

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Mothers)

発行日 2020年7月8日

OBP-601 の新規機序の潜在力

トランスポゾンの機能と疾患の関係

ヒトのゲノムの約半分は、動く遺伝子と呼ばれるトランスポゾンで構成されている。そして、その大部分は、自己の転写産物である RNA を逆転写酵素により DNA へ書き換えた後に、ゲノムの他の箇所へ挿入するレトロトランスポゾンである(ヒトのゲノムの約 40%)。いままで、トランスポゾンは機能を持たない“ジャンク遺伝子”と考えられていたが、近年の研究で、様々な疾患に関連していることが明らかになってきた。この機能と疾患の関係は、まだ完全に解明されたとは言いが、ゲノムのなかのレトロトランスポゾン(LINE-1)の蓄積が、ゲノムの不安定化あるいは SASP の放出(炎症亢進)につながり、様々な神経疾患を惹起している可能性がある。

OBP-601 は神経疾患を広範囲カバーする可能性

OBP-601 は、脳内移行性を保有しており、脳内で、レトロトランスポゾン(LINE-1)の逆転写を阻害し、LINE-1 の蓄積を抑止する作用がある。そのため、SASP 抑制とゲノムの不安定化の抑止の両方の効果を持ち、ALS を始めとした広範囲の神経疾患の進行を抑制する効果があると推察される。既に、HIV 薬としての開発で、長期投与の安全性は確認されているため、Phase2 からの試験で開発が推進できる。2020 年 6 月、一時は権利返還も考えていた OBP-601 を米国の新興バイオベンチャーであるトランスポゾン社へ導出成功したことは(マイルストーン総額は 3 億ドル+販売ロイヤリティ)、ポジティブ・サプライズであった。

テロメライシン®の開発は順調

オンコリスバイオフーマ社にとって主力候補品であるテロメライシン®の開発は概ね順調に進行中である。中国のハンルイ社と契約解消に至ったが、開発遅延が継続していたため、株式市場では成功した場合の収益を織り込んでいないとみられ、今回の契約解消はネガティブ・サプライズではない。むしろ、食道がんを対象に日本国内で先駆け指定、米国でオーファンドラッグ指定を受けているテロメライシン®に関して、全世界の食道がん患者の過半を占める中国・香港・マカオを対象としたライセンスアウトが期待できる。また、2020 年 6 月に鹿児島大学発の化合物を用いて新型コロナウイルス感染症治療薬の開発も発表された。継続して創薬の種が創出されることに敬意を表したい。

フォローアップ・レポート

フェアリサーチ株式会社
鈴木 壯

| 会社概要 | |
|------------------|-----------------|
| 所在地 | 東京都港区 |
| 代表者 | 浦田 泰生 |
| 設立年月 | 2004年3月 |
| 資本金 | 7,121百万円 |
| 上場日 | 2013年12月 |
| URL | www.oncolys.com |
| 業種 | 医薬品 |
| 従業員数 | 30人(単独) |
| 主要指標 2020/7/7 現在 | |
| 株価 | 2,872 |
| 52週高値終値 | 3,700 |
| 52週安値終値 | 1,131 |
| 発行済株式数 | 14,334千株 |
| 売買単位 | 100株 |
| 時価総額 | 41,168百万円 |
| 会社予想配当 | 0円 |
| 予想当期利益ベース EPS | NA円 |
| 予想 PER | NA倍 |
| 実績 BPS | 220.6円 |
| 実績 PBR | 13.02倍 |

(注)EPS、PER、BPS、PBRは自己株式数除く発行済株式数ベース。

| 業績動向 | 売上高 百万円 | 前期比 % | 営業利益 百万円 | 前期比 % | 経常利益 百万円 | 前期比 % | 当期純利益 百万円 | 前期比 % | EPS 円 | 年度終値株価 円 | |
|--------------|------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|--------------|----------|----------|----------|-------|
| | | | | | | | | | | 高値 | 安値 |
| 2015/12 通期実績 | 121 | 321.2 | -952 | NA | -855 | NA | -857 | NA | -93.4 | 900 | 562 |
| 2016/12 通期実績 | 178 | 47.0 | -861 | NA | -864 | NA | -931 | NA | -101.2 | 1,850 | 403 |
| 2017/12 通期実績 | 229 | 28.5 | -1,078 | NA | -1,087 | NA | -1,091 | NA | -106.2 | 1,092 | 616 |
| 2018/12 通期実績 | 168 | -26.4 | -1,247 | NA | -1,230 | NA | -1,233 | NA | -104.5 | 1,161 | 499 |
| 2019/12 通期実績 | 1,303 | 673.5 | -511 | NA | -539 | NA | -912 | NA | -65.5 | 4,265 | 1,014 |
| 2020/3 1Q 実績 | 70 | 45.2 | -287 | NA | -285 | NA | -286 | NA | -19.9 | 2,012 | 1,131 |

会社概要・経営理念

オンコリスバイオフーマ社は、ウイルス学に立脚した技術で、「がんと重感染症」を対象とした新薬を創出する一方、プラットフォーム技術であるウイルスの遺伝子改変技術を活用して新しい検査サービスを提供する研究開発型創薬企業

腫瘍溶解薬テロメライシンの開発が創業の原点

オンコリスバイオフーマ株式会社(以下、オンコリスバイオフーマ社)は、主に、遺伝子を改変したウイルスを用いて、がん(腫瘍)を溶解するという腫瘍溶解ウイルス薬の研究開発を行っていることで注目されているユニークな創薬企業である。

経営理念は、「ウイルス学に立脚した創薬技術を駆使して、がんや重感染症の治療法にイノベーションを起こし、世界の医療に貢献したい」というものである。会社は、医薬品事業と検査事業の2つのセグメントから構成されている。医薬品事業では、腫瘍溶解ウイルス薬など、がんや重症感染症などの難病を対象に新薬を創出し、開発した医薬品候補のライセンスアウトと上市後のロイヤリティ収入で収益を獲得するビジネスモデルとなっている。検査事業は、医薬品事業の一つの基盤となっているウイルスの遺伝子改変技術を用いた新しい技術で、従来の検査法よりも高い検出率で、がんの転移や再発を診断する検査薬と検査サービスの開発を行っており、ライセンス先からの収入(契約一時金、マイルストーン、ロイヤリティなど)、検査薬の販売で収益を上げるビジネスモデルを計画している。

オンコリスバイオフーマ社は、岡山大学の田中紀章名誉教授と助手時代の藤原俊義教授から腫瘍溶解ウイルスのアイデアを得て、アデノウイルスを基とした腫瘍溶解ウイルス薬であるテロメライシン®(OBP-301)とその応用のがん検査薬テロメスキヤンの事業化を企図して設立された。

現在のパイプラインは下図の通りである。詳細は、2020年4月6日発行のベシック・レポートを参照していただきたい。

パイプライン概要

医薬品事業

| パイプライン / 開発プロジェクト | 対象 | 開発段階 | | | | |
|-------------------------------------|---------------|--------|-----|---------|----------|-----------|
| | | 探索 | 前臨床 | 臨床試験 | | |
| | | | | Phase I | Phase II | Phase III |
| Telomelysin® テロメライシン® OBP-301 | 食道がん | [進捗状況] | | | | |
| | 胃・胃食道接合部がん | [進捗状況] | | | | |
| | 肝細胞がん | [進捗状況] | | | | |
| OBP-702 | 固形がん | [進捗状況] | | | | |
| OBP-601 (Censavudine) | HIV | [進捗状況] | | | | |
| | ALS / アルツハイマー | [進捗状況] | | | | |
| OBP-AI-005 | COVID-19 | [進捗状況] | | | | |
| OBP-801 | 固形がん | [進捗状況] | | | | |
| | 眼科領域 | [進捗状況] | | | | |

検査薬事業

| 領域 | パイプライン / 開発プロジェクト | 対象 | 開発段階 | | |
|-------|-------------------------------------|------|--------|------|--------|
| | | | 基礎研究 | 臨床研究 | 臨床性能試験 |
| がん検査薬 | ウイルス TelomeScan® OBP-401/1101 | 各種がん | [進捗状況] | | |

(出所)オンコリスバイオフーマ社ホームページ

<主力開発品テロメライシン®のアップデート>

テロメライシン®の開発は順調

主力のテロメライシン®の開発は順調に進行中である。前回のレポート以降いくつかの進展があったので、テロメライシン®に関する現状を復習し Update しておく。

① 日本 食道がん対象放射線併用療法

2019年4月、食道がん対象の放射線併用療法は、企業治験がまだ Phase1 の途上であるにもかかわらず、先駆け審査指定制度の対象品目に指定された。また、同年4月、テロメライシン®(OBP-301)について、日本・台湾における独占的ライセンス契約と日本・台湾・中国・香港・マカオを除く全世界に於ける独占的オプション権をロシュ・グループの一員である中外製薬に付与するライセンス契約を締結した。マイルストーンは総額 500 億円以上で、それに加えて販売ロイヤリティ収入も見込むことが出来る。2019年9月に、国内での食道がん対象の放射線併用療法を対象とした Ph1 が完了し、中外製薬による先駆け審査指定制度を活用した企業治験 Phase2 へ移行した(2019年12月最初のマイルストーン収入 5 億円を受領)。2020年3月、中外製薬による Phase2 の最初の患者への投与開始が報告され、積極的に開発が推進されているところである。

食道がんを対象とした放射線併用国内 Phase2 は積極的に推進中

② 米国 食道がん対象放射線化学療法併用療法

また、2020年6月、米国でも、FDA からテロメライシン®の食道がんに対する治療法に対してオーファンドラッグ指定を獲得し、その指定の下で、食道がんまたは胃食道接合部がん患者を対象とした放射線・化学療法とテロメライシンの3つを併用した医師主導 Phase1 治験を実施する契約を、米国の主要ながん研究グループ NRG オンコロジーと締結した。

2020年6月、米国 FDA から食道がん対象にオーファンドラッグ指定を獲得

放射線・化学療法とテロメライシンの併用の治験へ

(注)NRG グループ

国際的に認められている National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)、放射線療法腫瘍学グループ(RTOG)、Genecologic Oncology Group(GOG)の研究機関が終結し結成された非営利研究組織

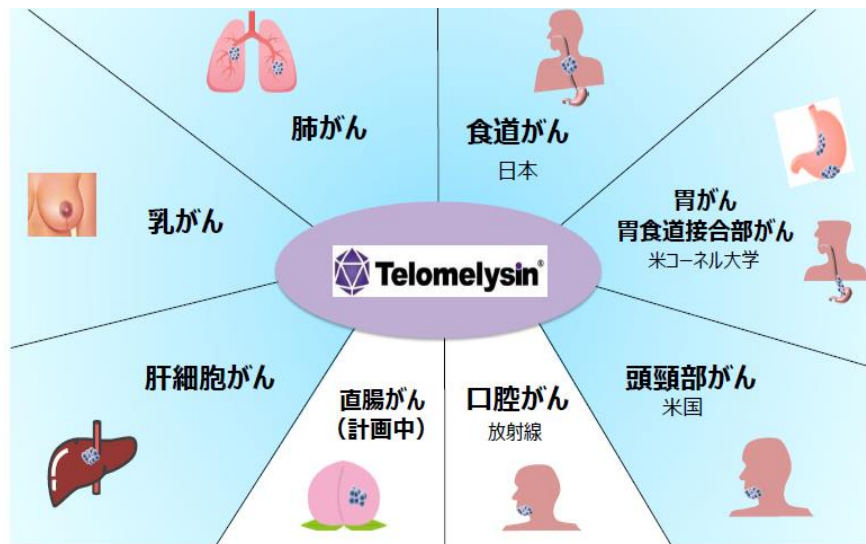
③ 免疫チェックポイント阻害剤との併用療法

2017年12月、国立がんセンター東病院を主体として、キイトルーダ併用の医師主導治験(対象:固形がん)がスタートし、2019年4月 Phase1a の中間成績が公表されている(少数例ながら高い奏効率)。現在は、肝転移部位に投与する Phase1b が、緊急事態宣言などがあったものの、問題なく進行中である。

緊急事態宣言などにかかわらず、免疫チェックポイント阻害剤との併用治験も問題なく進行中

また、米国では、コーネル大学やジョンズホプキンス大学等で、頭頸部がんを対象にチェックポイント阻害剤(ペムブロリズマブ; anti-PD-1 抗体; 商品名キイトルーダ)と放射線併用の Ph2 医師主導治験の準備中である。

参考: 拡大が見込まれる免疫チェックポイント阻害剤との併用療法



(出所) 会社説明会資料

(注) 青い部分が免疫チェックポイント阻害剤との併用

アジアでは、ハンルイ社との契約を解消
新たに、中国、香港、マカオを対象とした契約を結ぶためのライセンス活動強化

一方、アジアでは、肝細胞がんを対象に韓国・台湾で推進してきた単剤での企業治験 Ph1 が完了した(2020年7月1日公表)。安全性評価が可能な18例において忍容性が確認された。しかし、これまでは Ph1 完了後、中国の製薬大手ハンルイ社が、自社の抗 PD-1 抗体「SHR-1210」などとの併用試験で開発を推進していく計画があったが、2020年6月、オンコリスバイオファーマ社は、ハンルイ社と締結していたテロメライシン®の中国・香港・マカオでの独占的ライセンス契約を解消している。テロメライシン®の有効性及び安全性に問題があったわけではない。今後、肝細胞がんに対する開発は、テロメライシン®のライセンス先である中外製薬と協議の上、決定する方針である。

振り返ってみると、ハンルイ社との契約締結から4年程度経過し、契約時に予測した臨床試験入りの時期も2年遅れるなど停滞していた。その間、2019年11月のESMO Asiaにおいて、肝細胞がんを対象に行われたIMbrave150試験(Phase3)の中間解析の結果が報告され、アテゾリズマブ(商品名テセントリク; anti-PD-L 抗体) + ベバシズマブ(商品名アバスタチン; anti-VEGF 抗体)が肝細胞がんの一次治療法を大きく変化させる可能性が出てきたなど様々な環境変化があった。

次世代テロメライシンの開発は前回レポート通り

(参考)2020年5月のASCOでも、肝細胞がんを対象としたペムブロリズマブ(商品名キイトルーダ; anti-PD-1抗体)とレンバチニブ(商品名レンビマ、anti-VEGF分子標的薬)の併用試験(116/KEYNOTE-524試験; Phase1b)で良好な結果が得られたことが公表されている。

オンコリスバイオファーマ社は、食道がんを対象に日本国内で先駆け指定、米国でオーファンドラッグ指定を受けているテロメライシン®に関して、全世界の食道がん患者の過半を占める中国・香港・マカオに関する新たなライセンス契約を結ぶことが出来ることになり、積極的にライセンス活動を展開していくものと考えられる。

④ 次世代テロメライシン(OBP-702)

オンコリスバイオファーマ社は、テロメライシン®の導出成功に安住せず、次の主力品候補の開発を計画している。その一つが、テロメライシン®にがん抑制遺伝子P53を組み込んだ OBP-702 である。OBP-702 はテロメライシン®や既治療で効果が得られにくいがん種でも有効性が期待できる。岡山大学が中心となって開発してきたものをオンコリスバイオファーマ社が引き継いで開発する計画である。

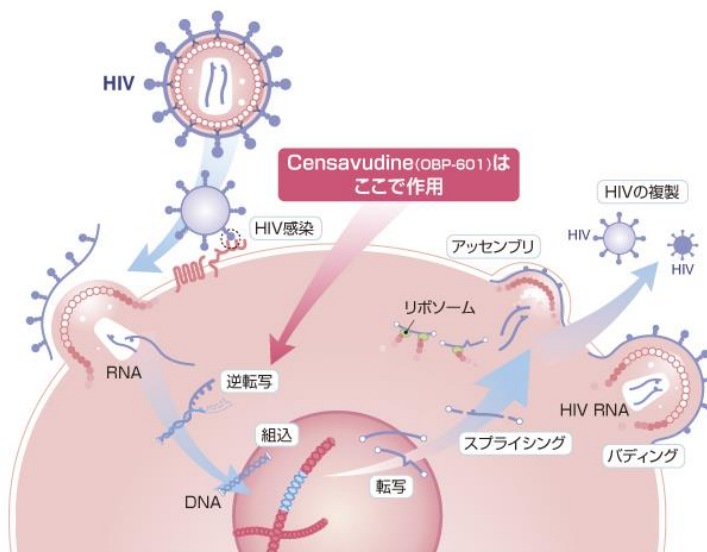
(注)OBP-702 の特徴

- ①p53 遺伝子欠損・変異がんにも有効
- ②KRAS 遺伝子変異がんにも有効
- ③がん性線維芽細胞(CAF)に対する攻撃

<OPB-601(センサブジン)の復活>

OBP-601 は HIV 治療薬として開発してきたが、BMS 社との契約解除後、ライセンス先が見つからず、一時は権利返還も考えた。

OBP-601 は、パイプラインの充実を図るために、2006年6月、米国 Yale 大学から導入した HIV 治療薬であり、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)の一種である。2008年のリーマンショックの後、開発資金の調達に苦労しているなか、2010年12月に米国 Bristol-Myers-Squibb Co.(以下 BMS 社)へライセンスアウトすることに成功し、2013年には Phase2b 試験を完了し、良好な成績も得られていた。しかし、2014年4月、BMS 社から製品ポートフォリオ戦略上の都合(開発資源のオブジーボへの集中)で契約解除になった。その後新たなライセンス先を探索したが、HIV 治療薬の市場は飽和し(下記参考参照)、なかなかライセンス先は見つからず、一時は、Yale 大学へ権利の返還も考えていた。



(出所)オンコリスバイオフーマ社 ホームページ

(参考) HIV 感染症治療薬について

HIV 治療薬には、大別して、インテグラーゼ阻害剤(INSTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)、侵入阻害剤(CCR5 阻害剤)の5種類があり、OBP-601 は核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)の一種である。現在では、INSTI+NRTI2 剤の多剤療法が主流となっており、インテグラーゼ阻害剤(INSTI)としてドルテグラル(DTG) (商品名 Tivicay)と核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)のアバカビル(ABC)とラミブジン(3TC)の2剤もしくはその合剤が推奨療法として確立されている。また、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)では、アバカビル、ラミブジンの他、既に、テノホビル、ジドブジン、サニルブジン、ジダノシン、エムトリシタピンが存在する。

しかし、2020年6月、新規機序で導出に成功

しかし、2020年6月、オンコリスバイオフーマ社は、OBP-601 による全く新しいメカニズムで、ALS やアルツハイマー病などの神経変性疾患を対象とした治療法の開発を目指す米国のトランスポゾン・セラピューティックス社(以下、トラン

マイルストーン総額は3億ドル、販売ロイヤリティも期待できる

スポンズン社)とライセンス契約(全世界における再許諾権付独占的ライセンス契約)を締結した。この契約によるマイルストーン総額は3億ドル(約330億円)で、そのほかに販売ロイヤリティも期待できることとなっている。今回の契約に伴うオンコリスバイオファーマ社への契約締結一時金の支払いは、2021年春を目途に完了させる資金調達後を予定している。

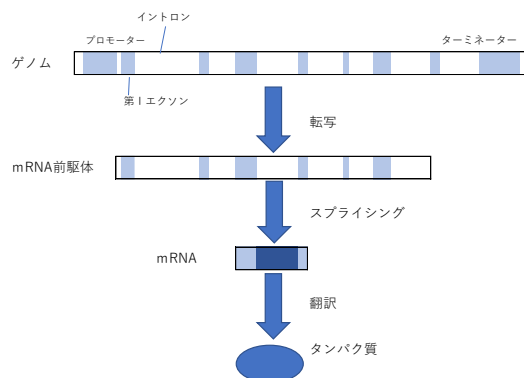
(参考)トランスポゾン・セラピューティクス社について

トランスポゾン・セラピューティクス社は、2019年12月17日設立されたばかりであり、持ち株比率88%をベンチャーキャピタルのAxcelius Holding Company LCCが保有する。神経変性疾患に対する治療法の研究開発を目指すバイオベンチャーである。創業者兼CEOは、Eckard Webner氏であり、彼は、Axcelius Holding Company LCCの親会社である、Domain Associates社(投資会社)のパートナーである。Webner氏は、医薬分野のM&Aの専門家として著名であり、過去の実績として、NASH治療薬を開発していた米国Tobira Therapeutics社の取締役としてアラガンによる買収をまとめた(2016年、総額最大16億9500万ドルのディール)実績など数々の案件での活躍が知られている(参照:Domain社HP)。トランスポゾン社は設立されたばかりで、現在資金調達中だが、既に一部は調達済みの模様である。

OBP-601による新しいメカニズムは、ヒトのゲノムの40%以上を占めるトランスポゾンという遺伝子の逆転写と複製をOBP-601が抑制するというものである。ここで、トランスポゾンとは何か?また、神経難病とトランスポゾンの関係を整理しておきたい。

<トランスポゾンとは>

ゲノム(DNAの集合体)から、タンパク質が合成されるとき、まず、細胞核の中で、エクソンの部分とイントロンの部分のみがRNAポリメラーゼによって、転写され、mRNA前駆体が形成される。このRNA前駆体が、核膜を通過して細胞質内に移動する際に、イントロンの部分を除去するスプライシングが発生し、エクソンの部分のみから形成されるmRNA(メッセンジャーRNA)が生成される。このmRNAの情報を基に、タンパク質が合成される。

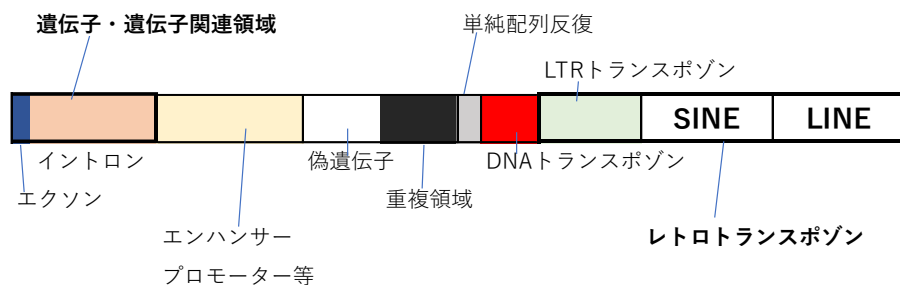


ヒトのゲノムの約半分は、動く遺伝子と呼ばれるトランスポゾンで構成されている。そして、その大部分は、自己の転写産物である RNA を逆転写酵素により DNA へ書き換えた後に、ゲノムの他の箇所へ挿入するレトロトランスポゾンである(ヒトのゲノムの約 40%)。

ヒトのゲノムのうちエクソン部分はわずか 2%に過ぎず、イントロン部分とエクソン部分を合わせても、全体の約 2 割ほどである。従来は、この残りの部分は、特別な機能を持たない「ジャンク DNA」と考えられてきたが、最近の研究では、さまざまな働きを内包している可能性が指摘されるようになった。

このなかで、トランスポゾン(転移因子)と呼ばれる部分が過半を占めている。さらにトランスポゾンは、ゲノムの一部分が別の場所に転移した DNA トランスポゾンと元のゲノムの一部分に加え、コピーが別の場所にランダムに挿入されるレトロトランスポゾン(下図の太枠内)に分類される。レトロトランスポゾンは、ヒトのゲノムの約 40%を占めている。

Human DNA の内訳



タンパク質に翻訳されるのは、エクソンの部分だけ (2%)

(出所) 各種分子生物学テキストより作成

いままで、トランスポゾンは機能を持たない“ジャンク遺伝子”と考えられていたが、近年の研究で、様々な疾患に関連していることが明らかになってきた。

さらにレトロトランスポゾンは、LTR トランスポゾン (Long terminal repeat transposon) と Non-LTR トランスポゾンに分類される。LTR トランスポゾンは、過去に進化の過程でウイルスに罹患した痕跡がある部分であり、内在性レトロウイルス (ERV) が埋め込まれている。一方、Non-LTR トランスポゾンは SINE (Short interspersed nuclear element) と LINE (Long interspersed nuclear element) に分類される。このうちほとんどは、転移活性が失われており転移しなくなっているが、LINE の一種である LINE-1 だけが活性型として複数コピーされて遺伝子内にランダムな場所に挿入されていく。LINE-1 はヒトのゲノムの約 17%を占めている。(LINE-1 も通常は、ヘテロクロマチン化や DNA メチル化などで発言を抑制されているが、がん細胞におけるゲノムの低メチル化の下や神経前駆細胞などでは転移活性化を有する。)

現在までの研究では、

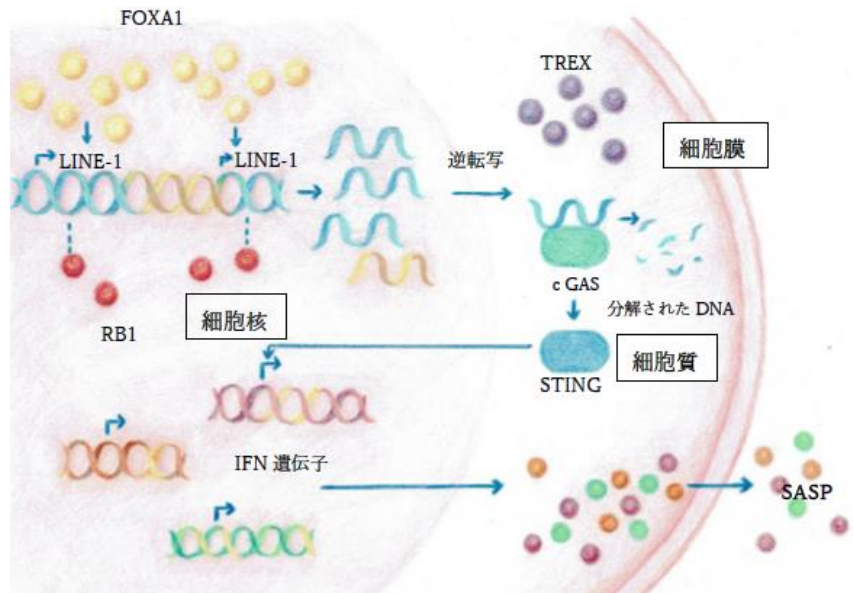
- ① 老化細胞では、細胞内に逆転写された LINE-1 の DNA が蓄積され、これが異物としてみなされ、SASP(細胞老化随伴分泌現象; senescence associated secretory phenotype)の一つである I 型インターフェロン炎症反応が亢進し、炎症反応で神経細胞死をもたらす、という仮説

レトロトランスポゾンの 1 主である LINE-1 がゲノム内

に蓄積すると、SASP が放出され炎症反応が亢進し、細胞死をもたらす

米国ブラウン大学の研究結果では、OBP-601 はレトロトランスポゾンの逆転写と複製を抑制し、動物実験において脳内への高い移行性を確認している。

LINE-1 と SASP



LINE-1 の蓄積でゲノムが不安定化し、内源性レトロウイルスが発現し、疾患を惹起するという仮説もある

(注)細胞老化で、転写活性化タンパク質 FOXA1 が増加する一方、転写抑制タンパク質 RB1 が減少し、その結果 LINE-1 が増加する。また、老化により DNA を除去する酵素 (TREX) の発現レベルが低下し、ゲノムの中に DNA 断片 (レトロトランスポゾン) が蓄積しやすくなる。蓄積したレトロトランスポゾンが CGAS-STING 機構を活性化し、インターフェロン遺伝子の発現を促進して SASP を誘導する。

(出所) “Inhibition of ‘jumping genes’ promotes healthy aging” Nature2019.2.7
及び Nature Communications 2018.3.28 から作成

- ② LINE-1 転移の亢進でゲノムが不安定化して、LTR トランスポゾン部分に埋め込まれていた内源性レトロウイルス (ERV) が発現し、DNA レベルあるいは RNA レベルでシグナル伝達に関与し、疾患を惹起する、という仮説がある。

ALS(筋萎縮性側索硬化症)とトランスポゾン

ALS は難治性の神経疾患であるが、効果的な治療薬がない

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロン変性し全身の筋力が低下していく神経の難治性の疾患である。中年期よりのちに発症することが多く、一旦発症すると進行し、数年で呼吸不全に至る。遺伝性の ALS は約 1 割で、9 割が孤発性 ALS である。1 年間の新規発症者は人口 10 万人当たり約 1 人で、日本では約 9000 人弱の患者がいると言われている。現在承認されている薬剤は、リルゾール(グルタミン酸放出抑制剤)とエダラボン(フリーラジカル除去)であるが、これらの効果は限定的であると言われている。

ALS の病因に RNA の代謝が関与していることが分かっていた

近年では、**ALS 関連遺伝子**が 50 種類以上同定されており、それらの遺伝子から翻訳されるたんぱく質の中には、転写、スプライシング、メッセンジャーRNAの安定性などの **RNA の代謝**に関連しているものが多い。このため、RNA の代謝異常が ALS の病因に関わっていることが分かっていた。

レトロトランスポゾンの蓄積が ADAR2 量の低下と関連し、神経細胞死を引き起こすという仮説あり

例えば、ALS の病理に関する仮説の中で、ADAR2 の発現量低下が、**RNA 編集活性の一部の低下**をもたらし、AMPA 受容体を介した Ca イオンの流入が過剰となって、神経細胞死をもたらすという「ADAR2仮説」が存在する。この仮説に基づいて、現在、ADAR2 の発現量を改善させる遺伝子治療(AAV9)や AMPA 受容体アンタゴニスト(ペランパネル)の開発が行われているが、ADAR2 とレトロトランスポゾンとの間には関連性(=レトロトランスポゾンが ADAR に作用し、RNA の代謝に影響する)があると言われており、レトロトランスポゾンの蓄積抑制も有力な治療手段となる可能性がある。

レトロトランスポゾンの 1 種である LINE-1 の蓄積がゲノムの不安定化を招き、HERV-k が神経細胞上で発現し ALS を引き起こすという仮説もある

この他、**LINE-1 の蓄積**が、**ゲノムの不安定化**をもたらし、LTRトランスポゾンの中に潜んでいたヒトの ERV(HERV—K Env)が神経細胞上で発現し、神経細胞死をもたらす、ALS に至る可能性も指摘されている。

あるいは、SASP のよる炎症反応で神経細胞死を招き ALS を発症するという仮説もある

また、前項で見たように、LINE-1 の蓄積がもたらす **SASP** による炎症反応で神経細胞死となり ALS 等の 神経疾患に陥るとい仮説もある。

OBP-601 は脳内移行性があり、脳内で LINE-1 の蓄積を抑止し、ALS の進行を抑制する

OBP-601 は、脳内移行性を保有しており、脳内で、LINE-1 の逆転写を阻害し、LINE-1 の蓄積を抑止する作用がある。そのため、SASP 抑制とゲノムの不安定化の抑止の両方の効果を持ち、ALS の進行を抑制する効果があると推察される。

ALS 以外にもアルツハイマー一症など広範囲にわたって神経疾患に応用できる可

さらに、OBP-601 の神経疾患への応用は ALS に留まらない可能性がある。アルツハイマー一症では、Aβ 仮説(脳内にβアミロイドが蓄積し、それが神経細胞死を惹起しアルツハイマー一症となる)が有力であるが、Aβ 生成に関与する

| | |
|---|--|
| <p>能性がある</p> <p>HIV 薬としての開発で長期投与の安全性は確認されているため、Phase1 をスキップして Phase2 からの開発が可能</p> | <p>HERV の存在が示唆されており、OBP-601 のような逆転写酵素阻害剤による ART (Anti-Retrovirus therapy; アンチレトロウイルス療法) で認知症 (Dementia) の発症率の低下する可能性が期待されている。多発性硬化症 (MS) も HERV-W の発言と関連しているという仮説があり、統合失調症患者の神経細胞では LINE-1 の発現増大が観測されるなどの現象も報告されており、これらを背景に、OBP-601 は ALS のみならず、神経疾患及び精神疾患に広範に応用できる ART 療法薬として期待できる可能性が考えられている。</p> <p>既に、OBP-601 は、抗エイズ薬としての研究の時点で長期投与の安全性が確認されており、神経疾患分野での開発において、Phase2 からの開発が期待できる。トランスポゾン社による資金調達が予定通り進行し、核酸誘導体の生成体制を整備することを考慮すると、2022 年ごろからの臨床試験入りが期待できる。</p> |
|---|--|

| | |
|---|--|
| <p>まだ完全に解明されていないが、トランスポゾンに着目した新規機序の治療法には、大きなポテンシャルがある</p> | <p>結論</p> <p>ヒトのゲノムの約半分は、動く遺伝子と呼ばれるトランスポゾンで構成されている。そして、その大部分は、自己の転写産物である RNA を逆転写酵素により DNA へ書き換えた後に、ゲノムの他の箇所へ挿入するレトロトランスポゾンである(ヒトのゲノムの約 40%)。いままで、トランスポゾンは機能を持たない“ジャンク遺伝子”と考えられていたが、近年の研究で、様々な疾患に関連していることが明らかになってきた。この機能と疾患の関係は、まだ完全に解明されたとは言いが、OBP-601 はレトロトランスポゾンの転写を阻害し、ゲノムのなかのレトロトランスポゾン蓄積を抑制し、ゲノムの不安定化あるいは SASP の放出を回避する作用があると推察される。</p> |
| | <p>一時は権利返還も考えていた OBP-601 に、ALS を始めとして広範囲に神経疾患に応用できる可能性が浮上し、米国の新興バイオベンチャーであるトランスポゾン社への導出(マイルストーン総額は 3 億ドル+販売ロイヤリティ)が成功したのは、ポジティブ・サプライズであった。</p> |
| | <p>オンコリスバイオファーマ社にとって主力候補品であるテロメライシン®の開発は概ね順調に進行中である。中国のハンルイ社と契約解消に至ったが、開発遅延が継続していたため、成功した場合の収益を織り込んでおらず、今回の契約解消はネガティブ・サプライズではない。むしろ、食道がんを対象に日本国内で先駆け指定、米国でオーファンドラッグ指定を受けているテロメライシン®関し、世界最大の市場である中国・香港・マカオを対象としたライセンスアウトが期待できる。</p> |
| <p>新型コロナウイルス感染症の治療薬開発も表明した</p> | <p>また、2020 年 6 月、新型コロナウイルス感染症に対する治療薬の開発を表明した。新型コロナウイルス感染症を対象に承認済みのレムデシビルは、元来エボラ出血熱の治療薬として開発されていた。オンコリスバイオファーマ社も長年 OBP-601 を HIV 薬として研究・開発してきたことから、低分子化合物の感染症治療薬への開発に関して安心感が持てる。(今般用いるのは鹿児島大学が開発した化合物であり、レムデシビルと同等かそれ以上の抗ウイルス効果を保有していると発表されている。ただし、まだ不明な点も多く、有効性などを評価するのは時期尚早と考えられる。)</p> |
| <p>継続して創薬の種を創出できることに刮目</p> | <p>テロメライシン®(OBP-301)の導出成功に安住することなく、次世代型テロメライシン(OBP-702)、レトロトランスポゾン抑制による神経疾患薬、そして新型コロナウイルス感染症治療薬と、継続的に創薬の源泉を創出してくるオンコリスバイオファーマ社に敬意を表したい。</p> |

<参考>

会社沿革や腫瘍溶解薬などについて詳述したベーシック・レポート

2020年4月6日発行

フェアリサーチ株式会社

104-0033

東京都中央区新川1-6-12 AIビル茅場町

メール：info@fair-research-inst.jp

ディスクレマー

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン（以下、発行者）が、「ANALYST NET」のブランド名（登録商標）で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません（しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております）。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。