

第 2 回「標的特異性を有する in vivo 遺伝子治療用製品の
ベクターに関する評価の考え方」専門部会

日時 令和 5 年 8 月 1 0 日 (木)
1 0 : 0 0 ~
場所 医療品医療機器総合機構 会議室 2
開催形式 ハイブリッド会議

<開会>

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） それでは、定刻となりましたので、ただいまより第 2 回「標的特異性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」専門部会を開催させていただきます。科学委員会の担当は、この 7 月 1 日付けで PMDA 内に人事異動がありました関係で、担当者が変更となっております。私の右手は、RS 統括部長の高橋でございます。

○事務局（高橋 RS 統括部長） 高橋です。御指導よろしくお願いたします。

<出席状況及び配布資料確認等>

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 私が科学委員会・先端科学統括課長の緒方でございます。よろしくお願いいたします。

それでは事務局より、初めに委員の出席状況の報告をさせていただきます。本日は、9 名全員の委員がご出席の予定で、すでに全員の出席が確認できております。全委員の過半数に達しておりますので、専門部会規定第 7 条の規定に基づきまして、本委員会の成立をご報告申し上げます。今回は対面及びウェブのハイブリッド型の会議で開催しております。委員の皆様におかれましては、会議室にて 4 名、ウェブにて 5 名のご参加をいただいております。

続きまして、配布資料の確認をさせていただきます。資料は 8 月 7 日に事務局よりメールにて送付させていただきます。不足の資料等ございましたら、事務局までお声掛けをお願いいたします。配付している資料は、議事次第、資料 1 といたしまして第 1 回 WG 報告書。資料 2 といたしまして、位高委員の講演資料。資料 3 といたしまして、In vivo GT 部会報告書素案。それから参考資料として、委員名簿とスケジュールを添付しております。

続きまして、資料の取り扱い区分につきましてご確認をお願いいたします。本日の配付資料 1 及び 2、それから参考資料 1 につきましては「その他」の資料に該当いたしますので、ウェブサイトでも公開を予定しております。また資料 3 につきましては、「取扱注意」のため、厳重に保管いただき、コピー等の複製、第三者への開示はご遠慮いただきますよう、よろしくお願いいたします。

本日ウェブからご参加の先生方におかれましては、いつものご案内にはなりますけれども、通信状況によっては、ビデオ送信の停止をお願いすることがございます。その際にはご協力をお願いいたします。また、ハウリング防止のため、マイクにつきましては、ミュートの状態としていただきまして、発言の際にミュート

を解除していただき、発言が終わりましたら、恐れ入りますがミュートに戻していただきますようお願いいたします。

また今回はウェブの録音から文字を残して議事録を作成する予定でございます。速記業者が入っておりませんため、議事録確認の際には、先生方のご協力をお願いすることになりますけれども、その際にはご協力よろしくお願いいたします。それでは、久米部会長、議事の進行をよろしくお願いいたします。

< 議題 1. 第 1 回 WG の報告 >

○久米部会長　それでは始めたいと思います。まず資料 1 をご覧ください。資料 1 は、7 月 24 日にワーキンググループが行われました。ちょっと資料番号飛ぶのですが、資料 3 の報告書の目次の草案、この前のバージョンですね、これを基に、ブレインストーミング的に皆様にいろいろと意見をいただきまして、このような経過となりました。

執筆担当の先生方、資料 3 のところに書いてあるのですが、ご担当分野において、標的特異性を持たせた遺伝子治療用製品の最新の研究課題、研究開発状況と課題について、非常にタイトではあるのですが、8 月中に一応考えられる項目だけでもいいので、出していただければなど。

今回は、完全な分担執筆という形ではなく、できるだけご専門の分野から、現状と課題を出していただいた上で、まずはワーキンググループで検討し、それからこの部会で検討し、報告書にまとめていくというスタイルを取りたいと思います。そこで具体的な検討事項や報告書のことについてはここで議論いたします。ここまででご質問、ご意見がありましたらお願いいたします。

< 議題 2. 「mRNA ワクチン・mRNA 医薬の今後の展開」講演と意見交換 >

○久米部会長　ないようでしたら、次の議題です。本日は位高先生にご講演いただくということになっておりますので、議論に先立ちまして、位高先生から、「mRNA ワクチン・mRNA 医薬の今後の展開」についてご講演をいただきたいと思います。それでは先生、よろしくお願いいたします。

○位高副部会長　位高です。私の方から mRNA の創薬ということで、資料を配布させていただきましたが、それに概ね沿う形で、お話をさせていただきたいと思います。まずは改めてですが、東京医科歯科大学及び大阪大学で勤めております位高と申します。mRNA ワクチン・

mRNA 医薬品ということテーマに研究開発をさせていただいています。先生方には全く釈迦に説法だと思いますので、あまり言いませんけれども、mRNA というものを人工的に合成して、これを体の外から投与して薬として用いると。この場合の一番の特徴はですね、mRNA 自体が薬ではありません。あくまで、mRNA は情報伝達分子で、タンパクの設計図を投与して、薬になるタンパク質を体の中で産生させるという、そういう意味で全く新しいタイプの薬であるということがいえると思います。

今日ちょっと技術面のお話を、ざっとお話させていただいた上で、創薬の現状ということと、今回の本専門部会に関係してどのような議論があり得るかということをお話したいと思います。

これは全然余談の話ですけれども、これが最初に動物の体内に遺伝子を投与してタンパク質を発現させたという論文で、1990年ですね。ですからこのようなタイプの創薬は、この頃から研究としてはスタートしていたということがいえると思います。ただ当初は、DNA がもっぱらその主役で、RNA はこの論文でもまだ使えませんという結論です。そのあと、初めて mRNA が動物への投与、薬になる、ワクチンになるということが、研究で出てき始めたのは2010年頃ですね。その間、なんで駄目だったかということになるのですけれども、大きな理由の二つはまず、生体内環境下では mRNA は極めて不安定である。これ先生方よくご存じかと思います。それから、強い免疫原性、免疫反応を引き起こす、ということになります。

この機構というのは Toll-like receptor を中心とした自然免疫機構が中心であることはご存じかと思いますがけれども、実、自分の中で本来もともとある mRNA と、外からの mRNA っていうのはどうやって区別されているんですかというのと、あまりはっきりしたメカニズムとしては明らかになっていない。というよりも、積極的にこのようなメカニズムは本来はないというのが真実のようです。

ではどういうことかというのと、もともとの RNA は、核で転写をされて、核の穴を通過して細胞質に出てきて、リボソーム複合体を形成する。そのしかるべき場所にいる RNA は大丈夫と。ただそれ以外のあらゆる場所をウロウロしているような RNA は自然免疫機構に引っかかると。そのようなメカニズムだろうと。

逆に言い換えると、mRNA 自身をきっちり作るということに加え

て、この mRNA を生体内の、特に細胞内の標的の部位に安全に運ぶと。こういうことができれば、外からの RNA もきっちりワークするであろうと。そういうことになるわけですね。ということで、この技術開発としては、この mRNA を作ること、及び DDS、これは車の両輪としても世界的にも開発が進められてきたという経緯になります。

mRNA はこのような構造というのはご存知だと思います。今作製方法としては、DNA で設計を行って、鋳型の DNA からの in vitro 転写、この作り方が現状はほぼ一択です。ご存知かもしれませんが、名古屋大学の阿部先生なんかは、これを人工的に完全化学合成するという研究もされているのですけれども。まだまだ長いものを作るっていうのは非現実的で、今回議論になるような、ワクチン、医薬品という観点では作り方はまずこれになるだろうと考えております。

その上で、もともとの天然の RNA でももちろんタンパクは発現するのですけれども、薬として使う場合にどのようなことをしたいかということで、いろいろな研究が多くされていて、この図は、Nature Review の 2014 年、先生方もご存知の Sahin 先生や Kariko 先生などが書かれた、今となっては記念碑的な総説ですけれども、ここに出ているいろいろな技術項目というのは、実はまだほとんどが現役でして、いろいろな研究が報告されています。この中でも、翻訳効率を高めたい、持続性を高めたい、免疫原性を制御したい。この 3 点が基本的には改良の目的になります。

これは歴史的な話ですけれども、Kariko 先生がされた、シュードウリジンを用いた免疫原性の制御、これは一番有名なお話かと思えます。これでノーベル賞候補にもなっていましたが、これのもう一つのポイントは、この研究を見て、これで mRNA が本当に薬になるかもしれないという、いわばトリガーになって、欧米の先生たちがこれで、その可能性に気が付いたということなのですね。その結果として、BioNTech などは 2008 年、Moderna は 2010 年の設立、とこういう時系列になります。

ただ、手前味噌な研究の要約で恐縮ですが、2015 年ごろにやった仕事なのですけれども、この当時、先ほどのシュードウリジンももちろんいいのですけれども、それ以外にもいろいろな核酸修飾方法が報告されていました。それぞれがそれぞれ自分のところをいいよ、と言っていた状態で、本当に何がいいのだということで、すべてとは言いませんけれども、修飾の条件を変えて、ここ

に挙げた程度の数の mRNA を作って、細胞の実験で、その翻訳効率や免疫反応の誘導を調べました。そうすると結果としては、標的にする細胞であるとか、タンパク質発現、配列の違いであるとか、または投与方法、リピッドやリピッドの種類によったり、あとポリマーを使ったり、いろいろやったりすると、すべて最も良い結果が得られる修飾核酸の条件は異なる、という少々締めりのない結果になりました。これで論文になったからよかったですけれども。

実情は、結局、それぞれ個別に最適化をする必要があると。現在実際は、シュードウリジンはメチル化シュードウリジンが使われていますけど、これは、BioNTech と Moderna の COVID-19 ワクチンには使われていますが、それ以外の、後でちょっとお見せしますが、多くのパイプラインのほとんどでは、全く違う修飾核酸が使われていて、これのシンプルな理由は特許です。逆に言うと、どれがいいって言うことは、一つに絞り込まれる技術ではないということで、ちょっと言い方悪いのですけれども、まあまあどれでもいいというのが実情。ただ、投与目的や標的組織や投与経路などによって個別に最適化が進められると。

このあたりの違いによって、いわゆる薬としての法規制であるとか、レギュレーションっていうものをどう変えていくかっていうのは、ちょっとまだまだ逆にサイエンティフィックにも議論がまだ集約しきれていないというのが現状ではないかと考えています。

それとですね、これは単に参考情報なのですけれども、mRNA 発現の時間が非常に短いということが、やはり薬としては特に使いにくいポイントの一つになって、これを何とか伸ばせないかという研究がいくつかされています。先生方ご存知でしょうか。mRNA の 1 分子、1 copy から、タンパク質翻訳というのはどの程度の時間、細胞内で続くか。知っている先生多分おられないと思います。これ実はわかっていません。これの結論を出すためには、細胞内の、特に細胞質内で、mRNA 1 分子からタンパクが翻訳されているということ、1分子イメージングができないと、おそらく難しい。今そんなことできませんので、いろいろな状況証拠を調べる研究が多くされているのですけれども、おそらく、コンセンサスとして、1 copy からのタンパク質翻訳の持続時間は、高々数時間。短いものだと分単位であろうと。これが生物学的な事実だと思うのですけれども、薬として使う場合にはちょっと短か過ぎると、あ

っという間になくなってしまいう薬で扱いにくいのではないかという問題点は必ず出てきますので、それに向けた研究として、これはうちの研究ではなくて、ボストンの Anderson 先生らが出している、環状 RNA ですね。mRNA を丸くして、mRNA というのは大体端から壊れますので、その端をなくしてしまえば少し安定化するのではないかという発想で、実際、ある程度の安定化というものは達成されている。これ、実はいろいろホットなテーマでして、今世界中の研究室がいろいろ取り組んでいて、実はうちもやっているのですけれども、まだちょっとお見せできるようなデータにはなっていないので、今日は割愛させていただきます。

これも有名な技術なのですけれども、自己複製型 mRNA というものがあります。英語で言うと self-amplifying RNA。これは、alpha ウイルスという RNA ウイルスの自己複製に関わる配列を投与する mRNA の coding region の上流に組み込んで、細胞質に投与された mRNA が細胞の中で、どんどんと自己複製されるという仕掛けを施したシステムです。これによって、タンパク質の発現の持続性が得られたり、また最初に投与する mRNA のドーズを大きく減らすことができたりする。そういった目的で開発されたものです。

後で出てきますが、VLP Therapeutics さんがもう日本でもこのシステムを使ったワクチンの治験をやっておられます。ただ、普通に考えて、このような mRNA を増幅させるなんていうことをして、安全性はどうなのかと。これは相当に議論が必要です。まだ今のところこのあたり結論が出ていないと思います。ただ、現実にはコロナウイルスワクチンの一部で、このシステムを用いた試験が行われているってことは事実です。今のところ、本当にこのメカニズムに起因する有害事象といったものは、あまりはっきりした報告がないと思います。

面白いのは、BioNTech、Sahin 先生のところですね、そこはこの self-amplifying RNA にやや懐疑的で、これを少し工夫した、単純に言えば alpha ウイルスの配列を別の RNA コピーにすると。目的のワクチンの RNA も別に作っておいて、これを両方投与することによって、ワクチンの方の mRNA だけが自己複製されると。alpha ウイルス配列の方は増えない。そういう仕掛けを施して、少しは安全だろうというようなことでやっておられる。この辺りはちょっとまだ、何がいかということは今後も技術開発の競争になるのではないかなと思います。

同じ表を出しているのですけれども、最後に 1 点、この mRNA の

機能化ということに関しても、ちょっと手前味噌なのですが、うちの研究の内容を少しご紹介します。何をやっているかという、細胞選択的に mRNA の翻訳を制御すると。mRNA は、翻訳メカニズム自体は哺乳類細胞すべて共通なので、どんな細胞でも発現します。ただ一方で、やはり薬ですから、特定の細胞だけを狙いたいというニーズは出てきます。それを mRNA で実現できないかということでトライした研究でして、細かい技術の話は、今日は省略しますが、やっていることは、翻訳制御因子というタンパク質、これを作りまして、これが mRNA に一部仕掛けを施して、これが 5'UTR のところにくっくと、この mRNA は翻訳がオンになる。または逆にもともと発現している mRNA に、この翻訳制御因子がくっつくことによって、オフされると。こういう仕掛けを mRNA に施すと。投与する際は、この制御因子を大きく 2 分割して、これが細胞内に存在する特定の標的タンパク質が存在する時に、このタンパクが再構成されるという仕掛けを施します。最後、この 2 分割したこれ全部タンパクですから、これを全部 mRNA の形で投与して、1つ、2つ、このどちらか、の 3つ。この 3種類の mRNA を同時に投与することで、この翻訳制御を実現するという話になります。これも詳しくは、もし本当にご興味ありましたら、論文や総説なども出しておりますので、ご覧いただければと思います。

細胞で非常にいい結果が得られておまして、標的タンパク質を特定のものを設定して、components がそろったときに、発現の on/off ができますし、このシステムの最大の特徴は、標的にするタンパク質を検知する部分、この場合はナノボディという抗体を使っているのですが、この検知する部分のタンパク質配列を取りかえるだけで、どのような細胞内の標的タンパクに対して、このシステムを働かせることができる。例えばちょっと恒常発現化させた GFP を標的にしても同じようにワークするということを示しています。将来的には、例えばがんの細胞だけに働かせるとか、ウイルスに感染した細胞だけに効かせるとか、あと細胞の分化段階に応じて、特定の分化のフェーズにある細胞だけ働かせて再生医療に応用するとかですね。そういったいろいろな、まだちょっと半分妄想もありますけれども、そういう研究を進めていく予定で、今 in vivo で効果を検証している実験を鋭意進めているところです。

それから、似たシステムとして細胞選別システムといって、今の 2 分割するタンパクの部分を、細胞死を誘導するようなタンパ

ク質を使うことによって、特定の細胞だけ殺すなんてことができます。これフローサイトメーター、あとセルソーティングですね、その代替になる、細胞工学の方にも応用できるシステムであると考えています。

最後に先ほどの阿部先生の話、これは論文の表紙出しているだけなのですけども。こういう研究も mRNA の創薬の業界では非常に注目を集めているという状態です。ただですね、やはり大きな課題は、mRNA は作れるのですけれども、大量に作るということはまだまだ技術的な課題が多く残っていて、大学の研究テーマというよりは、いわゆる企業の、特に CDMO が今必死になっているいろいろなことを考えているのではないかと思います。結局、先ほども申し上げたように、DNA を鋳型にした in vitro トランスクリプションという方法である以上、一般的にこの実験室でやっている作業と、この巨大なリアクターでやっていることは同じなんです。なので、ここのところは mRNA 創薬という観点では律速段階の1つになりうるということだと思います。

次に、DDS に関しても簡単にお話します。これは、DDS の技術自体はいいのですけれども、1 つポイントとしては、mRNA などの場合、この DDS というものが、何か物を運ぶということ以上に、むしろこれまで薬として使えなかったような物質を薬として使えるようにするための DDS という位置付けになってくると考えています。その代表例としては脂質ナノ粒子、LNP、先生方よくご存知と思います。今、現実に mRNA ワクチンで使われる DDS は LNP が一択と言っていいと思います。構造は結構複雑で、脂質の二重膜の内側に mRNA は封じ込められるのですけれども、これ見ていただいたらわかるように、これ総説の図ですけれども、Moderna、BioNTech、CureVac、Imperial College などそれぞれですね、いろんな脂質を作って、どれがいいのだという議論は正直今のところできません。そもそも、構造は論文に出ているのですけれども、面白いのは、論文の中に、オフィシャルに開示された構造ではありません。あくまでいろんな特許資料とかいろんな情報から、推測した代表的な構造ですと著者が書いているぐらい、このあたり各社本当に非常に情報開示しないで、いろいろ作っていると。これはやはり mRNA の特許戦略の重要なパーツだからということにもなると思います。

LNP にまつわる話題として最大の問題は、副反応だと思います。これは世間でも大騒ぎですね。やはり副反応の主な原因が LNP で

あることは間違いないと思います。ご存知のように、アジュバント能を持つということが LNP の特徴になるのですが、やはりこれがしっかりしすぎていると、当然副反応も強くなると。一種トレードオフの関係であると。mRNA 自体も寄与するなんて話もあって、実は議論が非常にまだ錯綜していて、3つ論文示しましたけれども、いわゆる免疫誘導メカニズムを調べたという話なのですけれども、タイトルを見ていただいてもすぐわかるように、これは、IL-6 シグナリングが重要で、LNP がそれを誘導しているという話なのですけれども、こちらは mRNA 自体が結構にかやっているよと。特に MDA5 シグナリングが重要だと言っています。ところがこっちの BioNTech の論文なのですけれども、今度は IL-1 と IL-1Ra がキーのシグナルだと。言っていることバラバラなのです。私の印象ではまだまだわかりませんという状況です。

我々自身の DDS の工夫としては、LNP と違って、炎症を起こさないようなシステムがやはり必要ではないかということを考えて、以前から開発していたものなのですけれども、高分子をベースにした、特にブロック共重合体という PEG とポリアミンを連結した、このような長い高分子と mRNA を混ぜ合わせることによって、これがセルフアセンブリ、自律会合してこのようなミセル型キャリアになるというシステムを使っています。これ周りがびっしり PEG で覆われていて、非常に炎症を起こしません。ということで、やっと1番が終わったところで、あとはさっさといきます。

このスライドは古いスライドなのですけれども、今日の部会ということでちょっと挿入をさせていただきました。医薬品の開発ということに関するレギュレーションの歴史的な経緯なのですけれども、そもそも mRNA based therapy、mRNA って遺伝子治療なんですか、それともそうじゃないんですかっていう議論が結構久しくありました。ご存じの先生もおられるかもしれません。面白いことに、アメリカ FDA では、遺伝子治療ではありません、という見解がむしろ主流でした。一方、EU は、やっぱり mRNA は遺伝子じゃないか、ということで遺伝子治療だったので、最後の文章ですね、「Gene therapy medicinal products shall not include vaccines」。要するに、ワクチンだけは別ですよと最初から定義をして、mRNA はどんどん遺伝子治療の枠から外れて開発が進められたと。このあたり、おそらくかなりロビー活動なんかもあったのではないかと思います。今現在は基本的には遺伝子治療の形で、特に日本では、再生医療

等製品などの枠組みが有力視されているということをご存じかと思えます。

開発の現状ですけれども、これ 2019 年当時、私が書かせていただいた、コロナの前ですね。すでにこの程度はあったと。それが、2023 年の 6 月、もう 2 ヶ月ほど前になりますけれども、国立医薬品食品衛生研究所の井上先生がまとめておられる資料ですけれども、2 枚 3 枚 4 枚 5 枚 6 枚 7 枚と、これだけの数の mRNA のパイプラインが現在走っていて、この数年間で一気に状況が変わったということはおわかりいただけると思えます。

個々の話はいたしませんけれども、mRNA、特にコロナに関しては、3 枚に跨りますけれども、承認されているものはまだ逆にこれだけで、これだけあるのですけれども、コロナもそろそろ、ワクチンとしてはどこまでニーズがあるかというのは微妙で、どうなるのかなというのは、勝手に心配しています。

一方で、それ以外の感染症ワクチン、インフルエンザ、ジカ熱、狂犬病などの名前が見えますけれども、こういったところは、コロナの前からも少しずつ始まっていましたが、むしろ感染症に関してはこちらが今後本命になっていく可能性が高いと思えます。感染症ワクチンに関して、トピックとしては、mRNA は 1 つフォーマットができれば、配列を変えるだけで、他の抗原タンパクにすぐ対応ができると。そういう性質を活かして、希少な、小規模な感染症に対しても、ワクチン開発が迅速にできると、そういう特徴があります。実際、これ Moderna の資料ですけれども、1980 年以來に 80 以上の、新興感染症というものがあつたようですが、実際にワクチン開発に至つた事例はたつたの 3 例であると。どうしてかということやっぱり、ワクチン開発がペイしないからなのですけれども。これに対して、Moderna は mRNA を使えば、うまくマーケットとして使えるのではないかと考えておられるようで、私も非常にいい適用の一つではないかなと思えます。

mRNA に関わるもう一つの重要なトピックはがんワクチンですね。このメカニズムは先生方よくご存知と思えますので、言いませんけれども、いわゆる個別化医療というものが実現するという、mRNA はこれを実現するための唯一のモダリティだろうと。Moderna や、BioNTech はそれぞれ最近プレスリリースを出していると。日本でも、まだあまり表に出ていませんけれども、いろいろな開発が実は始まっていて、私も少し絡んでいる話があるのですけれども、ちょっとここはまだお話しにくいところですが、いろいろ話

題にはなっているところ。患者さんごとに創薬をするというのが非常に重要なポイントになります。

最後、治療用の mRNA 薬。これは Nature Review の去年の、非常にいい総説があってそこから持ってきた図なのですが、現状、治療用 mRNA に関してはこの程度のパイプラインが世界的には走っている。これ見ていただくと、一番上だけ少し変わり種なのですが、2 番目以降は主にがんに対する、サイトカインを分泌させる治療、または、旧来の遺伝子治療ですね。きちんと希少疾患に対してウイルスベクターを使っていたような遺伝子治療に対して、これを mRNA でトライしていると。そういう大きな 2 つのものに大別されていて、逆に言うと私の考えでは、mRNA はもっと広く使えるはずなのですが、そのような一般的な疾患に対する、mRNA の創薬というものはまだまだ少なく、臨床試験が始まったという段階のものには、あまり姿が見えない。その中で唯一、この VEGF という、一般的な血管増殖因子、これを mRNA で投与して、心筋梗塞の治療をしようというパイプラインが今 phase II で、これボチボチと進んでいるようですね。Moderna と当初アストラゼネカが入っていたのですが、今 Moderna が進めているものです。

本題ではないと思いますが、私自身がトライさせていただいている研究をちょっとかいつまんでご紹介します。私はもともと整形外科にいたということがありまして、ワクチンには少なくとも以前は本腰入れていなくて、どちらかというと治療用の mRNA と。どのようなところにも使えますから、整形外科的なエリアとしては、膝の関節であるとか椎間板とか脊髄損傷とかトライしたけれど、あとやはり大きなカテゴリーは脳ですね。脳神経疾患、この辺りは薬があんまりないアンメットメディカルニーズの最たる組織ですから、このところは当然、mRNA でもし何とかできれば、非常にニーズがあるだろうというふうに考えた次第です。

その中で、今最もステージとして進んでいるのは、関節軟骨の治療で、RUNX1 っていう軟骨誘導性の転写因子。これを関節内に投与する。この時に先ほどお話したナノミセル型のキャリアを使います。そうすると、このように軟骨の変性を抑えることができると。AMED の CiCLE から資金をいただいて、ベンチャー企業を中心にして、来年度、2024 年度、東京医科歯科大学の方で、臨床試験の準備を急ピッチで進めています。これがうまくいけば、治療用 mRNA 医薬品の臨床試験国内第 1 号になるだろうと期待しています。先ほどのミセルで投与したというのは、これ LNP を使ったらどう

なんだという、こんなふうに関節が腫れ上がって、もう痛くて、ネズミさんご飯も食べられなくなって、体重が減ってしまうと。そのような結果になってしまうということで、この場合、ミセル型キャリアという DDS がかなり重要な役割を果たしているということになります。

脳に対するアプローチとして、幾つかやっているのですが、そのうちの 하나가、脳虚血性疾患に対するアプローチです。これは、特に脳虚血の後、すぐ死んでしまう部分はどうしようもないのですが、そのあと、自発的に壊死範囲が広がってしまうという病態に対する対処で、これに対する神経保護療法が必要となります。やったことは、BDNF、脳由来神経栄養因子、これを mRNA、脳室内に投与すると。この緑色に光っているのが、生きている神経細胞ですが、ほっておくと死んでしまう、真っ黒になってしまうところが、ちゃんと生存できます。ちなみに使った動物のモデルが全脳虚血モデルといたしまして、海馬に特異的にこの障害を起こすということがわかっているものです。このメカニズムといたしますか、mRNA の効き方の一つの特徴として、ニューロンを助けたいわけですが、実はニューロンにはちょっと入っているのですが、実は、主要な標的はアストロサイトであるということがいろいろな研究でわかっています。すなわち、この mRNA がアストロサイトに、広く取り込まれて、ニューロンを取り囲んでいるアストロサイトから、BDNF が一過性ではありますが、多量に分泌されて、その結果、その神経保護に適した微小環境なるものができたのではないかと。このような薬の効かせ方というのは、mRNA ならではかなと。例えば BDNF をタンパクで投与しても、このような治療は絶対できません。実際使いにくいタンパクだったので、このように mRNA を使うことによって、新たな可能性が見いだせているということになります。

脳に関わるプロジェクトとして、NCNP の青木先生との共同研究で、自閉症スペクトラム、自閉症ですね、これの治療に mRNA が使えるのではないかと考えています。青木先生のところ、DMD、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの専門でおられるのですが、その原因遺伝子のアイソタイプが、実は脳や中枢神経系に高発現していて、実際、DMD 患者さんの多くは、自閉症のような症状を合併するということが臨床的にわかっておりまして、これを詳しく解析する目的で、このアイソタイプと、本来のフル

レングスのタンパクと、両方を欠損した新しいモデルマウスというものを青木先生方が樹立された。実際フェノタイプとしては、動物を 1 回閉じ込めておいて、別のマウスを解き放つと、大体なんだなんだと言って、すぐ好奇心を持って近づいていくんですね。正常な動物ではこれが何秒以内ぐらいに近づくっていうことを調べるのですけれども、これが、自閉症の症状を出すマウスは、この近づいていくまでの時間が非常に長くなってしまうというフェノタイプがあります。こういうモデルを使ってやったことは、この欠損している遺伝子を mRNA で投与する。これ先ほどの投与方法と基本的に同じです。やったことは単純なんですけれども、うまく投与すると、扁桃体の目的とするところのニューロンやその周囲の細胞も発現が得られて、実際その発現タンパクがウェスタンで確認できるレベルと。驚くことに、Dp140 の mRNA を投与すると、先ほどお話した、行動試験でのフェノタイプが改善するというところで、これ結構使えるのではないかとということで今期待してですね、今年度ですけれども青木先生を代表にして、AMED のプロジェクトを一つ始めているところです。

このような mRNA の状態ということで、ざっとお話をしました。個人的な意見になりますけれども、創薬では、お話したように mRNA 分子を作る、DDS、さらに結局は薬として、mRNA が何を投与して何を直すかと。これは完全に医学マターですけれども、この 3 つのポイントが等しく重要であるということが創薬の特徴の一つで、やはり従来の創薬とは少し、低分子化合物のスクリーニングをベースにするような創薬とは異なってくるのではないかなということを考えています。これは問題点でもあるのですけれども、mRNA 自体には、物質特許は取れないですね。先ほどの修飾核酸などたくさんあるのですけれども、やっぱりどれがいいのかというと、別にどれでもいいみたいな話になりますので、このところはどのように知財化していくか、ということが難しい。

また、mRNA だけでは駄目で、DDS、その他いろいろな機能の創り込みということで、この辺りは企業などからもいろいろ考えが出てくるかと思えますし、それに対して法規制の方もどのように対応するかを考えていくことが必要だと思っております。

創薬としては、今までの薬の代わりに mRNA を使うのではなくて、mRNA でなければできない新しい治療というものがいろいろあるのではないかと、ということが私としては研究の大きな目標として考えております。以上です。

- 久米部会長 どうもありがとうございました。非常に広範なお話で、しかも歴史的なことから最新の事まで入れていただきましたので。ただいまのご講演につきまして、ご質問とかご意見がありましたら先生方お願いいたします。
- 内田(直)委員 米国国立衛生研究所 (NIH) の内田です。とても興味深いお話を、ありがとうございました。最初にポリアミドを使ったナノボディ（後述の通り、“ナノミセル”の誤り）が、炎症少なく RNA を運べるとお話しされていたと思いますが、ナノボディ（“ナノミセル”の誤り）と、今よく使われている LNP との違い、良いところと悪いところを簡単に説明して頂けるとありがたいです。
- 位高副部会長 ナノボディではなくてナノミセルとっております。LNP は、一般的に細胞への導入試薬としてリピッドも使われていますし、細胞膜と基本的には類似の成分で取り囲まれたキャリアですね。膜融合というメカニズムもあって、非常に細胞への取り込みの効率は高いです。平たく言うとよく入ります。よく発現します。本当に発現は高いですね。ただ一方で当然膜に融合して、やはりそこに刺激を与えるってということによる、免疫誘導、免疫反応の誘導といったものはもう不可避と言っていいと思いますね。これをゼロにできるかということはおそらく難しい。なので、一般的に投与した部位に炎症を起こしやすいですし、ワクチンの場合はそれが逆に効果的にその性質が使われているという状態です。
- 一方、ナノミセル型キャリア、これうちの研究グループが独自に作っていて、実は歴史的にはですね、抗がん剤のデリバリーシステムとして、全身投与して、血中をこの抗がん剤が循環する間に、EPR 効果はご存じでしょうか。がんを集積しやすくなるというメカニズムを利用して、開発したというのがむしろスタートですね。基本的な考え方としては逆に、周囲の細胞や組織に非特異的に Association しにくいということ、むしろ一番のコンセプトとしています。だから逆に言うと当然細胞とか、組織等に投与してもあまり取り込まれないと。要するに、効率は低いと。そこは大なる矛盾ですね。
- 考え方としてはそういうところなので、私自身も実は、個人的な意見も入ってしまいますけども、とにかく効率が欲しい時には LNP がいいと思います。一方で、関節なんていうのは LNP だとすぐ腫れちゃって、整形外科領域特にそういうのが多いのですけれども、治療にならない。そういうところには今後 mRNA をきちんと投与する方法としてミセル型キャリアがあるだろうと。今後 DDS と

というのはおそらく、そういう適材適所といいますか、選択肢というものとして位置付けていくのが、正しい考え方ではないかなと思っています。

○内田(直)委員 ありがとうございます。もう一つだけ宜しいでしょうか。RNA が細胞内に入った後に innate immunity を刺激して、反応が起きてしまうのは一つの問題だというお話をされていたと思うのですが、RNA と DNA でどのくらい innate immunity への刺激が違うのか、single strand と double strand でどれくらい違うのか、教えてくださいたいです。

○位高副部長 逆に本当にそれをきちんとお話するとすれば、1時間ぐらいの授業が必要です。かいつまんで申し上げると、DNA 以上に RNA の方が分子としては、免疫誘導度が高そうではありますね。DNA は CpG 配列などがよく言われますけれども、RNA の方が免疫反応が高い傾向があります。動物に投与して実験してみると、やっぱり RNA の方が腫れます。

ただ、難しい点があって、一本鎖の RNA が本当に悪さしているというよりは、やっぱり二本鎖の構造的に、二本鎖作っている部分であるとか、あと Kariko 先生が言われていますけれども、二本鎖 RNA がどうしてもコンタミしてしまう。そういうものが実は免疫誘導の原因ではないかっていう話があり、そこにシェードウリジンなどを使うといいという話が出てくるのですけれども。

実は、我々のさっき少し一覽でお見せしたような、動物への投与実験は、ほとんどワイルドタイプを使っています。シェードウリジンなんか使っていないのです。なぜかという、当初の理由は、単にお金がなかったからです。シェードウリジンの RNA は作るのにお金がかかるので、作ってられないので、ワイルドタイプの mRNA でやってみたところ、案外問題ないので、もうそれでいいや、とやっていたんですね。LNP で投与した時に、LNP の免疫反応がインデュースされて、そこに RNA がウロウロしていると。その時は、ワイルドタイプとシェードウリジンでやはり大きな差があります。ところが、ミセルで投与すると、あんまりその差が出ないのですよね。だから、RNA によって引き起こされる免疫反応というものが、トリガーの影響が大きくて、LNP を使うからこそ、mRNA もシェードウリジンとかいろいろ使わないと、逆に全体として反応が強すぎる。ところが、そこは DDS がもう少しマイルドなものになれば、今度は mRNA の修飾というものの位置付けがまた変わるのではないかと。そういう可能性も今考えているのですけれど

ど、まだ私の中で結論に至っていませんし、世界的にも今後議論になると思います。

○内田(直)委員 分かりました。大変参考になりました。ありがとうございます。

○山口委員 今回の専門部会の目的で、標的特異性を持つ mRNA の遺伝子治療ということで in vivo 遺伝子治療製品の評価を目的としているのですけれども、例えば先ほどの軟骨への導入の時に、軟骨への導入の場合には、標的特異性というか、例えば in vivo のシステミックに投与するという話とは全く違って、フォーカスしやすい。このところがあるのかなというふうに思っています。

特に今回の専門部会ができたのは CAR-T の in vivo 導入というのが非常にインパクトがあって、多分それが大きな要因だと思うのですけれども、標的特異性というところ、様々なレベルがあると思うのですけれども、先ほどいくつかの事例をご紹介いただいた中で、いわゆる CAR-T と同じような標的特異性があるのか、それともある程度、例えば ApoE で肝臓にだけいくとか、そういうものもあり得るのか、その辺の mRNA の標的特異性に関する、RNA 治療における標的特異性という観点から見たときに、どういうふうに考えた方がいいか、どこまでをフォーカスに入れるべきなのかという、その辺の観点を教えていただければありがたいです。

○位高副部会長 ありがとうございます。非常に難しいご質問のように思います。コンセプト的には、遺伝子そのものには標的特異性はありませんね。ですから、やはり一般的な考え方としては、標的特異性のファンクションを担うものは DDS であると。例えばウイルス、ベクターでもタイプ別にいろいろあったりするのと同じような観点で、DDS として、標的特異化することによってさらに薬の性能を高めると、そういう考え方ができると思います。

ただ、今日も少しご紹介しましたがけれども、今までの低分子加工物との逆に違いとして、mRNA 自体がある程度機能を持つ、持たせることができるという可能性を今見出しているところで、これ実は私のところだけではなくて、別の技術で、mRNA の翻訳を細胞選択的に行うという研究は世界的には幾つかあるのです。まだあまり論文レベルで大きなものが出てきてないので、知っている範囲でしか言いようがないのですけれども。

なので、モダリティそのものに、標的指向性を持たせるという観点は DNA もプロモーターなどの制限がありますが、それは今回のこういう、遺伝子治療的なモダリティとしての大きな特徴の一つになるのではないかと。ですからそこを逆にどう位置付け

ていくかということが、この委員会の正に議論のトピックの一つになるのかなという理解とと思っていました。お答えになってますでしょうか。

○山口委員 おっしゃる通りで、標的特異性を出せるところと、細胞の中に入ってきてその中で発現するかどうか、翻訳を受けるかどうかというその二つのことが重なっていると思います。

○位高副部会長 その時のですね、ポイントの一つが、特に mRNA は私はそうだと思っているのですけれど。低分子の薬などだと、標的特異も何も、ワークするしないにしても、物質として細胞の中に入れてしまえば、それは当然入ってしまっているわけですから、その入口の段階で特異性を持たせないと意味ないですよ。ところが、mRNA は本来細胞の中にあるものなんですよ。それが入ることは入るけれども、ワークしない制御というものが、どの程度安全性の観点で、それが有意なものと認められるかと。届いているのだから、危ないものはきちんと制御しなくては駄目だ、と言われてしまうと、そこから後何かしてもあんまり意味がないという観点ですね。

ただ私はそう思いたくなくて。逆に、mRNA はとにかく安全に細胞に入れる。入っても、それがちゃんと働かないような RNA であれば、本来それは細胞に毒になるわけでもなくて、すぐ壊れますし。ところがそこがちゃんと働くか働かないかを制御できているのであれば、その段階で非常に薬としては有効な機能であると。そういうふうにも考えてもらうことが可能であれば、非常にその応用の可能性が広がるかなと思っています。

○山口委員 ありがとうございます。あと一つは、今半減期を伸ばす、いろんな技術を開発されているところだと思うのですけれども。いわゆる遺伝子発現と見たときには、ウイルスベクター等では長期にわたって発現するけれども、メッセンジャーの場合は先ほどご講演いただいたように、例えば 1 日、2 日という、そういった発現モダリティとしての技術的要因というのは、もう一つありますよね。

要するに、例えば、CAR-T みたいに一時的な発現で機能細胞へ誘導してしまって、それが効果があるという話であればその議論で済むのですけれども、発現したタンパクを長期にわたって発現させないといけないときには、多分 mRNA の限界だろうと思うのですが、そういう技術の使い分けをすればいいんだろうと思うのですけれども、安全性を考えるとそこに部分もあると思うのです。タンパクそのものが発現しても、数日或いは 1 日 2 日でなくなっ

てしまうというその要素もあると思うので。ただその、短期間に発現するというところで、欠損しているタンパクが発現するということの、改変というところに、mRNA のターゲットが中心になるのかなと思っているのですけれど、その辺はいかがでしょうか。

○位高副部長 ここはあまり、私も僭越なことを申し上げる立場ではないですが、当然、遺伝子の欠損に対してそれを補う。あと酵素補充みたいなことでもいいと思うのですけれども、持続性が求められるところで mRNA がベストチョイスにならないということは当然あると思います。むしろ遺伝子ウイルスでゲノム編集でもして、一発で終わるならばその方がいいに決まっています。

ただ、あとはリスクベネフィットの観点ではないでしょうか。ワクチンでいろいろと副反応だとか言われていますけれども、そこがもしちゃんと、反復して何回投与しても大丈夫という技術ができてくれば、mRNA 自体は何回打っても多分大丈夫だと思うんですよ。どちらかというキャリアの方の問題だと思います。なので、そこは必要に応じて、例えば 1 ヶ月に 1 回打つ程度で済むのであれば、その方が安全でいいよということもあり得ると思いますし、かなりケースバイケースの議論になるのではないかなと想像しています。

○三谷委員 非常に勉強になりました。ありがとうございます。mRNA はこれからいろんな分野で応用されそうということが分かりました。先生が先ほどお示しになった、非常に大きなリストになっておりました、現在臨床試験が行われているような mRNA 試薬の中で、例えば機能、もしくは翻訳レベル、もしくは細胞指向性レベルでもいいのですけれど、何らかの形で、この専門部会のテーマになっている、標的特異性を持たせるようなストラテジーを組み込んでいるようなものがすでにあるのでしょうか、それともまだそれはこれからということなのでしょうか。

○位高副部長 私ですべてを承知しているわけではありませんが、少なくともパイプラインの表に出ているものの中、あとその他で、現実に mRNA の標的特異性が何か有効に機能しているという例はないと思います。逆に言うと、mRNA は投与した組織で非常に広く、どのような細胞でも発現をするということが逆に今のところメリットとして考えられている計画が多いと思います。ですから組織標的、細胞標的ということ自体が mRNA としてどうするかというところは、まだ今後の課題という位置付けだと思います。

○小野寺委員 小野寺です。特性に関して教えてください。ミセル化のポリマ

ーを使って、関節腔内に入れた時、先ほど言われた EPR、つまり取り込みには何かの刺激が必要かと思います。つまり何らかのエネルギーがないと入っていかないというイメージだと、そういう意味で特異性はある、あるいは特異性を出すと考えてもよいでしょうか。

○位高副部長 取り込み自体にエネルギーが必要というのは確におっしゃる通りで、今現状、局所投与、特に関節の場合は非常に狭い閉鎖腔に、例えばラットで、50 マイクロ程度の量を打っているのですね。見た目少し膝が腫れるな程度の、人でも十分許容できる量の割合だと思っているのですけども。そのときに、基本的には関節液内に Diffuse して、それが物理的に接触した細胞に、ちょっと言い方悪いですが、バイチャンスで取り込まれている mRNA からのタンパク発現であると。そういうふうな認識です。それ以上の積極的な何かドライビングフォースを今与えているわけではないのが、現実です。

○小野寺委員 先ほど言われた LNP との違いは効率の問題というのはわかりましたが、最近、静脈投与のリピッドナノパーティクルも出てきた時に、問題点の一つとして免疫原性があると思います。当然、mRNA を DDS としてリピッドナノパーティクルで運ぶというのもあると思うのですけど、先生のみセル化のポリマーには抗原性はあるのでしょうか。

○位高副部長 抗原性はそのポリマーの方に、どうかというのは非常に難しいですけれども、今日ちょっとお話しませんでしたけれども、ポリマー自体は、RNA とコンプレックス化している時は、逆に化学的にはコンプレックス化すること自体で比較的安定になるんですね。ところが、それが mRNA がリリースされたフリーのポリマーになると、自己分解性の性質を持たせておまして、アミンの部分は、これ以前かなり詳しく調べているのですけれども、もうかなり早い段階でモノマー、いわゆるアミノ酸の単位まで分解されます。そうすると、それ自体が、高分子で例えば細胞などの実験で培地中に高濃度に存在するような状態でも、ほとんど毒性を示さない。

ちなみに比較検討で、自己分解されないように設計したポリマーで、化学的な性質は同じというものを使って投与すると、やはりよく遺伝子発現するんですよ。ところが、そのあとしばらく細胞を見ていると、だんだんおかしくなる。ですからその自己分解性という性質はもちろんポリマーとしては非常に重要なファン

クションの一つで、今日お話しなかったけれども、そこは配慮しているつもりです。

あともう一つはやはり、これは私が自分で言いながら答えがないですけれども、PEG の問題は若干あります。これどうしても、よく言われてしまいますので、これは中長期的にどうなんですかっという、ここはまだ未解決の問題ですね。

○小野寺委員 ありがとうございます。選択性に加え毒性も考えなくてはいけないこと、非常に勉強になりました。

○久米部会長 ほかにご質問とかコメントとかございませんでしょうか。時間がきたのですけれども、細かいところ二つばかりお伺いしたいのですが、先ほどナノボディという言葉が使われた、これは VHH 抗体と考えてよろしいでしょうか。

○位高副部会長 はい、おっしゃる通りです。ただ、たまたま持ってきたものは、既知の配列を使っているのですけれども、細胞内のタンパクにアソシエイトする、ペプチド配列であれば本来なんでもいいのですよ。

○久米部会長 コントロールは、それ自体が抗原性をもって、というようなことをコントロールできるように、ということですね。

○位高副部会長 おっしゃる通りで、悩みは尽きないのですけれども。その要素は、要検討です。

○久米部会長 それから、前から気になっていて勉強してなかったのですが、自己増殖型ですね。あれは基本的には、RNA ポリメラーゼ (polymerase) なのですか、それともウイルスのレプリケース (replicase) の機能なのでしょうか。

○位高副部会長 後者だと思います。

○久米部会長 またその辺のウイルス学について学んでいきたいと思います。位高先生、ご講演どうもありがとうございました。

○位高副部会長 どうもありがとうございました。

<議題 3. 「標的特異性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」に関する意見交換>

○久米部会長 議題は次にいきまして、今回の専門部会の役目であり、標的特異性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方に関する意見の交換なのですけれども、先ほど申し上げました通り、資料 3 をご覧ください。第 1 回のワーキンググループでの議論を踏まえて、作成したものですけれども。

最初に目次とそれから執筆者。そのあとに、イントロダクショ

ンは私が書かなくてはいけないだろうということでそれを書き始めつつ、中身を考えてワーキンググループの先生方にご意見いただいたということなのですから。

まず構成として、資料の 1,2 枚目ぐらいになります。目次、執筆者。構成としてはまずイントロダクションがあって、それから現状。遺伝子治療の導入ベクター、それからモダリティという言葉は様々な使い方があるのですけれど、そういったものごとに、今、どうやって標的特異性の付与を考えているか。それぞれ、ウイルスベクター、非ウイルスベクター、それから少し無理やりここにゲノム編集ツールを書いたのですけれども、こういったもので並べてみたいと思います。

標的特異性という言葉はもともと標的指向性っていうタイトルから変えた経緯もあって、イントロダクションの中に、1.3. で特にその標的特異性の考え方についてということで、やはり最初に説明しておかないと、読者も書く人も困るんじゃないかという議論がありました。位高先生のご講演の中にも色々でてきたのですけれども、いわゆるその指向性、まずどんな細胞に入るか、入らないか。そういうことと、一旦入ってしまった後にどうやってその発現を制御するかという、少なくとも二つのフェーズについて考えなくてはいけないだろうし、それを例えば、ウイルスベクターでは両方のフェーズでもって考えられてきました。例えば AAV であれば、指向性の方は、キャプシド血清型であるとか、発現制御の方はプロモーターだったりエンハンサーだったり。DDS が指向性を制御すると皆さんお考えかと思いますが、位高先生のお話にもありましたように、RNA では RNA 干渉を使ったやり方がとられてきたかと思うのですが、翻訳制御というところでも考えられていると。ベクターやモダリティごとに段階を分けて議論しなくてはいけないというところをイントロダクションで述べたうえで、2. の標的特異性付与戦略を見ていただくと。

ここに挙げた執筆者の先生方に提供をお願いしているところで、例えば、レンチウイルスベクターであれば、内田先生にお願いをします。その他の組み込み型ウイルスベクターは、あんまり今のところ検討されていないだろうと思うのですけれども、WG で検討していけたらと思います。それからアデノ随伴ウイルスベクターについては、小野寺先生にアイデアを出していただきたいと思います。その他の非組み込み型ウイルスベクターについては、WG で検討していきたいと思います。それから、RNA、DNA につきまして

は、本日ご講演をいただいた位高先生にアイデアを出していただきたいと。それからゲノム編集ツールにつきましては、モノとしてはタンパク質やいろいろあると思うのですけれども、ここは三谷先生に少しお願いしたい、というようなことを考えております。

この辺につきましては、部会委員の先生方いかがでしょうか。特に今、お名前を挙げさせていただいた先生方には、かなり詰まった日程で申し訳ないのですけれども、とりあえず最初のアイデアを出していただけるかどうか。

○三谷委員 in vivo の CAR-T はこれから臨床で使われるということで、安全性とかのことがあると思います。CAR-T の標的指向性の決定要因のイメージとしては、細胞指向性の話がほとんどだと思っています。細胞に入った後の転写翻訳、その他のレベルでの制御はもっと大きな話で、in vivo のターゲティングに限らない遺伝子治療全体の話になるような気もして。それはそのような理解でよろしいでしょうか。

○久米部会長 言い忘れたのですけれども、基本的にこの専門部会のスコープとしては、これまで結構長い時間かけて培われてきた in vivo の遺伝子治療の、ストラテジーそのものについてまた振り返ってやるということは考えていなくて、特にフォーカスを当てたいのは、これまで ex vivo の遺伝子治療でしか考えられてこなかった、例えば CAR-T みたいなものを、in vivo でやろうとした時に、どういう問題が起こるか、考えなくてはいけないかということに、できるだけ絞っていきたいと思っています。

○山口委員 今まで ex vivo で造血幹細胞治療は承認をされております。おそらく今後その作成費用を考えて in vivo になっていく可能性が高い。そうするとその時に、in vivo の造血幹細胞ターゲティングをきちんとやらないといけない。その場合に目的外の改変が起きないという安全性の両面だと思います。もっとフォーカスされたような技術を使うということも、取り上げる話になるのかなと。そういう面をイントロダクションのフォーカスの中で書いておいて、それに合うような形の、報告書を作っていくっていうのでもいいのかなと。

○久米部会長 ありがとうございます。今までのところですが、内田直也先生、小野寺先生、位高先生、三谷先生、一応この方向でご検討いただけるでしょうか。

(了承)

○久米部会長 実際にはそこまでが前置きといいますか。総論的なところがあ

と思うのですけれど。問題なのは 3. の注目事例、特にこれがホライゾンスキャニングで掘り出されてきた CAR-T、このことについては今までの事例を踏まえて私が小澤先生、山口先生の助けを借りながらいろいろ並べてみると。

それから、今日ご講演いただいた位高先生には再生医療について、三谷先生にはゲノム編集、それから CAR-T 以外の抗悪性腫瘍関係についてどういったものがされているのかされていないのか、大阪大学の水口先生にお願いしたいと思っております。前回ご講演いただいたのですけれども、造血幹細胞遺伝子治療に関して、内田直也先生にお願いしたいと。これ以外に何かトピックがありましたら、随時挙げていただくということで、いかがでしょうか。

○小野寺委員 小野寺ですけど、先ほど位高先生が示されていましたが、最近、代謝異常症に対する mRNA 治療がかなり開発されています。代謝異常症の場合、これまでは in vivo での AAV ベクターとか ex vivo での造血幹細胞遺伝子治療が主ですが、最近は mRNA を使った酵素補充療法的な意味合いで代謝異常症に対する治験がかなり多く出ています。遺伝性疾患の項で少し含ませてもいいのかなと思いました。以上です。

○久米部会長 はい。ありがとうございます。その辺のところは、一応便宜的に 3.6. として、私がピックアップしてみようと思えます。この辺のところは国立医薬品食品衛生研究所のホームページにもいろいろ出ているかと思えますので、内田恵理子先生にもご協力いただければと思います。

○内田(恵)委員 一通り情報が上がったものについてはホームページにまとめています。

○久米部会長 項目としてどういうふうにするかについてはまた検討していきたいと思うのですが、それも考えていくということで承知しました。水口先生、突然で申し訳ないのですけれども、こういったところでアイデア出していただけますでしょうか。

○水口委員 大阪大学の水口です。少し難しいですが、今思い浮かんだのは、オンコリティックウイルスの全身投与ですが、それ以外に何かありますか。

○久米部会長 その辺のところも、国立医薬品食品衛生研究所のホームページを見ながらですね、何が今問題になっているのか、なりそうなのかということ、皆さんの知恵を拝借してやっていくしかないかなと思っていますけれど。

好きに書いていただいでですね。先ほど言ったように、ここか

らここまでのパートが〇〇先生という形ではなくて、皆さんのアイデアを出していただいたうえでそれを練って行って、全体の共著というかたちにしたかったので。お願いできればと思います。

○水口委員 これは、というのが委員の先生方でありましたら、ぜひアイデアをお願いいたします。

○久米部会長 メールベースでアイデアを出し合って、そのあとワーキンググループ、専門部会、だいたい交互に毎月行われるような形になります。

ということで、注目事例を一通り挙げていただいた上で、私ちょっと総論的に戻るってということも、どうかなと思ってはいたのですけれども。これからどういうふうなことを考えなくてはいけないかという points to consider も報告書の一つ大きな目的でもあるので。安全性に関する議論も次のチャプターにあげてみました。品質とかそれから非臨床など並べていたのですけれども、品質に関しては、PMDA のスペシャリストの櫻井さんにまず何か一通りのことを出していただくと思ったのですけれども。前回のワーキンググループの時に、この報告書のスコープを踏まえた上でアイデアをお持ちのようだったので。

○櫻井スペシャリスト そうですね。ただ、3.のところでも品質の話が出てくる。ちょっとその棲み分けといいますか。書いてみてから考えさせていただきたいなど。

○久米部会長 多少ですね、重複することは仕方がないと思います。当然、今注目されている事例、ということでは、有効性も安全性の問題も出てくると思うのですけれども。縦糸と横糸みたいな関係で、全体を俯瞰した時にこれを考えるときには、こういう品質を考えないといけない、というようなまとめ方になってくるのかなっていう気はしています。それと同じようなことが非臨床、安全性に関してもいえると思います。そこはやっぱり、PMDA の毒性スペシャリストの真木さんに、少しまとめ方を考えていただければ、と思っています。

○真木スペシャリスト 櫻井さんが言われた通り、まず 3. で先生方にいろんな情報をいただいた上で、我々がそういう製品が、もし相談されたり、審査されたりしたときに、こういうようなことってというような形で書くのが我々の仕事かな、とちょっと思ったので、もしかしたら先生方の情報を一部使わせていただいたりすることで、我々の考え方をまとめるっていうことであれば大丈夫だと思います。

○久米部会長 イン트로、それからモダリティごと、注目事例と。やっぱり、

どうしても何回も出てくる重複する。ただそれぞれが、パートによって切り口が違う、っていう書き方になるのではないかなって気がするんですね。

○内田(恵)委員 まずは 3. までを書いて、4 以降はその後という形でしょうか。

○久米部会長 はい。基本的にはそういう感じになるので、非常にタイトなスケジュールではあるのですが、2. と 3. については、きっちり 8 月いっぱいではないけれども、できるだけ早くアイデア出していただいて、次のワーキンググループでそれを見ながら考えるというふうにしたいと厚かましくも願っているというわけです。4. につきましては、もう少し情報が出てからで構いませんので。

そのあと、そういったことを受けて、同じようなことですがけれども、今までの事例、特に ex vivo で製品化されているものに対して起こってきたハザードと、それを in vivo で行うことで出てくるハザードっていうのは違う部分もあるだろうし、重なる部分もあるので、その辺のことについては、いろいろな情報が出てきたところでまとめていきたい。第 4 章はそんなかんじで。5 番目にまとめ、参考文献を付けると。委員の先生方、いかがでしょうか。

○小野寺委員 in vivo でのハザードであれば AAV ベクターのインテグレーションかと思います。まあ、安全性の観点であればゲノムの挿入か染色体異常等の何かゲノムレベルでの変化は入れておいてもいいかなと思いました。

○久米部会長 ここで例えば 4.4.5 にしてもいいし、4.4.4 の中で、目的外細胞改変とかそういったことになると思いますので、そのあたりどうするか、項目の立て方も含めて、考えますけれども、確かに、in vivo でということになると、どうしてもそこは避けて通れないと思います。承知いたしました。

繰り返しになりますが、報告書のまとめ方として完全な分担執筆にはならないと思うのですが、それぞれ、専門領域でわかっていること、課題を挙げていただくと。特に、第 2, 3 章に関しては、少しせつついて申し訳ないですが、挙げていただきたいということをお願いしたいです。このような方針につきまして、先生方いかがでしょうか。

○山口委員 4. の話ですけど、多分これベクターごとの作用によりましてですね、そういうときの、ベクターの特性を踏まえた上での記載ということ、やらないといけないというのが一つ。それからあとは、日本はガイドラインを作っていないですが、FDA はそういう変異だけではなくて、免疫毒性とか神経毒性とかを長期フォローア

ップをするべきとされており、その場合にベクターごとにそういうリスクを整理していたと思います。そういうところも、大概がオフターゲットで起こる話だと思うので、記載しておく必要があるのかなと思います。

○小澤委員 小澤ですけれども、項目のところをもう一度見せてもらえますか。2.あたり。大した話じゃなくて、項目立ての仕方だけの話なのですけれども、2.のところ、2.1.から 2.6.までは、遺伝子とか核酸とかそういったものを細胞に入れる方法の話ですよ。2.7.が、これだけ他のとは別で、入れるもの自体のことを言っていますよね、ゲノム編集ツール。ですから、2.1.～2.6.と 2.7.は少し違うタイプの内容になりますから、その辺項目立てのところ、2.1.から 2.7.まで一緒にするのではなくて、2.7.は半分独立したみたいな形で、まとめた方が、形としては綺麗になるような気はしました。

○久米部会長 それは重々承知しています。でもそこでタンパクというものを
出してきた時に、ゲノム編集ツール以外に何が見つかるのか、なんていうことにもなるし、逆にゲノム編集のためには、必ずしもタンパクだけじゃなくて RNA だとかそういったことで、それを上に入れるのか、ということで、全くカテゴリーが違うことは重々承知の上で、無理やり並べてあるのです。

○小澤委員 1.でその辺をしっかりと書いてもらえれば、いいのではないかと
思いました。

○久米部会長 議論を踏まえて、そのあと 3 枚目以降はですね、とりあえずイ
ントロダクションを書き始めていて、各項目について参考文献を書
いてあります。このことについては今日、詳しく説明していく
ことはしませんので、これについて、ご意見を例えばメールベ
ースですとか、或いはワーキンググループないし、この部会の議
論の中で出していただければと思いますけれど、それでいいですよ
ね。これも非常に未熟なものですから、特にこういったものを加
えて欲しいというようなことはどんどん言っていただければ、そ
れを取り入れながら、書き足していくようにしたいと思います。

そういうことを、別途事務局の方から、専門部会のまとめみた
いなことで皆様にご報告がいくと思うので、その時にお願する
という形になりますので、よろしくお願いたします。

予定した議論の時間よりは短いのですが、今日は項目或いは執
筆者を含めた進め方ということが共有できればいいかなと思って
いたので、部会の目的には達したと思いますが、皆様から何かあ

りますでしょうか。

<議題 4. その他>

○久米部会長　　ないようであれば、次回の専門部会の前にワーキンググループを予定していますので、それまでの作業について確認いたします。一応 8 月中を目途に、ということですが、次回 9 月 14 日ということなので、1 週間くらい延びても構いませんので、まずは送っていただいて、送っていただいたものを見ながら、次のワーキンググループで考えるということになると思います。ということで先生方、よろしく願いいたします。

本日の議事は以上になりますけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長）　久米部会長ありがとうございました。先ほど久米部会長の方からお話がありましたように、この報告書を皆さんで作りに上げていただくような形になると認識しております。そのため、資料の共有方法に関しまして、すでに各先生方のご連絡先を確認させていただきましたので、この後、これまで BCC の形でお送りしていたのですけれども、直接皆様を宛先に入れさせていただきますので、メールの中でのやり取りを必要に応じて、ファイルのやりとりも含めてお願いできればというふうに思っております。

それからもう 1 点、次回の会合につきましては、今久米部会長からもご案内ございましたように、第 2 回のワーキンググループは、9 月 14 日(木)の 10 時から 12 時。第 3 回の専門部会に関しましては、10 月 5 日(木)10 時から 12 時の開催を予定しております。詳細につきましてはまた事務局の方からご案内申し上げます。

また、本日の議事録につきましても、準備が整い次第ご連絡させていただきます。外注の手配の関係で少し 2~3 週間お時間がかかってしまうかと思っておりますけれども、皆様の作業の方はどうぞ先に進めていただければ幸いです。事務局からは以上です。

<閉会>

○久米部会長　　それでは本日の専門部会は以上とさせていただきます。皆様どうもありがとうございました。