

# NEWS RELEASE

<<http://www.takara-bio.co.jp>>

平成20年10月16日

T B 0 8 - 2 6 1

## RNA 分解酵素を導入した CD4 陽性 T 細胞を用いたエイズ遺伝子治療法： 多剤耐性エイズウイルス(HIV-1)臨床分離株での効果を確認

タカラバイオ株式会社(社長:加藤郁之進)では、大腸菌由来の RNA 分解酵素(MazF)の遺伝子を導入した CD4 陽性 T 細胞を用いたエイズ遺伝子治療法の開発を進めています。このたび、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・難治ウイルス病態制御研究センターの岡本実佳講師、馬場昌範教授と共同で行った、「多剤耐性 HIV 臨床分離株に対する RNA 分解酵素遺伝子導入細胞のウイルス増殖抵抗性」についての成果を10月17日に Bio Japan 2008(パシフィコ横浜)にて発表します。

現在のエイズ治療は、3 剤以上の抗エイズウイルス(HIV)薬を投与する多剤併用療法(HAART)が広く行われていますが、現在の抗 HIV 療法は HIV 増殖を抑制するだけで、体内からウイルスを排除することはできません。そのため、抗 HIV 薬を長期使用する必要があり、薬剤による副作用の問題が発生します。また HIV は変異しやすいため、最大の問題である薬剤耐性ウイルスの出現が起こります。そこで当社がとった戦略は、全ての HIV タンパク質発現の基盤となる HIV のメッセンジャーRNA を、RNA 分解酵素によって破壊し、HIV の増殖を根元から断つという素直な戦略です。

エイズウイルス(HIV)がヒト CD4 陽性 T 細胞に感染してゲノムの中に組み込まれても、感染後約 24 時間はウイルスが産生されないと考えられており、まず HIV の様々なタンパク質が産生され始める初期に Tat タンパク質が少し生産され、HIV の LTR とよばれるプロモーター部分の特定の RNA 配列 TAR と反応します。その結果 HIV の複製が一挙に開始されるようになります。当社はこの Tat タンパク質に着目し、HIV と全く同様の仕掛けを作りました。HIV の LTR 配列の支配下に RNA 分解酵素(MazF)遺伝子をつなぎ、細胞が HIV に感染した途端 Tat タンパク質が TAR 配列と反応し RNA 分解酵素(MazF)が発現されるというレトロウイルスベクターを開発しました。つまり、このレトロウイルスベクターで遺伝子導入したヒトリンパ球に HIV が感染すると、Tat タンパク質依存的に RNA 分解酵素(MazF)が発現されるため、HIV が複製するためのメッセンジャーRNA が分解され、HIV の複製が阻止されることを細胞実験で確認しました。

上記の RNA 分解酵素 (MazF) 遺伝子を導入した CD4 陽性 T 細胞に対して、様々な抗 HIV 薬によって増殖が阻害されなくなった多剤耐性 HIV 臨床分離株 3 種(\*)を感染させたところ HIV 臨床分離株それぞれの増殖が強く抑制され、MazF 遺伝子を導入することによって CD4 陽性 T 細胞に多剤耐性 HIV 株に対する抵抗性を賦与できることが証明されました。

これらの結果から、本方法は HIV 感染症に対する新たな遺伝子治療法として大きな可能性を有しており、今後さらなる臨床開発を目指しての研究を続けていきます。

(\*)多剤耐性 HIV 臨床分離株 3 種

HTK 株 (AZT,3TC,d4T,ABC,NVP,EFV,RTV,APV に耐性)

HNK 株 (AZT,3TC,d4T,ABC,NVP,EFV,RTV,SQV,NFV,IDV,APV に耐性)

HKW 株 (AZT,3TC,d4T,ABC,NVP,EFV,RTV,SQV,NFV,IDV,APV に耐性)

当資料取り扱い上の注意点

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。

---

この資料は、10月16日に京都経済記者クラブに配布しています。

この件に関するお問い合わせ先 タカラバイオ株式会社 バイオインダストリー部 Tel 077-543-7235
---

## < 参考資料 >

### 【語句説明】

#### RNA 分解酵素

ニュージャージー医科歯科大学の井上正順教授は、大腸菌のトキシンのひとつである MazF が、メッセンジャーRNA 中の ACA の塩基配列を特異的に認識して切断する機能を有する酵素であることを発見しました。

#### CD4 陽性 T 細胞

細胞表面マーカーである CD4 が陽性である T 細胞のことです。活性化された CD4 陽性細胞は、他の T 細胞の機能を誘導したり、B 細胞に抗体産生を誘導したりし、免疫応答を増強します。HIV は CD4 陽性 T 細胞に感染します。

#### エイズウイルス(HIV)

後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因ウイルスです。HIV はレトロウイルス科レンチウイルス属に属します。HIV は変異しやすいウイルスのため、ワクチンや抗 HIV 剤の開発を阻んでいます。HIV が T 細胞などに直接感染することにより、あるいは感染細胞が非感染細胞に融合することにより、体内に広がります。

HIV は血清学的・遺伝学的性状の異なる HIV-1 と HIV-2 に大別されます。HIV-1 は、世界流行の主体となっており、全世界に分布していますが、HIV-2 は主に西アフリカ地域に局限しています。これは、HIV-2 が HIV-1 と比較して感染性や病原性が低いためと考えられています。

#### Tat タンパク質

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)のタンパク質の一つです。LTRのR領域から転写が始まりますが、1番から59番塩基までは TAR 配列と呼ばれるステムループを形成します。Tat タンパク質は TAR に特異的に結合してさらに下流の転写を促進します。

#### LTR

レトロウイルスやエイズウイルスが染色体に組み込まれたプロウイルス DNA の両末端で重複している長い末端反復配列です。LTRはU3,R,U5部分からなりU3部分にウイルス自身とその近傍の遺伝子の転写活性を高めるエンハンサー機能があります。

#### レトロウイルスベクター

レトロウイルスとは、一本鎖 RNA をゲノムとする約 0.1 μm のウイルスで、このウイルスが感染した細胞では、RNA ゲノムから合成された DNA が染色体に組み込まれます。遺伝子治療用ベクターとして、レトロウイルスの一種であるマウス白血病ウイルス(MoMLV: Moloney murine leukemia virus)を特別な細胞の中でのみ増殖できるように改変し、自己増殖能を奪ったものが広く用いられています。このベクターを使用すれば種々の細胞に遺伝子導入を行うことができ、安定した形質発現が期待できます。