

第3回希少がん対策専門部会

日時 平成29年2月17日(金)

16:00~18:00

場所 PMDA会議室2~5

<開会>

- 上田部会長 第3回希少がん対策専門部会を開催いたします。本日はお忙しい中、御出席いただき、どうもありがとうございます。事務局から、委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いいたします。

<委員出席状況確認及び資料確認>

- 事務局(江原) 委員の出席状況は、17名の委員のうち13名の先生に御出席いただいております。

配布資料の確認をいたします。お手元の資料ですが、一番上に席次表、次に議事次第と資料目録が1枚の紙になっています。そちらをお手元に御確認いただければと思います。資料1から資料6、参考資料として最後に1枚紙がございます。資料1が担当委員(案)、資料2はこれまでの議論のまとめです。資料3は前回までの論点まとめです。資料4は戸口田先生、資料5は平家先生、資料6は谷先生の御講演の資料です。不足などがありましたら事務局までお声がけいただければと思います。なお、資料はすべてお持ち帰りいただいても構いませんが、資料4、資料5は取扱注意となっておりますので、よろしくをお願いいたします。

<厚生労働省からの情報提供：条件付き早期承認制度について>

- 上田部会長 まず、厚生労働省から平成29年1月30日の官民政策対話のポイントである、「条件付早期承認制度」について簡単に御紹介いただきます。このトピックスは、第2回専門部会の川井委員のお話で取り上げられたと思いますので、皆さんで共通の認識を持つという意味でお願いしたいと思っております。

- 厚生労働省医薬品審査管理課 参考資料を御覧ください。こちらは、先月の30日に第1回薬事に関するハイレベル(局長級)の官民政策対話でまとめられ、公表した資料です。この会議は、業界からは各団体の代表、行政では医薬・生活衛生局長以下幹部、PMDAから理事長以下幹部の方が御出席され、医薬品の実務に関するものについて、ハイレベルでどのようなことを今後議論すれば良いのか、あるいは業界側からどのような課題があるのかを率直に話し合ったものです。

その中で、各業界の団体から、医薬品について、特に患者が少ないもの等については、もう少し早い承認制度を導入してはどうかというようなお話がありました。お手元の資料を御覧いただければと思いますが、今後はMID-NETあるいはクリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)に基づくレジストリー等が整備されておりますので、これらを利用して、

合理的で科学的に意義のあるような安全性、有効性に関する確認を考えながら、その承認内容の確認ができるような新しい仕組みを明確化する制度を考えてはどうかというところで、それに合わせてレギュラトリーサイエンスに基づく最適使用ガイドラインの設定も合わせて、条件付きの早期承認という制度を推進してはどうかということで、これに向けて官民の実務レベルの協議について夏頃を目処に、新しいやり方の具体的内容を固めてはどうかということが決まったものです。

今後、これについて業界側と PMDA の御協力も得ながら、検討していくこととなります。以上、御報告を終わらせていただきます。

<第2回専門部会までの振り返り>

○上田部会長 この夏頃の協議結果というのは、やはり我々の動きの中にも重要な部分を占めるかもしれませんので、御説明していただきました。皆様方に共通の認識をしていただければ結構かと思えます。

第2回専門部会では、川井委員から「臨床現場から見た希少がんの全体」について、柴田龍弘委員からは、「ゲノム解析による希少がんの臨床開発」について御講演をいただき、ディスカッションの内容は先ほど御紹介のあった資料2に要約としてまとめられています。資料3には、第1回と第2回の専門部会の論点をまとめております。御参考にしてください。

報告書の担当課題について、第2回ぐらいから問題にしていた資料1を出してください。資料1に、提言書の6本の検討の柱及び各項目の課題担当委員(案)を記載しています。この担当委員(案)について、おおよそこれでまとめていこうかと思いますが、よろしいですか。特にここを広げてやりたい、ここは辞退したいという方がいらっしゃればお受けしますが、いかがでしょうか。特になければこのまま、各担当者を中心に全体を見ていただきたいと思います。また、この間も申し上げましたように、今後の議論の進み方によって項立てを集約又は増やすようになれば、また振分けを再検討したいと思っていますので、よろしく願います。

本日は、項目3で、革新的な科学技術による希少集団の医薬品開発に関して、今日は3名の委員から講演していただいた後に、報告書作成に向けた全体討論を行います。この先進医療が希少がんに対して、もちろんこれは希少がんだけをターゲットにしたものではありませんが、新しい方向性を提示させてくれるのではないかという期待も大きいわけですが、ただ、非常に先端のことですから、3名の方にはなるべく分かりやすく解説していただくようお願いしておりますから、よろしくお願いいたします。

<議題1：疾患 iPS 細胞を活用した希少疾患の病態解明・創薬―（戸口田委員）>

○上田部会長　まず、「疾患 iPS 細胞を活用した希少疾患の病態解明・創薬」というタイトルで、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の戸口田先生に御講演をいただきます。この部門に関して、最も先進的にお仕事を進められている戸口田先生です。よろしくお願いいたします。

○戸口田委員　iPS の医療用途としまして、皆さん御存じのように細胞移植による再生医療というのが最も期待されているところですが、それと同時に、もう 1 つの応用である病態解明から治療法、創薬の開発というのが、今日のお話です。

基本的な流れとしては、患者から iPS 細胞を作ります。多くは遺伝性の疾患の患者から作ります。そして、健常者から作った iPS 細胞と比較するということです。iPS の段階では、特に相違はないのですが、疾患の原因となる細胞まで誘導すると、あるいはそれから組織を作ると、患者で実際観察されているような相違が認められる。認められますと、「病態再現」という表現をするわけですが、病態再現に成功すれば、次の Drug Screening、いわゆる *in vitro* で病態を治すようなお薬を探すというステップに入ります。

現在、1 つの問題点として、どういうものをコントロールにすれば良いのかというのがありまして、ゲノム編集技術が進んできた現在では、疾患の原因の遺伝子についてゲノム編集技術を用いて治してしまう。それによって、残りのゲノムの情報はまったく一緒の細胞を作る。変異修復 iPS 細胞というものを作ってしましますと、緑色で表したバックグラウンドというものがまったく一緒になりますので、変異だけが違う細胞ということで、より特異的な変化を検出しやすいということです。このようなアプローチが、今されておりまして、

今日は骨格の遺伝性の疾患の話をするのですが、実は今日はこういう希少がんの話ですが、腫瘍性疾患に関しても私はやっております、特に、現在は遺伝性の網膜下細胞腫について研究を進めております。いつか機会があれば御紹介させていただければと思っています。

骨格系の病気のほうでは、非常にたくさんあるわけですが、大きなグループ分けがなされておりまして、これが 2010 年のバージョンで 456 疾患のうち、原因が分かっているのは 316 で、遺伝子が 226 です。疾患と遺伝子の数が違うのは後で御説明しますが、これは 5 年経って、やはり次世代スクリーニングの広がりというものが大きな原因かと思いますが、一挙に原因の遺伝子の数が増えてきます。これから、どんどん骨格の希少疾

患の原因が分かってくるという状況かと思えます。

こういう進歩に伴い、色々なことが分かってきました。例えば、このように臨床病態からは非常に重篤な病態から変形性関節症という、3,000万人もいるような病気が比較的早くおきるような方、非常にフェノタイプは違うのですが、実はこれはすべて2型コラーゲンの異常であった。ただ、部位によって重篤度が違ってくるということも分かってきましたし、逆に骨形成不全症という、骨が脆く折れてしまう病気がありますが、1型コラーゲンが原因であったわけですが、これも遺伝子解析が進むと、残り10個、色々な遺伝子が原因で、しかし、临床上は同じような骨の脆弱性を呈する病気になるというようなことも、だんだん分かってきました。

このような背景がありますと、これまで「疾患特異的」と「患者由来」という言葉を同じように使っていたわけですが、患者の背景を考えないといけないことを考えると、これからは患者由来のiPS細胞を用いるということが非常に重要であると考えております。

AMEDの支援を受けて、平成24年から5年間の事業、骨軟骨疾患と骨格系疾患で、iPS細胞を樹立して創薬を目指すというプロジェクトが走っており、そのうちの1つが骨格系のプロジェクトでした。100例以上の症例からiPS細胞を樹立させていただきました。そのうちの1つが、今日お話をするFibrodysplasia Ossificans Progressiva(進行性骨化性線維異形成症)、略してFOPという病気です。

右側はFOP患者の骨格です。背部の骨格筋の所に、たくさん異所性の骨ができております。こういうのが徐々に進行するのが、この病気です。

有病率としては200万人に1人という、Ultrarare diseaseで、日本でも80名程度の患者しかおりません。難病には平成21年に指定されており、難病の指定のクライテリアを、患者数、発病機構がよく分からない、効果的治療法はない、長期の療養が必要である、厚労省研究班の診断基準があるといった基準を満たしているということで、難病の指定を受けております。

以前はなかなか診断がつかなかったわけですが、この病気の存在を知っている医師であれば、足の指の変形は生まれつきで、赤ちゃんのときに発見されます。大人で言うところの外反母趾のような変形です。これがあれば、知っていると感じる病気ですが、普通はあまり気づかなくて、大体、乳幼児期に首の後ろから背中にしこりができてきて、赤ちゃんがあまり首を動かさないということで親御さんが病院に連れていくという

のが、この病気です。

その後、徐々に痛みを伴う腫れが出てきて、しばらく安定して、また悪くなるというように、段階的に悪くなって、

全身の軟部組織に骨ができてしまう病気です。

原因遺伝子は、BMP受容体、骨形成因子の受容体の1つのACVR1/ALK2というもののミスセンス変異で、95%以上の患者が206番目のアミノ酸が変化するという共通なものです。

骨形成因子というのは名前からお分かりかと思いますが、もともとが異所性骨を誘導できる蛋白質と同定されたものです。ですから、この病気の原因として非常に関連性があるものです。

受容体の変異。受容体は1型と2型があるのですが、1型受容体は3種類あるうちの1つのACVR1というのが、異常があって、骨を作りなさいというシグナルが入るとというのがこの病気です。しかしながら、どのようにしてシグナルが入るのかというのは、よく分かっておりませんでした。

1つの考え方は、BMPというリガンドが結合しなくても、勝手に骨を作るシグナルが入ってしまう。もう1つは、結合した際に非常に強いシグナルが入る。しかしながら、この両方の仮説ともなかなかきれいに証明することができずにいました。その1つの理由としては、この病気は、患者のサンプルを使うことがなかなかできませんでした。というのは、患者の組織を体から採るという外科的侵襲で病気が悪くなるということが特徴です。

その点、iPS細胞は末梢血から作ることができます。もう1つは、よく骨格筋が骨になる病気と言われていますが、実は骨格筋がなるのではなくて、骨格筋の組織から出ているわけで、原因の起源細胞はよく分かっておりません。こういうような背景もあり、色々な細胞に分化できるiPS細胞を使うというのが、この病気に対する大きな利点であるということで、2009年からこの病気に対するiPS細胞の応用の研究を始めました。

iPS細胞樹立に関しては問題なく樹立されて、その機能も標準的なiPS細胞と同じでした。先ほど申しましたように、コントロールの細胞としては、この遺伝子の異常を直した細胞が一番良いわけですので、このACVR1の変異についてゲノム編集技術を使って戻してしまったレスキューFOP細胞をコントロールして使います。

次の段階としては、どの細胞を分化誘導して解析したら良いかということになります。そのためには、この異所性骨というのが、どのようにしてできるかを知ることが大事です。まず、骨格筋の中に最初に炎症細胞

が出てくる、これがフレアアップという腫れて痛いというときがこの phase で、そこから筋線維芽細胞がだんだん増殖して行って、これがなぜか分かりませんが軟骨になってしまいます。軟骨ができますと、そこに骨ができるというプロセスは自然に進んでいきますので、この病気の本体は、骨はできるのですが実際は軟骨ができてしまうというのが本体だと考えられます。すなわち、iPS 細胞を使った研究をするというのは、この軟骨組織の研究をすることが必要であると考えられます。そこで iPS 細胞から軟骨細胞への分科誘導技術を開発し、更に軟骨組織のようなものを作りました。

そうしてみますと、上のほうの青いところが、軟骨の塊です。レスキューと FOP を比較すると、FOP 細胞のほうが大きいのがお分かりかと思いません。軟骨の遺伝子発現が上がっているということも分かります。実際大きいというのは、細胞が増えているのか、あるいは細胞が作るマトリックスが増えているのかということになりますが、DNA で見ると差がないということから、これは軟骨の分化が進んでいる、軟骨を作るところに FOP のシグナルがどんどん入っているということが分かりました。つまり、この軟骨細胞、軟骨組織を誘導することにより、FOP と正常細胞の間で差があるということが分かり、病態再現が一応できたということです。

この病態がなぜ違うのかというのが、次の疑問です。そのためには、軟骨になる前の細胞の遺伝子発現を比べてみました。軟骨になる前に軟骨になるようなシグナルが入っているのではないかとというアイデアです。実際、前駆細胞で遺伝子の発現を比べてみると、確かに FOP 細胞でいくつかの遺伝子は非常に高く発現していることが分かりました。

この遺伝子たちは、FOP のシグナルが入ることで上がっているのだろうと考えられます。どのような遺伝子の発現が前駆細胞で上がっているかを調べてみました。赤いほうが、前駆細胞で発現が高い遺伝子です。そう高く上がっているのが MMP1 という遺伝子で、これは BMP の下流であるということが既に知られている遺伝子です。これは非常に話が合う。確かに BMP のシグナルが入っている。ところが、2 番目の $\pi 1$ という遺伝子は、これまで TGF β という BMP の親戚ですが、異なるリガンドの下流の遺伝子であることが知られていた遺伝子です。これは非常に奇妙なことで、同じ細胞で BMP と TGF という、ある意味で相反するものが同時にシグナルで流れているということがある。これは、これまでの BMP だけの話では済まないのではないかとということになりました。

そこで、XXXXXXXXXX 研究員の一人が 1 つのアイデアを出して、どうもこれは BMP 以外の因子が骨を誘発してい

るのではないかと、それを探してみようということで、実験に取り組んでおりました。つまり、本来は BMP が結合してシグナルが入るのですが、BMP 以外のものが間違っ結合してシグナルが入っているのではないかとというアイデアです。

Screening するものは BMP の親戚、すなわち TGF β の 20 数個ある super family を片端から調べてみよう。中には、炎症と関係したようなものも含まれておりました。

アイデアは FOP 細胞に特異的に BMP シグナルを入れるようなりガンドを探すとアイデアです。つまり、FOP でもレスキューFOP でも同じように入るものではなくて、FOP だけ特異的に高く入るものと。実際、ほとんどのリガンドは両方とも同じレベルのシグナルを入れたのですが、アクチビン A というのだけが FOP 細胞に特異的に高いシグナルを入れるということが分かりました。どうやら、これが犯人ではないかと。

実際、興味深いことは、このアクチビン A というのは、局所で炎症に伴って産生される、monocyte や macrophage が産生することは知られていましたので、フレアアップという悪くなる時に出てくる因子としては、理にかなったものだろうと。

実際、それが軟骨を作るかどうかを調べてみますと、確かに、アクチビンをかけるとコントロールの細胞はこのぐらいですが、FOP では非常にたくさん軟骨を作る、はっきりと差が出たということで、*vitro* ではどうもこれが犯人の可能性が高い。では、*vivo* で本当に骨を作るかどうかということで、マウスを使った実験をしました。この時点では、ヒトの FOP にそっくりのマウスモデルというのはなかったので、ヒトの細胞を免疫不全マウスに移植するというモデルで、FOP 細胞とレスキューFOP 細胞をそれぞれ植えて、そこで局所でアクチビンを薬剤によって誘導できる細胞と一緒に植えて、植えた後で薬剤をかけて、両方の部位でアクチビンが出るようにするというアイデアです。そうしますと、FOP を植えたほうだけで、ヒトで観察されたような異所性骨ができると。コントロール細胞のほうでは、アクチビンが出てても骨はできないということが分かりました。すなわち、この FOP 細胞とアクチビンというコンビネーションでのみ、異所性骨ができるということです。

以上の iPS を活用して得られた知見は、これまでは想定されていなかったアクチビン A というものが犯人で、それがフレアアップのときに局所で出ることが、異所性骨の最初の引き金になるのではないかとということが分かりました。

ここまで分かったわけですが、これで終わるのは困るわけで、ここから

先はお薬を探すことが必要です。すなわち、重要な役割を果たすものがアクチビンであるならば、アクチビンのシグナルを FOP 細胞で抑えてしまうような薬を探せば、この病気が進行しないのではないかという発想になります。

in Vitro で病態再現ができているわけですので、それを使えばいいということで、アクチビンのシグナルが入ったときに高くなるのですが、薬をかければ元に戻るようなお薬を探すということに取り組み、候補薬を同定しました。

ここから先は、これからまだやるところですが、AMED の創薬基盤事業の支援を受けさせていただき、治験を組みまして、製薬会社との交渉、そして PMDA との事前面談をスタートしました。

色々御指摘いただいて、検討すべき事項があるわけですが、

[Redacted text block]

では、この病気に対して先行治験はどのような状況かと言いますと、1つの治験が進んでおります。カナダのベンチャーの会社が、Palovarotene というお薬、これはレチノイン酸のシグナルのアゴニストです。マウスで有効性が確認されていて、Palovalotene というお薬自体は、既に慢性閉塞性呼吸疾患 (COPD) に対して、フェーズⅡまでいって、フェーズⅢで駄目だった薬で、そういう意味でヒトに対する安全性は確認できた薬であるということで、この治験は 2014 年からスタートしました。

彼らは、このような希少疾患なのですが、FDA はプラセボを要求したということで、プラセボ 10 名、試験薬 30 名、フレアアップしてから投与というモデルで、12 週間後に骨ができていくかどうかをチェックします。

この研究の成果が 2016 年の秋に、まだ最終的なものではありませんがリリースされて、統計学的有意差は出なかったけれども、かなり有望なデータは出ているということで、引き続き試験が進んでいるということです。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

2006年にFOPの原因遺伝子が見つかったのですが、そのときにちょうどマウスのiPS細胞ができたということで、何かの因果があるのかもしれませんが、それから10年で、何とか治験の準備までたどり着いたということになりました。以上です。

○上田部会長 どうもありがとうございました。素晴らしい研究成果を、医師主導の治験として今進め始めたというところまでを御紹介いただきました。何か御質問がありましたらどうぞ。

○後藤副部会長 冒頭に「条件付早期承認制度」のお話があったのですが、この制度に乗せるとすると、今、先生の考えておられるようなプロトコルが変わってくる可能性もあるのでしょうか。

○戸口田委員

[Redacted]

とにかくこれでどのようなデータが出るかというところが、今回の治験の大きな目的となってきます。

○後藤副部会長 夏頃にこのガイダンスかガイドラインがリリースされたときには、プロトコル的に違う形で、もう少し早期承認を目指したことができるのかなと思ったのです。

○戸口田委員 なるほど、ありがとうございます。また検討させていただきます。

○木村委員

[Redacted]

○戸口田委員

[Redacted]

○木村委員

[Redacted]

○戸口田委員

[Redacted]

[Redacted]

○木村委員

[Redacted]

○戸口田委員

[Redacted]

○木村委員

[Redacted]

○戸口田委員

[Redacted]

○柴田(大)委員 治験の前に、このような患者を日常診療でフォローアップされている情報というのは、何らかの形でデータベース化されているのでしょうか。

○戸口田委員

[Redacted]

○柴田(大)委員

[Redacted]

○戸口田委員

この病気に関しては [Redacted] ソリッドなデータが、なかなかないのです。

○柴田(大)委員

[Redacted]

○戸口田委員

[Redacted]

○安藤委員 [redacted] これらの患者は、国内の疾患データベースに何かあるのでしょうか。
○戸口田委員 難病班の方々が一応全国調査をされています。ただ、細かいデータまではそろっていないですね。年齢、発症時、性別等々で、ずっとフォローしていくわけではないです。

○安藤委員 そうすると、全国のどこにどれぐらいの患者さんがいらっしゃるかということは、日本国内ではほぼ把握されているということですか。

○戸口田委員 大きな患者会が2つあり、そのルートがあります。 [redacted]

○上田部会長 [redacted]

○戸口田委員 [redacted]
○上田部会長 それでも、いざこうやっていくと、実際問題としてはなかなか難しいということですね。

○戸口田委員 そうですね。FOPの患者には初めてになりますので。

<議題2：iPS細胞を用いた血液免疫疾患の研究（平家委員）>

○上田部会長 よろしいですか。それでは本当に貴重なお話をありがとうございました。続いて平家先生からお願いしたいと思います。平家先生は小児科医であるとともに、iPSの研究をずっと進めておられます。その観点から、先端医療がいかにか希少がんの研究、若しくは薬剤開発に役に立つかということをお話いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○平家委員 iPSに関しては、戸口田先生から概略をお話いただきました。一部薬剤開発もあるのでありますが、戸口田先生のように非常に具体性があるわけではありませぬので、そのところを踏まえながら、私はiPSという特性を生かし、血液免疫系の疾患研究についてお話させていただきたいと思います。

これはよくあるスライドです。iPSを使って創薬で役に立つというものです。下の赤字のところ、「創薬の底上げ」と書いてあります。では、創薬の底上げとは具体的に何かということだと思います。要するに、iPS細胞を用いることによって、初めてできるようになった事例にはどういったものがあるかということです。今日はすべて私たちが行った研究をお話いたしますので、もっと違った観点があるかもしれません。そういっ

た中でお話をさせていただきます。

患者から入手できない組織細胞を作製し、入手できる事例、均一化したものを大量にとり、病態の単局面ではなくて包括的的局面、いわゆる時間的・空間的多様性、iPS細胞を用いて病態解明が初めて可能となった事例、その他あると思います。こういったものが希少がんにどのような形で結び付くかというのは、これはまた別問題として考えていきたいと思います。

最初にお話するのは自己炎症性疾患に関する研究です。免疫状態が弱いと原発性免疫不全症、強いと、皆さんが御存じのものとしては自己免疫疾患です。この15年ぐらい、自己炎症性疾患という概念があります。自己免疫疾患というのは、従来のいわゆるリウマチです。獲得免疫の向上です。自己炎症性疾患というのは自然免疫の異常です。これは自然免疫が亢進するものです。こういうことが15年ぐらい前から分かってきました。そういうように単純に理解していただければと思います。

そのうちの1つに、CAPSという疾患があります。これは日本で100名いるNLRP3の機能獲得型変異によって発症する疾患です。症状は発熱、蕁麻疹様発疹、中枢神経症状です。軟骨過形成というのは、実は戸口田先生と一緒に研究させていただいたということで、共同研究もあります。これは数年前に、実際にカナキヌマブ抗IL-1の中和抗体生物製剤が承認されています。ところが最初の3つの発熱、蕁麻疹様発疹、中枢神経症状にはよく効きます。よく効くと言っても100%ではないのですが、よく効きます。しかし軟骨過形成には無効と言われています。では、これは何なのかというところで、患者さんのトータルなQOLを考えたとき、重要な積み残し課題となっています。

この病態の本体というのはインフラマソームで、これは単球をモデルにしています。単球の中でソームですから、色々なものの複合体で、こういった色々な分子が会合して、最終的にIL-1 β というものがたくさんでき、それによって炎症が起こります。そのため、IL-1 β の中和抗体で病態が改善するという形で治療効果が発揮されます。しかし、一部には効かない症状があります。

このCAPSの重症度は3段階に分かれており、本当に重症型になりますと、膝がこういう形にコンモリ膨らんでしまって、非常に大変なことになります。一部にアミロイドーシスなどがあり、腎不全になりますけれども、アミロイドーシスに関しては、おそらくカナキヌマブというIL-1 β 中和抗体で効くのではないかと思います。ただ、これはまだ数年ですので、長期的フォローアップは必要だと思います。

その中で軟骨系のアッセイ型を確立しました。これは戸口田先生との共

同研究になります。今はフェノタイプで色々安定しないところもあって、まだ試行錯誤もしているのですが、最終的には SOX9、いわゆる軟骨に関係する転写因子とか、基質となる Col1 遺伝子産物が非常に増加しているというのが、データとして安定的に得られています。

そして、もう 1 つ分かったことは、先ほどの単球ではこういった形で NLRP、ASC、Caspase1 というインフラマソーム 1 を構成する因子で、もちろん単球にはすべてあるのですが、軟骨にはまったくないのです。要するに、このインフラマソームという仕組み自体、軟骨には働いていない。まったく違うシグナルによって軟骨、NLRP3 というのが何らかの影響を及しているのではないかということが分かります。

そういったところでこのシグナルの解析も色々しているわけです。そういったものを合わせながら、SOX9 というのを 1 つのメルクマールとしながら、AMED の実用化のほうでも資金をいただきながら、スクリーニングをしているところです。何個か候補が出てきているので、そういったことも踏まえて今後、またこういった形での臨床展開も考えているというステージです。ただ、戸口田先生のように具体的に患者がいなくてというところまではいっていないということです。

2 番目として、病態の単局面ではなく、時間的・空間的多様性をもって病態が解明できるという特性があります。これは血液系についてお話します。哺乳類の造血発生には一次造血と二次造血があります。一次造血というのはお母さんのお腹の中にいるときの造血で、ヨークサックというものが主体になります。二次造血はお腹にいるときから一部始まっているのですが、出てくると肝臓、骨髄という形に変わります。このように一次造血、二次造血という 2 つのフェーズがあることが分かっています。いわゆる時間的に造血の場が、どんどん変わっていくという特性があります。もちろん私たち大人では、二次造血の後の骨髄造血といったもので、非常にドラマチックに変わっていきます。

この一次造血と二次造血を区別するには、赤血球で区別するのが一番よく分かります。ヘモグロピンを使うタイプ、ヘモグロピンのパターンが違いますので、こういったものをフォローアップすることによって、一次造血が起きているのか、二次造血が起きているのか、時間的なフェーズを追うことができます。

こういった中で私たちは、まず ES から始めました。ES から一次造血、二次造血、血液の造血、幹細胞、ヘマンギオブラストを作って、時間的経過を追って造血を再現するシステムを作ることができました。これはカニクイザルの ES です。こういうものは非常に分化できて、色々な種類

の細胞がこういうようにできるという技術を作製しました。そしてヒトからでも一次造血、二次造血の分化移動を再現できることが分かりました。ヒトの iPS 細胞は、今までは OP9 を使っていたのですが、OP9 を使わなくても、フィーダーがなくても、こういったものが追えるシステムをセットアップしたということです。

そういったところで疾患です。例えば重症好中球減少症です。これは HAX1 という遺伝子の異常によって、好中球だけが非常に少なくなって感染を繰り返すという病態です。この HAX1 というのは、マウスでノックアウトしても好中球減少症にはなりません。そういった意味で、これはマウスでは研究できないので、こういったヒトの細胞を用いて、どのフェーズに血球分解の異常があるのかを、色々検索することで研究を進めました。

スライドの一番左が正常なヒト、真ん中が患者 2 人、一番右が HAX1 を強制導入してコレクションしたものです。一言で言えば、病気は成熟好中球が少ないという一方で、未熟な CD34 の細胞が非常に多いことが得られました。この成熟する好中球においては、このようなアポトーシスによって、結構細胞が死んでいるのではないかというデータが得られました。

もう 1 つのシュバツハマン・ダイヤモンド症候群も、血球減少です。これも色々な血球が減少するのですが、そういった病態のほかに、膵がん分泌異常や骨格異常を呈します。要するに造血だけでなく、1 つの病態というのは色々な臓器に病態を持つわけですから。そういった意味で、iPS を用いてほかの臓器、膵臓の色々な検索もできるという特徴もあります。

そういった中でこの細胞を用いて色々な状態を解析しますと、これはどうも CD34 という細胞よりも、よりもっと前にあるヘマンギオブラストという細胞から、なかなかの異常があることが分かりました。それもアポトーシスによってなくなっていることが非常に多いということです。

これが HAX1、これがダイヤモンドブラックファンという形になります。ダイヤモンドブラックファンに関しては、特に下のレベルでの状態が非常に障害されている。共通部分も非常に多いのですが、こういった色々な検索をすることによって、普通の患者から採ったのでは、状況としてはステージやものがワンポイントでしか分かりません。ですから、時間を置いて病態が解析できるようになったということです。では、これをどうやって創薬に生かすかというのは、なかなか難しい問題かもしれませんが、それは今後、また色々考えていきたいと思っております。

3番目が、iPS細胞を用いて病態解明が可能となった事例を、1つ御紹介させていただきたいと思います。これは最初にお話したCAPS様の患者です。しかし、この患者にはNLRP3変異というのがまったく見つかりません。これは色々なモザイク像も含めて細かな検索をしたのですが、まったく見つからなかった。ただ、その中でアナキンラという、またちょっと違う抗IL-1の中和抗体が、臨床的にはCAPSとしか言い様がないので、臨床研究でそういった形でアナキンラを使うと、非常に効果があったのです。そういう形で入口は分からないけれども、最終的な出口としてはIL-1がたくさんできていて、病気を起こしているのだろうというのが分かりました。

CAPSというのは、非常に面白い病気です。CAPSは病態の3割ぐらいはゲノムのモザイクで起きることが分かっています。そういうことがありますので、NLRP3のモザイクも詳しく検討したのですが、それは否定されています。

では新規のIL-1病ではないか、何かピットフォールはないのかというところで病態解析を始めました。iPS細胞というのは、患者の1つの体細胞からクローンができていくわけですから、患者の体の中の細胞を色々分けて、single cell levelで検討することができます。以前のCAPSの研究などをベースにして、いわゆるIL-1 β の産生のパターンが病気か病気でないか。こういう「CAPS」と言われる病態の中では、刺激の仕方によってIL-1 β の出方が違います。正常型はLPSとATPという違う刺激で、この2つがないと出ないのですが、変異型の場合はLPSだけでIL-1がたくさんできるという、非常に違う特性があることを確認しました。

患者の細胞をこのような形で色々サーチしていると、正常型を示すものと、やはりおかしいフェノタイプを示すものがあります。このおかしいフェノタイプを示すものだけを集めて遺伝子解析をすると、新たにNLRC4という遺伝子が異常であることが分かってきました。

實際上、今までの報告を見ますと、結構色々な報告があるのですが、臨床経過が多彩で、臨床経過からNLRC4であったと前もって予測するのは不可能でした。そういった意味では、初めてこういう研究を用いてこの遺伝子異常であるというのが分かってきた事例です。

こういった血液の免疫の希少疾患で、iPS細胞を用いた色々な特殊な事例が、希少がんにどの程度、どういう形で展開できるかというのは、なかなかストレートにはいかなないところもあるかと思います。iPS細胞を用いたがん研究としては、白血病作製、戸口田先生もされている固形癌作製、もう1つ遡ってがんの幹細胞、治療研究という形で色々やられている

と思うのです。実際に私たちのところでもある融合遺伝子などを挿入しながら、非常にたくさんの白血細胞を作ることができるのではないかと、そういった形で色々な薬剤開発という流れもあるかと思えます。

一方で私たちは別途、こういう研究もしています。ダウン症候群の患者の10%が、TAM(Transient Abnormal Myelopoiesis)ということで、生まれたときに非常に白血球が多く、前がん状態のような感じのダウン症候群の患者さんがいらっしゃいます。これは水谷先生のほうがお詳しいと思うのですが、大体9割の方が治って、その中で20%の方は1回治った後、急性巨核芽球性白血病を発症する患者さんがいらっしゃいます。こういったダウン症候群の患者を先ほどのNOGマウスに埋め込んで、本当にTAMのレベルの細胞を入れ込んで白血病化できるかどうか、その経過としてどういうことが起きているのかというのを詳しく検討していました。

ある1個体からの#1の患者からのものは、継代を数回繰り返して、またゼロから始めてというのを何回かやっても、やはり白血病ができるということが分かってきました。どういう細胞ができてくるかを詳しく解析してみると、非常に多様な細胞ができるのです。白血病だからといってある1つの遺伝子変異があって、それに入ってすべて白血病になるというのではなく、このような形で非常に多様な細胞があって、その中の1つが白血病になるのです。

これを何回か繰り返したときに、同じものが白血病として同定されるかということ、そうではないのです。#1の患者から白血病ができるというのは確認できるというか、再現性があるのですけれども、出てくるものはやはり若干違うのです。そういった意味で実際の患者の中で起きている事象というのは、非常に多様性があるというところで、このiPS細胞が非常に単純な型を、どういう形でがんの研究などに持って行けるかというのは、まだまだ少し開拓しなければならない事項もあるかと思っております。

○上田部会長 どうもありがとうございました。今の話題は平家先生ご自身の研究と、その研究から臨床応用へという臨床の再検証ですよね。今日は、創薬まではなかなか難しいとおっしゃっていましたがけれども、言ってみれば1つのモデルを実証し、そういう中から更に、創薬や治療への糸口につながるようなお話だったと思います。どなたか御質問はありませんか。

○木村委員 iPSでどこまで底上げできるかです。遺伝性疾患というのは、症状が出てくる年齢というのがある程度決まっていると思うのですが、iPSで作ったときに、例えば最初はフェノタイプが出てないけれども、時間軸が出てくると何かが出てくるということはあるのでしょうか。あるいは人間

だったら 3 歳ぐらいから出てくる症状が、iPS 細胞であればもっと早い回転で分かるとか。

○平家委員

例えば、最初の軟骨の状況にしても、実は産まれてすぐに発症して出てくるものではありません。数年経って出てくるものです。そういった意味では早くフェーズが出ている。

この研究ではありませんけれども、CiRA の井上先生などの ALS とか神経細胞の異常が出て、やはりある程度年齢が出てきてからフェノタイプが出るのです。しかし iPS 細胞の培養のレベルの段階で、もう既にフェノタイプが出ているのです。やはり最初は非常に長い期間が経たないと、また何かが蓄積しないと、フェノタイプが出ないのではないかということも危惧していたのです。多分、そういうものがほかにもあるかと思えますし、私たちも実際にそういうことを経験しているのですけれども、危惧に及ばず、結構しっかりフェノタイプが早期から再現できる場合あることが分かってきました。

今日はお話していませんが、自己炎症性疾患の中で、抗 IgD 症候群 (MKD) というのがあります。MKD (mevalonate kinase deficiency)、同じような病態で自己炎症疾患になることがあります。これは酵素異常なので、私たちは簡単に再現できるだろうと思ったのです。CAPS で再現できましたので。今日は血球系の話はしていませんけれども、血球系でもきれいに再現できます。ところが MKD に関しては、iPS を用いてもまったく再現できないのです。

同じような形でカナキヌマブが効くという病態ですけれども、これは 12 月に承認が取れましたので、もうすぐ使えると思うのです。治療の方法としては同じように似ているのですが、病態としてはまったく解明されていないのです。それが iPS だからできていないのか、まったく違う病態があるのか、そういったところはこれから少し詰めていく必要があると思っています。

<議題 3：遺伝子治療・免疫療法の開発から（谷委員）>

○上田部会長

よろしいですか。次に谷先生のほうから、もう 1 つ別な角度から見てみようということで、今度は希少がんに対する免疫遺伝子治療の可能性についてお話をいただこうと思います。谷先生の御講演の中にも出てくるかと思いますが、日本の遺伝子治療研究の草分け時代から取り組まれていらっしゃる先生で、今は時代が新しくなって、研究から臨床の現場に再び戻ってきそうな感じがしているところがあるかと思っています。

○谷委員

上田先生より希少がんに対する免疫・遺伝子治療の可能性を検討する旨

の御指示がありましたので、本日発表させていただきます。免疫療法には長い歴史がありますが、一般にニューヨークメモリアルスローンケタリングがんセンターのコリー博士が、1890年代に化膿レンサ球菌とセラチア菌の混合液を肉腫患者さんに接種したところ、腫瘍が消失した患者がいたとの報告が、最初の免疫療法の報告であるとされています。1960年代に入り、BCG等のアジュバントの抗腫瘍効果に関する報告があり、1970年代にはスタインマン博士による樹状細胞の発見、1980年から1990年代にはIFN- α やIL-2遺伝子を代表とする免疫関連遺伝子のクローン化がなされるとともに、腫瘍関連抗原遺伝子(MAGE-1)のクローン化、ローゼンバーグ博士らによるTIL(腫瘍浸潤リンパ球)の抗腫瘍免疫効果の報告等がなされ、本邦を含む世界中で悪性腫瘍に対する免疫療法の臨床研究が活発に行われてきました。そして2010年代に入り、免疫細胞製剤としてのSipleucel-T、抗体医療薬としてのIpilimumab、Nivolumab、Pembrolizumabが承認され、免疫療法ががん治療のスターダムにのし上がってきたことは、御承知のとおりです。

この図は抗腫瘍免疫機序を漫画化したものです。腫瘍抗原が専門的抗原提示細胞である樹状細胞に取り込まれ、CD4ヘルパー細胞およびCD8キラー細胞を活性化して、抗原特異的な細胞障害性T細胞が誘導されるのが適応免疫系で、マクロファージ、NK、NKT細胞等が抗原非特異的に活性化されるのが自然免疫系ですが、共に抗がん作用の誘導が可能と考えられています。一方でTregやMDSC、TAM等の細胞は抗腫瘍免疫を抑える役割をしています。悪性腫瘍に対する免疫療法におきましては、適応ならびに自然免疫をいかに誘導するかに加え、抑制性の因子をいかに抑えるか、例えばCD25抗体や上田先生方が開発されたCCR4抗体がこの目的で現在検討中ですが、大変重要であると考えられています。

免疫細胞療法には現在、抗体療法、癌精巣抗原や融合遺伝子そして近年はいわゆるネオアンチゲン由来ペプチドや、細胞ワクチン療法、NK、NKT細胞療法、活性化T細胞や $\alpha\beta$ ならびに $\gamma\delta$ T細胞療法、樹状細胞療法、そして最近注目されている遺伝子改変T細胞療法等があります。

希少がんを対象とした臨床試験としては、悪性中皮腫や肉腫に関する免疫療法臨床試験結果がレビューされていたのでご紹介させていただきます。

悪性中皮腫に関しては、表のように現在、腫瘍に発現しているMesothelin、TGF- β 、VEGF-A、IGF-1R、CTLA-4、ALK-1、GM-2、およびHGFR分子を標的とした単クローン抗体を用いた治療法が各段階の臨床試験として実施されている状況です。

肉腫、特に軟部肉腫に関しては、チェックポイント阻害剤である Ipilimumab および Pembrolizumab が検討されています。また腫瘍溶解液パルス樹状細胞、GM-CSF 遺伝子を導入した腫瘍ワクチン、CAR-T 細胞、MAGE-A1, A3 ならびに NY-ESO-1 ペプチドをパルスした樹状細胞療法の臨床試験が表のように行われてきています。

私たちは、これまで免疫療法や遺伝子治療の臨床試験をやっけてまいりましたので以下に私たちの経験をご紹介します。なお悪性黒色腫は本邦では「希少がん」として取り扱わせていただいております。

私達の戦略は腫瘍に対する免疫トレランスを排除できないかという観点から、元東京大学医科学研究所教授の中村祐輔先生との共同研究として、臨床研究を重ねてきました。これまでに腫瘍抗原ペプチドを用いた臨床試験と腫瘍抗原ペプチドパルス DC を用いた臨床試験を実施しました。

まず腫瘍抗原ペプチドワクチン療法に関しては、これらはいずれも希少がんを対象としてはいませんが、メジャーな腫瘍に発現しています腫瘍抗原 5 種 (DEPDC1, MPHOSPH1, URLC10, KOC1, TTK) 由来のペプチドを皮下接種し、抗腫瘍免疫を誘導し、制御性 T 細胞 (Treg) の活性を抑えるためにシクロフォスファミドを投与、低量 IL-2 の全身投与で活性化された免疫細胞を維持する臨床試験を実施しました。シクロフォスファミドの用量漸増で安全性を確認するという臨床試験で、150、300、600mg/m² 投与の 3 群を設け、各群 6 人に投与を行いました。600 mg 投与群で Stable disease (SD) 患者が多い結果となり、ELISPOT 検査で、いずれかのペプチドに対して反応している患者さんのほうが、全生存期間が延長されました。最も効果が認められたのは、

このような患者さんを含めて、ペプチドワクチン療法に一定期間良好に反応された方を約半数で経験しました。ただし、どのような方に反応があって、どのような方に反応がないかということに関しては、まだ投与前の予測はできておらず、やはり私たちも免疫療法予測のためのバイオマーカー開発は大変重要であると思います。

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 御承知のようにチェックポイント阻害剤に関しては、CTLA-4及びPD-1、PDL-1分子を標的とした薬剤が承認されてきており、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブに関しては、日本でもここに示す悪性腫瘍に対して承認されてきています。

今後の方向性ですが、最近、ネオアンチゲンと呼ばれる悪性腫瘍変異遺伝子を標的にした免疫療法の開発が進められてきています。最近の研究成果から、メラノーマに関してはここに示しますように変異遺伝子数が多く、チェックポイント阻害剤の臨床効果が期待しやすいのですが、これらの腫瘍では変異数が少なく、チェックポイント阻害剤の臨床効果が期待しにくいことが懸念されています。希少がんに関しても、変異遺伝子数が少ない傾向にあり、チェックポイント阻害剤の効果がなかなか期待できないのではないかと懸念されます。

そこで、どのような戦略が可能かということですが、腫瘍を崩壊させて腫瘍抗原を出させて、その後にチェックポイント阻害剤を投与する方法が検討されています。この際の腫瘍抗原放出誘導には放射線や化学療法に加えて、後でお話しますウイルス療法も有用であると思われます。さらには有望なネオアンチゲンを同定後に、その抗原を特異的に攻撃できるワクチンやT細胞を投与後、チェックポイント阻害剤で抗腫瘍効果の増強をはかるといった方法も検討されています。これらは個別化医療になりますので、コスト等はかなり高くなりますが、強い抗腫瘍効果を得る可能性も高まるものと考えられます。実際にこのような複合免疫療法に関しても、海外では治験が進んできていますので、日本でもこのような方法を用いた治験が希少がんに対して実施できるようになることを期待しています。

次は遺伝子治療の話題に移らせていただきますが、悪性腫瘍に対する遺伝子治療としましては主に、免疫遺伝子治療、自殺遺伝子治療、腫瘍溶解ウイルス療法に大きく分けられます。免疫遺伝子治療は、遺伝子導入

細胞や腫瘍細胞ワクチンを用いる方法、遺伝子導入免疫細胞を使う方法、遺伝子改変 T 細胞を使う方法、腫瘍内に直接免疫関連遺伝子を導入する方法などが検討されてきています。

歴史的には 1953 年にワトソン、クリックらによる DNA 構造決定が行われたことを契機に、遺伝子治療に対しても興味を持たれはじめ、1970 年にアルギナーゼ欠損症患者さんに対して、アルギナーゼを産生するショープパピローマウイルスを接種するウイルス療法が行われました。また、1980 年初頭にはサラセミア患者に対する遺伝子治療倫理問題が発生し、これをもとに 1985 年に米国 NIH に遺伝子治療ガイドラインが作成され、各国の公式承認の下に遺伝子治療が全世界で行われはじめ、日本でも開始されました。しかし 1999 年に XSCID 症に対する遺伝子治療やオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症に対する遺伝子治療が行われたのですが、いずれも遺伝子導入ベクター由来の有害事象が発生しました。その後、バックトランスレーショナルリサーチとして、遺伝子導入ベクターの改良が行われ、安全性の高いベクターが導入されてきています。そして 2008 年に欧州では遺伝子治療薬 Glybera が先天性高脂血症に対する治療薬として承認され、2015 年に Imlygic が、2016 年に Strimuvelis が承認されました。Imlygic は後で御紹介します。Strimuvelis は、アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する ADA 遺伝子導入自己造血細胞剤であり、イギリスで承認されています。

日本においては 1995 年に北海道大学で ADA 欠損症に対する遺伝子治療が行われ、私どもは 1998 年より腎がんに対する免疫遺伝子治療を東大医科学研究所で実施させていただきました。なおこの表中で青字になっておりますのは、希少疾患を対象とした遺伝子治療臨床研究です。

世界的には、現在まで 2,000 件以上の遺伝子治療臨床研究が行われているわけですが、対象は悪性腫瘍が主です。臨床フェーズでいきますと、フェーズ I・II が主ですが、世界的にはフェーズ III 段階の遺伝子治療薬も多く検討中であり、製剤として公的に承認された遺伝子治療薬もあります。先ほど述べました Glybera、悪性黒色腫に対する GM-CSF 発現単純ヘルプスウイルスである Imlygic、ADA 欠損症に対する遺伝子治療、が欧米では承認されているのに加え、中国では既に Oncorine という遺伝子改変アデノウイルスが承認されています。

なお遺伝子治療は、エクスピボ遺伝子治療とインピボ遺伝子治療がありますが、iPS 細胞の臨床応用の場合には、エクスピボ遺伝子治療に該当しますので、日本遺伝子細胞治療学会のメンバーが第一種特定認定再生医療等委員会委員として参加させていただいております。

私達は、1998～2002 年にかけて、GM-CSF 遺伝子導入自家腎がん細胞を用いた免疫遺伝子治療臨床研究を実施させていただきました。本遺伝子導入腫瘍細胞ワクチンを皮下に接種しますと、樹状細胞を活性化して、局所リンパ節で CD4、CD8 細胞を活性化して、抗腫瘍効果が得られるという治療スキームです。

本研究では患者 GM-CSF 遺伝子導入自己腎癌細胞を医科学研究所病院内の CPC で、GMP レベルで作製し、同細胞を放射線照射し増殖しないようにした後、患者様に皮下接種しました。当時、6 人の細胞製剤を作製させていただきました、4 例が規定量以上の GM-CSF を産生したことから、接種させていただきました。

対象患者は全てステージ 4 の腎がん患者です。 [REDACTED]

希少がんに対する遺伝子治療の現状に関し、日本遺伝子細胞治療学会誌であります『Journal of Gene Medicine』誌の Home page 資料を基に情報を整理しますと、グリオブラストーマ、悪性黒色腫、鼻咽頭癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病関係、悪性胸膜中皮腫、のいずれもフェーズ III 研究として、現在実施若しくは過去に実施されています。しかしこれらに関してはまだ薬剤として承認されてはいません。アロベクチンはこれらの中の 1 つで日本の企業が権利を有しています。本剤は自己とは異なる HLA 遺伝子を腫瘍に遺伝子導入することで、腫瘍を非自己として免疫機構に認識させ、抗腫瘍効果を期待する遺伝子治療薬です。これはフェーズ III 治験がメラノーマを対象に国外で実施されていましたが明らかな有効性は示されなかったようです。

Cerepro はチミジンキナーゼ (TK) 発現アデノウイルスベクター製剤で、悪性グリオーマの術後に、術後再発を目的に、腫瘍摘出局所に同製剤を遺伝子導入する治療法で、欧州でフェーズ III が実施されています。本治療ではガンシクロピルの全身投与により、TK 遺伝子が発現している腫瘍細胞はガンシクロピル 3 リン酸を産生し、この毒性で抗腫瘍効果が発揮されることから、いわゆる自殺遺伝子治療と呼ばれています。

なお造血幹細胞移植後白血病患者さんに TK 遺伝子を導入したドナーリンパ球を投与し、GVL (移植片対白血病) 反応を誘導して、再発抑制を図

る方法も検討されています。もし GVL 反応に加え副作用としての GVHD（移植片対宿主病）が出たらリンパ球を殺すようにした自殺遺伝子治療としても TK 遺伝子は利用されています。

T 細胞療法に関しては、御承知のように、近年 T 細胞リセプター自身を用いる方法とキメラアンチゲンリセプターを用いる方法が、臨床に用いられています。TCR 遺伝子治療としては、メラノーマ、滑膜肉腫ならびに骨髄腫の患者さんを対象に、既に臨床試験が完了しています。現段階では T 細胞遺伝子リセプター遺伝子治療に関しては、全般的に高い効果は得られていませんが、キメラアンチゲンリセプターを用いた遺伝子治療においては、血液腫瘍を対象にした場合非常に良い結果が得られています。しかし固形腫瘍を対象にしたときは、本方法でも明らかな治療効果は得られていません。

最後にウイルス療法について、簡単に紹介させていただきます。1971 年にパーキットリンパ腫患者において、麻疹罹患後に原疾患が良くなったという報告がなされたこともあり、ウイルスの抗がん作用は注目されてきました。日本でもいくつかの臨床研究が当時からなされたようですが治療薬には結びつきませんでした。その後の遺伝子治療の進歩に伴い、近年になって本治療法は大変注目されてきています。日本でも臨床試験や治験が複数実施されている状態です。本療法は悪性腫瘍細胞中のみでウイルスを増殖させ、壊死もしくはアポトーシスを誘導し、抗がん剤作用を得る治療法です。

Herpes simplex virus、Seneca Valley、Adenovirus や Reovirus が悪性腫瘍に対してオーファン指定を FDA から受けているという状況です。承認されたウイルス療法としては、中国で Oncorine というアデノウイルス製剤が、米国で Herpes simplex virus である Imlygic が承認されています。また、ウイルス療法とチェックポイント阻害剤とを併用する臨床試験も盛んに行われ始められており、Imlygic とイピリムマブの併用については、既に報告されています。

以上、ご報告させていただきました内容を背景に私なりに考えてみましたが、希少がんに対しては、個別化医療的なアプローチを取ることで免疫・ウイルス療法の有用性が増すのではないかと考えています。また、希少がんにおいてはネオアンチゲン形成は低いことも予想されますが、免疫・ウイルス療法との組合せ、いわゆる複合免疫治療で、抗腫瘍効果の増強が期待できるのではないかと期待しております。

○上田部会長

ありがとうございました。今の谷先生の希少がんに対する免疫遺伝子治療の可能性という御講演に関して、何か御質問はありますか。私から少

しだけ説明を。今、免疫療法は、患者さん固有のネオアンチゲンの同定から治療へ応用するなど、パーソナルセラピーの典になっていくときに、これが薬剤として治療剤として本当にうまく上市されてどんだんいくのかどうかと。普通、薬剤開発で色々なことは、シェアアンチゲン（共有抗原）とか何かであれば割と進めやすいのですが、今、あまりにもネオアンチゲンがもてはやされていて、研究はそちらのほうに集中していると思うのですが、それが本当に薬剤として開発される見通しは、今どの程度に考えていらっしゃいますか。

○谷委員

その点は、現在 PMDA の先生方も非常に考えておられるところだと思います。私見では希少がんにおいてはシェアアンチゲンを試みる価値は十分にあると思います。さらに今後 DNA のシーケンス費用が安く、例えば 100\$ ぐらいになる、しかも数日で終わるという時代となった場合には、ネオ抗原ペプチド合成に時間と費用がかからなくなれば、ネオアンチゲンの臨床レベルでの使用も十分に可能ではないかと思っています。一番重要な点は、真のドライバー変異というか、我々がまだ見つけていない細胞変異原因分子があって、それが比較的広範な疾患に発現していれば、非常に良いのにとっています。ネクストジェネレーションの腫瘍抗原の同定を行うことも重要であると思います。

○後藤副部長 先生、どうもありがとうございます。最後のスライドにあった、複合免疫療法に関してですが、チェックポイント、チェックポイントのコンビネーションというのは、今、比較的オンゴーイングだと思うのですが、例えば先生のペプチドワクチン、あるいはプラス DC のいわゆる免疫の促進側、アクセラ側と今のブレーキ側の介助という部分のコンビネーションは、先生のデータは持っておられますか。

○谷委員

それは当然なことだと思いますが、我々はそこに非常に次の期待をかけてはおります。

<議題 4：検討の方針と今後のスケジュールについて>

○上田部長 どうもありがとうございました。今日はお三方から非常に先進的な研究が、現時点で、希少がんなどの病態解明から創薬へどう結び付く可能性があるかを、戸口田先生の例、平家先生の血液疾患の例、谷先生のオンゴーイングの遺伝子治療から免疫療法という点でご説明いただいたのですが、我々は、こういうものを本当にどうきちんと将来の創薬へ結び付

けるためには、何を考えて何をしないといけないかということで、非常に重要になってくるのではないかと思います。今日、残りの時間でその辺りのことを少し、皆さん方のご経験や現在の動きに対して、こうあれば何かうまくいくのではないかと議論していければと思います。

例えば、免疫チェックポイント阻害剤に関しても効くのと効かないものがある、効かない人にどんどん使っていれば、iatrogenic なディジーズ即ち、医原病を作っているようなものですから、そういうことに対するバイオマーカーの話などは、もっと早く進めてほしいという要望があって、初めて具体的に進むだろうと思います。

そういうこともたくさんあるかと思いますが、何しろこのような希少がんに関してのサイエンスは、医療の現場では本当にアンメットニーズとしてもものすごく強いものがあると思うのです。それに対しては、あくまでも研究を進めていっていただかなくてはいけないし、それが本当のエビデンスが出たときに、それを製薬会社がするかしないかは別としても、ベッドサイドに持っていけるようにする方向性を社会は望んでいると思うのですが、その辺に関して、御自由な発言でいいのですが、何か御提言なり問題点などを、もう1回洗い直していただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○川井委員

今日は、日本発の素晴らしい基礎研究のお話をお聞かせいただいて、本当に感銘を受けました。このようなシーズの発見から実際に臨床応用の一歩手前までもって来られている先生方のお仕事の詳しい内容を、不勉強ゆえ今日まで存じ上げませんでした。希少がんの臨床サイドで働いている者として、一つお尋ねさせていただいてもよろしいでしょうか。希少がんに対する薬が開発されない理由が、これまでいくつか言われておりますけれども、今日のお話をお聞きすると、その中の最初のシーズ発見の段階はこのようなにしてクリアされつつあると、そうすると、次の段階は、その有望なシーズをどうやって治験のスキームにのせるのかということになってくるかだと思います。希な患者さんが非常に分散されて治療されている状況の中で、そういうシーズをどうやって患者さんあるいは医者のもとへ治験（臨床試験）として届けるのか、こういう治験が有望だということを専門の医者にどのようにして周知させていくのか、そのあたりに関してどのようなアプローチがあるとお考えでしょうか。お三方にお聞きしたいと思います。

○上田部会長

谷委員から、どうぞ。

○谷委員

今回の再生新法ができてから、細胞療法に関しては、一か所で作っ

て、複数施設にデリバリーができるようになっておりますので、必ずしも患者さんが1つの場所に来ていただいて治療を受けることは必要ないと思います。つまり、重要な点は、それをケアしておられる先生方が、いかにフランクに情報を交換されて、患者レジストリーを作り上げるかだと思えます。そして作成後も、いかに秘密保持ができた状態でそのレジストリーを医師間で共有・有効活用することで、最終的には患者さんに安全で有効な新規細胞・遺伝子治療製剤を届けることができるのだと思えます。日本における大きな問題点ではありますが、やはり患者さんの数が多くないと、有意義な臨床研究の実施、次の世代に伝わる有益な結果は出にくいと思えますので、臨床の先生方のさらに多くの御協力を仰ぐことができればと思っております。

○上田部会長 戸口田先生は今日もプレゼンテーションの中で、創薬開発の一端をお示しいただいたのですけれども、やはりここまで至る困難さというか、問題点をもう一度皆さんと共有したいと思えますが、いかがでしょうか。

○戸口田委員 上田先生の御指摘というか、コメントしていただいたように、始めから既存薬を狙っているので、それが希少がんというのとかかなり違うわけですが、ほかの希少疾患もほとんど、みんなそういう、やはり本当は多分、ものすごく有効な化合物が新たなそういう数万のケミカルの中に埋もれている可能性はあると思えます。万が一、それがヒットしたところで、そこから創薬までの数億円と、10年間の時間ということを考えると、どうしてもこういうアプローチが、こういう疾患に関しては。

1つは、ある程度、ケミカル構造が分かったり、機能が分かたりすれば、そこから新たにもっと効くものを見つけるとか、そういうことも理論的にはあるということで、まずは数千個単位のものから見つけていこうとしたということが1つあります。

○上田部会長 ありがとうございます。平家先生の場合は今後どうするかということと、もう1つお聞きしたかったことは、戸口田先生の疾患も、平家先生の疾患も、ほぼ難病として認定されているのが多いと思えます。そのことが、次の治験をするのにやりやすいことと、かえって非常に難病であるということと難しいかもしれないと、その辺、現場感覚を教えてください。

○平家委員 先ほどの薬剤スクリーニングに関しては、戸口田先生と同じように、私たちが既存薬のレベルでやっています。まったく新しい化合物になってくるとこれも大変なことになるので、既存薬というレベルの中で候補が、やはり結構出てくるという、そういう状況がありますので、適応拡大ではないですけれども、そういったものにも結構シーズがあるのではないかと。そういう観点で私たちはやっていますし、実際、そういうものが

引っかかっているという実情があります。

それと、難病であるということですが、確かに今、やりやすい点、やりにくい点、実は、自己炎症疾患に関しては、私が政策研究班とか、AMEDの実用化の研究班の研究者の代表も全部務めておりますし、患者さんに関しては、全国の患者さんをすべて把握しています。レジストリーも、今できるような、やるような状況になっています。

適応拡大ということでは、この研究に関しては、AMEDの方にもPMDAの方にもお世話になりましたが、この1年ぐらいで、適応拡大で3疾患が去年12月に適応拡大という形で、そういった意味では、患者さんのリクルートを含めて患者会と政策研究班では一緒に来ていただいて、このような状況にある、このような医療開発の状況にあることを既にコミュニケーションを取りながらやっていて、非常にその中で、良い状況で進んでいると思います。

一方で、1点だけ非常に困っている点が、今日は疾患名で出ていないのですが、「家族性地中海熱」という自己炎症性疾患の疾患があります。これは、非常に遺伝性、自己炎症性疾患というのは、遺伝性疾患ですが、この家族性地中海熱に関しては、遺伝子の疾患原性というか、どの程度遺伝子変異が疾患の発病に関与しているのかというのが非常に曖昧な部分があるのです。ほかの疾患は比較的、浸透度100%ぐらいと理解していただいてもいいのですが、これに関しては、パイリンというような状況、遺伝子に関しては、浸透度が、ある変異によっては20%ぐらいの場合もあると。そうになっていくと、ある患者さんにおいては、良い薬ができて、すごく治療効果がある。この患者さん、地中海熱の患者さんに関しては、そういった医療展開がなかなかできない、そうすると、同じ患者会の中の間においても、なかなか軋轢が生じるとか、そういったことを少し危惧しているところはあります。

○上田部会長 今日のご共通のところは、日本中で100人以下という患者さんが対象なのです。戸口田先生の場合は [REDACTED] こう言われているのですが、成川委員は、いつもこういうプロトコルを色々考える場合に疾患の背景によってやはり違うかと思うのです。それがどのようにすること、 [REDACTED] その辺に対するサジェスチョンか何かお考えになることがあればお話いただきたいと思います。

○成川委員 ありがとうございます。今の点は非常に重要な問題として、先ほどの戸口田先生の例を見て、確かに先ほどの例ですと、 [REDACTED]

その一部であって、登録施設外の症例を集めるためにはどうしたらいいかとか、どのようにリクルートすればいいか、集中化すればいいか、希少がんの場合はそこが第一歩だと思います。ほかの希少疾患もみんな同じ悩みを持つと思うのですが、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○戸口田委員

そうですね、

そこも実は悩ましいところです。

数が少ないと、そういうところまで考えないといけなくなりまして、そこが非常にどういう方をリクルートしていいかというのは、なかなか悩ましいところです。

患者さんたちも、

「いつかは私も受けることができるのでしょうか」ということをおっしゃるのですが、現時点でなかなかネットワーク的なものを使ってということは、特に医師主導治験ですので、これが薬剤会社のやる治験ですと、枠がグッと広がるとは思いますが、そこが今、悩み事なのです。

○上田部会長

ありがとうございます。小児科は、水谷委員を中心にしてネットワークを今、熱心につくっていらっしゃいますけれども、今のようなお話を聞いて、小児科はこういう難病をたくさん扱っていると思いますが、そこでの動きの中で何か、今の戸口田先生や平家先生のほうに有効な手立てになるような動きがあるのかどうか、その辺を教えてくださいませんか。

○水谷委員

小児疾患も非常に色々なものがあります。なかなかそれを疾患ごとにまとまって研究グループをつくっていきこうというのは難しいと思うのです

が、少なくともいくつか、小児がんは、一つそういう形の先頭を切っているとは思いますが、いくつかの疾患については、小児科医、あるいは家族会等を中心として、1つの臨床研究グループのようなものを編成していこうという動きはあると思います。

戸口田先生のお話を聞いていて分からなかったのは、大体、この患者さんというのは、最初に診療を受けるのは整形外科なのか、小児科でしょうか。

○戸口田委員 多分、かつては整形外科だと思いますが、小児科の患者さんも増えている。つまり、診断の平均年齢が、かつては6.9歳というアベレージがあったらしいのですが、今、もっと早くなっていると思います。最近では、産まれてすぐの方から私のほうに連絡がくることもあります。だから、最近では小児科の先生が、産婦人科、産科の先生も含めてですけども、と思います。

○水谷委員 母趾の形成不全ですか。

○戸口田委員 はい。

○水谷委員 これは必発なのでしょうか。

○戸口田委員 必発です。

○水谷委員 そうすると、それを見たら、この病気を考えなければいけないということも産婦人科なり。

○戸口田委員 それで次は遺伝子。

○水谷委員 小児科医が知っていなければいけない。

○戸口田委員 いけないと思います。

○水谷委員 それぐらいの重要な診断の基準であるということですね。

○戸口田委員 はい、そうですね。

○水谷委員 そうすると、その辺をいかにして小児科の中で浸透させていくかということは、とても重要なところかもしれないと思います。

それと1点、少し話が変わりますが、免疫チェックポイントの可能性ですが、例えば、遺伝性のがんになりやすい体質の大人にしても、子供にしてもそうなのですが、特に子供の場合は、小さいときにがんになって、それが体質からきていると、それに対して、一定程度の化学療法なり、放射線療法を投与する。遺伝的な背景をしっかりと把握していなくても、やはりそういう治療をせざるを得ないという状況があって、そうすると、その患者さんは、10年、20年生き延びられたとしても、二次がんになる可能性が出てくるのです。そういう意味で、できるだけDNAに損傷を与えるような治療法は避けたいというのが根底にあるので、できればそういう免疫チェックポイントのようなもので、DNAに損傷を加えないでも治る

がん細胞を消滅させるような、そういう仕組みを模索できれば良いのではないかと思って話を聞いていました。

○上田部会長 ありがとうございます。

今日のこういう話で、やはり疾患の患者さんが少ないと、そうすると、アカデミアとか、行政がこういう創薬を頑張ってやらなければいけないのか、企業は本当に興味がないのか、本当はあるのかということに、興味があります。一般論で結構ですから、後藤委員の元企業の立場のご経験から今日のお話などを聞いて、企業としてもコントリビュートするところがあるというようにお考えなのか、まだ時間をくださいという感じなのか、どうでしょうか。

○後藤副部長 企業を離れて既に 10 年経っておりますので、今の企業の考え方というのはよく分かりませんが、基本的には、患者さんの少ない部分について、企業がやるとすれば、1 つは、社会貢献という意味。もう 1 つは、適応症が、がんの希少がんのほうでもそれをフラクションというような話があるように、横への広がりがあるかどうか。

○戸口田委員 そうですね。

○後藤副部長 この 2 つがポイントだと思います。今日、戸口田先生のお話を聞いたときに、一応、治験は医師主導ですが、目指していることは最終的に許認可薬化ということ、どこかで企業が入ってくれないといけないだろうと。

私も考えたのですが、2 つあって、1 つは多分、今、現行の治療に使われているので、いわゆるライセンスフォールダーのほうで「はい」と言っていないのか、ということもあるかと思いました。

もう 1 つは、免疫系の場合は、どなたかがおっしゃったように、10 年ぐらい前までは、本当に免疫で、がんという事案はありましたけれども、実際、企業も、そこにあまり手を入れないで、実際に動いたのはベンチャーが多かったと思います。そういう中で、どういう形で先に進めたら良いのかというのは、多分、今後の希少疾患、あるいは希少がんをやっていくときの、1 つのケーススタディーになるのではないかと、今、考えております。

○上田部会長 ありがとうございます。

○戸口田委員 製薬会社との関わり合いですが、幸いなことに、今回の薬に関しては、現在、製薬会社のほうとうまくいっています。例えば、薬の提供は無償で受けるとか、あとは、安全性の情報等をいただけるとか、非常に積極的に協力していただいています。成果データが得られたら、次の薬事のところは、やっていただけるといふところまでのお話は進んでおります。

○上田部会長 ありがとうございます。ほかに何か質問はありますか。

○木村委員 戸口田先生のお話に出てきた [REDACTED]
こういうリクルートのときに、特に子供の交通費だけでも親が逡巡して、
[REDACTED] 逡巡する親御さんが結構いるので、例えば、我々の専門部会から、いかに希少疾患に対する薬を日本で作っていくかということで、例えば、AMED とかに私たちの出張の規定の旅費はいただけますが、例えば、そういうところまで、特にウルトラオーファンなどは、リクルートが困難であって、そういうのは、そこまで医師主導型臨床治験のときは、コストとして見ていただけるような何かそういうことをお願いするというような提言が、こちらからもできないのかなと思うのです。

○上田部会長 そうですね、重要なことだと思います。そういう枠組、仕組みですよ。例えば、小児科の場合だったら、母親や家族がついて来るための、一緒に泊まる部屋とか、マクドナルドが病院のすぐそばに建てられた家族のための滞在施設ドナルド・マクドナルド・ハウス支援活動を日本でやっていますけれども、まだほんの僅かです。なにしろ国を挙げて、何か助けなければいけないと。直接的に AMED とかがお金を出すかどうかまた別としても、やはりそのような方向性を考えることも重要ですね。正式な治験ですと、患者さんの交通費は出ますけれども、その辺のことに關して、もう少しきちんと補助をする必要があるということです。限られた患者さんの人数なので。戸口田先生、どうぞ。

○戸口田委員 参考ですけれども、先ほど先行研究と申しました Palovarotene という薬は、Clementia という会社がやっている治験です。40名の患者さんの中には、南米から来ている方もいます。全部アメリカのある特定の病院でしかできませんので、患者さんは飛行機で [REDACTED] そこへ行って治療を受けると。全部それは費用を企業が持っているということで、そうやってやると、何十名か集まるというのが現実です。

○谷委員 今の件で質問です。そういう企業へ、例えば患者団体からの寄付とかというのはありますか。遺伝子治療や細胞移植の分野でもそうですが、海外では患者さんの団体からの寄付で研究が成り立っているということもよく聞きますが、日本ではいかがでしょうか。

○戸口田委員 FOP に関しては、インターナショナルな FOP の患者さんの会がすごい力を持っていて、ドネーションもすごく、そもそも Clementia という会社は、FOP のその薬 1 個だけしかやっていないのです。その薬だけのために会社を作ってやっている会社です。そういう意味では、患者さんと企業が医者を紹介しないで直接動いているところというのを感じます。

ですから、日本ではなかなかそのようなものは、今はまだ難しいという状況です。

○上田部会長 平家委員、どうぞ。

○平家委員 いわゆる、そういう患者さんの会とか、企業から希少疾患に対するサポートという意味では、日本では私たちは自己炎症、原発で免疫不全症はなかなかないと思いますが、海外では、原発性免疫不全症に関しては、大きな財団があって、実は私たちのPID (Primary imuno deficiency)、これは自己免疫疾患というのはおかしな話なのですけれども、これは原発性の免疫不全症の中に入りますので、国際分類では、そういったところで、アメリカからのファウンデーションの御寄付を頂きながら、研究会とか、そういうのを一部やっているのがあります。それは患者さんにも還元できるような形での色々な活動もしていることもあります。

○上田部会長 水谷先生、どうぞ。

○水谷委員 そういう患者会等への支援に関してですが、どちらかというところ、日本では今はむしろ後ろ向きで、製薬会社は基本的にそういったところに特定の給付をするということには消極的で、どちらかというところ、逃げ腰ではないかという気がするのです。そこを、少し雰囲気を変えていかないといけないのではないかと思います。そこは非常に大きなポイントだと私も思っています。

確かに海外の希少疾患というのは、例えば、個人の資産家や企業、あるいは草の根的な市民団体が資金を提供して、そして、それによって色々な研究を支えているという、しかも、その国の研究だけではなくて、インターナショナルなそういう運動を支えているということが盛んで、そういうものを日本でどうやって醸成していくか、育てていくかということも今後のとても大きな課題になってくるのかと思います。

○上田部会長 ありがとうございます。ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。色々と先進医療が取り組んでいる希少疾患を、本当に開花させるためにどうすべきかということに関してのディスカッションが比較的進んだのではないかと思います。この課題はずっと続きますけれども、時間もきましたので、次回の専門部会では、報告書の項目4の希少がんに対する臨床試験の在り方、今日も少しモデルとして戸口田委員のプロトコルが出ましたけれども、こういう項目を充実するために、以下の3名の先生方に御講演をいただく予定です。柴田大朗委員に統計の観点から、希少がんの臨床研究の評価法とか、希少がんの疫学といったところを我々にまたお示ししていただければと思います。それから、松本委員には、今までずっと肉腫を中心に診療していらっしゃると思いますが、その臨

床の視点からどのようにすれば良いかという提言をいただければと思います。それから、先ほどから御意見をいただいております水谷委員からは、小児がん研究グループの御経験から、こういうものの難病や、希少がんを本当の意味で今度、臨床試験の在り方という観点から今回は討論してみたいと思っております。楽しみにしております。お三方の先生方、よろしくお願いいたします。

本日の議題は以上ですが、事務局から何か連絡事項がありましたらお願いします。

<その他>

○事務局(江原) 次回の会議の日程については、4月28日の金曜日の16時からです。ちょうど連休前で恐縮ですが、どうぞよろしくお願いいたします。

<閉会>

○上田部会長 それでは、時間になりましたので終わりたいと思います。本日も皆様に御協力いただきまして、本当にありがとうございました。