

造血細胞移植後治療抵抗性ウイルス感染症に対する、 新たな第三者由来ウイルス特異的T細胞療法の開発

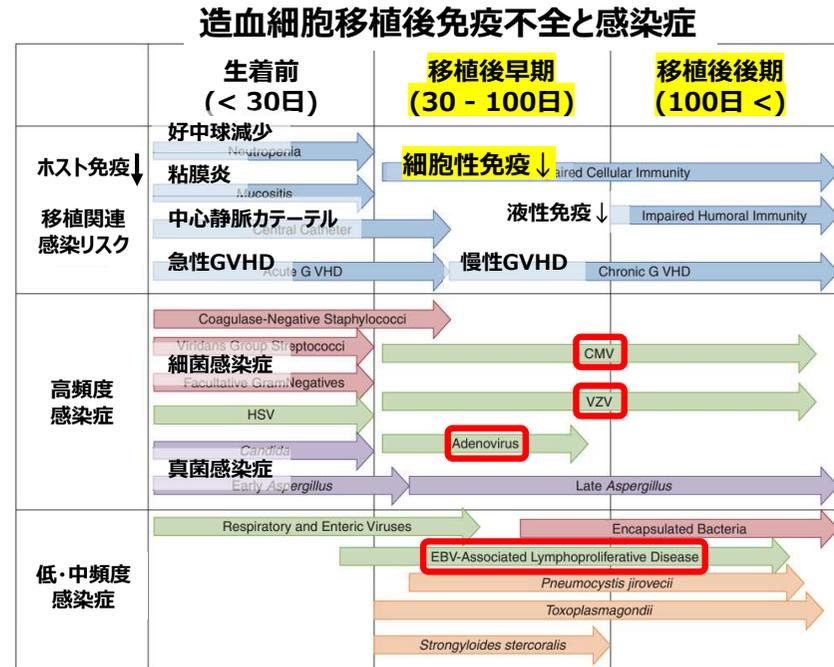
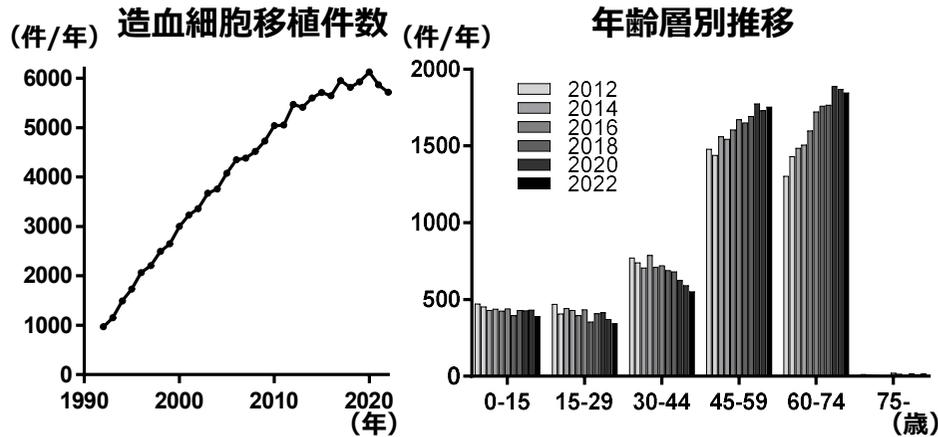
東京科学大学 大学院医歯学総合研究科

医歯学専攻・生体環境応答学講座 発生発達病態学分野

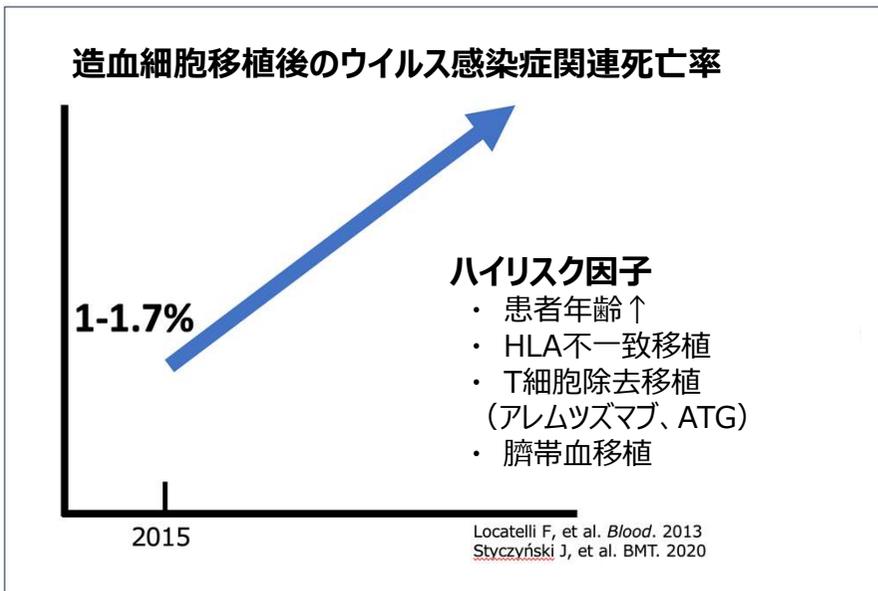
講師 神谷 尚宏

2025年12月11日

研究の背景 “unmet medical needs”



Pereira, M.R., Pouch, S.M., Scully, B. (2019). Infections in Allogeneic Stem Cell Transplantation. Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases. Springer, New York, NY

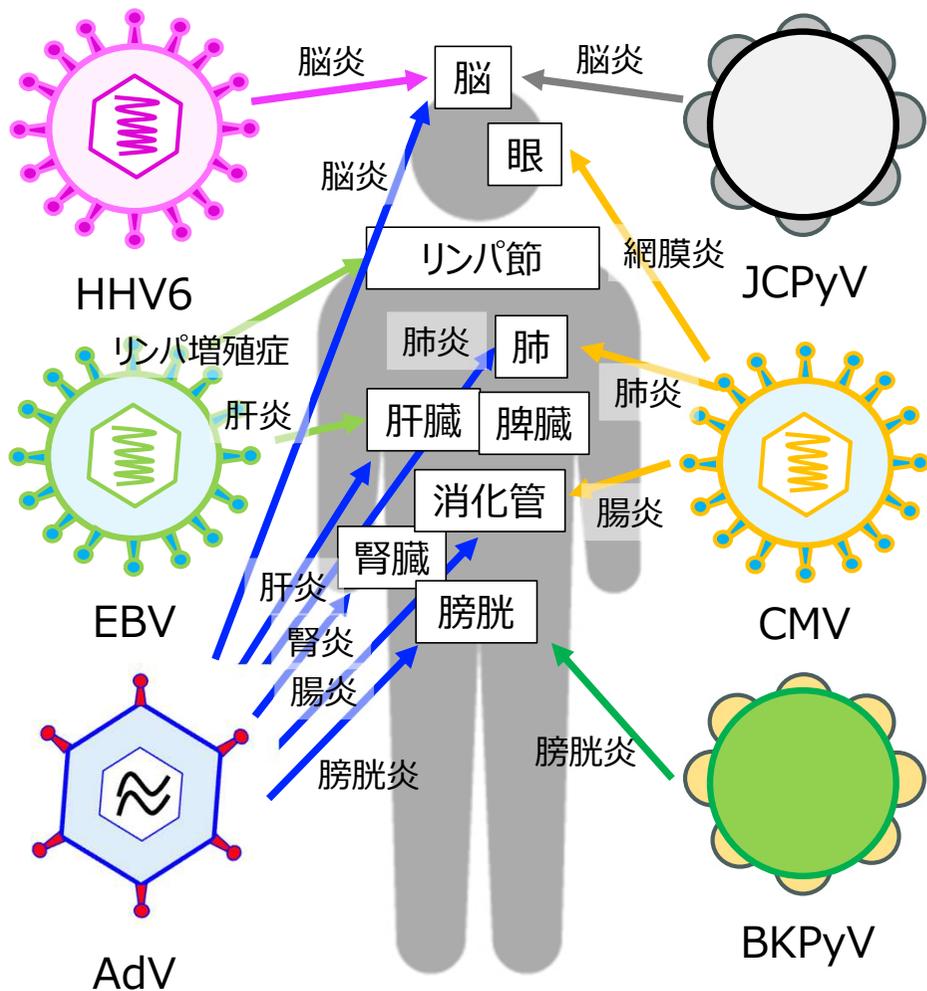


ハイリスク移植の増加

↳ 造血細胞移植後T細胞免疫再構築の遅延

↳ 難治性ウイルス感染症の増加

造血細胞移植後のウイルス感染症



複数ウイルスへの罹患
適切な抗ウイルス薬の欠如
JCウイルス (**JCPyV**)
BKウイルス (**BKPvV**)
アデノウイルス (**AdV**)
EBウイルス (**EBV**)
抗ウイルス薬に伴う副作用
サイトメガロウイルス (**CMV**)
ヒトヘルペスウイルス6型 (**HHV-6**)
AdV
抗ウイルス薬抵抗性ウイルス
CMV

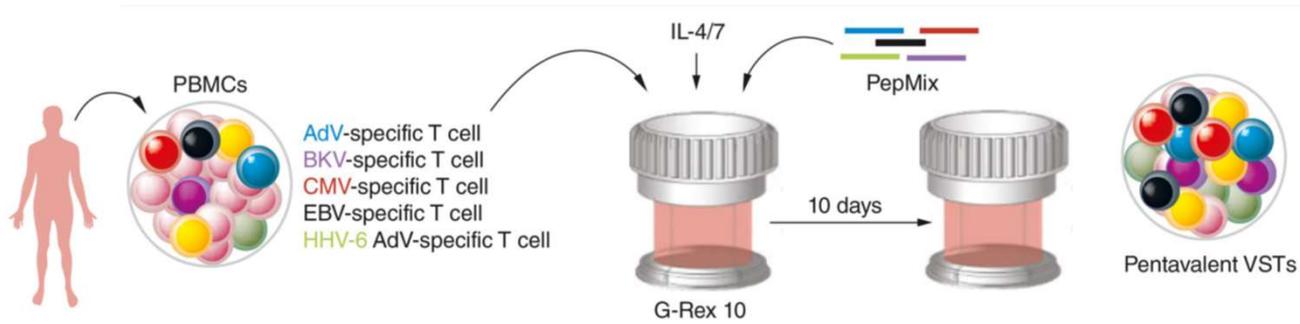
T細胞免疫再構築が重要



ウイルス特異的T細胞療法の開発

Baylor大学の先行研究

複数ウイルス特異的T細胞 作製法



Immunotherapy. 2015;7(7):793-810.

Overlapping peptide

OLP1 MESRGRRCPEMISVLGPISGHVLKAVFSRGDTPVLPHETRL
 OL P2 QTGIHVRVSQPSLILVSQYTPDSTPCHRGNQLQVQHTYFT
 OL P3 GSEVENVSVNVHNPTGRSICPSQEPMSIYVYALPKMLNIPSI
 NVHHYPSAAERKHRHLPVADAVIHASGKQMWQARLTVSGL
 AWTRQQNQWKEPDVYYTSAFVFPTKDVALRHVVCAHELVC
 SM **EBV: EBNA, BZLF1, LMP2A**
 SD **CMV: IE-1, pp65**
 IM **AdV: Hexon, Penton**
 IRE **BKPyV: LargeT, VP-1**
 QG **HHV6: U54, U90**
 RK
 RLKAESTVAPEEDTDEDSDNEIHNPVFTWPPWQAGILARN
 LVPMVATVQGQNLKYQEFFWDANDIYRIFAELEGVWQPAAQ
 PKRRRHRODALPGPCIASTPKKHRG
 OLP136 OLP137 OLP138 11アミノ酸重複した15 merペプチド

多様なドナー由来の末梢血単核球（PBMCs）から、複数のウイルス抗原ペプチド（PepMix）を用いて刺激培養することで、多様なHLAを介して複数のウイルスに反応する「ポリクローナルなウイルス特異的T細胞（VSTs）」を誘導・作製できる。

これまでの研究開発状況（海外における状況）

米国を中心とした開発

著者	Leen ⁽¹⁾	Gendermann ⁽²⁾	Tzannou ⁽³⁾	Withers ⁽⁴⁾	Keller ⁽⁵⁾
HLA合致度	1/6~4/6	1/6以上	1/8以上	1/6以上	1/10~6/10
抗原刺激法	抗原導入したアデノウイルスベクター	遺伝子導入した樹状細胞とウイルス抗原	ウイルス抗原 (OLP)	サイトカインで誘導された単球由来樹状細胞とウイルス抗原	ウイルス抗原 (OLP)
対象ウイルス	ADV, CMV, EBV	ADV, CMV, EBV	ADV, BKPvY, CMV, EBV, HHV6	ADV, CMV, EBV	ADV, CMV, EBV
サイトカイン	IL-2, IL-15	IL-4, IL-7	IL-4, IL-7	IL-2	IL-4, IL-7
症例 (例)	50	10	37	30	47
効果 (例)	74% (37/50)	70% (7/10)	92% (34/37)	93% (28/30)	73% (29/40)
GVHD (例)	Grade I 6 Grade II 1 Grade III 1	なし	Grade I 5 Grade III 1	Grade II 1 Grade IV 1	既存GVHDの悪化 4 慢性GVHD 1
その他副作用		局所紅斑 1			サイトカイン放出症候群 1 呼吸不全・低血圧 1 二次生着不全 3 神経学的合併症 2



様々な抗原刺激方法・対象ウイルス・サイトカイン
GVHD, 副作用は許容範囲内
70~90%で臨床的効果あり

- (1) A Leen et. al. Blood 2013;121(26):5113-23
- (2) U Gendermann et.al. Molecular Therapy 2013 ; 21(11), 2113-2121
- (3) I Tzannou et. al. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(31):3547-57
- (4) B Withers et. al. Blood advances. 2017;1(24):2193-205
- (5) MD Keller et. al. Nature Communications. 2024;15:3258

Baylor医科大学



Allovir社

Allovir Phase II or III

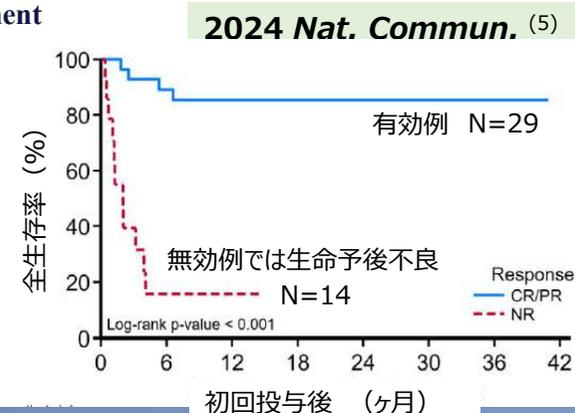
- NCT04390113: 出血性膀胱炎
- NCT04693637: MVST予防投与
- NCT05305040: MVST予防投与
- NCT05179057: アデノウイルス
- NCT04605484: BKウイルス (腎移植後)

(~2023 開発中断：治験において有効性を示すことができなかった)



Antiviral cellular therapy for enhancing T-cell reconstitution before or after hematopoietic stem cell transplantation (ACES): a two-arm, open label phase II interventional trial of pediatric patients with risk factor assessment

多施設共同 Phase II
(アカデミアベースで継続)



・これまで、ウイルス特異的T細胞療法として、FDA承認されたものはない

Allovir社における開発： 安全性に問題はなかったが、臨床試験で有効性を示すことができなかった。

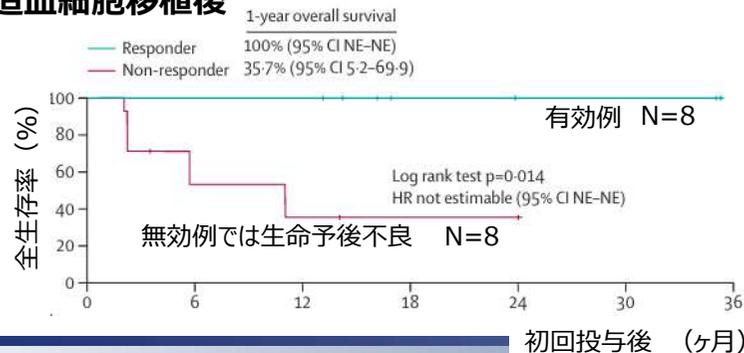
Atara Biotherapeutics社による開発：

Tabelecleucel（製品名 Ebvallo®） **EBV**に対する第三者由来ウイルス特異的T細胞療法

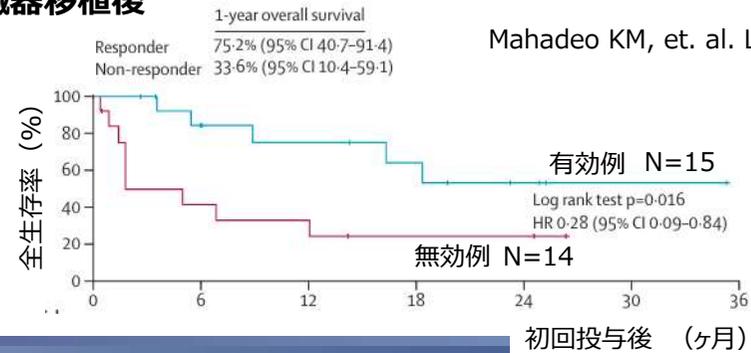
- ・治療抵抗性のEBV関連リンパ増殖症に対して欧州および英国で承認済（under exceptional circumstances）
- ・FDA：Orphan drug designation済、Biologics License Application申請中（Priority review 指定）

臨床試験：A Phase 3 Study of Tabelecleucel for Participants With EBV-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Failure With Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE)

造血細胞移植後



臓器移植後



(NCT03394365)

Mahadeo KM, et. al. Lancet Oncology. 2024;25:376-387

・課題：Phase3試験における有効性の証明

活性の高い特異的T細胞製剤の確保
HLA部分一致条件での有効な製剤の選択

科学的課題

不均一な対象集団
希少疾患かつ致死的疾患であること
主要評価項目の設定

臨床試験デザインの重要性



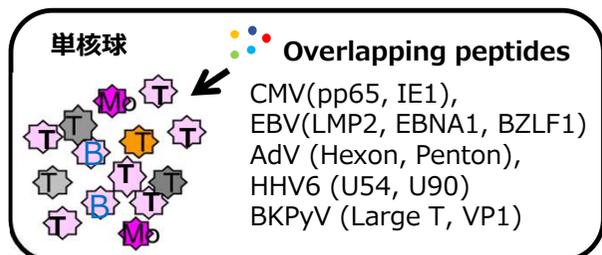
独自の細胞製剤作製方法の確立
細胞製剤選択アルゴリズムの確立

先行研究・類似研究を参考にした臨床試験デザイン

造血細胞移植後の日和見ウイルス感染症に対して有効かつ安全性の高い第三者由来複数ウイルス特異的T細胞 (Multi-virus specific T cells: MVST) MVST療法の確立、実用化

☑done

- ① 第三者由来MVST(TP-MVST) 新規培養技術の確立



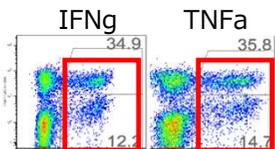
☑done

- ② TP-MVSTの選択アルゴリズムの開発 (HLA拘束性特異的T細胞検出法開発)

ドナー選定アルゴリズム

対象ウイルス
症例HLA情報

ウイルス特異的活性



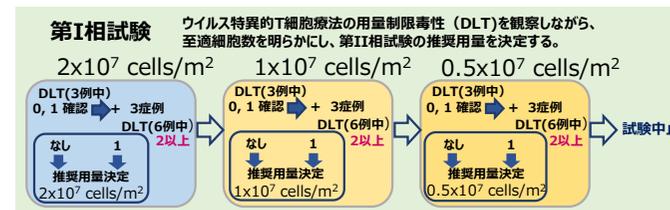
ドナーHLAデータベース

HLA	A	A	B	B	C	C	DR	DR
D1								
D2								
D3								
D4								
D5								

☑ 2024.10~

- ③ 臨床研究の計画・実施 (多施設共同 Phase1/2)

Phase I 臨床試験



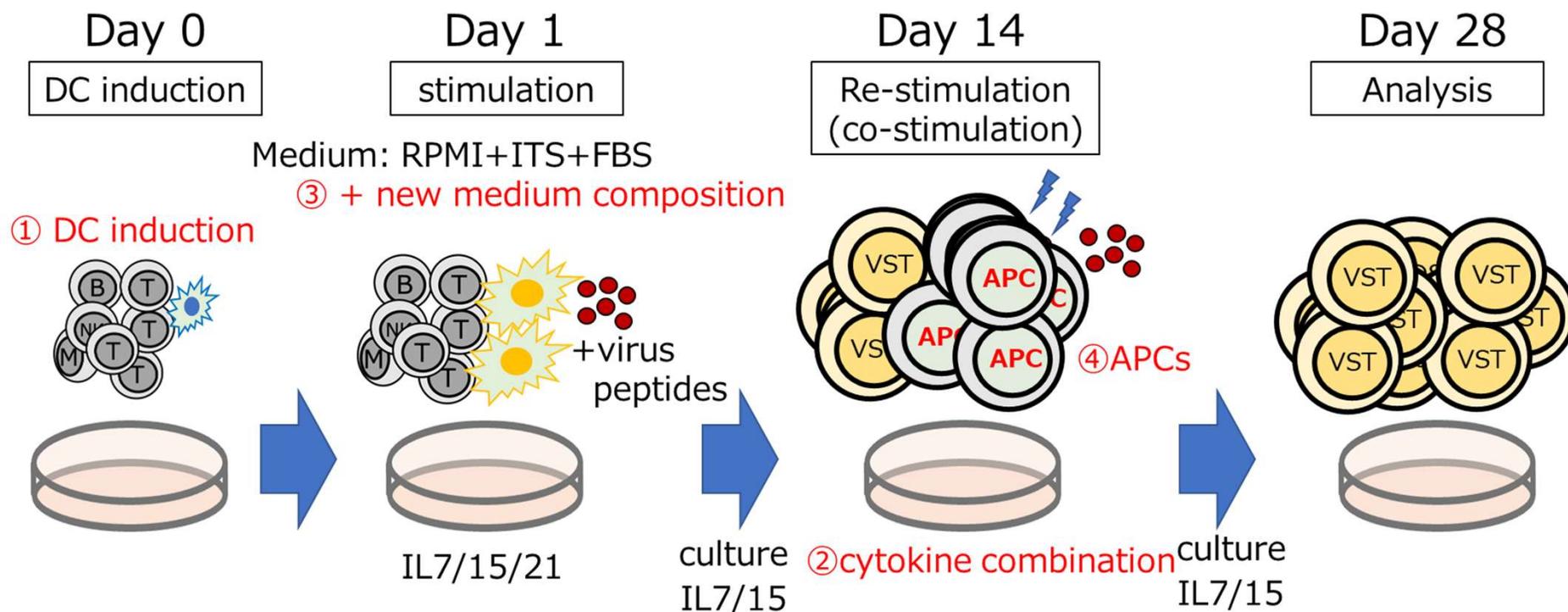
Phase II 臨床試験

Phase Iと同じcriteria 登録人数 (期間内15名)

➡ TP-MVST療法の実用化

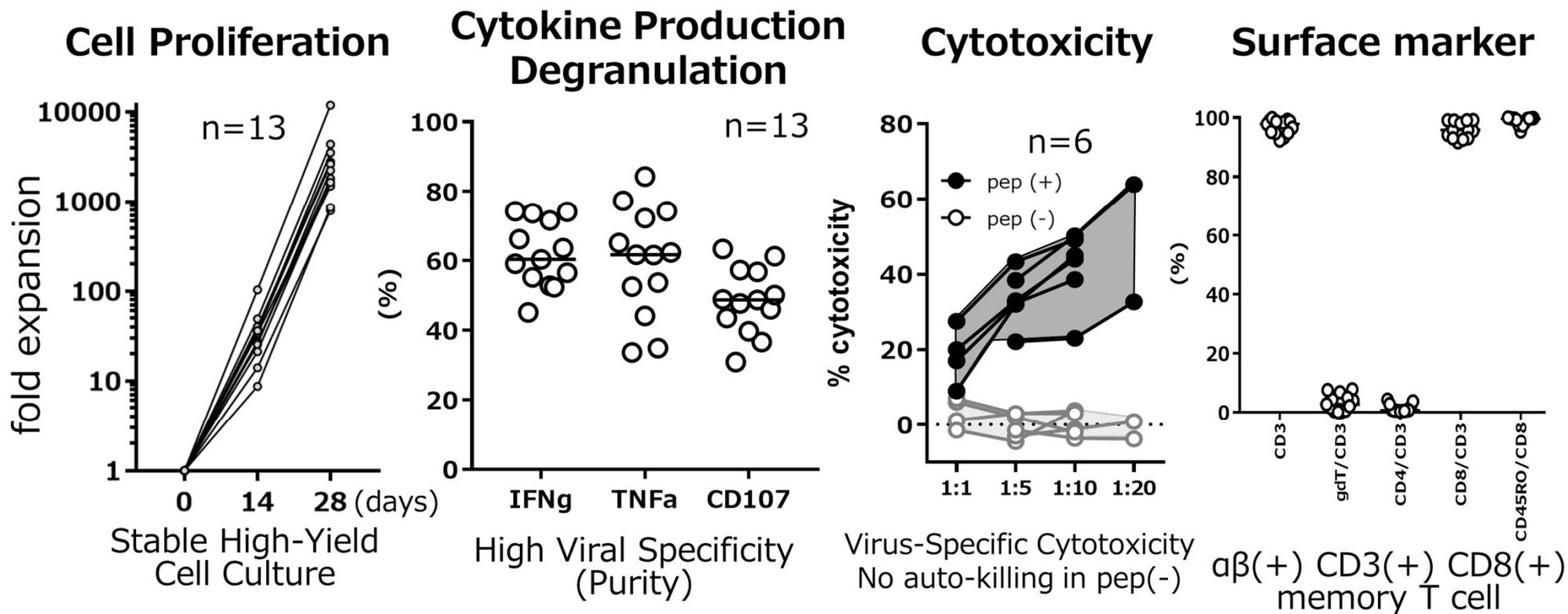
新技術の特徴・従来技術との比較

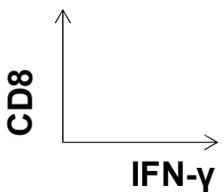
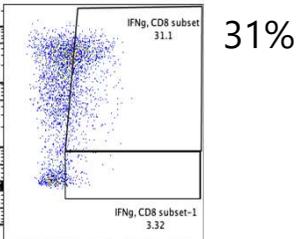
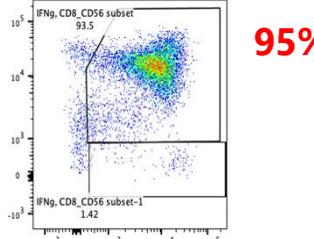
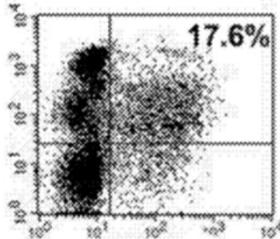
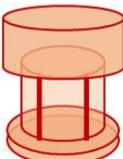
① 第三者由来MVST(TP-MVST) 新規培養技術の確立



特許出願済: 特願2024-167547 (2024年9月26日)
PCT/JP2025/33758 (2025年9月25日)

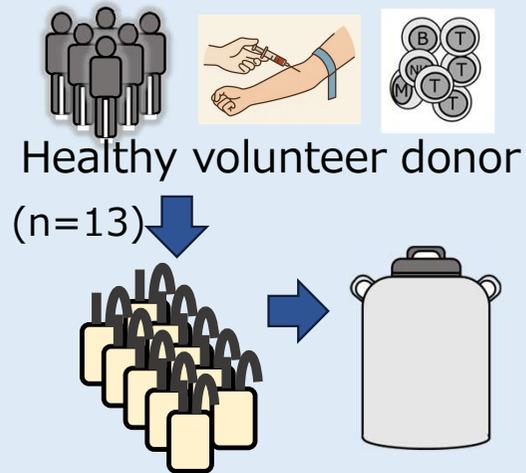
① 第三者由来MVST(TP-MVST) 新規培養技術の確立



	先行研究	新規培養方法	参照(Baylor大学)
増殖効率	5-10 folds	2000 folds	100 folds
特異度 (%)	20-30%	85-95%	30%
			
必要採血量	200 mL	5 mL	100-200 mL
培養容器コスト /25 donors	890 K USD	5.5K USD	expensive
	 1.2K USD each	 120 USD/bag	 4.7K USD each

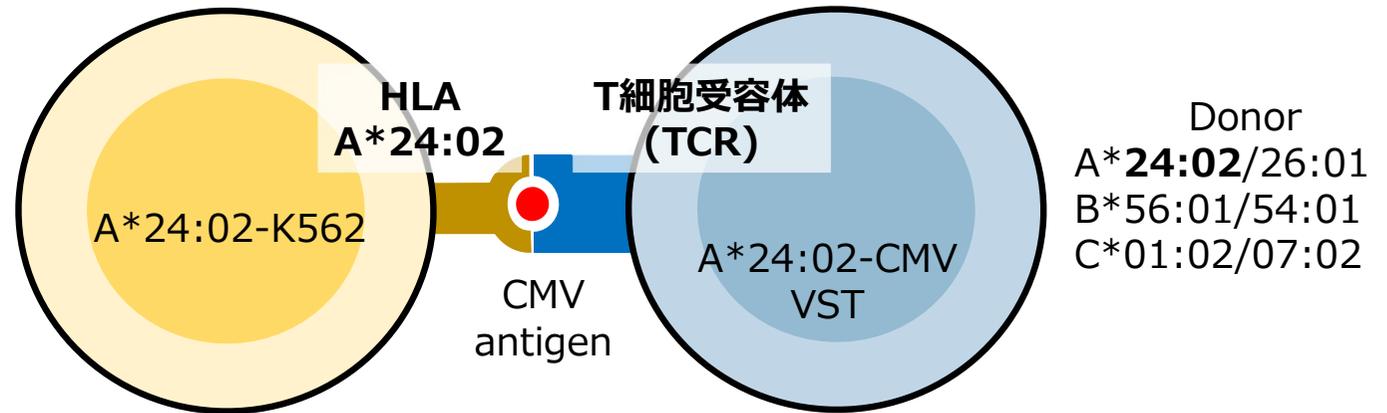
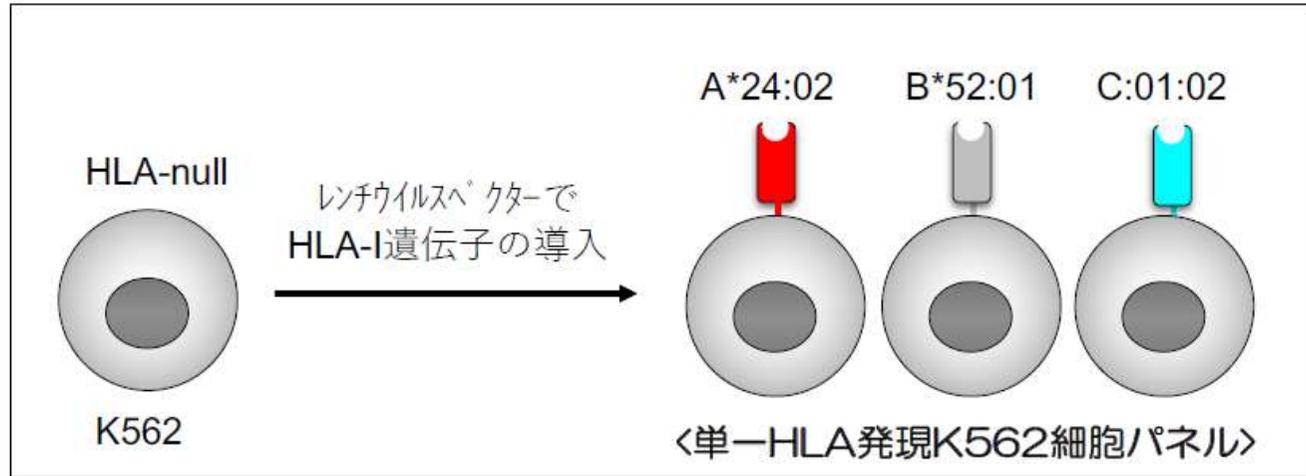
② TP-MVSTの選択アルゴリズム(HLA拘束性特異的T細胞検出法)の開発

第三者由来MVST



HLA部分一致
の製剤投与

効果の予測が重要



② TP-MVSTの選択アルゴリズム(HLA拘束性特異的T細胞検出法)の開発

≧ 1000
1000 > ≧ 300
300 >

CMV

A	A	B	B	C	C
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02

EBV

A	A	B	B	C	C
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02

AdV

A	A	B	B	C	C
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02

HHV-6

A	A	B	B	C	C
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02

BKPyV

A	A	B	B	C	C
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02

JCPyV

A	A	B	B	C	C
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02

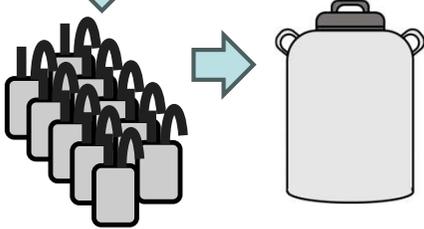
③ 臨床研究の計画・実施 (多施設共同 Phase1/2)

2023~2024

13ドナー由来 124製剤の
製造・凍結保存を完了

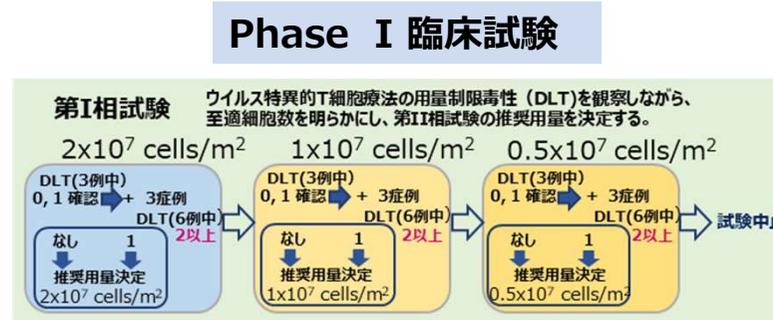


Healthy volunteer donor
(n=13)



2024.10~

多施設共同 Phase1/2試験



Phase II 臨床試験

Phase Iと同じcriteria
登録人数：15名の予定

北海道大学病院
埼玉小児医療センター
東京科学大学病院
都立駒込病院
東京大学医科学研究所附属病院
神奈川県立こども医療センター
山梨大学病院
九州大学病院

③ 臨床研究の計画・実施 (規格、効能・効果、用法用量)

本細胞培養加工物のプロフィール-効能・効果、用法・用量

効能・効果： 造血細胞移植後の難治性ウイルス感染・感染症
(CMV, EBV, AdV, HHV6, BKPyV, JCPyV)

用法・用量： 0.5 ~ 2.0 × 10⁷ cells /m², 合計4回まで投与可
(**現行の臨床研究で決定予定**)

【形状・構造・成分】

6ウイルス (CMV, EBV, AdV, HHV6, BKPyV, JCPyV)
11抗原に対する**オーバーラッピングペプチド**、複数サイトカインを用いて培養し増幅した、**健常者**末梢血単核球由来の6ウイルスのいずれかあるいはすべて、に対する特異的T細胞

(6ウイルス11抗原をカバーする15merペプチド (Overlapping peptides:OLPs)と、single strand RNA及びFLT3L (樹状細胞誘導)、複数サイトカインで健常者末梢血単核球を培養した後、さらに同単核球から誘導したγδT細胞、OLPs、複数サイトカインで増幅し、10 × 10⁷細胞ずつ分注し凍結した細胞製剤)

本細胞培養加工物のプロフィール-規格・試験法

CD3陽性細胞	90%以上
γδT細胞	< 10%
細胞数算定	1×10 ⁸ 細胞 /bag, 生細胞率70%以上
ウイルス特異的IFN γ 産生細胞	30スポット/2×10 ⁵ 細胞以上 (エリスポットアッセイ) または細胞内染色でIFN γ 陽性細胞 > 20% (全ペプチド刺激)
ウイルス特異的脱顆粒試験	CD107a陽性細胞 > 5% (CD3陽性細胞中、全ペプチド刺激)
エンドトキシン試験	< 0.25 EU/mL
無菌試験	陰性
マイコプラズマ否定試験	陰性
ウイルス試験	陰性 (AdV, BKPyV, CMV, EBV, HHV6, JCPyV)
解凍後	
細胞数算定	生細胞率70%以上

想定する市場規模

「国内初の第三者由来多ウイルス特異的T細胞療法」

TAM:

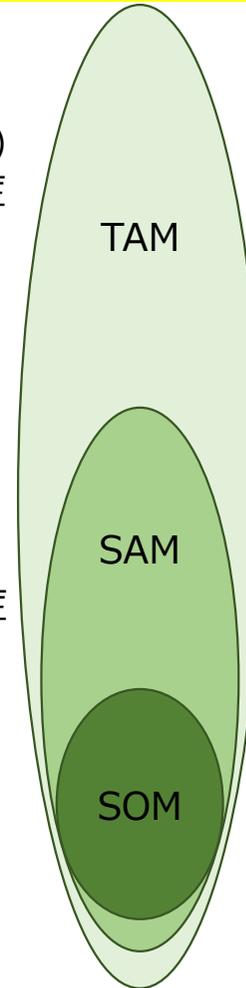
- ① 他のウイルス感染症への展開：例)呼吸器ウイルス感染症 (SARS-CoV-2, RSV, インフルエンザ、その他の新興感染症等)
- ② 他の感染症への展開：例) 真菌 (アスペルギルス等) 感染症
- ③ 抗腫瘍免疫療法への展開：例) WT-1, PSA

SAM: 年間250~500症例見込み

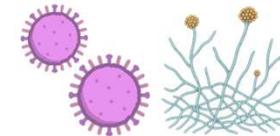
- ① 海外展開
アジアにおける造血細胞移植症例 (日本の約5倍)
世界における造血細胞移植症例 (日本の約10倍)
- ② 適応拡大 (同一ウイルス対象、背景疾患の拡大)
臓器移植後症例における難治性ウイルス感染症
先天性・後天性免疫不全症例における難治性ウイルス感染症

SOM: 造血細胞移植後の難治性ウイルス感染症
(年間50~100症例)

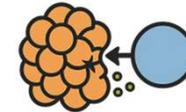
国内に競合する類似技術：なし
約半数の症例へのアクセス可能と想定し、
年間25~50症例と設定



対象感染症拡大



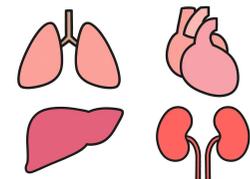
抗腫瘍免疫療法への展開



海外展開



適応拡大



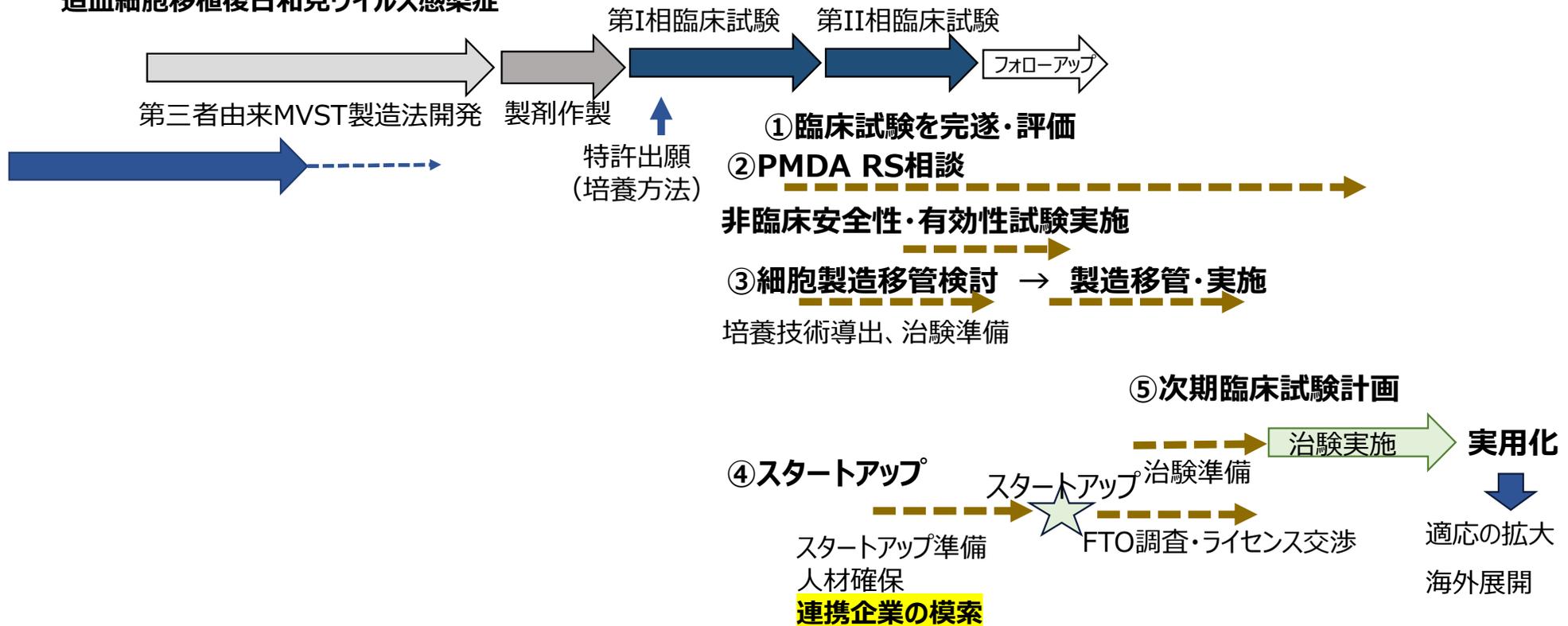
治験実施 → 実用化

	現状（アカデミアで達成済）	課題（今後解決すべき点）
細胞製造 （CPC）	<p>第三者由来多ウイルス特異的T細胞（TP-MVST）の製造方法を確立</p> <p>アカデミアCPCで13ドナー由来124製剤の凍結ストックを製造</p>	<p>CDMO施設への技術導出（規格の確定、SOPの制定）</p> <p>商用スケールでの製造プロセス確立、自動培養化</p> <p>商用スケール製造におけるロット間品質のばらつき最小化</p>
非臨床安全性・有効性試験	<p>アカデミア製造製剤で以下の試験を実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 造腫瘍性試験（長期間培養） ・ 生理活性物質残存 ・ ウイルス検査 ・ 細胞傷害活性 ・ Karyotyping 	<p>PMDAと非臨床試験パッケージ、試験方法について合意</p> <p>CDMO製造による最終製剤における非臨床安全性・有効性試験の実施</p>
臨床試験 （治験）	<p>アカデミアにおける第I/II相多施設共同臨床研究を開始済み（安全性確保法下）</p>	<p>国内治療実績と安全性・有効性エビデンスの蓄積</p> <p>治験移行に向け適応疾患を絞り込む必要</p> <p>治験実施体制の構築</p> <p>希少疾患に対する臨床試験のデザイン・実施</p>

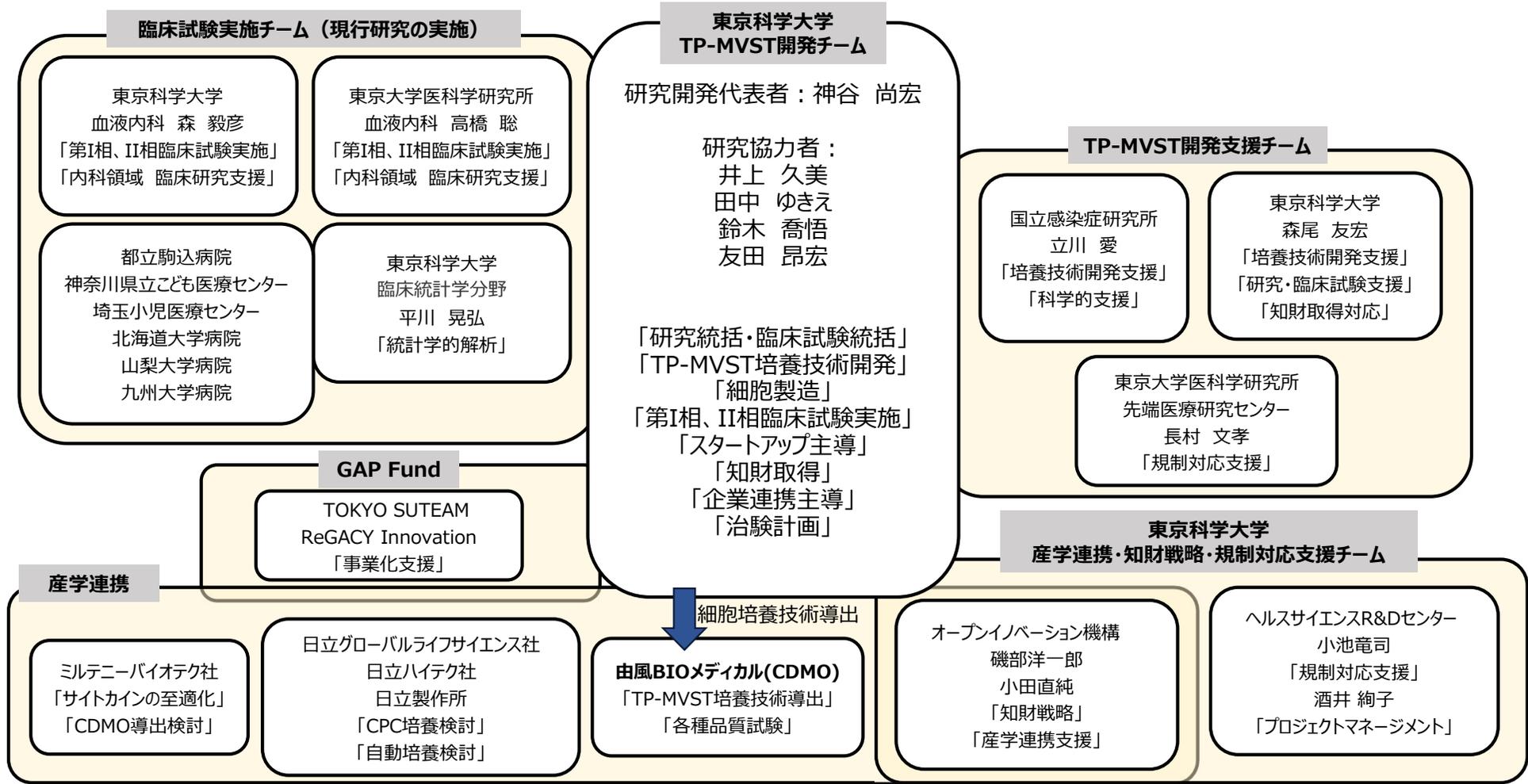
研究のロードマップ

R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11
----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----

造血細胞移植後日和見ウイルス感染症



研究開発を推進する体制



本技術（TP-MVST療法）は、アカデミアにおいて製造方法確立・臨床研究開始・品質評価方法の確立まで到達しています。

今後は社会実装へ向けて、治験・承認申請・製造販売のフェーズに進んでいきたいと考えております。

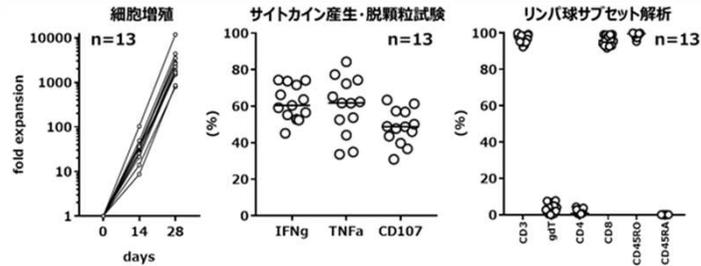
本技術の社会実装を一緒に進めてくださる企業様との、共同研究を含む連携を希望します。

- ・GMP製造ラインへ(CDMO)の技術移管および品質標準化
- ・治験薬供給体制（保管・物流・品質管理）の構築
- ・PMDA相談、承認申請、薬事戦略の推進
- ・保険収載後の製造販売および市場展開

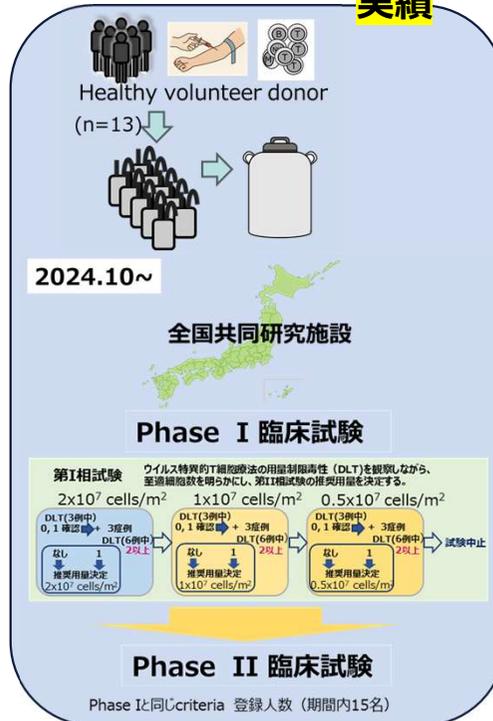
Sales Points (Our Unique Strengths)

特許出願

独自の培養・調製・品質検査法確立



実績



海外における類似技術の臨床開発中断

Baylor医科大学 Allovir Phase II or III



- NCT04390113: 出血性膀胱炎
- NCT04693637: MVST予防投与
- NCT05305040: MVST予防投与
- NCT05179057: アデノウイルス
- NCT04605484: BKウイルス (腎移植後)

(~2023 開発中断: 治験において有効性を示すことができなかった)

先行研究の問題点を克服

独自の製剤選択アルゴリズム

A	A	B	B	C	C	CMV	AdV	EBV	HHV6	BKV	JCV
24:02	31:01	56:01	59:01	01:02	04:01						
24:02	26:01	40:06	54:01	01:02	15:02						
24:02	-	40:01	52:01	04:01	12:02						
02:07	02:06	46:01	54:01	01:02	-						
02:06	11:01	40:01	55:02	01:02	07:02						
24:02	31:01	35:01	54:01	01:02	04:01						
02:06	-	39:01	55:02	01:02	07:02						
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02						
02:06	24:02	51:01	59:01	01:02	14:02						
11:01	24:02	54:01	-	01:02	-						
24:02	33:03	40:02	44:03	03:04	14:03						
02:06	24:02	07:02	39:01	07:02	-						
02:01	24:02	07:02	51:01	07:02	14:02						

確実に存在するunmet medical needs

2024 Nat. Commun.

Antiviral cellular therapy for enhancing T-cell reconstitution before or after hematopoietic stem cell transplantation (ACES): a two-arm, open label phase II interventional trial of pediatric patients with risk factor assessment

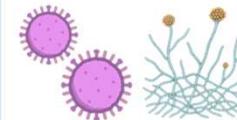
多施設共同 Phase II研究 (アカデミアベースで継続)

発展性

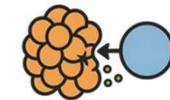
第三者由来T細胞療法の実用化

「新たなモダリティの確立」

対象感染症拡大



抗腫瘍免疫療法への展開



「polyclonality」

- 発明の名称 : 抗原特異的T細胞の製造方法、および製造用キット
- 出願番号 : PCT/JP2025/33758
- 出願人 : 国立大学法人東京科学大学
国立健康危機管理研究機構
- 発明者 : 友田昂宏、神谷尚宏、森尾友宏、立川愛

- 2011年- ミルテニバイオテック社と共同研究実施
- 2023年-2024年 メディネット株式会社と共同研究実施
- 2024年- 日立グローバルライフソリューションズ株式会社
と受託研究実施
- 2025年-2026年 TOKYO SUTEAMギャップファンド2025採択

国立大学法人 東京科学大学
医療イノベーション機構

TEL 03-5803-4733
e-mail openinnovation.tlo@tmd.ac.jp