

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業(遺伝子治療製造技術開発)

研究開発課題 中間報告書

研究開発課題名	安全性の高い遺伝子・細胞治療を実現するステルス型 RNA ベクター技術の確立
代表機関名	ときわバイオ株式会社
研究開発代表者名	中西 真人
全研究開発期間	平成 30 年度 ～ 令和 5 年度 (予定)

研究開発の概要

現在、遺伝子治療では、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターとレンチウイルスベクターが主要なツールとして用いられているが、搭載可能な遺伝子のサイズや個数、挿入変異による副作用などの課題の克服が望まれている。純国産の技術であるステルス型 RNA ベクター (SRV) は、最大 10 個 (合計 14kbp) の遺伝子を搭載して染色体に挿入せずに持続的に発現できることから、本プロジェクトでは、SRV の特徴を活かして従来の課題を解決した安全な遺伝子治療の実現を目指している。

本プロジェクトでは、研究代表者が遺伝子治療用の細胞障害性の低い SRV の開発を進めるとともに、ライソゾーム病 (ハンター症候群)・血友病 A・X 連鎖複合免疫不全症 (X-SCID)・フェニルケトン尿症・メンケス病の各疾患を対象として、治療用遺伝子等を搭載した SRV を製造し、それぞれの疾患の専門家である研究分担者による評価を行った。また、生体内での遺伝子発現の持続性の評価を、バイオイメージングの専門家である研究分担者と協力して実施した。これまでの主な研究成果は以下のとおりである。

(1) 対象としたすべての疾患について、原因遺伝子を治療効果が期待できるレベルで安定に発現できることを確認した。(2) 複数の補因子や代謝経路の遺伝子を同時に搭載することで、原因遺伝子産物の活性を最大化することに成功した。(3) ヒトおよびマウスの造血幹細胞に対し、高い遺伝子導入効率と遺伝子発現の持続性を示すことを確認した。(4) 搭載遺伝子の機能により免疫応答を回避して生体内での持続性を実現するための手がかりを得た。

これまでに得た結果は、SRV により従来技術の課題を克服できることを強く示唆しており、今後は、安全な遺伝子治療の実用化のために必要なベクターの大量生産技術の開発を急いで進める予定である。また、本プロジェクトで得られた成果を基に、各種細胞リプログラミング用技術への応用も進めており、安全な再生医療の実現に資することが期待される。