

超多重ガイドRNA/Cas9 nickase搭載一体型アデノウイルスベクターを用いたパピローマウイルス感染病変のゲノム編集治療法の開発

21-A-27

国立がん研究センター 先端医療開発センター
プロジェクトリーダー：清野 透



ビジョン

- 子宮頸がん、中咽頭がんなどのHPV陽性がんに対する内科的治療法の開発を目指す。
- 子宮頸がんやその前駆病変である子宮頸部異形成の発症年齢は若年化しており、妊孕性が温存できる治療法が求められている。中咽頭がんは、嚥下・摂食・構音障害などにより手術後のQOLの維持が極めて困難であるため、非侵襲的な治療法の開発が求められている。

市場性

- 世界の全がんの新規罹患患者数の約5%はHigh risk HPV(HR-HPV)感染が原因であり、子宮頸がんは年間約50万人が罹患し27万人が死亡、中咽頭がんは年間約10万人(約40%はHPV陽性)が罹患し、5万人が死亡している。
- AAVによるscCas9と2個のgRNAにより前臨床試験で有効性が示されているが、AAVには4.8 kbまでしか外来遺伝子を搭載できずoff-target変異を回避できない。

新規性・優位性

- ・ HPV関連がんの多くは16型または18型HPVが原因であり、同一ベクター(治療薬)が全世界のほとんどの患者に適用できる。
- ・ Cas9 nickaseと2個のガイドRNAを用いるダブルニックング法により、オフターゲット現象を回避できる。
- ・ これまで成功例のなかった4個以上の多重ガイドRNAとCas9 nickase一体型アデノウイルスベクターの開発に成功した。
- ・ 同一細胞内で8個のガイドRNAとCas9 nickaseを確実に発現でき、HPVゲノムの複数個所切断によりE6E7がん遺伝子を完全に破壊できる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・医療/検査(機関)・バイオテック/創薬支援・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

特許の共同出願、治験薬製造、臨床試験の実施、スタートアップ支援など

研究概要

Key Words: #CRISPR/Cas9, #HPV, #Adenovirus, #がん治療

【目的】

ヒトパピローマウイルス(HPV)感染によるがんの内科的予防・治療薬を開発する。

【背景】

・ HPV関連がんにおけるがん細胞の増殖は、HPVがん遺伝子発現に依存しているため、CRISPR/Cas9ゲノム編集により腫瘍内のHPVゲノムを切断破壊すれば治癒が見込める。

【知財情報】

・ PCT/JP2019/037255、特願2019-121668、特願2018-179274微生物化学研究会、2019年9月24日、新規ウイルスベクターおよびその製造方法と使用方法(発明者 中西友子、斎藤 泉);米国、欧州、韓国に出願済

・ PCT/JP2024/003376、特願2023-014899:学校法人 順天堂、国立研究開発法人 国立がんセンター、公益財団法人 微生物化学研究所(共願) 2024年2月1日、HPV陽性がん又はHPV陽性前がん病変遺伝子治療用医薬組成物、及び組換えアデノウイルスベクター(発明者 清野透、中原知美、中西友子、斎藤 泉)

【関連文献】

Nakahara T, et al. (2024) Int J Mol Sci. in press.,
Nakanishi T, et al. (2021) Sci Rep. 11: 3961.
Nakanishi T, et al. (2019) J Gene Med 21: e3115.

【開発状況】

- ・ HPV16のE6E7領域を標的とした4組8個のgRNA発現ユニットとCas9 nickase発現ユニットを搭載したアデノウイルスベクター(Ad-SetA-EFd-NC9)を開発した。
- ・ Ad-SetA-EFd-NC9はin vitroにおいてHPV16陽性がん細胞株SiHaやSCC90のE6E7領域に大きな欠失変異を導入することで効率に殺傷する一方、正常子宮頸部上皮細胞に対する毒性はほとんどない。
- ・ Ad-SetA-EFd-NC9はin vivoにおいてSCC90 xenograftや子宮頸がんPDXの増殖を抑制し、一部は完全に退縮させた(図1)。
- ・ off-targetによる変異は野生型Cas9に比べ1/1000以下であり、ほぼsequence errorレベルであった(図2)。

図1 HPVゲノム編集AdVのHPV16陽性子宮頸がんPDXに対する効果 図2 HPVゲノム破壊AdVによるoff-target変異

