

「遺伝子治療の研究開発の推進について」

金田安史（日本遺伝子細胞治療学会 理事長）

（下線部は特に緊急性の高い計画）

1. 日本における遺伝子治療の研究開発の課題と方策

我が国における初期の遺伝子治療の研究については Translational research (TR) についての理解、経験が決定的に欠如していた。そのため自らの研究成果をどのように臨床応用し、社会に還元するのかがほとんどの研究者が知らなかった。またそれをサポートする体制も構築されていなかった。そのため 2000 年代の中ころまでの遺伝子治療は、臨床研究のみに専念し治験を行わなかった、治験を行ったケースでも海外企業の治験に便乗したため企業の方針転換により途中で打ち切られた、国外のシーズを国内で応用することに専心していた、遺伝子治療の基礎研究を磨かなかった、ベンチャー企業の参加はほとんどなかった、などなど、行われてきた遺伝子治療研究のほとんどが未熟であったと言わざるをえない。

アカデミアの意識が変わってきたのは、2007 年以降、文科省が橋渡し研究拠点事業を、厚生省が早期探索的臨床試験拠点事業を開始してからである。

TR の体制整備が進み、TR に対する意識も相当高まってきたが、遺伝子治療の進歩は欧米に比較して依然として劣っている。しかし遺伝子治療は難病治療のために欠かすことのできない治療技術である。またわが国でも、オリジナルな研究やシーズが育っていないわけではなく、相当臨床応用のステージが進んでいるシーズも実は多く存在する。それらを加速するとともに、次々と基礎研究成果が応用段階に入り実用化を目指せるような支援をすることが喫緊の課題である。

そのためには、以下の方策を提案したい。

- 1) 基礎研究の充実（そのために 遺伝子治療技術開発としての枠を設けた研究費の拡大が必要で、これが研究者人口の増加をうみ好循環につながる）
- 2) 特許戦略
- 3) サポート体制の構築（TR 拠点の ARO 機能の充実と活用、ベンチャー起業、産学連携）
- 4) 臨床を目指すシーズの評価・指導體制の構築
- 5) 規制緩和（治験におけるカルタヘナ法の運用など）
- 6) TR 及び遺伝子治療の教育と普及（拠点外シーズの採用なども含む）

これらを実現するためには、AMED の現組織は縦割りが強すぎる印象を受ける。全体を俯瞰するための横断的かつ各省庁とも連携した戦略室が必要ではないか。

2. AMED における遺伝子治療の研究開発の課題と方策

- 1) 個別のシーズ研究（研究開発ステージ別）：以下の 4 段階で、それぞれすでに AMED の支援事業では実現されているものが多いが、特に 基礎研究フェーズについては今後さ

らに改善の余地が多い。また、それぞれの段階の要求事項を明確にして申請者に示すことが必要である。

- (1) 臨床試験フェーズ：医師主導治験（あるいは企業治験）の実施。Go or No go を判定する評価体制の充実。企業の参画を採択条件とする一部資金の援助（Phase II 以降）。
- (2) 非臨床フェーズ：PMDA との対面助言の要求に応える非臨床安全性・毒性試験の実施。用法・用量試験と薬効・薬理試験はできるだけ早期に完了させる。
- (3) 応用研究フェーズ：動物での POC の取得。できるかぎり最適なモデル動物を使用（AMED からの指導があってもよい）。
- (4) 基礎研究フェーズ：科研などでの成果をもとに細胞レベル、動物レベルでの有効性の研究。特許取得を目標とする指導の実施。現状では本フェーズの要求事項や方針が明確でないため、シーズの吸い上げが円滑に機能していない。その改善が必要。

2) 汎用性のある技術的研究

AMED の支援は主として疾患ベースのカテゴリーごとに分けられているので、遺伝子治療の技術開発自体を進めるための枠が設定されていない。それが遺伝子治療全体の進歩を阻んでいる。したがって、この 汎用性のある技術開発を支援することはきわめて重要である。

- (1) 遺伝子治療用ベクター開発（ナノ粒子などの非ウイルスベクター、新規ウイルスベクター、既存ベクターの改良）
- (2) 遺伝子修復機構研究と新規ゲノム編集技術の開発
- (3) 遺伝子発現制御技術開発（ゲノム編集技術の応用も含む）
- (4) ベクター製造技術開発（ベクターの大量生産と高純度化）
- (5) ハンチントン病などの優性遺伝性疾患に対する遺伝子治療法の開発（これを汎用性技術の研究としてよいかどうかは議論があると思われるが、この治療法は世界的にも決定打がなく、受精卵での遺伝子修復が考えられている）

3) インフラ整備に係る研究

- (1) ベクター製造については治験以降ではなく、治験に入る前の治験用ベクター製造も課題。

ベンチャー企業を創設して治験用ベクターの製造を実施している研究者やアカデミア内で施設を設立したケースもあるが、多くの研究者のニーズにこたえるための治験用ベクター、特に AAV vector と Lentivirus vector、の製造施設の設立が必要。またこれらのベクターの大量生産系や精製システムの技術開発は今後も必要である。

・ AAV vector については、今後我が国においては、筋ジストロフィー、ALS、

パーキンソン病などの神経筋疾患を対象にし、静脈内投与、髄液内投与、局所投与を選択するのが良いのではないかと考えられる。本ウイルスにはさまざまな血清型があり、それによって組織嗜好性が異なるので、対象疾患との組み合わせが重要であるが、それぞれについての 特許の状況を調査 する必要がある。

・ **Lentivirus vector** については、主として造血幹細胞を対象とした **ex vivo gene therapy** であり、現在考えられる対象疾患の殆どがすでに海外で実施されている。したがってわが国で今後対象とすべき疾患を現時点であげるのは難しいが、**IRUD** プロジェクトで原因遺伝子が明らかになった血液疾患や酵素欠損症などでは、このベクターによる遺伝子治療が可能になるかもしれない。また **CAR-T cell** の構築にも利用されており、今後もその活用は続くと考えられる。日本で開発された **Simian lentivirus vector**（九大の網膜色素変性症で既に使用）の可能性については **HIV** を改変した従来の **Lentivirus vector** との優位性などの検証が必要。

- (2) ウイルスベクターの品質検査（ウイルスクリアランスなど）を行える施設を国内で整備する。

3. その他（規制面、知財面）

1) 規制面：カルタヘナ法の運用については既に厚労省、国衛研、国立成育医療センターなどが調査班を作って取り組まれている。この法の本来の趣旨は組み換え生物の普及による環境への影響を防ぐことである。しかし遺伝子治療で問題となるのはウイルス排出管理であり第3者への感染を防ぐことにある。第1種使用規定においてはこれらを分けて考える必要がある。ウイルス排出管理についてはすでに多くの国内外での経験から、既存のベクターについてはその使用規定が定まってきているので、それを踏襲するのなら手続きを簡素化できるのではないかと。一方、新規ベクターについては、ウイルス排出の期間、経路などのデータを治験開始までに要求するのは困難であり、治験を通じて収集することを認める。

2) 知財面：2つの観点からの特許戦略が必要。

(1) 重点的に支援する有望シーズについて、基本特許、用途特許、製造特許などの知財を次々と確保する戦略を立てて、強力な特許が長く維持できる方針が必要。**AMED** が指導すべき。

(2) アカデミアと特許庁との連携による我が国のオリジナルな研究の知財保護（既に特許庁の「知的財産プロデューサー派遣事業」が活動を開始している）。

日本の遺伝子治療の支援状況

