Reach Beyond, Together
一緒に、その先へ

R&Dミーティング

2024年11月20日
ＪＣＲファーマ株式会社

【問合せ先】経営戦略本部 広報・IR室（TEL: 0797-32-1995）

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

Reach Beyond, Together
一緒に、その先へ

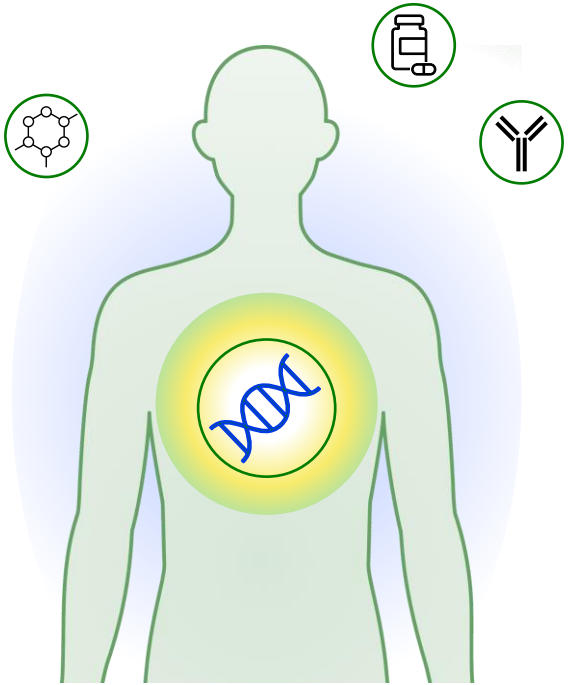
イントロダクション

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

なぜ遺伝子治療が必要か？

- **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

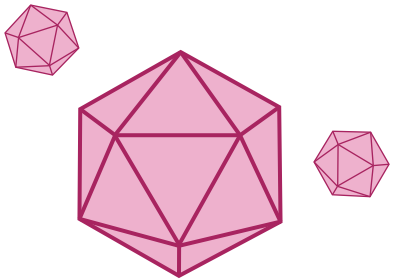
- **遺伝子治療は、疾患の原因となる遺伝子異常を修正可能**
  - 低分子化合物や抗体医薬などとはアプローチが全く異なる



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.

遺伝子治療の有用なツール：アデノ随伴ウイルス（AAV）



アデノ随伴ウイルス（AAV）

- 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AAV[1]
- 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.

AAVによる遺伝子治療の課題

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]

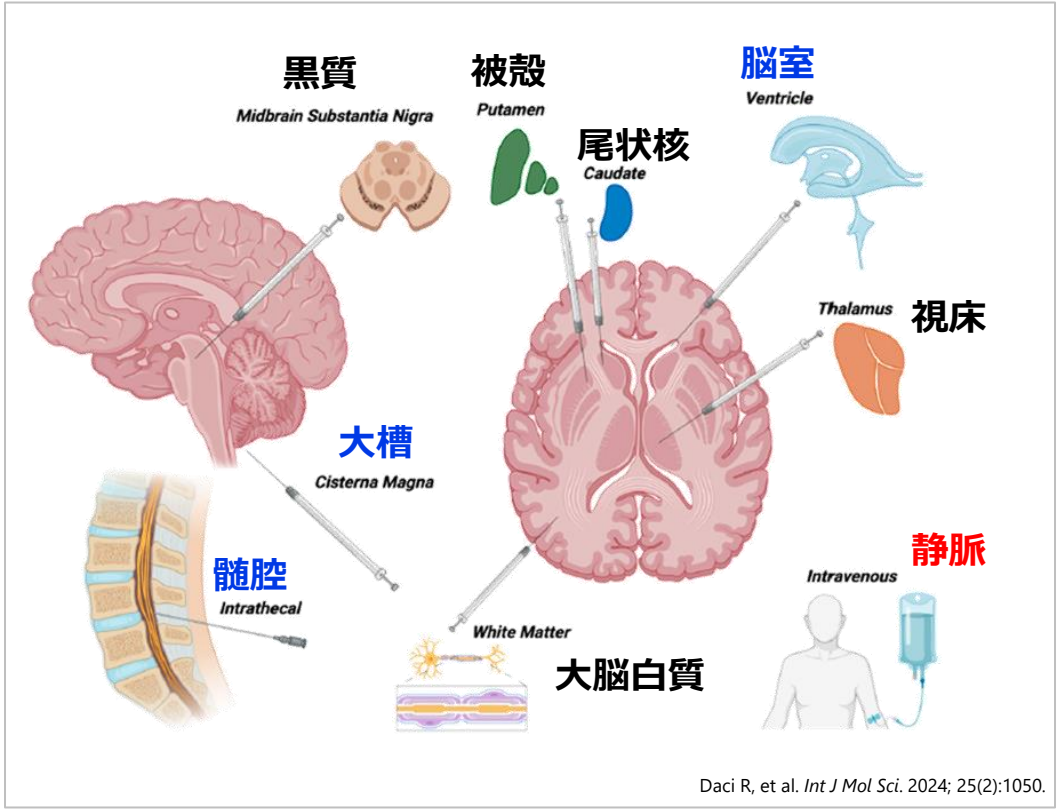
超高額の薬価

- 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): 1268-1281. 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.

中枢神経系へのAAV送達方法



Daci R, et al. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(2):1050.

■ 脳実質内投与（局所投与）　■ 髄液（CSF）内投与　■ 静脈内投与

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

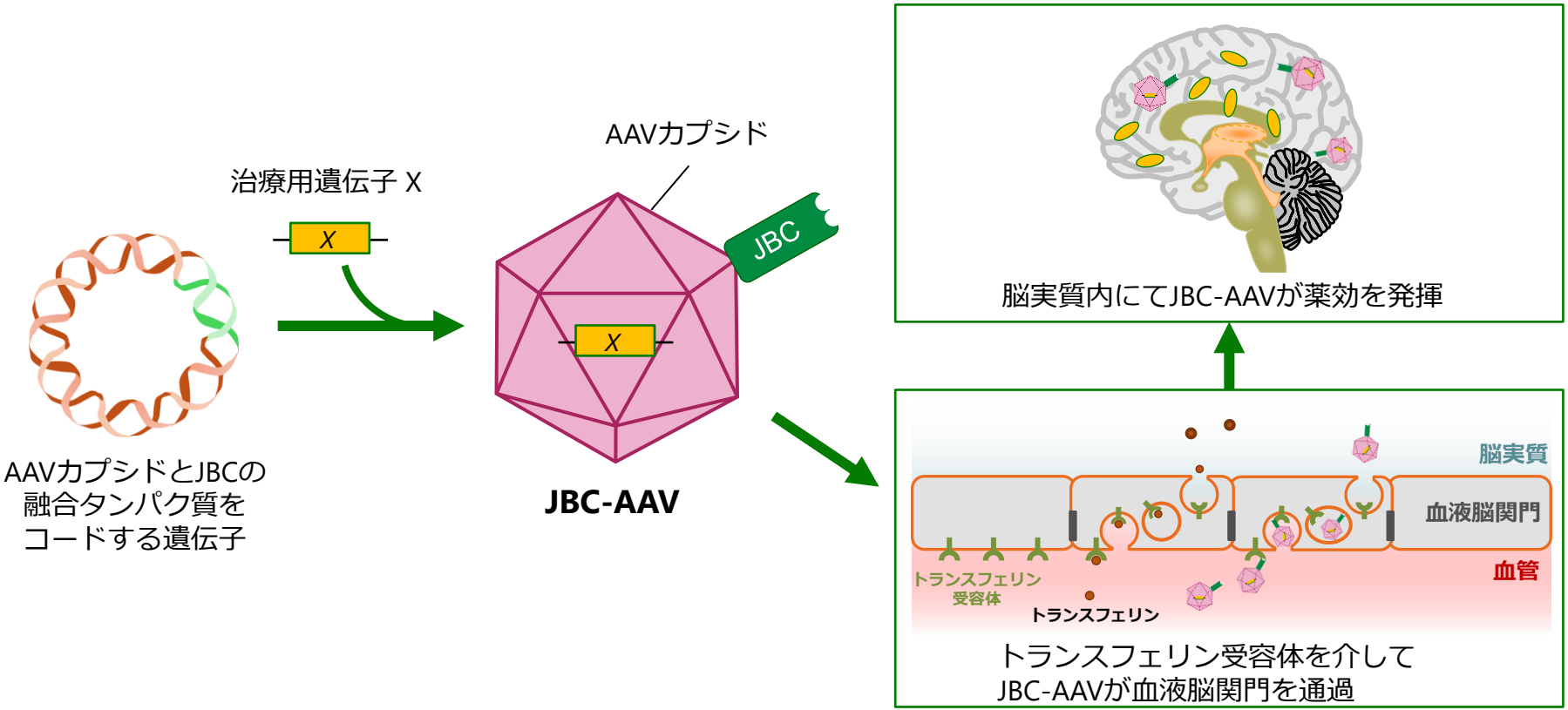
各送達方法の比較

	メリット	デメリット
脳実質内投与	• 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	• 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	• 全身暴露が少ない • 中和抗体の影響を回避できる	• 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	• 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	• 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.

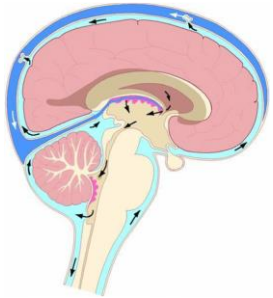
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

J-Brain Cargo®を適用したAAVの作用機序



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

血液脳関門を通過してAAVベクターを送達するメリット



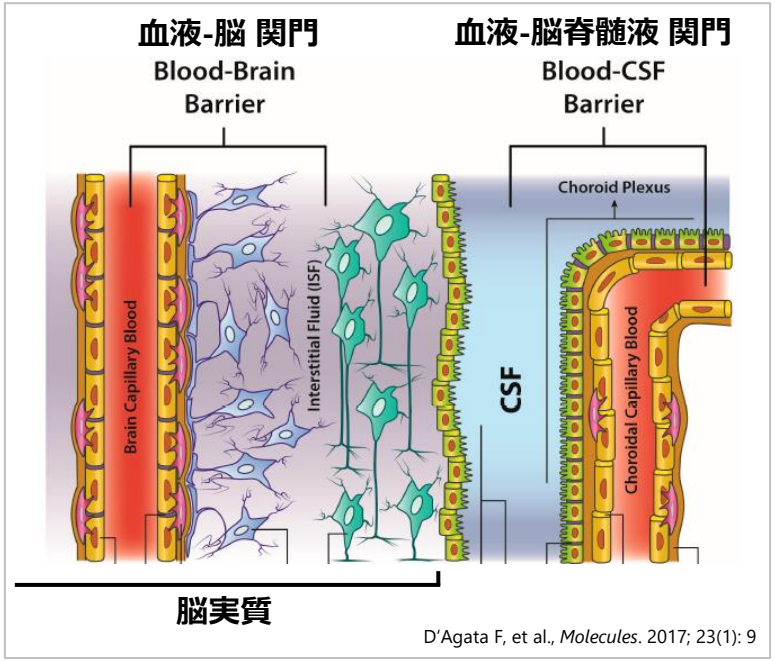
：髄液（CSF）

：髄液の流れ

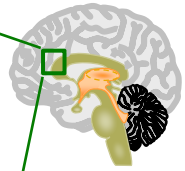
CSFは脳や脊髄を物理的に保護する
クッションの役割を果たす

毛細血管は脳の細部から深部に至るまで
縦横無尽に張り巡らされている

Sato Y, et al., *Metab Brain Dis*. 2022; 37(6): 1745-1756.



D'Agata F, et al., *Molecules*. 2017; 23(1): 9



血液脳関門を通過する経路でAAVを脳実質へと送達する

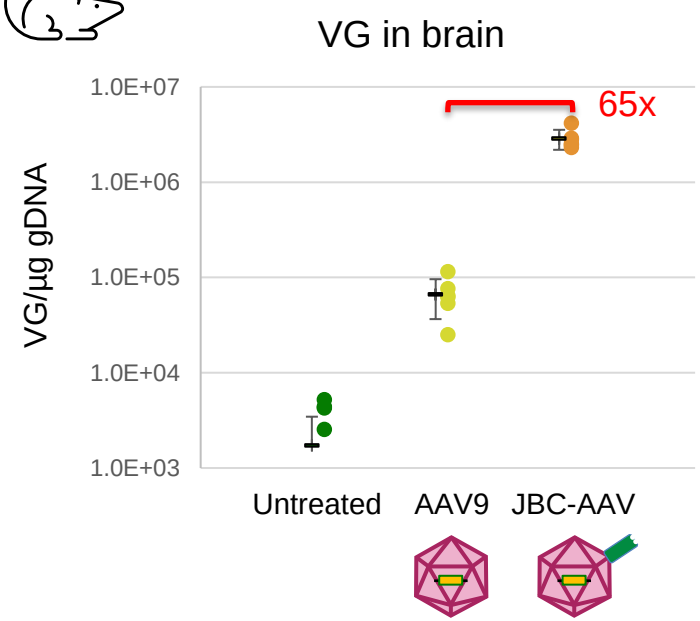
偏りなく脳全体に治療用遺伝子を送達できる

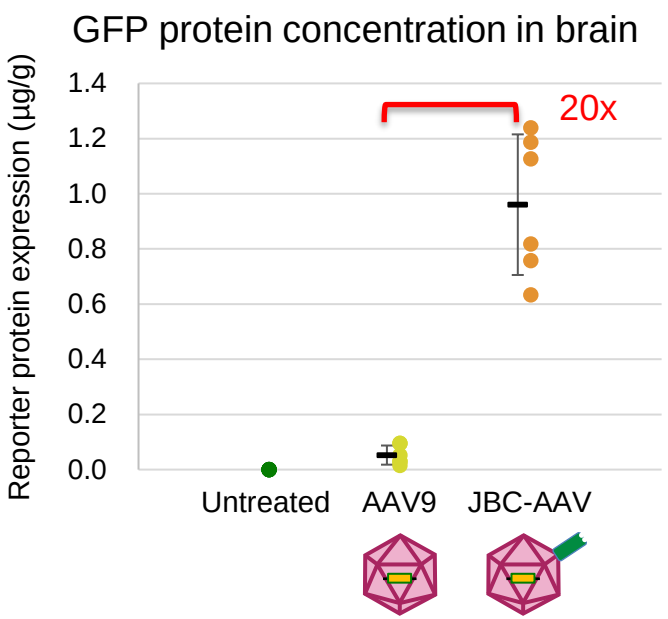
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

非臨床試験データ

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

マウス脳へのAAVベクターの送達と導入遺伝子の発現



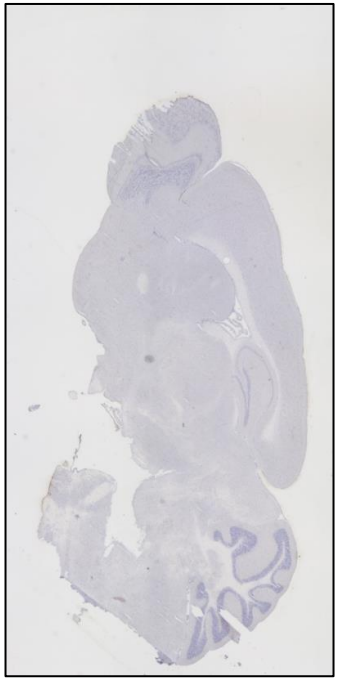


J-Brain Cargo®を適用することで、マウス脳内のAAVベクターの量および導入遺伝子の発現量が増加

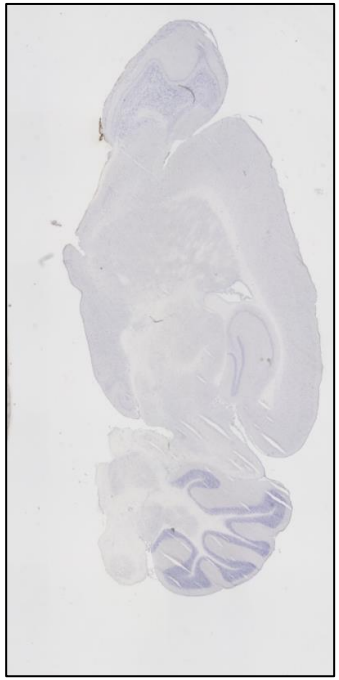
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

免疫組織化学染色によるマウス脳の評価

Untreated



AAV9

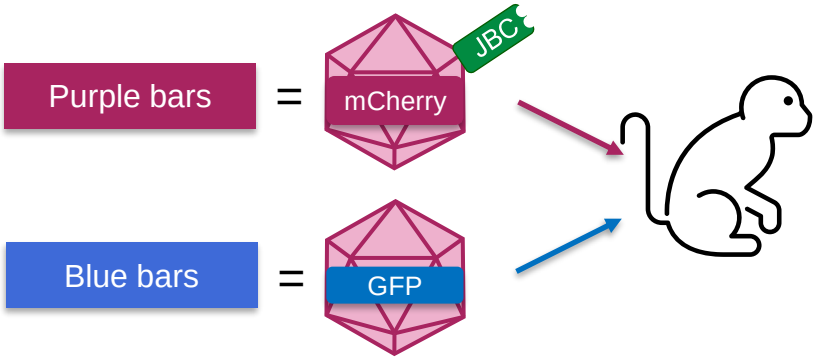


JBC-AAV

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

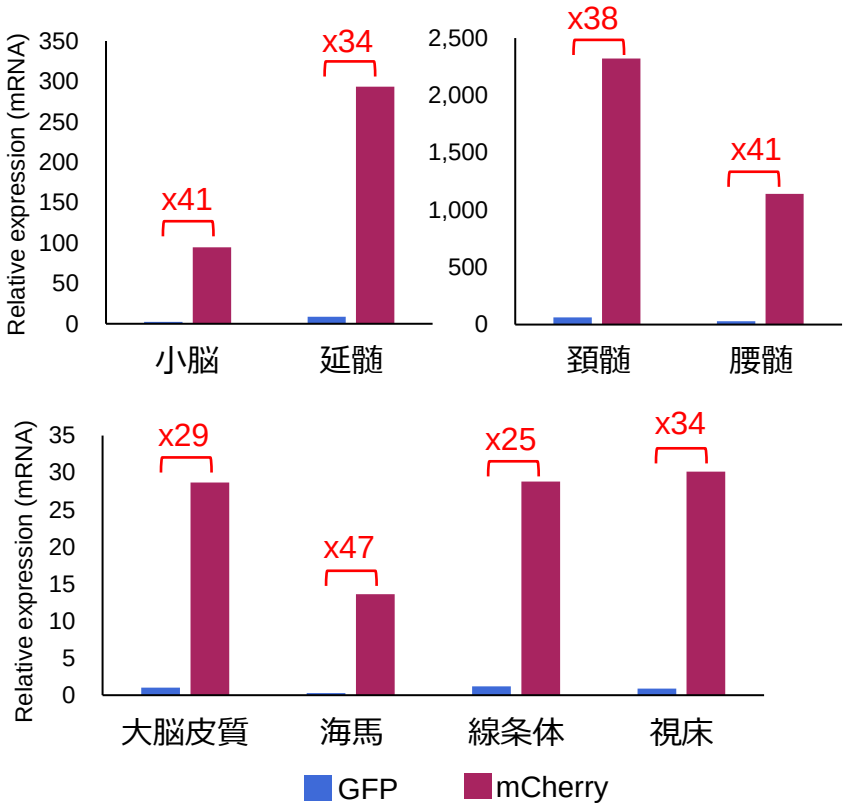
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

サルの脳におけるJBC-AAVの分布



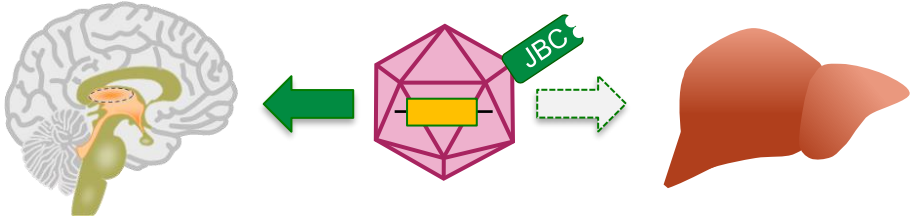
2種類のAAVを同一個体のサルに投与し、投与4週間後にmCherryおよびGFPの発現量を比較

サル脳の各部位において、JBC-AAVに搭載された遺伝子（mCherry）の発現が顕著に高かった



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

肝臓への集積を回避するベクターの開発

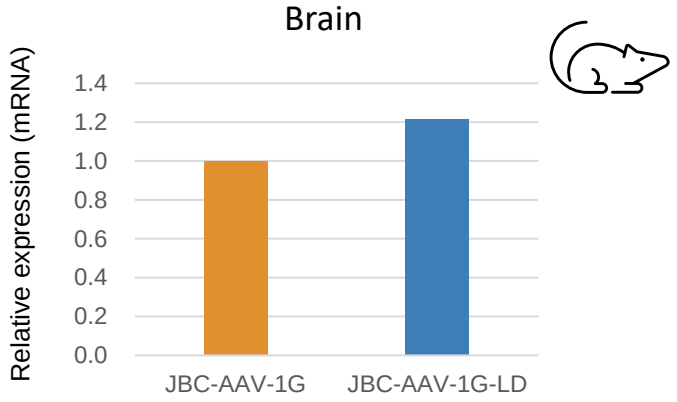


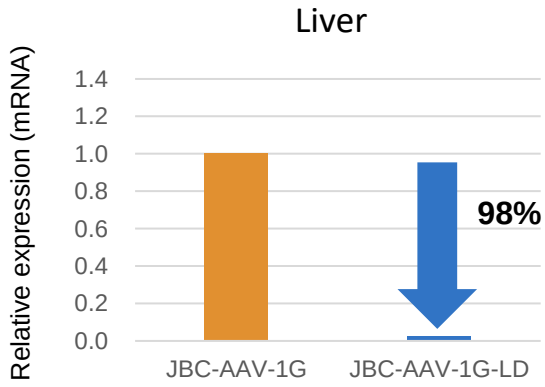
脳への指向性の維持

肝臓への集積の減少

AAVカプシドをコードする遺伝子の一部を改変

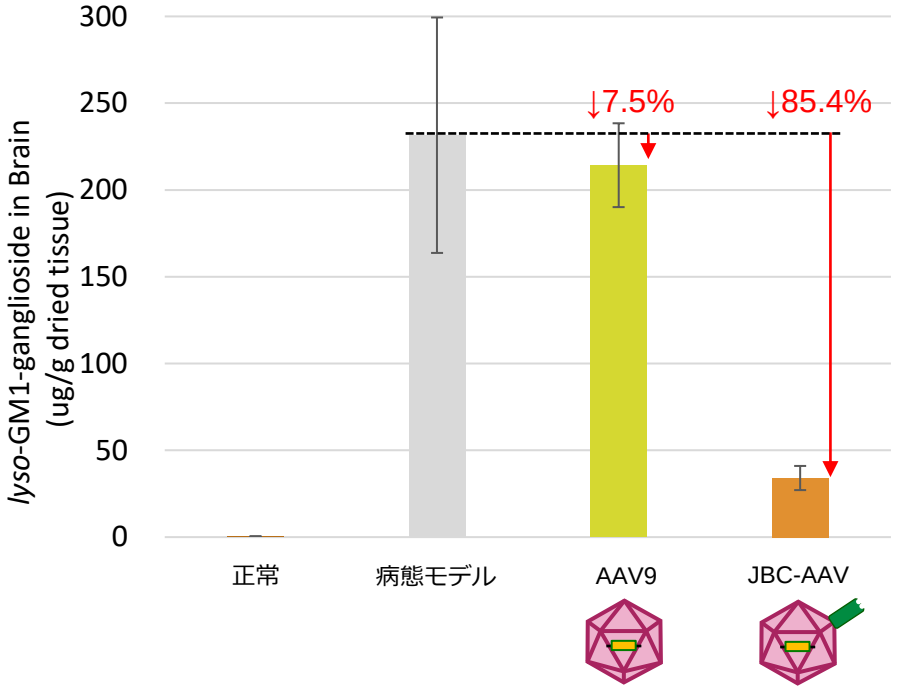
脳への高い指向性を維持した上で、肝臓へのAAV集積を著しく低減することに成功





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

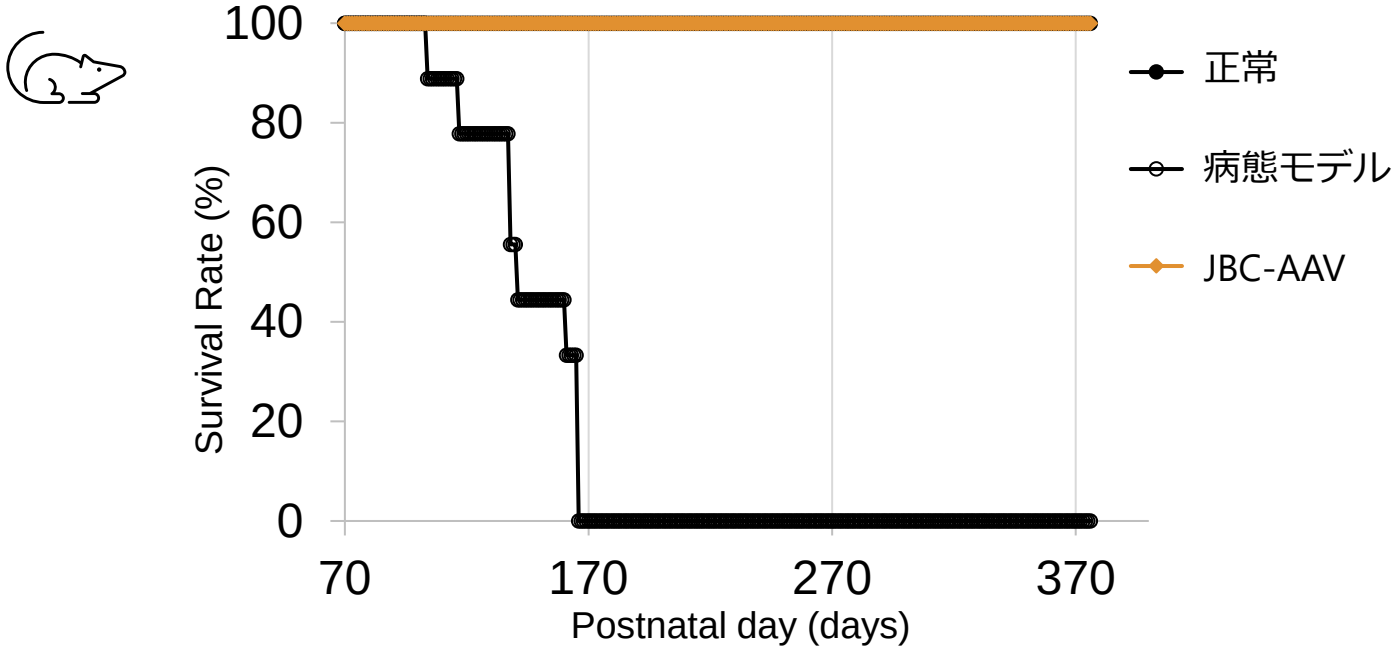
GM1ガングリオシドーシス病態モデルマウスの脳における薬効評価



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.

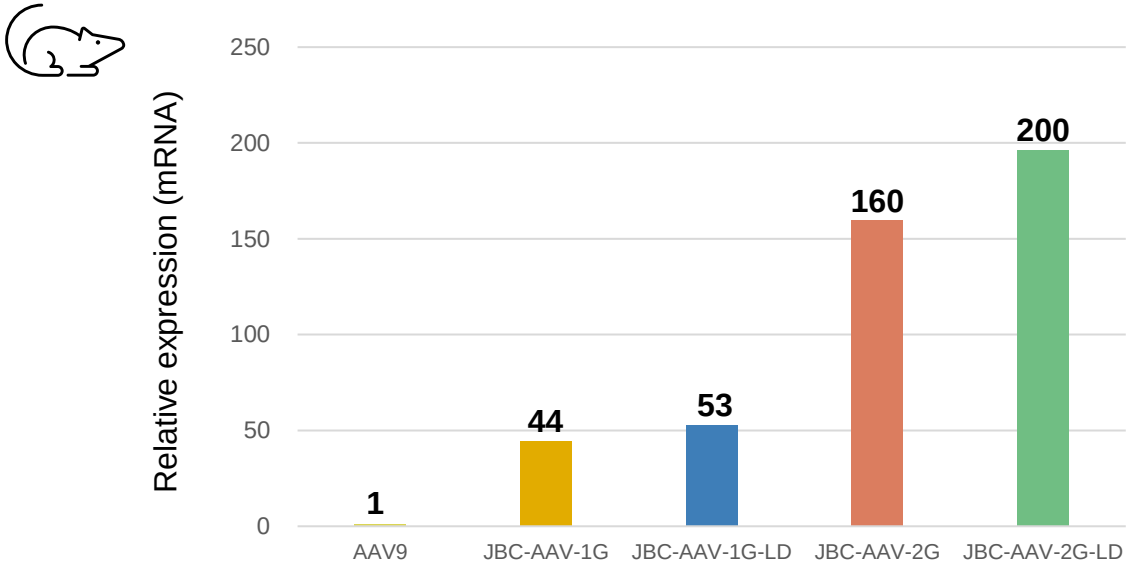
ライソゾーム病モデルマウスでの生存率評価



JBC-AAVを用いた遺伝子治療により、生存率が著しく改善

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

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**

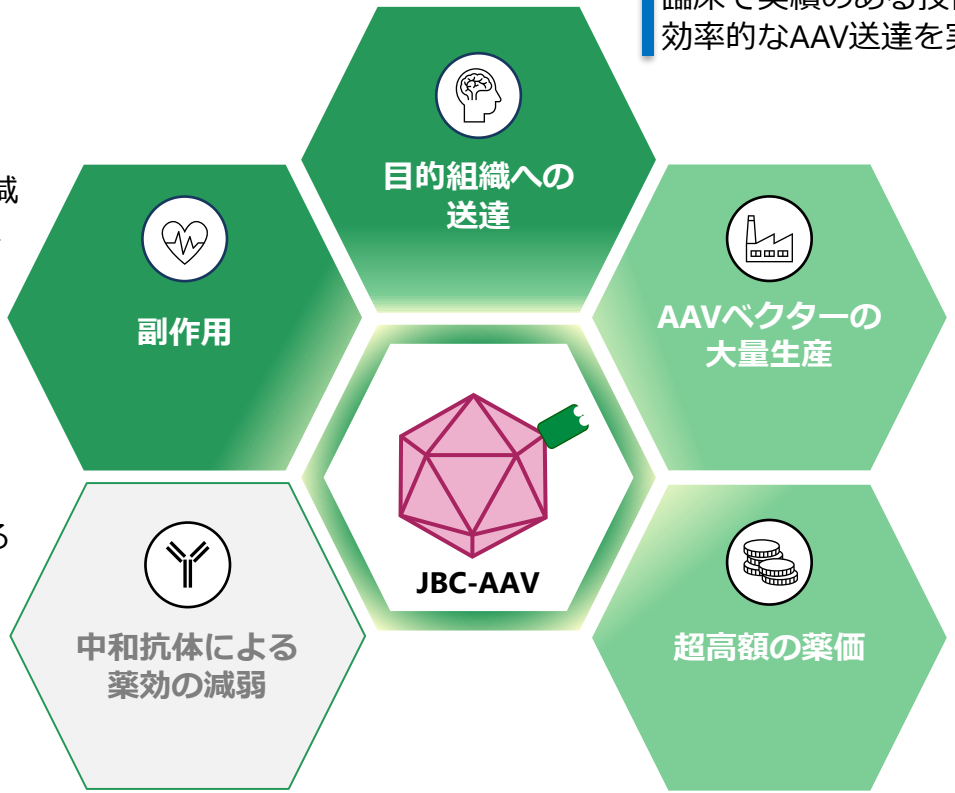
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

AAVによる遺伝子治療の課題へのアプローチ

臨床で実績のある技術が脳への効率的なAAV送達を実現

肝臓へのAAV集積を著しく減少させる技術の確立により、肝毒性のリスクを低減

効率的な送達がAAVベクターの総投与量を少なくし、必要な生産量が低減



中和抗体の影響を回避する技術の開発にも注力

製造コストの低減が高額な薬価の抑制に貢献

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

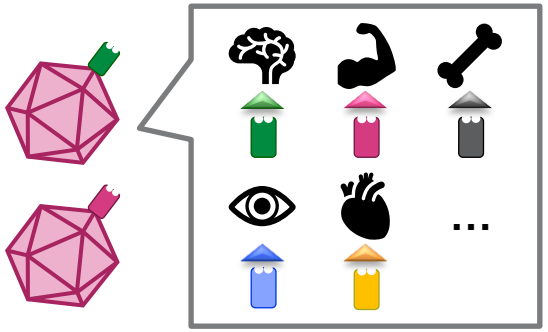
遺伝子治療技術のさらなる可能性

脳へのターゲッ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

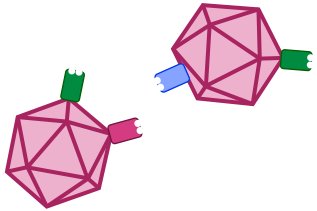
脳以外の組織へのターゲッティング

- 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

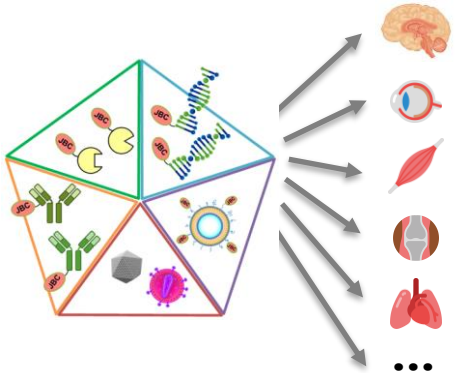
- 組み込むタグの数、発現する位置、受容体との結合親和性等、ターゲットごとに最適な設計が可能



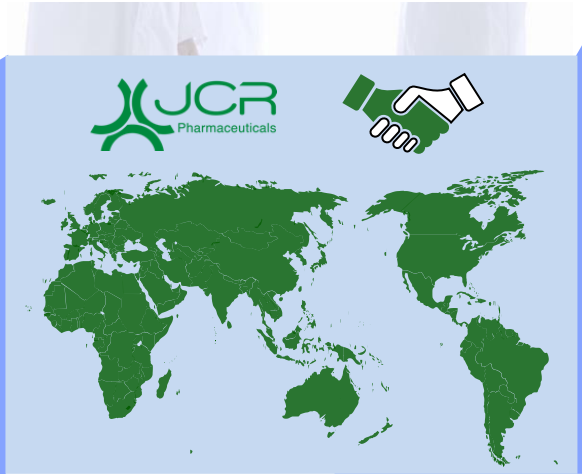
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

独自の技術が生み出すJCRの未来

J-Brain Cargo®を基盤とした
広く応用が可能な技術



技術導出の拡充
共同研究のさらなる増加



様々な疾患領域において
画期的な治療薬を創製

- ライソゾーム病
- 神経変性疾患
- 眼疾患
- 骨系統疾患
- 筋疾患

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

Reach Beyond, Together

一緒に、その先へ

JCR Pharmaceuticals

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

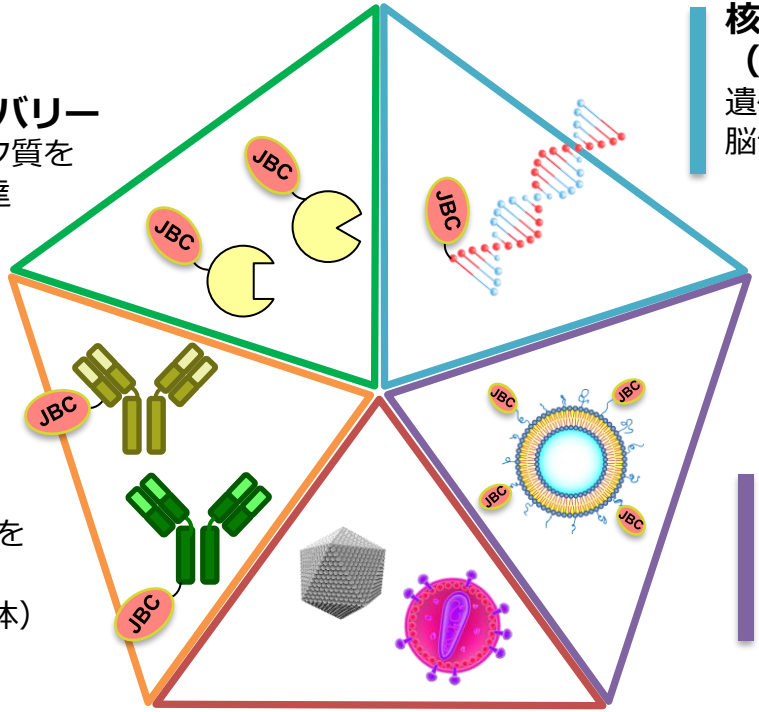
Reach Beyond, Together
一緒に、その先へ

Appendix

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

J-Brain Cargo®の応用可能性

酵素やタンパク質のデリバリー
欠損している酵素やタンパク質を
補充するため脳や筋肉に送達



核酸のデリバリー
（ASO、siRNA）
遺伝子発現を修飾するため
脳や筋肉に送達

抗体のデリバリー
様々なフォーマットの抗体を
脳に送達
（二重特異性/三重特異性抗体）

脂質ナノ粒子のデリバリー
（mRNA, 低分子化合物）
欠損しているタンパク質を補うため
脳や筋肉に送達

遺伝子治療、細胞治療
JBCを組み合わせることで、中枢神経系症状の
治療への道を開拓

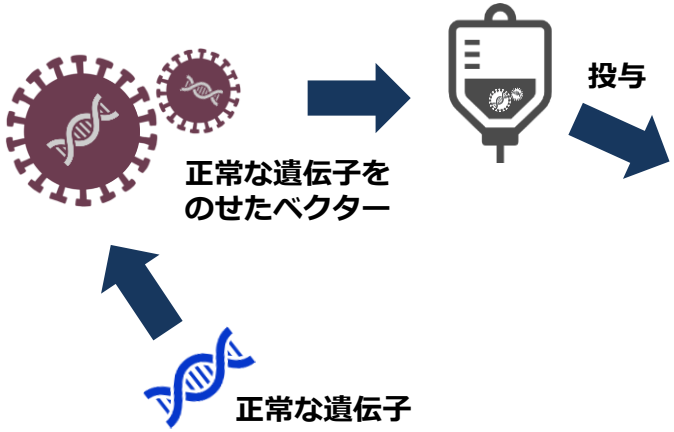
Copyright © 2024 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

遺伝子治療

ベクターと呼ばれる遺伝子の運び屋を用いて細胞に正常な遺伝子（治療用遺伝子）を導入する方法として、***in vivo***と***ex vivo***の２種類がある
ベクターには、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レンチウイルス、プラスミドなどがある

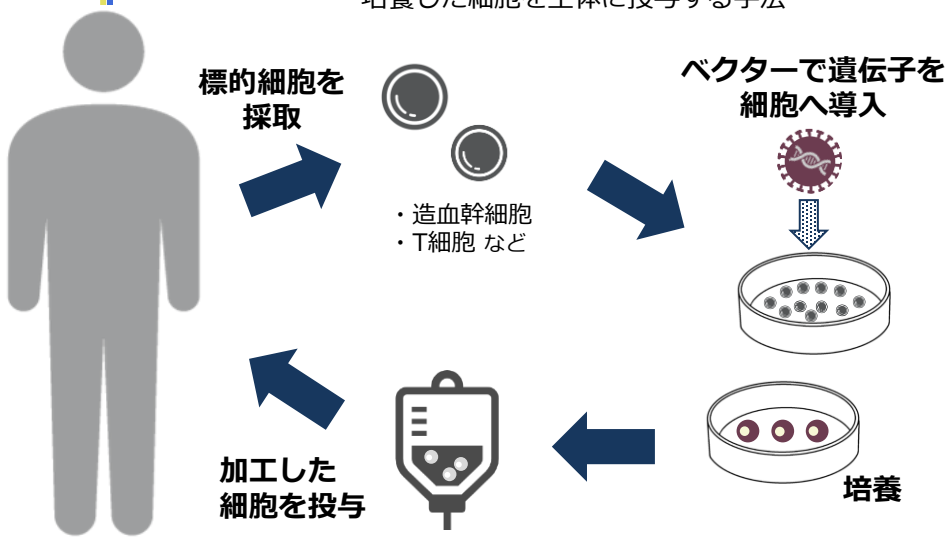
in vivo 遺伝子治療

遺伝子を導入したベクターを生体内に直接投与して
目的遺伝子を発現させる手法



ex vivo 遺伝子治療

体外に取り出した細胞に目的遺伝子を導入・発現させ、
培養した細胞を生体に投与する手法



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

略語集

AAV	Adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
ASO	Antisense oligonucleotides	アンチセンス核酸
BBB	Blood-brain barrier	血液脳関門
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
JBC	J-Brain Cargo®	-
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
mRNA	messenger RNA	伝令RNA
siRNA	small interfering RNA	短鎖干渉RNA
VG	Viral genome	ウイルスゲノム

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

注意事項

- 本資料におきまして、当社に関する業績、その他予想、見通し、目標、計画、その他の将来に関する事項が含まれています。これらの事項は、発表日現在において入手可能な情報による当社の仮定、見積り、見通しその他の判断に基づくものであり、既知または未知のリスクおよび不確実性が内在しています。したがって、その後のさまざまな要因により、予想・計画・目標等が記載どおりに実現しない可能性や、実際の業績、開発の成否・進捗その他の見通し等が記載内容と大きく異なる可能性があります。

- 本資料には医薬品・医療機器（開発中のものを含む）に関する情報が含まれていますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイス等を目的とするものではありません。

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