

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

臨床研究薬（SIV-hPEDF）の網膜下投与の治療効果の評価と原因遺伝子との因果関係の検討

研究分担者 池田 康博 九州大学病院 眼科 講師
吉田 茂生 九州大学大学院医学研究院 眼科学 講師
村上 祐介 九州大学病院 眼科 助教

研究要旨 本研究では、遺伝子治療臨床研究の被験者それぞれにおける治療効果と原因遺伝子の因果関係を検討するために、被験者の原因遺伝子検索を実施する体制を整備することを目的とする。治療効果の評価の一つとして、治療タンパクであるヒト色素上皮由来因子（PEDF）の発現を確認するため、同意の得られた被験者3名から採取した前房水を用いて、タンパク濃度をELISA法にて測定した。いずれの被験者のサンプルにおいても、投与後6ヶ月、12ヶ月の時点で、ヒト色素上皮由来因子濃度が投与前よりも上昇しており、眼内で遺伝子が発現していることが確認できた。一方、原因遺伝子の検索については、独自で実施する体制整備を整えとともに、より精度の高い遺伝子診断を実現するために東北大学眼科、理化学研究所横浜キャンパスと共同研究を開始する手続きを完了した。これまでの低用量群5名の被験者からのサンプルは回収済みで適切に保存されている。

A．研究目的

遺伝子治療臨床研究の被験者それぞれにおける治療効果と原因遺伝子の因果関係を検討するために、被験者の原因遺伝子検索を実施する体制を整備することを目的とする。

B．研究方法

1．治療効果の評価の一つとして、ヒト色素上皮由来因子（PEDF）の眼内での発現を確認する。同意の得られた被験者から採取した前房水を用いて、タンパク濃度をELISA法にて測定する。
2．被験者から採取されたサンプルからのDNA抽出法、保存法の手順作成し、既知の原因遺伝子を検出するためのプライマーやプローブを設計する。さらに、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析、ならびにエクソーム解析を

実施するため、他施設との共同研究を開始する。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）に基づいて、ゲノム診断を施行する。

C．研究結果

1．同意の得られた被験者3名から採取したいずれの前房水においても、投与後6ヶ月、12ヶ月の時点で、ヒト色素上皮由来因子濃度が投与前よりも上昇しており、眼内で遺伝子が発現していることが確認できた。
2．手順に従い、被験者から採取されたサンプルは適切に保存されている。既知の原因遺伝子を検出するためのプライマーやプローブを設計し、適正化した。また、全ゲノム解析による原因遺伝子

検索を実施するため、東北大学眼科、理化学研究所横浜キャンパスと共同研究を開始した。

D, E . 考察、結論

治療遺伝子であるヒト色素上皮由来因子 (PEDF) の眼内での発現を確認できたことより、これまでの動物実験で得られた知見と同様の結果がヒトにおいても証明され、視細胞保護効果が期待できる状況であることが明らかとなった。今後実施予定である医師主導治験 (phase I/II) で治療効果を検討する。

また、原因遺伝子検査を実施する体制は共同研究実施により十分整備されたので、必要な時期に速やかに検査を実施することが可能となった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1 . Ikedo Y: (Symposium) Clinical Trial of Gene Therapy for Retinitis Pigmentosa. The World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 (Tokyo, Japan) 2014. 4. 2-6.

2 . Ikedo Y: (Symposium) Phase I clinical study of a third-generation simian immunodeficiency virus (SIV)-based lentiviral vector carrying human pigment epithelium-derived factor (PEDF) gene for patients with retinitis pigmentosa. 2014 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology (Orlando, USA) 2014. 5. 4-8.

3 . Ikedo Y, Ishibashi T, et al.: Phase I clinical study for patients with retinitis

pigmentosa: interim report of initial 5 subjects (low-titer group). 22nd Anniversary Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (Hague, Netherlands) 2014. 10. 23-26.

4 . 池田康博:(シンポジウム) 硝子体手術と遺伝子治療の融合. 第 68 回 日本臨床眼科学会. 2014 年 11 月 13-16 日、神戸

5 . 池田康博:(シンポジウム) 網膜色素変性に対する遺伝子治療. 第 53 回 日本網膜硝子体学会総会. 2014 年 11 月 28-30 日、大阪

6 . 池田康博:(指定演者)Phase I clinical study for patients with retinitis pigmentosa. : interim report of initial 5 subjects (low-titer group) 第 5 回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム. 2015 年 1 月 15 日、東京

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし