

第 143 回日本薬理学会関東部会
シンポジウム 2 : 小児希少・難治性
疾患に対するアカデミア創薬

抄録集



巻頭言

本シンポジウムの「ねらい」

中沢 洋三

信州大学医学部 小児医学教室

小児疾患においては、ほぼすべてが希少疾患であることや治験が難しいことから、医薬品開発が進んでこなかった。しかし最近、希少疾患に対する創薬が見直されるようになり、小児疾患に対する革新的な医薬品の創出が期待されている。本シンポジウムでは、アカデミアシーズに基づいた小児医薬品開発について議論していただく。

演題 1 :

タイトル : 新たな方法で AT1 受容体を利用した小児心不全治療薬の開発

川岸 裕幸

信州大学医学部分子薬理学教室

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

小児心不全は小児の重要な死因であるが、多彩な病因ゆえに大規模臨床治験が困難で、世界的にも良い治療薬は開発されていない。これまでに我々は、アンジオテンシン II 1 型受容体 (AT₁R) - β アレスチン経路のバイアスアゴニスト (BBA) が心臓の L 型 Ca²⁺チャネルを活性化することを報告した。そして最近、この BBA が新生児マウス心臓の陽性変力作用を誘導することを見出した。心拍数、酸素消費量、ROS 産生、およびアルドステロンの分泌については、BBA の影響はほとんど見られなかった。BBA による強心作用は、ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞でも確認された。さらに、ヒト先天性心筋症モデルマウスにおいても、新生児に BBA を投与することで強心作用が誘導され、生後 30 日まで BBA を継続投与したところ、その生命予後が有意に改善された。したがって、BBA は小児心不全に対し新たな治療薬となることが強く示唆された。

演題 2 :

造血幹細胞を標的とした遺伝子治療

河合 利尚

国立成育医療研究センター 生態防御系内科部 免疫科

造血幹細胞は、自己複製能や多分化能をもつため、治療遺伝子の効果が長く広範に持続する。造血幹細胞遺伝子治療は、1990年代後半から臨床試験が開始され、2000年にX連鎖複合免疫不全症（原発性免疫不全症）臨床試験で、初めて有用性が証明された。しかし、2002年に白血病の危険性が明らかとなり、遺伝子治療技術の改良が急務となった。その後、約15年間、遺伝子導入法の進歩により白血病の発生はなく、遺伝性疾患に対する造血幹細胞遺伝子治療は、目覚ましい発展を遂げた。そして、2016年にADA欠損症（複合免疫不全症）に対する造血幹細胞遺伝子治療が、欧州で治療薬として承認された。遺伝性疾患の原因となる遺伝子は、約5,000疾患で同定され、毎年、新たな原因遺伝子が報告されている。近年、ゲノム編集技術を応用した遺伝子治療の開発も進んでおり、今後、遺伝子治療の適応疾患の更なる拡大が期待される。

演題 3 :

先天性骨系統疾患に対する間葉系幹細胞治療

竹谷 健

島根大学医学部 小児科

先天性骨系統疾患は、原因遺伝子が飛躍的に明らかになっている一方、確立した治療法が存在しないため、患者の多くは致命的な経過をとるか、著しく日常生活が障害されている。我々は先天性骨系統疾患の1つである低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia; HPP) に対する根治療法として、間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell; MSC) を用いた骨再生治療に取り組んでいる。MSC は骨芽細胞や軟骨細胞に分化することから、自己 MSC を用いた局所の骨・軟骨再生治療に用いられている。しかし、先天性骨系統疾患患者自身の MSC は骨形成能障害が障害されていること、また、全身骨の再生が必要なことから、経静脈的な投与による同種 (健康な他人) MSC を用いた全身の細胞置換が必要となる。これまで、致命的な HPP 患者に対して、骨髄移植を行った後同じドナーの骨髄から培養増殖した MSC を経静脈的に複数回移植した結果、骨の石灰化の回復だけでなく、筋肉や呼吸障害の改善もみられ、さらに精神発達も伸びることによって、生命予後ともに QOL の改善ももたらした。しかし、正常の骨構造の回復には至っていない。そこで、骨への遊走性が高くかつ増殖能に優れている、高純度 MSC (Rapidly expanded cell; REC) を用いた治療開発を行っている。REC は骨髄液からセルソーターで LNGFR (CD271)・Thy1 (CD90)抗体の共陽性の細胞を単離し、1細胞ずつプレートに播種して増殖能が早い MSC だけを選別するため、極めて均一な細胞集団である。従来法で分離した MSC と比べて、高い増殖・分化・遊走能 (体内を循環する能力) を示す。またサイズが小さく肺にトラップされにくいため、経静脈全身投与に適する等の臨床的有用性を持つ。これまで、AMED の支援および PMDA 薬事相談を経て、再生医療用 REC の製造工程、臨床グレード培地の開発、品質及び安全性評価基準の策定、有効性試験、薬理試験・薬効動態試験・毒性試験を行なった。骨髄液および抗体を含めた生物由来原料基準の対応、REC の品質基準を満たすための工程内管理試験および規格試験の設定に苦慮したが、動物実験における REC の有効性試験および安全性試験は実証することができた。また、治験プロトコルに関して希少疾患ならびに小児特有の問題点を指摘された。今度、HPP への REC 移植の安全性及び有効性の確認を目的とした Feasibility 試験における医師主導治験を行う予定である。

演題 4 :

小児がんに対するアカデミア発 CAR-T 細胞の開発

中沢 洋三

信州大学医学部 小児医学教室

CD19 特異的キメラ抗原受容体 (CAR) -T 細胞は、難治性 B 細胞性腫瘍患者の予後を劇的に改善させ、再生医療等製品として薬事承認されるとともに、白血病・リンパ腫の治療戦略を一転させた。現在、無数のバイオテック・ベンチャーやメガ・ファーマが骨髄性腫瘍や固形腫瘍を対象とする CAR-T 細胞の開発にしのぎを削っている。われわれは、世界に先駆けて非ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞を開発し、白血病・小児固形腫瘍に対する新規の CAR-T 細胞を複数発表してきた。そのうちのいくつかは、AMED 事業もしくは企業との共同研究として臨床試験間近の段階まで到達している。本シンポジウムでは、CAR-T 細胞療法を概説するとともに、日本発、アカデミア発のオリジナル CAR-T 細胞を紹介したい。

演題 5 :

FIH 臨床試験に向けての非臨床安全性薬事戦略

下井昭仁

株式会社イナリサーチ

近年、アカデミア・ベンチャー創薬が活発であり、First In Human (FIH) 臨床試験に向けての非臨床安全性試験パッケージ相談が非常に多い。非臨床安全性試験パッケージはあくまで FIH 臨床試験を実施するのに必要な安全性データを取得するためのものであり、臨床試験計画なしでは構築することができない。ところが、相談者は FIH 臨床試験を行うための非臨床安全性パッケージを提案してほしいという非常に漠然な相談内容が多く、一体どういう回答をすればいいのか悩むことが多い。

一方、治験実施となると常に PMDA と相談しつつ進められるのが通例であり、その際にはなぜそのような非臨床試験を実施したのか、その理由を明確に説明する必要がある。すなわち、非臨床薬事戦略というものが非常に重要になる。

今回、自分が経験してきたプロジェクトについてどのような戦略で FIH 臨床試験まで進めてきたか、例を挙げて紹介する。