



## DNW-20018 の概要

課題名 : 小児・AYA 世代の難治性固形がんに対する遺伝子改変 T 細胞輸注療法  
療法の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

藤原 弘 (国立大学法人三重大学大学院医学系研究科)

ステージ: スクリーニング

### 【標的疾患】

GD2 陽性固形がん: トリプルネガティブ乳がん及び小児・AYA (Adolescent & Young Adult) 世代のがんの中の神経芽腫、骨軟部肉腫

### 【創薬標的】

ジシアロガングリオシド (disialoganglioside) GD2

### 【創薬コンセプト】

腫瘍微小環境における機能を更に強化した GD2 特異的キメラ型抗原受容体 (CAR) 遺伝子を導入した健常者由来  $\gamma\delta$ -T 細胞を用いることにより、現状の CAR  $\alpha\beta$ -T 療法が抱える複数の課題を解決して、より強力な抗腫瘍効果と臨床的有用性を示す。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

トリプルネガティブ乳がんや小児・AYA 世代の難治性固形がんに対して、QOL を確保しながら無増悪生存期間の延長、治癒をめざす健常者由来 CAR  $\gamma\delta$ -T 細胞療法

### 【モダリティの設定】

細胞治療

### 【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

- 1) 機能強化型 GD2 特異的 CAR  $\gamma\delta$ -T 細胞は、従来型 CAR  $\gamma\delta$ -T 細胞に比べて、小児・AYA 世代に好発する複数の種類の固形がん細胞に対して、より優れた抗腫瘍効果を発揮した。

以下のことが創薬プースター支援により明らかにされている。

- 1) 機能強化型 GD2 特異的 CAR  $\gamma\delta$ -T 細胞は、治療が奏効し難い GD2 低発現のトリ

プルネガティブ乳がん細胞に対して、先行品の GD2 CAR  $\alpha\beta$ -T 細胞と比較して、*in vitro*、*in vivo* で遜色なく腫瘍増殖を抑制した。

- 2) 機能強化型 GD2 特異的 CAR  $\gamma\delta$ -T 細胞は、生理的に少量の GD2 を発現している中枢神経系に対して有害事象を示さず、また組織障害も認めなかった。

#### 【科学的、技術的な優位性】

- ・ ほぼ 100%に近い極めて高純度の  $\gamma\delta$ -T 細胞調製法を確立し、移植片対宿主病 (GVHD) リスクに対する安全性が担保された。
- ・ 本 CAR 遺伝子の機能強化型細胞内ドメインは、GD2 のみならず他の抗原特異的細胞外ドメインの利用や、 $\gamma\delta$ -T 細胞のみならず CAR  $\alpha\beta$ -T 細胞など他の CAR 遺伝子導入免疫細胞への技術的転用も可能である。

#### 【支援ステージにおける目標】

機能強化型 GD2 特異的 CAR  $\gamma\delta$ -T 細胞の更なる抗腫瘍活性向上確認

#### 【関連特許】

- ・ 新規ビスホスホン酸誘導体及びその用途(特許第 6706799 号、US10532065 (B2)、EP3235822 (B1))
- ・ 新規フッ素含有型ビスホスホン酸誘導体及びその用途 (特許第 6685047 号、US10280188 (B2))
- ・  $\gamma\delta$  型 T 細胞への遺伝子導入法 (特開 2020-22449、WO/2020/027193 (A1))
- ・ 抗原受容体 (WO/2021/020559 (A1))
- ・ GD2 結合性分子 (WO/2021/020564 (A1))

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp