

第 10 回がんシリーズ 『がんの臨床応用に向けての新規モダリティ』

講演要旨集



コーディネーター :

大谷 直子 大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 教授

保仙 直毅 大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

日時 : 2025年9月4日(木) 10:30~16:20

会場 : 千里ライフサイエンスセンタービル 5F

山村雄一記念ライフホール (WEB配信併用)

主催 : 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援 : バイオコミュニティ関西

【表紙イラストの解説】 **がんの臨床応用に向けての新規モダリティ**

かつてがんの治療薬といえばいわゆる“抗がん剤”、すなわち低分子医薬でしたが、今や抗体医薬と分子標的薬が中心となっています。現在、新たな技術を生かした様々なモダリティがどんどん生まれてきています。CAR-T細胞、二重特異性抗体にはすでに承認されたものが複数あります。さらに、免疫応答に影響を与える腸内細菌を制御する新たなファージ療法、mRNA 創薬、光濃縮技術を活用した微量タンパク質の測定やデザイナーエクソソームなど最新の技術について本セミナーでご紹介します。

【大阪公立大学大学院 医学研究科 大谷直子 先生、大阪大学大学院 医学系研究科 保仙直毅 先生
ご提供】

開催の趣旨

大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 教授

おおたに なお こ

大谷 直子

大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

ほ せん なお き

保仙 直毅

近年、従来のがん治療に加え、多様な新規がん治療モダリティの開発が飛躍的に進んでいます。CAR-T 療法の成功により細胞医薬が注目を浴びています。また、免疫応答に影響を与える 腸内細菌を制御する新たなファージ療法や、mRNA 創薬の技術革新により、がんワクチンや新規免疫治療の可能性が広がっています。さらに、局所的に高エネルギーを集積させる光濃縮技術を活用した微量タンパク質の測定や、新たな治療アプローチが期待されています。たとえば、抗体エンジニアリング技術の進歩により、二重特異性抗体や抗体薬剤複合体のような新世代の抗体医薬の開発が加速しており、がん治療の選択肢が広がっています。加えて、デザイナーエクソソームは、次世代のドラッグデリバリーシステムとしての実用化が期待されるだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤の効果を向上させる可能性も示唆されています。

本セミナーでは、これら最先端技術を紹介し、より効果的な個別化医療を目指したがん治療の未来像を探ります。

プログラム

10:30～10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長

審良 静男

10:35～10:50

はじめに

大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 教授

大谷 直子

10:50～11:30 座長：大谷 直子

演題1 がんに対する遺伝子細胞治療の現状と展望 3

大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

保仙 直毅

11:30～12:10 座長：大谷 直子

演題2 メタゲノム解析を基盤とした移植片対宿主病に関連する腸内細菌の制御・・・ 7

大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 教授

大阪公立大学大学院 医学研究科 ゲノム免疫学（兼任）

東京大学医科学研究所 メタゲノム医学分野（兼任）

藤本 康介

12:10～13:20

昼 食

13:20～14:00 座長：大谷 直子

演題3 光濃縮システムによる低侵襲ハイスループット体液マーカー計測法の開発 11

大阪公立大学大学院 理学研究科 教授／LAC-SYS研究所 所長

飯田 琢也

14:00～14:40 座長：保仙 直毅

演題4 mRNA 創薬とガン治療への応用 14

大阪大学 感染症総合教育研究拠点(CiDER) 臨床生命工学チーム 教授

位高 啓史

14:40～14:50

休 憩

14:50～15:30 座長：保仙 直毅

演題5 抗体エンジニアリング技術を用いた抗腫瘍抗体の創出 17

中外製薬株式会社 研究本部バイオ医薬研究部／トランスレーショナルリサーチ本部

プロジェクト推進部 副部長・主席研究員

櫻井 実香

15:30～16:10 座長：保仙 直毅

演題6 デザイナーエクソソームによる免疫制御とその品質管理 21

金沢大学 ナノ生命科学研究所 教授／医学系 免疫学 教授

華山 力成

16:10～16:20

おわりに

大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

保仙 直毅

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

はじめに

大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 教授

大谷 直子（おおたに なおこ）

『開催の趣旨』を参照願います。

学歴・職歴

1988 年 3 月	京都府立医科大学 医学部医学科 卒業
1988 年 6 月	JR 大阪鉄道病院 内科臨床研修 (消化器内科医員)
1995 年 3 月	京都府立医科大学大学院 医学研究科 博士課程修了 博士 (医学) 取得
1995 年 4 月	京都府立医科大学 医学部医学科 公衆衛生学教室助手
1998 年 12 月	英国 University of Manchester, Paterson Institute for Cancer Research Cell cycle group, Post-doctoral fellow
2003 年 8 月	徳島大学ゲノム機能研究センター 講師 (2005 年 2 月より助教授)
2008 年 1 月	公益財団法人がん研究会 がん研究所がん生物部 主任研究員
2011 年 4 月	国立研究開発法人 科学技術振興機構 さきがけ研究者 兼任 (2016/3 まで)
2014 年 4 月	東京理科大学 理工学部 応用生物科学科 教授
2017 年 4 月	大阪市立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授
2022 年 4 月～	大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授 (旧大阪府立大学との合併により、大学名称変更、現在に至る)

学	位	博士 (医学)
---	---	---------

受賞歴

2024 年 1 月	第 10 回 日本免疫学会 女性免疫研究者賞 受賞
2022 年 12 月	大阪公立大学 岡村賞（特別賞）受賞
2017 年 9 月	第 1 回 日本癌学会女性科学者賞 受賞
2014 年 6 月	第 19 回 日本女性科学者の会 奨励賞 受賞
2012 年 10 月	科学研究費審査委員 表彰 受賞
2003 年 12 月	上村修三郎がん研究奨励賞 受賞
1997 年 2 月	井上科学振興財団 井上研究奨励賞 受賞
1995 年 3 月	京都府立医科大学 青蓮賞 受賞

所属学会

日本医学会連合 理事、日本癌学会 理事、日本がん免疫学会 理事、
日本腸内細菌学会 理事、日本分子生物学会 理事、
日本がん分子標的治療学会 評議員、日本抗加齢医学会 評議員、
日本生理学会 評議員、日本消化器病学会 会員、日本免疫学会 会員、
日本肥満学会 会員、日本肝臓学会 会員

専門分野

腫瘍生物学

公職・その他

学長補佐（2025.4.1 ～）

演題 1

がんに対する遺伝子細胞治療の現状と展望

大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

保仙 直毅 (ほせん なおき)

学歴・職歴

1994 年	大阪大学医学部卒業
1994 年	大阪大学医学部附属病院研修医
1995 年	大阪通信病院第二内科医員
1997 年	大阪府立成人病センターレジデント（血液内科）
1998 年	大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学
2002 年	博士号（内科学）取得（大阪大学）
2002 年	NTT 西日本大阪病院内科医員（血液内科）
2003 年	大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科医員
2004 年～2007 年	スタンフォード大学医学部ポスドク研究員
2007 年～2019 年	大阪大学大学院医学系研究科癌幹細胞制御学寄附講座准教授 (2009 年～2013 年 大阪大学大学院医学系研究科生体情報科学准教授兼任)
2020 年～	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学教授 大阪大学免疫フロンティア研究センター免疫細胞治療学教授（兼任）

学 位 博士（医学）

受賞歴

2007 年	日本白血病研究基金若手研究奨励賞
2018 年	高松宮妃癌研究基金助成金

所 属 学 会 日本血液学会(理事)、日本血液疾患免疫療法学会（理事）、
日本再生医療学会（理事）、日本造血・免疫細胞療法学会（評議員）、日本癌学
会(評議員)、日本内科学会（評議員）、日本免疫学会（評議員）、他

専 門 分 野 血液内科学 腫瘍免疫学

要 旨

“がん免疫療法”は今や多くのがんの治療において無くてはならぬものとなった。血液がんに対しては特に CAR-T 細胞療法の驚異的な有効性が明らかになっている。CAR-T 細胞は、がん特異的抗体の抗原認識部位と CD28, 4-1BB などの共刺激分子および CD3 ζ との融合体である CAR をウィルスベクターなどにより患者の T 細胞に導入することにより作製される。投与された CAR-T 細胞はがん特異的抗原を認識して活性化し、がん細胞を傷害する。CD19, BCMA を標的とした CAR-T 細胞の B 細胞性白血病/悪性リンパ腫あるいは多発性骨髄腫に対する効果は驚異的であり、今までは治すことができなかった多くの患者に治癒をもたらしている。抗 IL6 レセプター抗体を用いてサイトカイン放出症候群のコントロールをすれば、比較的安全に施行できるということがわかるにつれ、CAR-T 細胞治療を実施する施設はどんどん増加しており、もはや血液内科においては CAR-T 細胞療法は一般的な選択肢の一つとなった。一方で、単一の抗原を標的とする場合、抗原喪失による免疫逃避は逃れられない問題であり、一つの疾患に対してより多くの標的に対する CAR-T 細胞開発が進められている。我々も独自に同定した多発性骨髄腫あるいは急性骨髄性白血病に対する治療標的抗原をターゲットにした CAR-T 細胞を作製し、その臨床開発を進めている。

一方、固形がんに対しても、CAR-T 細胞の開発が全世界で精力的に行われているが、未だに有効性が証明されたものはない。その原因として、①がんの高い特異性を持つ標的抗原が存在しない、②CAR-T 細胞の腫瘍局所への遊走が非効率的である、③腫瘍微小環境における強い免疫抑制、が考えられ、それらを乗り越えて固形がんにも有効な CAR-T 細胞を開発すべく世界中の研究者が研究を続けている。

CAR-T 細胞の一つの限界はそれが自家細胞由来であるための、長い vein to vein time (リンパ球採取から CAR-T 細胞製造・投与までに要する時間)と、高いコストである。これらの問題を解決するため、他家由来の遺伝子細胞治療開発も世界的競争となっている。その中の一つに NK 細胞を用いた細胞治療がある。NK 細胞は GVHD を起こさないため、他家由来製剤の開発が可能であり、その細胞ソースとして、iPS 細胞由来 NK 細胞および臍帯血が用いられている。いずれもすでにヒトでの臨床試験が進んでおり、良好な成績が報告されつつある。我々も、臍帯血由来 CAR-NK 細胞を手掛けており、急性骨髄性白血病に対する CAR-NK 細胞の医師主導治験の準備を進めている。

CAR-T 細胞や CAR-NK 細胞のように、遺伝子導入により細胞に抗腫瘍機能を賦与した細胞を“デザイナー細胞”と呼ぶが、そのデザインには単純な細胞傷害機能だけでなく、免疫賦活など様々な機能の賦与があり得る。また、デザインを受ける細胞も T 細胞、NK 細胞に限定されない。例えばマクロファージに CAR を導入し抗原特異性を賦与した CAR マクロファージが開発され臨床応用が期待されている。

本講演では、これらの遺伝子細胞治療についての現状と今後の展望について、その概論を中心にできるだけわかりやすくお話いたします。

【参考文献】

1. Ikeda, S. *et al.* CAR T or NK cells targeting mismatched HLA-DR molecules in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Nat Cancer* **6**, 595-611 (2025). <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00934-1>
2. Hasegawa, K. *et al.* Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain. *Sci Transl Med* **14**, eaax7706 (2022). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax7706>
3. Hosen, N. *et al.* The activated conformation of integrin beta7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nat Med* **23**, 1436-1443 (2017). <https://doi.org/10.1038/nm.4431>

..... **MEMO**

演題2

メタゲノム解析を基盤とした移植片対宿主病に関連する腸内細菌の制御

大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 教授

大阪公立大学大学院 ゲノム免疫学（兼任）

東京大学医科学研究所 メタゲノム医学分野（兼任）

藤本 康介（ふじもと こうすけ）

学歴・職歴

【学歴】

2010 年 3 月	大阪大学医学部医学科 卒業
2017 年 3 月	大阪大学大学院医学系研究科 博士課程 修了

【職歴】

2010 年 4 月	大阪警察病院 初期臨床研修医
2012 年 4 月	公益財団法人日本生命済生会付属日生病院 総合内科専攻医
2013 年 4 月	大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科 医員
2014 年 4 月	日本学術振興会 特別研究員（DC1）
2017 年 4 月	千葉大学大学院医学研究院・医学部 粘膜免疫学 助教
2017 年 4 月	東京大学医科学研究所附属国際粘膜ワクチン開発研究センター 自然免疫制御分野 特任助教（兼任）
2018 年 8 月	大阪市立大学大学院医学研究科 ゲノム免疫学 助教
2020 年 4 月	東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター メタゲノム医学分野 特任助教（兼任）
2022 年 4 月	大阪公立大学大学院医学研究科 ゲノム免疫学/メタゲノム解析センター 准教授
2022 年 5 月	東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター メタゲノム医学分野 特任准教授（兼任）
2023 年 4 月	大阪公立大学大学院医学研究科 メタゲノム解析センター 研究教授
2025 年 8 月	大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 教授

学	位	博士（医学）
---	---	--------

受賞歴

2010 年	大阪大学医学部山村賞
2014 年	日本免疫学会「きぼう」プロジェクト免疫学博士課程学生支援
2019 年	日本消化器免疫学会奨励賞
2019 年	日本臨床免疫学会研究奨励賞
2020 年	令和元年度大阪市立大学医学部長賞

2021 年	令和 2 年度大阪市立大学医学部長賞
2021 年	大阪市立大学教員活動表彰
2021 年	日本炎症・再生医学会奨励賞
2021 年	日本ファージセラピー研究会 最優秀演題賞
2021 年	南部陽一郎記念若手奨励賞
2022 年	令和 3 年度大阪市立大学医学部長賞
2022 年	腸内細菌学会研究奨励賞
2022 年	日本免疫学会研究奨励賞
2023 年	日本内科学会奨励賞
2024 年	大阪市医学会鈴木衣子賞
2025 年	第 7 回日本医療研究開発大賞 日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞
2025 年	令和 6 年度大阪公立大学医学部長賞
2025 年	日本消化器免疫学会若手学術賞
所 属 学 会	日本内科学会（認定内科医・総合内科専門医）、日本臨床免疫学会（免疫療法認定医・U45 委員会副委員長）、日本リウマチ学会、日本アレルギー学会、日本免疫学会（評議員）、日本細菌学会、日本ワクチン学会、日本炎症・再生医学会、日本消化器免疫学会
専 門 分 野	臨床免疫学、ゲノム微生物学

要 旨

次世代シーケンサーによるゲノム解析技術の向上により、ヒトゲノムだけでなく、さまざまな疾患で腸内細菌叢の構成異常が認められることが明らかとなった。さらに、疾患の発症や増悪に直接関わる腸内共生病原菌も同定され、その特異的な制御が強く望まれている。しかし、抗菌薬は有益菌をも殺傷する場合があります、腸内共生病原菌の制御に用いることは適切ではない。

私たちは、腸管内には腸内細菌を宿主とするバクテリオファージ（ファージ）が存在していることに着目し、メタゲノム解析を基盤として腸内共生病原菌に対する特異的なファージ療法の開発を進めてきた。ファージそのものを用いたファージ療法は、国内での臨床応用が非常に難しいため、ファージが持つ溶菌酵素を用いた次世代ファージ療法の実用化を目指している。

造血幹細胞移植では前処置や広域抗菌薬の投与により、人為的な *dysbiosis* が避けられない。1970 年代からマイクロバイオーームと移植片対宿主病（GVHD）の関連が示唆され、これまでにさまざまな介入が試みられてきたが、プロバイオティクスや糞便微生物移植などの効果は非常に限局的であった。私たちは、造血幹細胞移植患者 46 例の経時的な糞便メタゲノム解析を行い、30 例で *Enterococcus* 属細菌が優位に定着していることを見出した。糞便から *E. faecalis* と *E. faecium* を単離し、その性質を検討したところ、Vancomycin-resistant enterococci は検出されなかったが、毒性の強い *E. faecalis* が GVHD 患者の腸管内で増殖していることを世界で初めて明らかとした。毒性の強い *E. faecalis* を定着させたシングルノトバイオートマウスに GVHD を誘導したところ、他の腸内細菌を定着させたマウスと比較して有意に死亡率が増加した。単離した *E. faecalis* のメタゲノムデータからファージ由来の新規溶菌酵素（エンドライシン）配列を同定し、人工合成に成功した。*E. faecalis* を定着させたシングルノトバイオートマウスにエンドライシンを投与したところ、GVHD 関連死亡を大幅に抑制することができた。さらに、患者糞便を定着させたノトバイオートマウスにおいても、溶菌酵素を投与することで GVHD の増悪を顕著に抑制した。以上から、造血幹細胞移植において *E. faecalis* は治療標的となり得ることが示唆された。

【参考文献】

1. **Fujimoto K, et al.** An enterococcal phage-derived enzyme suppresses graft-versus-host disease. *Nature*. 632:174-181. 2024
2. Watanabe M*, Uematsu M*, **Fujimoto K***, et al. Targeted Lysis of *Staphylococcus hominis* Linked to Axillary Osmidrosis Using Bacteriophage-Derived Endolysin. *J Invest Dermatol*. S0022-202X(24)00294-X. 2024 (*co-first author)
3. **Fujimoto K, et al.** Functional Restoration of Bacteriomes and Viromes by Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*. 160:2089-2102.e12. 2021
4. **Fujimoto K, et al.** Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy against Pathobionts. *Cell Host Microbe*. 9;28(3):380-389.e9. 2020
5. **Fujimoto K, et al.** Antigen-Specific Mucosal Immunity Regulates Development of Intestinal Bacteria-Mediated Diseases. *Gastroenterology*. 157:1530-1543.e4. 2019

..... **MEMO**

演題3

光濃縮システムによる低侵襲ハイスループット体液マーカー計測法の開発

大阪公立大学大学院 理学研究科 教授／LAC-SYS 研究所 所長

飯田 琢也 (いいだ たくや)

学歴・職歴

2003 年-2005 年	日本学術振興会特別研究員 (大阪大学)
2005 年-2007 年	科学技術振興機構 CREST 研究員 (大阪府立大学)
2007 年-2009 年	大阪府立大学大学院工学研究科 助教
2007 年-2011 年	科学技術振興機構 さきがけ研究者(兼務)
2009 年-2014 年	大阪府立大学ナノ科学・材料研究センター テニユア・トラック講師(PI)
2014 年-2020 年	大阪府立大学大学院理学系研究科 准教授(PI)
2015 年-2021 年	文部科学省量子科学技術委員会 科学技術・学術審議会専門委員(兼務)
2017 年-2022 年	大阪府立大学 研究推進機構 LAC-SYS 研究所 所長(兼務)
2020 年-2022 年	大阪府立大学大学院理学系研究科 教授(PI)
2022 年 4 月-現在	大阪公立大学大学院理学研究科 教授(PI)
2022 年 4 月-現在	大阪公立大学 研究推進機構 LAC-SYS 研究所 所長(兼務)

学 位 博士 (理学)

受賞歴

2001 年	第 1 回大阪大学基礎工学研究科物理系専攻物性物理科学分野得居奨励賞
2002 年	第 21 回応用物理学会講演奨励賞
2004 年	The 1st EXCON prize for best paper
2008 年	第 24 回 (平成 19 年度) 井上研究奨励賞
2009 年	第 3 回日本物理学会若手奨励賞
2010 年	科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞
2017 年	OMC Best Paper Award from SPIE (国際光工学会)
2021 年	2021 堀場雅夫賞
2023 年	大阪公立大学 学長表彰
2024 年	Nanoscale Horizons 2023 Outstanding Paper Award (英国王立化学会 RSC)
2024 年	量子生命科学会 令和 6 年度学会賞 (研究奨励賞)
その他 25 件(共同受賞含む)	

所 属 学 会 日本物理学会、応用物理学会、日本分析化学会、日本化学会、
量子生命科学会、日本薬学会、European Physical Society (EPS)

専 門 分 野	生体光物理、量子生命科学、医工計測、光物性理論、光物理化学
公職・その他	一般社団法人 量子生命科学会 評議員・執行役

要 旨

光と物質の電磁気学的相互作用による光誘起力を用いて少数の細胞や生体分子の精密な運動制御を可能とする光ピンセットの開発と生物学への応用に関する功績に対して Ashkin 博士が 2018 年にノーベル物理学賞を授与されたことは記憶に新しい。このような「光誘起力」と熱流体力学的相互作用による「光誘起対流」を相乗的に利用してナノ物質やマイクロ物質を狙った場所で局所濃縮する「光濃縮」の研究が近年盛んである[1,2]。我々は、光濃縮の機構解明に関する基礎研究から、この機構を用いて生体分子間の衝突確率を高めて分子認識を加速する「光誘導加速システム(LAC-SYS)」の研究開発までを一気通貫で行い、産学医連携で医療検査用の試作機開発にも取り組んでいる(図 1)。

この試作機の前段階として、マイクロ流路中の狭小空間でレーザー光による光誘起力と圧力駆動流の相乗作用により抗原抗体反応を加速して夾雑物の自動洗浄を可能とし、高感度・迅速かつ数百 nL 程度の微量検体での計測を可能とする「マイクロフローLAC-SYS」を開発してきた[3]。このようなマイクロフローLAC-SYS を駆使し、細胞外小胞(EV)の表面状態のがん細胞の種類による差異を ELISA よりも 1～2 桁高感度かつ数分で計測することに成功し(図 2)、3～4 時間かかる超遠心分離を省略して夾雑物を多く含む細胞上清中の EV を直接できる可能性も示し[4]、大腸がん患者の血漿中タンパク質の高感度計測にも成功した[5]。また、光誘起対流を高効率に発生できる多細孔型の低ダメージ光濃縮用バイオチップの開発にも成功し、細菌、ウイルスの超高速・高感度計測も実現し[6,7]、認知症関連のマーカートンパク質の凝集加速にも成功した[8]。さらに、異種プローブ粒子を混合して光濃縮を行うことでデジタル PCR を超える超高感度な DNA 計測を小型ウェルで実現できるヘテロプローブ光濃縮法の開発も進めてきた[9]。

一連の成果は、様々な疾病の超早期診断など多様な医療分野への応用が期待でき、がん、認知症、感染症など様々な医療分野への LAC-SYS の応用可能性を紹介させていただき、産学医連携で未来の医療・ヘルスケア技術を開発する「光濃縮医工計測エコシステム」の体制整備についても意見交換させて頂きたい。

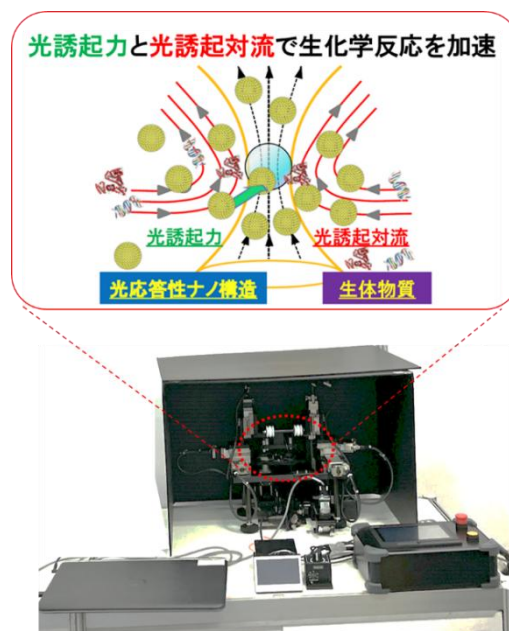


図 1 生化学反応の光誘導加速の原理の概念図と光濃縮検査システム試作機

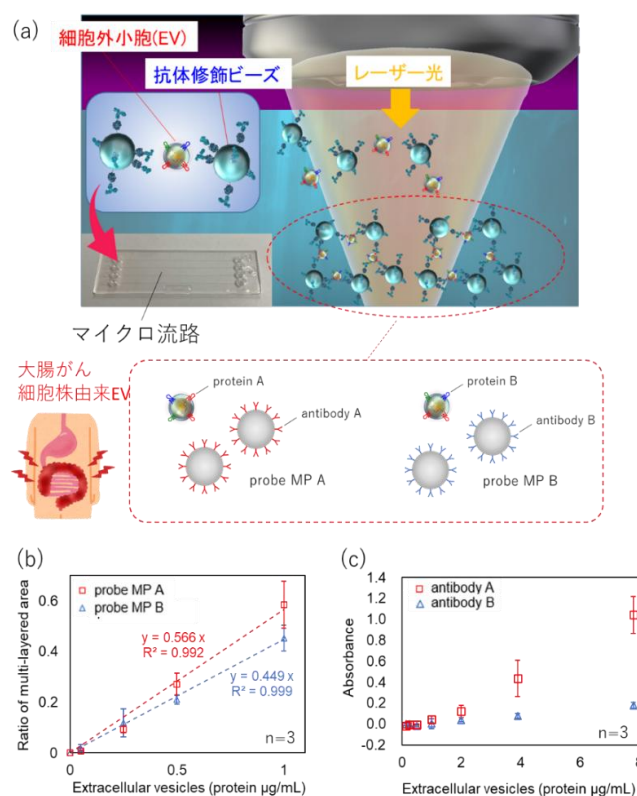


図2 (a) 大腸がん細胞外小胞 (EV) を対象としたマイクロフローLAC-SYS の概念図。(b) マイクロフローLAC-SYS による測定結果、(c) 従来法 (ELISA) による測定結果。

【謝辞】本講演は、本学の床波志保教授、中瀬生彦教授、名古屋市立大学医学研究科の田口歩教授、浜松医科大学の長島優教授、大塚電子株式会社ならびに研究室メンバーを含む多くの皆様との共同研究の成果の一部である。本研究遂行に当たり、JST 未来社会創造事業、AMED ムーンショット型研究開発事業、科研費基盤研究(S)などの事業から支援を頂いた。

【参考文献】

1. T. Iida, *READOUT Horiba Technical Report.*, 55, 11 (2021).
2. 飯田琢也, *応用物理学会<最近の展望>*, 94 (5), 244 (2025).
3. T. Iida, S. Hamatani, S. Tokonami *et al.*, *Commun. Biol.* **5**, 1053 (2022).
4. K. Fujiwara, Y. Takagi, I. Nakase, S. Tokonami, T. Iida, *et al.*, *Nanoscale Horizons*, **8**, 1034 (2023).
5. T. Iida, S. Tokonami, Y. Takagi, I. Nakase, A. Taguchi, 国際特許 **PCT/JP2023/018633**, (2023).
6. S. Tokonami, T. Iida *et al.*, *Sci. Adv.*, **6**, eaaz5757 (2020).
7. M. Kanoda, S. Tokonami, T. Iida, *et al.*, *npj Biosensing* **1**, 1 (2024).
8. T. Iida, S. Tokonami, M. Kanoda, Y. Nagashima, M. Otsubo, *et al.*, *Proceedings of CLEO-Europe/EQEC2025*, 特願 2025-090945 (2025).
9. S. Toyouchi, S. Tokonami, T. Iida *et al.*, *ACS Sensors*, **10**, 751 (2025).

..... **MEMO**

演題4

mRNA 創薬とガン治療への応用

大阪大学 感染症総合教育研究拠点(CiDER) 臨床生命工学チーム 教授
位高 啓史 (いたか けいじ)

学歴・職歴

1991 年	東京大学医学部医学科卒業
2003 年	東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
1991 年	東京大学医学部附属病院整形外科研修医
1992 年	関連病院 整形外科医師
1997 年	東京大学医学部附属病院整形外科 助手
1998 年	東京大学医学部附属病院整形外科 医員
2003 年	東京大学大学院工学系研究科 特任研究員
2004 年	東京大学大学院医学系研究科 特任講師
2006 年	ハーバード大学マサチューセッツ総合病院客員研究員 (兼任)
2008 年	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
2017 年	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
2022 年	大阪大学感染症総合教育研究拠点 教授 (兼任)
2025 年	大阪大学感染症総合教育研究拠点 教授

学 位 医学博士 (東京大学)

受賞歴

2023 年	日本バイオマテリアル学会賞
2022 年	東京大学整形外科奨学会賞
2021 年	Fellow, Biomaterials Science & Engineering (FBSE), World Biomaterials Congress (WBC)
2016 年	日本 DDS 学会水島賞
2016 年	第 37 回日本炎症・再生医学会 優秀演題賞
2016 年	4th International mRNA Conference, Best Presentation Award
2015 年	3rd International mRNA Health Conference, Best Poster Award
2011 年	日本バイオマテリアル学会 学会奨励賞

所 属 学 会 日本核酸医薬学会、日本 DDS 学会、日本バイオマテリアル学会、
日本再生医療学会、日本整形外科学会、遺伝子・デリバリー研究会

専 門 分 野 mRNA 創薬、DDS、バイオマテリアル、再生医療

要 旨

COVID-19 に対する mRNA ワクチンが実用化されてから約 4 年が経過した。この間、世界でのべ数十億を超える人に対してワクチン接種が行われ、COVID-19 パンデミック終息に対して大きな貢献があったことは誰も否定しないであろう。2023 年度のノーベル賞生理学・医学賞が Kariko 先生、Weismann 先生の mRNA の塩基修飾技術に関する研究に対して授与され¹⁾、mRNA 創薬に対する関心をさらに高めることになった。原理的にはむしろシンプルで、目的とするタンパク質をコードした mRNA を人工的に合成して投与し、目的の臓器・組織でタンパク質翻訳させるというものである。塩基配列を変えるだけで原理的にはどのようなタンパク質でも産生可能であり、またタンパク質翻訳のメカニズムは基本的に内在性の mRNA からのタンパク質翻訳と同じと考えられ、どのような標的細胞に対しても用いることができ、創薬の可能性は非常に幅広いことが分かる。また DNA を用いた投与と異なり、ゲノムへの挿入変異リスクを回避できることも、臨床的に重要なポイントである²⁾。

mRNA をクスリとして用いる際の問題は、mRNA が非常に不安定な物質で扱いが難しいこと、またこれを体内の標的細胞・部位に送達することの難しさであろう。しかし、細胞や生体組織から抽出する mRNA と違って、完全に無菌的・RNase フリーの環境で合成された mRNA は、正しく扱えばそうそう壊れるものではなく、冷凍保存であれば年単位で安定である。また、コロナウイルスワクチン開発当初はと比べ、mRNA 製造工程の QC も相当向上している。

しかし、まだ新しいモダリティ故、その実用化にはまだ多くの研究課題が残っている。例えば、新型コロナウイルスワクチンでは、非常に高い有効率が得られた一方、投与部位の疼痛、発熱などの比較的強い副反応も問題となった。これは、mRNA がコロナ禍以前はがんワクチンとしての開発が先行していた経緯も関係している。がんワクチンでは強い免疫誘導が必須で、副反応あるいは副作用を生ずるとしても相当の許容範囲がある。コロナ禍初期は「効く」ワクチンを迅速に創製する強い社会的要請に基づいて開発がなされており、強く免疫誘導する方向の設計となっていたことは、やむを得ない状況もあったと考えられる。

一方これからは、mRNA 分子設計・DDS の両面で、感染症、がん治療、種々の疾患治療など目的に応じた創薬設計が求められる。感染症ワクチンの場合、薬効（有効率）と同等に安全性も強く求められ、従来型ワクチンとの性能比較も真摯に進められる必要がある。一方、がん治療用ワクチンでは、とにかく強い免疫誘導が求められることは自明である。治療用医薬品の場合は、投与経路も種々考えられ、創薬に求められる性能は多岐に渡る³⁾。

本講演では、内外の mRNA ワクチン・医薬品開発に向けた取り組みや、そこに用いられる技術を紹介し、創薬の可能性や未来像を議論できればと考えている。まだ現時点では、感染症以外のワクチン・治療用医薬品の承認例は無く、開発パイプラインとしても感染症ワクチンが中心となっているが、その他の用途に向けても注目すべき研究事例が多く出てきており、またそれに関わる課題も浮き彫りとなっている。我々自身の研究開発としては、変形性関節症の治療用 mRNA 医薬品が臨床試験に進みつつある⁴⁾。また、筋ジストロフィー症など難治疾患治療に向けた mRNA 創薬でも、疾患動物モデルに対する POC 取得は進んでいるが⁵⁾、これらをいかに臨床に進めるかが重要な課題である。これらを時間の許す限りご紹介し、議論させていただくことが、今後の mRNA 創薬の活性化の一助になれば幸いである。

【参考文献】

1. Kariko *et al. Immunity* 23(2), 165-75, 2005
2. Sahin, *et al. Nat Rev Drug Discov* 13(10), 759-80, 2014
3. Androsavich. *Nat Rev Drug Discov* 23(6):421-444, 2024
4. Aini *et al. Sci Rep* 6: 18743, 2016
5. Du, *et al. Adv Sci* e2409065, 2025

..... **MEMO**

演題5

抗体エンジニアリング技術を用いた抗腫瘍抗体の創出

中外製薬株式会社 研究本部バイオ医薬研究部 兼 トランスレーショナルリサーチ本部
プロジェクト推進部 副部長・主席研究員

櫻井 実香（さくらい みか）

学歴・職歴

1999年3月	東京大学薬学部薬学科卒業
2001年3月	東京大学大学院薬学研究科修士課程修了
2004年3月	東京大学大学院薬学研究科博士課程修了
2004年4月	中外製薬株式会社
2008年4月	東京大学大学院薬学系研究科助教
2010年8月	中外製薬株式会社

学位	博士（薬学）、東京大学
----	-------------

受賞歴

2021年	日本癌学会がん研究における女性研究者シンポジウム賞
-------	---------------------------

所属学会

日本癌学会、日本がん分子標的治療学会、
AACR (American Association for Cancer Research)

専門分野

腫瘍免疫学、抗体工学

本セミナーでは、中外製薬における抗体技術開発の変遷と、それらが生み出した抗腫瘍抗体について紹介する。

バイスペシフィック抗体技術の確立と本技術を利用した T Cell Engager (TCE) 技術の開発

血友病治療薬として、第 IXa 因子と第 X 因子を近接させ第 VIII 因子機能を模倣する emicizumab を開発した (Kitazawa, Igawa *et al.* 2012)。この抗体は市販された初のバイスペシフィック抗体であり、共通 L 鎖を用いて製造されている。このバイスペシフィック抗体技術を用い、CD3 と癌抗原を結合させることによって、T 細胞に癌細胞を攻撃させる TCE 技術を確立した (Ishiguro, Sano *et al.* 2017)。TCE は MHC-ペプチド複合体に依存せず、理論的に全ての T 細胞をエフェクター細胞として活用できる特徴を持つ。

TCE 技術の課題と改良

TCE は強力な抗腫瘍効果を示すが、効果を示しにくい腫瘍も見いだされた。このような腫瘍に対しても抗腫瘍効果を誘導する方法の一つとして CD137 刺激の追加が考えられた。しかしながら、従来の CD137 アゴニスト抗体は臨床で重篤な肝障害を引き起こすことがわかっていたため、腫瘍特異的に CD137 を活性化できる技術の開発が必要と考え、以下二つの抗体技術開発に取り組んだ。

・ Dual-Ig[®]技術

CD3 と CD137 を単一 Fab で認識し、アゴニスト活性を発揮する技術を開発した。抗原非依存的な CD3-CD137 結合による免疫細胞の正常での活性化を防ぐため、CD3 と CD137 に同時には結合しないようにエンジニアリングした。この CD3/CD137 Dual-Ig[®] Fab と癌抗原を認識する Fab とのトリスペシフィック抗体プロジェクトについて紹介する (Kamikawa, Kimura *et al.* 2024, Mikami, Feng *et al.* 2024)。

・ Switch-Ig[™]技術

Dual-Ig[®]技術と並行し、腫瘍特異的に抗原に結合する抗体技術の開発も行った。腫瘍中では正常よりも高い濃度で存在することが知られている、細胞外 ATP 存在下で CD137 に結合するアゴニスト抗体を創製した。この抗体は正常では CD137 アゴニスト活性を発揮しないが腫瘍中ではアゴニスト活性を発揮し、抗腫瘍効果を示すことが非臨床モデルにおいて示された (Kamata-Sakurai, Narita *et al.* 2021)。

Switch-Ig[™]技術を用いた腫瘍特異的抗体の創製

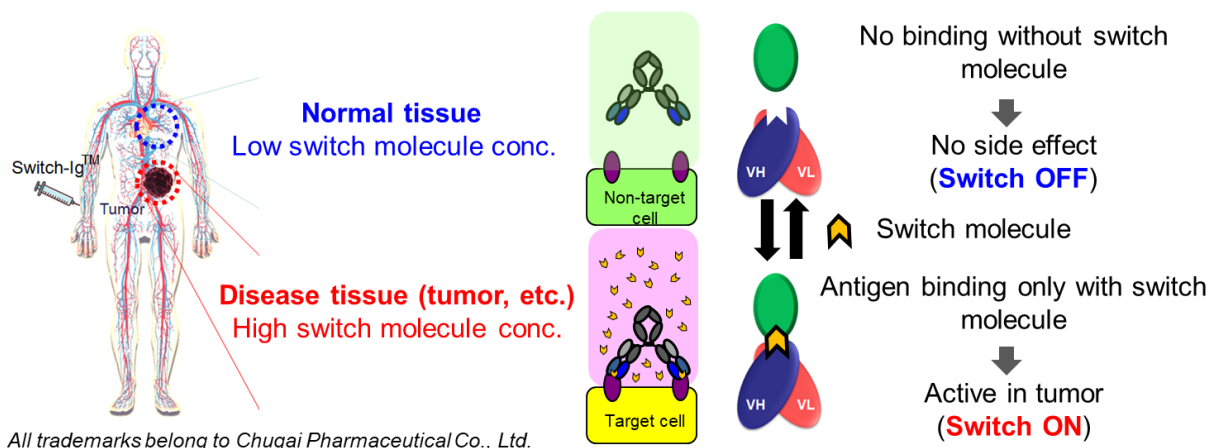
腫瘍中だけでなく正常組織にも発現する標的も、Switch-Ig[™]技術により全身反応を起こすことなく腫瘍中で反応させることができるため、創薬標的とすることが可能になることが期待される。我々は、全身で除去すると自己免疫疾患様反応を引き起こすことが知られている制御性 T 細胞 (Treg) を、腫瘍中で除去することにより副作用を低減し、抗腫瘍効果を誘導することを試みた。その結果、正常においては T 細胞の活性化を起こさず、腫瘍においては Treg の除去とそれに伴う T 細胞の活性化が誘導されていることが確認された。(ROSE12 : in

preparation)

Switch-Ig™

Disease microenvironment Switch Antibody™

Switch Antibody™ binds to antigen only in the presence of specific small molecule metabolites (switch molecules).



まとめ

我々の抗体技術は連続的に進歩しており、多数の抗体医薬候補品に応用されている。これらの技術は次世代がん免疫療法の基盤技術として期待される。

【参考文献】

1. Ishiguro, T., Y. Sano, S. I. Komatsu, M. Kamata-Sakurai, A. Kaneko, Y. Kinoshita, H. Shiraiwa, Y. Azuma, T. Tsunenari, Y. Kayukawa, Y. Sonobe, N. Ono, K. Sakata, T. Fujii, Y. Miyazaki, M. Noguchi, M. Endo, A. Harada, W. Frings, E. Fujii, E. Nanba, A. Narita, A. Sakamoto, T. Wakabayashi, H. Konishi, H. Segawa, T. Igawa, T. Tsushima, H. Mutoh, Y. Nishito, M. Takahashi, L. Stewart, E. ElGabry, Y. Kawabe, M. Ishigai, S. Chiba, M. Aoki, K. Hattori and J. Nezu (2017). "An anti-glypican 3/CD3 bispecific T cell-redirecting antibody for treatment of solid tumors." *Sci Transl Med* **9**(410).
2. Kamata-Sakurai, M., Y. Narita, Y. Hori, T. Nemoto, R. Uchikawa, M. Honda, N. Hironiwa, K. Taniguchi, M. Shida-Kawazoe, S. Metsugi, T. Miyazaki, N. A. Wada, Y. Ohte, S. Shimizu, H. Mikami, T. Tachibana, N. Ono, K. Adachi, T. Sakiyama, T. Matsushita, S. Kadono, S. I. Komatsu, A. Sakamoto, S. Horikawa, A. Hirako, K. Hamada, S. Naoi, N. Savory, Y. Satoh, M. Sato, Y. Noguchi, J. Shinozuka, H. Kuroi, A. Ito, T. Wakabayashi, M. Kamimura, F. Isomura, Y. Tomii, N. Sawada, A. Kato, O. Ueda, Y. Nakanishi, M. Endo, K. I. Jishage, Y. Kawabe, T. Kitazawa and T. Igawa (2021). "Antibody to CD137 Activated by Extracellular Adenosine Triphosphate Is Tumor Selective and Broadly Effective In Vivo without Systemic Immune Activation." *Cancer Discov* **11**(1): 158-175.
3. Kamikawa, T., N. Kimura, S. Ishii, M. Muraoka, T. Kodama, K. Taniguchi, M. Yoshimoto, M. Miura-Okuda, R. Uchikawa, C. Kato, J. Shinozuka, S. Akai, S. Naoi, N. Tomioka, N. Nagaya, C. L. Pang, G. Garvita, S. Feng, M. Shimada, M. Kamata-Sakurai, H. Aburatani, T. Kitazawa and T. Igawa (2024). "SAIL66, a next generation

- CLDN6-targeting T-cell engager, demonstrates potent antitumor efficacy through dual binding to CD3/CD137." *J Immunother Cancer* **12**(10).
4. Kitazawa, T., T. Igawa, Z. Sampei, A. Muto, T. Kojima, T. Soeda, K. Yoshihashi, Y. Okuyama-Nishida, H. Saito, H. Tsunoda, T. Suzuki, H. Adachi, T. Miyazaki, S. Ishii, M. Kamata-Sakurai, T. Iida, A. Harada, K. Esaki, M. Funaki, C. Moriyama, E. Tanaka, Y. Kikuchi, T. Wakabayashi, M. Wada, M. Goto, T. Toyoda, A. Ueyama, S. Suzuki, K. Haraya, T. Tachibana, Y. Kawabe, M. Shima, A. Yoshioka and K. Hattori (2012). "A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model." *Nat Med* **18**(10): 1570-1574.
 5. Mikami, H., S. Feng, Y. Matsuda, S. Ishii, S. Naoi, Y. Azuma, H. Nagano, K. Asanuma, Y. Kayukawa, T. Tsunenari, S. Kamikawaji, R. Iwabuchi, J. Shinozuka, M. Yamazaki, H. Kuroi, S. S. W. Ho, S. W. Gan, P. Chichili, C. L. Pang, C. Y. Yeo, S. Shimizu, N. Hironiwa, Y. Kinoshita, Y. Shimizu, A. Sakamoto, M. Muraoka, N. Takahashi, T. Kawa, H. Shiraiwa, F. Mimoto, K. Kashima, M. Kamata-Sakurai, S. Ishikawa, H. Aburatani, T. Kitazawa and T. Igawa (2024). "Engineering CD3/CD137 Dual Specificity into a DLL3-Targeted T-Cell Engager Enhances T-Cell Infiltration and Efficacy against Small-Cell Lung Cancer." *Cancer Immunol Res* **12**(6): 719-730.

..... **MEMO**

演題6

デザイナーエクソソームによる免疫制御とその品質管理

金沢大学 ナノ生命科学研究所 教授／医学系 免疫学 教授

華山 力成（はなやま りきなり）

学歴・職歴

1999 年	大阪大学医学部医学科 卒業
2004 年	大阪大学大学院医学系研究科 博士課程 修了
2004 年	大阪大学医学系研究科遺伝学 助手
2005 年	米国ハーバード大学医学部 HFSP フェロー
2008 年	京都大学医学研究科医化学 助教
2011 年	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 独立准教授
2015 年	金沢大学医学系免疫学 教授
2017 年	金沢大学ナノ生命科学研究所 教授

学位 博士（医学）

受賞歴

1999 年	山村賞（大阪大学医学部）
2004 年	山村賞（大阪大学大学院医学系研究科）
2006 年	GE & サイエンス誌・若手科学者賞
2009 年	文部科学大臣表彰・若手科学者賞
2011 年	HFSP キャリア開発賞
2012 年	アステラス病態代謝研究会・最優秀理事長賞
2014 年	大阪大学総長顕彰
2019 年	金沢大学功労表彰

所属学会 日本生化学会（評議員）、日本免疫学会（評議員）、日本 DDS 学会
日本細胞外小胞学会、国際細胞外小胞学会

公職・その他

2023 年－現在	文部科学省 科学技術・学術審議会 研究費部会 臨時委員
2020 年－現在	JST 創発的研究支援事業 運営委員会 委員
2021－2023 年	PMDA 科学委員会 エクソソーム専門部会 副部会長
2015－2017 年	文部科学省 研究振興局 学術調査官

要 旨

エクソソームはほとんどの細胞が分泌する直径 100 nm 前後の細胞外小胞で、分泌細胞由来のタンパク質や脂質・RNAなどを運ぶことで、様々な機能を制御する新たな細胞間情報伝達媒体として注目されている。近年、エクソソーム上に発現しているマーカー分子であるテトラスパニン (CD9、CD63、CD81 など) とのキメラ分子を作製することで、目的のタンパク質を自在にエクソソーム上に発現させることが可能となっており、私たちは、この技術を応用してエクソソーム上に「複数の免疫制御分子を同時に発現」させる技術を開発することで、個々の単純な併用では実現することのできない「革新的な免疫制御法の実現」を目指している。すなわち、免疫細胞の効率的な活性化には、複数の免疫制御分子によるシグナルが同時に入る必要があるが、従来の免疫制御法では、これらが生体内で分散してしまう。その結果、目的の免疫細胞を効率的に活性化できないばかりか、目的外の免疫細胞をも"非特異的"に活性化してしまい、様々な副作用が引き起こされてしまう。一方、本技術では、エクソソームを介して生体内で複数の免疫制御分子を同時に運び同じ場で使うことで、個々の免疫制御分子の単純な併用では見られない相乗効果により、目的の免疫細胞のみを"選択的"に活性化させることが可能となる。私たちは、このように免疫制御機能を高めるよう人工的に改変したデザイナーエクソソームの開発を進めることで、これまでの技術では不可能であった「がん細胞のみを特異的に攻撃する免疫細胞」や「自己免疫疾患・アレルギーのみを特異的に抑制する免疫細胞」などを、デザイナーエクソソームを用いて患者の体内に効率的に作り出す新規免疫制御法の開発を行っている。本講演では更に、このようなエクソソーム創薬を実現する上で課題となっている品質管理についても、私たちが開発したエクソソームの高純度精製技術・高感度定量技術を活用した方法を紹介する。

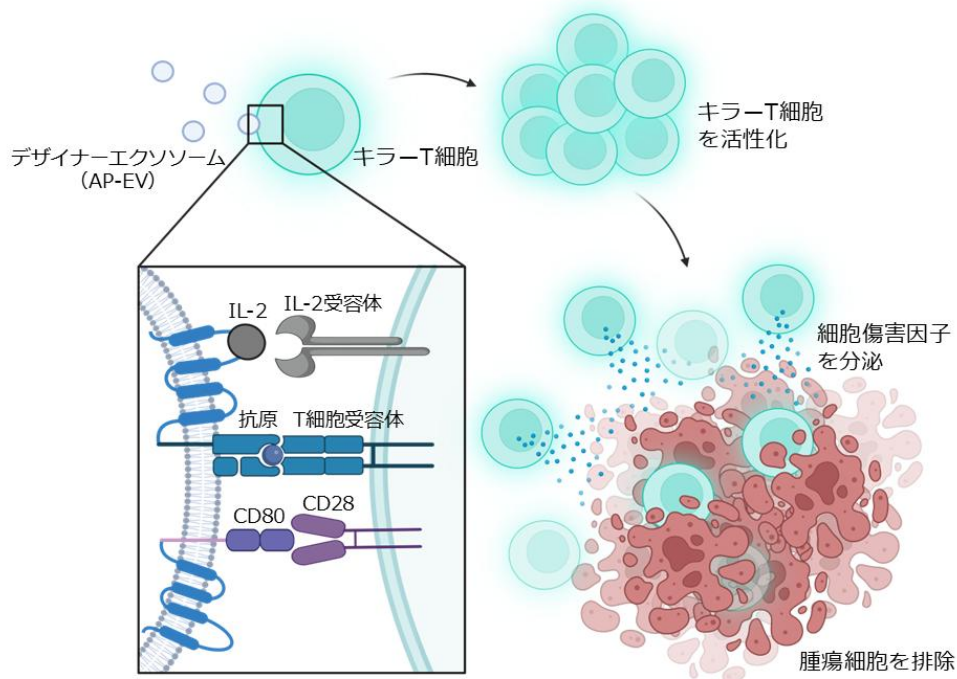


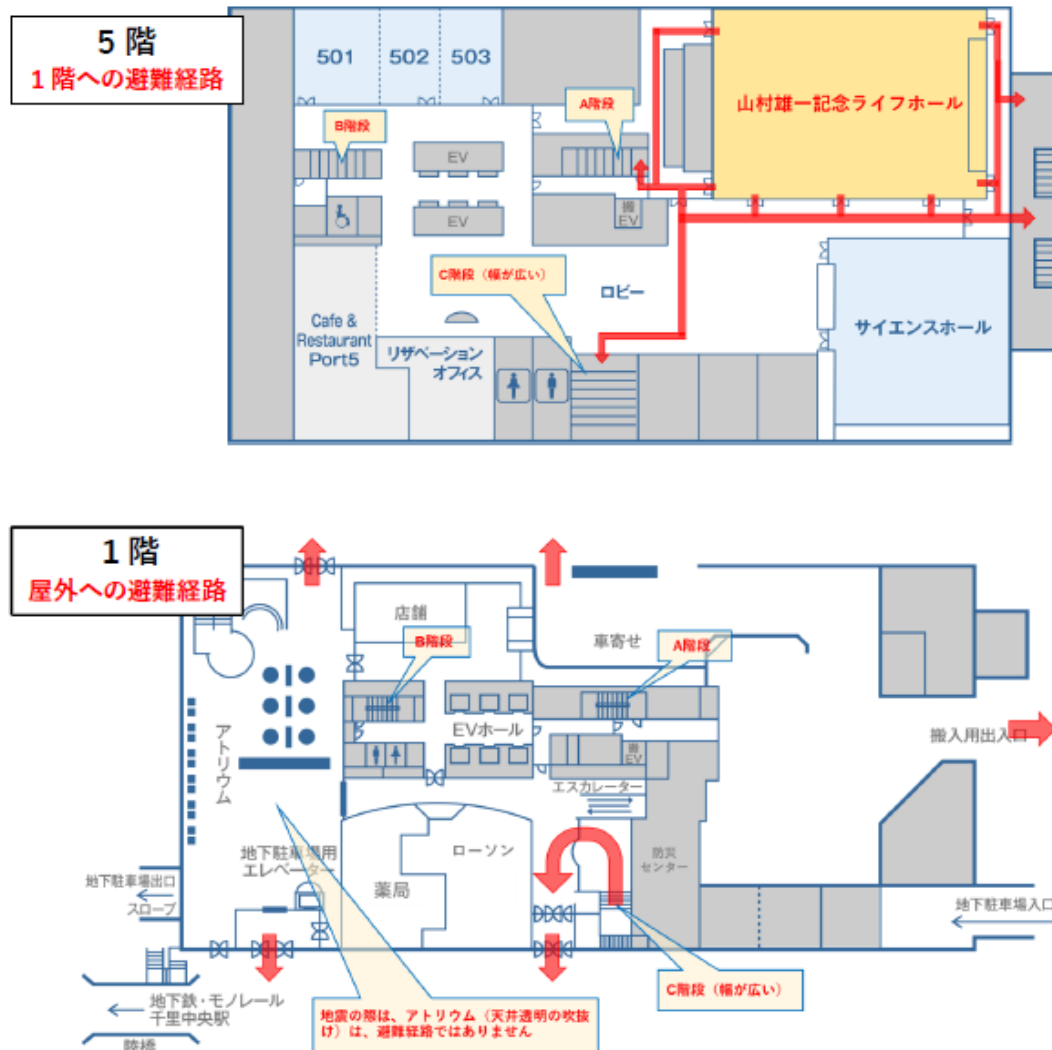
図. デザイナーエクソソームによる抗原特異的キラーT細胞の選択的活性化

【参考文献】

1. Kimura R, Yamano T, Onishi U, Lyu X, Nagamori K, Van Le T, Nakada M, Hanayama R. Selective expansion and differentiation of antigen-specific CD4⁺ T-helper cells by engineered extracellular vesicles. *Drug Deliv*, 32(1):2509969, 2025
2. Lyu X, Yamano T, Nagamori K, Imai S, Van Le T, Bolidong D, Ueda M, Warashina S, Mukai H, Hayashi S, Matoba K, Nishino T, Hanayama R. Direct delivery of immune modulators to tumour-infiltrating lymphocytes using engineered extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*, 14(4):e70035, 2025
3. Takakura Y, Hanayama R, Akiyoshi K, Futaki S, Hida K, Ichiki T, Ishii-Watabe A, Kuroda M, Maki K, Miura Y, Okada Y, Seo N, Takeuchi T, Yamaguchi T, Yoshioka Y. Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles. *Pharm Res*, 41(8):1573-1594, 2024
4. Kobayashi H, Shiba T, Yoshida T, Bolidong D, Kato K, Sato Y, Mochizuki M, Seto T, Kawashiri S, Hanayama R. Precise analysis of single small extracellular vesicles using flow cytometry. *Sci Rep*, 14(1):7465, 2024
5. Lyu X, Imai S, Yamano T, Hanayama R. Preventing SARS-CoV-2 Infection Using Anti-spike Nanobody-IFN- β Conjugated Exosomes. *Pharm Res*, 40(4):927-935, 2023
6. Nakai W, Yoshida T, Diez D, Miyatake Y, Nishibu T, Imawaka N, Naruse K, Sadamura Y, Hanayama R. A novel affinity-based method for the isolation of highly purified extracellular vesicles. *Sci Rep*, 23(6):33935, 2016

..... **MEMO**

【防災対応について】



- 地震・火災等の非常時には、当ビルの“防災センター(1 階)”と協力し、状況を確認の上、万一、避難が必要な場合はご案内いたします。お席を離れず、落ち着いて係員の指示をお待ちください。
- 避難の際には、エレベーター/エスカレーターは使用せず、階段をご使用ください。
- 当ビルは、建築基準法の新耐震基準に対応しています。

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1 - 4 - 2
千里ライフサイエンスセンタービル 20 階
TEL : 06-6873-2006 FAX : 06-6873-2002
E-mail : ono-2024@senri-life.or.jp
URL : <https://www.senri-life.or.jp/>