



JCRファーマ株式会社

R&D ミーティング

2024年11月20日

イベント概要

[企業名] J C R ファーマ株式会社

[企業 ID] 4552

[イベント言語] JPN

[イベント種類] アナリスト説明会

[イベント名] R&D ミーティング

[決算期]

[日程] 2024 年 11 月 20 日

[ページ数] 33

[時間] 17:00 – 18:02
(合計：62 分、登壇：37 分、質疑応答：25 分)

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 1 名
取締役 専務執行役員 研究担当 研究本部長

藺田 啓之（以下、藺田）

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



[アナリスト名]*	シティグループ証券	山口 秀丸
	モルガン・スタンレーMUFG証券	村岡 真一郎
	東京海上アセットマネジメント	水野 要
	みずほ証券	都築 伸弥
	SBI証券	川村 龍太
	ジェフリーズ証券	山木田 雅

*質疑応答の中で発言をしたアナリスト、または質問が代読されたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本	050-5212-7790	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



登壇

司会：JCR ファーマ株式会社、R&D ミーティングをご視聴いただき、誠にありがとうございます。
す。

まず、本日の言語設定についてご説明いたします。皆様の Zoom ウィンドウの下方にございます通訳アイコンで、オフ、もしくは日本語、もしくは英語のチャンネルをお選びください。なお、本ミーティングは後日、弊社ホームページに掲載する目的で録画を行っております。

次に、本日の説明会の流れについてご案内いたします。本日はプレゼンテーション、および質疑応答を含めた約 1 時間を予定しております。ご質問はプレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。

本日は当社が取り組んでいる遺伝子治療の研究開発について、取締役専務執行役員研究本部長、**菌田啓之**よりご説明いたします。

それでは**菌田**取締役、よろしくお願いいたします。

菌田：皆さん、こんにちは。菌田でございます。今日は私から、JCR ファーマが取り組んでいる遺伝子治療の技術、アデノ随伴ウイルス AAV を用いた遺伝子治療、そのわれわれの最新のデータも含めて、われわれの取り組みを紹介したいと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

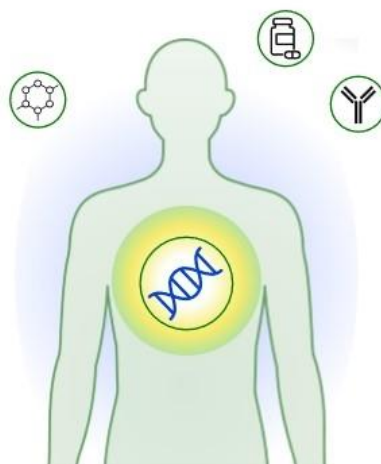


➤ 世界には約7,000種の希少疾病が存在し、うち約80%が遺伝性疾患^{1,2}

- 遺伝性疾患の大半は単一の遺伝子が原因
- 世界中で約4億人の希少疾病患者がいると推計される

➤ 遺伝子治療は、疾患の原因となる遺伝子異常を修正可能

- 低分子化合物や抗体医薬などとはアプローチが全く異なる



1. Rahit KMTH, et al. *Genes*. 2020;11(3):239. 2. Nurchis MC, et al. *Arch Public Health*. 2023; 81(1):93.

Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

2

まず、なぜわれわれが遺伝子治療の技術開発に取り組んでいるかですけれども、世界には約7,000種類の希少疾患が存在し、そのうち80%が遺伝性疾患だといわれています。この遺伝性疾患の大半は、単一の遺伝子欠損、もしくは異常が原因で起こってしまっていて、トータルで、世界中で大体約4億人の方々が希少疾患で苦しんでいるといわれております。

この遺伝子治療は、その原因となる遺伝子の異常、もしくは遺伝子の欠損といったものを補える治療です。ですので根本的な原因にアクセスして、そこに足りないものを補ったり、異常を修復したりということができるといえることですので、根本治療が期待できるということです。この点においては、低分子化合物ですとか抗体医薬といった、ほかのモダリティでの治療法とは少し違うということがいえるかと思えます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



- 遺伝子治療に利用される代表的なウイルスベクター
- ヒトの細胞に感染し、細胞内に侵入可能
- 搭載した治療用の遺伝子を組織へと送達する



優れた安全性

- 非病原性ウイルス
- ゲノムに組み込まれるリスクが極めて小さい
- 他のウイルスベクターと比較して発がんリスクが小さい



持続的な治療効果

- 一度の投与で遺伝子発現（タンパク質の産生）の効果が長期間持続する



進む実用化

- 承認された17の*in vivo*遺伝子治療のうち、8つがAAV¹
- 臨床試験の数は250以上²

1. 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ホームページ「承認された遺伝子治療製品」（2024年11月15日更新）

2. Shen W, et al. *Front Immunol.* 2022;13:1001263.

Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

この遺伝子治療に今使われている一番有用だと思われるツールが、このアデノ随伴ウイルス AAV というものになります。

これまでかなりの研究、臨床も含めてされてきていまして、その中で安全性もしっかりと担保されて、そして発現量も治療レベルに到達して、それが一定期間、持続できることが示されてきています。ですので、そういった性質を使っているいろんな会社さん、アカデミアで実用化が進んできておりました。

実際にここにも書いていますが、承認された 17 の *in vivo* 遺伝子治療のうち 8 個で、AAV が使われているといわれています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



目的組織への送達が困難

- 中枢神経系、筋組織、軟骨、等
- 血液脳関門がAAVの通過を阻む¹



副作用の懸念

- 高用量のAAV投与による、肝障害、血栓性微小血管症、神経毒性などの副作用の可能性²
- 臨床試験において肝障害による死亡例あり²⁻⁴



AAVベクターの大量生産

- 製造工程が複雑で高度な技術が必要⁵
- 品質管理が極めて重要



中和抗体による薬効の減弱

- 自然感染により、治療前から中和抗体を有する場合あり⁶



超高額の薬価

- 医療費増加への影響⁷

1. Daci R, et al., *Int J Mol Sci*. 2024; 25(2): 1050. 2. Wang JH, et al., *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9(1): 78. 3. Duan D, *Mol Ther*. 2023; 31(11): 3123-3126. 4. *Nat Biotechnol*. 2020; 38(8): 910.
5. Jiang Z, et al., *Trends Biotechnol*. 2023; 41(10): 1266-1281. 6. Weber T, *Front Immunol*. 2021; 12: 658399. 7. Kliegman M, et al., *Nature*. 2024; 634(8033): 307-314.

Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

4

ただ一方で、この AAV を使った遺伝子治療も、もちろん今の現時点で万能ではありません。いろいろな問題点がまだ残っていて、それをどうにか克服しようということで、世界中で研究が行われています。今ある AAV で治療できる疾患も一部ありますが、今の AAV ではアクセスできない、治療が難しい疾患がまだ数多く残されていて、それらに関しては新しい AAV、より能力がある、高い AAV を皆が開発しているところです。われわれも同じく、そういった開発をしていることになります。

ここに、どんな問題点があるのかを書いています。一つ目が、目的組織への送達が難しいこと。これは脳を含む中枢神経系であったり、筋組織であったり、そこに遺伝子を届けて治したい部位、そこに十分量の AAV が届かない問題点があります。

そうすると、たくさん打てば届く量、到達できる量が増えるんじゃないかということで、ドーズを上げていくことになっていきますが、そうすると今度は副作用の問題点が出てきます。特に今、肝臓への集積、そして肝障害が治験で見られていて、実際に死亡例も報告されています。ですので薬効が低い分ドーズを上げないといけない、そうすると副作用が出るということで、薬効と毒性のウィンドウが狭いのが、今の AAV 治療の一番大きな問題です。

それ以外にも下の灰色のところでも示していますが、大量生産が非常に難しいことが問題です。これは抗体医薬が出てきたときも同じ問題があったかと思います。でもそれが 20 年、30 年とかけて、今や抗体医薬は製造には大きな問題はないと思いますけれども、AAV はまだそういった

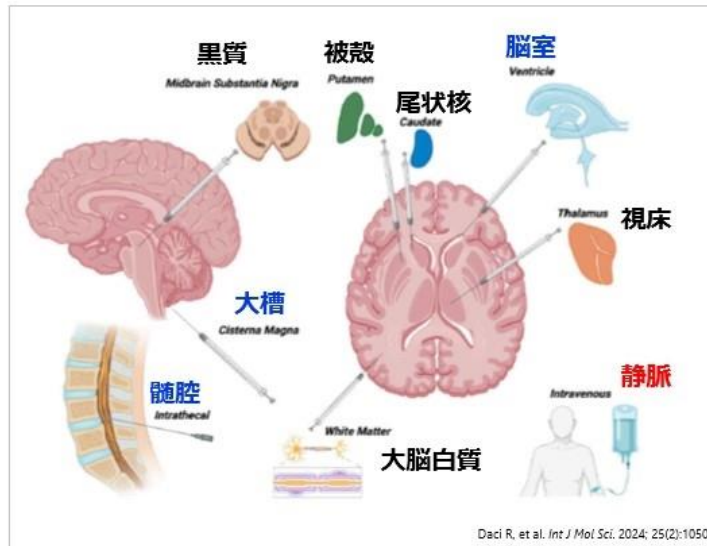
サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

意味では黎明期。今から大量生産の技術がおそらく整ってきますが、現時点では十分量の製造ができていたとはいえないと思います。

あとは中和抗体があったり、製造が難しいからこそ、非常に高価な薬剤である問題点が挙げられます。

中枢神経系へのAAV送達方法



■ 脳実質内投与（局所投与） ■ 髄液（CSF）内投与 ■ 静脈内投与

中枢神経系の疾患に対して、AAVの治療法は試みられているわけですが、なかなか目的組織への送達が難しいので、それならば例えば中枢神経系の場合は脳に直接 AAV を打とうということが試みられていますし、これまでも試みられてきました。

脳の実質内に直接投与したり、脳を保護している脳脊髄液（CSF）というものがありますが、このCSFの中に投与する。つまり脳、もしくはそれに近い場所に直接投与して、脳の中に、脳の細胞に AAV 遺伝子を届けようという試みです。

もう一つは静脈内投与です。これは一番体へのダメージは小さいので、静脈内投与をして、どうか脳に届ける。だけれども、これがなかなか難しいことになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

	メリット	デメリット
脳実質内投与	<ul style="list-style-type: none"> 目的の部位に直接投与できる 全身暴露が少ない 中和抗体の影響を回避できる 	<ul style="list-style-type: none"> 侵襲性が高くリスクが大きい（感染、出血、等） 局所投与のため送達範囲は限定的
髄液内投与	<ul style="list-style-type: none"> 全身暴露が少ない 中和抗体の影響を回避できる 	<ul style="list-style-type: none"> 脳深部へのアクセスが限定的 CSFは循環と排出が速くAAV排出も早い懸念
静脈内投与	<ul style="list-style-type: none"> 手技が簡便で侵襲性が低い 末梢組織へのアクセスが良好 	<ul style="list-style-type: none"> 血液脳関門により中枢神経系への送達が困難 肝臓へのベクター蓄積による副作用 全身分布によるオフターゲット効果 中和抗体による薬効減弱

Ye D, et al. *Adv Drug Deliv Rev.* 2024; 211:115363. Kang L, et al. *J Control Release.* 2023; 355:458-473.
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

6

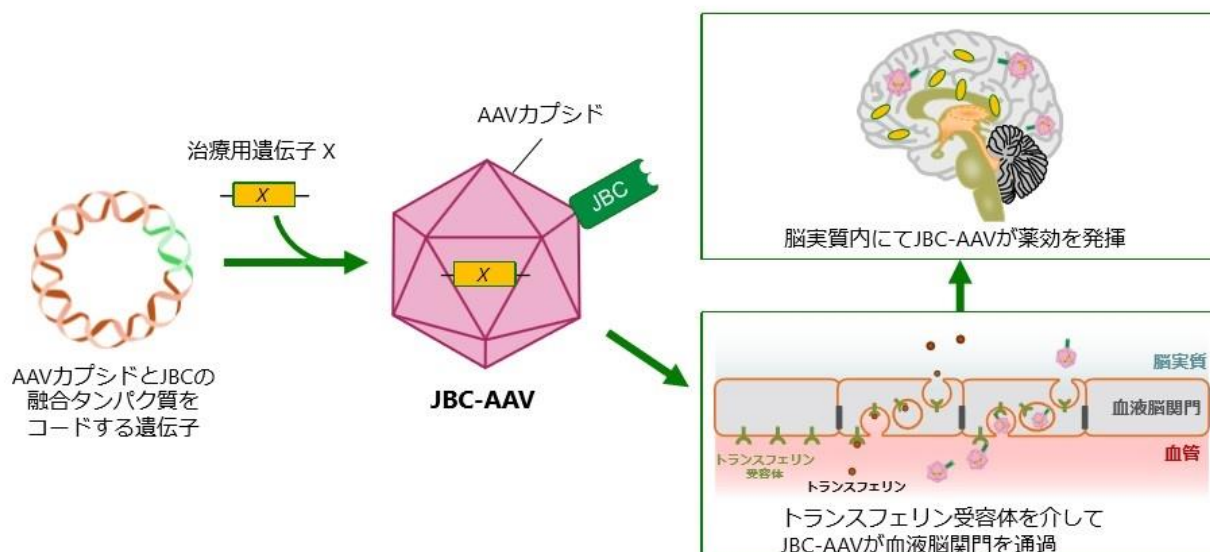
このスライドにそれぞれのメリット、デメリットを示しています。

直接、もしくはCSFに投与するものに関しては、侵襲性が高いですので、これはデメリットとして一番大きいのは侵襲性が高い。頭の中に直接針を刺して、もしくはCSFに針を刺して、そこで薬剤を投与するわけですので、侵襲性が高い。

一方で限られた領域に目的の量のAAVを投与できますので、一番問題となる血液脳関門をバイパスして薬剤、この場合はAAVを届けることができるメリットがあります。ただやはり侵襲性が非常に高いのと、この後に説明しますが、直接投与してもなかなか脳全体に薬剤が届けられないことで、一番良い解決法は静脈内投与して、血液脳関門を通して、そしてAAV、目的遺伝子を脳全体に届ける。それが一番ベストな治療法になるとわれわれは考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

7

われわれが血液脳関門の通過技術として、J-Brain Cargo というものを持っています。これを使ってタンパク質性の医薬品を開発してきていますし、これで既に日本での承認された薬剤もあります。つまり血液脳関門通過技術に関しては、人でバリデートされた技術があって、これを AAV に応用することで、今問題だと申し上げた血液脳関門を通過できる AAV が作製できるんじゃないかということで、研究してまいりました。

ここに示しているのは概念図になります。一番左にプラスミドの絵がありますが、この遺伝子の段階で J-Brain Cargo のタグが AAV の表面に配置されるような、そういったタンパクを設計して、実際にこれを哺乳動物の細胞にトランスフェクションして、AAV をつくります。

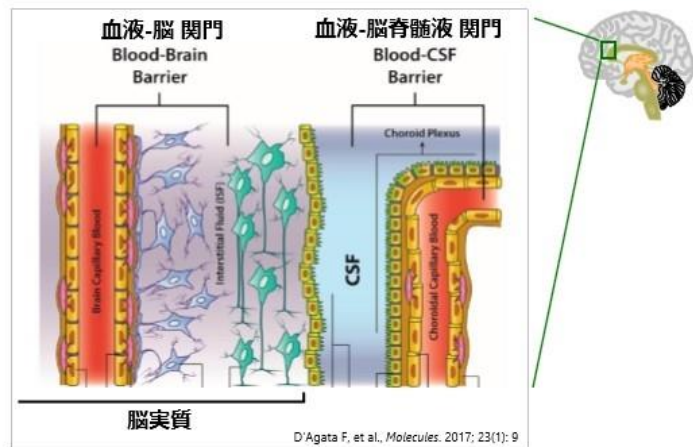
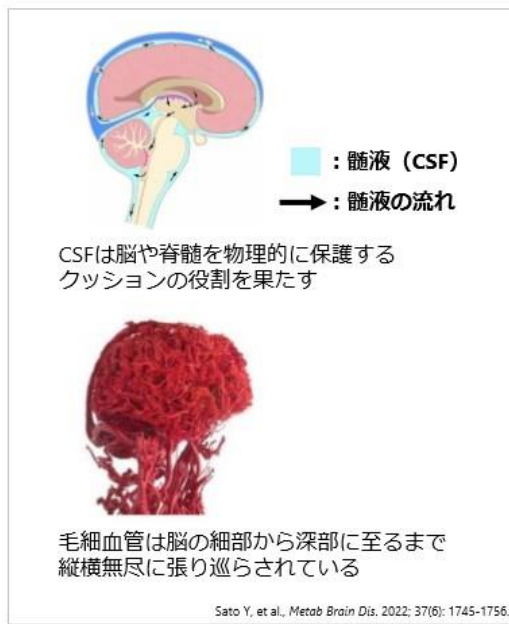
この AAV ができてきた段階で、真ん中の絵にあるような J-Brain Cargo のブレインタグが AAV の表面に配置したようなのができます。ですので AAV をつくった後に、このタグを付加する必要はありません。このかたちのものが最初からでき上がってくるようになります。

これを静脈内投与しますと、右側の下の絵になりますが、血液内を通過して、そして脳の毛細血管にたどり着いて、そこにあるトランスフェリン受容体を介して、receptor-mediated transcytosis というメカニズムになるんですけども、この受容体を介して血液脳関門をインタクトに維持したまま、AAV が脳の実質側に輸送されるということです。

それがその上の図になりますけれども、脳の中に AAV が届いて、脳の細胞の中で遺伝子を発現させることができるようになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



血液脳関門を通過する経路でAAVを脳実質へと送達する

偏りなく脳全体に治療用遺伝子を送達できる

Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

8

ここで先ほど言いました、脳に直接打つ、もしくはCSFにAAVを打つ場合と、血管を介して脳の細胞にAAVが届くのと、何がどう違うのかということになりますが、ここに少し模式的に書いてあります。

右側、これは論文から引っ張ってきた絵になりますけれども、ここで示されているのは血液脳関門BBBと、血液脳脊髄液関門BCSFBというものが、全く別物ですよということを書いています。

つまりCSFの中に薬剤を投与しても、それはイコール脳実質にいつているわけではないということです。脳は脳脊髄液という液体の中にぶかぶか浮かんでいるようなイメージを持っていただいでよろしいかと思えます。そのぶかぶか浮かんでいる液体の中にAAVを投与して、そのAAVが脳の実質側に移行しようと思うと、膜もあるんですけども、軟膜を通過して脳の実質の中に入っていくかといけない。

これは脳が小さい場合は、例えばマウスですと400ミリグラムという非常に小さな脳ですので、ある程度浸透すれば脳全体にいきわたることができるのですが、われわれのような大きな脳を持っている生物ですと、その浸透が相当深く、そして効率良く浸透していかないと、脳全体に広がっていくことは難しいです。これはAAVの性質を考えても、非常に困難なことになります。

ですのでCSFに投与する場合、液体の中に脳が浮いているわけですがけれども、脳の表面、液体に接している部分はAAVが感染するチャンスは高いですが、脳の深部となると非常に難しいと考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

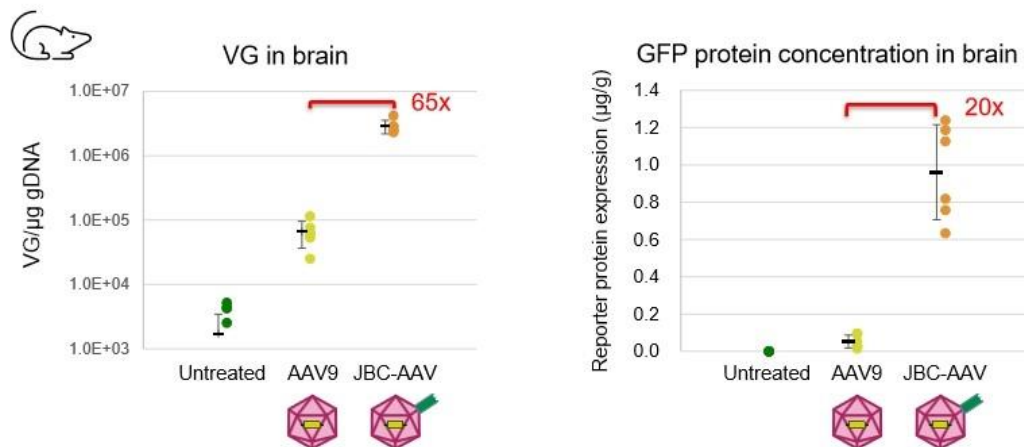
脳実質に打つ場合、これは実際に中に打ち込みますので、そこで感染することはできますが、それでも打ったサイトに限局しますので、脳全体に広げることは難しい。

一方でこの血液脳関門を介して脳に到達するのは、血管がある場所全てにチャンスがあるわけです。その血管がどこにあるのかというと、左側の下の絵になりますが、このように血管は非常に密に張り巡らされています。ある報告によりますと、その血管と血管の間は大体 40 マイクロメートル。細胞一つが 20 マイクロから 30 マイクロメートルですから、細胞が二つあればすぐまた向こう側に血管があると、平均するとですけれども、そういった話になります。

ですので、脳毛細血管からいったん血液脳関門を通して、脳の実質側に入るとそれが脳の細胞で、その次のドアを開けなくても、向こう側からまた入ってきてくれると。ですので血液脳関門を介して薬剤を届けることは、脳全体に薬剤を届ける意味においては非常に重要なポイントになります。

ここに関しては、われわれがタンパク製剤で開発しているものとコンセプトとしては全く同じです。同じコンセプトを AAV にも適用していることになります。

マウス脳へのAAVベクターの送達と導入遺伝子の発現



J-Brain Cargo[®]を適用することで、マウス脳内のAAVベクターの量および導入遺伝子の発現量が増加

ここからは、実際に新しいわれわれの AAV ベクターを使ったデータを、マウスとサルの非臨床のデータになりますが、それを紹介していきたいと思います。

まず最初に、これはマウスのデータになります。マウスの尾静脈から AAV のベクターを単回投与、1 回だけ投与をします。その後、ある一定時間後にマウスの脳を取り出して、その脳にどれぐ

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

らい感染しているのか、どれくらい AAV が遺伝子を運んでいるのか。そして運んだ遺伝子から、どれだけタンパクが生産されているのか、発現しているのかを確認しています。

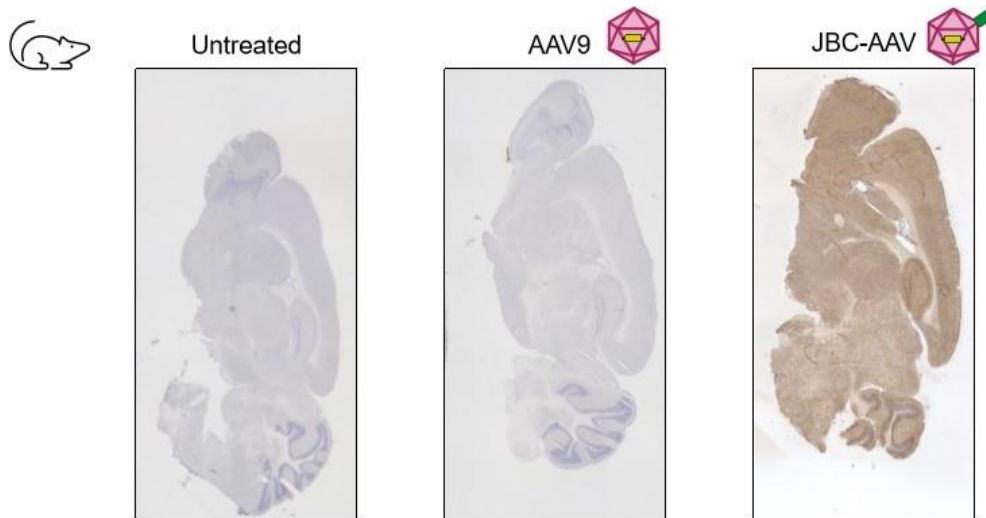
左側がどれくらいの遺伝子が脳の中に運べたか、右側がその遺伝子からどれだけタンパクが発現できたかを示しています。

まず、左側です。この VG というのは viral genome の略です。なので、どれだけ遺伝子が脳にあるのかを示しています。このグラフ内の一番左、Untreated と書いてあるものが未投与、真ん中が AAV9。これは今一番血液脳関門を通るだろうと、頭にいくだろうといわれているベクターになります。右側が JBC、これは J-Brain Cargo の略ですが、JBC-AAV と書いているものがわれわれの新しい AAV ベクターになります。

これを見ていただくと、AAV9、真ん中と右を比べていただければいいんですけども、この AAV9 に比べて、この試験では 65 倍高い遺伝子の量が、マウスの脳に到達しているということです。

その結果として次、右側に移りますが、これは GFP というのは、モデルタンパクとしてこのタンパクを使っています。これは蛍光タンパクです。この量を量っているわけですけども、これも同じく AAV9 と右側の JBC-AAV を比べていますけれども、この場合では約 20 倍の発現量の増大を認めています。

免疫組織化学染色によるマウス脳の評価



J-Brain Cargo®を適用することで、マウス脳全体への効率的な遺伝子送達を実現

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

次にまた別の手法、これは免疫染色という手法を使っていますが、それを用いて脳のどの部分に、どれぐらいの目的タンパクが発現しているのかを見ています。これも見方は一緒です。一番左側、Untreated が何も投与していないマウス、真ん中の AAV9 が一般的に使われている AAV を使った群。そして右側がわれわれの新しい AAV を投与した群になります。

茶色く染まっているのがポジティブなシグナル、そこに目的のタンパクが発現している、あるというシグナルになります。

これは本当に一目瞭然です。Untreated では全く茶色の染色が見られません。もちろん何も打っていないので、これは当たり前前のデータになります。真ん中の AAV9 も染まっていません。AAV9 でよく論文等で染まっているケースがあるんですけども、それは AAV9 と Untreated を比較するときの染色方法の違いになりますけれども、強度を染色の場合は上げ下げできますので、それをどんどん強度を上げていけば、Untreated と AAV9 の差が見えてくるかもしれません。

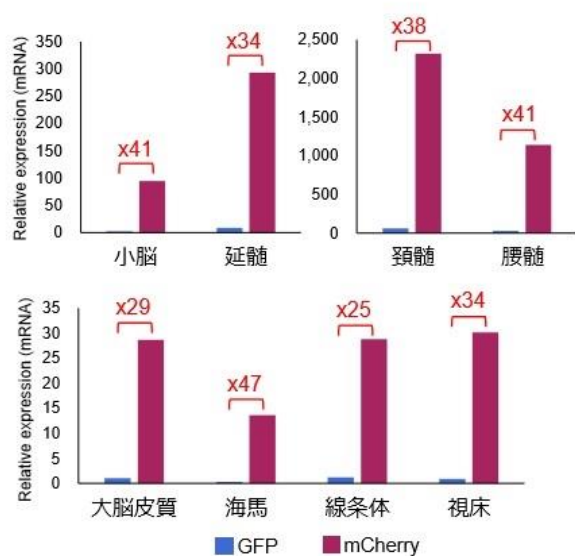
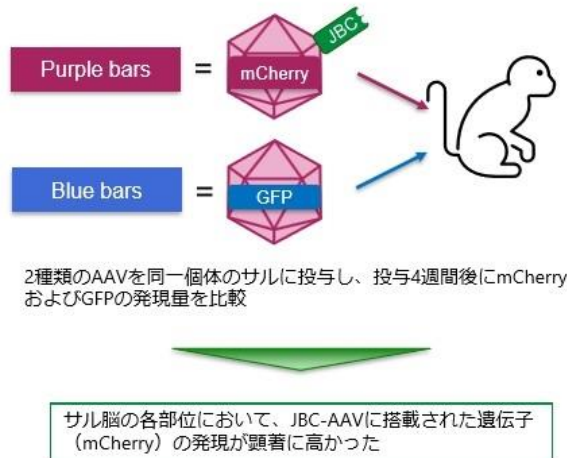
ただ今回の場合は、われわれの新しい AAV の染色に合わせて染色をしていますので、その場合は AAV9 と Untreated にほとんど差が見られない結果になっています。

一方、J-Brain Cargo を適用した新しい JBC-AAV に関しては、見ていただいたとおりです。茶色のシグナルが非常に濃く染まっていて、それが脳全体に見られるかと思います。つまりこれは脳のある部位にだけ発現しているわけではなくて、全体で遺伝子が発現していることになります。

これは、トランスフェリン受容体の発現パターンと全く同じです。われわれがタンパクの開発で見てきた脳の局在パターンと一致していることになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

12

次に、これはサルのデータになります。

遺伝子治療のベクター開発において、霊長類を使った試験は非常に重要になります。マウスで非常に良いベクター開発に成功したとしても、それがイコール霊長類にならないのが、これまでよくありました。よくありましたというのはわれわれのケースという意味ではなくて、世界的にそういったケースがいろんな研究の中で見られたことになります。

ですのでマウスで良い結果を得られたら、すぐにサルでもそれを確認したいということで、サルの実験を行っています。

このケースでは先ほども出てきた AAV9 と、われわれの新しい AAV に違うレポーター遺伝子を乗せて、この二つを同時にサルに静脈内投与、これも単回、1回投与して、脳の各部位でそれぞれのタンパクレポーターが、どのように発現しているのかを確認しています。

ピンクのバーがわれわれの新しいベクター。青いバーがこれまでよく使われていた AAV9 のデータになります。右側のバーグラフが実際に測定したものをプロットしたものになりますが、横は脳の各部位になります。

これも本当に一目瞭然かと思えます。青いバーはほとんど見えません。ピンクのバーが非常に高い発現を示しているということです。なので、サルにおいても新しく開発した AAV ベクターが、非常によくワークしている。

サポート

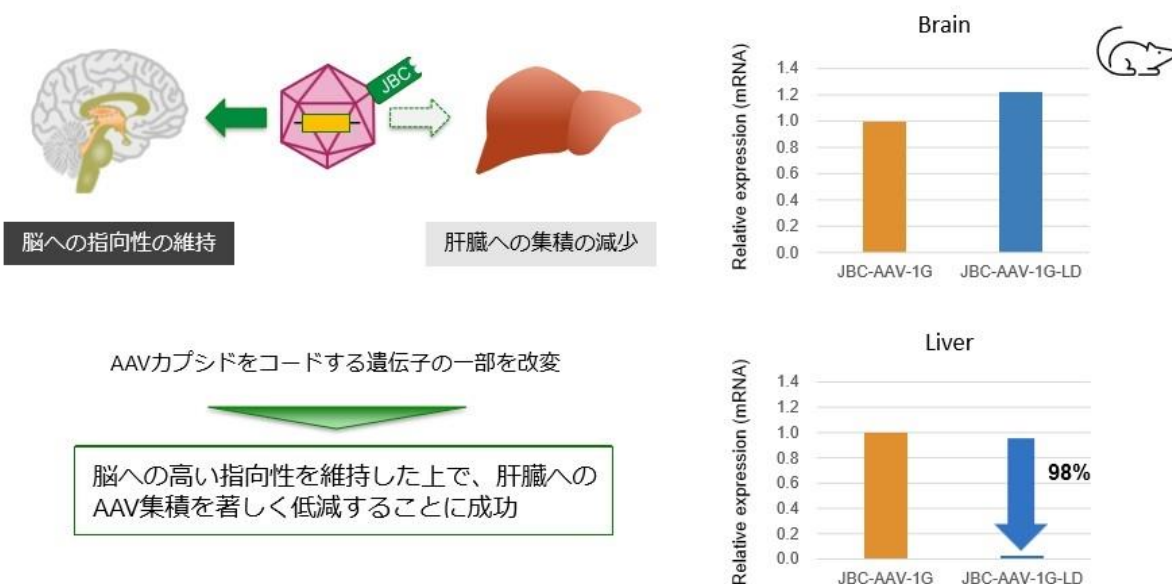
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

この発現量の差、どれぐらいの倍率で、AAV9 と比べて発現しているのかという比を数字で表していますが、ここで重要なのはマウスで見られた増大、どれぐらいの比率で上がったかという数字とサルのとで、それが非常に近いということです。

これはとても重要だと思っていて、トランスフェリン受容体を使っている、バリデートされたプラットフォーム技術を使ってデザインした AAV をわれわれはつくっていますので、これはある程度、想定された結果ではあったんですけども、マウスと霊長類（サル）で同じような脳指向性、脳への移行率を示していることが、とても大事だと思っています。

これはつまり、サルで得られた結果がヒトでもこうなるだろうという予測、予見性が高いだろうと考えていますので、マウス、そしてサルで同じレベルの発現量が見られたという非常に重要なポイントだと思っています。

肝臓への集積を回避するベクターの開発



脳への指向性を高めるベクター開発に成功して、次は先ほども言った副作用のところですね。そこをどうにか解決したいということで、また別の研究をしてきていました。それは肝臓への集積性を下げるということになります。一方で、脳への指向性は維持したいということになります。

ですので静脈内投与をした後に、いってほしい臓器、われわれの場合は脳を含めた中枢神経系ですけども、そこにいく量は増やす、だけれども副作用が出てしまう肝臓への集積は下げるとことです。これが達成できると、先ほど挙げた課題がかなり解決されていくことになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

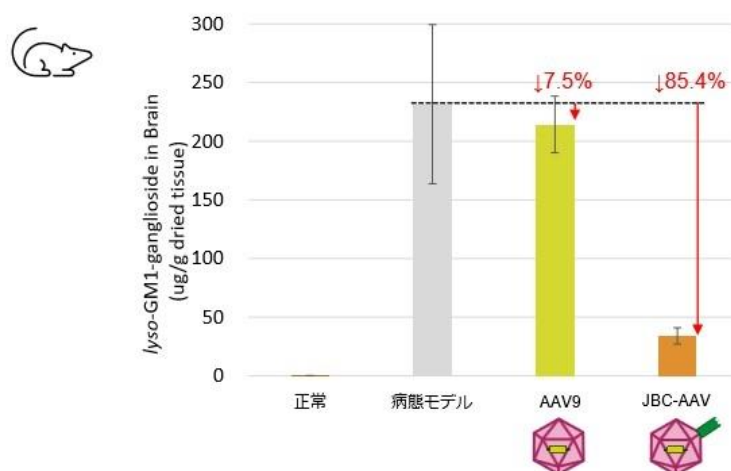
肝臓へ集積させない技術は、脳に移行させるための J-Brain Cargo の技術とはまた別の技術として開発して、それを AAV の中でミックスさせたこととなります。その実際のデータが右側です。これはマウスのデータになります。

オレンジのバーが脳への指向性は高めたけれども、肝臓のところは何も触っていないベクターになります。これは上の脳、Brain のディストリビューションはもちろん高いです。ですが、下の Liver と書いていますが、肝臓にもある程度集積してしまいます。

ここに肝臓にいかないようなモディフィケーションを入れた AAV、これが青いバーになりますが、これを投与した場合は、脳への移行性は維持したままで、その下、肝臓への集積性を大きく下げることができています。これが達成できますと、薬効と毒性のウィンドウを大きく広げることができますので、脳への移行性、指向性を上げて、そして副作用が出てしまう可能性が高い肝臓への集積を下げると。これが今、マウスで達成できていることとなります。

GM1ガングリオシドーシス病態モデルマウスの脳における薬効評価

Reach Beyond, Together
一緒に、その先へ



JBC-AAVの投与によって脳中の基質が著しく減少

Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

14

実際にこれらの開発した新しい AAV ベクターを使って、われわれの場合はライソゾーム病をメインターゲットにして研究開発をしていますので、ある種のライソゾーム病のモデルマウスを使って、薬効を調べてみました。

まず一つ目は GM1 ガングリオシドーシスという病気、ライソゾーム病ですので脳の中に基質、ある種のごみのようなものがたくさんたまっています。このごみがどこまで減らせるのかを薬効の指標として、このモデルマウスを使って見えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

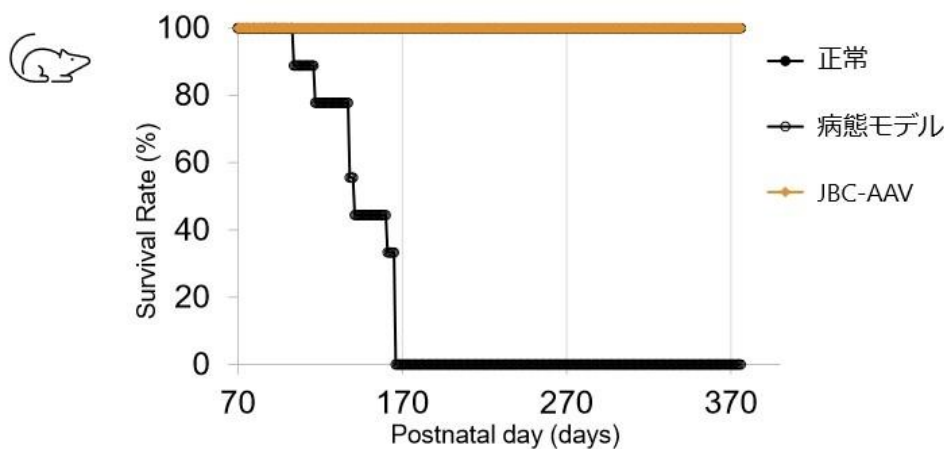


このグラフの中の一番左、これは正常マウスなので、頭の中にごみがたまっていないので、バーは非常に低いと。その隣、左から二つ目は病態モデルですので、これだけ頭の中にごみがたまっていくということです。そこに左から三つ目の黄色のバーですけれども、これが AAV9 です。今よく使われているコンベンショナルなベクターになりますが、これで治療した群。そして一番右側が、新しいわれわれの AAV ベクターで治療した群になります。

どれだけごみが減らせたのかがそこにパーセンテージで、数字で表記してあります。これも非常に分かりやすいデータかと思いますが、AAV9 の場合は 7.5% の減少、そして新しい AAV を使った場合はさらに大きな減少を示しているということ。これは先ほどもお見せした新しいベクターのみが、Brain に効率良く到達して、効率良く遺伝子からタンパクを発現させていると。

今回のこの GM1 ガングリオシドーシスのモデルマウスでも、同じことが起こって、それでこういった薬効を示していると考えられます。

ライソゾーム病モデルマウスでの生存率評価



JBC-AAVを用いた遺伝子治療により、生存率が著しく改善

もう 1 種類、ライソゾーム病モデルマウスを使って試験をしました。

これは先ほどの GM1 ガングリオシドーシスではない、また別のモデルマウスになります。このケースでは、生存率の評価をしています。このモデルマウスは半年ともたずにマウスが全て死に至るという、非常にシビアなモデルです。ここにわれわれの開発した新しい AAV に原因遺伝子を乗せて、静脈内で 1 度投与して、それで生存率がどう変わるかという試験をしているということです。

サポート

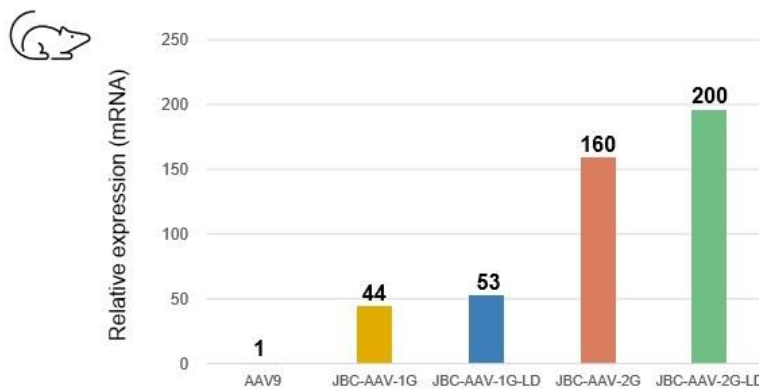
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

黒い線が病態モデルで、大体 170 と書いてありますが、その辺りで全匹が死に至ると。一方で黄土色みたいな色ですけれども、100%走っているの一番上の直線 1 本になってしまっていますが、それがわれわれの新しいベクターで治療した群になります。

ですのでこのように、先ほどマウスの頭の中のごみの量の減らし方がだいぶ違うんだというお話をしましたが、またこれは別のモデルマウスですが、こちらにおいてもそういった結果の表現型として、これだけ寿命に差が出るということです。

これは非常に重要なデータで、頭にきっちり AAV が届いて、それで遺伝子を発現して、そこで治療効果を示して、そしてその結果、延命効果があると、寿命延長効果があることを示しています。

次世代のJBC-AAV: マウス脳内での遺伝子発現の改善を達成



さらに改良を加えた“第2世代”のJBC-AAVを用いることで、マウス脳において従来のAAV9の**約200倍高い遺伝子発現を達成**

次は、これはモデルマウスの結果ではなくて、今の新しい AAV ベクターのさらなる改良を示したフィギュアになります。

数字で表しているのですが、この数字はどれぐらい AAV9 と比べて、どれぐらいの倍率で脳に移行しているかを示しています。

いろんな色のバーがありますが、まず 44 と書いてあるものが脳移行性を高めた J-Brain Cargo を付けた、第 1 世代の AAV。これが 44 倍、大体 50 倍ぐらいと考えています。その横の青色が先ほどお話した、肝臓に集積させない技術と一緒に含めた AAV です。少し移行率が良くなっているということです。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



そのさらに隣のオレンジで示してあるのが、われわれが第2世代と呼んでいる AAV になります。これが大体 160 倍。そしてそこに先ほどの肝臓に集積させない技術を使ったものが、一番右側の緑で示している約 200 倍となります。

ですので、われわれが達成しているベストモードが、マウスにおいては AAV9 と比べて、大体 200 倍の効率で、脳に遺伝子を届けることができるということです。

AAVによる遺伝子治療の課題へのアプローチ



これは最初のほうのスライドで、問題点をいくつか示したのですが、それぞれの問題点において、どれぐらい今回の新しいベクターでアプローチできたのかを示しています。

一番上の目的臓器への送達、に関しては今日データを見ていただいたように、中枢神経系への送達の比率を大きく上げることができていますし、左上の副作用では肝臓への集積度合いを大きく下げることによって、副作用の懸念を大きく下げることができているんじゃないかと思っています。

目的臓器への送達率が高まるということは、これまでよりも低いドーズで治療効果を見ることができるともかもしれません。もしそうなるのであればベクターの大量生産においても、そんなにいっぱいつくらなくても、もしかすると治療効果が見られるかもしれないので、ここにおいても新しいベクターは一定の寄与をするのではないかと思います。

製造コストがもしそれで下がれば、薬価のところにも大きな影響が出てくるのではないかと思いますので、今回中枢神経系へのより効率的なターゲティングと、副作用の最大の懸念である肝臓への

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

集積を下げると、ここに大きな寄与ができる新たなベクターの創製に成功したといえると考えています。

遺伝子治療技術のさらなる可能性

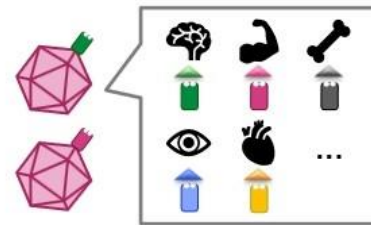
➤ 脳へのターゲティング効率の向上

- 血液脳関門の表面には様々な受容体が存在する
- 別の受容体も利用することで、中枢神経系へのデリバリーをさらに効率化



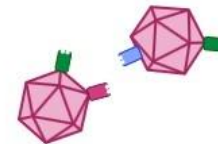
➤ 脳以外の組織へのターゲティング

- 特定の組織に高い指向性をもつ“タグ”の創製



➤ 高い技術力が可能にする“タグ”の最適化

- 組み込むタグの数、発現する位置、受容体との結合親和性等、ターゲットごとに最適な設計が可能



われわれはさらにいろんなポイントを、まだ向上できるだろうと考えていて、どういったものが考えられるかというのが、ここに示してあります。

まず一つ目が、脳へのターゲティング効率の向上です。今でもお示したように最大 200 倍の効率を達成しているわけですが、これをさらに上げることができるのではないかと考えています。

そのためにいろいろやり方としてはあるかと思いますが、われわれトランスフェリン受容体を基本的に使った技術開発をしていますが、ほかにも血液脳関門には受容体が存在します。そういったものを活用することで、トランスフェリン受容体では越えられなかった効率の壁を越えることができるかもしれないと思っています。

二つ目、脳以外の組織へのターゲティング。もちろん中枢神経系は遺伝子治療において非常に重要なターゲットになりますし、たくさんの疾患の原因となる組織ではありますが、脳以外の組織も重要な組織になると思っています。

われわれの AAV の最大のアドバンテージは、デザインしてつくり込むことができると考えています。進化工学的に、宝探的に変異を入れていって、それでいき着く臓器を後づけで見つけていって、というやり方ではなくて、ロジカルにタグをつかって、そのタグを AAV の表面にデザインし

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

ながら配置をすることで、特定の組織をねらったターゲティングができる。つまりタグがバリデートされていれば、AAVの送達もかなり信頼性が高くなるということです。

ですのでこういった技術を使って、脳以外の組織へのターゲティング能を付与した、新たなAAVベクターの作製が可能ではないかと思っています。

三つ目は今言ったことと少しかぶるんですけども、それぞれを最適化していくためのノウハウですとか、ベースとなる技術があることを書いています。血液脳関門通過技術を長年開発してやってきましたけれども、やはりその最適化、微調整といったことがとても重要だと思っています。AAVにおいても多分それは同じで、AAV全体としての性能を上げるような最適化、調整が必要になってくるだろうと。

単純にタグがあれば、それをがちゃっと付けば終わりというわけではなくて、付けた後の最適化がとても重要だろうと思っています。そういったことが可能になるようなノウハウ、経験、技術力が弊社にはあることを示しています。

独自の技術が生み出すJCRの未来

Reach Beyond, Together
一緒に、その先へ



これが最後のスライドになります。

今日は遺伝子治療の話を中心にしましたが、われわれはJ-Brain Cargo、あとは組織のターゲティング技術を、いろんなモダリティに適用していきたいと思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



われわれの臨床パイプラインの中には、酵素製剤に J-Brain Cargo の技術を使ったものはたくさんあるわけですが、それ以外でも抗体医薬や核酸医薬、そして一番左の絵に書いてあるのは、あとは lipid nanoparticle、LNP。そして遺伝子治療というように、さまざまなモダリティにこのプラットフォーム技術は適用することができます。今日はそのうちの一つの遺伝子治療のデータを紹介したということです。

多様なモダリティに、多様な組織のターゲティング能を付与する技術を確立していきたいなと思っていて、それができるといろんな疾患がカバーできます。そういった技術を使って、われわれは希少疾患の開発を進めていきますし、非常に範囲の大きいインディケーションに関しては、他社さんとのパートナーリングを進めて、創薬につなげていきたいなと思っています。

私からは以上になります。ありがとうございました。

サポート

日本	050-5212-7790	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

質疑応答

司会 [M]：それではこれより、質疑応答に移ります。限られた時間となりますので、本ミーティングに関する質問のみとさせていただきます。

質問方法は、画面に表示しております。ご質問の順番がきましたら、私より指名させていただきます。ミュートを解除の上、会社名とお名前をおっしゃってからご質問をお願いいたします。なお、ご質問は一问一答形式にて、お一人につき1回2問までとさせていただきますが、何回挙手いただいてもかまいません。

それでは、質疑応答を開始いたします。はじめに山口様、お願いいたします。

山口 [Q]：ありがとうございます。シティの山口です。二つお願いします。

最初、素人質問で恐縮なんですけれども、肝臓にいかない技術を開発して、一方で肝臓にいく技術も開発していますけれども、これによって肝臓にいったりいかなかったりは、御社の技術で基本的にはAAVをコントロールできるところまできているという理解でよろしいのでしょうか。

菌田 [A]：ご質問ありがとうございます。肝臓にいく技術はどのことをいわれているのか、ちょっと分からないんですけれども。

山口 [Q]：最後のほうに、肝臓にターゲティングするとおっしゃっていませんでしたっけ。

菌田 [A]：あれは肝臓ではなくて、いろんなほかの組織にターゲティングできる技術ということですね。例えば筋組織であったり軟骨であったりと、そういったところですね。

あと、もしかしたらあの絵は心臓の絵が肝臓に見えるかもしれません。

山口 [Q]：分かりました。質問を変えます。肝臓にいかない技術は、もうほぼほぼできているんですか。

菌田 [A]：そうですね、はい。今日お見せしたとおり、ほぼほぼ完成していると思っていますし、これもたった一つというわけではなくて複数見出していますので、先ほど言ったように第1世代、第2世代といろいろあるAAVベクターの中で、どれが一番マッチするのは組合せをいろいろ試験していきながら、ベストモードを決めていく流れになるかと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



山口 [Q]：分かりました。あと二つ目で、ガングリオシドーシスのご説明もありましたし、まずはこの技術を使った、御社のライソゾーム病の遺伝子治療もやられるんですか。社内パイプラインとして。

藺田 [A]：ライソゾーム病ももちろん否定はしませんし、われわれのコアというかメインターゲットになりますので、十分可能性はあるかなと思います。

あとライソゾーム病は、実は一つの細胞に遺伝子が入ると、その細胞でつくった産物、タンパク、ライソゾーム病の場合は酵素になりますが、それがほかの周りの細胞にも寄与するバイスタンダ効果というのですが、それで治りやすいというか、非常に治療しやすい疾患になりますので、そういう意味ではライソゾーム病は重要なターゲットになると思います。

またライソゾーム病の中には酵素じゃない、例えばトランスポーターですとかコファクターですとか、そういったものが欠損、異常になって病気になるケースもあります。こういったものは先ほど言ったバイスタンダ効果がないですけれども、これまでの例えば酵素補充療法のような手法では治療が不可能だったわけですね。そういったものが今回の AAV ではカバーできる、治療できることになりますので、ライソゾーム病も十分、われわれのターゲットの範疇に入ってきます。

山口 [M]：ありがとうございました。

司会 [M]：ありがとうございました。それでは続いてのご質問、村岡様。お願いいたします。

村岡 [Q]：どうもありがとうございます。モルガン・スタンレー、村岡です。質問は、JBC-AAV はなんで AAV ベクターなんですかという質問でして。

というのも多分、これは素晴らしい技術だと思うのですが、AAV が抱えている根本的問題、効果の持続性がどうもあやしいんじゃないかとか、2 回目の治療はできない、再治療できない問題。ここはこの JBC-AAV になっても解決できるのかなというのが、私の中でクエスチョンで。

さらにいうと別のベクター、例えばレンチとか、そういったものにこの JBC を使えるのかなとか、勝手に想像したのですが、その辺りはどういう背景があって、AAV なのか。そしてほかのベクターにも、実はいろいろ考えて、もっと良い答えがつかれそうなのか。教えてください。

藺田 [A]：ご質問ありがとうございます。なぜ AAV なのかというのは多分、AAV を使っているほかの会社さん、もしくはいろんなほかのケースもありますので、大きな質問だなと思いました。

われわれは、AAV は非常に遺伝子治療のツールの中では良いベクターだと思っています。少なくとも現時点で、AAV よりも良いベクターはないんじゃないかと。レンチももちろんありですけれ

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ども、なかなか全身投与は難しいですし、全身投与ができて、ある一定の持続性があるベクターというと、今はどうしても AAV になるかなと。

持続性、確かに持続性が見られないケースですとか、2度打ちができないところはあります。これは将来的に解決していかなくちゃいけない問題ですし、今回の J-Brain Cargo を使ったからといって、ここが解決するとは思っておりません。

ですので数ある問題点の中の、今日お話ししたあそこの部分を解決できる技術ですよということで、全てがこの技術で解決できているとは考えていません。

村岡 [Q]：ありがとうございます。もう一つだけ、この技術、JBC-AAV はたくさんの人たちとパートナーリングしていくことになると思うのですが、実際に自分が遺伝子治療をやっている会社側だったら、まだマウスとサルですよ。ヒトで結果を見せてください、そうじゃないと自分たちは使いたくありませんって思っちゃうのかなと、コンサバに考えたらそう思っちゃって。

それこそ先ほどのライソゾーム病で、JBC-AAV で臨床試験やってくださいよと、それで効果が出たら僕らは乗りますよみたいな感じの交渉になるのかなって想像したんですが。そんなふうになっちゃって、パートナーリングに時間がかかっちゃうみたいな可能性は考えておいたほうがいいでしょうか。それとも、それは全く筋違いな想像話でしょうか。

藪田 [A]：それはわれわれの問題ではないので、非常に答えづらい質問だなと思います。可能性としては絶対ないとはもちろんいえませんし、だからそれが高いかといわれても、なかなか難しいなところですね。

ただ少なくとも今話をしている中で、ヒトの結果がないと駄目だということはありません。ただ、サルはやっぱり求められることが多いです。

村岡 [Q]：分かりました。先ほどの山口さんの質問と同じですが、このライソゾーム病で JBC-AAV で、とりあえずさっさと自分たちで臨床試験をやってしまおう、それでプルーフオブコンセプトしちゃうという考え方は、かなり優先順位は高いですか。

藪田 [A]：はい、その可能性も十分あると思います。ただ先ほどもお話ししたように、ライソゾーム病の場合はバイスタンダ効果がありますので、われわれのベクターとそうじゃないベクターを、もし Head to Head で比べることができれば、かなり強いものがいえるかなとは思いますが、そうではない場合は疾患ごとの検討が必要になるかなと。安全性云々に関しては同じ土俵でものがいえるかなと思いますが、ライソゾーム病で効いたからほかでも効くと、例えばアルツハイマ

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



一で効くよね、これで効くよねという、単純な議論にはおそらくならないんじゃないかなとは思いますが。

村岡 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

司会 [M]：ありがとうございます。それでは続いてのご質問、水野様、お願いいたします。

水野 [Q]：ありがとうございます。根本的な最初のほうのところで理解できなかったのが、このタグの付いた AAV というものは、その AAV 自体を製造するのでしょうか。それとも AAV にタグを付けていくのでしょうか。そこがよく分からなくなっちゃったんですけれども。

藺田 [A]：ご質問ありがとうございます。すみません、説明が良くなかったかもしれません。これは後から付けるのではなくて、出てきた AAV そのものがタグ付きのものができてくることになります。なので、例えば AAV9 とかは一般的につくり方は、実験室だとベクターを買って、トランスフェクションしてつくるという、そんなに難しくなくできるんです。

例えばそれをつくった後にタグを後から付けるとなると、非常に製造工程自体も煩雑になりますし大変なので、そっちではなくて、われわれが今やっているのはトランスフェクションするときにプラスミドという、遺伝子を乗せたものを使うのですが、その中にデザインしたカプシドを入れておいて、デザインというのは、このタグが表面に付いたかたちのタンパクです。それをに入れておいて、それをトランスフェクションさせることで、細胞からこの AAV はつくられるんですけれども、つくられてきたものがここに示している真ん中のようなかたちのものが、完成体としてでき上がってくるようになります。

水野 [Q]：そうすると、かなり高度な技術だと思うんですけれども、今まで AAV 遺伝子治療の一つの問題点として、エンプティカプシドの問題があったと思うんですけれども、それを防ぐ、割合を下げることはできているのでしょうか。もしくは可能なのでしょうか。

藺田 [A]：ご質問ありがとうございます。そのとおりですね。エンプティカプシド、クオリティのところは AAV はずっと問題でしたし、規制側もそうですし、日進月歩でいろんな、よりクオリティの高い AAV がどんどん求められている現状にあると思います。

われわれももちろん新しい AAV ベクターの開発に注力しつつ、その辺りもケアしながらやってきておりますので、一般的に使われている AAV と同レベルにエンプティ、空ベクターを減らして、品質のところも問題ないものをつくることができます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

水野 [Q]：ありがとうございます。最後に最近、トランスフェリン受容体以外に CD98 というのがよく出てくるんですけども、これはトランスフェリンと比べていかがなんでしょうか。御社もライブラリーの中にあるのでしょうか。

藺田 [A]：あくまで論文というか、一般的に出ている情報ベースでのお答えになってしまいますが、CD98 はよく最近出てきていますし、使われているかと思います。

トランスフェリン受容体とは全く別の受容体になります。血液脳関門のところに発現していて、これをトランスフェリン受容体と同じように CD98 のバインダーを用いることで、血液脳関門通過技術に使えるという報告があります。

われわれがこれを使っているかどうかは、申し訳ないですけどもここで話しすることはできません。

水野 [Q]：分かりました。どっちのほうの方がベターだとか、そういうようなのは今後の発展、開発次第という感じですか。

藺田 [A]：そうですね。これは論文では同レベルの移行性が見られているものもあると思いますし、モダリティ、目的によって使い分けていくのがいいだろうと思っています。

水野 [M]：分かりました。どうもありがとうございます。

司会 [M]：ありがとうございました。それでは続いてのご質問、都築様、よろしく願いいたします。

都築 [Q]：みずほ証券の都築と申します。ありがとうございます。まず J-Brain Cargo の疾患領域の攻め方を知りたくて。ライソゾーム病という話もあったんですけども、異なる領域に行くほうが面白いんじゃないですか、という観点もあるかなと思っています。

アッセイ系でいうとマウスとかサルで少し確立する疾患もあると思いますので、ここが御社の第 1 優先順位がライソゾーム病なのか、異なる領域も足元で、水面下で結構考えているのか。この辺の温度感を教えてください。

藺田 [A]：ありがとうございます。ライソゾーム病は先ほどからお話ししているように、われわれの注力領域でもありますし、モデルマウスがいたり、アッセイ系が既にあったりということで手がつけやすい、評価しやすい疾患になります。

ですので、これは例えば新しいベクターができたときの評価をするときにも、気軽にわれわれの研究者がアクセスできますので、そこでアクセスをするとある程度の結果が出てきて、その結果を見

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



ると、これは開発できるんじゃないかという話に展開と、普通に考えると十分あり得る話ですよ
ね。

それとは別にライソゾーム病以外のところも、もちろんこのベクターを開発した意図はライソゾーム病だけを見ていたわけではなくて、酵素補充療法では治せない疾患が、遺伝子を届ける技術なのでカバーできるだろうと。ライソゾーム病の中にも酵素補充療法じゃ駄目で、遺伝子治療じゃないと治せない疾患があると先ほど言いましたけれども、ライソゾーム病以外は特にそうですよね。ライソゾーム病以外をカバーするためにこそ、この技術開発があると私は思っていますので。

今、都築さんの質問に対しては、答えはイエスアンドノーなのですが、どちらもにらみながら研究開発をしているというのがお答えになります。

都築 [Q]：ありがとうございます。あとそれでもう1点が、これは技術導出するときに少し難しいなと思っている観点があるかなと思っていて、これは他社だと、例えばランダム変異で目的のAAVの変異体を見つけましたとあるんですけども、御社は多分ここまでいろんなノウハウを使って組み込むタグの数とか、その位置とか、その辺をすごいこだわってきたと思います。多分凝集とか、かつ空カプシドを確かにどう抜くのか含めて。

そうなってくると技術導出といったときに、ほかの疾患をやるときには、別の疾患のプラスミドというかDNAを入れないといけなくなるので、そこでもまた少し技術、ノウハウとか蓄積とかが大変になるので、結構御社が手伝えることは必要なんじゃないかなと思うんですけども、この辺りはどうですかという観点とか、そういうのを踏まえた後で技術導出をしていくという観点なのか。この辺、お伝えいただけたらと思いました。

藺田 [A]：ありがとうございます。このAAVに関しては、例えば違う疾患を攻めたいときには、中に組み込む遺伝子を変えるわけですよ。周りの外側のAAVそのものは同じものでいけるわけです。それを微調整するケースはもちろん生じますが、そうはいっても中に入れる、GOIという呼び方をしますが、その中に入れる遺伝子を変えるだけで、ほかは一緒でもいけるのが、この遺伝子治療の一番大きな特徴だと思っています。

ですので、今言われたすべてやり直していかなくちゃいけないんじゃないかということは、ゼロではないと思いますけれども、そんなに大きなところを占めるものではないと。いったんベストなものが見つければ、まずはそれに遺伝子を変えてやってみて。そこで十分な薬効ができればそのままゴーですし、それで難しければ少しモディフィケーションしてみたり、違うタグに変えてみたりという可能性はありますけれども、毎回毎回スクラッチからということではないと思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



都築 [Q]：分かりました。現状の御社の技術でいうと、中の遺伝子を変えたときくらいでいうと、VP1 とか 2 とかの構成比もそんなに変わらないし、特段違ったものはないよと、そんな理解でいいということなんですね。

藺田 [A]：そうですね。AAV の範疇に収まる遺伝子の長さであれば、そのように考えていただいて問題ないです。

都築 [M]：よく分かりました。ありがとうございました。

司会 [M]：ありがとうございました。恐れ入りますが終了時刻が近づいてまいりましたので、ご質問はあと 2 名とさせていただきます。

それでは続いてのご質問、川村様、お願いいたします。

川村 [Q]：ご説明ありがとうございました。SBI の川村です。手短かに 1 問だけにします。

非常にすごい技術だと思います。一方でゲノム編集の動向を見ていると、メッセンジャーRNA と lipid nanoparticle (LNP) でかなり指向性を出してやっているグループとかもあって、そっちはめっちゃめっちゃ進んでいるように見えるんですね。

こういうところと比較して御社の技術がどうかということと、なんで外から見ると導出が、ちょっとスタックしているというか、なかなか進まないように見えてしまうのか。どういうエビデンスがあるともう少し、先方に引合いが強くなるのか、業界として盛り上がらないといけないとか、こういうものをそもそも評価できる人たちが少ないのかどうか。何かボトルネックとか課題とか、もし藺田さんの目から見てあればご紹介いただけないでしょうか。以上です。

藺田 [A]：ありがとうございます。まず LNP との比較ですよね。これは遺伝子の発現する能力という意味では、AAV のほうがだいぶ強いと思いますね。ただ CMC 含めて、どっちが製薬企業としてやりやすいかということ、そこは本当にインディケーションによるのかなと思います。

LNP の場合は、どうしてもメッセンジャーの持続時間によりますから、先ほど持続期間の話がありましたけれども、持続性という意味では間違いなく AAV のほうが強いと思いますし、発現量という意味でも AAV のほうが強いと思います。ただものづくり、CMC を考えるとどっちがいいかなという。なので、本当にインディケーション次第かなと思います。

あと導出、ライセンスのところがあまりアクティブに見えないよというお話ですが、これは本当に技術導出に関しては、ある程度、時間がかかって仕方がないかなと、私は思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



これはアセットを売る場合は、そのアセットの評価だけでいいかなと思いますけれども、技術の場合は、今回の場合は特にそうですけれども、何かと組み合わせて完成させたものを、例えばマウスですとかサルとかで評価をして、それがベストモードでないと、やっぱりまたいたり戻ったりするわけですね。その中で目的の性能を持ったものを一緒につくり上げて、それで導出に至る。そういった流れをくむことになりますので、どうしても時間がかかってしまいます。

実際に今、オープンにしていないような中で、そういった試験をしているケースもありますが、どうしても、特に動物の試験をそこに組み込むと、動物の成育スピードの速巻きはできないので、どうしてもその時間がかかってしまうのが現状ですね。

ただご指摘のとおりなので、どうにかして早く導出できるようにスピードアップを図っていきたいと思います。

川村 [M]：分かりました、以上です。ありがとうございます。

司会 [M]：ありがとうございました。次で最後のご質問とさせていただきます。山木田様、よろしくお願いいたします。

山木田 [Q]：ジェフリーズ証券の山木田と申します。ありがとうございます。クイックに2問、お願いします。

まず御社のインハウスのフェーズ1入りというところでは、今第2世代で AAV9 と比べて 200 倍の脳への移行性があるというお話でしたけれども、これで第2世代の技術を使ってフェーズ1入りをねらっていくのか。それとも第1世代で既に準備しているのか、はたまた、さらに第3世代をつくってからフェーズ1入りするのか。臨床試験のために使う技術という観点では、いかがでしょうか。

藪田 [A]：ありがとうございます。ここもインディケーション次第かなと思います。例えば第1世代のもので十分薬効が見込めると判断できれば、おそらくそれで進みますし、そうではなくてもっと要るよねということになれば、第2世代を使うかと思います。

実際、第2世代のほうが投与量を下げられるからいいじゃないかという結論になれば、第1世代で十分なものでも第2世代でいくかもしれませんし、そこは動物実験の結果によって、どれを使うかを決めていく。これはわれわれの場合もそうですし、ライセンスする場合も同じになるかなと。

こういったいろいろ選択肢があること自体が、とても重要なことだと思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



山木田 [Q]：ありがとうございます。2 問目、マウスの試験のときに脳への移行性が AAV9 に対して 65 倍であるのに対して、発現量が 20 倍というところがあったと思うんですけども、タグを付けることで発現量に影響する可能性があるから、移行の倍率よりも発現の倍率が低いのか。それとも、そんなにこれは気にする差ではないのか、その辺りを教えていただけますでしょうか。

藺田 [A]：後者ですね。気にする必要はないというのがお答えになります。これはベクターとして、遺伝子が入った後に発現するのは、そのプロモーターの強さにも大きく依存します。AAV 自体の感染効率ですとか、発現する能力には影響を与えないようなモディフィケーションをしていますので、その能力は同じ。その値をさらに上げるような工夫をどんどん今後はしていきたいなと思っていますが、それが原因でこの 65 と 20 の差が出ているわけではないです。

なのでこの 20 もプロモーター、もしくは遺伝子の中に入れて、それを投与しているわけですけども、その配列を操作すれば、この数字は変えることができます。

山木田 [M]：大変よく分かりました。私からは以上です。ありがとうございました。

司会 [M]：ありがとうございました。恐れ入りますが時間の都合上、以上で質疑応答を終了させていただきます。

それでは以上をもちまして、JCR ファーマ株式会社、R&D ミーティングを終了いたします。皆様、本日はご参加いただき、誠にありがとうございました。

[了]

脚注

1. 音声不明瞭な箇所に付いては[音声不明瞭]と記載
2. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、SCRIPTS Asia 株式会社（以下、「当社」という）は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて利用者の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して利用者が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

