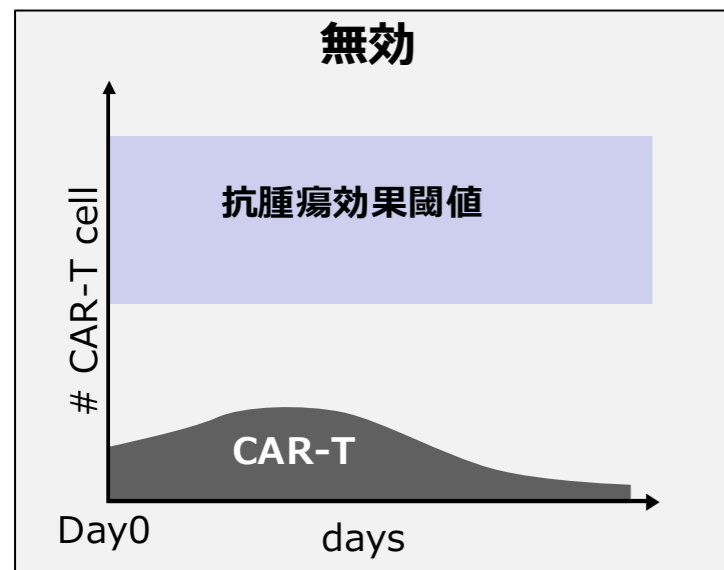
再発症例のうち

CD19(-)クローンによる再発: 25~35%

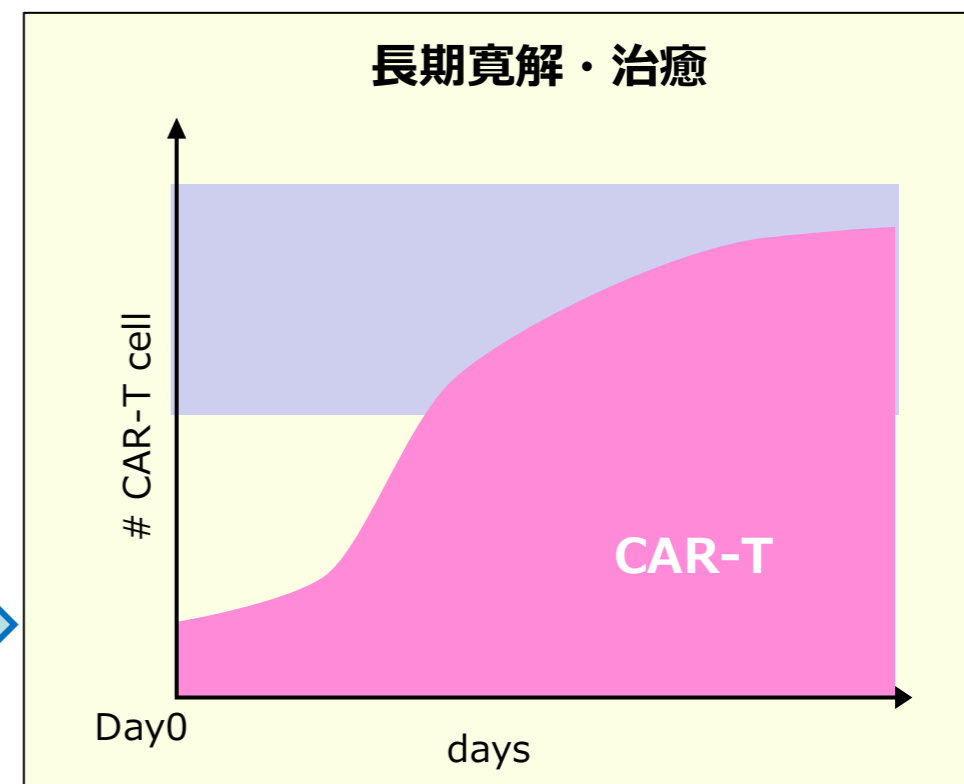
CD19(+)**クローンによる再発: 65~80%**

## CAR-Tの体内増幅と存続が不十分

- T細胞の機能低下（終末分化または疲弊）
- 投与後の抗原刺激不足
- CAR-Tを抑制する微小環境



目指す姿



輸注後の体内動態を十分にコントロールすることで再発を抑制

# CAR技術の改良は進んだが「輸注後体内制御」は未解決

治療効果向上を目指したベンチでのアプローチ

ベッドサイドでのアプローチ

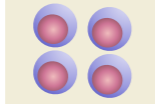
## ② 遺伝子デザイン(Armoring)によるCAR機能強化

- サイトカイン遺伝子付与
- シグナル伝達を向上

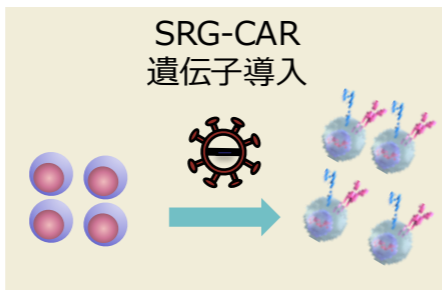
T細胞  
分離



細胞  
刺激



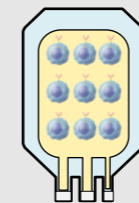
SRG-CAR  
遺伝子導入



培養による増幅



回収・製品化



## ① 良好なT細胞ソースを用いる

- 早期治療ラインでの良質なT細胞採取
- T細胞サブセットの最適化

## ③ 培養法の工夫によるCAR-Tの質向上

- 短期培養
- IL-15, IL-7, PI3Ki添加

## ④ 前処置強化による体内免疫環境調整

- 制御性T細胞の抑制
- Homeostatic cytokine増加

リンパ球除去  
化学療法



CAR-T輸注

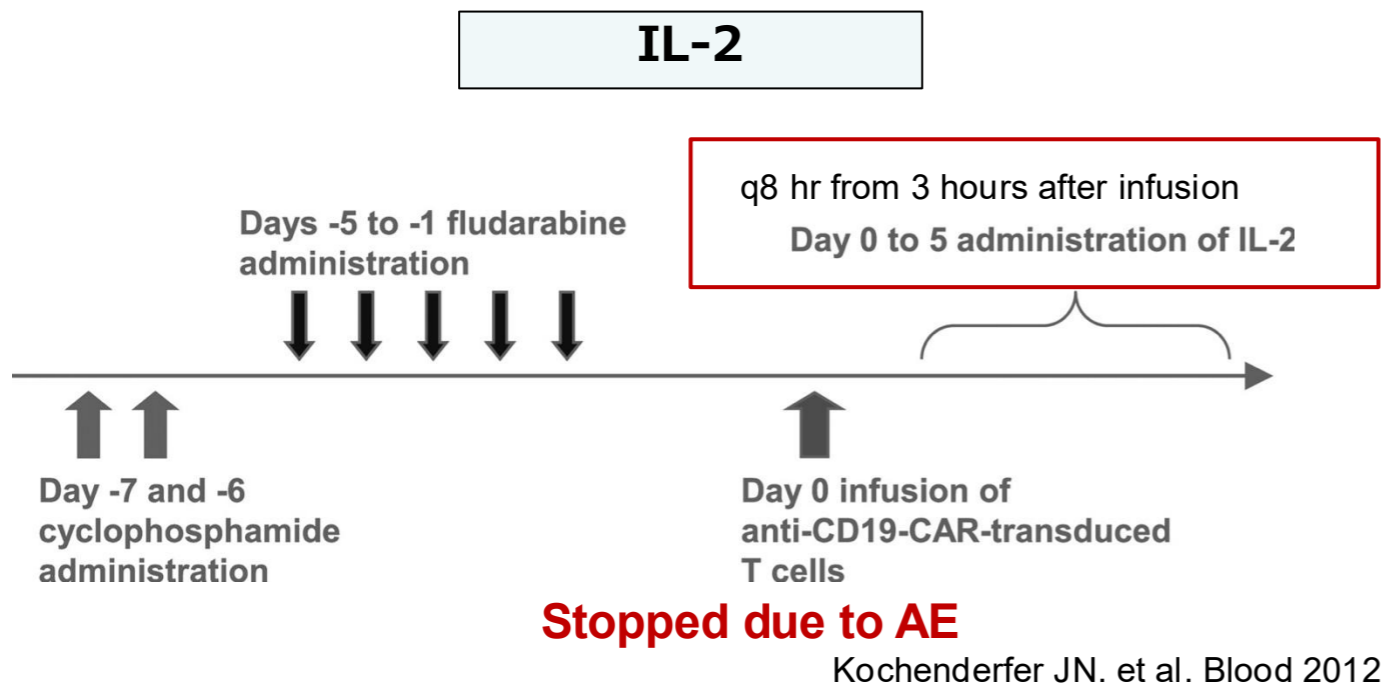


解決方法が未確立(UMN)

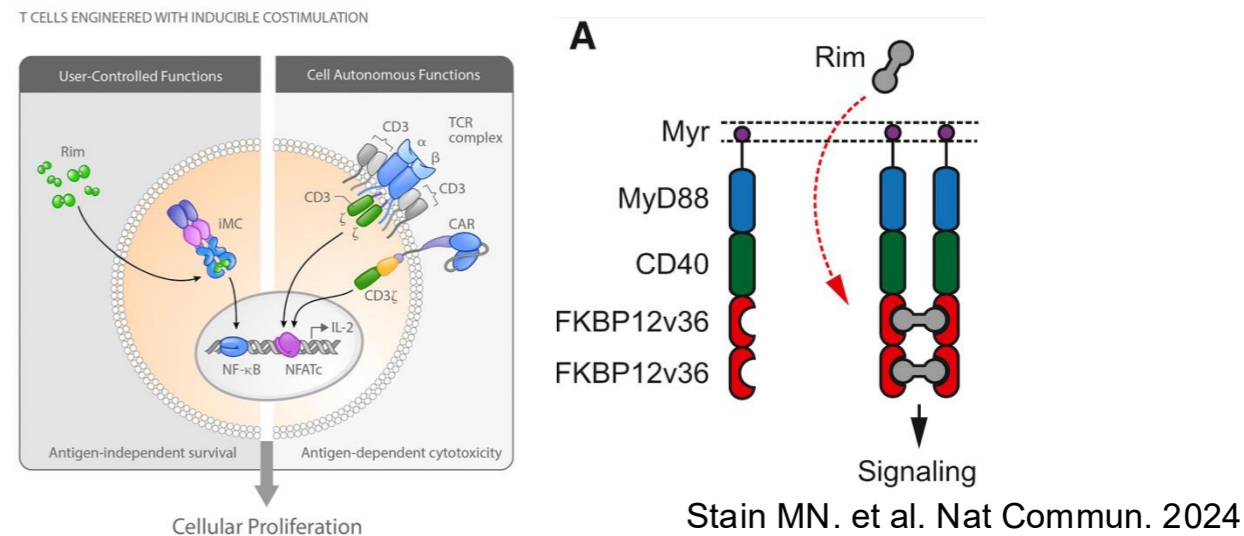
## ⑤ 輸注後の体内制御によるエフェクター機能強化・維持

- IL-2投与
- 長期作用型IL-7

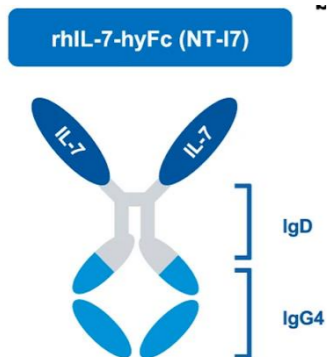
# 「輸注後体内制御」を目指したアプローチと問題点



## 活性化ダイマライザーを用いた iMyD88/CD40 オンスイッチ



## 長期作用型IL-7



Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation phase I study (NCT02860715)

**hIL-7-hyFc (efineptakin alfa)**

Healthy individuals

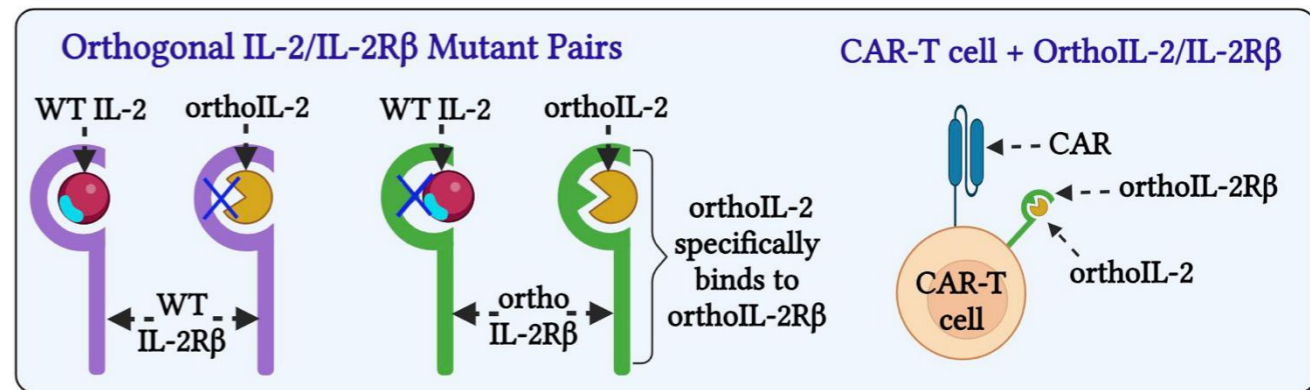
Cohort 1 (20 μg/kg, s.c., N = 8)  
Cohort 2 (60 μg/kg, s.c., N = 8)  
Cohort 3 (60 μg/kg, i.m., N = 8)  
Placebo (N = 6)

Effects of Fc-fused long-acting hIL-7-hyFc on lymphocytes

- A sustained increase in the numbers of CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T cells, but not Treg cells, with maintained TCR diversity
- The preserved effector functions of antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells

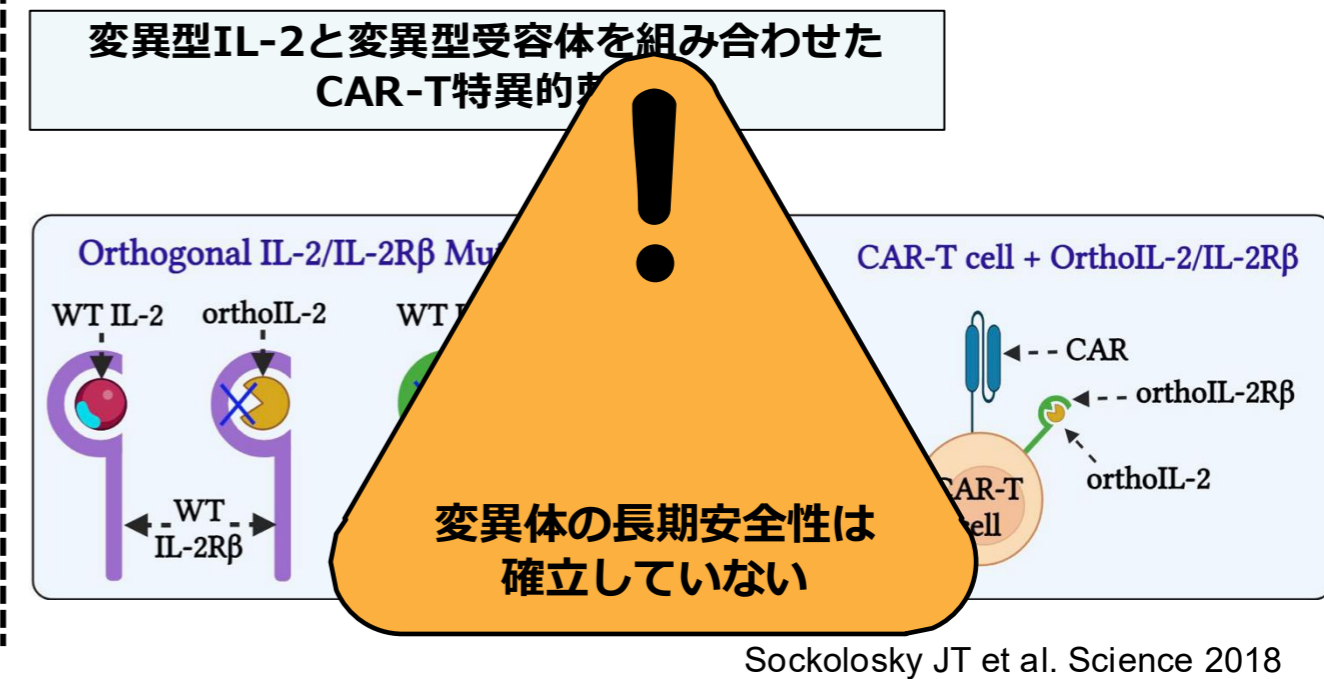
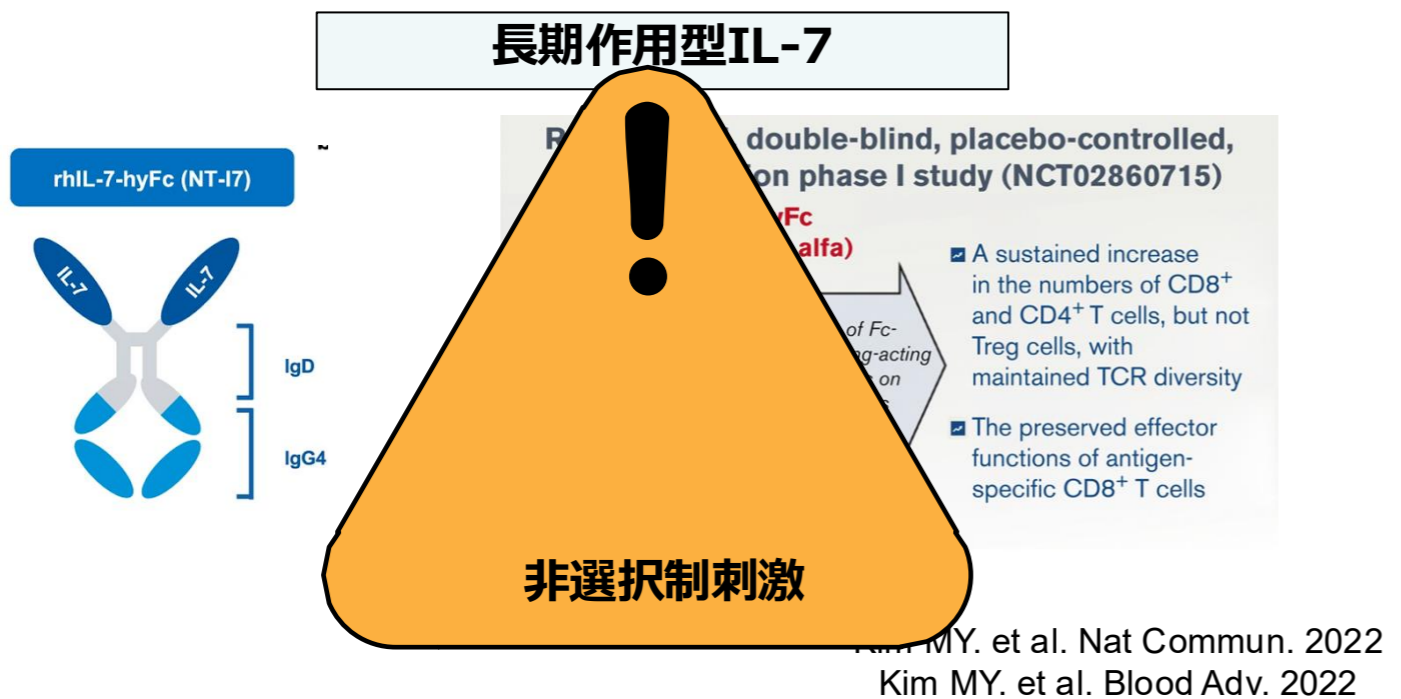
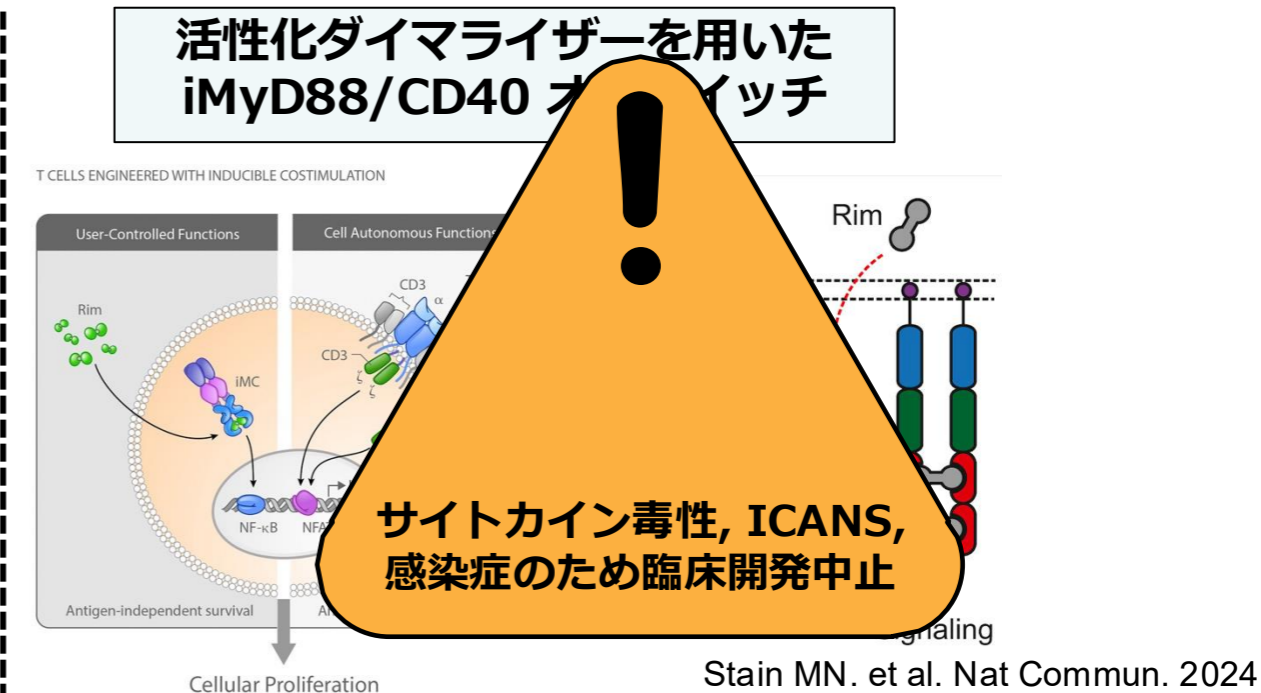
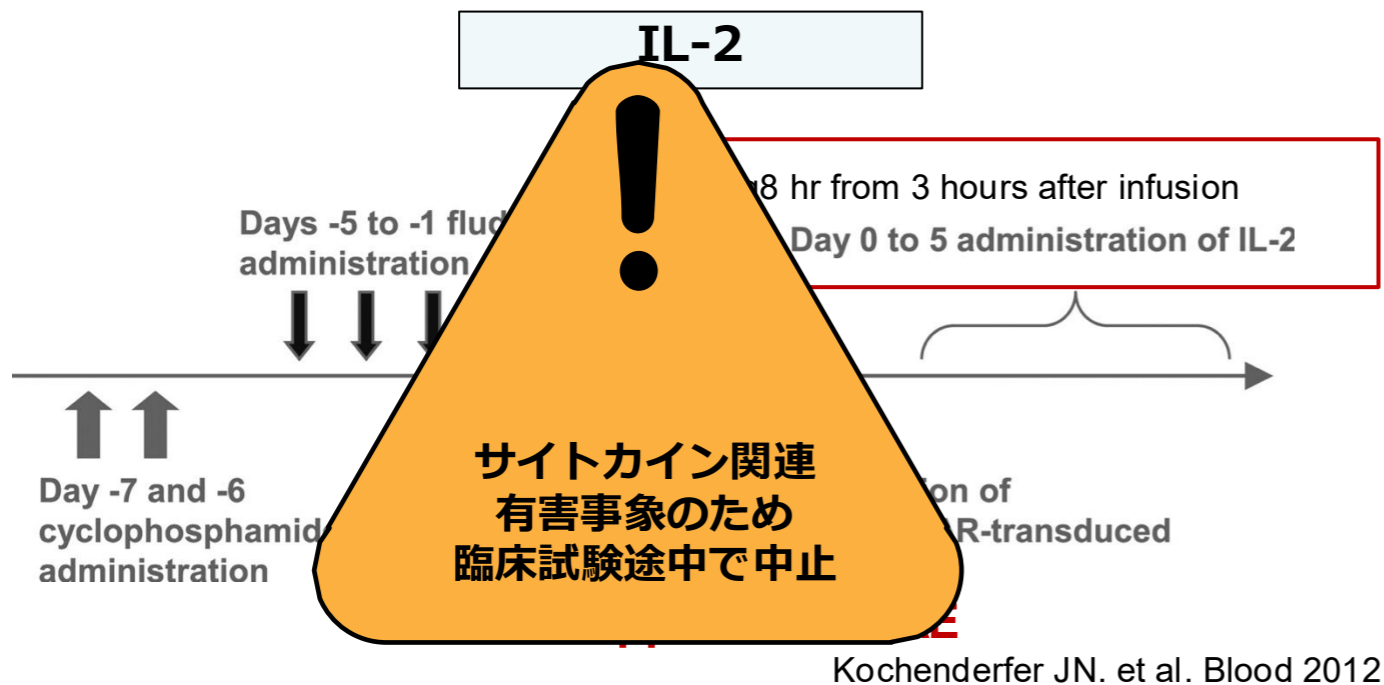
Kim MY. et al. Nat Commun. 2022  
Kim MY. et al. Blood Adv. 2022

## 変異型IL-2と変異型受容体を組み合わせた CAR-T特異的的刺激



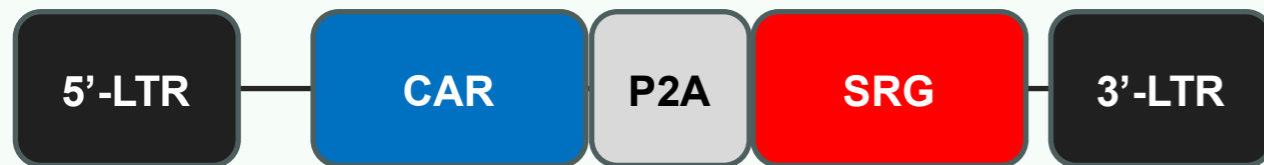
Sokolosky JT et al. Science 2018

# 「輸注後体内制御」を目指したアプローチと問題点



# 既存CAR-T開発にそのまま組み込めるSRGシステム

## SRG搭載CAR発現ベクター



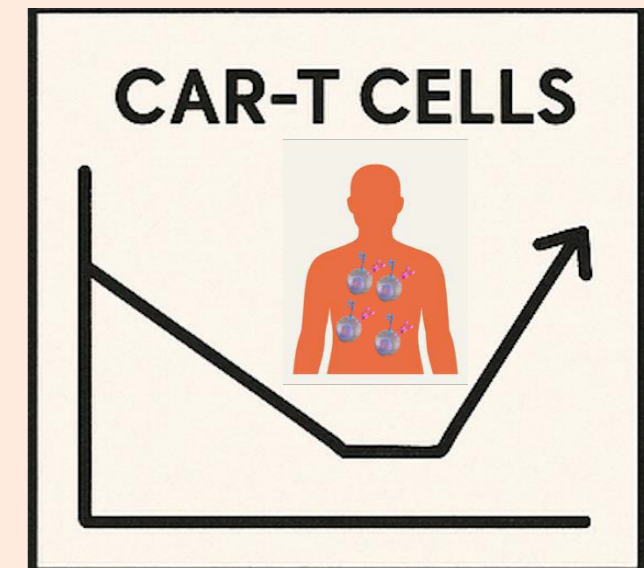
### All-in-one ベクターシステム

- ひとつのGMP製品
- 単回遺伝子導入
- 従来CAR-T製造ワークフローを利用可能
- CAR:SRG比率が安定

## エリスロポエチン



## 体内動態モニタリング

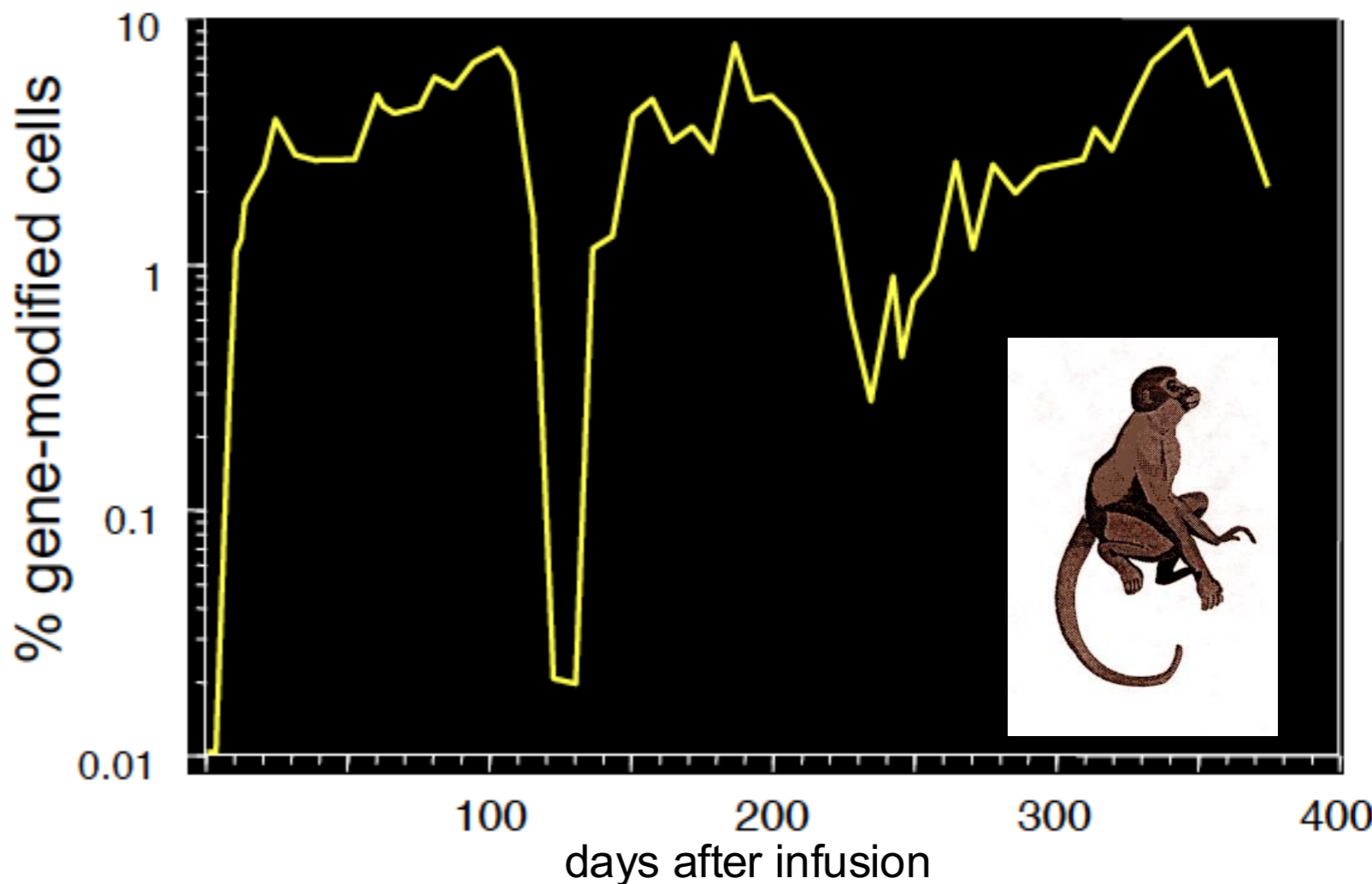
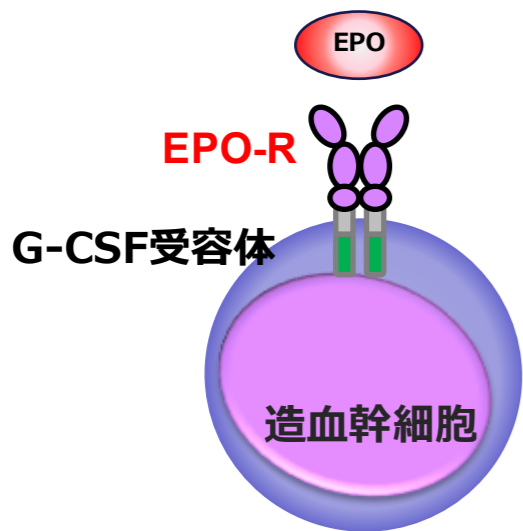


### 35年の臨床実績

- PKと毒性データが確立済み
- 低コストで安定供給
- 半減期が短い→On/Off コントロール容易
- 新規リガンド開発不要
- がん性貧血にも実用化済み(米国)

# EPO依存性細胞制御はNon-Human Primateで実証済み

EPO-RとG-CSF受容体のキメラ分子を発現させた自家造血幹細胞を輸注  
→EPO依存性に遺伝子改変細胞の体内増幅を確認



THE JOURNAL OF GENE MEDICINE  
J Gene Med 2004; 6: 22-31.  
Published online 5 November 2003 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jgm.467

RESEARCH ARTICLE

***In vivo* expansion of gene-modified hematopoietic cells by a novel selective amplifier gene utilizing the erythropoietin receptor as a molecular switch**

Nagashima T. et al. J Gene Med. 2004

Hanazono Y. et al. Gene Ther. 2002

# SRG技術がもたらす“体内動態を設計できるCAR-T”

AMED先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業 (R元-R5年)

## 既存のCAR-T療法



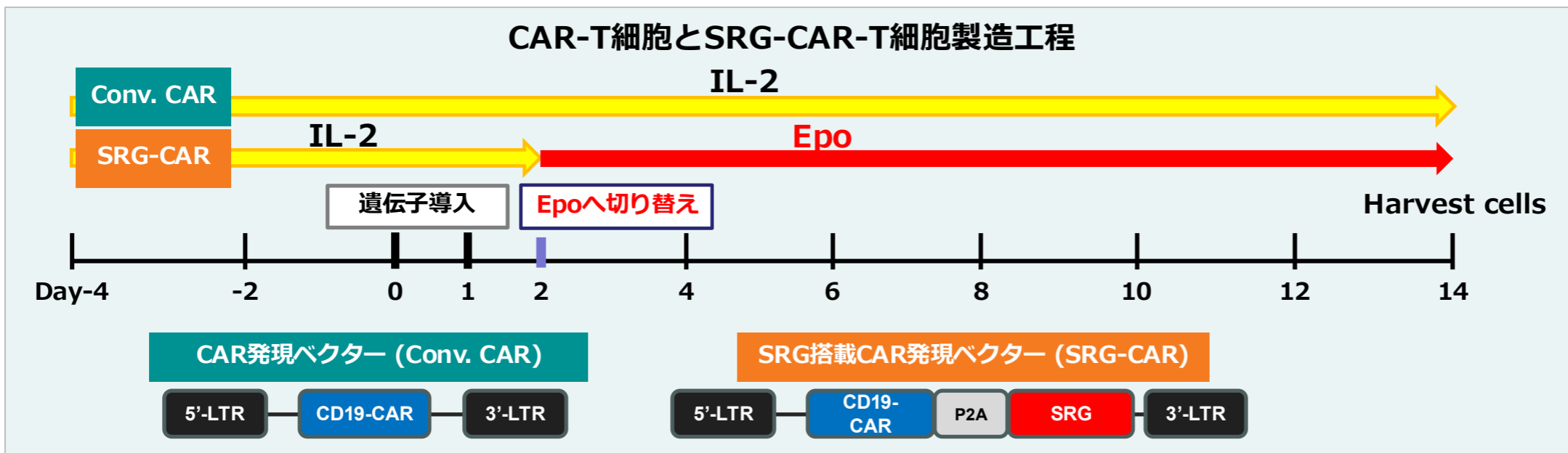
## SRG-CAR-T療法

投与後は“何もしない治療”から“調整する治療”へ

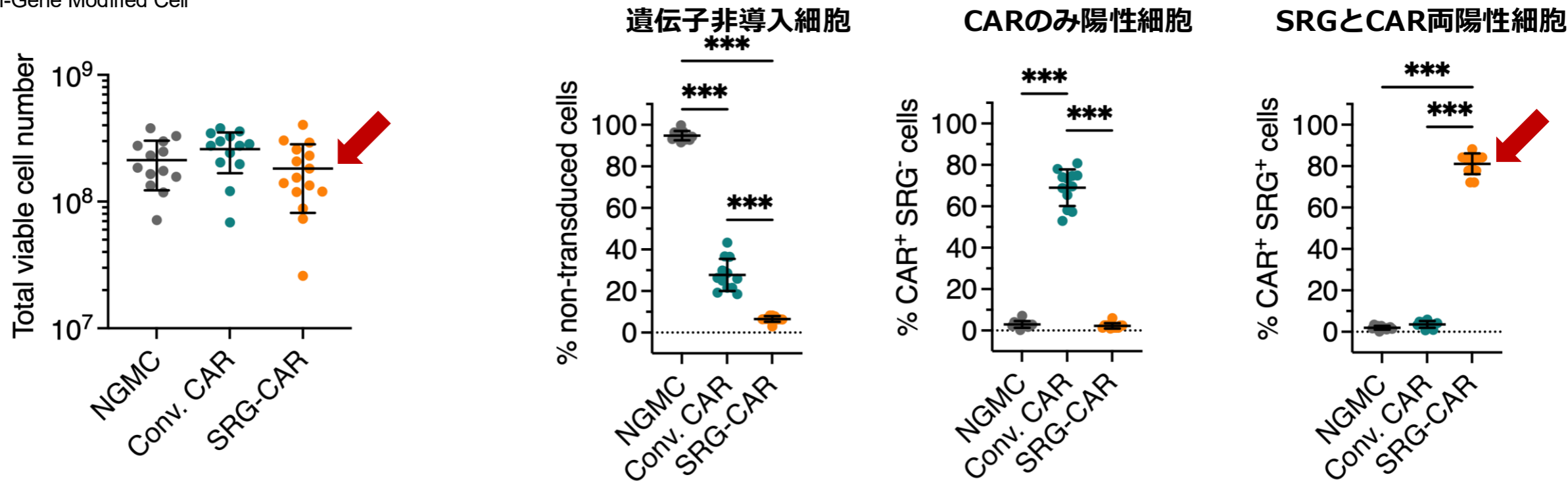
## 競合技術に対するSRGの競争優位性

プロダクト	SRG	Orthogonal IL-2	Long-acting IL-7 (Efineptakin alfa)	GoCAR (MyD88/CD40)
刺激剤	<u>既存薬：EPO</u>	変異型IL-2	長時間型IL-7	Rimiducid
制御の特異性	<u>CAR-T特異的</u>	<u>CAR-T特異的</u>	非特異的	<u>CAR-T特異的</u>
毒性	<u>既知の安全性</u>	新規薬剤の 毒性検証必須	毒性懸念	毒性懸念
CAR-T細胞側の改変	単一遺伝子 (SRG)	単一遺伝子 (Orthogonal IL-2R)	なし	単一遺伝子 (MyD88/CD40)
製造ラインの互換性	<u>既存CAR-T製造で可能</u>	Not available	<u>既存CAR-Tに併用可能</u>	Not available
規制ハードル	<u>低い (EPOは承認薬)</u>	高い (新規薬剤)	高い (新規薬剤)	高い (新規薬剤)
開発段階	開発中	<u>P1</u>	<u>P1</u>	開発中止
コスト削減効果	<u>短期培養と併用で大</u>	Not conducted	なし	Not conducted

# EPOを利用した*in vitro*細胞製造



NGMC: Non-Gene Modified Cell

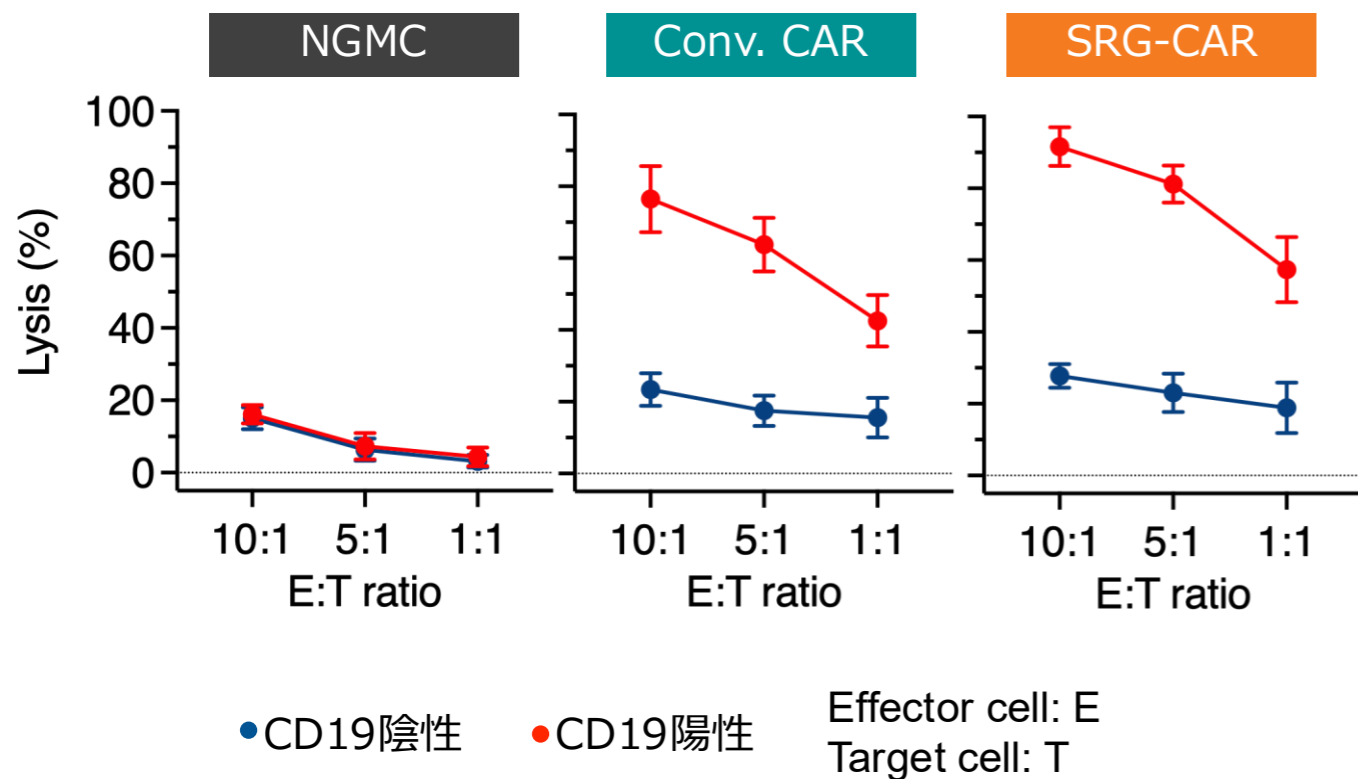


**EPOのみでも増殖誘導できる**

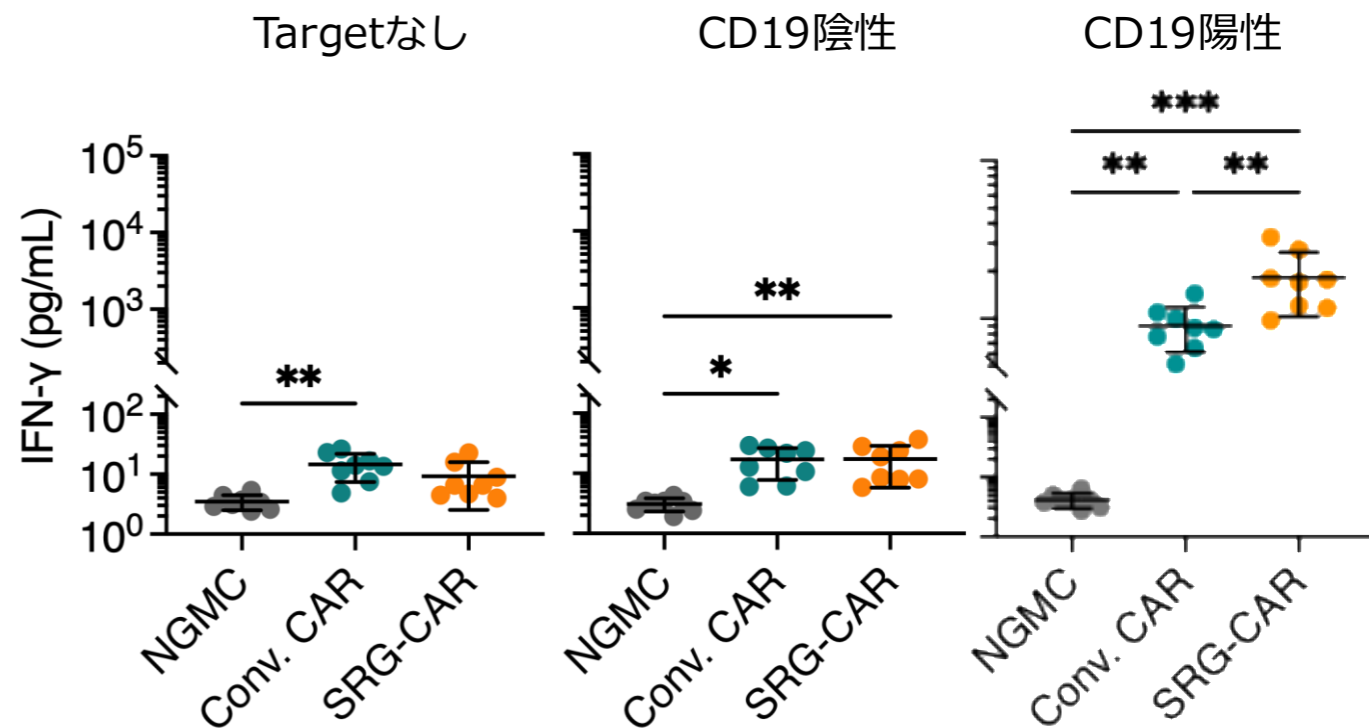
**EPOで遺伝子導入細胞の選択的に増殖**

# In vitroにおける SRG-CAR-Tの機能解析

## 細胞傷害活性

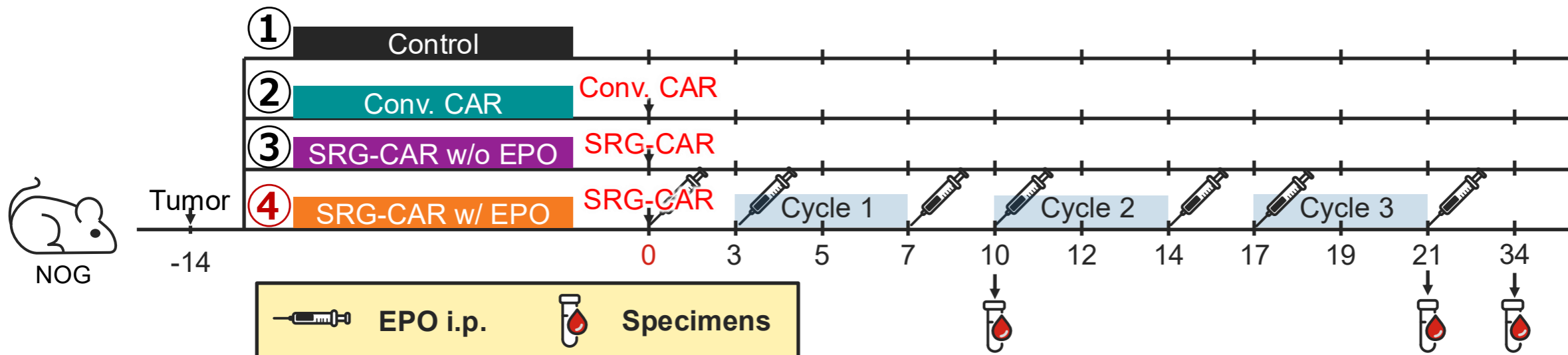


## サイトカイン産生

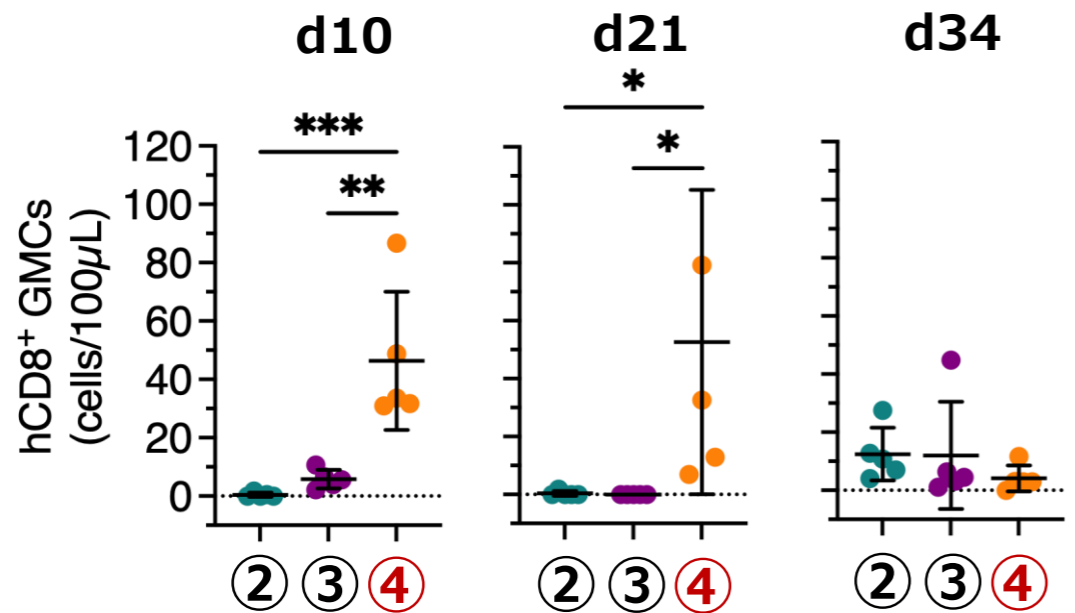


**エフェクター機能は従来型CARと同等**

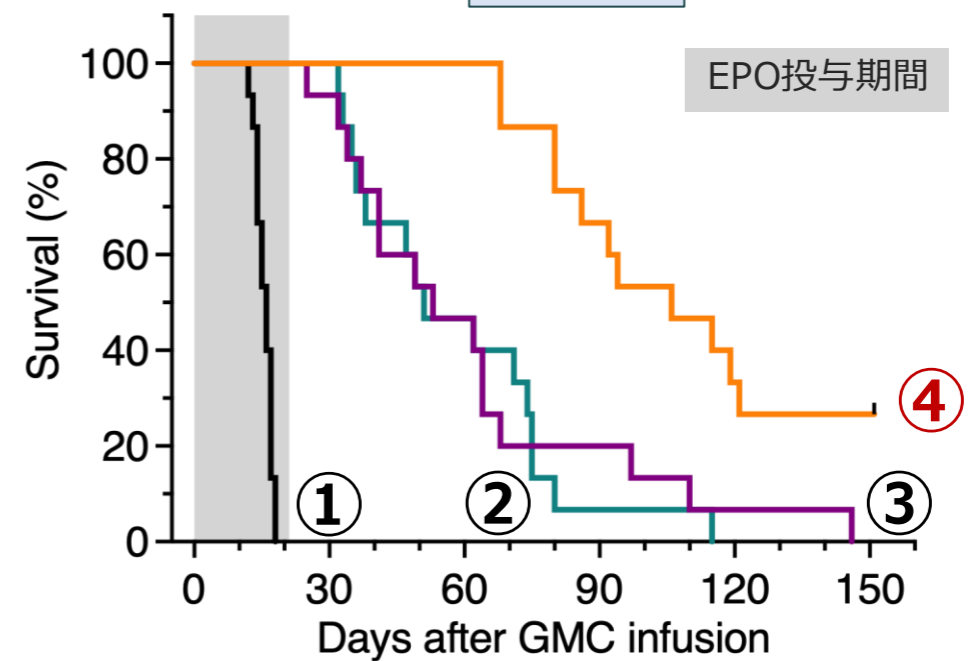
# 白血病モデルマウスを用いた治療実験



末梢血中のGMCs計測



生存曲線



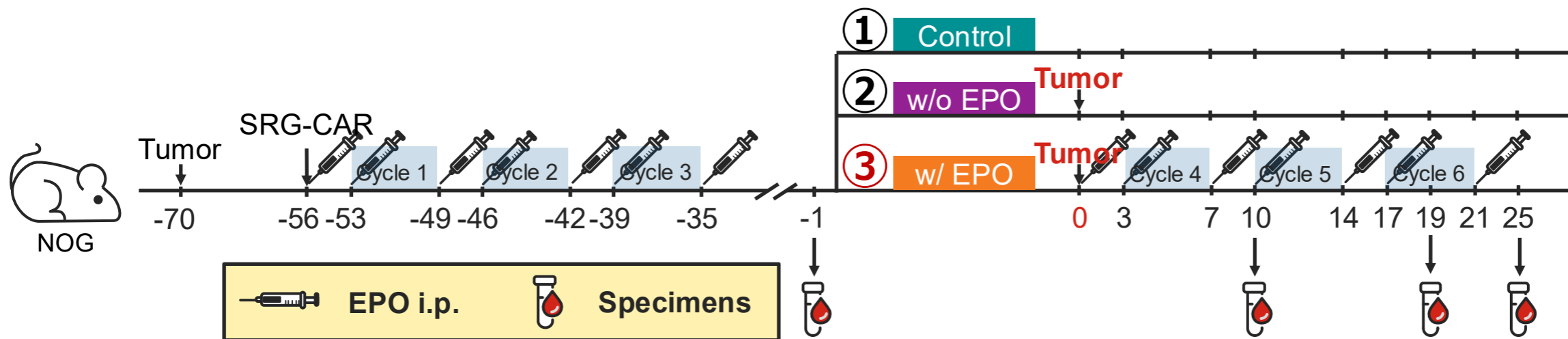
**EPO依存性に血中のエフェクター細胞数が増加**

**生存期間を延長**

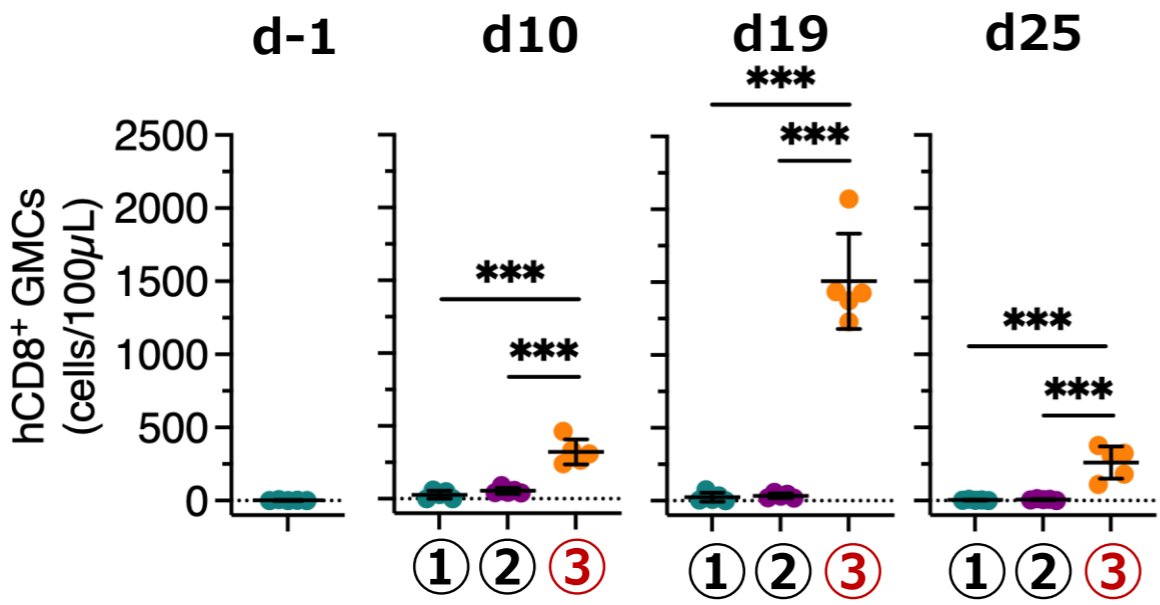
# 白血病再発モデルマウスを用いた治療実験

Initial Treatment

Tumor Rechallenge

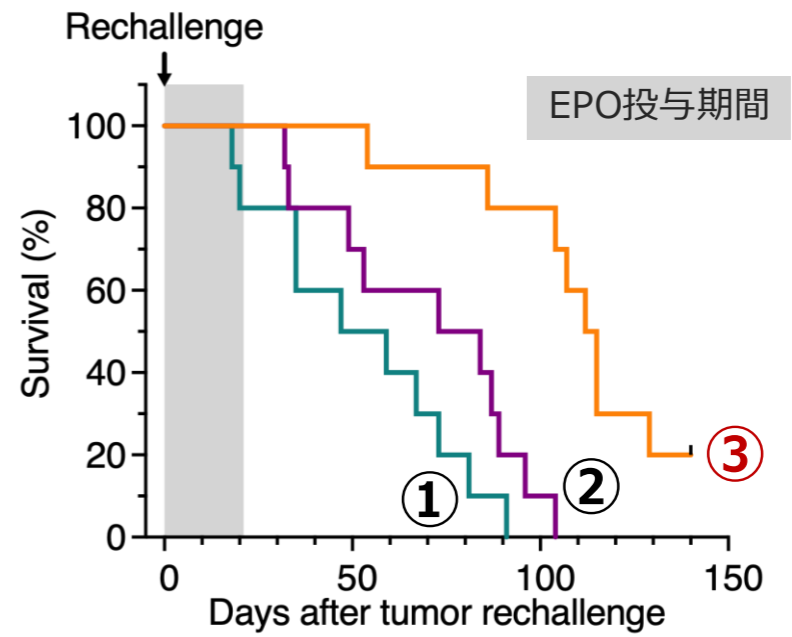


末梢血中GMCs



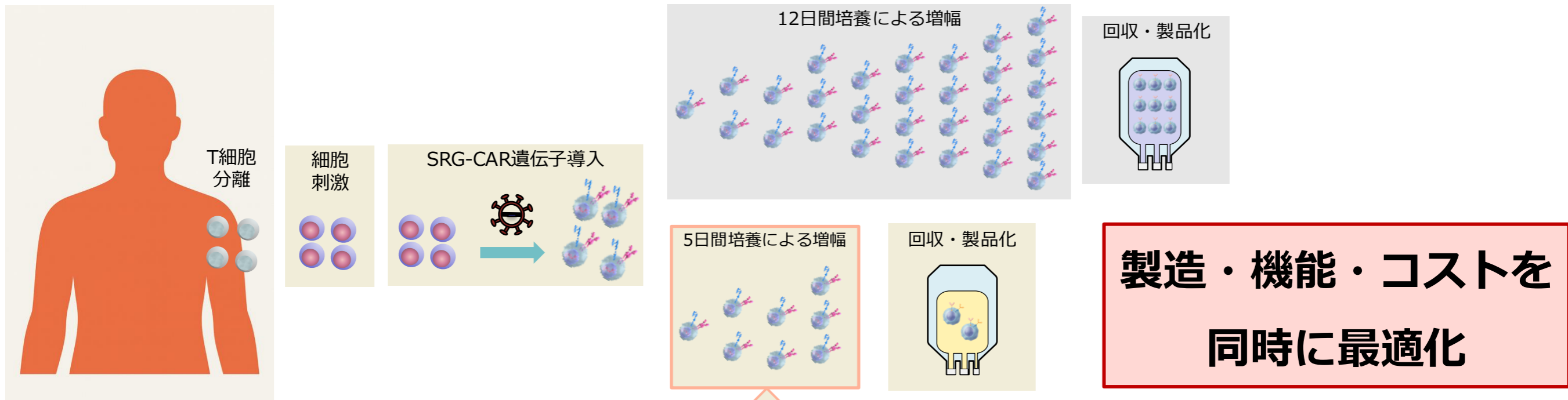
EPO投与で再度増殖誘導ができる

生存曲線



EPOの投与だけで生存期間を延長

# 短期間培養 × SRGで低用量CAR-Tが可能に



**Spo-T™ (Short Period Operation for T-cell production)**

	従来CAR-T製品	短期間培養法CAR-T製品	Spo-T™+ SRG-CAR-T製品
T細胞分化	分化	未分化	未分化
疲弊化	高	低	低
培養による回収量	多	少	少
体内増幅制御	不可	不可	可 (EPO刺激)
輸注量	相当量	少量	＝ 更に少量が可能
治療奏効性	○	<	○

# 基盤技術はすでに臨床検証フェーズへ

- 実施済
- 実施中
- 実施予定

非臨床開発		臨床試験準備
非臨床PoC取得試験 ( <i>in vivo</i> , マウス)	用法・用量検討	治験プロトコール 策定
	安全性試験	
治験製品 製造方法の検討	GMP製造試験	治験製品の 供給体制構築
特性解析	品質管理試験の確立	
マスターセルバンクの構築		
特殊検査体制確立		

**研究段階を超え、早期臨床に進める状態**

# 社会実装ロードマップ

	FY2025	FY2026	FY2027	FY2028	FY2029	FY2030	FY2031	FY2032
Non-Clinical	非臨床POC ▲	治験準備		▲GLP毒性試験終了 ▲GMP製造法確立				
Phase I				★ IND ★ CTA			★ NDA	
Phase II								薬事承認 ★
Phase III								

CTA : Clinical Trial Application  
IND: Investigational New Drug Application  
NDA: New Drug Application

## 実用化に向けた課題

- SRG-CAR-T療法においては体内でエフェクター細胞の増幅制御が可能のため、従来の最大耐量（MTD）探索を前提とした開発設計は必ずしも適さない。
- 短期間培養法により高機能なCAR-Tを低用量で投与し、生体内での増殖・持続性・反応性を指標として最小有効用量を規定する“**Biological Modulatory Dose**”に基づく新たな臨床開発フレームワークの構築が求められる。

# SRGはCAR-Tに限らないプラットフォーム

基盤技術	適応疾患領域	臨床的課題	SRG導入の意義	期待できる医療進展
CD19-CAR	びまん性大細胞型リンパ腫	<b>本研究</b>		
	濾胞性リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>複数の治療ライン後に再発を繰り返す</li> <li>奏効持続性が治療成績に直結</li> </ul>	SRGによる段階的・再刺激可能な制御が疾患特性と親和性あり	長期観察を要するリンパ腫に対する新たな治療選択肢を提供
	急性リンパ芽球性白血病 (小児・若年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>小児ではアフェレーシス負担大</li> <li>前治療によるT細胞数減少</li> </ul>	少量細胞投与でも治療効果を担保	小児医療の治療機会確保
	慢性リンパ球性白血病	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者由来T細胞の疲弊によりCAR-T機能低下</li> </ul>	<i>in vivo</i> 刺激により機能回復を補助	難治例への治療拡張
	全身性エリテマトーデス 自己免疫疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAR-Tの長期成績は不明</li> </ul>	CD19-CAR-Tの有効性報告を基盤に安全性・制御性を向上	自己免疫疾患に対する革新的免疫制御治療の確立
BCMA-CAR	多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAR-Tの奏効持続性が主要課題</li> </ul>	治療後CAR-T細胞減衰を制御可能	再発抑制と長期予後改善に寄与
新規CAR がん特異TCR-T	固形腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍微小環境によるエフェクター細胞機能低下</li> </ul>	腫瘍局所でのT細胞選択的活性化が可能	新規がん免疫細胞療法へのオプションを提示
制御性T細胞	免疫関連疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫抑制の時期・強度制御が困難</li> <li>細胞量確保が困難</li> </ul>	免疫抑制機能を制御可能 選択的細胞増幅が可能	GVHD、移植臓器拒絶、自己免疫疾患治療への応用



# 共同開発パートナーに求めるもの

## SRG技術をプラットフォームとした新規T細胞療法開発

- CD19-SRG-CARの対象疾患拡大  
DLBCL以外のB細胞性造血器腫瘍、自己免疫疾患を対象とした臨床開発
- 新規CARへの応用  
各企業が有するCARベクターへのSRGシステム搭載
- CAR以外のT細胞療法への応用  
各企業が有するがん特異的TCR-TベクターへのSRGシステム搭載、SRG導入制御性T細胞療法の開発など

➤ **臨床開発の迅速化**

➤ **既存パイプラインに“後付け可能”な制御技術でセカンダリーパテント創出を**

## SRGが企業へもたらす事業価値

- ✓ 低用量CAR-Tという新たなビジネス機会（製造コスト抑制）
- ✓ SRG-CD19-CARレトロウイルスベクター産生細胞のマスターセルバンクおよびベクターのGMP製造完了 → 早期臨床試験が可能
- ✓ 自動製造装置による臨床試験用細胞製造実績あり
- ✓ SRG-CAR-T技術移転が可能

**低用量化・コスト低減・早期臨床**

# SRG技術に関する知的財産権

## 特許

公開番号 WO/2023/190550  
公開日 2023年5月10日  
出願人 自治医科大学・タカラバイオ株式会社  
発明者 内堀 亮介、大嶺 謙、小澤 敬也

## PCT出願

出願日 2023年3月28日  
国際出願番号 PCT/JP2023/012578  
米国、EU、中国

# 産学連携実績

2011~2022 タカラバイオ株式会社により免疫遺伝子細胞治療学講座が設置

タカラバイオ株式会社、メモリアルスローンケタリングがんセンター(Michel Sadelain博士)と共同で国内におけるCD19-CAR-T療法の臨床開発  
2014年 国内初のCAR-T臨床研究を実施

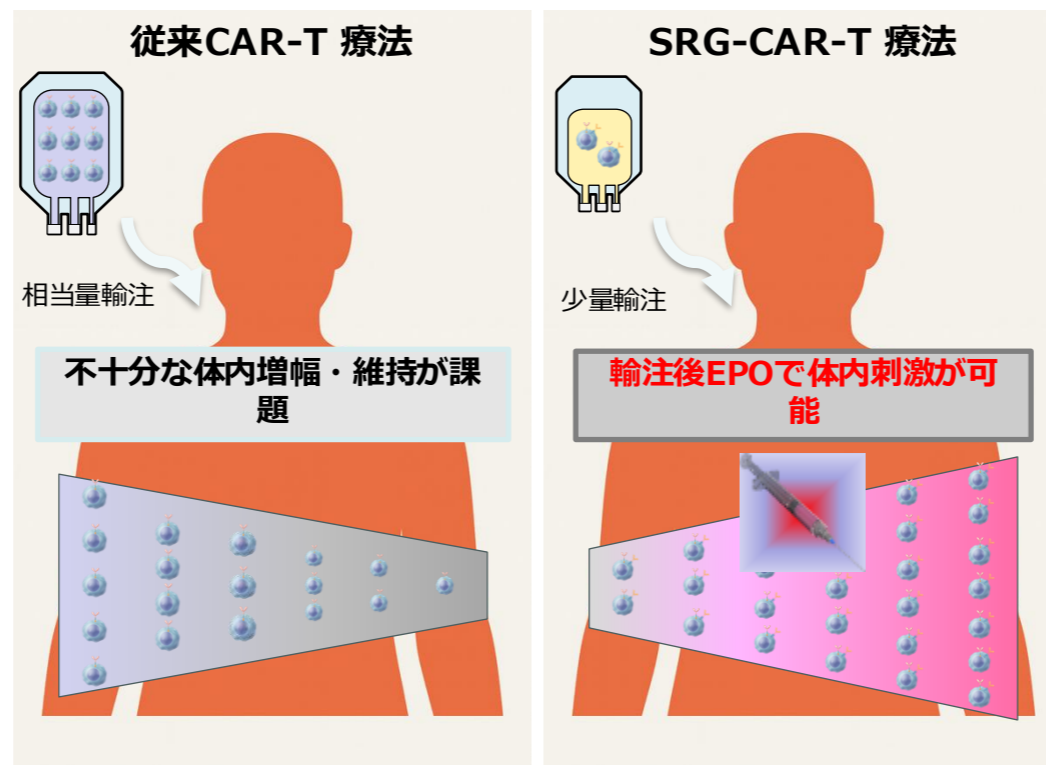
講座内でSRGシステムを開発し、2023年にタカラバイオ株式会社と特許共同出願  
講座内で独自のBCMA-CARを開発し、2024年にタカラバイオ株式会社と特許共同出願

2023-2024 ヒューマンライフコード株式会社により難治性疾患遺伝子細胞治療開発講座が設置  
間葉系幹細胞研究を実施 (本製品との知財関連事項なし)

2025 タカラバイオ株式会社と共同で短期培養法(Spo-T™)によるSRG-CAR-T製造開発を実施

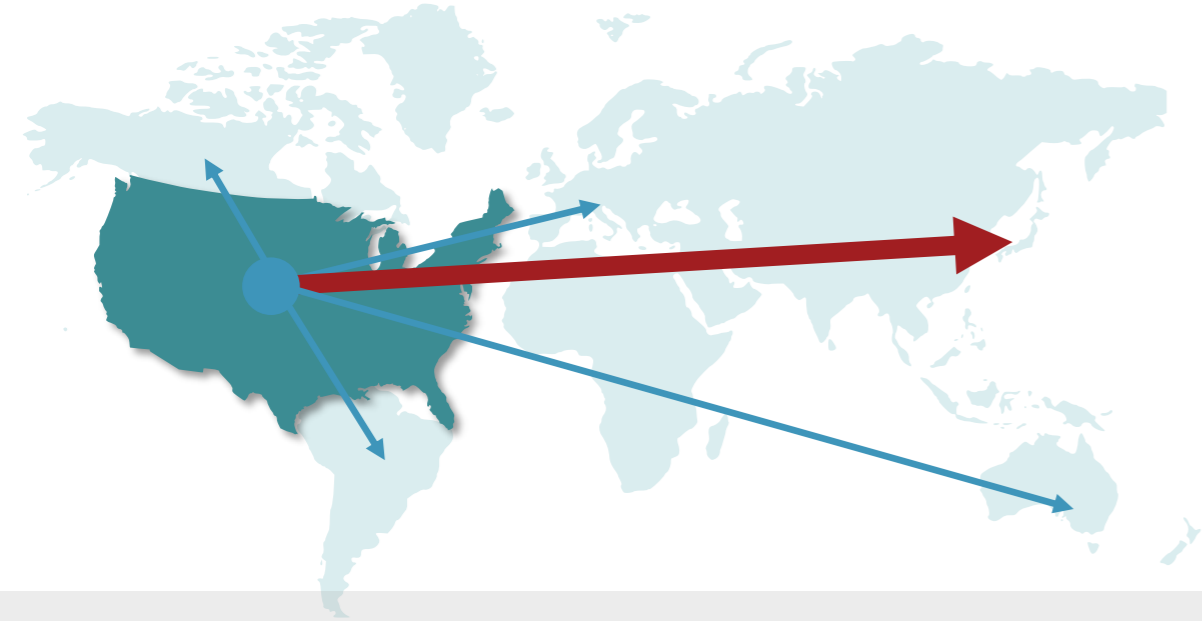
# SRGはCAR-Tを「薬で制御できる医薬品」に変える

- AMED基盤研究事業の成果：国内発の独自技術
- 実装性が高い次世代CAR-T技術
- 既存CAR-Tの限界を克服し奏効性とコストを改善
- 産学官連携による迅速な市場投入モデル



# 輸入依存からの脱却 ——日本から世界市場へ

## 現在



## 将来展望



**現状のCAR-T療法は輸入依存**

- 保険収載CAR-T製剤はすべて海外発プロダクト
- コア技術・知的財産の主導権は海外
- 医療安全保障上と価格交渉の両面で大きなリスク

**日本発の再生・細胞・遺伝子治療産業の活性化**

# 問い合わせ先

学校法人 自治医科大学  
大学事務局 研究推進課

T E L : 0285-58-7576

e-mail: [hatsumei@jichi.ac.jp](mailto:hatsumei@jichi.ac.jp)