

第14回 がん新薬開発合同シンポジウム
in vivo 遺伝子治療
2024年12月13日

再生医療・遺伝子治療の社会実装に向けた 基盤技術開発

岡田 尚巳

OKADA Takashi, MD, PhD, DipWSET

東京大学 医科学研究所

遺伝子治療用製品の開発機運



Dr. A.Fischer



Dr. T.Friedmann



Dr. R.M.Blaese

2012 年に欧州で初めて承認
日米欧で23品目、日本では9品目が承認(2024)

AAVベクターが臨床開発の主流
日米欧で8品目、国内では2品目が承認(2024)
16品目の第三相臨床試験が実施中(2024)

1995
米国NIH
アドホック委員会
加熱ムードに警鐘

1999 Gelsinger事件 (アデノウイルス)
2000 X-SCID 有効性
2002-2003 X-SCID WAS
白血病発症 (レトロウイルス)

Points to consider

1972
遺伝子治療の概念
(ウイルスベクター)

1980
重症サラセミア
遺伝子治療の試み

1989
遺伝子マーキング
(レトロウイルス)

1990
ADA欠損症
遺伝子治療
(HSC/RV)

1998
hES

2006
miPS
2007
hiPS

2024 カナダ承認
血友病B (AAV-Spark100)

2023 日本承認
2017 US, 2018 EU承認
先天性黒内障(AAV2)

2022 EMA, 2023FDA承認
血友病A (AAV5)

2021 US, 2021 日本承認
B細胞腫瘍、リンパ腫
(CD19 CAR-T/LV)

2019 US, 2020 日本承認
SMA(AAV9)

2019 日本承認
(plasmid HGF)

2017 US承認
DLBCL
(CD19標的CAR-T/RV)

2017 US, 2019 日本承認
B細胞腫瘍
(CD19 CAR-T/LV)

2015 US承認
腫瘍溶解性ウイルス
(悪性黒色腫 HSV-1)

2012 オランダ承認
欧米初の遺伝子治療薬
(LPL欠損症 AAV1)

2023 US承認
SCD (CRISPR-BCL11A/LV)

2023 US承認
DMD (AAVrh74)

2022 日本承認, 2021 US
多発性骨髄腫
(BCMA CAR-T/LV)

2021, EU
ALD (HSC/LV)
2021 MDS合併

2021, 日本承認
(腫瘍溶解性HSV)

2019 US, 日本承認
(CD19 CAR-T/RV)

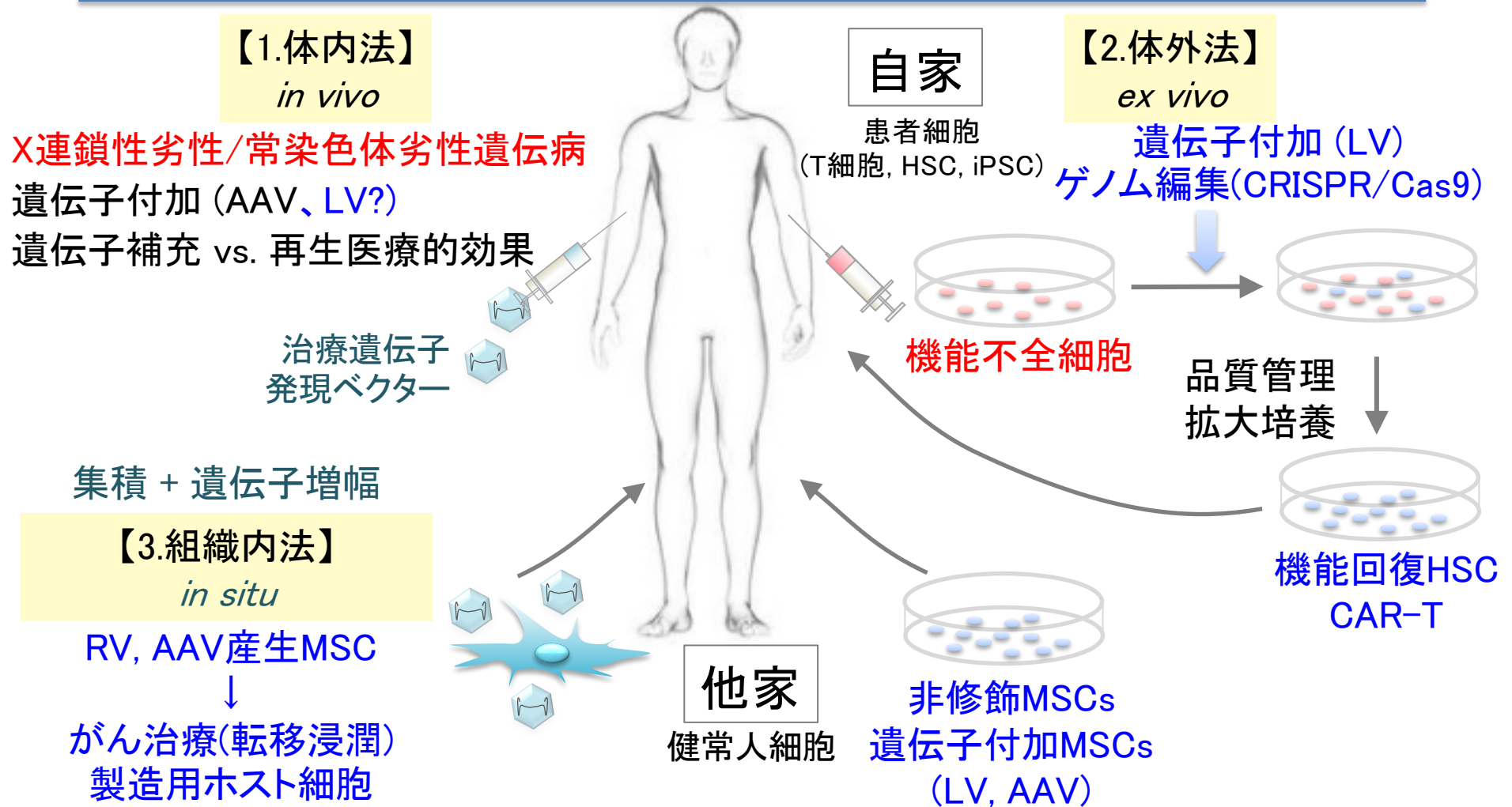
2019 EU, 2022 US承認
サラセミア (HSC/LV)
↓
鎌状赤血球貧血(治験中)
2021 白血病(AML)合併
(疾患特有の事情)

2016 UK承認
ADA欠損症 (HSC/RV)
2020 白血病(ALL)発症→LV開発中

本日の話題提供

- **がんや難治性遺伝性疾患に対する遺伝子治療
(期待と課題)**
- **遺伝子治療用製品のマダリティー選択と開発動向
(安全性対策)**
- **製造・品質管理の課題と今後の展開
(科学的技術基盤、人材育成)**

遺伝子治療と再生医療の融合



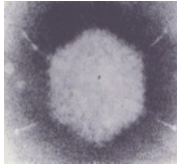
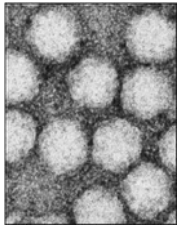
体内法の課題

- 反復投与プロトコルが未確立
- 全身大量投与に伴う副作用
- 生殖細胞系列のゲノム編集(多様性喪失)

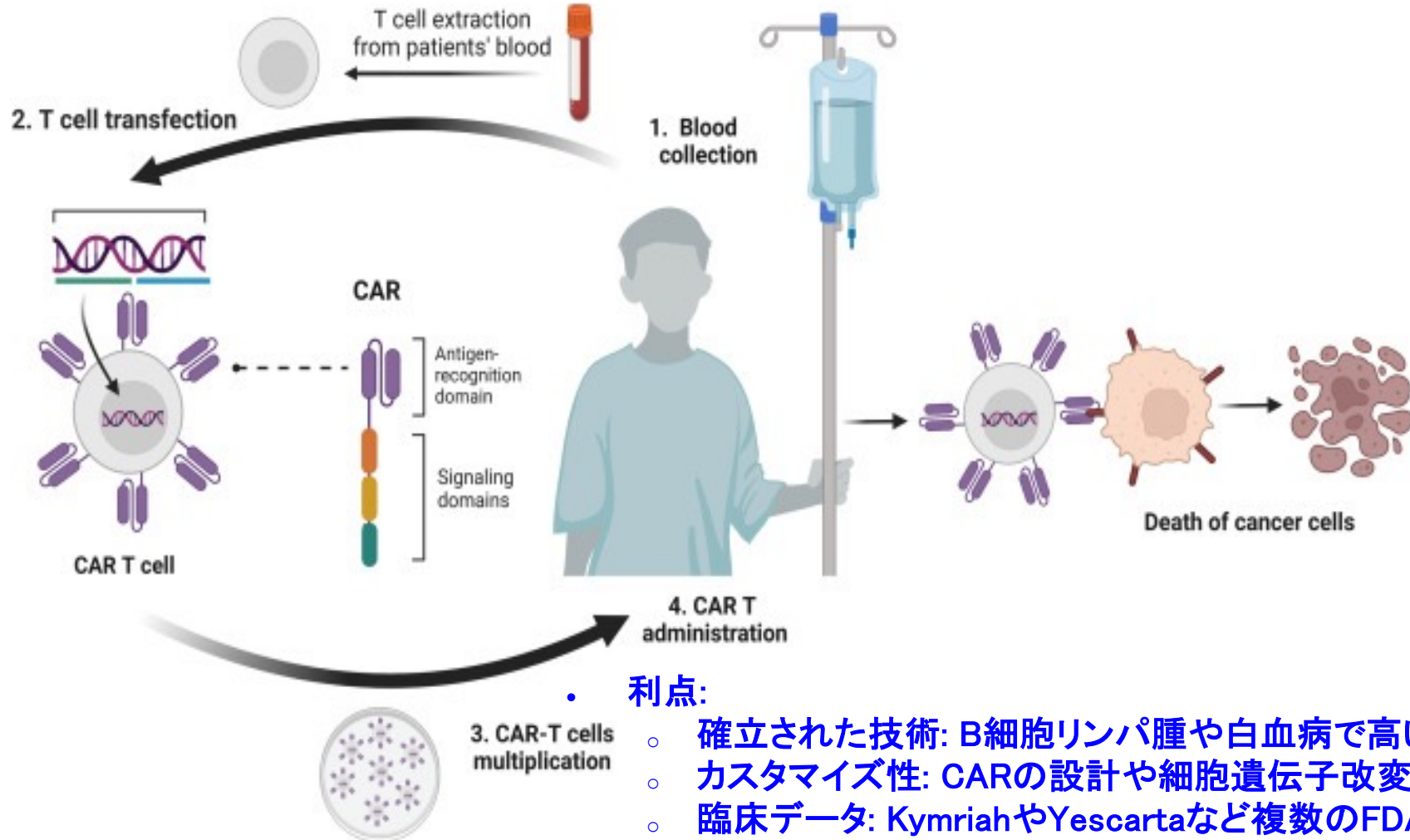
体外法の課題

- RV, LVに伴う課題(導入効率、白血病発症のリスク)
- ゲノム編集に伴う課題
(Cas9の免疫原性、p53機能不全、off-target)

遺伝子治療に用いられる主なベクターの特徴

ベクター	長所	短所	対象(標的)
レトロウイルス (RV)	染色体に組み込まれる →長期発現が可能	発癌性 非分裂細胞に導入不可	造血幹細胞
レンチウイルス (LV)	染色体に組み込まれる 非分裂細胞にも導入	発癌性 大量生産が困難	造血幹細胞 脳 (<i>in vivo</i>)
 アデノウイルス	高発現 非分裂細胞に導入	短期発現 免疫原性 細胞傷害性	がん
 ヘルペスウイルス (HSV-1)	大きな遺伝子を搭載可能 非分裂細胞に導入	大量生産が困難 免疫原性	疼痛、がん
アデノ随伴 ウイルス(AAV)	病原性・細胞傷害性なし 非分裂細胞に導入	免疫原性 大量生産が困難 挿入遺伝子サイズの制限	神経筋疾患 網膜疾患
非ウイルス性		DDSが必要	慢性動脈閉塞症 ワクチン

Ex vivo CAR-T Therapy



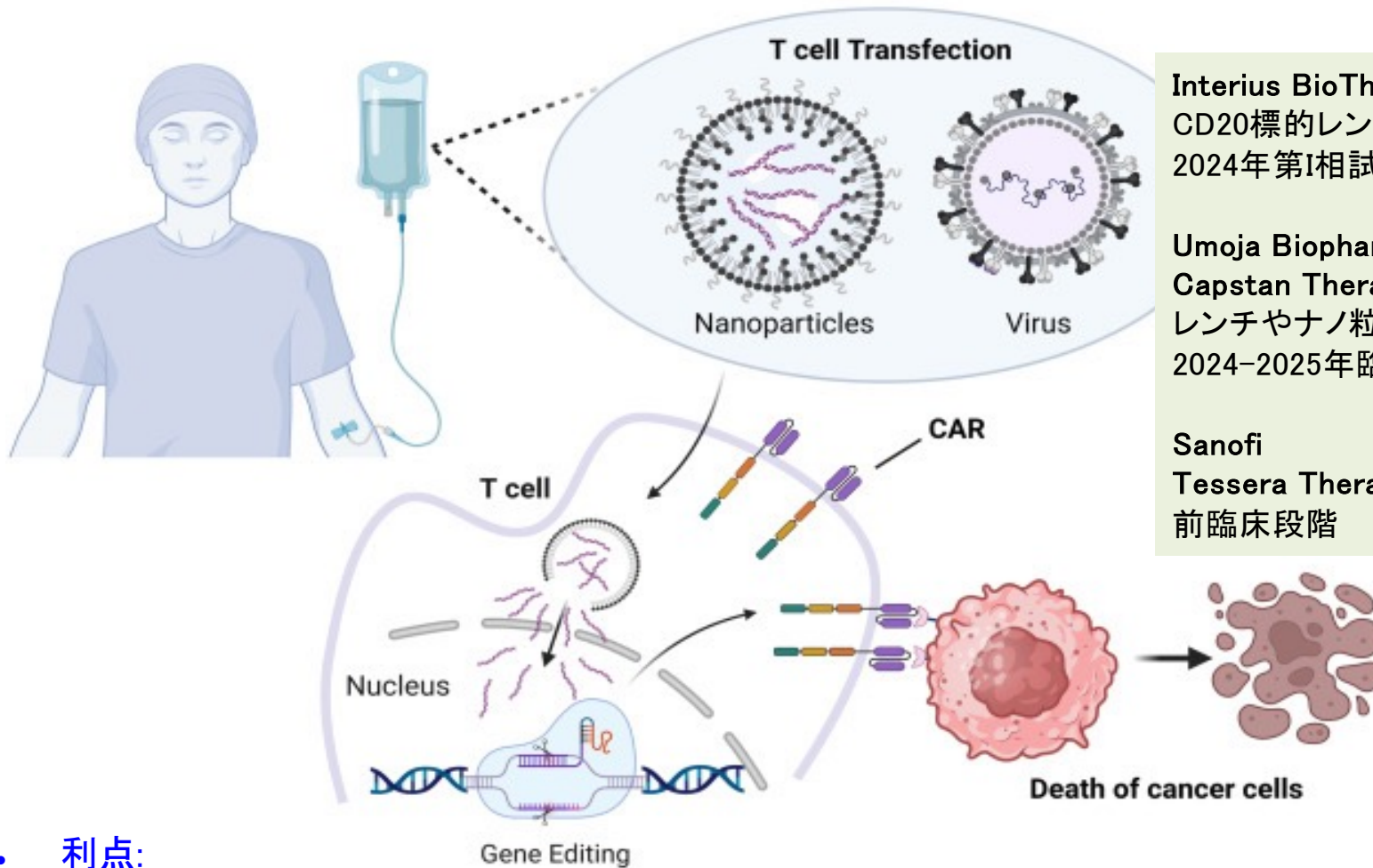
- **利点:**

- 確立された技術: B細胞リンパ腫や白血病で高い有効性
- カスタマイズ性: CARの設計や細胞遺伝子改変
- 臨床データ: KymriahやYescartaなど複数のFDA承認

- **欠点:**

- 製造の複雑性: 細胞採取、改変、投与を専門施設で実施
- 高コスト: 生産と物流が非常に高額
- 時間的課題: 製造に数週間、治療の遅れが発生

In vivo CAR-T Therapy



Interius BioTherapeutics:
CD20標的レンチ
2024年第I相試験開始

Umoja Biopharma
Capstan Therapeutics:
レンチやナノ粒子
2024-2025年臨床試験

Sanofi
Tessera Therapeutics:
前臨床段階

• 利点:

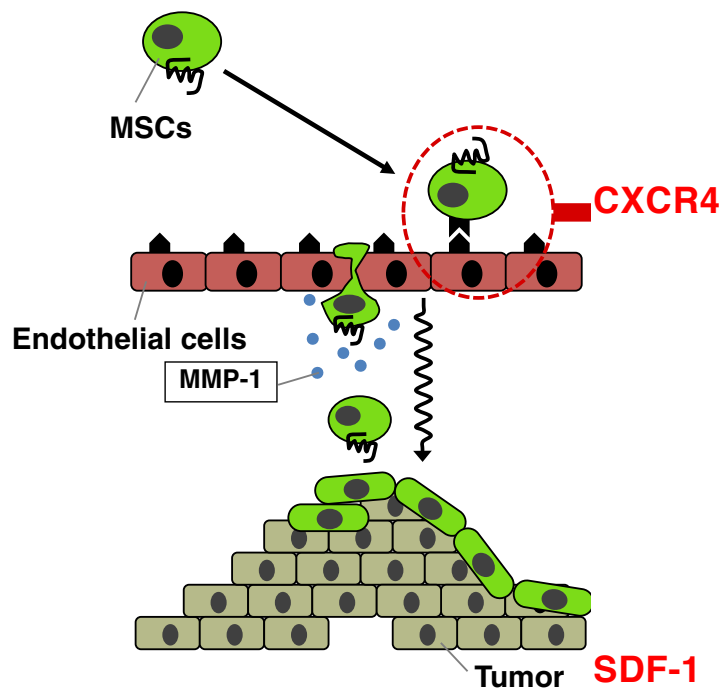
- 簡略化プロセス: 遺伝子編集ツールを患者体内に直接送達
- スケーラビリティ: コスト削減、より多くの患者への治療提供
- 幅広い適用可能性: 固形がんや非がん性疾患

• 欠点:

- 技術的成熟度: 前臨床または初期の臨床試験、安全性と有効性?
- 標的化: 免疫細胞への送達精度やオフターゲット効果
- 規制: 新規技術、承認に向けた手続きが複雑

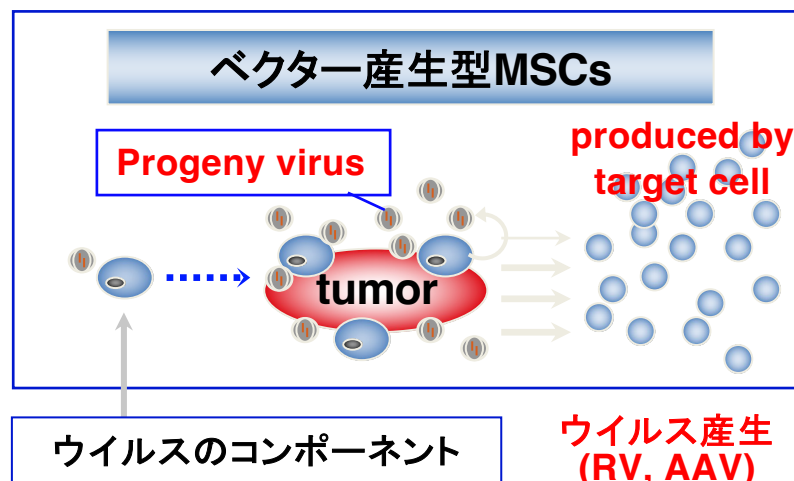
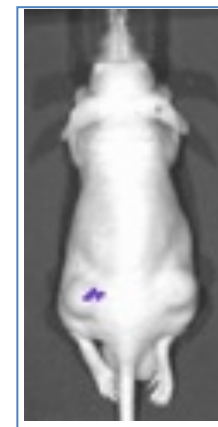
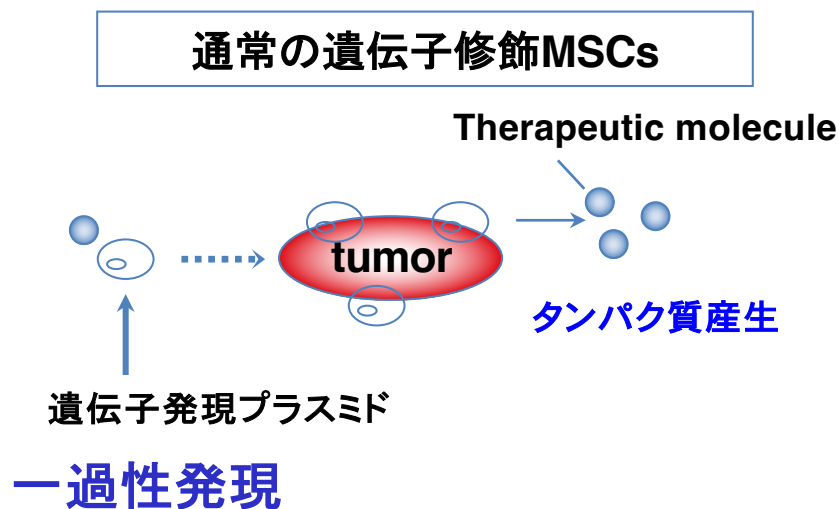
ベクター産生細胞による遺伝子の集積と増幅

1st 腫瘍への集積



Uchibori *et al.*, Int J Hematol, 2014

2nd 治療遺伝子の増幅

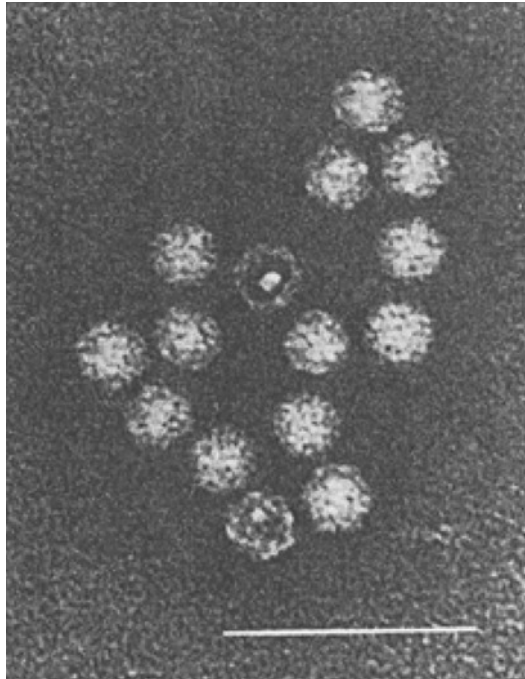


病巣に局限した発現増強

Okada *et al.*, Front Biosci 1887-91, 2008
Uchibori *et al.*, J. Gene Medicine, 373-81, 2009
Okada *et al.*, Pat 5283219 (特許成立)

Discovery of adeno-associated virus (AAV)

1965年 アデノウイルス標本の電顕解析で新規のウイルス様粒子として発見 (AAV1)
パルボウイルス科、デPENDウイルス属、ssDNAのゲノム、アデノウイルスがヘルパー



Adenovirus-Associated Defective
Virus Particles

Science 149: 754-6, 1965

AAVベクター血清型と臨床応用

主な標的組織		対象疾患、応用
1	骨格筋,神経	LGMD, BMD, ポンペ病, LPL欠損, PPCA欠損
2	神経	LGMD, レーバー先天黒内障, DMD, AD, パーキンソン病, AADC欠損, 血友病B, CF
5	骨格筋,肝	血友病A, 血友病B
6	骨格筋,神経	LPL欠損, Sanfillipo症候群, HSPC, CD4/8
8	骨格筋,肝,脳	LGMD, 血友病B, ポンペ病, Crigler Najar症候群
9	骨格筋,肝,脳,心筋	ポンペ病, Sanfillipo症候群, SMA, DMD

1966-7 AAV2~4 の発見、キャプシド、ゲノム、疫学の検討(ヒトにへの病原性なし)

1985 AAV5の発見

1989 AAV2ベクターの開発(Samulski)

2002- AAV7-9ほか多数の血清型が応用 (100以上)

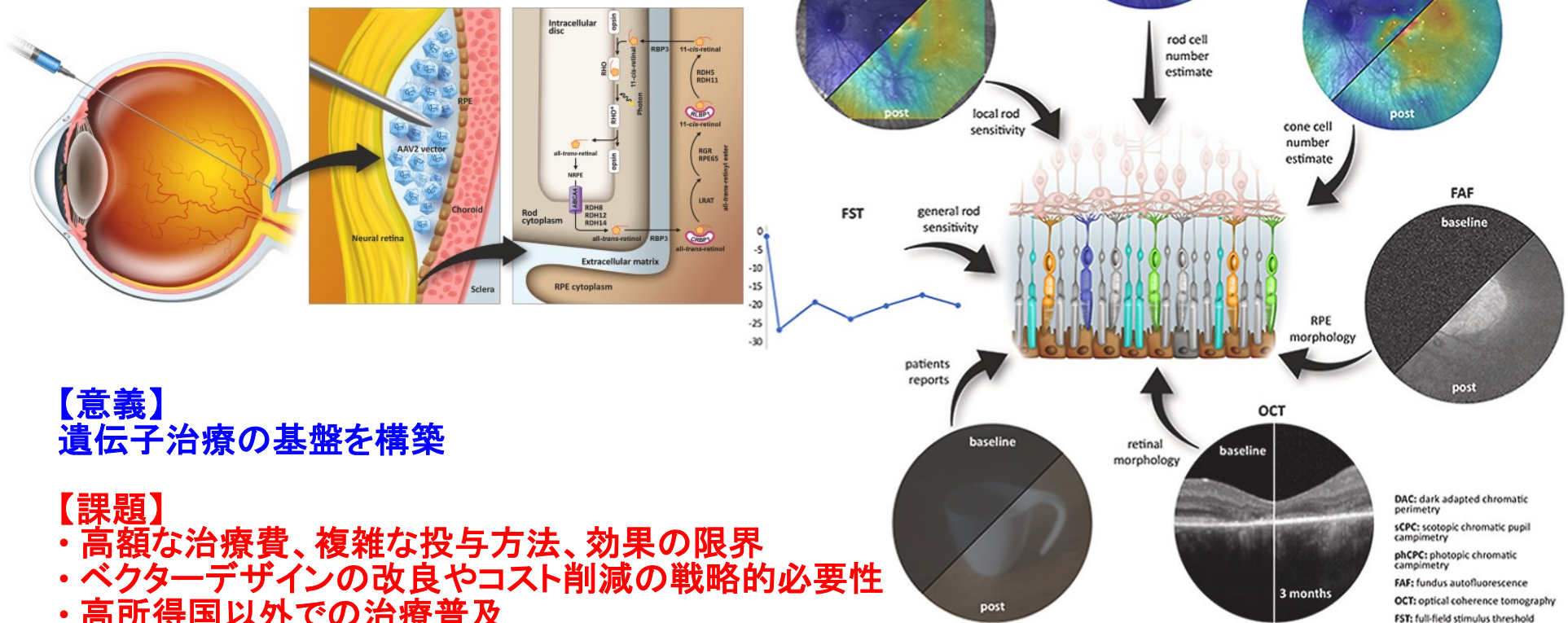
Hereditary retinal dystrophy (Biallelic RPE65 mutations)

Luxturna (voretigene neparvovec)

AAV2-RPE65

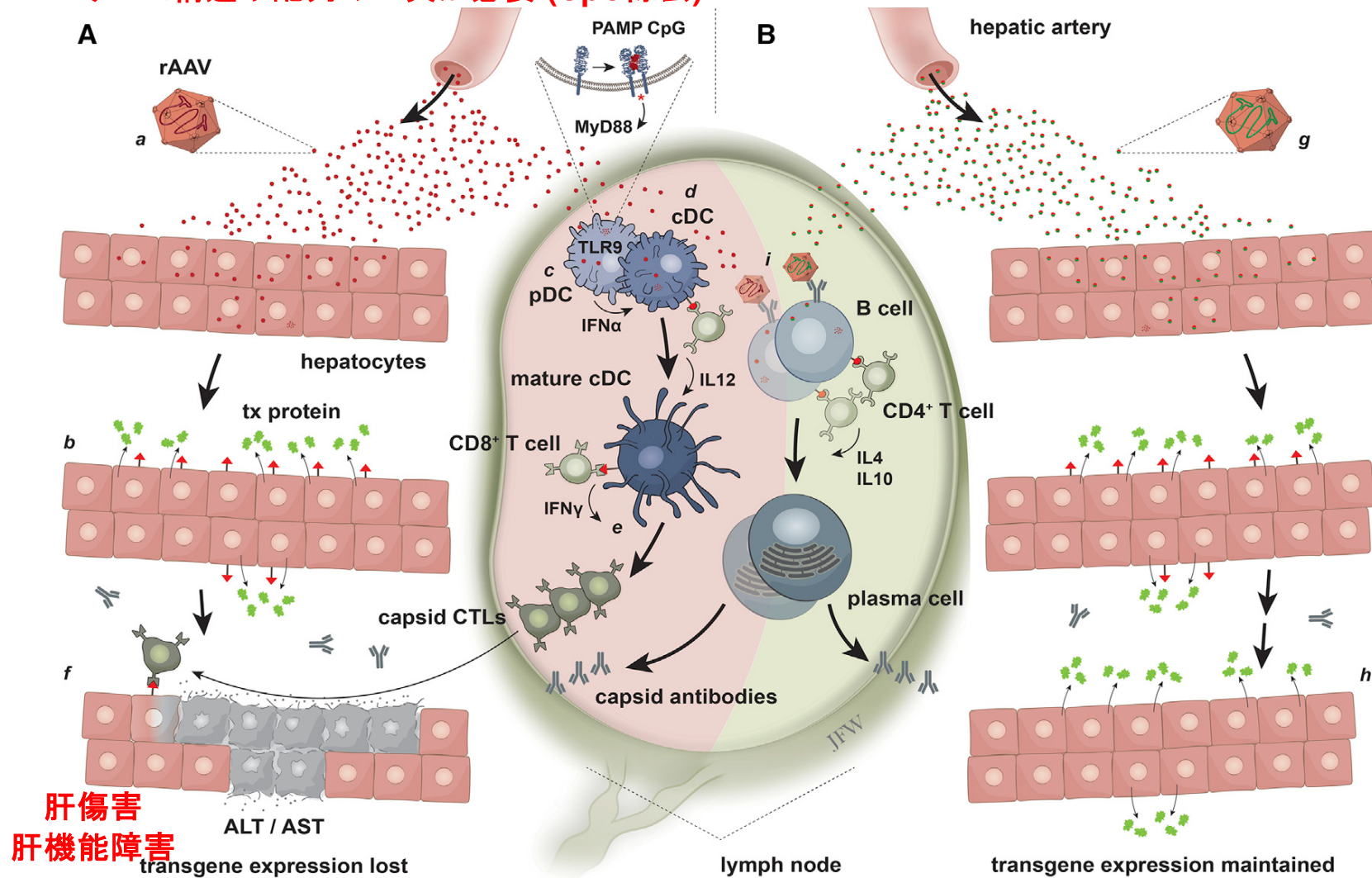
Spark Therapeutics / Novartis

Approved in US 2017, EU 2018, JPN 2023

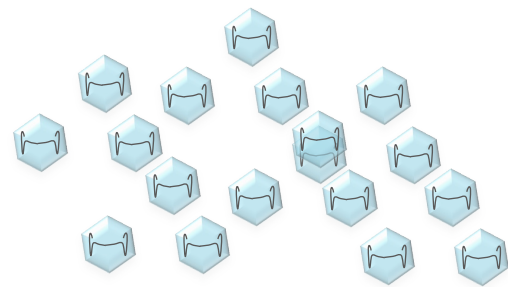


Vector Genome PAMP (pathogen-associated molecular patterns) CpG Content Determines the Fate of rAAV-Transduced Hepatocytes

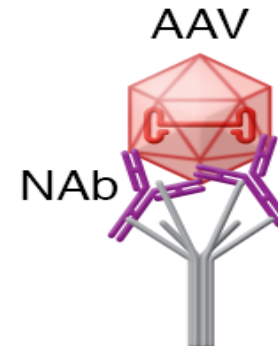
unmethylated CpG motifsによる自然免疫系の活性化
→ ゲノム構造や配列の工夫が必要 (CpG除去)



Thrombotic Microangiopathy (TMA)



AAVベクターの大量投与



抗原抗体
複合体
↓
補体の活性化
↓
細胞傷害
↓
血栓

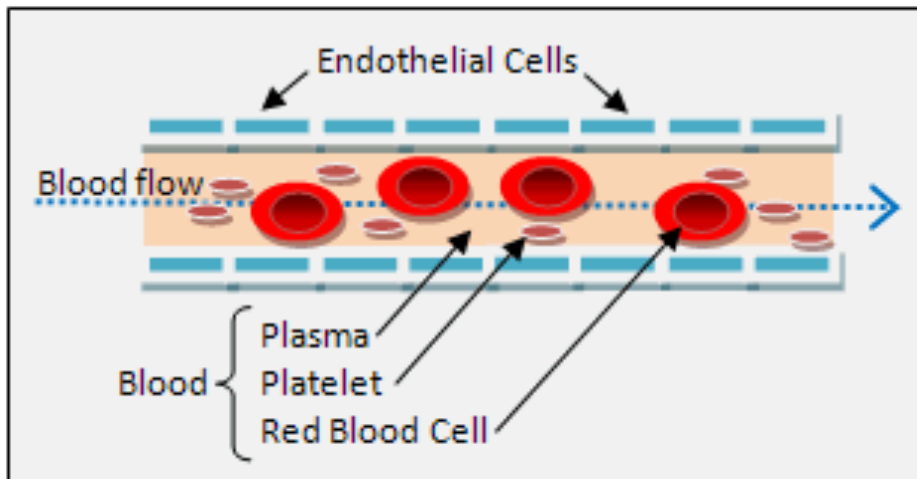


Figure 1: Diagram of a healthy capillary

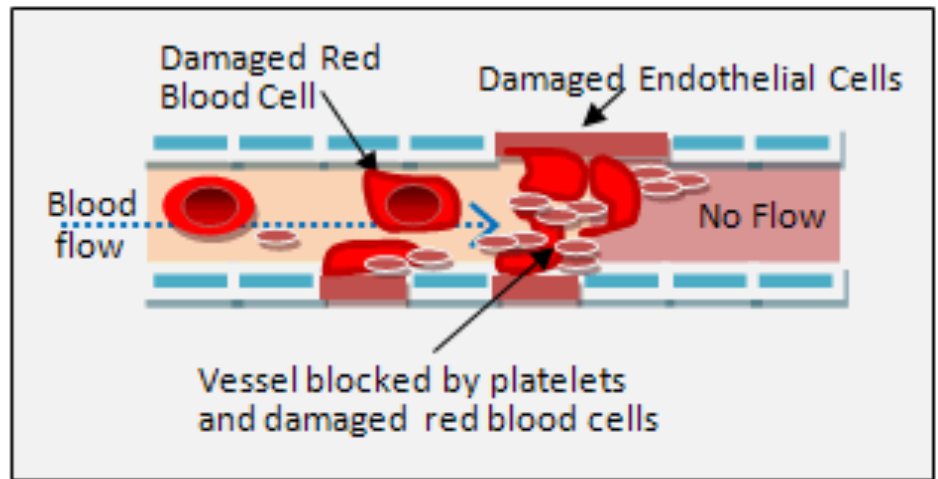
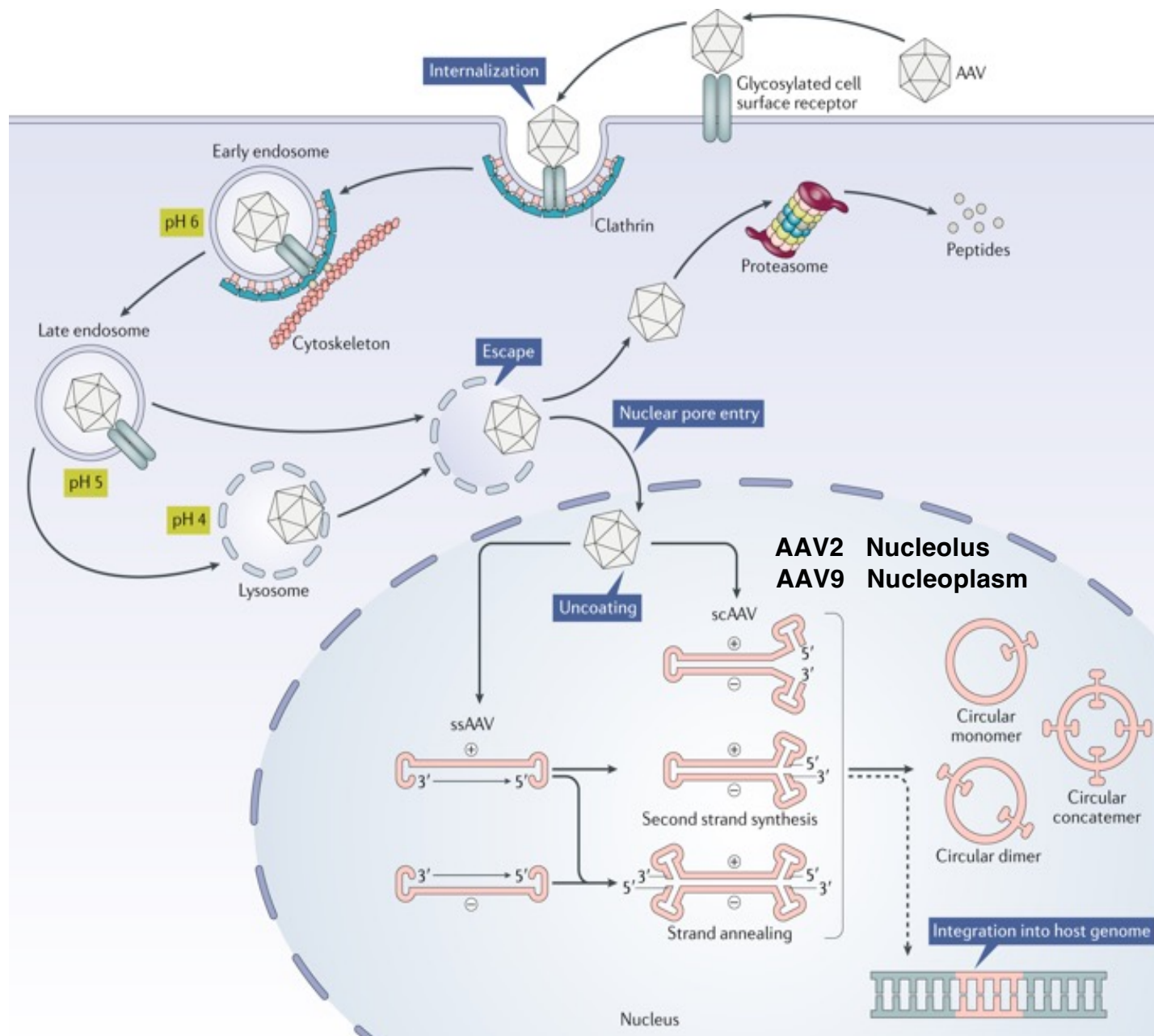


Figure 2: Diagram of a capillary damaged by TMA



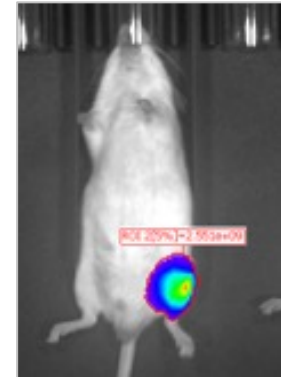
【Integration】
 マウス *Rian* (核蓄積lncRNA)
 ヒト *MEG8*

↓
 遺伝子発現の調節不全

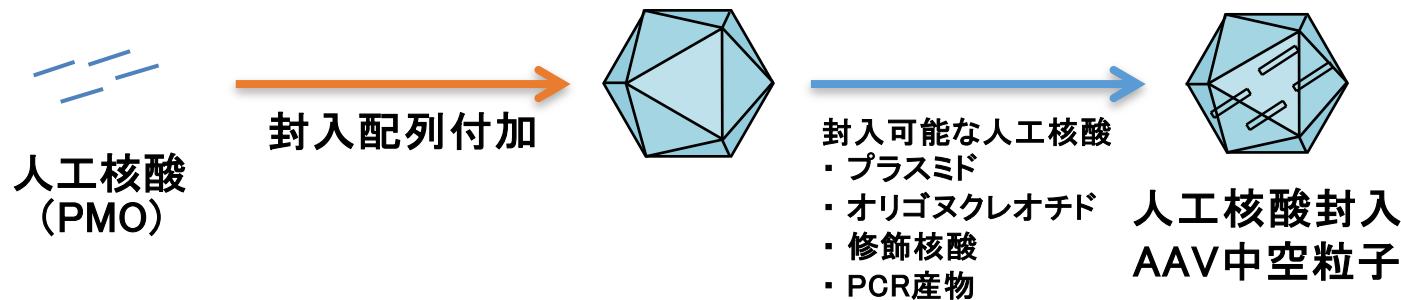
↓
 腫瘍形成

AAV中空粒子を活用したリスク低減化非ウイルス性DDS

1. 中空粒子の製造とDDSへの応用(特許6007463)

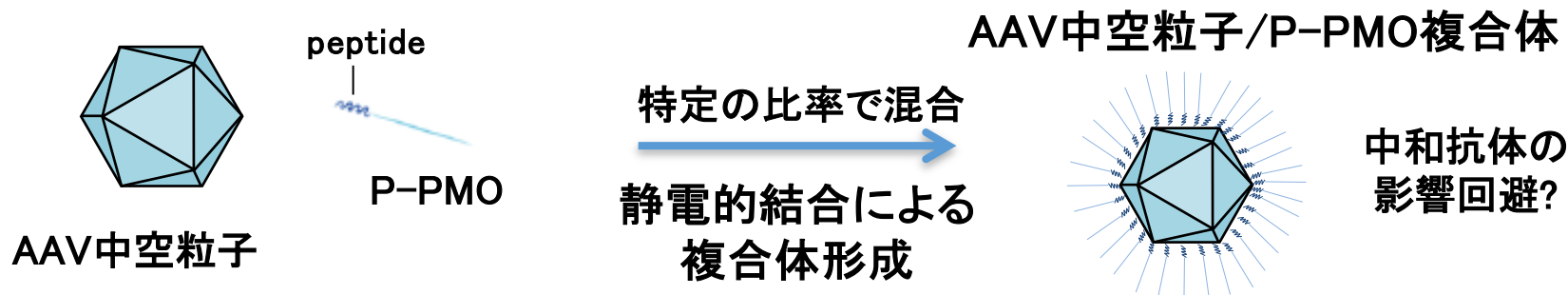


2. 封入法(PCT/JP2018/002687、PCT/JP2020/025961)



ITRに伴う挿入リスク↓
大腸菌MCB/WCB不要
カルタヘナ対応不要

3. 複合体法(特願2019-014738)



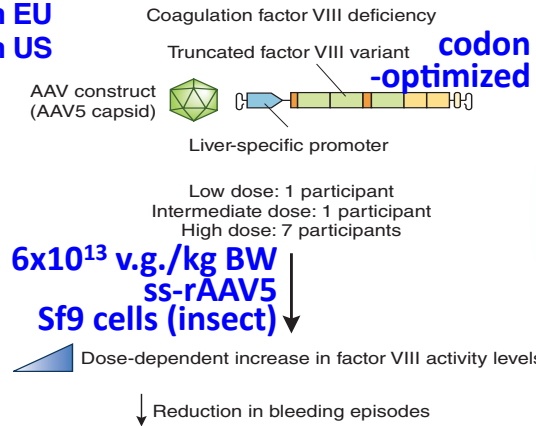
本日の話題提供

- がんや難治性遺伝性疾患に対する遺伝子治療
(期待と課題)
- 遺伝子治療用製品のモダリティー選択と開発動向
(安全性対策)
- 製造・品質管理の課題と今後の展開
(科学的技術基盤、人材育成)

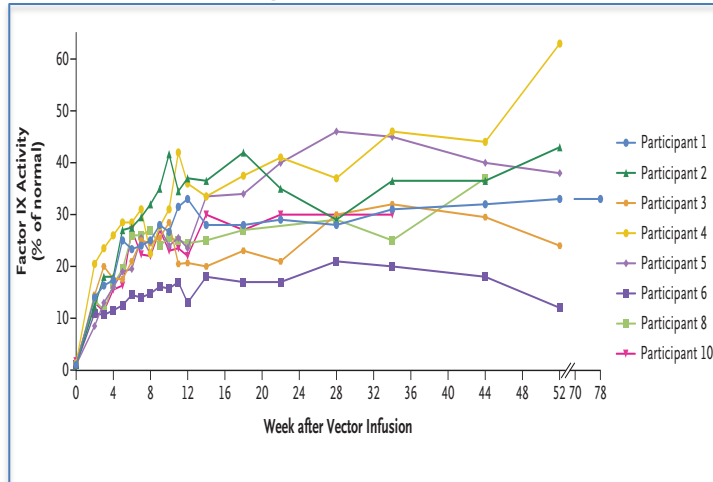
AAV-mediated gene therapy for hemophilia

Roctavian
(valoctocogene roxaparvovec)
2022 Approved in EU
2023 Approved in US

Hemophilia A

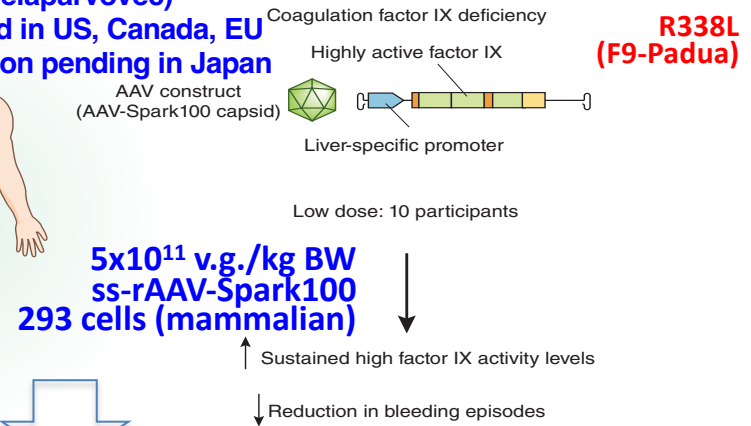


Pickar *et al.*, Nat. Med., p121-122, 2018

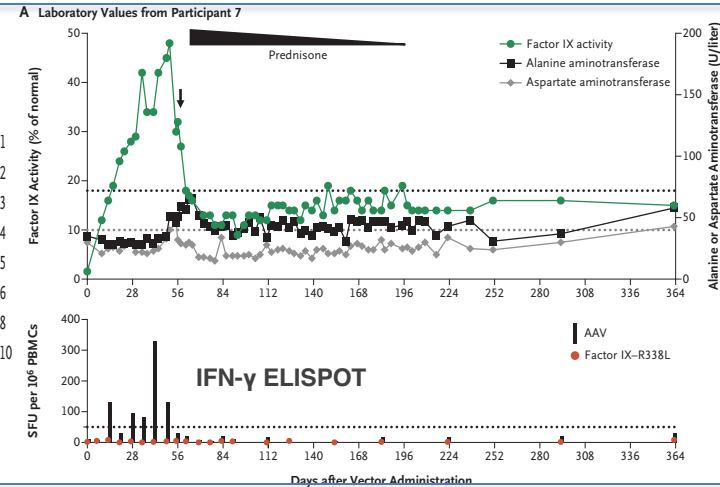


Beqvez (US)/Durveqtix (EU)
(fidanacogene elaparvovec)
2024 Approved in US, Canada, EU
2024 Application pending in Japan

Hemophilia B



George, *et al.*, Nat. Med., p2215-2227, 2017



神経疾患の遺伝子治療（SMAのモダリティ間競争）

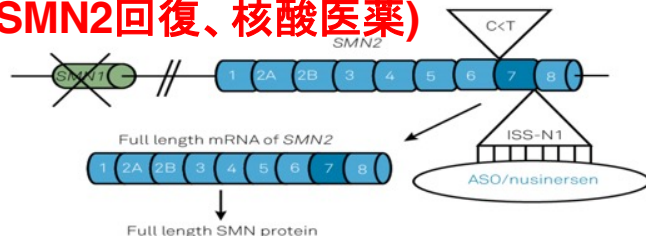
脊髄性筋萎縮症: Spinal Muscular Atrophy (SMA)

- ・ 脊髄前角細胞の変性による神経原性萎縮症
- ・ 進行性の体幹、四肢の筋力低下及び筋萎縮
- ・ 第5染色体（5q13.2）上の運動神経細胞生存遺伝子（*SMN*）異常
- ・ I、II型SMAではSMN遺伝子欠損が9割以上であり、遺伝子診断可能
- ・ 人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9ヶ月
- ・ *SMN2*mRNA前駆体を標的とした**スピンドラザ**（antisense-oligo）
- ・ 1、2、4、9週、その後4ヶ月毎に髄液内投与

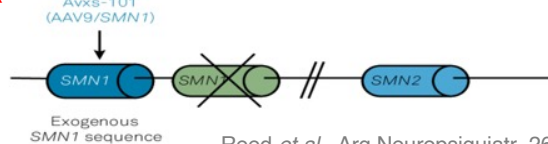
型	病名	発症年齢	運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann病 急性乳児型 SMA	0～6ヶ月	坐位未獲得	常劣
II	Dubowitz病 慢性乳児型 SMA	～1歳6ヶ月	立位未獲得	常劣
III	Kugelberg-Welander病 若年性 SMA	1歳6ヶ月～ 20歳	立位、歩行	常劣 まれに 常優
IV	成人型 SMA	20歳以上	正常運動	孤発

小野寺雅史 国立成育医療研究センター
遺伝子細胞治療推進センター 設立シンポジウム 2019

Spinraza (SMN2回復、核酸医薬)



Zolgensma (SMN1発現rAAV9、 1.1×10^{14} v.g./kg BW)



Reed et al., Arq Neuropsychiatr, 265-272, 2018

ゾルゲンスマとスピンドラザの比較

製品名 (社名)	ゾルゲンスマ (ノバルティスファーマ)	スピンドラザ (バイオジェン・ジャパン)
一般名	オナセムノゲン アベパルボベク	ヌシネルセンナトリウム
作用機序	遺伝子治療薬 SMN遺伝子を補充し、SMNタンパク質を発現させる	アンチセンス核酸医薬 SMN遺伝子がSMNタンパク質を産生する過程に作用し、正常なSMNタンパク質を産生させる
投与対象年齢	2歳未満	制限なし
投与頻度 投与形態	1回（再投与は行わない） 静脈内投与	4カ月に1回（乳児型・維持期） 髄腔内投与
薬価	1億6707万7222円	949万3024円
市場規模予測	年間42億円 (投与患者数は年間25人)	年間119億円 (投与患者数は年間414人)

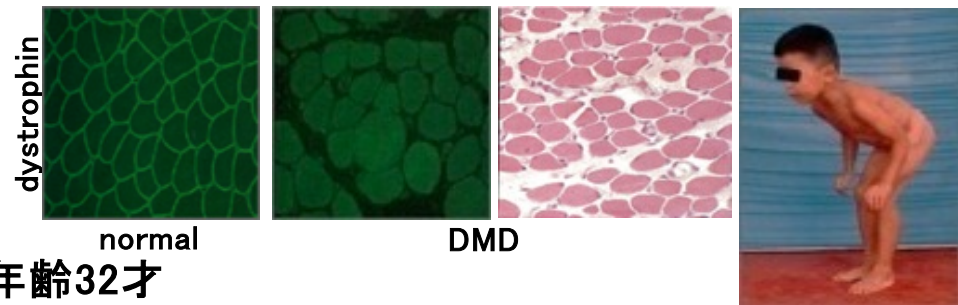
※スピンドラザの市場規模予測は乳児型とそれ以外の合計

それぞれの薬剤の薬価収載を審議した中医協総会の資料をもとに作成
AnswersNews> ニュース解説> 初の「億超え新薬」ゾルゲンスマの薬価はどう決まったか

2021.6 Evrysdi™ (risdiplam) 国内承認
SMN2スプライシングを修飾する経口低分子薬

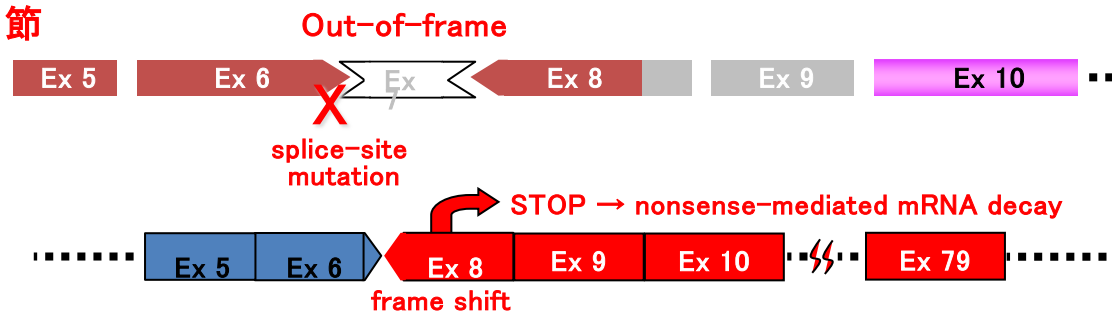
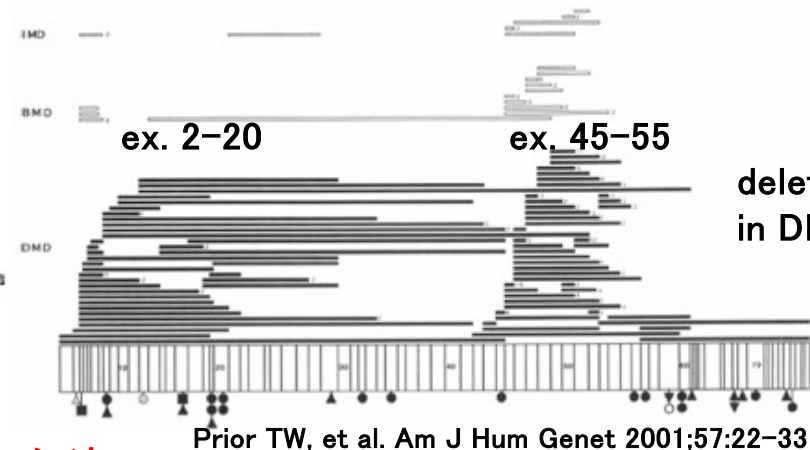
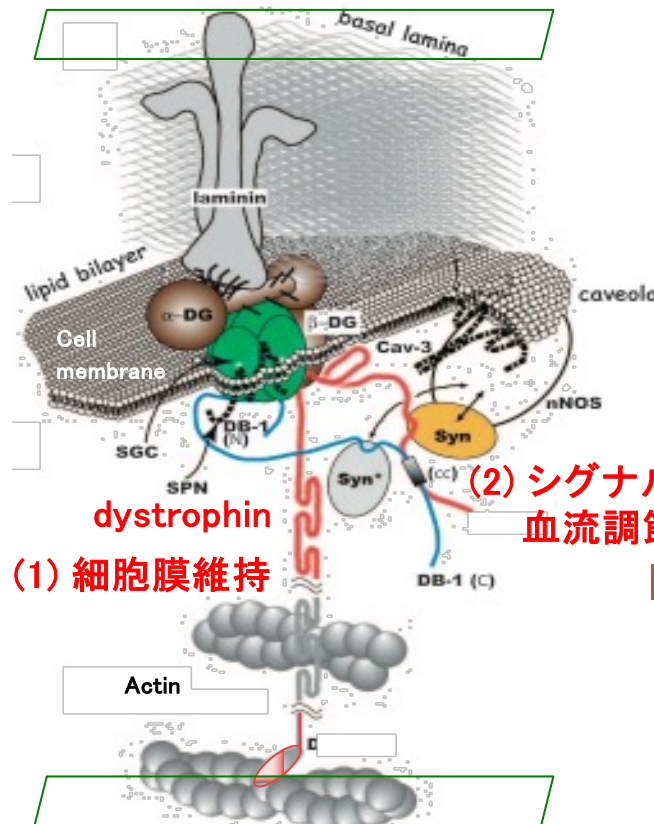
Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)

DMD 遺伝子の異常(欠失)+修飾因子
 1/3500 新生男児, X連鎖潜性 (Xp21)
筋線維の変性・壊死・再生を反復
 筋萎縮と筋力低下→心肺機能障害



(Nonaka I, in Muscle Pathology, 1999)

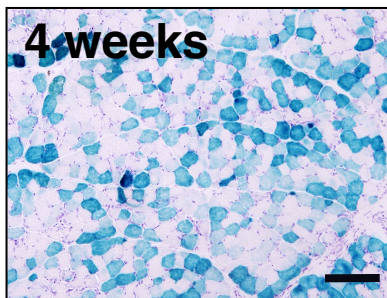
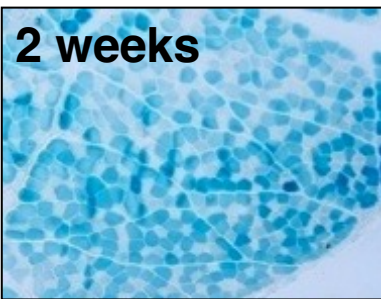
1/3は孤発(XR)、指定難病、死亡時平均年齢32才
 3-5歳 歩行障害、10歳代前半 車椅子、20歳 呼吸・心不全
 母親(保因者): 心筋症、妊娠や介護負担により増悪



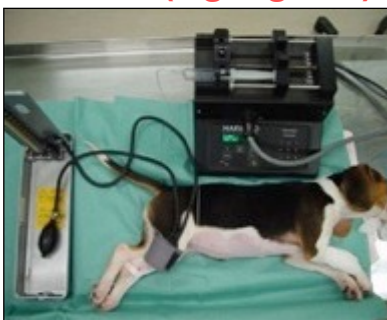
AAVベクターによる骨格筋遺伝子導入と免疫応答

イヌでの発現は一過性

rAAV8-LacZ

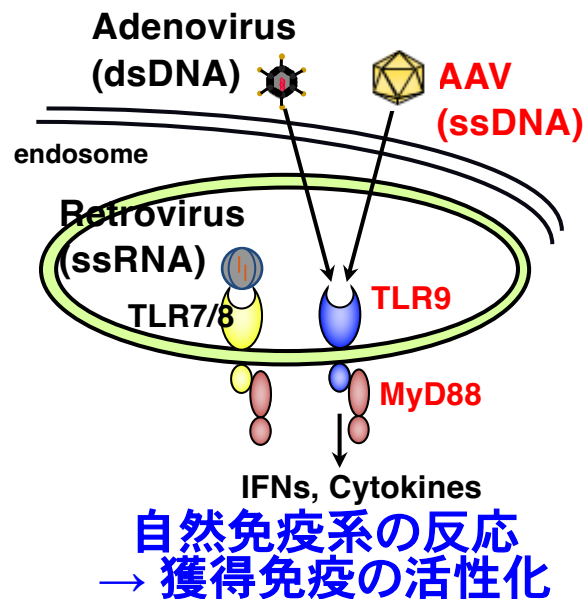
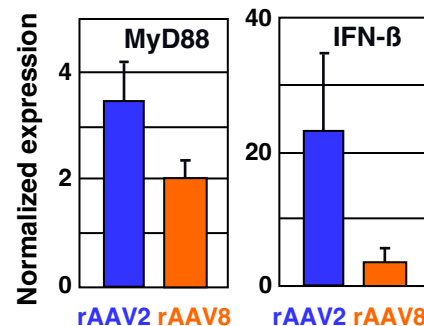
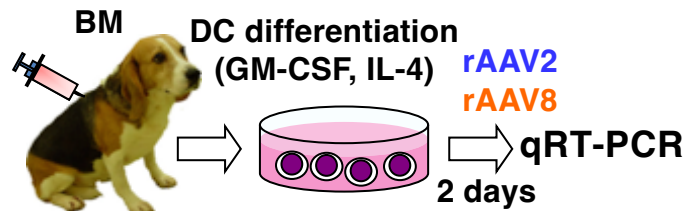


ビーグル犬, ECR,
静脈灌流法(大量投与)
 1×10^{14} (v.g./kg BW)



イヌでの機能評価が困難

自然免疫(急性期の反応)



Ohshima S, Okada T, et al., Mol. Ther. (2009)

→ 獲得免疫(慢性期、抗原特異的)
カプシドおよび治療タンパク質

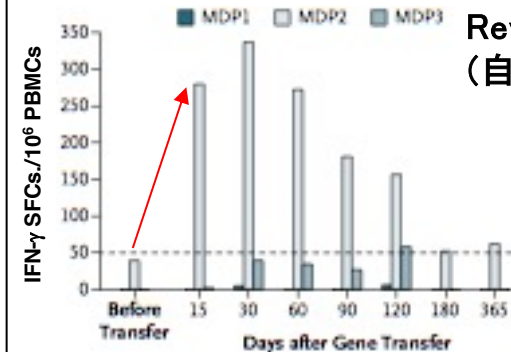
Dystrophin Immunity in Duchenne's
Muscular Dystrophy
Jerry R. Mendell et al., NEJM, 363; 2010

6 boys of DMD
AAV2.5-CMV-miniDys

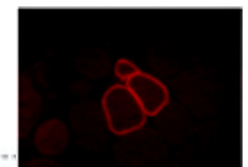
Vector Dose	Patient	Age	Exon Deletion	MiniDys Expression	Revertant Fiber
Low	1	8	45	N.D.	Present
	2	9	50	N.D.	Present
	3	9	46-50	a few	Present
High	4	5	49-54	N.D.	Present
	5	11	3-17	N.D.	Low
	6	9	46-52	a few	Present

ジストロフィンに対するT細胞応答

Patient 2



Revertant Fibers
(自然にスキップ)



↓
発現の減弱
臓器障害のリスク

AAVベクターを用いたDuchenne型筋ジストロフィーの治験

serotype	Transgene	Promoter	Phase	Company	Dose, route	Clinical trials ID	Annotation
AAV2.5	Mini-Dys	CMV	I	Asklepios Biopharmaceutical, Nationwide Children's Hospital	2 cohorts 2x10 ¹⁰ vg/kg, 1x10 ¹¹ vg/kg	NCT00428935	
AAV9	Mini-Dys	human muscle specific	Ib	Pfizer, PF-06939926	2 cohorts 1-3x10 ¹⁴ vg/kg, i.v. 治験中止 心筋障害	NCT03362502	腎障害 ↓
			III			NCT04281485	(C5阻害剤)
AAVrh74	μDys	MHCK7	I/II	Sarepta, Nationwide Children's Hospital	2x10 ¹⁴ vg/kg, i.v.	FDA approved (ELEVIDYS)	Stable dose of corticosteroids throughout trial
AAVrh74	GALGT2	MCK	I/IIa	Nationwide Children's Hospital	2 cohorts : 2.5x10 ¹³ vg/kg/leg, 5x10 ¹³ vg/kg/leg, intravascular limb infusion	NCT03333590	血小板減少 ↓
AAV9	μDys	CK8	I/II	Solid Biosci., SGT-001	2x10 ¹⁴ vg/kg, i.v.	NCT03368742	clinical protocol manufacturing (EP/F) changed (C5/C1阻害剤)
AAV8	μDys		I/II/III	Genethon	> 1.0x10 ¹³ /kg, i.v.	EudraCT: 2020-002093-27	
AAV9	U7-snRNA (ACCA)		I/IIa	Audentes Therapeutics, Nationwide Children's Hospital	Cohort 1, minimal effective dose, peripheral limb vein inj.	NCT04240314	
AAV3b	U7-snRNA-E53		I/II	Genethon, Institute of Myology		NCT01385917	AAV-mediated Exon53 skipping

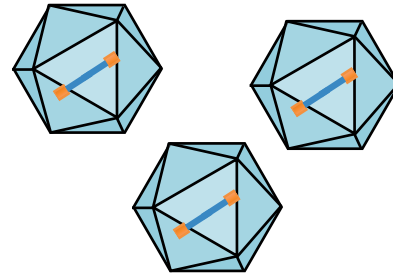
【全身大量投与に伴う副作用が課題、ステロイドによるリスク回避は効果不十分】

補体制御(抗C5抗体エクリズマブ、C1阻害剤)、ステロイドや免疫抑制剤を併用

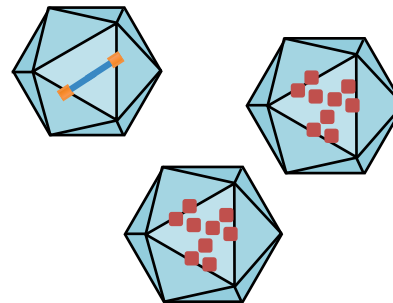
CMC、中和抗体対策(IgG分解)、自然/細胞性免疫の制御、治療タンパク質の免疫寛容 → 投与量低減

Increase in empty particles due to changes in manufacturing process

**Early development
(Small-scale, Ultracentrifugation)**



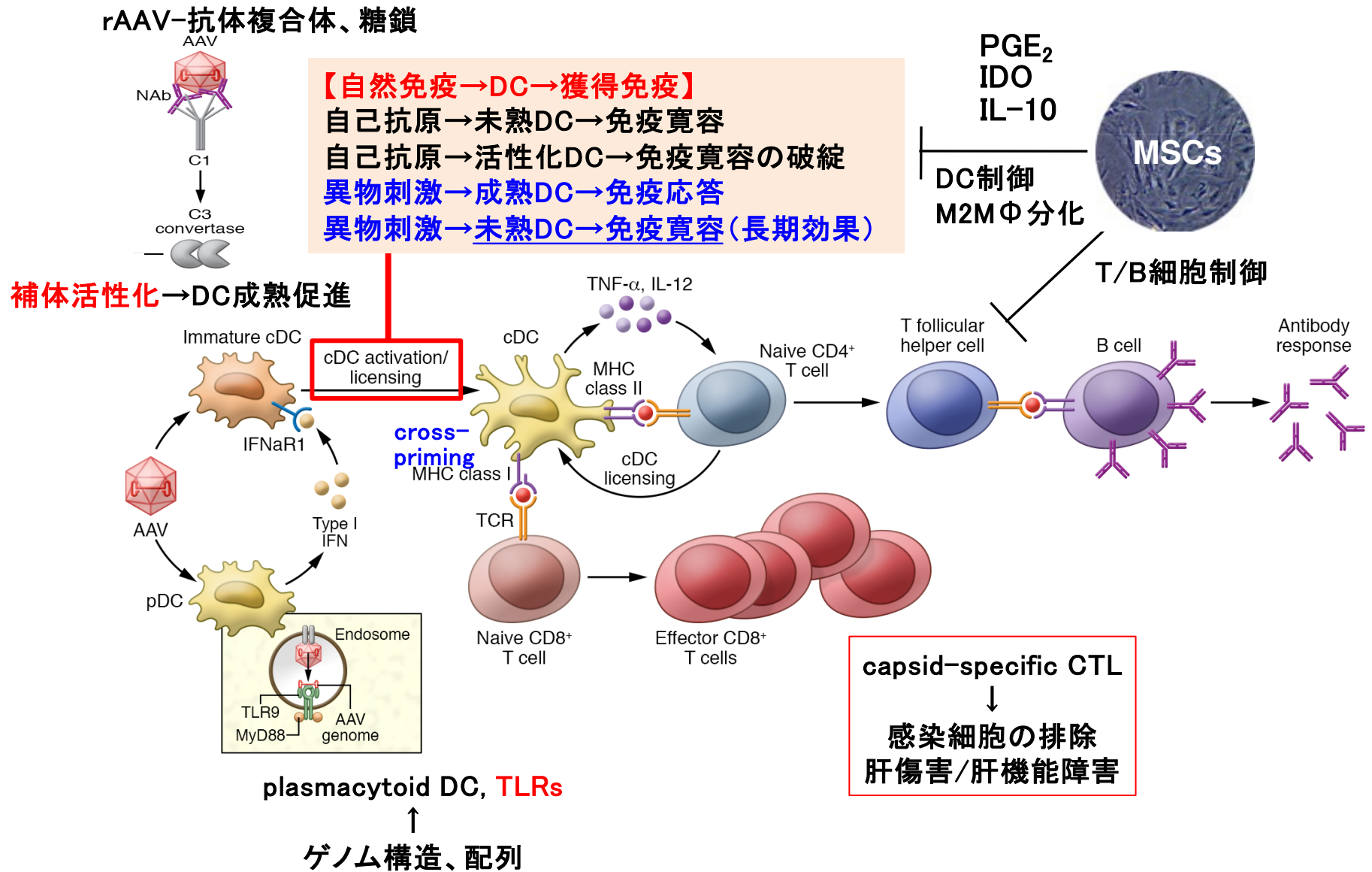
**Full-scale manufacturing
(Large scale, Chromatography)**



Empty particles increase (with abundant ITR fragments)

- ITRs(+/- strands) → dsRNA → innate immunity
- tumorigenicity

AAVベクターによる自然免疫系(パターン認識)の活性化と獲得免疫の誘導

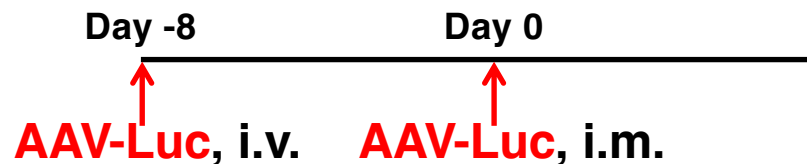


MSCを用いたDC制御と免疫寛容誘導

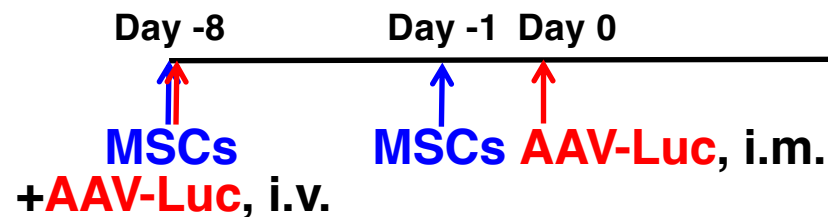
(i.m., local)

rAAV9 injection into normal Beagle
(8 wks old)

ITI (-) : AAV alone

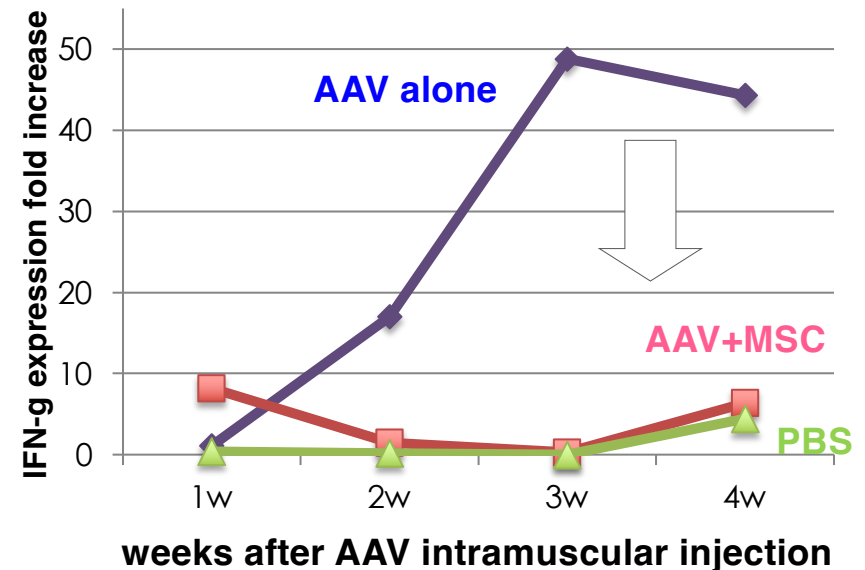
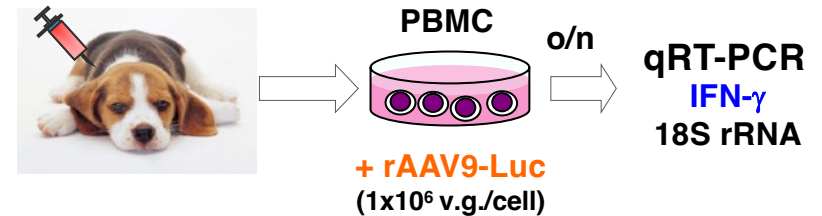


ITI (+) : AAV + MSCs

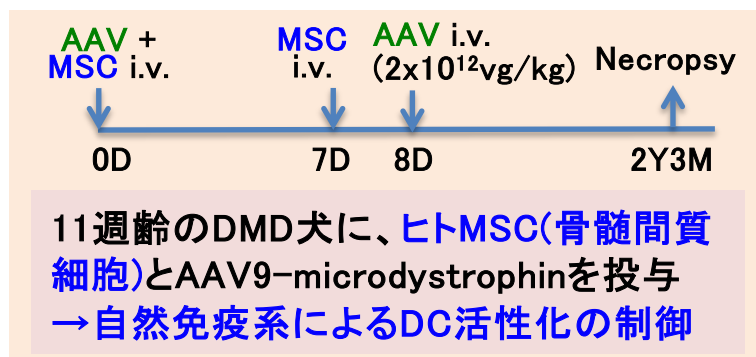


hMSC : $1-2 \times 10^6$ cells/kg BW
rAAV9 (*ex vivo*) : 5×10^5 v.g./cell
rAAV9 (i.m.) : 1×10^{12} v.g./site

IFN- γ induction in PBMCs
by re-stimulation with rAAV

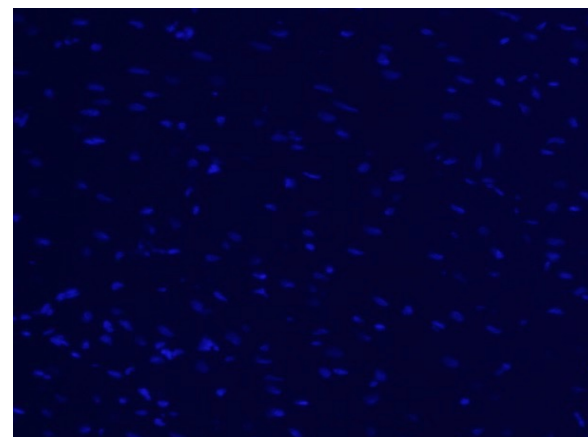


間葉系細胞(MSC)を活用した低用量AAVベクターによる長期遺伝子発現

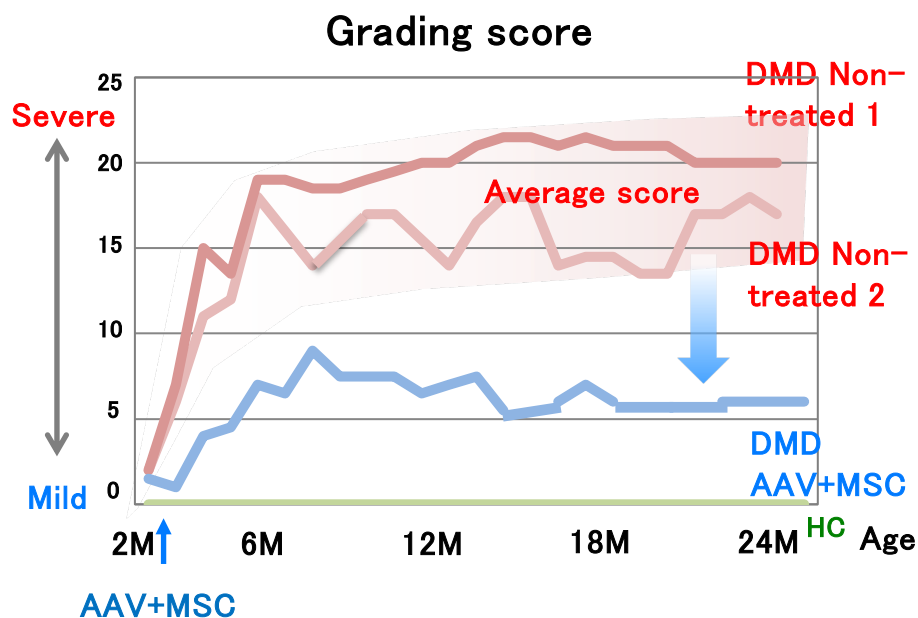
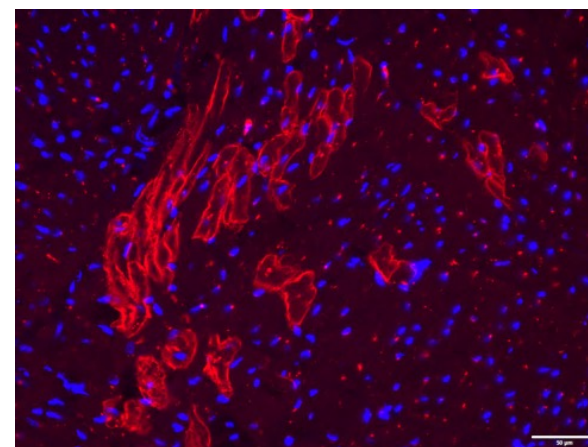


心筋のDystrophin発現維持(DMD犬)

未治療



治療



1/100量で長期的効果
中和抗体上昇の防止、反復投与
→ 安全性とコストの大幅な改善
(海外企業に導出、他の疾患にも展開)

MSCを活用した低用量AAVベクターによる運動機能改善効果

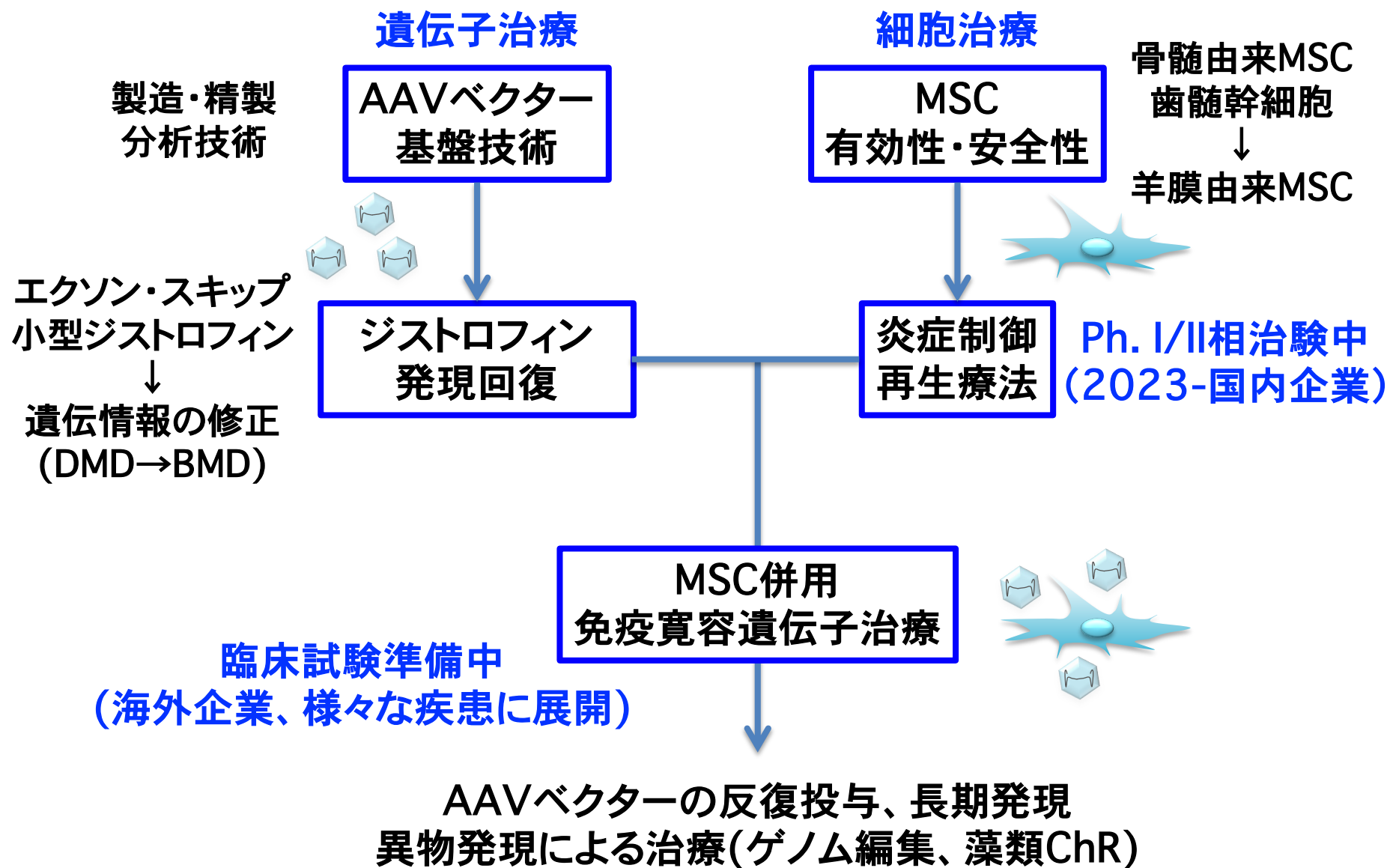
未治療 DMD犬
(8ヶ月令)



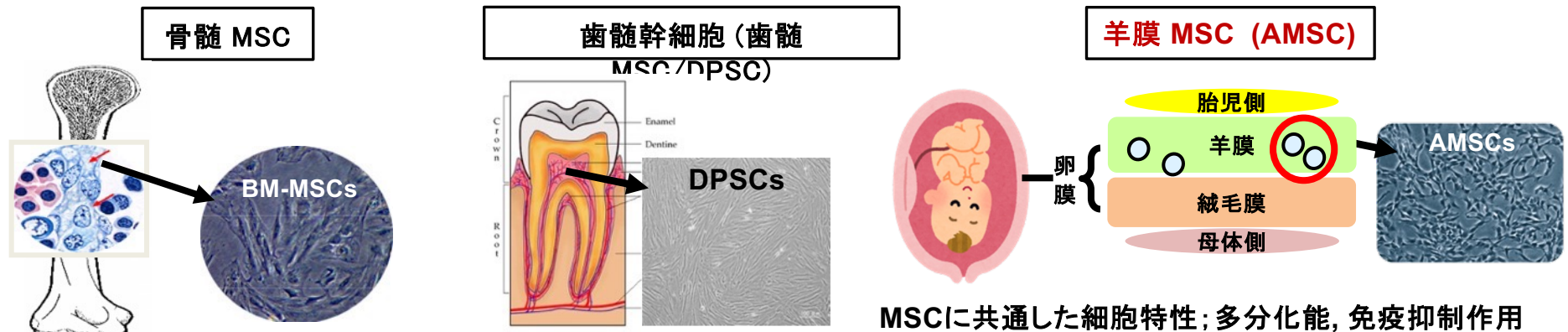
治療 DMD犬
(8ヶ月令)



AAVベクターを用いた遺伝子・細胞治療

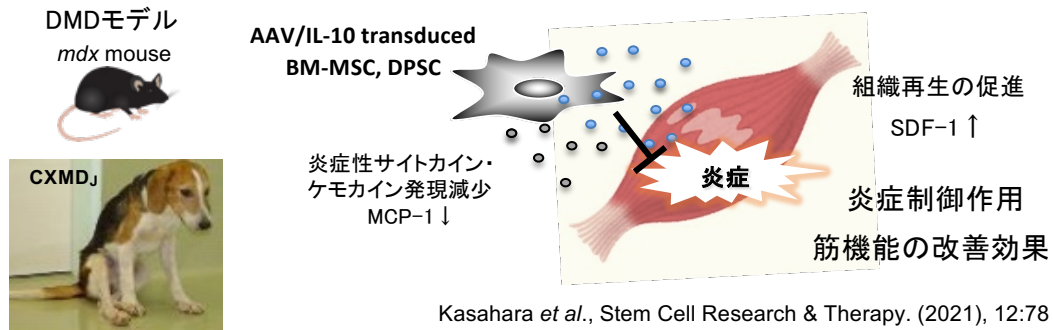


間葉系細胞 (MSC) を用いたDMDに対する細胞治療



	骨髄 MSC	歯髄 MSC	羊膜 MSC (AMSC)
メリット	安全性が確立 (承認後、多数の使用例)	非侵襲性に採取 容易に拡大培養	容易に拡大培養 (染色体安定性) 移植後の低リスク (腫瘍形成、免疫反応)
デメリット	採取時の侵襲性 限定的な拡大培養率 移植後の低い生存効率	有効性が不安定 (ロット差) 移植後の低い生存効率	実施例が少ない (近年、幅広い疾患へ応用)

MSCsによる抗炎症療法



Kasahara *et al.*, Stem Cell Research & Therapy. (2021), 12:78
Kasahara *et al.*, Stem Cell Research & Therapy. (2021), 12:105

安定な移植ソース

DMDに対するMSCs細胞治療
の社会実装を目指し、
羊膜MSCsによる検討

企業治験開始
(2023~)

本日の話題提供

- がんや難治性遺伝性疾患に対する遺伝子治療
(期待と課題)
- 遺伝子治療用製品のモダリティー選択と開発動向
(安全性対策)
- **製造・品質管理の課題と今後の展開**
(科学的技術基盤、人材育成)

非臨床安全性評価

ex vivo (細胞加工製品)

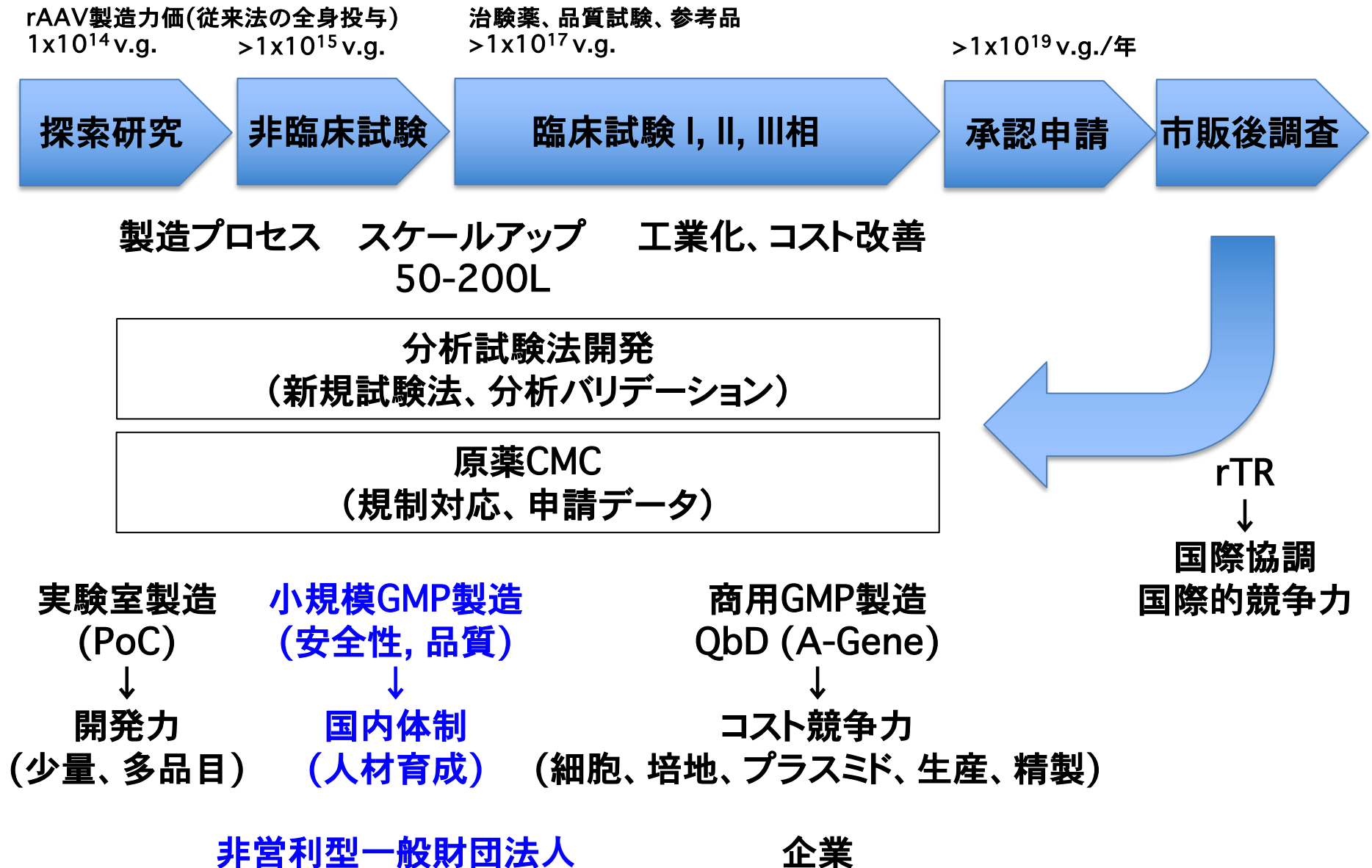
- 一般毒性: 意図しない分布や活性 → オフターゲット毒性
- 造腫瘍性: 核型、軟寒天、免疫不全動物
- 製造工程由来不純物: 毒性学的懸念の閾値TTC

in vivo (遺伝子治療用製品)

ベクター → オフターゲット毒性、発現産物 → **オンターゲット毒性**
組み込み型ベクターやゲノム編集 → **長期**フォロー

- 一般毒性: 最高用量MTD/MFD → **標的臓器**、用量依存性、回復性
- 遺伝子組込み(**生殖細胞**でのリスク): 頻度、ベクター量から評価
- **がん原性**: 既存情報、薬理作用、非臨床試験
- 造腫瘍性
- 生殖発生毒性: 受精、着床、胚発生、出生前後、母体機能
- 免疫毒性: ベクター/発現産物による影響
- 増殖性ウイルス

バイオ医薬品の開発段階とプロセス開発 (phase appropriate quality)



CDMOとの連携、プロセス情報共有 → 製造工程の一貫性、同等性 (治験薬 vs. 製品)

Adeno-associated virus (AAV) vector

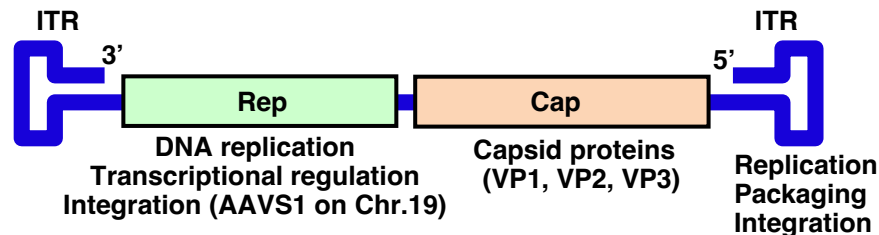
Pros

- Wide range of cells, including non-dividing cells, can be transduced
- Long-term transgene expression
- Non-pathogenic, non-toxic ?

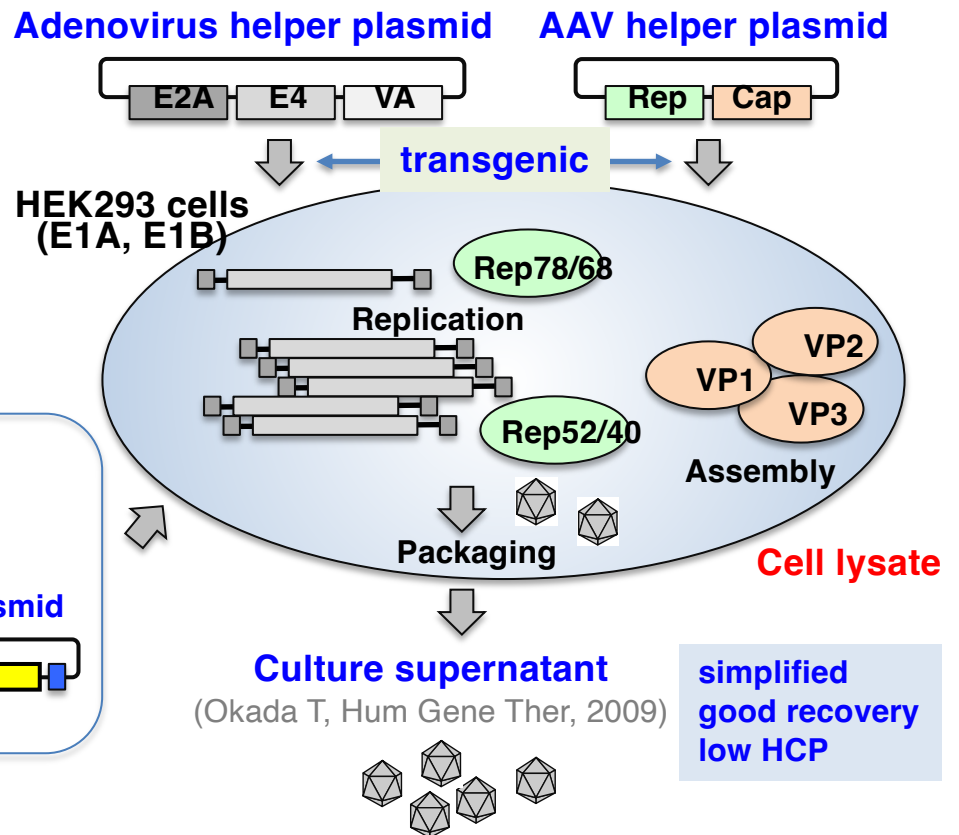
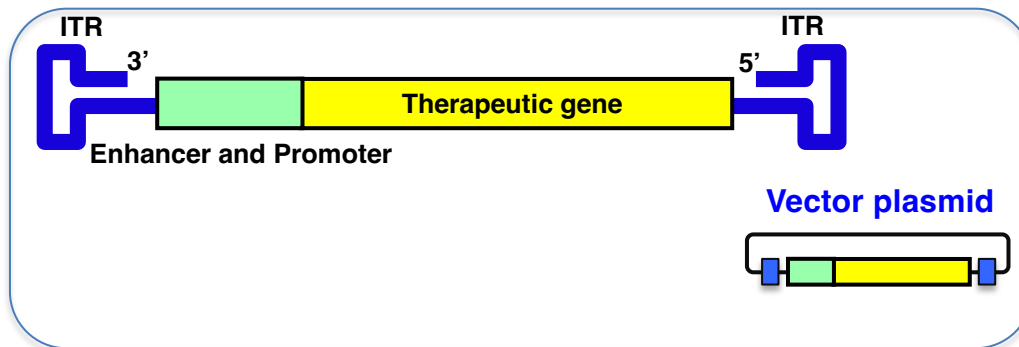
Cons

- Limited capacity for foreign genes (4.9kb as an expression cassette)
- Laborious production of **pure stocks in high-titer, high-performance**

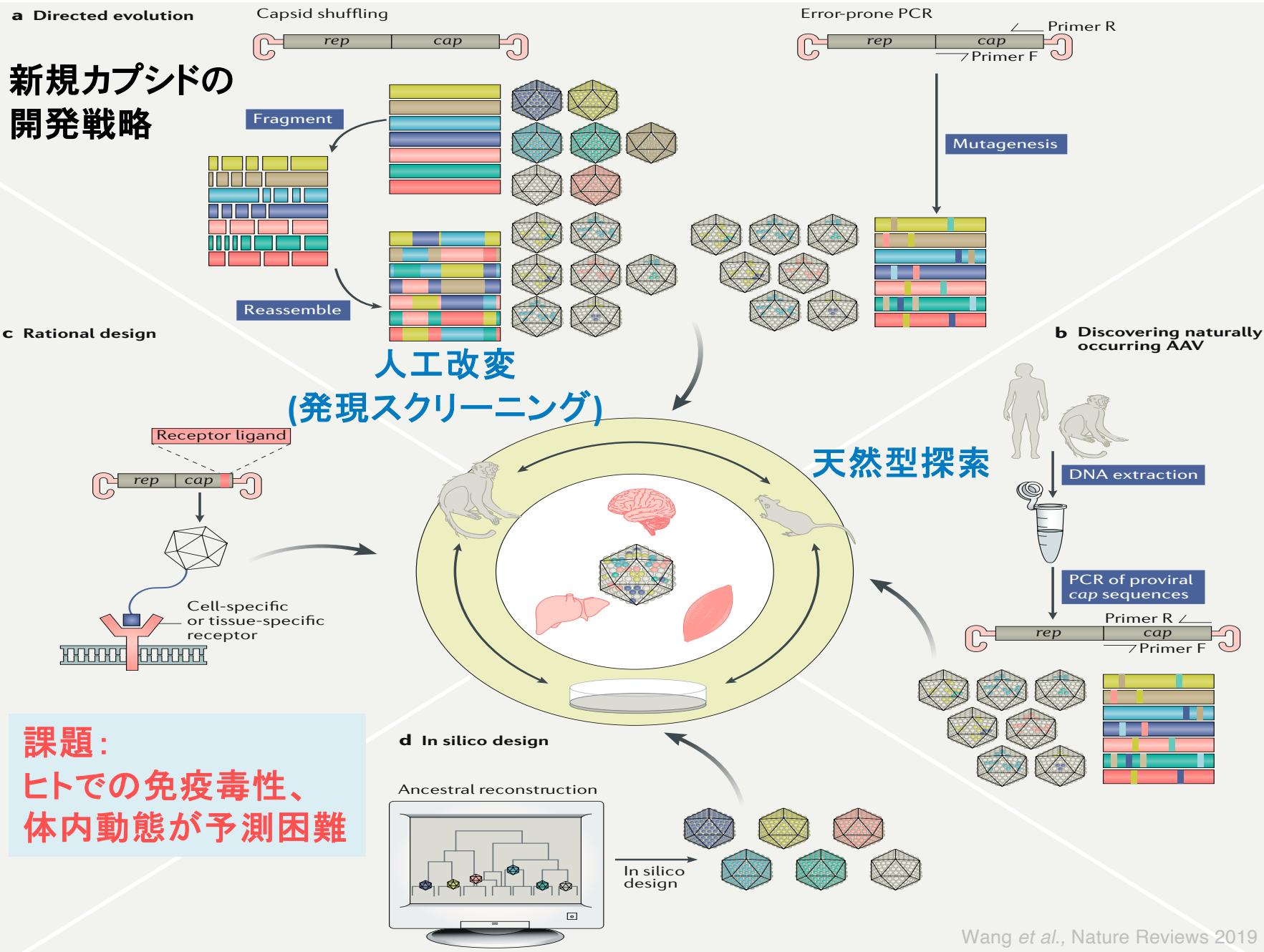
Wild-type virus



AAV vector



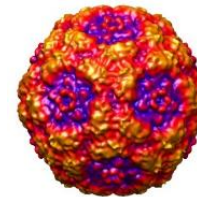
新規カプシドの開発戦略



次世代のベクターや治療方法に求められる特性

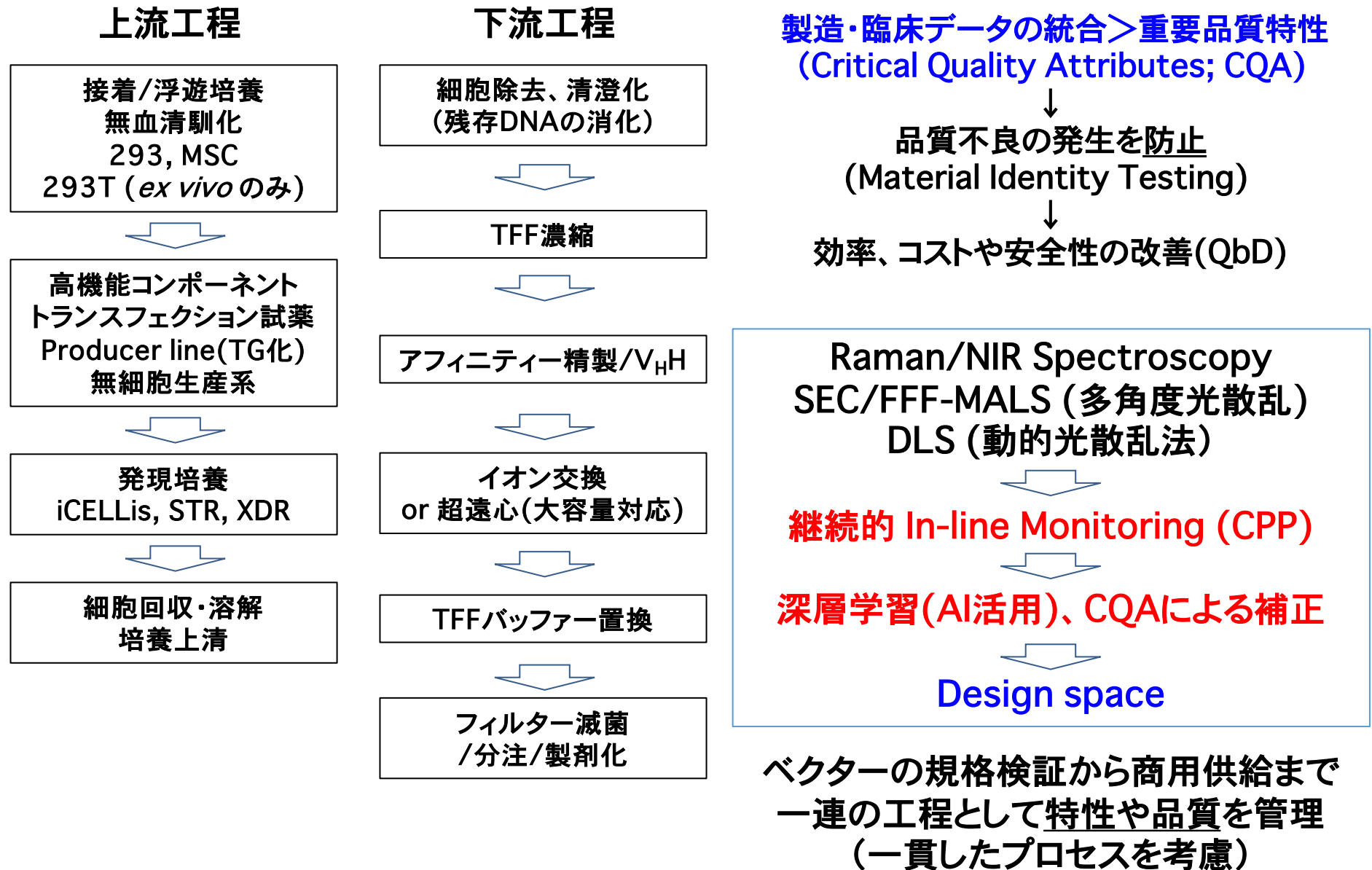
- 大きな遺伝子搭載容量
- 低い遺伝毒性
- 低い中和抗体活性
- 反復投与の可能性
- 長期的な発現
- 限定された組織親和性

- ✓ **Capacity**: 5543-nt DNA genome (800bp larger than rAAV)
- ✓ **Tropism**: Discovered in 2005 from human respiratory samples. highly tropic for airway.
- ✓ **Safety**: Not found to cause disease.
- ✓ **Redosability**: Evades neutralizing antibodies. Re-infection occurs after seroconversion.

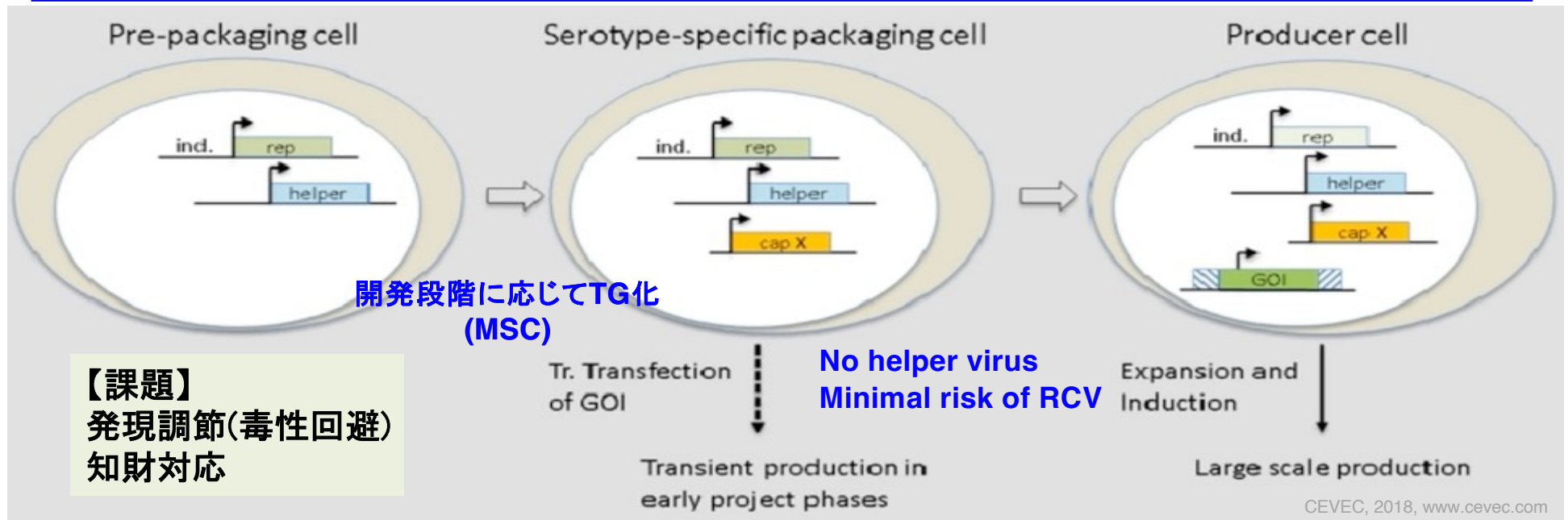


Human Bocavirus 1 (HBoV1)

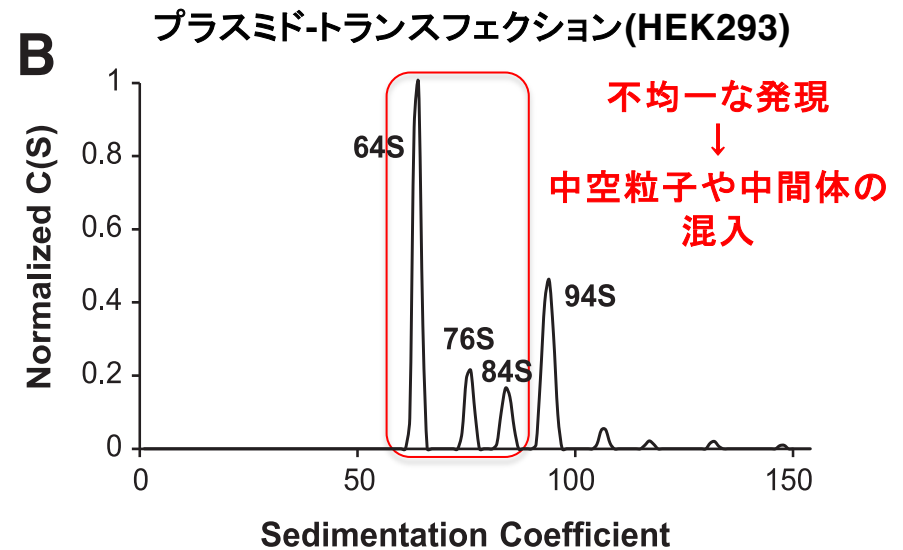
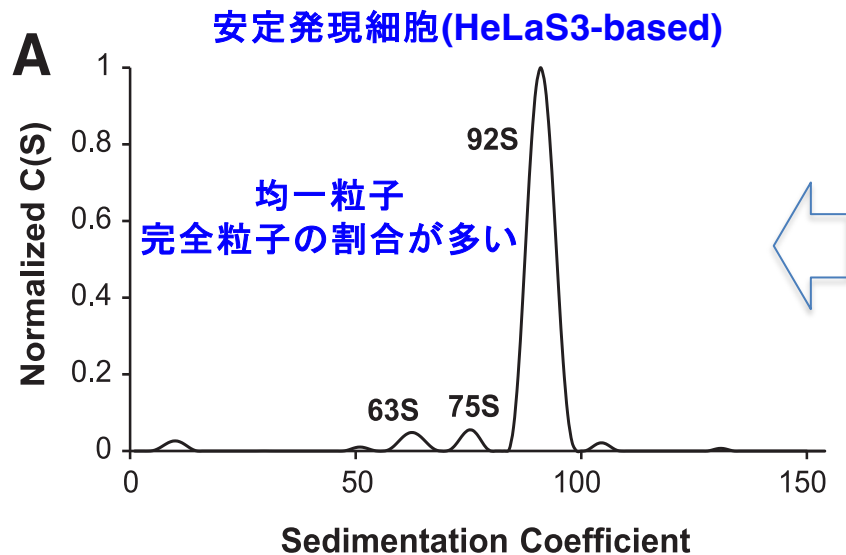
AAVベクター大量製造の工程とProcess Analytical Technology (ヘルパーフリー法の製造プラットフォームの例)



安定発現細胞によるウイルス生産



生産AAV2の超遠心分析



AAVベクター大量製造の工程とProcess Analytical Technology (ヘルパーフリー法の製造プラットフォームの例)

下流工程

細胞除去、清澄化
(残存DNAの消化)



TFF濃縮



アフィニティー精製/V_HH



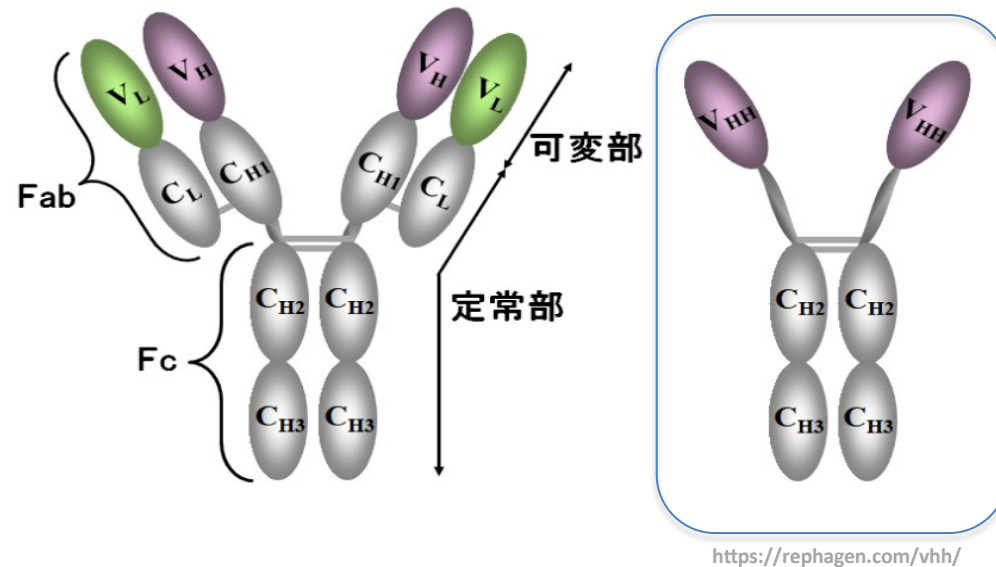
イオン交換
or 超遠心(大容量対応)



TFFバッファー置換



フィルター滅菌
/分注/製剤化



V_HH抗体

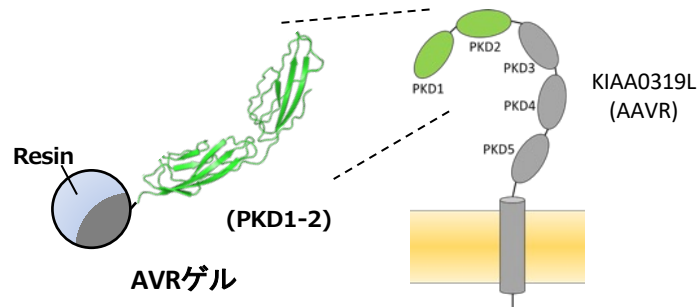
ラクダ科動物(ラマ、アルパカ等)
低分子の重鎖抗体、高い結合能、酸や熱に安定
大量生産、構造改変に有利

精製度と回収率が両立できない
中空粒子の除去が困難
溶出液へのリガンド混入

AAVR (multi-serotype receptor for AAV)

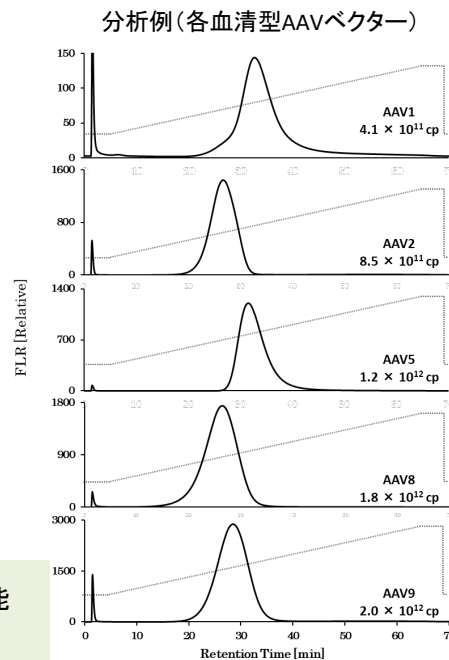


東ソー株式会社
ライフサイエンス研究所



様々な血清型AAVと結合可能な受容体AAVRを固定化した**AVRゲル**を作製
分析用カラム または 精製用ゲル として開発

分析用カラム

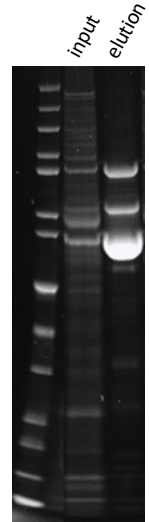
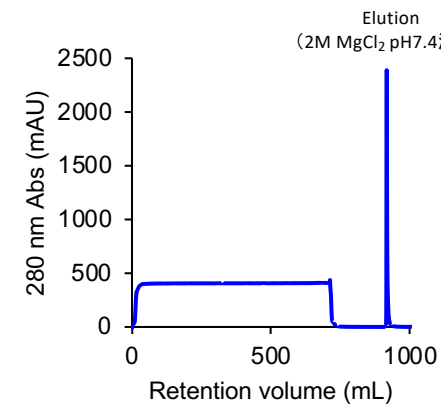


- ・少量サンプルを高感度に測定可能
- ・AAVベクターの定量が可能
- ・製造AAVベクターの品質管理

精製用ゲル



精製例 (AAV9ベクター培養液)



- ・1種のゲルで様々なAAVベクターの精製が可能
- ・中性溶液を用いた温和な溶出が可能
- ・製造AAVベクターの高純度化

AAVベクター大量製造の工程とProcess Analytical Technology (ヘルパーフリー法の製造プラットフォームの例)

下流工程

細胞除去、清澄化
(残存DNAの消化)



TFF濃縮



アフィニティー精製/V_HH



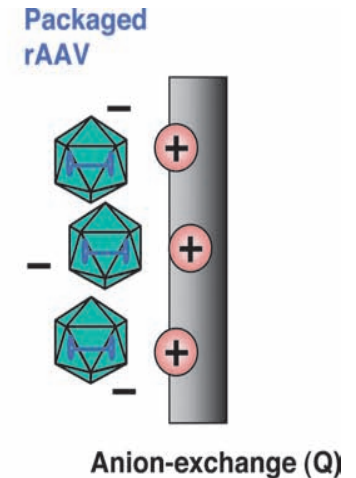
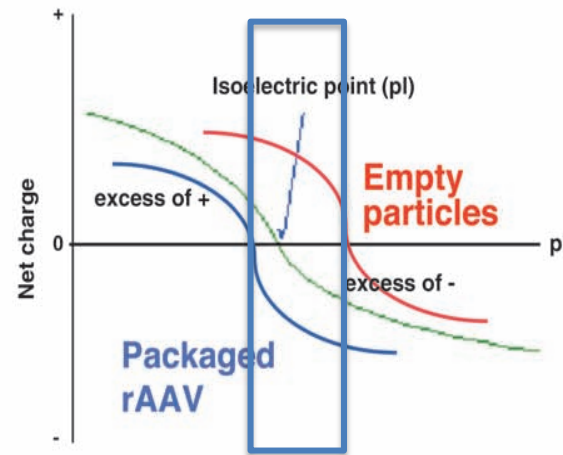
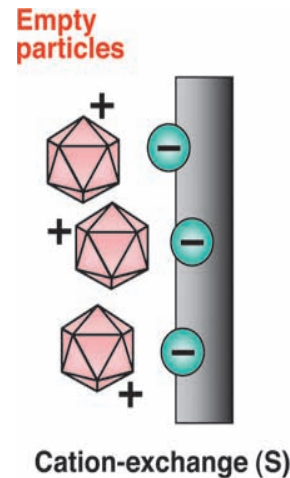
イオン交換
or 超遠心



TFFバッファー置換

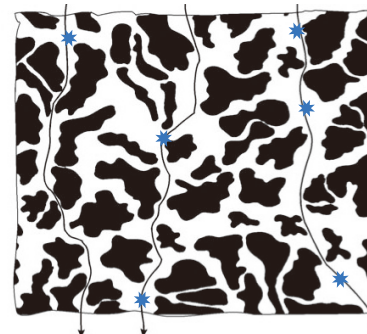


フィルター滅菌
/分注/製剤化



(Okada, *et al.*, Hum Gene Ther, 2009)

混入ウイルス不活化
中空粒子除去



CIM™モノリス

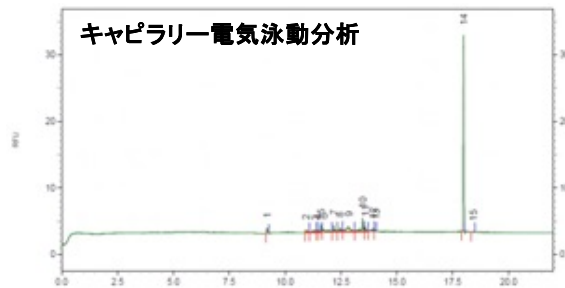


メソポア(細孔)を廃し、相互作用点を流路表面に構築
物質の移動は自然拡散に依存しない
溶質は通液とともに瞬時に担体と相互作用



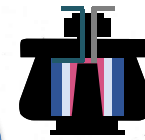
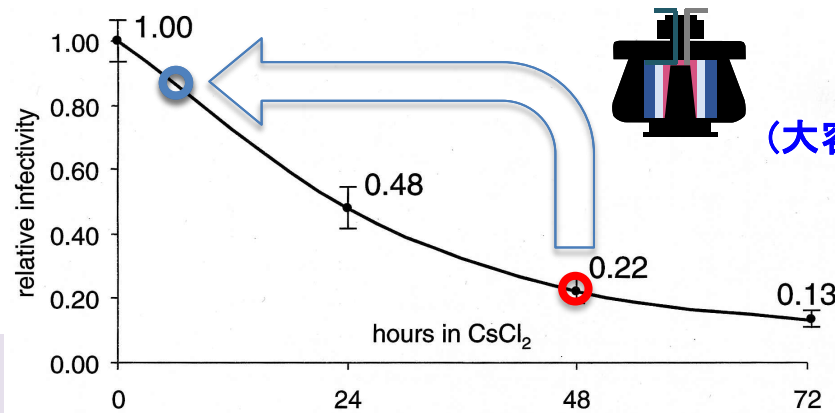
AAV1や8では、効率的に中空粒子分離
AAV9などでは、中空粒子除去のSOPやフットプリントが課題

超遠心精製の課題(処理能力・生物活性)と次世代技術の開発



【次世代密度勾配超遠心】

- ・ 生物活性の維持
- ・ 中空粒子の効果的な除去
→ 安全性、有効性の向上

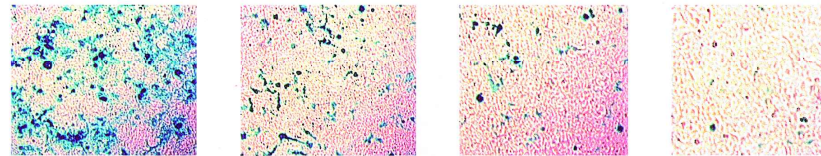


(新技術)
3-tier UC
(大容量、短時間)

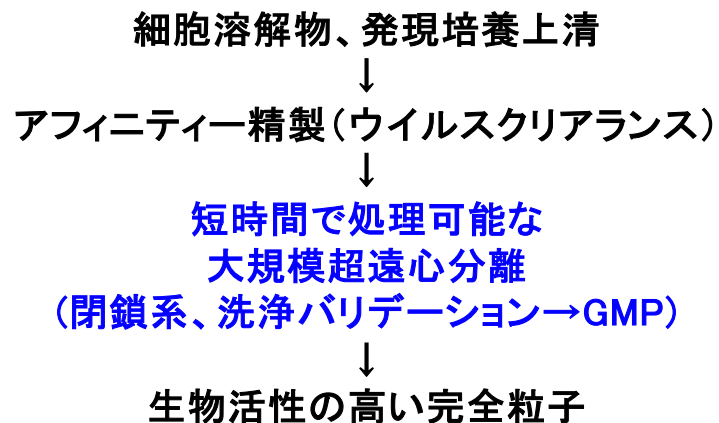


(従来法)
CsCl-UC
(小容量、長時間)

↓
生物活性の低下

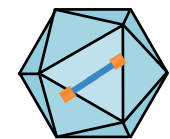


A. AURICCHIO, J. WILSON, *et al.*, HUMAN GENE THERAPY 12:71-76, 2001



【改良型ゾーナル遠心法】

- ・ 工程時間が1/10以下
→ ベクター 生物活性の維持
- ・ コスト改善
設備投資額1/2以下
変動費1/5以下
固定費1/3以下

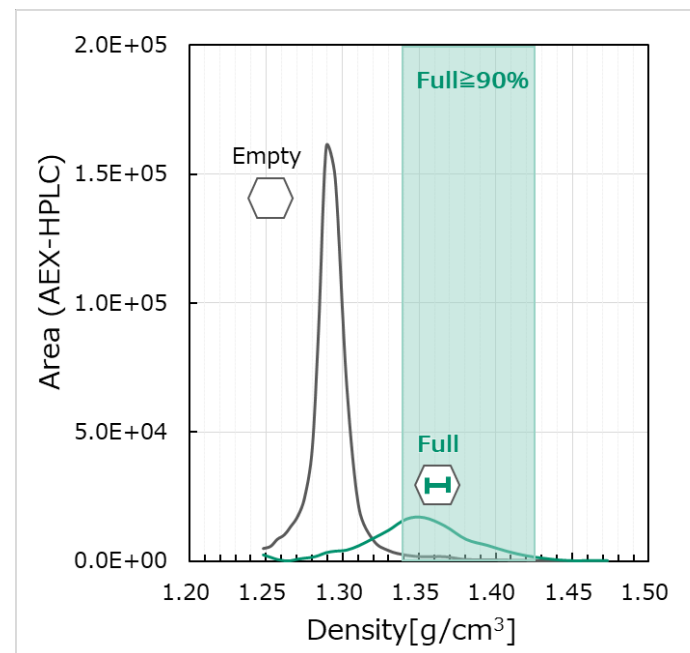
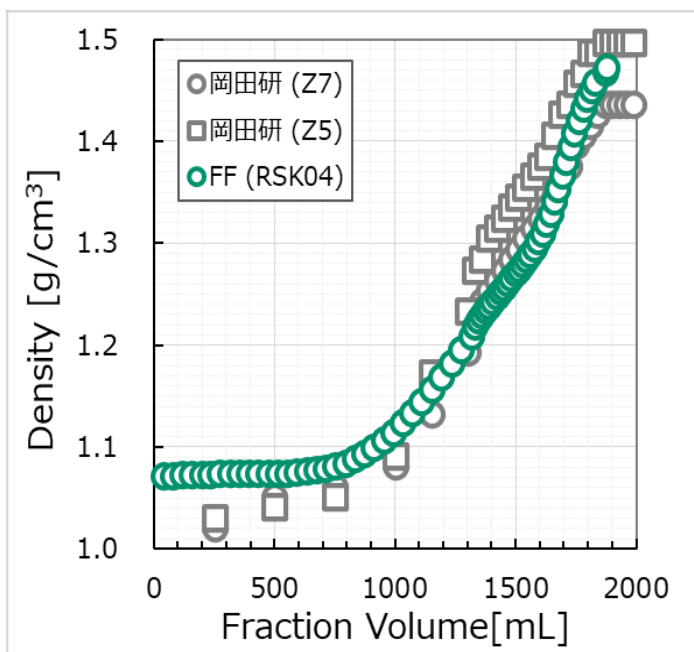


中空粒子
の除去

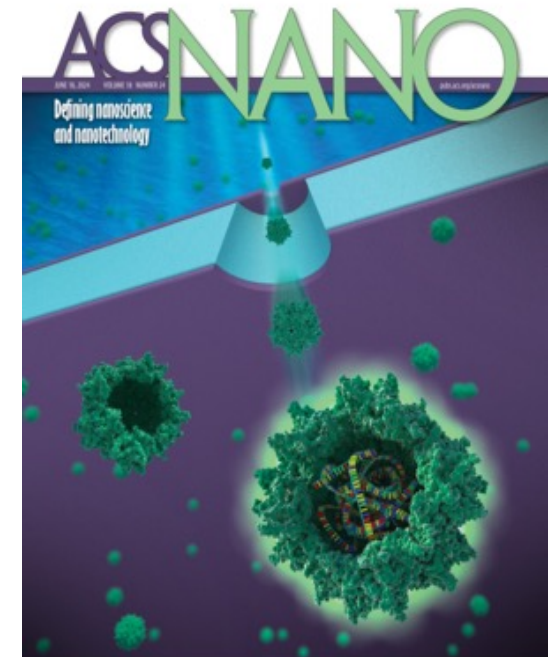
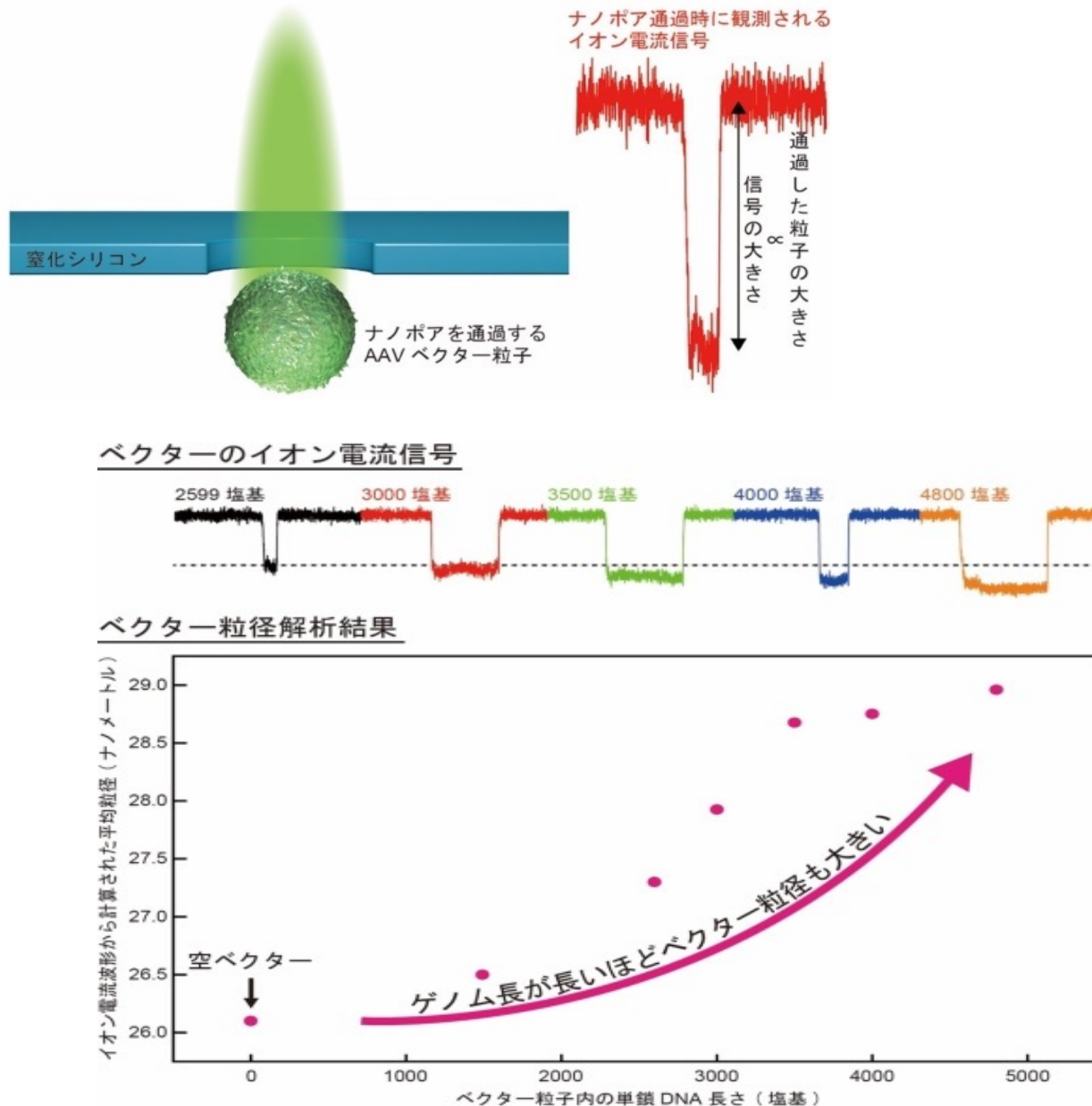
Global CDMOによる事業化に向けた技術評価

Clone	Serotype	Purity	Yield	Load volume	AAV titer [Vg/run]
CloneA	AAV5	92%	54%	1L	4.E+13
CloneB	AAV2	92%	32%	1L	3.E+13
	AAV5	94%	55%	1L	1.E+14
CloneC	AAV5	92%	77%	1L	1.E+13

AAV5



ナノポアを用いたアデノ随伴ウイルスベクター分析技術の開発 ——簡易かつ高性能な遺伝子治療用製品の品質管理——



(IF 2021; 18.027)

Bespoke Gene Therapy Consortium:BGTC (FDA, 2021.10-)

【概要】

希少疾患(病的バリエーション6500-7000)に対する有効な遺伝子治療の開発を加速
FDA、米国立衛生研究所(NIH)、製薬企業10社、非営利組織(NPO)5団体が提携
共有できる研究開発プラットフォームを構築することで時間やコストを削減
NIHのAccelerating Medicines Partnership (AMP)の一環、AMP for GT
NIH財団(Foundation for the National Institutes of Health:FNIH)が管理

【目的】

AAVベクターに関する基礎的な生物学の知見を更新
製造の効率化、有用性全般に反映
製造に関する生物学や原理などを研究
生産工程の効率化・迅速化
標準化した分析試験を確立
異なる生産工程にも広く適用

【臨床研究の支援】

基礎研究が実質的に十分になされている疾患
非臨床試験の段階で、動物モデルを用いた試験から臨床試験までのプロセスを簡素化

【規制要件の簡略化】

FDAが安全性と有効性を判断するプロセスを効率化

【資金】

NIHと提携する企業や機関が協力し、5年間で 約7600万ドル(約86億円)を拠出
National Center of Advancing Translational Sciences (NCATS)*

*希少疾患遺伝子治療の開発効率化事業「Platform Vector Gene Therapy:PaVe-GT」を推進



まとめ(遺伝子治療用製品の開発に向けた製造・品質管理SDGs)

1. 自然環境(健全な環境)

- ・ 施設やベクター製造環境において、資源の循環利用を推進

2. 社会的健全性(公正な社会貢献、拠点構築)

- ・ 安全性・有効性の向上(製造プロセスの標準化、免疫応答対策、投与量低減)
- ・ 専門人材育成を行い、労働条件改善により持続的に働ける職場環境を整備
- ・ 患者・主治医の理解、新生児スクリーニング、バイオマーカー
- ・ 品質基準の確立、第三者認証を設定し透明性と信頼性を確保
- ・ デジタル化>臨床・製造データの統合分析

3. 経済的健全性(製造原価の適正化、国際展開)

- ・ プラスミド、ホスト細胞の技術革新、生産自動化
- ・ エネルギー効率向上、サプライチェーンの現地調達、アジアのハブ
- ・ 信頼性の高い技術と製品を提供、長期的なブランド価値を構築
- ・ 市場動向や規制改革に対応、新しいニーズに応えるサービスや製品を開発

謝辞

東京大学 医科学研究所



Hiromi Kinoh
Mikako Wada
Posadas Guillermo
Azusa Onodera
Miho Nagoya
Ayumi Nagano
Kenji Sakamoto
YMizuho Takahashi
Naokazu Nakamura
Masakatsu Nishihacijo
ae Kurosawa
Kouhei Yoshida
Naymel Alejandra
Emi Inagaki
Yukage Kobari
Akiko Ishii
Yukihiko Hirai
Yuji Tsunekawa

Yuko Kasahara
Yuko Aizen
Aya Okazaki
Aki Kato
Yuko Okamoto
Hitomi Suzuki
Masumi Nishina
Hiroto Koder
Rimi Miyaoka
Junpei Hayakawa
Hirokazu Motoyama
Yae Kurosawa
Ken Sugo
Kenju Ueno
Koichi Kimura
Yasunari Matsuzaka
Yasushi Soda



大学院生 (医学系研究科 分子細胞生物学)
研究員、教員 (准教授、講師、助教) 募集中
t-okada@ims.u-tokyo.ac.jp

日本医科大学



Kumi Adachi
Yoshitaka Miyagawa
Maika Kobayashi
Tsutomu Igarashi

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所、CareCureNMD

Hirofumi Komaki
Mutsuki Kuraoka
Sachiko Ohshima
Jing-Hong Shin
Hideki Kita
Norio Motohashi
Yoshitsugu Aoki
Shin'ichi Takeda



株式会社カネカ

第一三共株式会社

AGC株式会社

東ソー株式会社

タカラバイオ株式会社

HOYA株式会社

バイリーン株式会社

ロート製薬株式会社

日本マイクロバイオファーマ株式会社

旭化成メディカル株式会社

ThermoFisher Scientific Inc.

Mesoblast Inc.

国際貢献と
Great
expectations
新たな時代の幕開け

第31回
日本遺伝子細胞治療学会
学術集会

The 31st Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy

2025.7.22 - 7.25

22日は教育プログラムのみ

会場：ホテル雅叙園東京

〒153-0064 東京都目黒区下目黒1-8-1

会長：岡田 尚巳

東京大学 医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 教授



主催事務局：東京大学 医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 分子遺伝医学分野内
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 TEL：03-5449-5372(内戦：75372) FAX：03-5449-5529

運営事務局：株式会社ドゥ・コンベンション内
〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町 2-23,5F TEL：03-5289-7717 FAX:03-5289-8117
Email：jsgct2025-office@umina.ac.jp