



平成 23 年 7 月 13 日

各 位

会社名	タカラバイオ株式会社 (コード番号 4974 東証マザーズ)
本社所在地	滋賀県大津市瀬田三丁目 4 番 1 号
代表者	代表取締役社長 仲 尾 功 一
問合せ先	代表取締役副社長 木 村 睦
TEL	(077) 543-7212
URL	http://www.takara-bio.co.jp/
親会社等の名称	宝ホールディングス株式会社
代表者	代表取締役社長 大 宮 久 (コード番号 2531 東証、大証第 1 部)

HSV-TK 遺伝子治療 臨床研究に関する研究成果の発表について

タカラバイオ株式会社と独立行政法人国立がん研究センターとは、造血器悪性腫瘍を対象とした HSV-TK 遺伝子治療(ハプロ Add-back)の臨床研究を共同で実施していますが、当社と国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 平家勇司 医長らは、以下の学会等で本臨床研究の途中経過(2 例、末尾の要旨参照)を発表します。

- 1) 日本学術振興会 二国間交流事業セミナー「日米における遺伝子・細胞療法のトランスレーショナルリサーチの現状」(平成 23 年 7 月 14 日、場所:九州大学医学部百年講堂)
- 2) 第17回日本遺伝子治療学会年次学術集会(平成 23 年 7 月 15～17 日、場所:九州大学医学部百年講堂)

HSV-TK 遺伝子治療(ハプロ Add-back)とは、造血器悪性腫瘍患者に、ハプロタイプ一致ドナーから、T 細胞除去造血幹細胞移植を行った後、HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球を追加輸注(Add-back)することで、感染症を軽減し、かつ重篤な移植片対宿主病(GVHD)が発症した場合にはガンシクロビルを投与し HSV-TK 遺伝子の働きを利用して GVHD を沈静化するというものです。これにより、適切なドナーが見つからないため、造血幹細胞移植を行えない造血器悪性腫瘍患者に新たな治療法が提供できると期待されます。

HSV-TK 遺伝子治療(ハプロ Add-back)は、モルメド社がイタリアで治験(第 III 相)を実施中です。また、当社は国立がん研究センターにおいて HSV-TK 遺伝子治療(ドナーリンパ球輸注療法)の治

験(第Ⅰ相)を実施中です。当社は国立がん研究センターと共同で、引き続き本臨床研究を実施し、本臨床研究やイタリア・日本での治験から得られる成果を利用し、日本における HSV-TK 遺伝子治療の商業化に向けた臨床開発を推進していきます。

当資料取り扱い上の注意点

当資料中の当社の現在の計画、見通し、戦略、確信などのうち、歴史的事実でないものは、将来の業績に関する見通しであり、これらは現時点において入手可能な情報から得られた当社経営陣の判断に基づくものですが、重大なリスクや不確実性を含んでいる情報から得られた多くの仮定および考えに基づきなされたものであります。実際の業績は、さまざまな要素によりこれら予測とは大きく異なる結果となり得ることをご承知おきください。実際の業績に影響を与える要素には、経済情勢、特に消費動向、為替レートの変動、法律・行政制度の変化、競合会社の価格・製品戦略による圧力、当社の既存製品および新製品の販売力の低下、生産中断、当社の知的所有権に対する侵害、急速な技術革新、重大な訴訟における不利な判決等がありますが、業績に影響を与える要素はこれらに限定されるものではありません。

< 参考資料 >

【本臨床研究の概要】

名称:「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 "Add-back" 療法」

対象:HLA 適合ドナーがいない高リスク造血器悪性腫瘍

評価項目:安全性、免疫再構築、GVHD 発症時の制御能等

目標症例数:10 例

【語句説明】

HSV-TK

単純ヘルペスウイルス 1 型チミジンキナーゼ (HSV-TK) は、ヒトが持つチミジンキナーゼとは異なり、ガンシクロビルなどの抗ウイルス剤をリン酸化し、細胞毒性を有する最終産物を生成します。この仕組みを利用することで、ガンシクロビルにより HSV-TK 遺伝子を発現する細胞のみを死滅させることが可能です。

造血器悪性腫瘍

血液のがんの総称で、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等が含まれます。

ハプロタイプと HLA

HLA (human leukocyte antigen: ヒト白血球抗原) は、自己と非自己を区別して認識する最も重要なヒト白血球上の抗原で、ヒトの 6 番染色体に存在し、一塊 (ハプロタイプ) として遺伝します。ヒトには多数の HLA 遺伝子が存在しますが、移植時に HLA 適合性として検査されているのは、通常 A、B、DR の 3 種類の遺伝子座由来の抗原です。父母から 1 組ずつのハプロタイプを受け継ぐので、親子の間ではハプロタイプが一致 (多くの場合、6 座の HLA 遺伝子座のうち 2~3 座が不一致) します。また、兄弟姉妹の間では、1/4 の確率で HLA が一致し、1/2 の確率でハプロタイプが一致します。

ハプロタイプ一致造血幹細胞移植

造血幹細胞移植は造血器悪性腫瘍に対する有力な治療法です。拒絶や GVHD を防ぐために、通常は HLA 完全一致又は 1 座不一致のドナーが選択されます。しかし、血縁者、骨髄バンク、臍帯血バンクなどから適切なドナーが見つからない場合も少なくありません。このようなケースには、血縁者から高い確率でドナーを見出せるハプロタイプ一致造血幹細胞移植は有力な選択肢となりえますが、以下の課題を解決する必要があります。

ドナーから採取した造血幹細胞には T 細胞 (リンパ球の一種) が多く含まれるので、HLA の不-

致度が高いハプロタイプ一致ドナーから造血幹細胞移植を行う際には、重篤な GVHD を予防するために造血幹細胞から T 細胞を除去しておく必要があります。しかし、この移植直後の患者において免疫系はほとんど機能しないので、感染症のリスクが非常に大きくなります。そこで T 細胞除去造血幹細胞移植を行った後に、免疫系を回復させるために比較的少数のドナーリンパ球を追加輸注 (Add-back) することが試みられましたが、ドナーリンパ球による重篤な GVHD が問題となっています。

HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球による Add-back 療法

本遺伝子治療では、ハプロタイプ一致ドナー由来の造血幹細胞から T 細胞を除去してから患者に移植したあと、HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球を Add-back します。重篤な GVHD が発症した場合には、ガンシクロビルを投与することによりドナーリンパ球を除去し、GVHD を沈静化します。これにより、免疫系の回復を図りつつ重篤な GVHD を回避することが可能となります。

移植片対宿主病 (GVHD)

移植したドナー由来のリンパ球が患者の細胞や組織を異物とみなして患者自身を攻撃する免疫反応です。造血幹細胞移植にしばしばみられる合併症であり、重篤な GVHD が発症すると生命にかかわることもあります。

HSV-TK 遺伝子治療 (ドナーリンパ球輸注療法)

HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球を同種造血幹細胞移植後に再発した造血器悪性腫瘍患者へのドナーリンパ球輸注療法に使用するというものです。重度の GVHD が生じた場合は、ガンシクロビルを投与して HSV-TK 遺伝子の働きによりドナー由来のリンパ球のみを死滅させ、GVHD を沈静化させることができます。さらに、将来的には移植するリンパ球数を増加させ治療効果を高めることも期待できます。

【要旨】

Phase-I trial of T cell-depleted haplo-identical stem cell transplantation (Haplo-SCT) combined with HSV-TK gene modified T cell add-back

Yuji Heike¹, Takako Wakeda¹, Takahiro Fukuda¹, Shinichiro Mori¹, Ikuei Nukaya², Jun-ichi Mineno², Kazuto Takesako² and Yoich Takaue³

¹ National Cancer Center Hospital, Tokyo, JAPAN

²Center for Cell and Gene Therapy, Takara Bio Inc., Shiga, JAPAN

³St. Luke's International Hospital, Tokyo, JAPAN

Cord blood is the first choice as an alternative donor for hematopoietic stem cell transplantation, when appropriate donors (HLA-full match or 1 locus mismatch donors) are not available for high-risk leukemia patients in Japan. However, there are several problems in cord blood transplantation (CBT), especially in early phase of transplantation, such as higher infection and relapse rate and late recovery of platelet, etc. Haplo-SCT is another alternative method and has been developed in many countries. The problem of naked haplo-SCT is severe graft-versus-host disease (GvHD) caused by uncontrolled alloimmune-reactivity of donor T cells and that of T-cell depleted haplo-SCT is higher infection and relapse rate caused by delay of immune reconstitution (IR).

Combination of HSV-TK and GCV is a well-known strategy in gene therapy field, as “suicide gene therapy”. Bordignon et al. have already reported the results of Phase I/II trial of Haplo-SCT combined with HSV-TK gene modified T cell add-back.

We are also challenging to develop it and we had experiences of the best-case scenario and the worst-case scenario in our first two cases.

The first case is a 47 y.o. female ALL patient and IR was achieved after three times T-cell "add-back". GvHD appeared on the same day of IR and administration of GCV completely cured GvHD. This patient is alive without relapse or viral/fungal infection for 10 months. The second case is a 59 y.o. male AML patient and he died from viral infection before achievement of IR. These two cases suggested that add-back therapy with HSV-TK gene modified T cells is essential for successful Haplo-SCT, and HSV-TK/GCV system is useful to control GvHD caused by add-backed T cells.

I will show the detail of the cases and will discuss the advantage of Haplo-SCT combined with HSV-TK gene modified T cell add-back.

以上