

ベクタービルダー・ジャパン株式会社

遺伝子治療分野における希少小児疾患メンケス病臨床研究の実証事業

本事業の目的・背景

カスタム遺伝子医薬品は長期かつ高価な研究開発が必要であり、個別化遺伝子医薬品を必要とする患者の病状進行速度に対し、医薬品開発が間に合わない、高額であるなどの問題がある。一般には、研究開発に約10年、完成した細胞遺伝子医薬品の1回投与分が数億円と認識されている。当社は、遺伝子組み換えウイルスの研究、開発と品質管理に高い技術と経験を持つ。これらの技術を用いて、遺伝子医薬品としての組み換えウイルスの迅速な開発・製造が可能である。そこで、最も時間がかかる遺伝子医薬品開発の基礎研究から前臨床研究への移行を最短に、かつ安価に行う実証実験をこのプロジェクトの実証目標とした。モデルとなる遺伝疾患には、伴性遺伝性の小児希少疾患のメンケス病を採用した。



実施内容

当社は、遺伝子送達用ベクター(ベクターとは人工遺伝子の運び屋)の優れた開発技術と経験を持ち、最先端技術を生かしたアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを製造した。日本には過去数十年にわたるメンケス病の疫学研究と基礎研究結果が蓄積され実験用疾病動物があることから日本での実証実験が有利である。本事業は、次の3社が分担し協働した

(1) ベクタービルダー・ジャパン株式会社が本事業全体のプロジェクトマネジメント、動物実験手技、日本国内のメンケス病診察医を訪問しヒアリングの実施、さらに本事業に関する広報および成果発表を担当した。(2) VectorBuilder Chinaおよび遺伝子治療会社のLantu Biopharmaが遺伝子医薬品用のAAVを3種類構築、製造し、メンケス病モデルマウス第1系統を用いて動物実験を実施した。(3) 帝京大学薬学部薬物送達学研究室にてメンケス病モデルマウス第2系統を繁殖、維持し、VectorBuilder Chinaが製造したAAVの投与実験に協力した。



ベクタービルダー・ジャパン株式会社

遺伝子治療分野における希少小児疾患メンケス病臨床研究の実証事業

検証結果（成果）

メンケス病の原因遺伝子は、ATP7A遺伝子であり、AAVに内包できる遺伝子医薬品のサイズを超過している。そこで弊社は、遺伝子配列や調節配列を最適化し、遺伝子医薬品が最も効率よく効果を発揮できるよう遺伝子改変を試みた。さらにATP7A遺伝子が機能している組織や器官の基礎データを確認しながら最終候補となるAAVを3種類製造した。メンケス病の研究には、ATP7A遺伝子内に、国外での患者と同じ遺伝子変異を持つ動物を2系統用意し、AAVの投与実験を実施した。3種類のAAVのうち1種類で、誕生直後の1度のAAV投与と、生後12日までの2～3回の銅の投与のみで生存期間が劇的に延長され、さらに体重が増加する結果が得られた。この結果は、希少遺伝性疾患の治療におけるAAV遺伝子治療の可能性を強調するものである。

これらの結果は、当社創業者で主席科学者のBruce Lahnが第14回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムにて成果講演を行った。

検証結果（課題）・解決策

個別化治療用遺伝子医薬品の開発に協力可能なメンケス病既存患者の探索を実施したが、現時点では劇的な症状の改善が期待できる候補となる日本人患者は見つからなかった。しかし今後、共同医師と病院、AMEDグラントがあれば、医師主導臨床試験の実践が検討できる。さらに、新生児の段階でゲノムレベルでの遺伝子異常の検出が可能になれば、早期治療ができる。遺伝子治療の効果も高く新生児遺伝子スクリーニングにAPT7A遺伝子が含まれるよう働きかける。

今後の活動予定

メンケス病の遺伝子治療薬開発に関しては、今後、GLP（非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準）試験の実施、米国でのOrphan Drug designation、日本での医師主導臨床試験の実践を検討する。さらに、新生児診断へのAPT7A遺伝子スクリーニングの追加から、メンケス病の早期診断が可能になるように働きかける。

このメンケス病をモデルとした遺伝子治療薬の研究開発と臨床移行の加速化を例として、他の遺伝子疾患の加速開発が活発になること、当社の技術を利用した日本発の海外向け医薬品が増えることを期待する。