世界を変える ST RY vol.15 ときわバイオ株式会社

遺伝子を安全に効率よく導入難病の根本的な治療に貢献

難病の根本的な治療法として、再生医療や遺伝子治療に大きな期待が寄せられている。しかし、安全性や効果の持続性などの課題も多く、いまだ本格的な実用化には至っていない。ときわバイオ (茨城県つくば市)は、従来とは全く異なる手法でRNAに治療用遺伝子を組み込み、細胞質内で遺伝子を長期間安定に発現する技術を開発し、その実用化に取り組んでいる。安全かつ効率良く遺伝子を導入することで、実用的な再生医療や遺伝子治療を実現し、難病に苦しむ世界の人々を救うことを目指している。

日本で同定されたウイルス画期的な遺伝子の運び屋に

私たちの体内では、遺伝子情報を元にさまざまな機能を担うたんぱく質が作られている。そのため、遺伝子異常が重篤な疾患の原因になる場合がある。こうした遺伝子異常と疾患の関係性は、1980年代に開発されたDNA解析技術の進展によって、近年急速に解明が進んでいる。また、ヒト細胞に外部から遺伝子を導入して発現させる遺伝子デリバリー技術も、同じく80年代に開発され、90年代に入ると医療への応用として遺伝子治療の臨床試験が始まった。

遺伝子治療は、治療効果のある遺伝子を患者に投与し、欠損している遺伝子の機能を補充したり、細胞に新たな機能を付加したりすることで、疾患を根本的に治療する手法だ。アデノウイルスやレトロウイルスなどの「ベクター」と呼ばれる「遺伝子の運び屋」を使い、投与した遺伝子を細胞内に導入する。つまり、ウイルスの病原性に関係する遺伝子を治療用遺伝子に置き換え、ウイルスが細胞に感染する仕組みを利用するのだ。

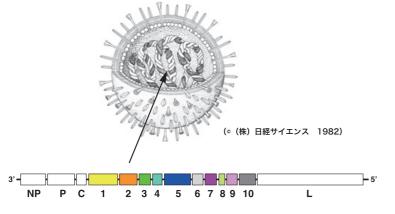
しかし、既存のウイルスベクターでは、 遺伝子発現効果の持続性が低く、導入 したい遺伝子が大きすぎると利用でき ない点や、導入した遺伝子が細胞のゲノ ムDNAに入り込んでがん化を引き起こ すなどの安全性に課題があった。「ゲノムDNAに遺伝子を挿入せずに、安定的な遺伝子発現を可能にするシステムをずっと考えてきました。その1つが、センダイウイルスの基礎研究からヒントを得て開発に成功した『ステルス型RNAベクター(SRV)』です」と話すのは、ときわバイオの中西真人取締役だ(図)。

このセンダイウイルスは、50年代に日本人が世界に先駆けて同定した歴史あるウイルスで、人への病原性はなく、さまざまな動物細胞同士を融合できる特異な性質を持つ。SRVは、感染した動物細胞を死滅させることなく共存し、持続感染を引き起こすセンダイウイルスの

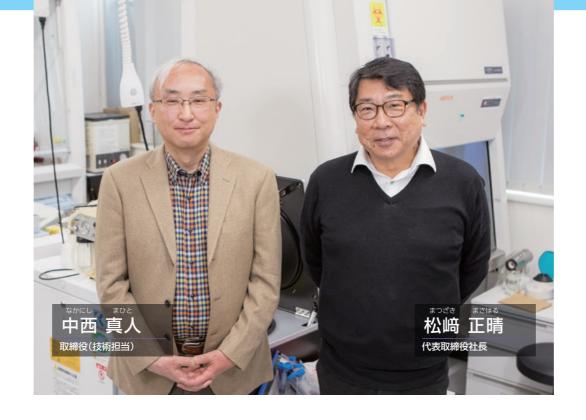
変異株(Cl.151株)の研究を基に開発された新しいウイルスベクターだ。SRVを使うと、DNAではなくRNAに治療用遺伝子を組み込むことで、細胞の持つ遺伝情報に影響することなく、導入した遺伝子を持続的に発現させることができる。さらに、複数の遺伝子や大きな遺伝子を搭載し、同時に発現できるまさに画期的なベクターと言えるだろう。

「多くの人を助けたい」と決意 構想から30年でメカニズム解明

博士課程在籍中からセンダイウイルスを扱ってきた中西さんは、基礎研



- ・インターフェロン誘導を回避するために、ヒト細胞に最適化した人工 RNA を採用している
- ・最大 10 個の搭載遺伝子を、染色体に挿入せずに長期間、細胞質で持続的に発現できる
- ・使用目的に応じて、最適な遺伝子発現レベルを持つベクターを選択することができる
- ・発がん性が無く、不要になったら完全に消去することも可能なので、極めて安全性が高い ・この分野では数少ない純国産技術で、知財も US・EU・JP など世界主要国で登録されている
- 図 ステルス型RNAベクター(SRV)の構造と機能



究に携わりながら、遺伝子レベルの治療法を構想するようになったという。 当時は、遺伝子情報を解析する手法すら開発途上で、遺伝子治療など空想の世界の話だった。それでも志を曲げなかったのは、83年に出会ったある患者の言葉があったからだ。

「原因がわかったのに、なぜ治療できないのですか」と訴えたのは、家族性高コレステロール血症(FH)に苦しむ若い女性だったという。FHは血液中の低比重リポたんぱく質を取り込む細胞のレセプターが欠損する遺伝子疾患で、若年性の心筋梗塞を発症するが、根治的な治療法は今でも存在しない。「センダイウイルスを使った遺伝子治療を一日も早く実用化し、多くの人を助けたいと強く思いました」。こうして、中西さんの挑戦は始まった。

研究のブレイクスルーとなったのは、Cl.151株のゲノムRNA全塩基配列の解読に成功し、持続感染のメカニズムを解明したことだった。2007年に発表したこの成果により、遺伝子治療に適したセンダイウイルスベクターを作り出す道筋が開けた。11年に、SRVの前身である「欠損・持続発現型センダイウイルスベクター(SeVdpベクター)」の発表にこぎ着けた時には、構想から実に30年近い月日が流れていた。

START事業で運命の出会い 二人三脚で実用化を目指す

「原因が遺伝子にあるとわかり、診断できる疾患は増えました。しかし、まだ治療法がない難病もあり、治療法の開発に携わりたいという気持ちが強くなりました」と話すのは、松崎正晴代表取締役社長だ。

松崎さんは、民間の臨床検査会社で、 疾患の診断法開発に携る中で、遺伝子 診断の普及とは裏腹に、遅れを見せる治療法開発へ関心を持つようになった。目 的の遺伝子を安全に細胞へ導入する方 法や、治療に用いる細胞の品質管理、輸 送方法などの研究を続けてきた。しか し、最も有力な手段であった、ウイルス ベクターを用いた遺伝子治療で死亡例 が発生するなど、安全な技術が見つから ない日々が続いていたという。

そんな中、世界からの引き合いもあり、SeVdpベクター技術の実用化を目指して大学発新産業創出プログラム(START)に応募していた中西さんと、運命の出会いを果たす。「こんな技術があるのかと驚きました」。研究所設立や運営の経験もある松崎さんは、中西さんとすぐさま協働を開始し、START採択2年目にときわバイオを起業した。

21年に研究用試薬としての販売を開始したSRVは、山中4因子と呼ばれる4種の遺伝子導入と持続的な遺伝子発現を必要とするiPS細胞の効率的な作製にも有効で、すでに世界的な評価を得ている。また遺伝子導入により、体細胞を特定の組織、器官の細胞へ再分化させる、細胞のリプログラミング技術への応用も、実現の兆しが見え始めている。まずは研究分野への普及で基盤を整え、遺伝子治療や再生医療の実現に向け、臨床試験フェーズへと歩みを進めていく予定だ。

松崎さんは、次なる課題も見据えている。「臨床開発には膨大な費用以外にも、経験を持った人材やパートナー企業が必要です。また、最初にどの疾患で臨床試験を行うかといった、計画立案も重要です」。SRVの品質向上と安定供給に向け、中西さんと松崎さんの二人三脚はこれからも続く。

HISTORY

1983年 センダイウイルスを使ったべ

1993年

さきがけ研究21「細胞と情報」で、「独立レプリコンの開発」としてRNAを使った遺伝子発現系の研究を開始

2008年

シーズ発掘試験「新規遺伝 子発現系を使ったバイオ医 薬品製造方法の開発」で、 細胞質で多コピーの遺伝 子を安定に維持できる持続 発現型RNAレプリコン技術 を応用し、短期間で大量の たんぱく質を生産できる技 術を開発

2014年

START「ステルス型RNA ベクターを使った再生医 療用ヒト細胞創製技術」 (2013~15年度)の支援を 受け、ときわバイオを設立

2017年

SUCCESSなどから第三者 割当増資を実施し、臨床グ レードのiPS細胞作製用や 遺伝子治療用SRVの研究 開発を推進

2021年

iPS細胞の作製用のステ ルス型RNAベクターの提 供開始

20XX年

骨髄損傷やパーキンソン 病などの患者に対して、侵 襲が少なく低コストな再生 医療を実現

自分の研究は、何か別の 分野とも関係があるん じゃないかという好奇心 が大切です。



12 JSTnews March 2022