

PRIME CAR-T細胞技術で固形がん新しい治療選択肢を作る

ノイルイミュン・バイオテック株式会社 社長 玉田 耕治

22年8月に中外製薬とCAR（キメラ抗原受容体）-T細胞療法のPRIME技術に関するライセンス契約を締結したノイルイミュン・バイオテック。現在、同社では固形がんに対するCAR-T細胞療法の研究開発を行っており、日本発の革新的な新薬の誕生が期待される。そこで今回のインタビューでは、このノイルイミュンの玉田耕治社長にCAR-T細胞療法の研究を始めた経緯や今後の展開、同社のPRIME技術の可能性について聞いた。

—— PRIME CAR-T細胞技術を持って2015年にノイルイミュン・バイオテックを設立しました。まず、これまでの経歴に関して、どうしてCAR-T細胞療法の研究・開発を始められたのか。そのきっかけから伺えますか。

玉田 少し前からお話しすると、私は1992年に九州大学医学部を卒業し、短い期間でしたが、九州大学病院で臨床医として患者さんを診ていました。そこで治らない患者さんを多く目の当たりにしたということがきっかけです。がんは今でもそうですが、当時をもっと治らない病気で、約30年前ですから今より治療選択肢が少なく、本当に色々と試行錯誤しながら患者さんの治療に取り組んでいました。しかし、結局、進行したがん患者さんを治すことはなかなか難しい。そうすると、今承認されている薬だけで治療を試みるのは困難で、新しくより効果の高い薬を開発しないと行かないと考え、薬の研究・開発をするために研究者として大学院に進むことにしました。当時がんの治療法には、抗がん剤や放射線療法などさまざまなアプローチがありましたが、私はそれらの中で免疫治療を使ってがんを治したいと思いました。

—— その当時、どうしてがん免疫療法を選んだのでしょうか。



玉田 私は元々、泌尿器科医です。腎臓がん、膀胱がん、前立腺がんなどの泌尿器系のがんを扱ってました。特に腎臓がんに対しては免疫療法（インターフェロンやインターロイキンを使ったサイトカイン療法）が当時から承認されてました。初期の免疫療法なので、メカニズムは曖昧ですし、効果も弱かったと思います。しかし、全く効かないというわけではなく、少数の患者さんには一定の効果があり、それを実際の臨床現場で見っていたので、免疫にはがんに対する治療効果があるのだろうと思っていました。

ただ、やはり効果は不十分で、大部分の人には効果がなく、いったん効果があっても、また再発することもあります。そこで、さらにそのメカニ

ズムを研究して、もっと効果の高い免疫療法を作ることができないかということで大学院に進学したのです。

大学院では4年間勉強し、98年に卒業し、幾つか論文も書きました。しかし、本当に最先端の研究ができていたわけではなかったので、98年に渡米し、幾つかの大学や研究所で免疫療法の研究を続けました。免疫チェックポイント阻害薬やCAR-T細胞療法の研究に取り組み、結局は13年間、米国にいました。

—— CAR-T細胞療法の研究を始めたのはいつ頃だったのでしょうか。

玉田 2005~06年頃にCAR-T細胞療法の研究を始めました。2011年に日本に帰国し、それ以降もCAR-T細胞療法の研究を続けています。弊社のPRIME CAR-T細胞技術は2011年に帰国した後、日本で開発した技術になります。

研究を始めた当時は、CAR-T細胞療法の血液がんに対する臨床試験のデータが少しずつ出始めた頃だったので、これは面白い治療法になるだろうなと感じました。ただし、固形がんでは、なかなか効果が得られないということも分かっていたので、CAR-T細胞療法の研究に取り組むのであれば、効果が見えている血液がんではなく、固形がんであろうと決めました。

その理由は、固形がんの方が血液がんよりも圧倒的に患者数が多い、ということです。がん患者さん全体のうち、血液がんは約7%、固形がんは約93%です。より多くのがん患者さんのためになると思い、どうしたら固形がんにもCAR-T細胞療法が効くのかということを中心に研究を始めました。

PRIME CAR-T細胞技術で課題を克服へ

—— CAR-T細胞療法を見ると、キムリア、イエスカルタ、ブレヤンジ、アベクマのように血液がんでは奏効するものの、一方で固形がんに対して

は効果が得られにくいともいわれています。どうして固形がんにはCAR-T細胞療法が効きにくいのでしょうか。

玉田 血液がんと固形がんのキャラクターは大きく異なります。血液がんは、白血病にせよ、悪性リンパ腫にせよ、多発性骨髄腫にせよ、がんのものが全て血液の細胞です。基本的には血管、リンパ節、骨髄といった血液が流れているところにがんがあります。CAR-T細胞は点滴で投与するので、血管の中にCAR-T細胞が直接入っていきます。つまり、がんもCAR-T細胞がすぐにコンタクトできる状況にあり、CAR-T細胞はがん細胞を攻撃しやすい状況にあります。

一方、固形がんは、胃がんでも肺がんでも、塊として各臓器にできるので、CAR-T細胞を点滴で投与しても、そのCAR-T細胞が腫瘍までたどり着くのか、たどり着いたとしても腫瘍の塊の中に入っていくのか、という点が問題で、血液がんも固形がんではこの点が大きく違います。

もう一つは、血液がんはがんのものが血液細胞であるため、比較的均一なCARの標的分子（ターゲット）を持っています。例えば、現在、承認されているCAR-T細胞療法の中でCD19をターゲットにしたものがありますが、CD19はB細胞性のリンパ腫や白血病であれば、ほとんどの場合で発現しています。ところが、固形がんではそうではなく、非常に不均一です。例えば、全ての胃がんにも共通して発現しているターゲットというものはほとんどありません。

このように、固形がんの場合には投与した細胞が腫瘍のところにたどり着けるのか、たどり着いたとしても何をターゲットにしてがんを攻撃すればいいのか、といった点が大きく異なり、難しさが格段に高いのです。

—— こうした課題を解決するためにPRIME CAR-T細胞技術を作られたのでしょうか。

玉田 そうです。PRIME CAR-Tは、CCL19と

IL-7という2つのファクターをCARにさらに組み合わせたものです。CAR-T細胞が固形がんにかちんとたどり着くかどうか、固形がんが不均一である以上、ターゲットが種類だと難しいという課題を解決する手段として考えました。

これを考えた時、まず、人間の身体の中でT細胞が集積している組織はどこか考えました。それがリンパ節のT細胞領域です。T細胞領域がリンパ節で形成されるメカニズムを調べてみると、IL-7とCCL19の2つのファクターが存在する場所にT細胞が集まることが重要ということが分かったので、これをCAR-T細胞療法に応用すれば、固形がんの中にT細胞が集まってきて、がんを集団で攻撃できるだろうと考えました。CAR-T細胞だけでなく、周辺の免疫細胞も一緒に集まってくれば、不均一な固形がんも攻撃できます。

実際、日本医療研究開発機構（AMED）のプレスリリース（18年3月6日）や「Nature Biotechnology」（18年4月号）の論文で発表したデータのように、マウスモデルにおいて、投与したCAR-T細胞だけでなく、投与を受けた宿主側の樹状細胞やT細胞も集積し、がんの内部に浸潤していました。私にとって、このデータのインパクトは非常に大きく、がん免疫の研究に30年近く取り組み、色々な治療法を見てきて、多くの動物実験もおこなってきましたが、これはかなり良い治療法になると思いました。

—— IL-7とCCL19を選んだ理由を知りたかったのですが、そのT細胞領域が形成される過程からヒントを得たということでしょうか。

玉田 そうです。極論を言うと、私が選んだというよりも、生物の進化の過程で選ばれたとも言えます。効率的に免疫反応を起こすためにリンパ節が作られ、リンパ節の中で効率的にT細胞が活性化するためにT細胞領域というものが作られました。そのような進化の過程の中で多くの免疫制御ファクターの中から選ばれたものがIL-7と

CCL19であり、生物はそれらを使ってリンパ節内のT細胞領域を作っています。

我々は、そのようなIL-7とCCL19の機能をCAR-T細胞療法に応用しただけであり、そもそも進化の過程で選ばれたものを利用させてもらったとも言えます。

多くの研究者がさまざまな試みを行っていますが、人間が知っているものは全てではない。これとこれが良いのではないかと組み合わせても、それが本当に上手くいくかどうかは分からないし、人工的に組み合わせると副作用が出る可能性も高い。一方で、今回我々が選んだのはあくまで生物がもともと持っている組み合わせをCAR-Tに応用しただけであり、非常に自然な形ですし、その意味では副作用も少ないだろうと想定しています。

—— 臨床試験で現在までに分かっているIL-7×CCL19 CAR-T細胞療法の有効性と安全性に関してはどうでしょうか。

玉田 自社でNIB101の第I相試験、武田薬品に導出したNIB102とNIB103がそれぞれ第I相試験を実施中であり、臨床試験での有効性と安全性のデータは現在収集中です。今後、データを集積していき、数年以内に発表することを想定しています。

—— 治験に使用するIL-7×CCL19 CAR-T細胞療法は御社で製造しているのでしょうか。

玉田 自社で開発を進めているNIB101に関しては、外部の委託先（CDMO：医薬品受託開発製造企業）に治験薬であるPRIME CAR-T細胞の製造を委託しています。武田薬品が開発を進めているものについては、情報は未公開です。

—— NIB101はGM2、NIB102はGPC3、NIB103はメソセリンをターゲットにしていますが、CAR-Tのターゲットはどのように決めているのでしょうか。

玉田 GM2、GPC3、メソセリンはある程度、固

形がんに発現するということが分かっているターゲットであり、まずはそれが判断基準になります。当然、それだけで選んでいるわけではなくて、それに対してきちんとしたCAR-T細胞が作れるかどうか、In vitro（試験管内）の試験でがん細胞を殺せるか、重要な正常細胞に発現していないか、他社が特許を取っていないか、先行しているマーケットの競合品が強ければそこに参入するのは難しくないかなど、総合的に考えてターゲットを選んでいきます。

—— ちなみにCAR-Tが固形がんに効くかどうか見極めるバイオマーカーはあるのでしょうか。

玉田 実際に臨床現場で使用できるかどうかはこれから精査が必要ですが、CAR-T細胞で治療した後にとりだけリンパ球やCAR-Tががんの中に集積しているか、これが重要なバイオマーカーだと思っています。このような現象が起こっている人ほどきちんと効果が出るだろうと考えられます。

—— 免疫チェックポイント阻害剤との併用も考えているのでしょうか。

玉田 PRIME CAR-T技術はまさしくCold Tumor（免疫細胞の浸潤が乏しい腫瘍）をHot Tumor（免疫細胞の浸潤が豊富な腫瘍）に変える技術です。免疫チェックポイント阻害剤はHot Tumorであるほど効果が出やすいので、PRIME CAR-T細胞技術と抗PD-1 / PD-L1抗体治療はとても相性が良いと考えられます。実際に我々は論文を発表していて、動物モデルで免疫チェックポイント阻害薬とPRIME CAR-TまたはPRIME TCR-Tの併用が優れた治療効果を示すことを明らかにしました。

まずは自家のCAR-T細胞療法から

—— 御社は山口大学発の創薬ベンチャーですが、現在、会社として保有している機能はどうなっているのでしょうか。

玉田 研究・開発、知財、事業企画、バックオフィス・管理です。事業企画はライセンス契約の交渉などを行っています。

—— 事業企画に関してですが、導出の考え方を伺えますか。

玉田 自社創薬と共同パイプラインという2つの軸があります。自社創薬は、我々自身がターゲットを選定し、そのターゲットに対するCAR-Tをデザインして非臨床試験と臨床試験を行い、承認まで取得することを目指すプロセスです。いわゆる創薬型ベンチャー企業としての一連の流れを行うのですが、途中で製薬企業の方から興味がある、導入を希望するということが出てくれば、交渉をしてライセンスします。例えば、武田薬品に導出したNIB102とNIB103はこのようなモデルです。一方で、共同パイプラインは、そもそも最初から開発を実施するのが導出先です。我々はPRIME技術に関する特許の使用権を導出先に与えるだけであり、先方がターゲットを決めてCARをデザインして非臨床試験と臨床試験を進めます。

一般的な創薬ベンチャーのように、開発パイプラインが数品目あるが、その品目が失敗したら他はないというふうにはすべきでないと思っています。ある程度、我々自身で自社開発を進める一方、プラットフォームビジネスという形で我々の技術を他社にも使っていただきながら、さまざまなCAR-T細胞療法を開発してもらい、色々な可能性を確認していくことが重要です。これによりリスクヘッジできると同時に、成功確率を高めることが可能と考えています。

—— 22年8月には御社のPRIME技術に関して中外製薬とライセンス契約を締結しました。御社のPRIME技術と中外製薬の創薬技術を活用して固形がんに対するCAR-T細胞療法の創製を目指しています。この取り組みは今後、どのように進めていくのでしょうか。

玉田 基本的には我々と中外製薬がさまざまな観

点で協力して進めていくことになると思いますが、具体的なプラン、がん種、ターゲット等は現時点では開示していません。

—— 話は変わりますが、導出先を選ぶ時に何か大切にしていることはありますか。

玉田 やはり大事なものは、CAR-T細胞療法についてある程度の知識や経験を持っていることでしょう。抗がん剤や分子標的薬、抗体薬のような薬剤と、遺伝子・細胞治療はかなりモダリティが違います。例えば、自家のCAR-T細胞療法であれば患者さんごとに薬を作らないといけません。それは抗がん剤や抗体薬のようにストックを作って販売するモデルとは違います。薬としての概念がそもそも違うということを理解していないと、開発の途中でどう進めたらいいのかわからない、ということになりかねません。また、CAR-T細胞の将来的なポテンシャルを十分に理解している企業が大切な導出先パートナーと思います。

—— ちなみに御社のCAR-T細胞療法は自家でしょうか。

玉田 まずは自家でしっかり効果を見ていきます。将来的に他家のPRIME CAR-Tがあっても良いと思いますが、まず固形がんに対するCAR-T細胞療法ということで技術開発が必要ですし、自家を他家にするのにも技術革新が必要です。この2つを同時に解決するのはなかなか大変ですので、一つずつやっていく予定です。

—— 他家には技術革新が必要ということですが、他家のCAR-T細胞療法の難しさに関して教えてください。

玉田 他家のCAR-Tで、承認を取得したものは世界にまだ一剤もありませんが、現在世界中で多くの研究開発がなされており、我々も取り組んでいます。しかし、製薬企業から見たクレディビリティ（信頼性）という点では「本当に他家は薬になるのだろうか」と思っている方々もいます。他家と自家は投与した体内での動きが全然

違います。やはり他人の細胞なので、どうしても拒絶反応が起きます。そこで拒絶反応が起きないように色々な遺伝子をノックアウトするなど工夫していますが、ただそれで本当に拒絶反応が無くなるかということ、それほど簡単ではなさそうです。

現在、欧米では他家のCAR-Tの臨床試験が多く実施されており、T細胞ではなくNK細胞を使う工夫など色々ありますが、自家で得られているほどの長期的な臨床効果は得られていないのが現状のようです。やはり拒絶されてしまうので、いずれ効果が消えてしまうことが欠点であり、それが一番の課題です。他家を医薬品にするには、まだまだブレークスルーが必要ではないかと思えます。

—— 最後に御社の今後の目指す方向性に関して伺えますか。

玉田 現在の治療法では十分な治療効果が得られないがん患者さんが多くいらっしゃいます。そのような患者さんでは治療の手立てが無く、本当に困っています。このような患者さんに対してPRIME CAR-T細胞という治療法を提供したい、そして少しでも治療効果を得ていただきたい、ということこそが我々が目指すところであり、もとのモチベーションはそこにあります。

まずは、免疫療法が効きやすいがんから開発を進め、いち早く効果を見ることが出来る領域を狙っていきます。現在、複数のがん種で開発を進めており、今後は効きやすいがんも見えてくる可能性がありますので、それが見えてくれば、そこにフォーカスして治療を進めることを想定しています。

—— ちなみに海外展開に関してはどのような考えでしょうか。

玉田 まずは日本で現在進めている臨床試験のデータをきちんと出さないといけないと思っています。日本のデータが出た上で、米国、欧州などへの展開を考えていきます。