

## 遺伝子治療開発の最前線

コーディネーター：タカラバイオ株式会社 専務取締役 竹迫 一任

### 食道癌に対する TCR 遺伝子改変 T 細胞療法

三重大学大学院 医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学 教授 珠玖 洋

TCR (T 細胞受容体) 遺伝子治療は、がん患者の血液から採取したリンパ球に、がん細胞を特異的に認識する TCR 遺伝子を体外において導入し、培養によって増殖させてから患者に戻すという治療法です。TCR 遺伝子が導入されたリンパ球が、患者の体内においてがん細胞のみを認識して攻撃し、消滅させることが期待されます。

TCR 遺伝子治療については、米国国立がん研究所のローゼンバーグ博士らのグループが実施した悪性黒色腫(メラノーマ)を対象とした臨床試験において、2006年に初めてその有効性が *Science* 誌に発表されています。それ以降も同グループを含む複数の施設において様々な臨床試験が進められ、滑膜肉腫などの他の種類のがんに対しても有効であることが示されつつある有望な治療法です。

タカラバイオ株式会社と三重大学医学部附属病院では、標準的な治療法による効果が期待できない治療抵抗性の食道がん患者を対象とした TCR 遺伝子治療の臨床研究を共同で実施しています。本臨床研究では、TCR 遺伝子を導入した自己リンパ球輸注の安全性、体内動態及び臨床効果を評価することを目的としています。予定症例数9例(3例 x 3用量の段階評価)のうち、中用量(コホート2:  $1 \times 10^9$  細胞投与)までの試験が終了しており、現在、最高用量(コホート3:  $5 \times 10^9$  細胞投与)の試験を実施中です。これまでに、投与された遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められておらず、安全に試験が進行しています。また、これまでの全ての症例において、投与した遺伝子導入細胞が試験期間(63日)を通して体内で検出されており、ピーク時には末梢血単核球の数%を占めていることがわかりました。また、最も長期観察可能であった症例では約11ヶ月の長期間に渡って体内に遺伝子導入細胞が生存するなど、有望な結果も確認されています。

当社では、本臨床研究から得られつつある遺伝子導入細胞の体内動態、MAGE-A4 TCR の安全性や免疫応答などの情報、及び当社で開発した新規ベクター (siTCR ベクター) を利用して、固形がん (食道がん等) を対象とした TCR 遺伝子治療の治験の準備を進めており、2013 年度に治験を開始する予定です。

尚、治療抵抗性の食道がん患者を対象とした臨床研究については、2009 年 9 月に採択された NEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) の基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発事業の一環として進められています。

### タカラバイオの遺伝子治療開発の進展

タカラバイオ株式会社 常務執行役員 細胞・遺伝子治療センター長 峰野 純一

1990 年に米国で初めて遺伝子治療臨床研究が実施されて、20 年以上が経過し、その間、世界で様々な技術開発や治療法の開発が行われてきました。近年、悪性黒色腫を対象とした TCR 遺伝子治療を始め、先天性黒内障や  $\beta$  サラセミアなど、多くの遺伝子治療において素晴らしい成果が報告されつつあります。

当社は 1995 年に米国インディアナ大学と共同で組換えフィブロネクチン (レトロネクチン®) によるレトロウイルスベクターを用いた高効率遺伝子導入法 (レトロネクチン法) を開発しました。以来、レトロネクチン法は、体外遺伝子治療における遺伝子導入法のスタンダードとして世界の遺伝子治療の進展に貢献しています。

また当社は、レトロネクチン法をコア技術として、ベクターの開発や遺伝子導入細胞調製方法の開発、さらにはそれらの GMP 製造 (医薬品の製造管理、品質管理基準に準拠した製造) 技術の開発を行い、2001 年にベクターセンター (ベクターの GMP 製造施設) を開設しました。

また、自らの遺伝子治療臨床プロジェクトとして、2008 年 10 月に、HSV-TK 遺伝子の自殺機能を利用した再発白血病を対象とした日本初の体外遺伝子治療の治験を開始しました。また、食道がんを対象とした TCR 遺伝子治療や HIV を対象とした MazF 遺伝子治療、さらに近年注目されているオンコリティックウイルス (腫瘍溶解性ウイルス) HF10 の臨床開発を、国内及び米国において実施しています。

当社は遺伝子治療の臨床開発で培った技術やノウハウを活かし、ベクターの GMP 製造受託サービス、GMP 品質試験サービスや英国 Vitrology 社との提携によるバイオ医薬品の安全性試験サービスなど、細胞医療・遺伝子治療分野において幅広く事業展開しています。さらに、自社プロジェクトの進展に伴う遺伝子治療用ベクターの製造能力の増強と、近年の遺伝子治療の臨床試験用ベクターの製造受託サービスの国内外のニーズに応えるため、新たに細胞・遺伝子治療用の研究・製造施設を新設します。

当社は、これまで培ったバイオテクノロジーの技術をベースに、近年花開きつつある遺伝子治療におけるパイオニアとして関連技術の開発と臨床プロジェクトを推し進めてきました。引き続き既存プロジェクトの上市を目指して臨床開発を推進しつつ、さらに新たなベクター開発と遺伝子治療関連新技術の開発を行い、遺伝子治療のトップカンパニーとして前進し続けます。

#### 当資料取り扱い上の注意点

資料中の当社の現在の計画、見通し、戦略、確信などのうち、歴史的事実でないものは、将来の業績に関する見通しであり、これらは現時点において入手可能な情報から得られた当社経営陣の判断に基づくものですが、重大なリスクや不確実性を含んでいる情報から得られた多くの仮定および考えに基づきなされたものであります。実際の業績は、さまざまな要素によりこれら予測とは大きく異なる結果となり得ることをご承知おきください。実際の業績に影響を与える要素には、経済情勢、特に消費動向、為替レートの変動、法律・行政制度の変化、競合会社の価格・製品戦略による圧力、当社の既存製品および新製品の販売力の低下、生産中断、当社の知的所有権に対する侵害、急速な技術革新、重大な訴訟における不利な判決等がありますが、業績に影響を与える要素はこれらに限定されるものではありません。

この件に関するお問い合わせ先  
タカラバイオ株式会社  
事業開発部  
Tel 077-543-7212