

第1回「標的指向性を有する 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6月1日(木)
10:00～
場所 PMDA 会議室4 (6階)
開催形式 W e b 会議

<開会><出席状況報告及び配布資料確認等>

○事務局（瀧岡先端科学技術調整役） それでは、定刻となりましたので、第 1 回「標的指向性を有する 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」専門部会を開催いたします。本日はお忙しい中お集まりいただき、ありがとうございます。

まず、本日の委員の出席状況について御報告いたします。本日は当委員会の 9 名の委員のうち、現在、全員に出席いただいております。全委員の過半数に達しておりますので、専門部会規程第 7 条の規定に基づき、本委員会の成立を御報告いたします。

次に、配布資料の確認をさせていただきます。資料 1 は委員名簿、資料 2 は「科学委員会について」、資料 3 は「久米部会長資料」、資料 4 は「内田直也委員講演資料」です。資料に不足等ございましたら事務局まで御連絡いただければと思います。

次に、資料の取扱区分について御説明いたします。資料は内容に応じて取扱として「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類し、それぞれに応じた対応を取ることとしております。本日の配布資料 1 及び 2、参考資料 1～6 についてはその他に該当いたします。委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。資料 3 につい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、第三者への開示は御遠慮くださいますようお願いいたします。また、資料 4 は厳重管理のため映写のみとさせていただきます。

本日は Web での会議ですが、マイクに関して、通常はミュートの状態にしていただき、発言する際に有効としていただく旨をお願いいたします。発言が終わりましたら、再度、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、録音のほうから議事録を作成いたします。速記業者の録音ではないため、議事録確認の際に先生方に御協力いただく部分があるかと存じます。この点を先にお詫びいたします。よろしくをお願いいたします。

それでは、久米部会長に議事進行をお願いいたします。

<専門部会委員の紹介>

○久米部会長 おはようございます。本専門部会の部会長を仰せつかった久米と申します。本日は初めての専門部会ですので、先生方の自己紹介をお願いできればと存じます。まず、私から自己紹介をして、次に資料 1 の名簿掲載順に、位高先生からお願いいたします。

ということで、私の自己紹介です。私は昨年 12 月から本科学委員会の親委員会の委員も務めておりますが、今回「標的指向性を

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」専門部会への世話人というお声があり、お引き受けいたしました。今、自治医科大学附属病院の臨床研究センターで臨床研究の支援などをしております。約10年前の薬事法改正の前後に、本PMDAの再生医療製品等審査部で審査員をやっておりました。その御縁でこのようなお声が掛かったものと存じます。それでは、位高先生よろしくお願ひいたします。

○位高委員 位高です。

自己紹介です。私はもともと整形外科医なのですが、大学院に進学後、DDS、バイオマテリアル、遺伝子治療といったことをテーマに研究しておりました。現在は主にメッセンジャーRNA、mRNA創薬をテーマにして、いろいろな研究に頑張っているところです。

御存じのように、mRNAは新型コロナワクチンとしても非常に有名なものになりました。私自身は余り感染症ワクチンは専門の研究分野ではなく、むしろ疾患治療用の医薬品としてのmRNA創薬を中心に取り組んでいます。今回の専門部会ががんや再生医療といった領域の治療用の製品を対象に議論させていただくことになっておりますので、まだ拙い経験ながら、お役に立てればと思います。どうぞよろしくお願ひします。

○久米部会長 それでは、内田恵理子先生お願ひいたします。

○内田恵理子委員 国立医薬品食品衛生研究所の内田と申します。私は衛研の遺伝子医薬部で20年ほど遺伝子治療の規制科学を担当する部屋の室長をしておりました。現在は定年後で再任用の主任研究官ですが、そのような形でずっと遺伝子治療の規制に関わってまいりました。今回のテーマである in vivo CAR-Tは、新しくて非常に期待される分野だと思いますが、まだ、臨床までいっていないと思いますので、規制の観点の考えというのものなかなか難しい点もあるかもしれませんが、いろいろ勉強させていただければと思います。どうぞよろしくお願ひします。

○久米部会長 ありがとうございます。

それでは、次に内田直也先生お願ひいたします。

○内田直也委員 内田直也と申します。私は米国国立衛生研究所で15年間ほど造血幹細胞遺伝子治療、レンチウイルスベクター、遺伝子編集に関する研究に携わっております。2020年から一度、東大医科学研究所に移籍しましたが、昨年終りから米国国立衛生研究所に復帰して研究を続けています。よろしくお願ひいたします。

○久米部会長 お願ひします。それでは、小澤先生お願ひいたします。

○小澤委員 自治医科大学の小澤と申します。2018年に現役をリタイアし、今は自治医科大学の名誉教授、客員教授となっております。臨床のほうの専門は血液内科で、研究面では遺伝子治療を専門にしております。長い間、AAVベクターに取り組んでおり、最近ではCAR-T-cell Therapyにフォーカスを当てております。よろしくお願いたします。以上です。

○久米部会長 ありがとうございます。小野寺先生お願いいたします。

○小野寺委員 国立研究開発法人国立成育医療研究センターの小野寺です。よろしくお願いたします。最近、私は主に成育で遺伝子治療の実施体制づくりに関わっており、あまり基礎研究の方は行っていません。そのため、今回、このような会に参加させていただき、よく勉強したいと思っています。今後ともよろしくお願いたします。

○久米部会長 それでは、水口先生お願いいたします。

○水口委員 大阪大学大学院薬学研究科の水口です。私自身は25年ぐらいアデノウイルスベクターあるいは oncolytic adenovirusの基礎研究をしております。若い頃は、山口先生や内田先生と同じ国立衛研で研究させていただきました。どうぞよろしくお願いたします。

○久米部会長 それでは、三谷先生お願いいたします。

○三谷委員 埼玉医科大学の三谷です。よろしくお願いたします。in vivoの遺伝子導入は最近やはり非常に大きなトピックになっていると思います。先々週の米国遺伝子細胞治療学会でも、特に、これまで in vivoで行われていたような造血幹前駆細胞への遺伝子治療、ゲノム編集治療といったものを、より多くの人が使えるようにということで、より簡単な方法ということで、例えば、いかに in vivoで造血幹細胞に遺伝子を導入するのかということが大きな話題になっていたように思います。

ですので、この専門部会の役割というのは大きいのではないかと思います。私自身はアデノウイルスベクターの中でも、いわゆる gutlessと言われるヘルパー依存型のアデノウイルスベクターの開発、また、それを使った遺伝子導入、ゲノム編集を主にやってまいりました。なぜ私がこの会に呼ばれたのかはよく分かりませんが、先ほどお話した、例えば、in vivoの造血幹細胞の遺伝子導入で、恐らく一番頑張っているグループがワシントン大学のリーバーのグループだと思っておりますが、彼らはヘルパー依存型アデノとかを使っている、そういうことかなと思っております。私の知識などは限られていると思っておりますが、できるだけお役に立てるように頑張りたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いたしま

す。

○久米部会長 それでは、山口先生お願いいたします。

○山口委員 金沢工業大学の山口です。以前は国立医薬品食品衛生研究所で遺伝子細胞医薬部長をやっておりました。その頃に 2000 年から 2010 年の 10 年間ほど、ICH という 3 極の枠組みの中で Gene Therapy Discussion Group の代表をしておりました。この経験が今の規制の中で私にとっては一番大きな財産になっているところです。できましたら、今回の中でも、そういうところの経験を生かした contribution できればいいかなと思っております。よろしく申し上げます。

○久米部会長 ありがとうございます。それでは、はじめに、本部会の副部会長を決める必要があるのですが、PMDA 科学委員会専門部会規程に基づき、部会長、即ち私が今回指名することになっておりますので、私から指名させていただきたいと思っております。それでは、副部会長を位高先生にお願いできますでしょうか。

○位高副部会長 はい、承知しました。

○久米部会長 どうもありがとうございます。

○位高副部会長 よろしく申し上げます。

○久米部会長 それでは、位高先生に一言お願いいたします。

○位高副部会長 このタイミングで一言は想定していませんでした。

○久米部会長 急にお願いしてすみません。

○位高副部会長 拙い経験しかありませんし、ウイルスベクターは私も全く実質的な経験はないに等しく、ただ、遺伝子治療という観点から、今いろいろなモダリティが出てきておりますので、そこを幅広い視野で議論させていただければと思っています。よろしく申し上げます。

○久米部会長 どうもありがとうございます。それでは、専門部会にて報告書を出す必要があるわけですが、その後で PMDA の英文ホームページへ掲載する報告書の英語版作成、あるいは更にいうと、専門部会としての論文作成も予定されております。副部会長の位高先生はじめ、先生方には是非とも御協力をいただきながら進めたいと思っております。よろしく申し上げます。

ということで、最初の専門部会委員の紹介が終わりました。科学委員会に参加されるのが初めての先生方もいらっしゃると思いますので、科学委員会について、事務局から簡単に御説明いただこうと思います。それでは、よろしく申し上げます。

<科学委員会の説明>

○事務局（浜岡先端科学技術調整役） 事務局の浜岡でございます。科学委員会につきまして簡単に説明をさせていただければと思います。まずこちらは PMDA の紹介になるのですが、PMDA は平成 16 年に設立された独立行政法人で、医薬品の副作用に対する健康被害救済、それから医薬品などの承認審査、市販後の安全対策を行っております。私どもはこの 3 つの業務によって国民の保健衛生の向上を図ることをしております、このシステムをセーフティ・トライアングルと呼んでおります。

こちらは PMDA の理念になります。今御説明いたしました 3 つの業務をこの理念の下に行っているということです。科学委員会に関連いたしますのは、こちらの 3 番目のものでございまして、科学的視点での確かな判断を行うに当たって、今回は先生方のお力をお借りしまして御検討をお願いしたいということでございます。

科学委員会は平成 24 年に設置されたものなのですが、当時 PMDA には、先端の研究内容を理解した審査などが、特に再生医療等の分野で求められておりました。技術革新がどんどん加速している中で、そういった内容をキャッチアップして、最先端の技術の実用化に貢献できる審査員の育成ということには、アカデミアとの密接な連携を図っていくことが必要と考えられまして、この科学委員会が設置されたということでございます。

科学委員会とはどのような役割をするのかがここで書かれております。審査等業務の科学的な側面に関する事項を審議するという位置付けの、PMDA の業務からは独立した機関と位置付けられております。具体的な役割としては、医薬品等の審査に関する各審査項目の科学的評価に当たっての留意事項の取りまとめなどが期待されておまして、個別品目の承認審査には関わらないということです。また科学的側面を御審議いただくということなので、法制度であるとか審査手続といったことについても本委員会の範囲外ということになっております。委員は医学・歯学・薬学・工学などの外部専門家から構成されておまして、議論を行う個別品目に係る資料を用いる場合もありますので、会議は非公開となっております。議事録に関しては公開をしているということでもあります。

こちらは科学委員会の構成になります。親委員会と専門部会から成っております。それぞれの役割ですが、親委員会の役割は、議論するテーマを設定いたしまして、トピックごとに専門部会を設置して、専門部会委員の選定、それから専門部会において作成

された報告書案の確認を行います。専門部会は、親委員会で決定されたトピックについて議論を行いまして、報告書案をまとめるというのが役割となっております。

科学委員会は 2 期ごとに委員の半数が入れ替わるということで、それぞれを 1 つの期としておりまして、現在は第 6 期目ということになっています。こちらが今の科学委員会のテーマとなっております。3 つのテーマで検討が進められておりまして、1 番目のテーマに関しては、既に取りまとめられて報告書が公表されております。2 番目のテーマについては、今年中に報告書をまとめるべく検討が進められているということになっております。

こちらはこれまでの科学委員会の成果として作られた報告書の一覧になっています。これらは PMDA のホームページに掲載しており、また内容によっては論文としてまとめていただきまして、科学委員会の成果を国際的にアピールするということもしていただいているところであります。科学委員会でまとめられた報告書は PMDA のホームページで公開されておりまして、このようなイメージで掲載されているということです。

次に、科学委員会などで取り組むテーマを探索する活動として行っている、我々はホライゾン・スキャニングと言っていますけれども、その活動について御説明をいたします。

こちらが PMDA としてのホライゾン・スキャニングの概略です。先ほど御説明したとおり、PMDA では医薬品などの審査を行っておりますけれども、例えば新しい技術が応用された医薬品が承認申請された場合、その技術の新規性が高ければ高いほど審査に当たっては新しく考慮しなければならないことが多くなりまして、審査が難しくなってくる。そうなりますと、その医薬品の医療現場への投入が遅くなっていくということで、そうならないよう、これから登場する可能性のある技術を予想して、あらかじめその対応について検討を進めていこうというものが、我々の言うホライゾン・スキャニングというものになっております。最初に同定というステップで、学術論文であるとか、ステークホルダーから、たくさんの情報を集めまして、何が今後出てくるかというようなところのふるい分けをしていく。我々にとって優先順位が高いものはどれかというもの、これから医薬品になりそうだというようなものに対しては高い優先順位を付けるというような形で抽出してきて、PMDA にとって優先順位が高い技術について、規制への影響であるとか、この技術への対処などを検討して、必要な対応を

取っていくというようなことをしております。

今回、お願いするテーマも、このようなところで見つかったものでございます。このような活動については、我々の中期計画でも記載されているということで、これに基づいて活動しているというところでもあります。

これは事務局も含めた取り組みの流れを図で示したものです。事務局といたしましては、さまざまな情報源から情報を収集いたしまして、ふるい分けをし、優先順位を付けた上で、PMDA 内部で評価をし、その後の検討を行っていくというようなことをしているところでございます。

ホライゾン・スキヤニングの我々の取り組みに関しましては、デジタルツールの解析も加えまして、トピックの選定をしております。その手掛りとしたことを論文化しております。情報発信という形で、このような形で国際誌に掲載されているというところでございます。説明については以上です。

<専門部会の設置の目的、進め方等について>

○久米部会長 ただいまの説明について、委員の先生方から何か御質問等がありますか。特にないようでしたら、次の議題に移ります。事務局のほうから説明がありましたように、科学委員会では、まず親委員会でも議論すべきトピックを決めて、そのトピックごとに専門部会を立ち上げて議論をしています。「標的指向性を有する 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」の専門部会は、昨年 12 月 23 日に開催された親委員会においてこの専門部会の設置が決定し、私が部会長を仰せつかりました。

本日は、皆様と目線合わせを行い、専門部会のゴールとタイムラインを共有したいと思います。そこで、本専門部会の背景、目的、検討のイメージ、部会の進め方について考えてみましたので御説明いたします。資料の共有はできていますか。

○事務局 はい。

○久米部会長 この専門部会の委員の皆様は、先ほど自己紹介していただいた先生方です。

まず、専門部会の背景と目的です。背景の意図としては、従来の生体外作製、特に、ex vivo で作られた CAR-T 製品です。これは、製造所において拡大培養をしたり遺伝子導入をしたりする工程が複雑で、時間とリソースを要しております。そういうわけもあって投与対象が限定されます。そういう課題に対応するため、生体内で CAR の遺伝子を T 細胞に導入する遺伝子治療、生体内作製、

in vivo CAR-T 製品の開発が進められています。これまで ex vivo 遺伝子導入の対象とされてきた細胞に向けて、生体内で遺伝子を送達するためには、これまでになかったような標的指向性の制御が重要なキーとなります。標的細胞への核酸の送達手段、ここではベクターと呼びますが、これとしては、ウイルスベクター、例えばアデノ随伴ウイルス、レンチウイルスなど、それから非ウイルスベクター、脂質ナノ粒子や合成ポリマーなどが挙げられます。

非臨床では、これらのベクターを用いて、抗腫瘍効果等の活性のある CAR 導入 T 細胞の in vivo での作製が報告されています。その実用化の可能性について、ここでは CAR-T などの事例を挙げて、プラスの側面とマイナスの側面を明らかにし、その実現へのステップを整理することで、開発及び審査に役立てるといことが期待されています。

こういう背景を受けて、本専門部会の目的としては、標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品に用いられる各種ベクター、この「ベクター」というのは、遺伝子発現構成体を細胞に導入する際に使用されるものを総称しますが、これを臨床応用する上で予見されるリスクの考え方を整理することによって、より安全な開発の促進、審査員への最新情報の提供、これらに役立てるといことを目的としております。

部会でどういことを検討するかといことを考えてみました。そのイメージの案として、まず方向性としては、開発中の標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品ベクターの開発を俯瞰する。それから、臨床での到達度を分類して、その特性を整理する。例えば、ウイルスベクターと核酸、あるいはそれを送達するキャリア複合体、多分これはほとんど化成品だと思ふのですけれども、こういう複合体に分けて特性を整理する。

従来は ex vivo 遺伝子導入の対象とされてきた細胞について、CAR-T、それから特に最近注目されているゲノム編集といった領域から具体例を挙げて、実用化の可能性を論ずる。どういことが実用化でキーになるかといと、ヒトへの投与を許容する品質・非臨床の評価事項です。これはかなりの部分が既存のガイダンスでもって評価できると思われるのですけれども、更に新しいものですので、それに追加する留意点があるかどうかといことを検討する。

それから、臨床投与での安全性データ等に基づくリスクの考察です。これも、ウイルスベクター・核酸/キャリア複合体の使用経

験から得られるものや、あるいは既に ex vivo で行われている CAR-T 製品等といったものの使用経験からも外挿できるものがあるかと思えますけれども、そういったことを含めてリスクを考察するということです。

どういった検討項目かということを考えてみました。まずは、ベクターの分類です。ウイルスベクターとしては、アデノ随伴ウイルスなどの非組み込み型と、レンチウイルスなどの組み込み型に大別されるかと思えます。それから、これは特に位高先生の御専門だと思えるのですが、非ウイルスベクターとした場合に、ベクター単体というよりは、その DNA/キャリア複合体、あるいは RNA/キャリア複合体といったモダリティごとに考えたほうがいいのかという御意見も出ていますので、このように分けてみました。

それから、標的指向性 (tissue tropism) の付与方法の分類としては、ウイルスの場合には、今のところ例えばアデノ随伴ウイルスの血清型が主なやり方になっているのですが、いろいろな血清型を使うということですね。それから、積極的に CAR-T で、ex vivo では比較的簡単に細胞表面マーカー、例えば CD3 などの pan T cell markers や、それから CD4、CD8 などの subset markers といったもので分けられるのですが、こういうことを in vivo でどういうふうにやっていくかということも考えなければいけない。ここに参考文献が出ていますが、Selective Organ Targeting、彼らは SORT と称していますが、こういうものも参考にしていきたいと思えます。

そういった品質といいますか、ものの分類と並行して、応用面として注目する事例や領域として、最初に in vivo CAR-T の例から始まりましたが、ゲノム編集ツールとか、軟骨などの再生医療、それからネオアンチゲン、さらに造血幹細胞遺伝子治療といった、疾患というか領域ごとに、どのようなことが考えられるかということを検討したいと思います。

こういった分類と事例に基づき、品質・非臨床の評価、これまでの指針やガイダンスを基に更に追加する留意点があるか。それから、安全性に関するクラスエフェクト候補の取りまとめです。ベクター及び ex vivo の臨床経験、作用機序を踏まえた考察に基づいて、どのように考えていくかということですが。

参考として、遺伝子治療における有害事象の一覧といったものもまとめられていますので、こういうことも含めて、どのような

ことが考えられるかということも見ていかなければいけないかと思えます。

こういうことを考えた上で、どのように専門部会を進めていくかです。まず、本日をキックオフとして、専門部会において、委員又は委員以外の専門家から、検討に資する内容について御講演を頂き、意見交換を行う。その上で報告書案をまとめる。そのまとめ方なのですけれども、専門部会の下にワーキンググループ(WG)を設置して、専門部会での議論を踏まえ、報告書案(素案)の検討を行いたいと思えます。WG では文献を収集し、最新の知見を報告書素案に反映させる。メンバーとしては、本日お集まりの委員の先生方の中から、一部の先生方を指名して、第 1 回専門部会後に、部会長、副部会長と相談の上でメンバー案を作成し、次の専門部会で了解を得るということです。

WG で作成した報告書の素案についてはだんだん練り上げていく形になると思うのですが、専門部会で検討を行います。特に議論が必要だという御意見を頂きましたら、その場で WG から報告して議論をする。そういうやり取りを繰り返して修正していく。それで、最終的に専門部会で報告書案を確認して、部会案を完成させたいと思えます。

そういうことで、本日から始まって、専門部会と WG をほぼ交互にやっていくことになるかと思うのですが、その時々、先ほど説明がありました科学委員会において、専門部会での検討の結果について、親委員会に私から報告をいたします。そういうことで、大体 1 年間の検討を経て、来年の 4 月ぐらいには報告書案をまとめて、親委員会に提出したいと考えております。4 月に報告書案を取りまとめて、親委員会での対応、その合間に PMDA なり、あるいは厚生労働省のほうでも確認をしていただいて、修正が必要であればこちらとして対応する。その後は、報告書の日本語版、英語版、更にできれば論文化をしたいと考えております。

今説明したような内容を、このような科学委員会の展開のイメージを作ってみました。特に、専門家の御講演を頂くということで、1 回目は内田直也先生からは、ウイルスベクターの開発動向、2 回目は、RNA 送達の実用性の専門家である位高副部会長から御講演を頂きたいと考えています。以上です。

これについて、委員の皆様方から御意見を賜ります。検討項目で、特にベクターの分類とか、標的指向性の付与方法の分類、あるいは注目する領域などについて、こういうことが抜けているの

ではないかとか、こういうふうにまとめ直したほうがいいのではないかという御意見がありましたら、特にその辺も含めて委員の先生方から御意見を頂きたいと思います。よろしく願いいたします。

○小野寺委員 確認ですが、最初に CAR-T と書かれていたので、私は mRNA の話なのかなと思ったのです。ただ、これを見る限りは、どちらかという組織とか細胞特異性の DDS の話ですか。つまり中に入っている遺伝子にはあまり関与せず、ウイルスベクターやリピッドナノパーティクル (LNP) 等の DDS として指向性を持たせるということでしょうか。そこを私は理解できなかったのです。

○久米部会長 最初はそのように考えていたのですが、実際にはそれだけではなくて、やはり中身も含めたモダリティとして考えるべきだろうという意見もありまして、その辺をどのように分類してまとめていくかというところは、実際に私どもも思案のしどころだと思っています。例えば、今のように入れば、送達してしまえば、細胞に届いてしまえば、あと中身は同じように考えていいのかということも含めて、問題点が浮かび上がってくるのではないかという気もしています。

○小野寺委員 もし、そこに焦点を当てるとエクソソームが入ってくるなと思いますつまり、最近のエクソソームはウイルスベクターと同じく細胞指向性や特異性を有するように開発が進められています。そのところを明確にしておかないと論点が外れていくのではと危惧しました。これは今答える話でもないかもしれないのですが、ちょっと考えていただければと思いました。

○久米部会長 その辺に関しては、例えば DDS の手段としてエクソソームを考える必要があるか、もし考える必要があるのであれば入れなければいけないでしょうし、今のところそこまで考えなくてもいいのではないかということになれば、そういうことも含めて報告書案に含めるかとは思っています。今の小野寺先生のお考えというかコメントについて、他の委員の先生方から御意見を頂けますか。

○山口委員 方向性については大体理解できて、そのとおりに思いつつ、幾つか気になる点を議論したほうがいいかと思います。まず、小野寺先生のコメントに関連してですが、DDS も確かに1つの方法であろうと思うのですが、例えば、特定の細胞でのみ目的の遺伝子の導入とか発現が起きないとすれば、例えばアルブミン特異的なプロモーターを使って肝臓でしか発現させないようにするというのだと、これも標的指向性というふうには考えられるのかと思って

います。ですから、初めからこれでないといけないというよりも、むしろ標的指向性についてまず議論をして、標的指向性について、DDS だけでなく、もしかしたらその標的でのゲノムの改編、導入ということも含めて指向性というふうに考えるのであれば、これもそのフォーカスの範囲に入るのかなと。だから、フォーカスの範囲をまず議論していただいたほうがいいかと思いました。

○久米部会長

山口先生から御指摘のあった点についてです。これは、ウイルスベクターだとアプリアリにそういう考え方なのですよね。すなわち、例えばウイルスのエンベロープだったり、血清型を決めているエピトープだったり、そういったことプラス、中の核酸、あるいはプロモーターだったり、更に言えば inhibitor RNA の利用だったり、そういうことも含めて丸ごと考えるのが普通なのですが、それに比べて、今までの私たちの考え方では、非ウイルスベクターについては中身、それから外は全く別に考えて、外側だけで指向性を決めているような考え方だったのです。そういった上でも、実際のところ、では細胞に入った後にどのようなセレクトイビティを出すかということも含めて考えると、確かに 1 つのモダリティとして考えたとき、例えば RNA キャリア複合体のモダリティとして考えたときにセレクトイビティをどう出すかということも議論して、それが例えば DNA を送達するときにも同じことが言えるのか、あるいは更に別のことも考えなければいけないのかというような整理の仕方になるかなと思って、1 番はベクターの分類というふうにしたのです。

そうすると、2 番目とかぶさってしまう部分があります。分け方が難しかったのでこのようなことを考えたのですが、小野寺先生と山口先生からそういう御指摘を得ましたので、報告書のまとめ方としては考えなければいけない。ただし、それぞれ exclusive なものではなくて、表記、記述が重なっても、ダブってもいいのではないかという気はしないでもないのです。そういうところも含めて報告書案を考えていきたいと思います。他にはいかがでしょうか。

○位高副部会長

実は、事前に私は久米先生と少し相談させていただいています。それで、今更また申し上げるのはあれなのですが、確認です。久米先生がモダリティという言葉を使っておられますけれども、実は私の理解とか、少なくとも mRNA を扱う研究者の間では、モダリティというのはそもそも mRNA のことを言っているイメージなのです。

○久米部会長 ああ、なるほど。

○位高副部会長 久米先生のニュアンスは、それとキャリアと複合した、いわゆるコンプレックスをモダリティと言っておられるようにも取れるのです。確かに中身の問題か、それとも外の問題かというのは、ウイルスベクターと非ウイルスでは根本的にちょっと考え方が違ってくる部分がありますので、これを 1 つに分類しようとするときにどうするのかというのは事前にも悩んでいたのは確かです。小野寺先生のお話などを伺っても、確かにこれは難しいなというのが率直なところですよ。

もう 1 つ申し上げると、今回は標的指向性ということをして 1 つキーワードにするということは決まっていることでしょうか。これは、改めて確認です。

○久米部会長 というより、本来は in vivo で遺伝子治療用製品、特にこれまで ex vivo で作られていた遺伝子治療用製品を in vivo で作れないかということか、そういう遺伝子導入部分ができないかということだと思います。そのためには、今まで in vivo 遺伝子治療ではなかなか難しかった標的指向性をどう付与していくかが一番大きなキーになるということで、今回の専門部会のタイトルが決まったというふうに理解していますが。

○位高副部会長 臨床的には、当然、標的指向性があることは非常に良い強力な武器にはなると思います。ウイルスベクターは比較的最初からそういう発想の開発というのはあると思います。一方で、非ウイルスの場合には、従来の考え方ではもうほとんどどちらかというと中身ではなくて DDS がそれを担うという発想ではあったと思うのです。ただ最近、DNA はもともとありますけれども、臓器や組織特異的なプロモーターなどを使ってということもありますし、実は、mRNA でも、これは手前味噌なのですけれども、その mRNA からのタンパクの翻訳を細胞特異的に制御するといった技術というのは、少なくとも実験レベルではうまくいくようになってきています。そういうことを、もし将来どのようにそれを捉えるかということ議論していただくとすると、逆に言えばちょっと単純ではなくなるのです。

言いたいことがまだまとまっていないのですけれども、標的指向性ということをして明確にキーワードにするのか、それとももうちょっと大枠の、in vivo でこの遺伝子治療を行うという、そのための技術の 1 つとして標的指向性ということをして捉える程度にするか、その辺りでだいぶ考え方が変わってくるのかと思います。個人的

には、標的指向というのは、別に絶対にそうでなければ使えないというものではないので、あくまで技術の 1 つと位置付けるほうが現実的には合理性があるかなと思います。

○久米部会長 私も、実際にはもともとのアイデアはそうかなと思っていました。後のほうで先生がおっしゃったことです。ただ、その中でも、特に単一な技術といいますか、そういうことで標的指向性という冠を付けたというふうに考えています。それはあったとして、タイトルはタイトルとして、中身はもっと広い意味で、トロピズムという言葉自体も、実際にはただ単に細胞にくっ付くだけではなくて、どういうところで、例えばウイルスであれば増えるかとか、ゲノムが発現するかということも含めてのトロピズムだと思うので、必ずしも行き先を決めるだけではないと思っています。例えば、指向性が単一のものでなくても、複数のものであったり、よりブロードなものが望ましいのであれば、それも指向性だと思うのです。

○位高副部会長 確かにそういう考え方もありますね。いずれにせよ、in vivo というのは絶対のキーワードですよ。

○久米部会長 はい、そちらが一番メインの追求すべき課題かと思っています。

○位高副部会長 そこは、私のほうで今の段階では理解できました。

○久米部会長 ありがとうございます。

○小澤委員 皆さん考えていることはほとんど一緒に、だいぶオーバーラップしていると思います。結局、久米先生が言われるように、整理の仕方をどうするかということで、そこを、見ればすぐに分かるようにクリアにしておいたほうが良いと思います。

遺伝子導入のレベルでの特異性の問題、トロピズムでしょうか。もう 1 つは、遺伝子発現制御です。オフターゲットで遺伝子が入っていくこともありますから、発現制御のところでの特異性を持たせる。大きくはそういう 2 つに流れていくかなと思いますが、いずれにせよ整理の仕方が、皆さんが見て理解の仕方が一致するようになればいいかなと思いました。

それから、入口のところ、同じ in vivo でもローカルデリバリーの場合とシステミックがあります。ローカルの場合には、物理的にターゲティングをやるようなものですから、そんなにティシュトロピズムのところは考えなくてもいいわけですが、システミックのときに大きな問題になるということ。また別の観点では、対象疾患との関係です。リスク／ベネフィット比とも関係していきませんが、そういう議論もおまけみたいに必要なかなと思いま

した。以上です。

- 久米部会長 ありがとうございます。その辺が検討項目の3で、具体的な事例案として挙げたところで、個別に考えていかなければいけない。例えば、in vivo の CAR-T ということになると、やはり基本的にシステミックにやるということになってしまうのだろうし、それから、例えば軟骨などの再生となれば、かなりローカルな投与方法になるのではないか。そういうことも含めて、それぞれの例に応じてどのようなことを考えなければいけないかということ、縦・横を合わせた形で改めて例示していくことになるかと思います。
- 水口委員 私自身も、これは「in vivo CAR-T 等の開発から」というこのタイトルの副題から、かなりスペシフィックな、限定した話かと思っていたら、そうではないのだということが今理解できました。in vivo 遺伝子治療というふうに考えると、例えば Oncolytic Virus などは、日本では in vivo ですするというのは1例も行われていませんけれども、世界的に見るともう4分の1から5分の1ぐらいのプロトコールは in vivo でされています。そこに、ウイルスが増えるだけではなくて、何か遺伝子を搭載したというのがありますし、それも遺伝子治療の一種だと思うのですが、その整理はどうでしょうか。もう、完全に別とするのか、ここの注目する事例、領域というところに Oncolytic Virus は入れないのかという整理はどうでしょうか。
- 久米部会長 今、この場で全部決める必要はないとは思っていますが、やはり、Oncolytic Virus は Oncolytic Virus として考えてもいいのではないかという気はしております。
- 水口委員 はい、分かりました。
- 久米部会長 その辺についても、また皆様が検討の中で入れたほうがいいのではないかということになれば、それも含めていくということにはなると思います。今までいろいろと御意見を頂きましたけれども、他にございますか。やはり、難しいのはどう整理するかということではあります。
- 内田恵理子委員 既に行われていることとしては、肝臓への送達、肝臓に指向性を持たせることが行われていると思うのですが、それは入っているということでしょうか。
- 久米部会長 はい。ただ、先生がおっしゃるのは、その肝臓への送達も、基本的にはシステミックにやった場合に肝臓にということですね。
- 内田恵理子委員 はい。特に核酸医薬で肝臓への取り込みを

asialoglycoprotein receptor、アシアロ糖タンパク受容体を介して入れるということも行われていますが、そういうものも含めるということによろしいのですか。

○久米部会長　　そういったことも考えたいと思います。他にはいかがでしょうか。

それでは、こういったことで、一応私のほうで考えた進め方とか、あるいは検討内容については、皆様の御意見を頂いたということになります。次に、報告書の作成に当たって、先ほども申し上げたように、今頂いた御意見等を踏まえ、まず記載する項目の大枠を決めて、素案となる原稿をまとめる WG の設置を予定しております。もしかすると、そういうことを皆様に一旦提示した上で、またやはり手直ししていかなければいけないということも考えてはいます。そこで、WG には先生方の中から何名かに御参加いただいて、項目ごとの原稿の執筆とか、予定されている専門部会の中で日程を取って打合せをしなければいけなくなるので、それをお願いすることになります。

そこで、WG に入っていたきたいとお願いする先生には、部会長や副部会長のほうで御専門などを踏まえて相談して、個別に打診させていただきます。WG の打合せは可能であれば対面で実施したいと思うのです。会場は PMDA になりますので、難しい場合にはリモートでの御出席も可能という形で考えております。場合によってはと言いましたけれども、その WG の打合せの中で、今回はこの先生に重点的に報告書の中身をとということになれば、必ずしも全員が集まる必要はないのかもしれませんが、該当する先生方には、後日事務局から日程調整の依頼をお送りしますから、そこで御協力をお願いいたします。

このような議論と報告書の作成の進め方について、御質問や御意見がありましたらお願いいたします。また元に戻って申し訳ないのですけれども、本専門部会の名称について、「標的指向性を有する 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」専門部会ということに今はしています。従来、ex vivo で遺伝子導入が行われている細胞について、in vivo で遺伝子を送達する場合にはどうしても標的指向性の付与が必要になるであろう、ということを考えなければいけないので、こういうタイトルにしていますが、また、さらに、CAR-T にとどまらないということで、「in vivo CAR-T 等の開発から」という副題も付けています。こういうことについて、ちょっと狭すぎるのではないかという意見も

ありましたし、指向性という考え方をもっとブロードに捉えることもできますという私の意見もあったりして、こんなことにしているのですけれども、何か御意見はありますか。

○小野寺委員 その点ですが、どうしても「in vivo CAR-T」の文言があると、頭が「mRNA/CAR-T」に行ってしまうような気がします。先生が言われるように、今の AAV にしても DDS にしても、関連受容体等を介して細胞特異的に目的遺伝子を導入しているわけですからあえて CAR-T に限定しなくても良いかと思います。その意味で最初の2行だけでも十分かと個人的には思いました。

○水口委員 私も先ほど申しましたように、この副題に引っ張られるところが結構あるので、ないほうがいいのではないかと思います。

○久米部会長 これを削除するという御提案が出ていますが、皆様はいかがでしょうか。

○内田直也委員 in vivo 遺伝子治療製剤と言うと、従来の考え方では、基本的に AAV ベクターのことを指すことになってしまう気がします。副題を外すのでしたら、もう少し何か情報を加えないと、逆に紛らわしいと思います。

○久米部会長 例えば、「ex vivo 遺伝子導入」とされていたものを「in vivo」にという、そういう何かの情報を与えたほうがいいということですね。

○小野寺委員 別に ex vivo のものを in vivo に持ってくるだけの話ではないですよ。

○久米部会長 まあ、そうなのですから。

○小野寺委員 個人的には現在ある CAR-T や造血幹細胞のような ex vivo 遺伝子治療を単に in vivo の移行するだけのイメージになってしまうと思います。確かに現在、ex vivo 遺伝子治療はそのコストを考えた時、in vivo 遺伝子治療に移行した方がメリットがあると考えられています。ただ、AAV や LNP も、細胞指向性の観点から考えればまだまだ改良する余地が多いと思いますので、あえて「ex vivo から in vivo」での話では無く、遺伝子治療全体として細胞指向性や特異性に焦点を当てた方が分かりやすいと思います。これは私の個人的な感想ですが。

○久米部会長 ちょっとずるい考え方からすれば、余計な限定を加えないほうが、どのような報告書をまとめても何とかなるという考え方もないわけではないです。

○山口委員 多分、これはもともとのこういうテーマを選ばれた方が、in vivo CAR-T などが出てきたから、こういう標的指向性をもつ遺伝

子治療製品を対象として、いわば体内で再生医療等製品を作るとい
うところがまず出発点にはあったのだと思うのです。ただ、それ以外
にも in vivo の本当にそこだけをターゲティングして、従来のただ単にシ
ステミックな投与だけではなくて、ある特定の細胞だけを遺伝子改変す
る、あるいは投与するというようなところが出てきているので、少し違
和感が出てきていると思うのです。

これを取るのもいいかもしれませんが、1つこれで気になるのは親の科
学委員会でこの名称で通っているとすると、変えるとなると親の科学委
員会の了承を得ないといけないのかなというのがちょっと気になっていま
す。残す、残さないにしろ、意図するところが表れていればいいのかな
と。要するに、先ほどから議論されていることが内包されていればもち
ろんいいのかと思いますし、将来的にはその部分を、議論の中で変えて
いくこともあり得るのかなと思いました。

○久米部会長 要するに今の山口先生の話は、確かに報告書をぱっと見
たときに、そのようなところに引っ張られる可能性はあるのだけれども、
私たち専門部会としてはそういうことにはとらわれずに、必要なこと
を必要なだけ議論するということでしょうか。

○山口委員 はい。その上で、この部分をやはり議論するべきであれば
議論してもいいのではないかと思うのです。その上で、最終的に「in
vivo CAR-T」という名前を残さないほうがいいのだということであ
れば変えてもいいと思うのです。

○久米部会長 そうのことですが、親委員会との関係もあるので、まず
これでスタートするということがよろしいでしょうか。

○小澤委員 このテーマは、確かに「in vivo CAR-T」の話が出てきた
ので、それについて議論するというところからスタートしたと思うので
す。ただ、それだけだとあまりにも守備範囲が狭いので、広く in vivo
遺伝子治療を対象にしたほうがいいのではないかと思ったのです。
そうすると、先ほどの議論のように、専ら AAV ベクター中心にとい
うイメージを持たれてしまうので、サブタイトルのところは「in vivo
CAR-T 等の開発を含めて」とか、少し表現を変えてもいいのかなと思
いました。あとは、「標的指向性を有する」というこの頭が必要かどうか
というのも若干気になりました。

○久米部会長 ただ、そうすると、基本的に今は AAV ベクターにしても、
ある程度の標的指向性というのは血清型や何かで持たせようとしている
わけです。それなので、あまりにブロードなタイトルにしてしまうと、
じゃあ、そこで AAV で審査すればいいではないかという

ことになってしまうような気もしないでもないのです。多分このホライズン・スキャニングと、それから PMDA の事務局側で考えたところというのは、これから特に製品開発が水面下で進んでいて、承認申請とか、その前の相談が出てくるような品目について、掘り所になるような何らかの考え方を示してほしいというようなことなので。

- 小澤委員 追加ですけれども、この頭の「標的指向性を有する」ということにちっとコメントしたのは、この表現だとどうしても遺伝子導入のところにフォーカスを当てたような感じがします。あるいは、「標的特異性を有する」というふうにすると、遺伝子発現レベルでの特異性を含めた感じになるのかと思いました。
- 久米部会長 ありがとうございます。確かに、先ほど言ったベクターで言えばゲノムの情報の中に含まれている部分とか、あるいはそういうことも含めて特異性という言い方はより広い意味に捉えられますね。それなので、その辺のところは、例えば科学委員会の部会で、そっちのほうが適切であるというようなことであれば、親委員会に諮ることは十分したほうがいいかなと思いました。
- 事務局（澁岡先端科学技術調整役） 事務局でございます。最初に久米先生のほうから科学委員会にこの部会が始まったということを報告いただくときに、こういう議論があったのでこう変えましたというところで御説明いただければよろしいかと思います。
- 久米部会長 そうすると、今は少なくとも「標的指向性」よりも「標的特異性」のほうがベターであるということについては、先生方の御意見はいかがでしょうか。一応今のところ反対の御意見がないというふうに見受けられますので、そこのところは、「特異性」に移す。それで、「in vivo CAR-T 等の開発など」というふうに、小澤先生から御意見を頂きましたけれども、そうすると少し弱まるということですか。
- 小澤委員 「in vivo CAR-T」を少し入れておいたほうが、当初のこのテーマのスタートのときの議論を踏まえた形になりますし、やはり、これを残さないと、あまりにも AAV ベクター遺伝子治療のイメージが強すぎてしまうような気がしましたので、少し残して、しかしそれだけではないよという表現にしたほうがいいかなと思いました。
- 久米部会長 確かに先陣を切っているのは in vivo CAR-T なので、そこは残しておいて、更にこれから続くような再生医療への応用とか、そういうことに広げていくということをタイトルでにじませるとい

うことであれば。これも、最終的な報告書するときにはまた変わるかもしれないけれども、今のところ第 1 回専門部会でこういう議論があって、少し変えさせていただきたいのですがどうでしょうか、ということをお諮りしたいと思います。「等から」の「から」は抜くのですよね。「等」で止めて。これでよろしいということであれば、一度皆様のリアクションをお願いしたいのですが、いかがでしょうか。手を挙げるといふボタンを押すとか。

それでは、当面まずこのタイトルでいくということで、皆様の御了承が得られたということできたいと思います。そうすると、英文のほうも考えなければいけないと思うのです。実は、英文のほうはあまり得意ではないので、非常に簡単なタイトルしか考えていないのです。例えば、Subcommittee on cell and gene therapy products produced in vivo と非常にブロードなタイトルを考えたのですが、こういうふうにしてしまえば、今までの議論は全く含まれてしまうかなと考えているのですが、いかがでしょうか。これは、後で英文化するときにはまた考えればよいことで、特に科学委員会の親委員会に諮ることでもないので、おいおい考えていくということで、今はこのように考えているということだけでいいことだと思います。そういうことで、次の科学委員会に報告するタイトルとしては、「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-in vivo CAR T の開発等」ということにしたいと思います。どうもいろいろと御意見をありがとうございました。

それでは、次の議題として、本部会の議論に先立ちまして、委員の内田直也先生に御専門の造血幹細胞を対象とした遺伝子治療について御講演いただきたいと思います。内田先生、よろしいでしょうか。

<標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する講演と意見交換>

○内田直也委員 よろしく申し上げます。本日は、このような機会を頂きありがとうございます。「鎌状赤血球貧血症に対する造血幹細胞遺伝子治療の開発」に関して、説明させていただきます。鎌状赤血球貧血症は、最も頻度が高い単一遺伝子疾患の 1 つであり、造血幹細胞遺伝子治療の最初のゴールとなる疾患だと考えられています。

成人型ヘモグロビンの 1 要素である β グロビンの遺伝子異常によって、ヘモグロビンが低酸素下で重合して、それが針状になり赤血球が鎌状化を起し、それに伴う血管閉塞により、再発性の

疼痛、貧血、多臓器障害、早期死亡などを引き起こす病気です。アフリカ系の方に 12 人に 1 人ぐらい存在するという非常に頻度の高い遺伝子異常です。

治療法として、鎮痛剤を使えば疼痛は抑えられるのですが、もちろん臓器障害は抑えられないので死亡率には変化がありません。そのため、ヒドロキシウレアを使って胎児型ヘモグロビンを誘導することで、病的ヘモグロビンの発現を抑え、ヘモグロビンの重合を抑制し、臓器障害を改善し死亡率を下げようとする治療が、一般的です。ただし、内服薬なので、生涯飲み続けなければいけないという欠点があります。そこで、注目されているのが、造血幹細胞を対象にした治療です。

造血幹細胞は長期間にわたり、全ての血球を産生する細胞であり、この造血幹細胞を完全に遺伝子的に修復することができれば、赤血球を含めた全ての血球系で、正常な血球を産生するようになるので、生涯にわたって治療効果を継続することができる、1 回の治療で治すことができると考えられています。

どのようにして造血幹細胞を遺伝的に修復するかというと、主に 2 つの方法があります。1 つ目の方法は、同種骨髄造血幹細胞移植です。これは健常ドナーさんから、造血幹細胞を患者さんに移植するものです。もう 1 つの方法は、患者さん自身の造血幹細胞を使った自家遺伝子治療です。同種骨髄造血幹細胞移植によって 90% 以上の患者さんが完治できるのですが、組織適合性のある血縁ドナーは 25% 以下、実際には 10% ぐらいしか見つかりません。そこで、患者さん自身の造血幹細胞を使って治療をする造血幹細胞遺伝子治療が開発されています。

この方法は、患者さん自身の造血幹細胞を採取して、体外培養中にウイルスベクターで治療遺伝子を付加したり、最近では DNA 切断酵素で遺伝子編集をしたりすることで、治療が可能になっています。

遺伝子付加するためにはレンチウイルスベクターがよく用いられます。正常遺伝子、あるいは治療遺伝子をレンチウイルスベクターによって送達し、造血幹細胞の中で導入遺伝子を発現させることで治療効果を発揮します。レンチウイルスベクターは、遺伝子をデリバリーするツールとして使っています。実際に、レンチウイルスベクターを使って患者さんの細胞に治療遺伝子を導入したところ、in vitro で分化した赤血球にて遺伝子発現を確認しました。ここに示すように、遺伝子導入によって、患者さんの細胞

で治療型ヘモグロビンを発現させることに成功しています。

このような治療型βグロビン遺伝子を発現するベクターを使って、鎌状赤血球貧血症の患者さんに対して造血幹細胞遺伝子治療のクリニカル・トライアルを行いました。その中でも、最新のプロトコルの結果では、2～3年にわたり、治療型ヘモグロビンを約40%、末梢血の赤血球の中で発現させることができました。

造血幹細胞遺伝子治療後に血管閉塞症状がほぼ消失したというデータを示しています。遺伝子導入によって40%程度の治療遺伝子を発現して、さらに、症状がほぼ消失しました。よって、疾患は治癒したと言えます。しかし、50例ぐらい行った中で、残念ながら2例が白血病を合併しました。

レンチウイルスベクターは、ターゲット細胞の遺伝子に組み込まれる（インテグレーションする）タイプです。なので、1例目の患者さんでは、ベクターが白血病細胞のゲノムに組み込まれていなかったため、ベクター挿入による白血病ではありませんでした。

ただし、2例目は、残念ながらベクターゲノムが白血病細胞の中に組み込まれていました。まず、ベクターが組み込まれていたのはVAMP4遺伝子で、がん遺伝子として知られていない遺伝子でした。ベクター挿入部位周辺の遺伝子の発現を調べてみると、遺伝子発現のパターンは変化していませんでした。がん化したのであれば、普通はベクターによってがん遺伝子が刺激されてその発現が増えているはずなのですが、そういう形跡は見られませんでした。

さらに、1人目の患者さんも2人目の患者さんも、モノソミー7やRUNX1などの骨髄系悪性腫瘍と関係がある遺伝子異常が見られたので、ベクターの挿入というよりは、この遺伝子異常によって白血病が発症したと考えられました。

遺伝子治療を行った患者さん50人ぐらいのうち2人が白血病を発症したのですが、似たような白血病の発症が、遺伝子治療ではなくて、鎌状赤血球貧血症の同種造血幹細胞移植でも同じような頻度で見られました。特に、同種造血幹細胞を移植したときに、免疫学的に拒絶されてうまく生着せず、患者さんの血液細胞が回復してしまった人（生着不全）に多く発症していました。

移植後に発症した白血病の細胞と、移植前の検体を調べてみると、非常に少ない量なのですが、移植後に発症した白血病のクローンが移植前から検出されました。そのため、これは仮説なのですが、鎌状赤血球の患者さんは、前白血病状態になりやすい環境

が骨髄中にあり、それが造血幹細胞移植、若しくは、造血幹細胞遺伝子治療の過程で、前白血病細胞だけがセレクトされてしまって白血病を誘発したのではないと考えられています。なので、遺伝子治療のベクター挿入そのものではなく、造血幹細胞移植というプロセスそのものが、この白血病を誘発したのではないかと考えられています。

さらに、今説明していた造血幹細胞に対する遺伝子付加治療以外に、造血幹細胞遺伝子編集治療が開発されています。鎌状赤血球貧血症もその一番大きなターゲットの1つで、遺伝子編集技術を使ってβグロビン遺伝子の病的遺伝子変異を完全に元の配列に戻すことができるようになってきました。我々のラボで行った実験なのですが、病的ヘモグロビンのタンパク質が80%ぐらい正常ヘモグロビンに変換されています。これは in vitro の実験です。

今、説明したのは、遺伝子変異を正常遺伝子に戻す“HDR”なのですが、そうではなく、遺伝子編集で遺伝子の一部を壊す“indel”により治療効果を発揮する遺伝子編集治療が、クリニカル・トライアルとして実施されています。鎌状赤血球貧血症に対する造血幹細胞遺伝子編集治療のクリニカル・トライアルにおいて、胎児型ヘモグロビンを約40%誘導して、治療効果が得られています。2020年の段階で2例の報告だったのですが、今回の学会では70例ぐらいで治療効果報告されていました。鎌状赤血球貧血症に対する造血幹細胞遺伝子編集治療のクリニカル・トライアルで、有効性が示唆されています。

今までのクリニカル・トライアルで、造血幹細胞遺伝子治療で成功しているものは、全てが ex vivo 遺伝子治療です。つまり、患者さんの造血幹細胞を体外に取り出して、培養している間に遺伝子付加や遺伝子編集をして、患者さんに移植して戻すという方法で行っています。

この方法の有効性・安全性は確認されつつあるのですが、GMPレベルでの細胞調製センターが必要なため、治療費が高額になってしまいます。そのため、in vivo 造血幹細胞遺伝子治療の開発が望まれています。そのためには、造血幹細胞をターゲットとするウイルスベクターやナノ粒子の開発が求められており、これにより、全身投与の造血幹細胞遺伝子治療が可能になります。最終的に、通院治療が可能になり、低コスト化が進み、それにより適応拡大を目指すのが、今の造血幹細胞遺伝子治療の研究の流れになっています。

去年のアメリカの遺伝子細胞治療学会で、我々の米国国立衛生研究所の前所長である Dr. Francis Collins の全体セッションの中で、in vivo 造血幹細胞遺伝子治療が議題になりました。鎌状赤血球貧血症の患者さんは、主にアフリカやインドにたくさんいます。この量の患者さんを ex vivo 遺伝子治療で治すのは不可能だと考えられています。そのため、1回の投与で鎌状赤血球貧血症を治すことができる in vivo 遺伝子治療の開発が望まれています。これか開発されれば発展途上国でも治療可能になります。この方法を開発して鎌状赤血球貧血症を治そうというのが昨年のも話題でした。もちろん、今年の学会でも話題になっており、いろいろ研究の結果が出ていました。

これは私個人の議論なのですが、造血幹細胞に遺伝子治療のツールを運ぶにはどうしたらいいかを考えてみました。まず、ベクターを全身投与するので、血液の中で免疫応答からの回避が必要になります。次に骨髄、造血幹細胞へホーミング、どうやってそこに持っていくかが次のポイントです。3番目は、そこから遺伝子送達物質が、どうやって細胞の中に入って核に達するかです。

遺伝子導入の研究は ex vivo 遺伝子治療で確立しており、レンチウイルスベクター、あるいは他のナノ粒子を使用し、細胞の中に遺伝子導入する技術は長い間研究されています。しかし、in vivo に投与した後に骨盤へ送達され、その後、造血幹細胞へ遺伝子導入するという形になると難しくなります。もう 1 つのポイントとして、オフターゲット送達があり、いかに標的以外の細胞に遺伝子導入してしまうことを抑えるかも大事です。

遺伝子治療ツールの in vivo 送達物質としては、主にウイルスベクターとナノ粒子の 2 種類があります。全体的に、ウイルスベクターは遺伝子送達の信頼性が高く、その代わりウイルス由来なので免疫原性が高いです。

例えばレンチウイルスベクターは、今まで ex vivo の造血幹細胞治療に使用されてきたので、遺伝子送達に関しては最も信頼性が高いです。他のウイルスベクターに比べて免疫原性が低いと考えられていますが、データはかなり限定的です。あと、標的遺伝子導入が、実験的には報告されています。

脂質ナノ粒子に関しては、COVID-19 ワクチンに使用された経緯で急激に広まる傾向になっています。免疫原性が低く複数回投与が可能であることが一番大きい特徴だと思います。

ここに示したように、脂質ナノ粒子による in vivo 遺伝子編集

治療の臨床的・トライアルが行われています。インテリア社がゲノム編集の RNA を含んだ脂質ナノ粒子を全身投与して、患者の肝臓へ送達し、病的タンパク質を 80%以上ノックダウンすることが可能になっています。

こちらはアデノウイルスベクターを使って、サルに全身投与して、トランスポゾンを使って遺伝子導入をしたという報告です。このアデノウイルスベクターを使ったシステムが、造血幹細胞の in vivo 遺伝子導入では最も進んだシステムになります。一番報告されていて、一番研究が進んでいます。しかし、アデノウイルスベクター由来の COVID-19 ワクチンと同様、アデノウイルスベクターの投与は、基本的に 1 回のみ可能だと考えられています。また、遺伝子導入率が低いため、薬剤選択によって遺伝子導入率を上げる必要があります。

造血幹細胞の標的としては、造血幹細胞に特異的な表面マーカーが、その第一候補として考えられます。陰性マーカーは、もちろん標的としては使えません。最近では、抗体を使って移植前処置をする方法が開発されており、それに使われている表面マーカーも標的として考えられます。特に、造血幹細胞に対する標的特異性が重要だと考えられています。

我々のラボで行った、特異的薬物送達の例を示しました。ここでは遺伝子ではなく、細胞毒性のある薬物を抗体に結合させ、造血幹細胞特異的に薬物送達をしました。それにより、1 回の全身投与で、骨髄中の造血幹細胞を 99.9%以上ノックアウトすることができました。

まとめです。レンチウイルスベクターにより造血幹細胞へ治療遺伝子を導入することが可能となり、鎌状赤血球貧血症を 1 回の治療で生涯にわたって治療することが可能になっています。遺伝子付加治療の臨床的・トライアルで、有効性・安全性が示されていますが、全て体外培養が必要な ex vivo 法であり、遺伝子治療を広げる妨げとなっています。造血幹細胞を標的とする遺伝子送達システムを開発することで、in vivo 造血幹細胞遺伝子治療が可能となります。in vivo 造血幹細胞遺伝子治療の臨床応用により適応の拡大と低コスト化を目指し、様々な先天性疾患患者の予後、生活の質を改善することが期待されます。御清聴ありがとうございました。

○久米部会長 内田先生、どうもありがとうございました。

○内田直也委員 ありがとうございました。

- 久米部会長 それでは、ただいまの御講演について御質問、御意見等はありませんか。
- 三谷委員 三谷ですが、よろしいでしょうか。
- 久米部会長 お願いします。
- 三谷委員 私も ASGCT 今回参加して、いろいろなお話を聞き、確かに、特に造血幹細胞への in vivo のデリバリーはいろいろな話題がどんどん出てきましたよね。レンチでも新しいシュードタイプという話もあったり、AAV も、皆さんいろいろ新しい血清型を作られてそれがいいなどという話ですよ。アデノウイルスの話もありましたが、あと、LNP は我々はわけが分からない、いいと言われたらそうなのかといか言いがたいのですけれども。実際に、アメリカのほうで特に造血幹細胞へのデリバリーは、CAR-T とはターゲットが違うかもしれませんが、造血幹前駆細胞への in vivo のデリバリーは、どこも今良さそうなデータを出していると思うのですけれども、どういう感じでこれから展開していくと思われませんか。
- 要は、何年か先の展望としては、これからどういう技術が伸びてきそうかなど、そういうものに関して何か御意見があれば教えて下さい。例えば、効率の問題などいろいろあると思います。これからどの辺りの技術がメインになるとお考えなのでしょうか。
- 内田直也委員 造血幹細胞を標的とした in vivo 遺伝子送達法の開発は、少ししか発表されていない段階ですが、恐らく、いろいろな大学やいろいろな会社で開発を進めているだろうと予想されています。昨年の段階で、米国国立衛生研究所の前所長である Dr. Francis Collins が説明していますから、気付いている人も沢山いただろうし、気付いていなかった人も気付いただろうし、造血幹細胞に対する in vivo 標的物質の開発が進んでいることは、共通認識になりつつあります。そのため、時間がくれば一気にデータが出てくると思います。
- 三谷委員 では、今のところは、基本的にどの技術も可能性としては大きいというふうに考えて。逆に言うと、我々はどこまでどういうことをカバーすることを想定すればということでお聞きしたのですが、今のところは先入観なしにいろいろな技術に対応する必要があるということですね。
- 内田直也委員 今回の学会では、思ったよりもデータは発表されておらず、まだ開発が進んでいる段階であると考えられました。T細胞に対する標的遺伝子送達のほうが先行して研究が行われていたので、そちらが先に出てくると予想されます。今回は CAR-T 細胞のデータも

出ていましたし、そちらのほうが、臨床に近い印象がありました。

- 三谷委員 どうもありがとうございました。
- 久米部会長 内田先生、久米ですがよろしいですか。
- 内田直也委員 はい。
- 久米部会長 基本的に、CAR-T を in vivo で作る際にはシステミックにやると思いますが、物理的に、例えば造血幹細胞をターゲットとする場合に、やはり、皆さんシステミックに、すなわち、iv でやることを前提としていますか。それとも、先ほどホーミングの話がありました。直接骨髄に打ち込むということは皆さんしていらっしゃるのですか。
- 内田直也委員 直接、骨髄に投与しても、すぐに骨髄の外に出ていってしまうというデータがあります。遺伝子治療の開発初期には、骨髄にベクターを投与する方法から研究が始まったと聞いていますが、現代の技術を使ってもなかなかうまくいかないのが現実です。もちろん、骨髄投与が上手くいく可能性はありますが、そこまで効率は上がらないのではないかという印象です。
- 久米部会長 分かりました。そうすると、いろいろな所でできるという意味では、現実としては iv ということですね。
- 内田直也委員 はい。最終目標は外来治療になると思います。病院でなくてもできることが目標になってきていますから、iv による投与方法を最終目標とするのが今の流れだと思います。
- 久米部会長 結局のところ、製品化ということを考えると、そこまで見通した上で製品開発が進むだろうということですね。
- 内田直也委員 あと、やはり COVID-19 のワクチンをからアイデアを出している人が多いのではないかと思います。それなので、初めから外来治療する感じで考えているのではないかと思います。
- 久米部会長 ありがとうございます。ほかに御意見や御質問はありませんか。
- 山口委員 ありがとうございます。少しお聞きしたいことは、経済的な観点で、特に、アフリカで遺伝子治療を広く使おうとしたら、もう in vivo しかないであろうという Collins 先生のこととはよく分かります。これは in vivo に投与して、sickle cell anemia の場合に、どのぐらいの細胞が変えられれば、要するに、例えば、極端な言い方をすると 2~3 割のものが正常化できればいいのか、赤血球なので、かなりの比率を正常化しない限りはやはり難しいのか、その辺りはいかがでしょうか。
- 内田直也委員 治療レベルは 20% 以上です。造血幹細胞で 20% 以上の遺伝子

導入が必要と考えられています。同種造血幹細胞移植の生着率のデータから、20%以上が必要だと考えられています。そのため、鎌状赤血球貧血症を治療するのは容易ではありません。先天性免疫異常症であれば1%以上あればいいと言われていています。

○山口委員 逆に言うと、ヘモグロビンなので、相当数換えないと駄目かと思ったのですが、少なくとも20%ぐらい改変できれば、要するに、鎌状になるようなところまでは抑えられるということによろしいのですか。

○内田直也委員 そうですね。鎌状赤血球の寿命は1週間ぐらいしかないのですが、正常の赤血球は3か月と長く生きるので、20%の造血幹細胞の遺伝子を治すことができれば、赤血球はほぼ100%入れ換わっている状態になります。

○山口委員 分かりました。もう1つは、ゲノム編集を使って、sickle anemia のヘモグロビンのみを壊して胎児型に変えるという方法がごございますよね。

○内田直也委員 BCL11a 遺伝子の赤血球特異的エンハンサーを対象とした遺伝子編集治療があります。

○山口委員 それよりもむしろ20%ぐらい。要するに、考えてみれば20%ぐらいに正常化できれば、ストラテジーとしては、そちらのほうが早いというふうに考えてよろしいでしょうか。

○内田直也委員 造血幹細胞のレベルで、HDRにより病的変異を正常化するのは、うまくいっていません。しかし、indel により、BCL11a 遺伝子赤血球特異的エンハンサーを壊すのは、造血幹細胞でも技術的に可能なため、そのクリニカル・トライアルが先行しており、治療効果が得られています。

最近のエレクトロポレーションは、ex vivo 法だと80%や90%の効率でindelを引き起こすことができます。そして、生着後も高いパーセンテージでindelを保つことができます。

○山口委員 分かりました。ありがとうございました。

○位高副部長 位高です。まだ時間よろしいでしょうか。

○久米部長 どうぞ。

○位高副部長 どうもありがとうございます。実は、今、山口先生が聞かれたことと同じことを聞いたかったのですが、20%という数字を頂きましたが、これは、治療として少しずつ導入していくというよりは、やはり、治療としてはガンと20%入らないと駄目なのでしょうか。

○内田直也委員 そう単純ではありません。

○位高副部長 何が言いたいかというと、実は、ナノ粒子、これは mRNA のことだと思うのですが、ワクチンとの違いは、ワクチンは余り発現量が要らないのですよね。要は、その抗原タンパクがちゃんと免疫を誘導すれば、それで全体的にいわゆるワクチン効果が得られるわけですから、逆に言うと、非常にハードルが低いところがあるはずなのです。

こういう治療の場合、AAVがよく入るのは分かるのですが、その効率が相当にクリティカルになるのか。先ほど、mRNA の場合は反復投与が可能とおっしゃいましたが、逆に、何回も打って少しずつ稼げばそれで足りるのか。その辺りは、どう考えられているのですか。

○内田直也委員 ウイルスベクターは、基本的に反復投与は難しいと考えられています。AAVベクターも基本的には1回投与です。ナノパーティクルは、反復投与が可能なので、その点ではナノパーティクルのほうが有利だと考えられています。

すごくいいポイントなのですが、遺伝子発現に関しては、全体として20%以上の遺伝子導入率で、更に1つの細胞あたり20%以上の発現量でないと効果がないと言われていています。だから、20%以上の細胞に遺伝子導入するだけでは足りなくて、更に、細胞の中で生体内のプロモーターから作られる大量のヘモグロビンの中で、20%以上のタンパク質を発現させないといけないので、難しいことになります。おそらく、mRNA でデリバリーしただけでは足りず、ゲノムの中に挿入して DNA から遺伝子発現する必要があると思います。鎌状赤血球貧血症に関してですが。

○位高副部長 ごめんなさい。今、勘違いしていたのですが、そもそも脂質ナノ粒子は中身は mRNA だけではないのですね。

○内田直也委員 今回のプレゼンテーションで説明させて頂いたデータは、基本的に、レンチウイルスベクターを使用して遺伝子導入した、ex vivo 遺伝子治療法になります。ゲノム編集に関しては、エレクトロポレーションを使用して ex vivo にて遺伝子編集しています。in vivo に関しては、まだ確立していないので、今回の in vivo 造血幹細胞遺伝子治療の説明は、ほぼ全て仮説の段階です。

○位高副部長 なるほど、分かりました。ありがとうございます。あと、もう1つだけ聞いてよろしいですか。

○内田直也委員 はい。

○位高副部長 先ほど、骨髄内の投与はやはり難しいとおっしゃったのですが、どうしてですか。

- 内田直也委員 骨髄内の投与は、技術的には難しくありません。ただ、骨髄内に投与しても遺伝子導入率が上がらないというのが問題です。私はやったことがないのですが、先人たちや最近やっている人たちからの話やデータによると、例えば、骨髄の中にベクターを注入しても骨髄に保持させるのが難しく、すぐに骨髄の外に出ていってしまうようです。
- 位高副部長 なるほど、一種、骨髄は閉鎖腔のイメージがありますので、どちらかというアプローチしやすいような感じ。実は少し手元で、キャリアの性能が上がらないのでうまくいっていないのですが、実はトライしたことがありまして、確かに、すぐには難しそうだという印象を持っています。そもそも、そうするとウイルスベクターでも難しいのですね。
- 内田直也委員 そうです。長い間、研究されていますが、うまくいっておらず、最近はやられていないというのが現状だと思います。
- 位高副部長 そうですか。分かりました。
- 内田直也委員 すぐに髄外へ抜けてしまうのが原因だと思われています。
- 位高副部長 確かに、血が流れている所ですからね。
- 内田直也委員 血流が豊富な所なので、言われてみると、そういう気がします。
- 位高副部長 なるほど、分かりました。ありがとうございます。大変参考になりました。
- 久米部会長 ありがとうございます。ほかに御意見、御質問等はありませんか。ないようでしたら、内田先生の御講演についての御議論、ありがとうございます。
- 内田直也委員 ありがとうございます。
- 久米部会長 ということで、本日予定された議事の項目は以上です。事務局から何かございますか。

<その他>

- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 次回の専門部会についてですが、8月10日(木)の日本時間で10～12時の開催を予定しております。詳細については、追って御連絡させていただきます。以上です。
- 久米部会長 ありがとうございます。大体、予定された時間となりましたが、今までの御講演だけではなく、これまでの議論の中で言い逃してしまった、また、忘れていたことがありましたら、最後に頂きたいと思います。何かありますか。
- ないようでしたら、本当に今日は、整理などがなかなか難しいということを実感した第1回の部会でした。皆様から活発な御意見を頂き、少し方向性が見えてきたような気がいたします。では、

本日の専門部会はここまで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。