

2020年12月期 第2四半期決算説明会

The switch



is the Key

株式会社モダリス
2020年8月25日

MODALIS

本資料の取扱いについて

- 本資料は、関連情報のご案内のみを目的として当社が作成したものであり、日本国、米国またはそれ以外の一切の法域における有価証券の取得勧誘または売付け勧誘等を構成するものではありません。米国、日本国またはそれ以外の一切の法域において、適用法令に基づく登録もしくは届出またはこれらの免除を受けずに、当社の有価証券の募集または販売を行うことはできません。
- 本資料に記載されている情報は、現時点の経済、規制、市場等の状況を前提としていますが、その真実性、正確性または完全性について、当社は何ら表明または保証するものではありません。本資料に記載された情報は、事前に通知することなく変更されることがあります。本資料およびその記載内容について、当社の書面による事前の同意なしに、何人も、他の目的で公開または利用することはできません。本資料に記載された将来の業績に関する記述は、将来情報です。将来情報には、「信じる」、「予期する」、「計画する」、「戦略をもつ」、「期待する」、「予想する」、「予測する」または「可能性がある」というような表現および将来の事業活動、業績、出来事や状況を説明するその他類似した表現を含みます（これらに限定されるものではありません）。将来情報は、現在入手可能な情報をもとにした当社の経営陣の判断に基づいています。そのため、これらの将来情報は、様々なリスクや不確定要素に左右され、実際の業績は将来情報に明示または黙示されたものとは大幅に異なる場合があります。したがって、将来情報に全面的に依拠することのないようご注意ください。新たな情報、将来の出来事やその他の発見に照らして、将来予想に関する記述を変更または訂正する一切の義務を当社は負いません。
- 本資料の作成にあたり、当社は当社が入手可能なあらゆる情報の真実性、正確性や完全性に依拠し、前提としています。当社にかかる情報の真実性、正確性あるいは完全性について独自の検証を行っておらず、その真実性、正確性あるいは完全性について、当社は何ら表明及び保証するものではありません。
- 本資料に記載された情報は、事前に通知することなく変更されることがあります。

目次

1. 企業概要

2. 決算状況

3. 今期のトピック

4. 成長戦略

- 参照資料

1. 企業概要

会社概要

Modalis TherapeuticsはCRISPR技術をベースに設立された遺伝子治療ベンチャー

会社名	株式会社モダリス（証券コード: 4883）	年月	沿革
設立	2016年1月（東京大学発ベンチャー）	2016年1月	東京都中央区にエディジーン株式会社（現 株式会社モダリス）を設立
代表者	代表取締役CEO 森田 晴彦	2016年4月	米国マサチューセッツ州ケンブリッジ市に連結子会社EdiGENE Inc.（現 Modalis Therapeutics Inc.）を設立
会社所在地	東京都中央区日本橋兜町16-5 Y'sビル4F	2017年4月	アステラス製薬株式会社との間で「CRISPR-GNDM」を用いた共同研究契約を締結
米国法人	Modalis Therapeutics Inc. (51 Moulton st. Cambridge MA)	2017年12月	富士フイルム株式会社、他数社を引受先とする出資契約を締結
事業概要	CRISPR技術を用いた医薬品開発、 プラットフォーム技術提供	2017年12月	アステラス製薬株式会社との間で拡大共同研究契約を締結
資本金	2,549,200千円	2018年6月	経済産業省が推進するスタートアップ企業の育成支援プログラム「J-Startup」に選定
発行済株式数	27,200,000株	2019年1月	当社を東京都中央区内で移転
従業員数	17名(連結：2020年7月31日現在)、うちPhD 7名 ([国内]4名 [海外]13名)	2019年3月	アステラス製薬株式会社との間で遺伝子治療薬開発のライセンス契約を締結
受賞歴等	J-STARTUP認定（2018年）	2019年3月	米国子会社を米国マサチューセッツ州ケンブリッジ市内で移転・拡張
		2019年8月	商号を株式会社モダリス（英語表記：Modalis Therapeutics Corporation）へ変更 同時に米国子会社EdiGENE Inc.の社名をModalis Therapeutics Inc.へ変更
		2019年9月	アステラス製薬株式会社との間で遺伝子治療薬開発の2例目となるライセンス契約を締結
		2019年11月	エーザイ株式会社との間で「CRISPR-GNDM」を用いた共同研究契約を締結
		2020年4月	Editas Medicine, Inc.との間でCRISPR/Cas9特許の非独占的実施の許諾を受けるライセンス契約を締結
		2020年8月	東京証券取引所マザーズ市場へ上場（証券コード: 4883）

Modalis Therapeuticsの6つの強み

私たちは遺伝子治療・ゲノム編集のイノベーションの瞬間に、強力な技術と優秀な人材で立ち会っている

遺伝子治療・ゲノム編集はnext big thing

- 黎明期を経て拡大が想定される**成長マーケット**
- 数百の疾患にアプローチ可能な**大きな事業機会**

『切らないCRISPR』技術で治療薬開発を行う日本発の世界のリーディング企業

- 遺伝子を切らない方法で差別化可能な新しい遺伝子治療の**プラットフォーム**
- 基本特許のライセンスを含む**ユニークな知財ポジション**

重層的で拡張性のあるパイプライン

- 工数の読める創薬と予見可能な臨床の**成果**
- 5本の協業パイプライン及び2本の自社パイプラインを保有

製薬企業とのパートナーシップ

- グローバル展開する製薬企業3社との**協業実績**
- 2つのアウトライセンスにより**合計380億円**を超えるマイルストーン契約

高い成長性と財務的な安定性を誇るハイブリッドモデル

- 早期からの安定した収益と将来のアップサイドを両立
- 2019.12期より**黒字化**を実現

強力なチームアップ

- 経験豊富なマネジメントチームと能力の高いサイエンティスト

経営陣紹介

経験豊富な取締役によるガバナンス体制



代表取締役CEO
森田 晴彦

- レグイミュン(理研ベンチャー) 元代表取締役兼CEO, ワイズセラピューティックス(東大ベンチャー), ブーズ・アレン・アンド・ハミルトン (現 PwC Strategy &), キリンビール (現 協和キリン)
- 東京大学工学部卒 同大学院修了



社外取締役 サイエнтиフィック・ファウンダー
濡木 理

- 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授(現任)
- 紫綬褒章受章



MD PhD: SVP, Chief Technology Officer
山形 哲也

- グラクソ・スミスクライン, テンペロファーマシューティカルズ
- Joslin Diabetes Center(ハーバード), 東京大学医学部卒 同大学院修了



社外取締役
竹田 英樹

- Medical Patent Research 代表取締役(現任)
- 日本網膜研究所 (現 ヘリオス) (理研ベンチャー) 前代表取締役, 藤沢薬品工業(現 アステラス製薬)



MBA: SV, Chief Financial Officer
小林 直樹

- オンコリスバイオファーマ(財務担当取締役), はてな(CFO), Argenes(抗体医薬品開発), デロイトトーマツ, 大京
- 一橋大学大学院 修了



社外取締役
Joseph S. McCracken

- Roche グローバル・ライセンス ヘッド, Genentech, Sanofi-Aventis

社外取締役 (監査等委員)
嶋根 みゆき

- 中外製薬

社外取締役 (監査等委員) 公認会計士
田島 照久

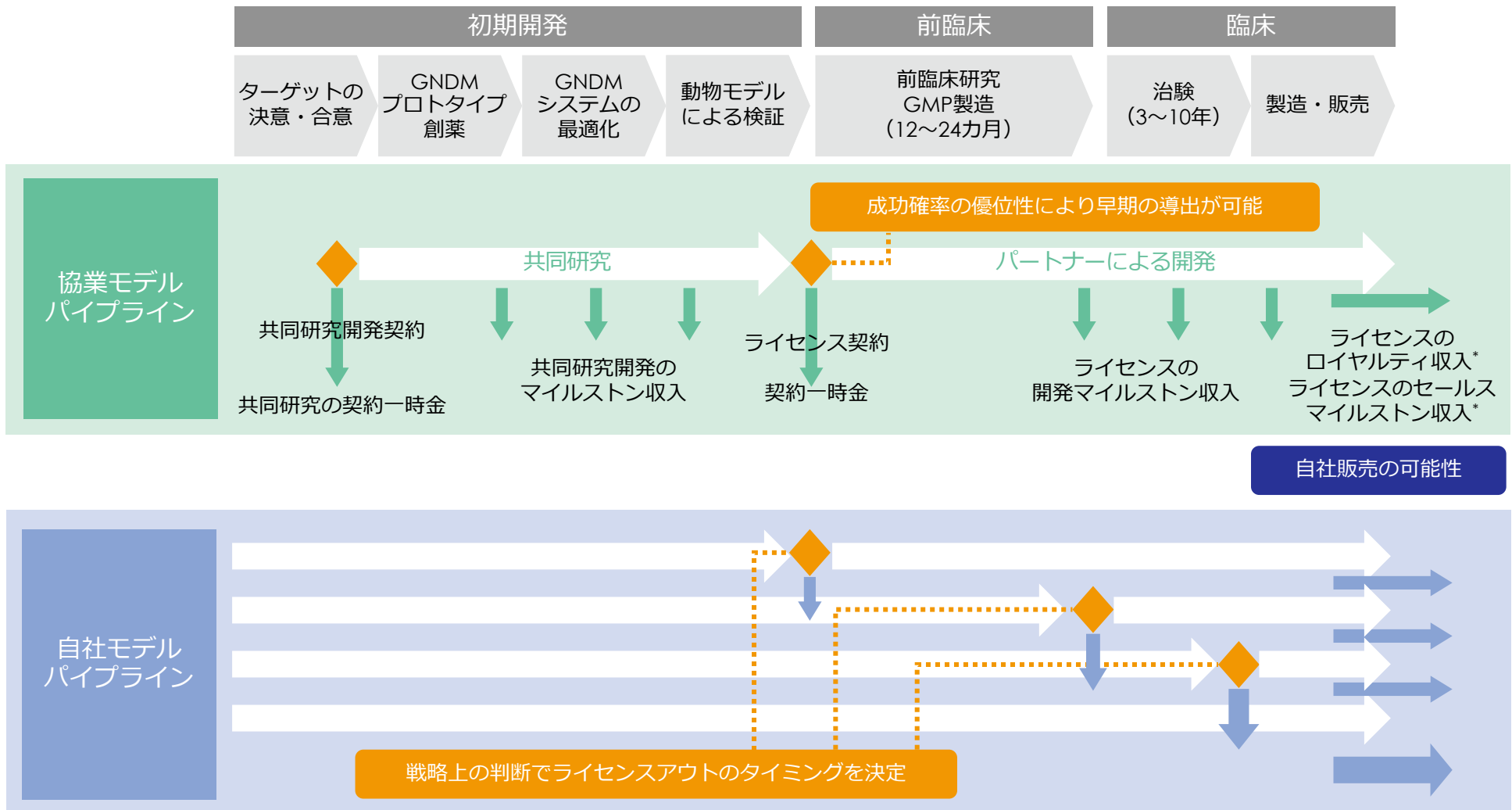
- 田島公認会計士事務所 代表(現任), 中央監査法人
- 社外監査役・監査等委員 (クオンタムバイオシステムズ、オンコセラピー・サイエンス、PRISM BioLab他)

社外取締役 (監査等委員) 弁護士
古田 利雄

- クレア法律事務所 代表社員(現任)
- 監査役・監査等委員 (ネットイヤーグループ、キャンバス、ゼンリンデータコム他)

ビジネスモデル

協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



* 現時点での実績はないが、将来計画している収益

重層的で拡張性のあるパイプライン

コード	疾患名/ 疾患領域 ^{*1}	パートナー	ストラクチャー	初期開発/前臨床	臨床試験			
				探索/研究/前臨床	IND	第I相	第II相	第III相
MDL-201	筋肉	アステラス製薬	ライセンス	協業モデル				
MDL-202	筋肉	アステラス製薬	ライセンス					
MDL-204	中枢神経	アステラス製薬	共同研究開発					
MDL-205	中枢神経	エーザイ	共同研究開発					
MDL-206	中枢神経	アステラス製薬	共同研究開発					
MDL-101	MDC1A ^{*2}	自社	自社	自社モデル				
MDL-102	中枢神経	自社	自社					

パイプラインの拡張

*1: 具体的な適応疾患名は、出願した特許が公開されるまでは競争上の理由から非開示とする戦略を採用しており、また協業モデルパイプラインは契約上で原則非開示とされているため、記載していません

*2: MDC1A=先天性筋ジストロフィータイプ1A

2. 決算状況

2020年12月期 第2四半期 業績

(百万円)

	2020年12月期 第2四半期実績	2020年12月期 年間業績予想	2019年12月期 年間業績
事業収益	337	1,100以上	644
事業費用	298	750以上	487
研究開発費	204	550以上	303
販管費	94	200以上	183
営業利益	38	350以上	157
経常利益	29	300以上	146
当期純利益	26	250以上	140

事業収益

- ・コロナ渦においてほぼ計画通りに収益を獲得
- ・ライセンスのマイルストーン1本（MDL-202）、新規共同研究開発契約1本（MDL-206）、共同研究開発のマイルストーン2本 実現

事業費用

- ・研究開発費及び販管費ともに、計画通りに推移
- ・事業の進捗に伴い研究開発費及び販管費は前期比増

2020年12月期 第2四半期末 財務状況

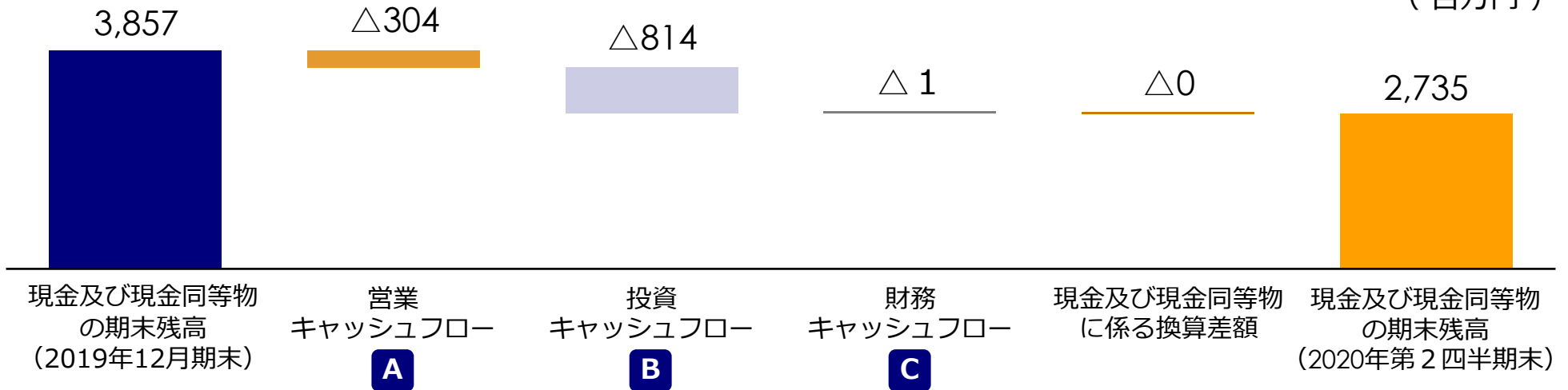
(百万円)

	2019年12月期末 (A)	2020年12月期 第2四半期末 (B)	差異 (B) - (A)
流動資産	3,874	3,104	△770
現金及び預金	3,857	2,735	△1,122
固定資産	63	856	793
特許実施権	—	798	798
資産合計	3,938	3,961	23
流動負債	91	84	△7
固定負債	4	7	3
負債合計	95	92	△3
純資産合計	3,842	3,868	26
負債純資産合計	3,938	3,961	23
自己資本比率	97.6%	97.7%	

- 安定した財務基盤、高い自己資本比率
- エディタス社よりCRISPR/Cas9特許の実施権を獲得

2020年12月期 第2四半期末 キャッシュ・フロー状況

(百万円)

**A** 営業キャッシュフロー

- 税金等調整前四半期純利益 (+29)
- 売上債権の増加額 (△338)

B 投資キャッシュフロー

- 無形固定資産の取得による支出 (△814)

C 財務キャッシュフロー

- 上場関連費用の支出 (△1)

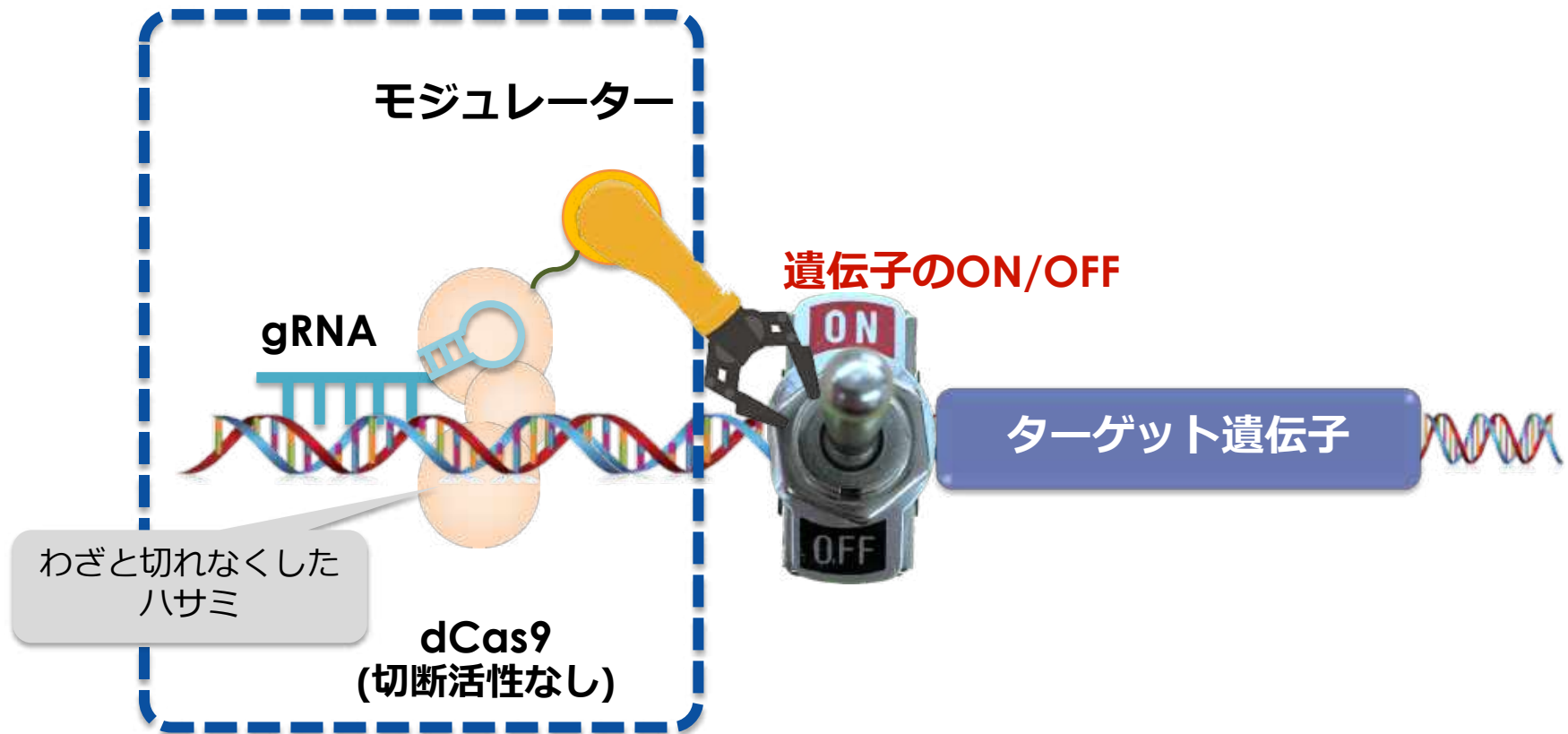
3. 今期のトピック

「切らない」 CRISPR技術= CRISPR-GNDM®

遺伝子のスイッチを制御して治療を行う

CRISPR-GNDM (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



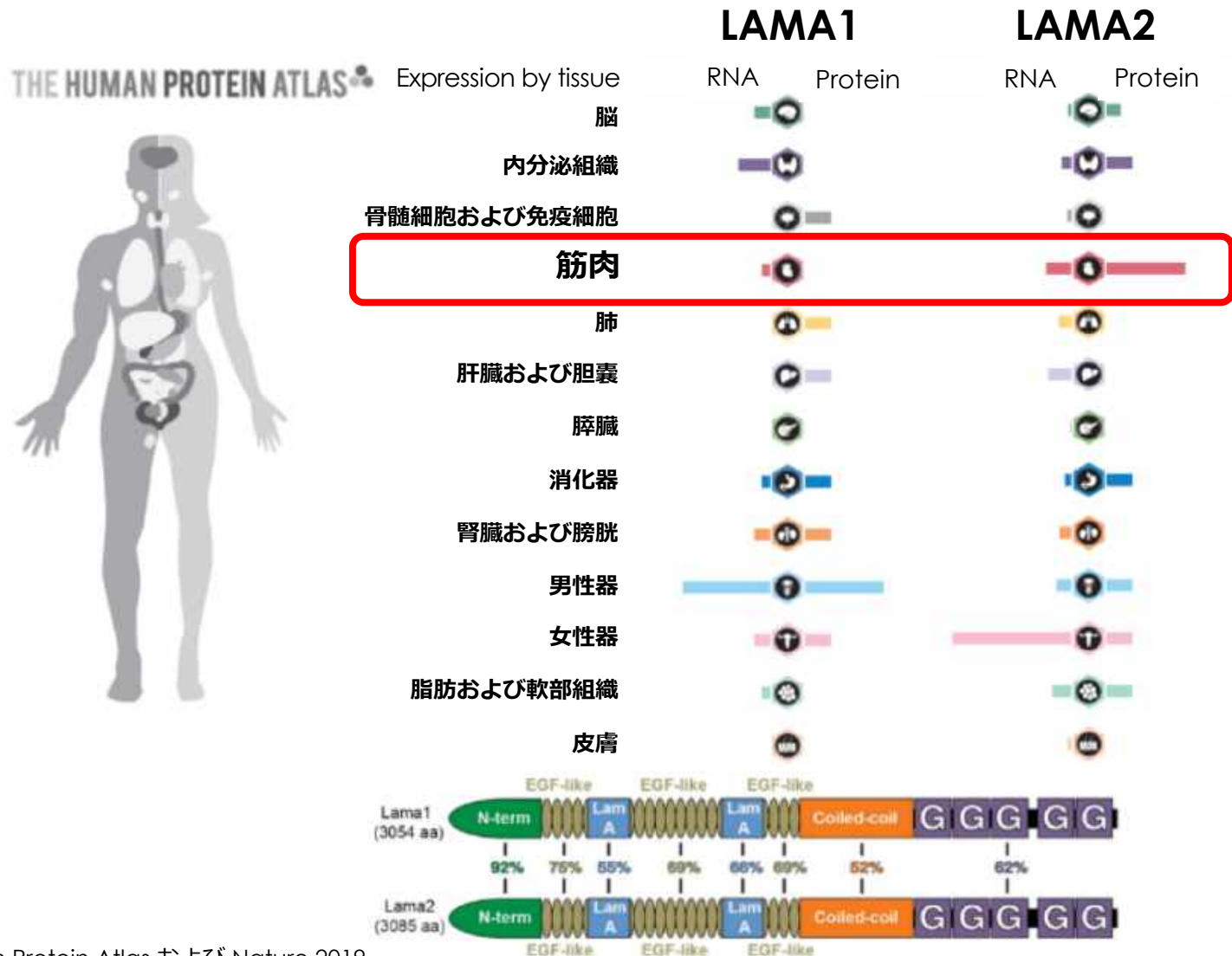
MDC1A(先天性筋ジストロフィー1A型)

LAMA2 遺伝子の変異によって生じる重篤な筋ジストロフィーの一種

- 発症頻度: **1 / 30,000***
- 遺伝形式: **常染色体劣性**
- 発症時期: 誕生時あるいは**生後数ヶ月以内**に明らか
- 臨床症状:
 - 重篤な筋力低下
 - 筋緊張低下症
 - 弱い自発的運動
 - 関節変形
 - 心不全、硬直
- 平均余命
 - 重篤な臨床的問題により**思春期を越えられない**
- 遺伝的原因: **LAMA2** 遺伝子の変異

LAMA2には姉妹遺伝子のLAMA1が存在する

LAMA2遺伝子の異常は構造も機能も似ているLAMA1の発現によって補完できる

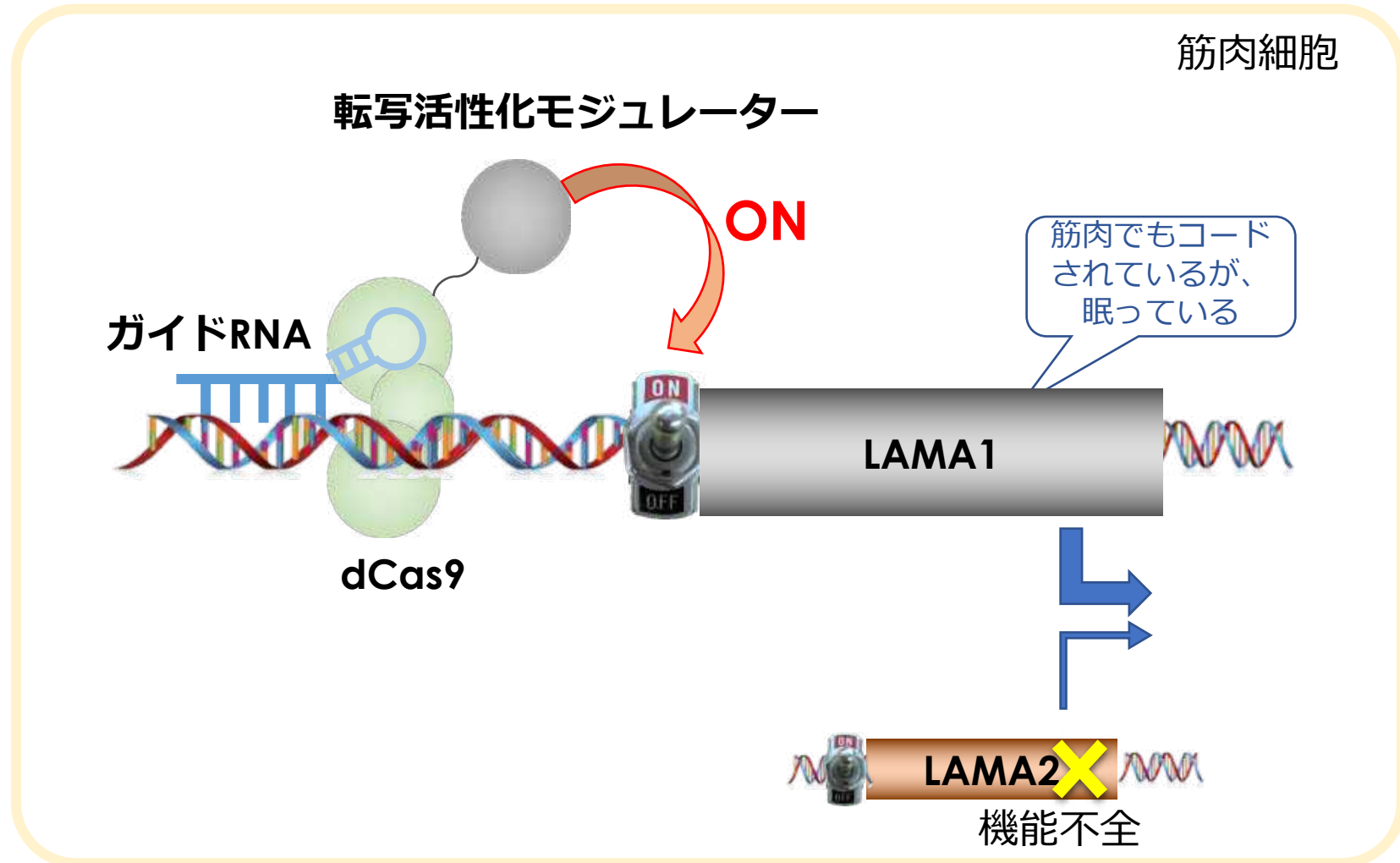


出所: Human Protein Atlas および Nature 2019

ではどうやってGNDMでMDC1Aを直すか

筋肉細胞で眠っているLAMA1遺伝子のスイッチをONにする

CRISPR-GNDM-a targeting LAMA1

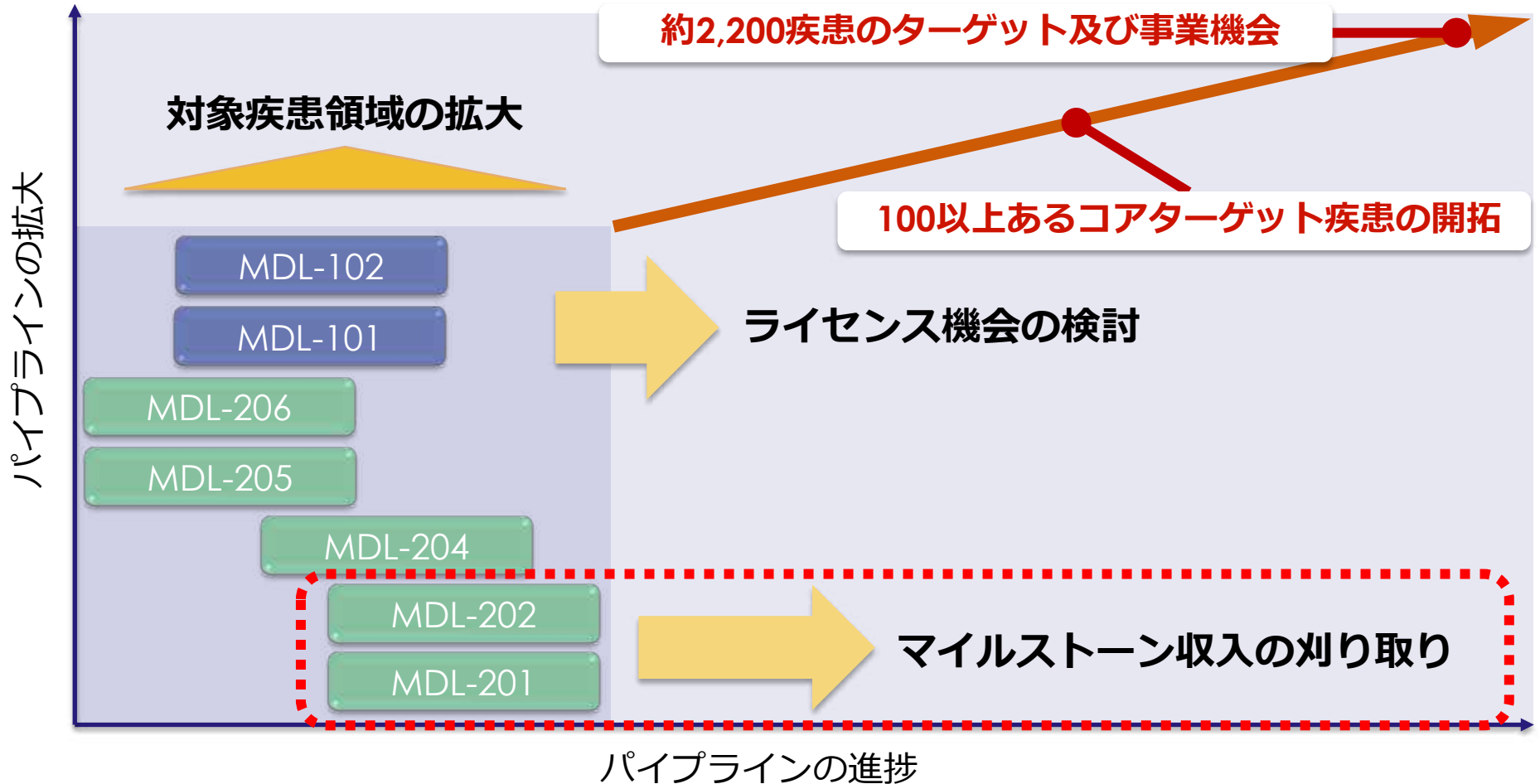


4. 成長戦略

成長戦略

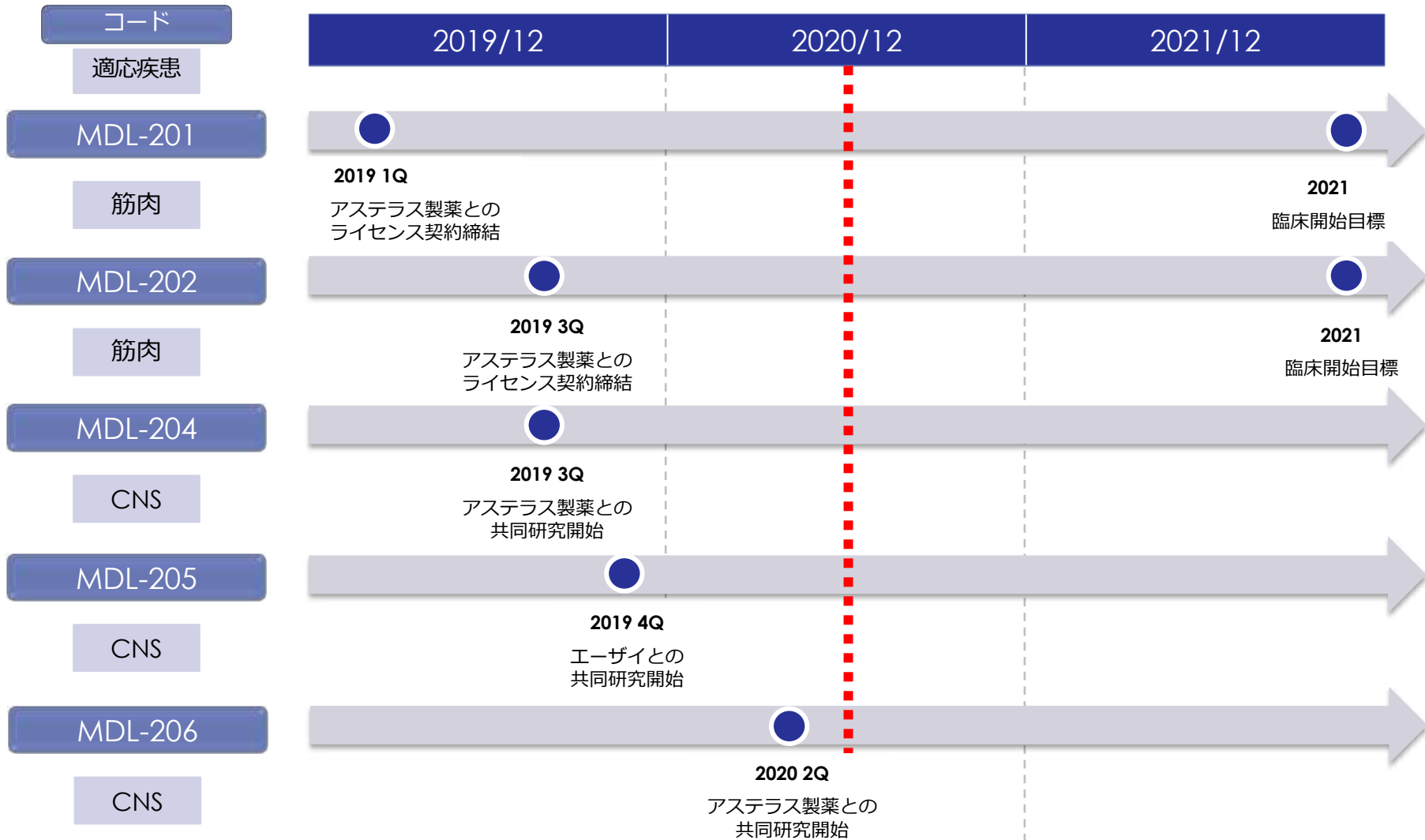
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

当社パイプラインの今後の展開



協業モデルパイプライン

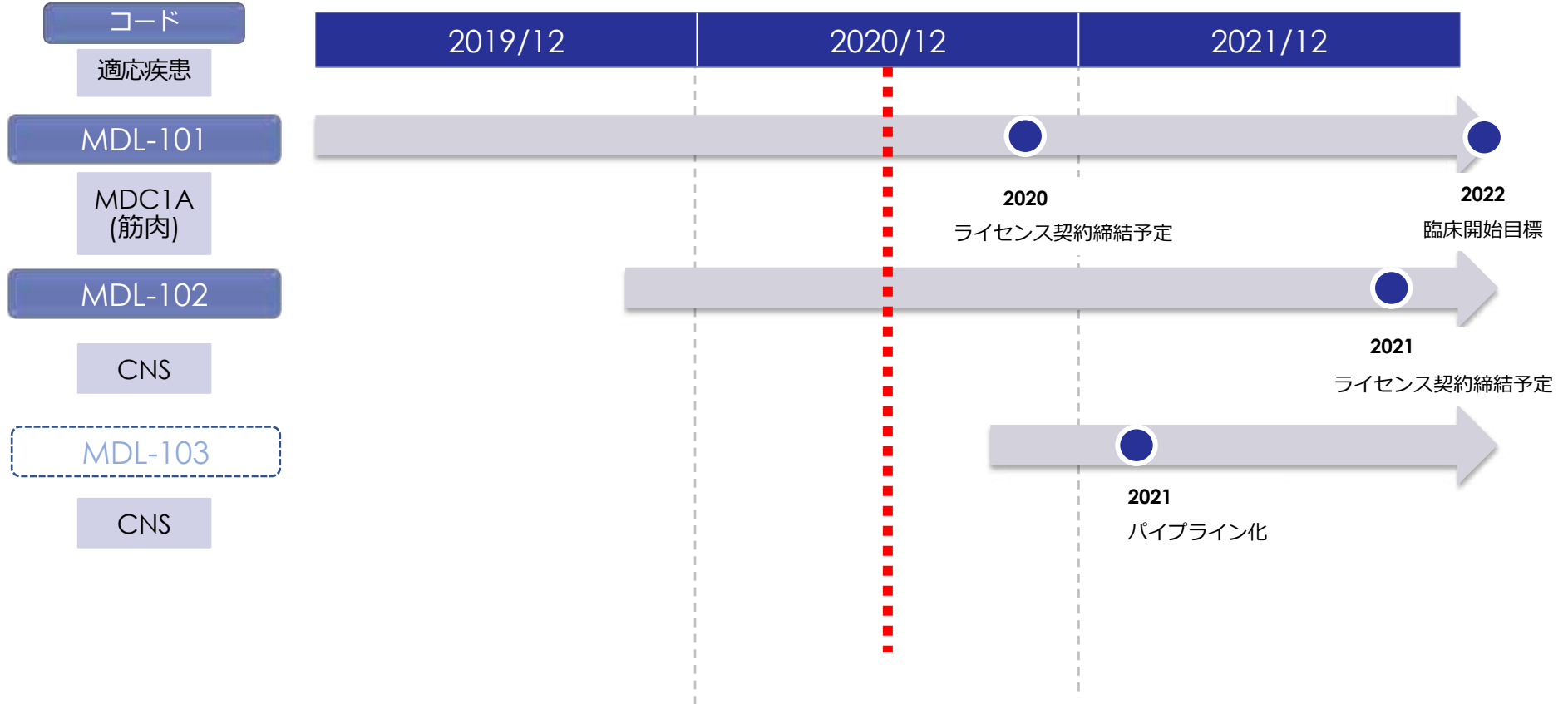
直近の達成イベントと予定されるマイルストーンイベント*



*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります

自社モデルパイプライン

予定されるマイルストーンイベント*



*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります

GNDMプラットフォームの事業上の特性

- 数百あるポテンシャル疾患の広がり
 - 事実上上限のない成長機会
- 経験と実績から工数と成功確率が予見できる研究プロセス
 - 千三つからの脱却
- ノウハウが他の疾患に水平展開可能
 - スケールする開発

- ・ **参照資料**

当社の強み・特長

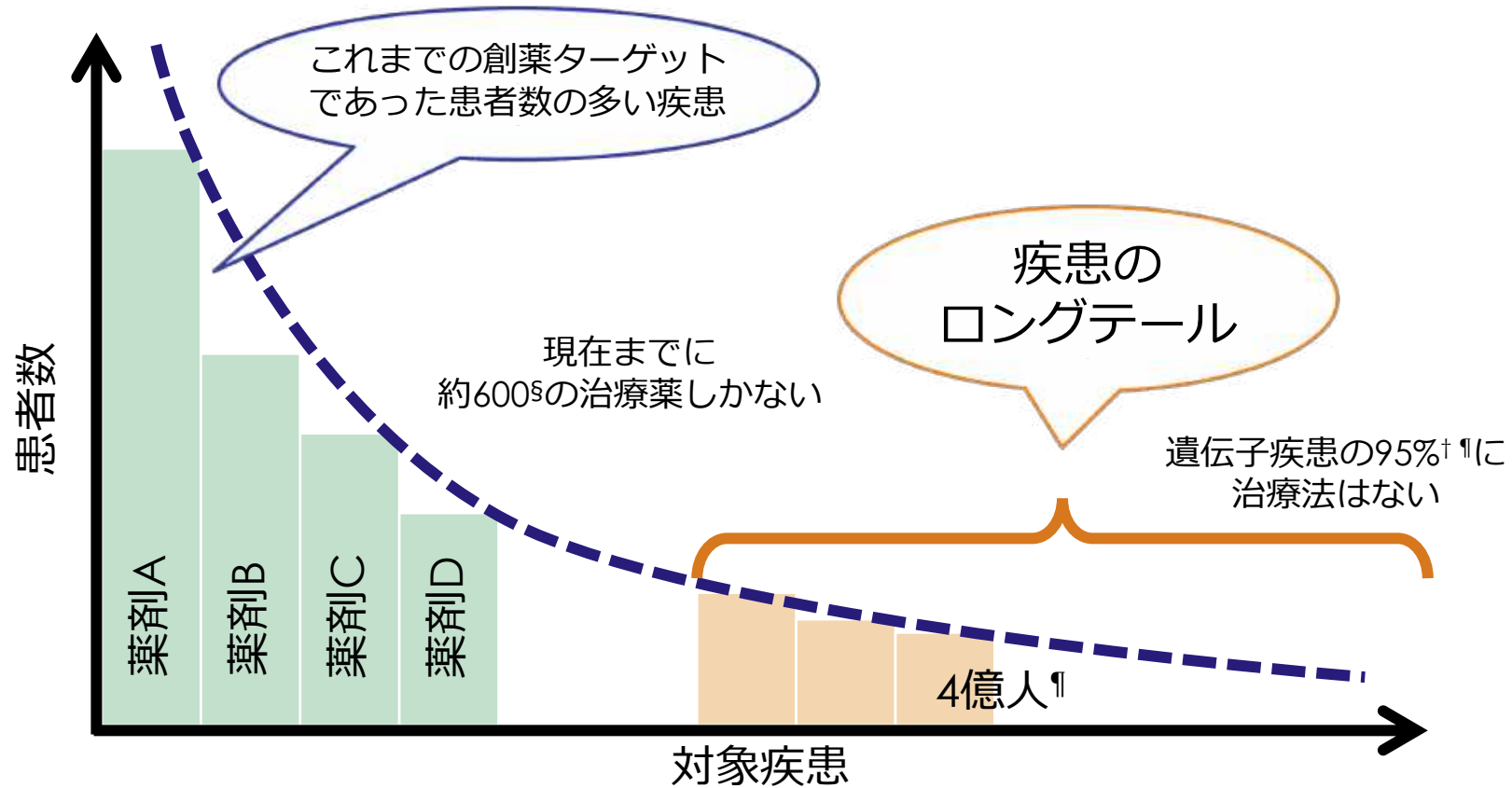
ビジネスモデル

Appendix

当社の強み・特長

疾患のロングテール=希少疾患を攻めるにはパラダイムシフトが必要

10,000*と言われるヒトの疾患の中で、約7,000#が希少疾患で、その80%†が遺伝性疾患とオーバラップする



水平展開可能なローコストな開発アプローチが必要

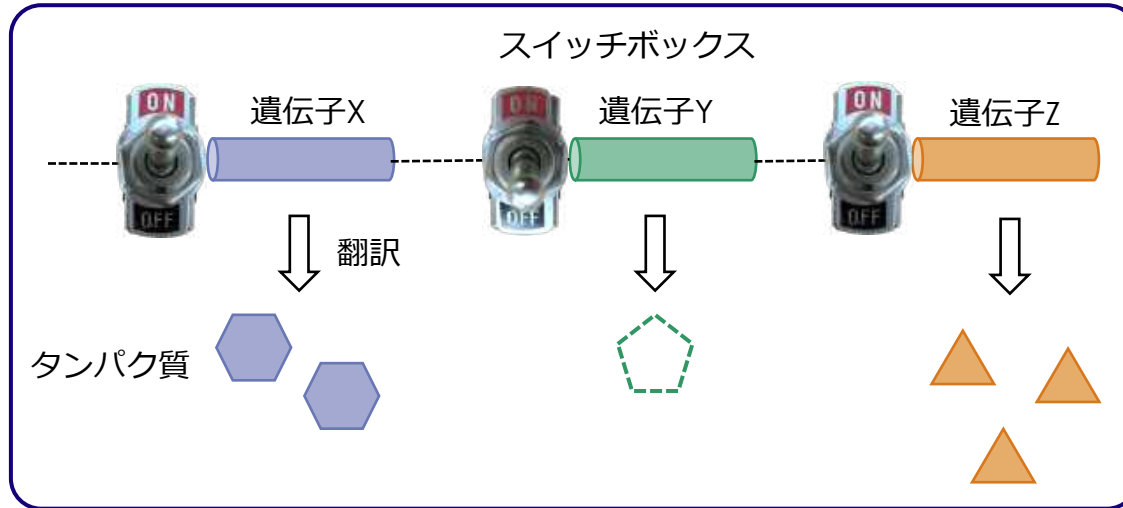
出所: *21st Century Cure Act, #NIH GARD †innovation.org ¶GlobalGenes.org

§Active therapeutics of 491 NME, 106 BLA, 17 cellular and gene therapy products @FDA as of 2019.7.22 Source from KEGG

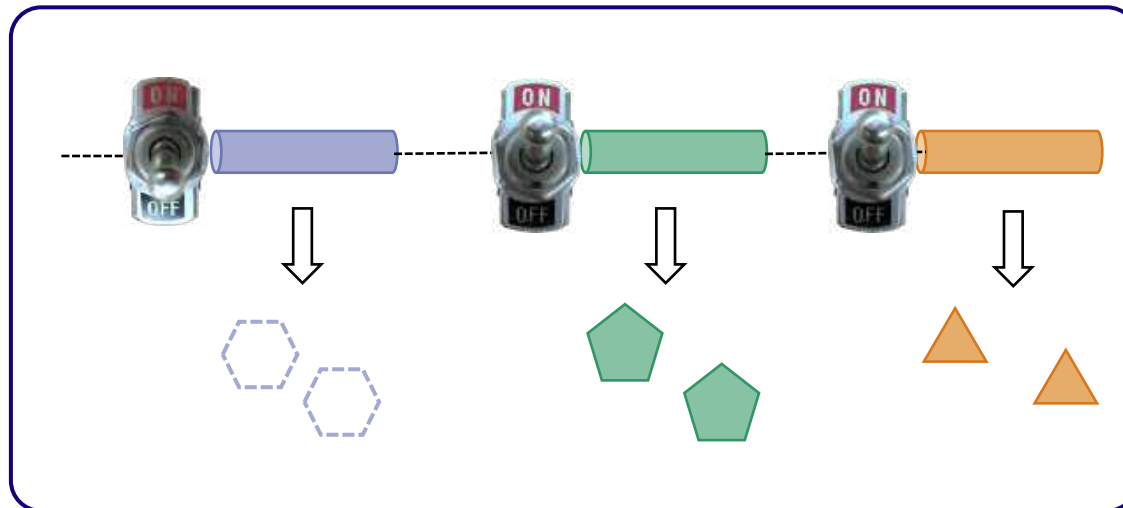
遺伝子はスイッチで制御されている

2万個の遺伝子にはそれぞれスイッチがあり、細胞の種類や時間によってON/OFFを制御

細胞A



細胞B

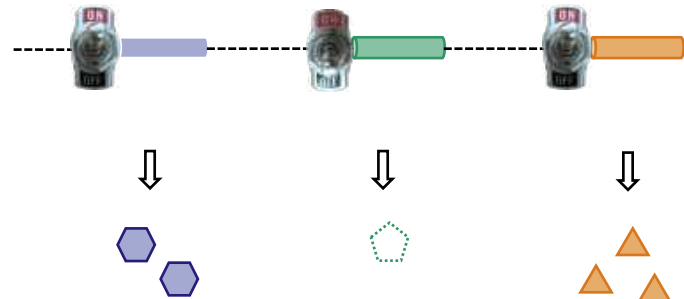


- 我々の体は約**37兆個**の細胞でできている
- およそ**200タイプ**ある細胞は見た目も機能も違うが、いずれも同じDNAの配列を持っている
- この違いは**30億のDNA**によってコードされる**2万個の遺伝子**のうち、どれがONになり、どれがOFFになるかが細胞毎に厳密に制御されているからである

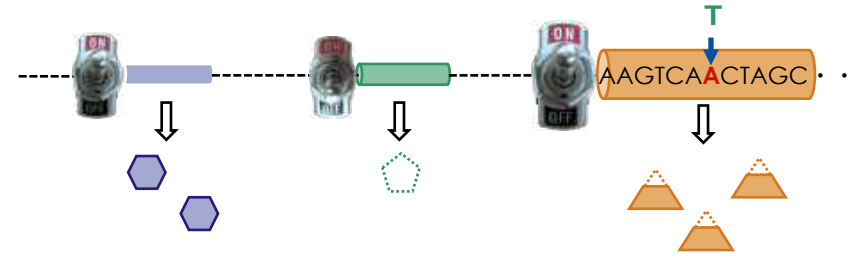
遺伝性疾患の類型

コードの異常とスイッチの異常で病気は発生する

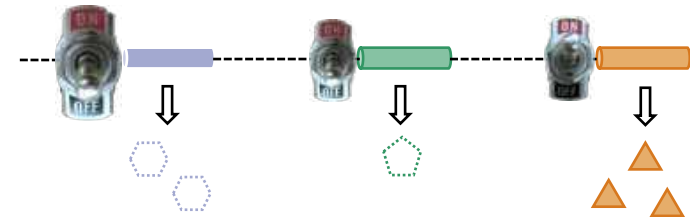
本来あるべき状態



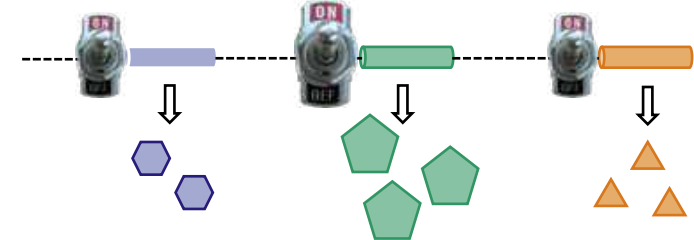
コード部分の間違いで異常型のタンパクができる



ONになるべき時にOFFになっていて、必要なタンパクが十分量作られていない



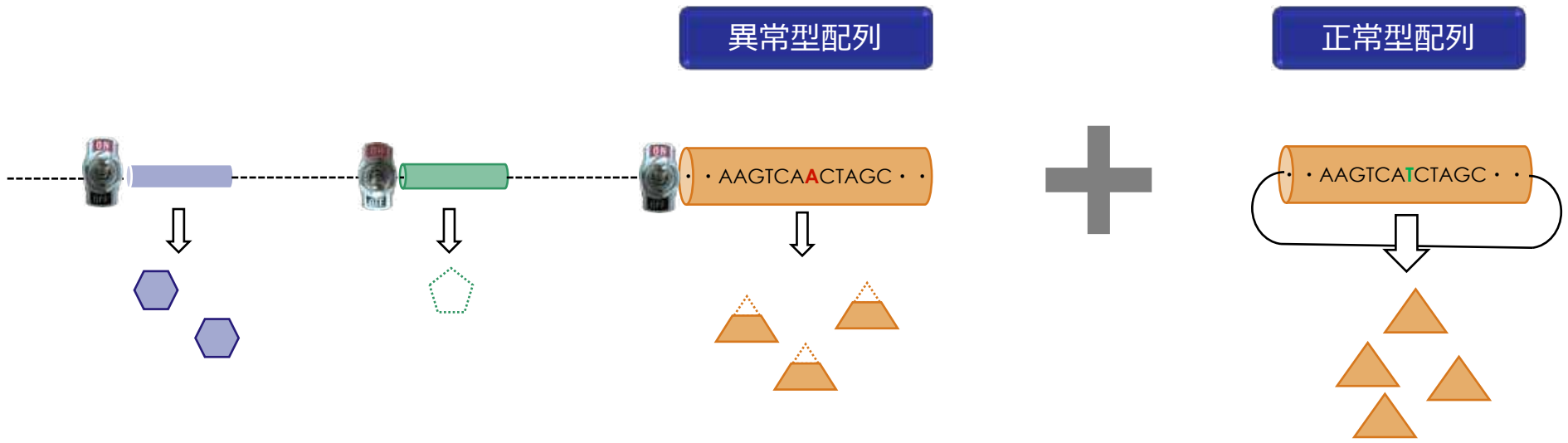
OFFになるべき時にONになっていて、不要なタンパクが過剰につくられている



必要なタンパクが必要な場所・時に必要な量作られるようにスイッチが厳密に制御されている

一般の遺伝子治療では

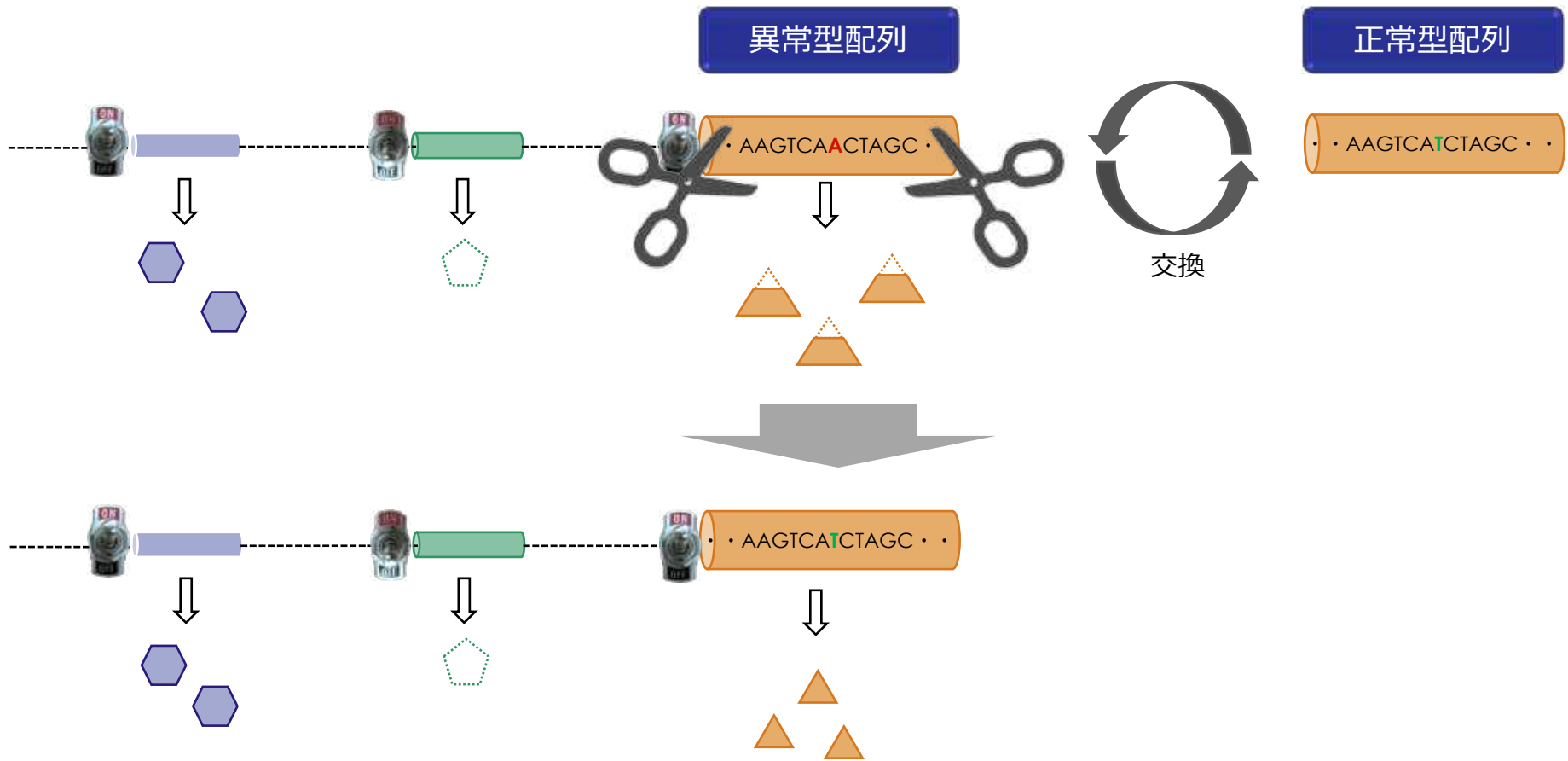
異常型配列を持ったDNAに対して、正常型配列を持ったDNAを追加する



間違ったものに上書きする方法

ゲノム編集とは

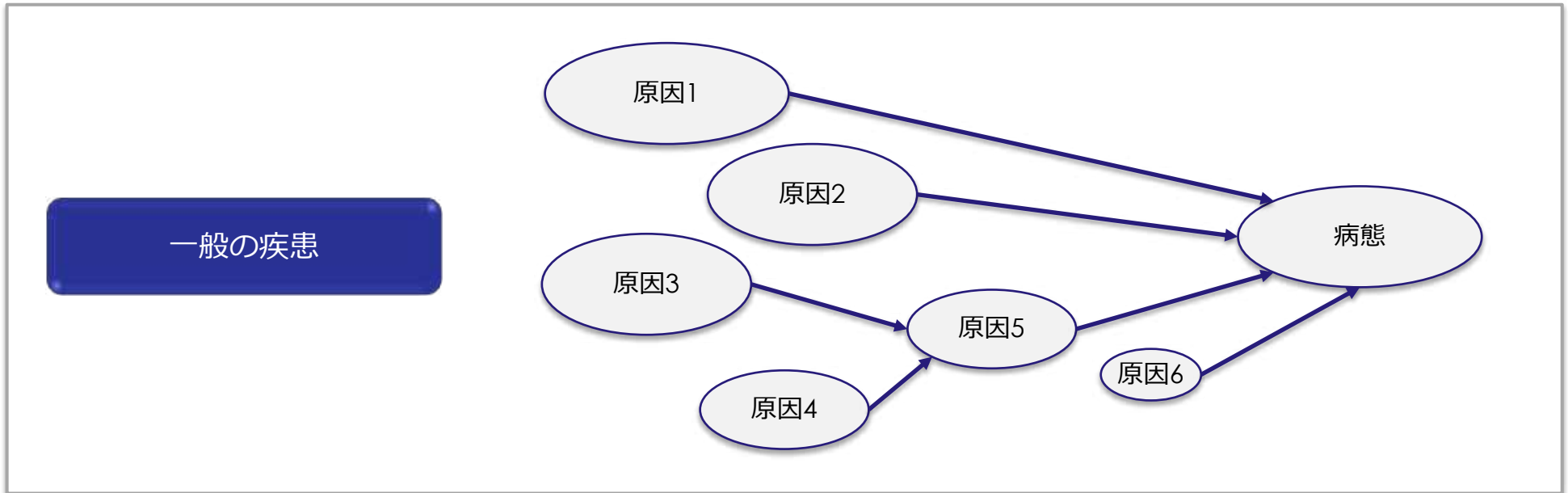
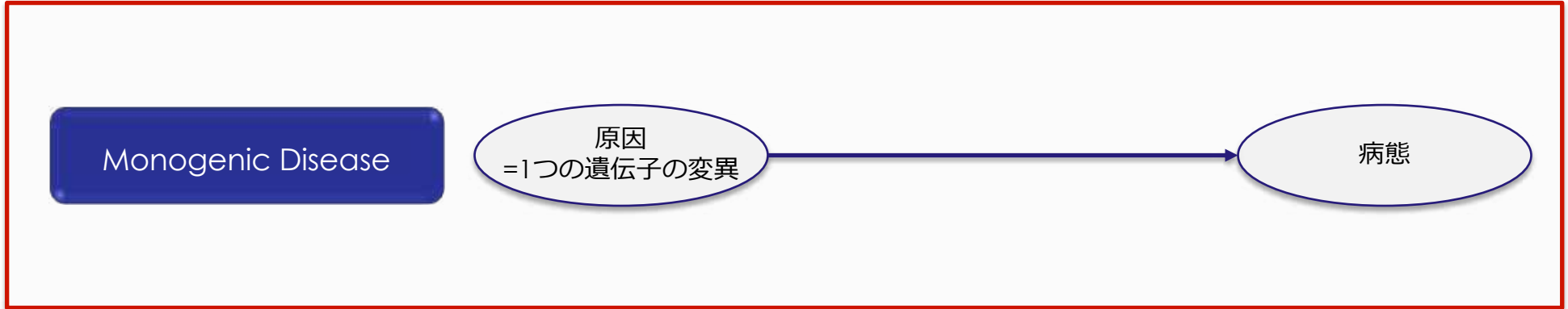
異常型配列を持ったDNAを切り出し、正常型配列と置き換えることで本来あるべき配列に戻す治療



しかしDNAを切断することにはガン化などのリスクを伴う

Monogenic Diseases(単因子遺伝性疾患)とは？

なぜMonogenic Disease治療薬の成功の蓋然性が高いのか



単因子遺伝性疾患には大きな事業機会

承認および開発途上にある治療薬はごく一部

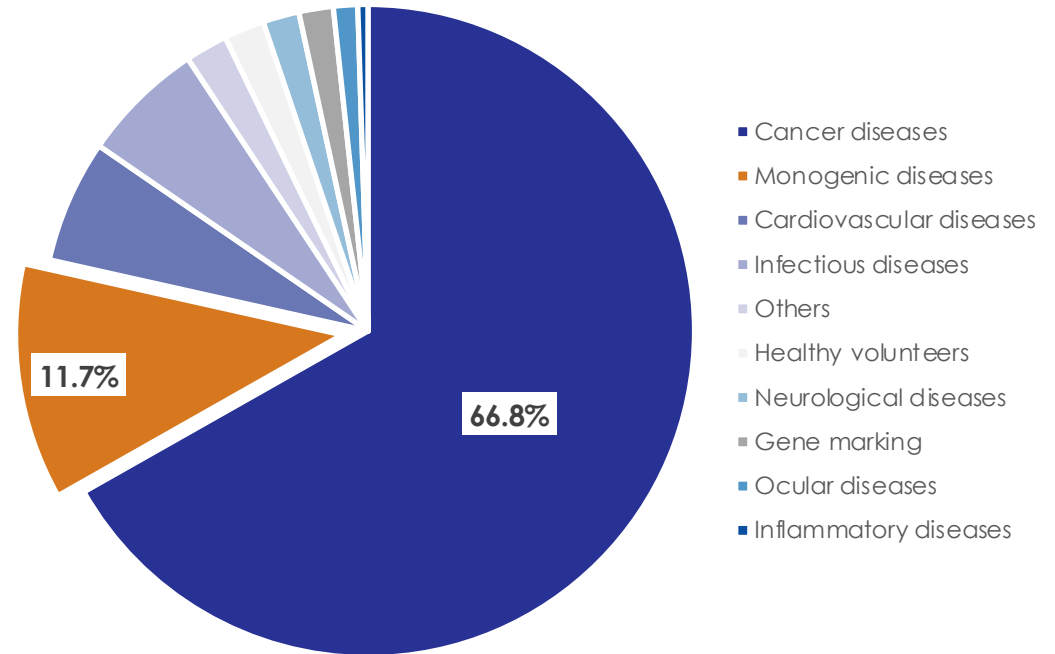
単因子遺伝性疾患

遺伝子治療開発薬の内訳
(1989~グローバル)

7,000 希少疾患

3,500 単因子遺伝性疾患

2,200 診断可能な
単因子遺伝性疾患

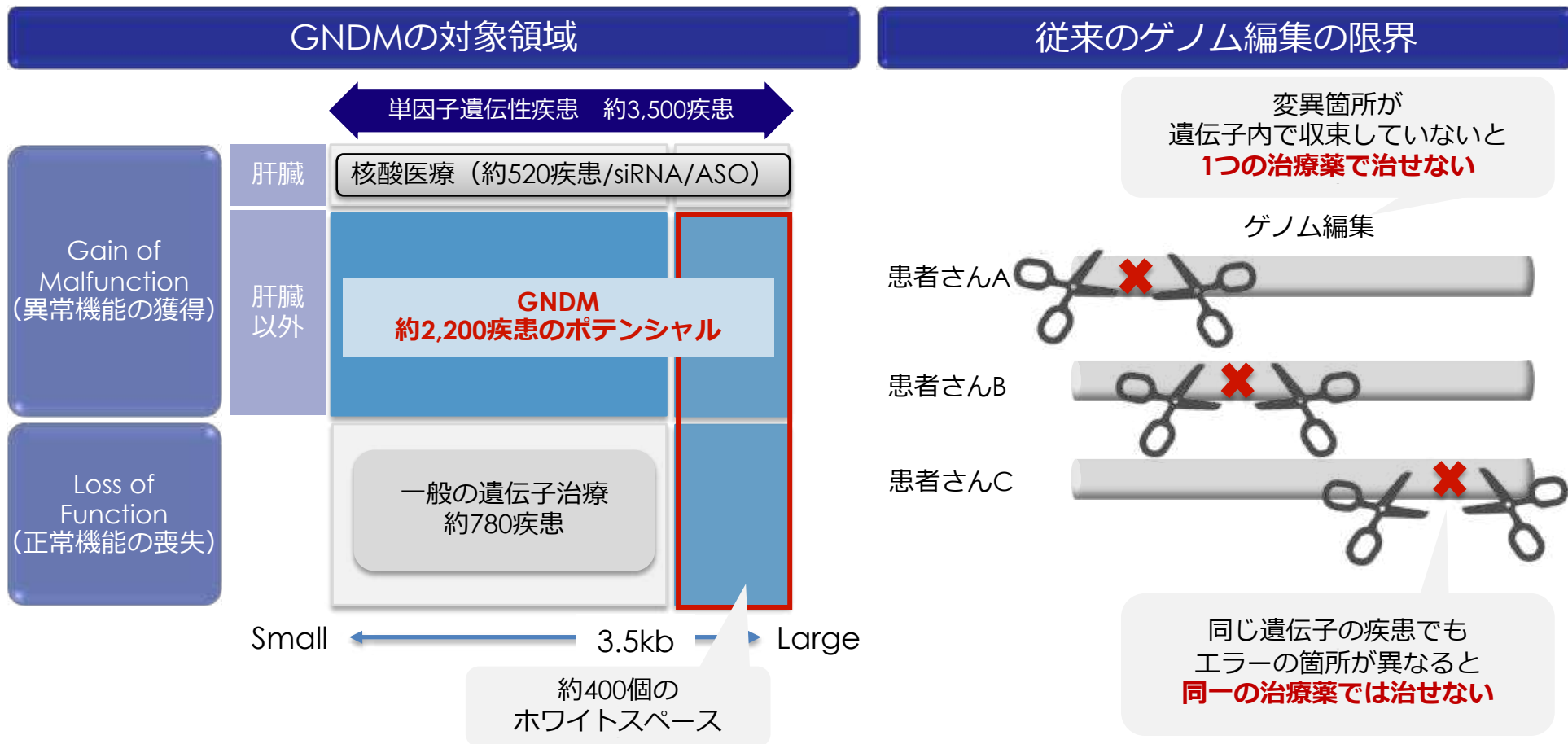


出所: Discovery Medicineを基にModalis Tx作成

出所: The Journal of Gene Medicine (2019)を基にModalis Tx作成

GNDMの対象となる領域

通常のGTx、従来のゲノム編集では治せない遺伝性疾患をメインにパイプラインを創出



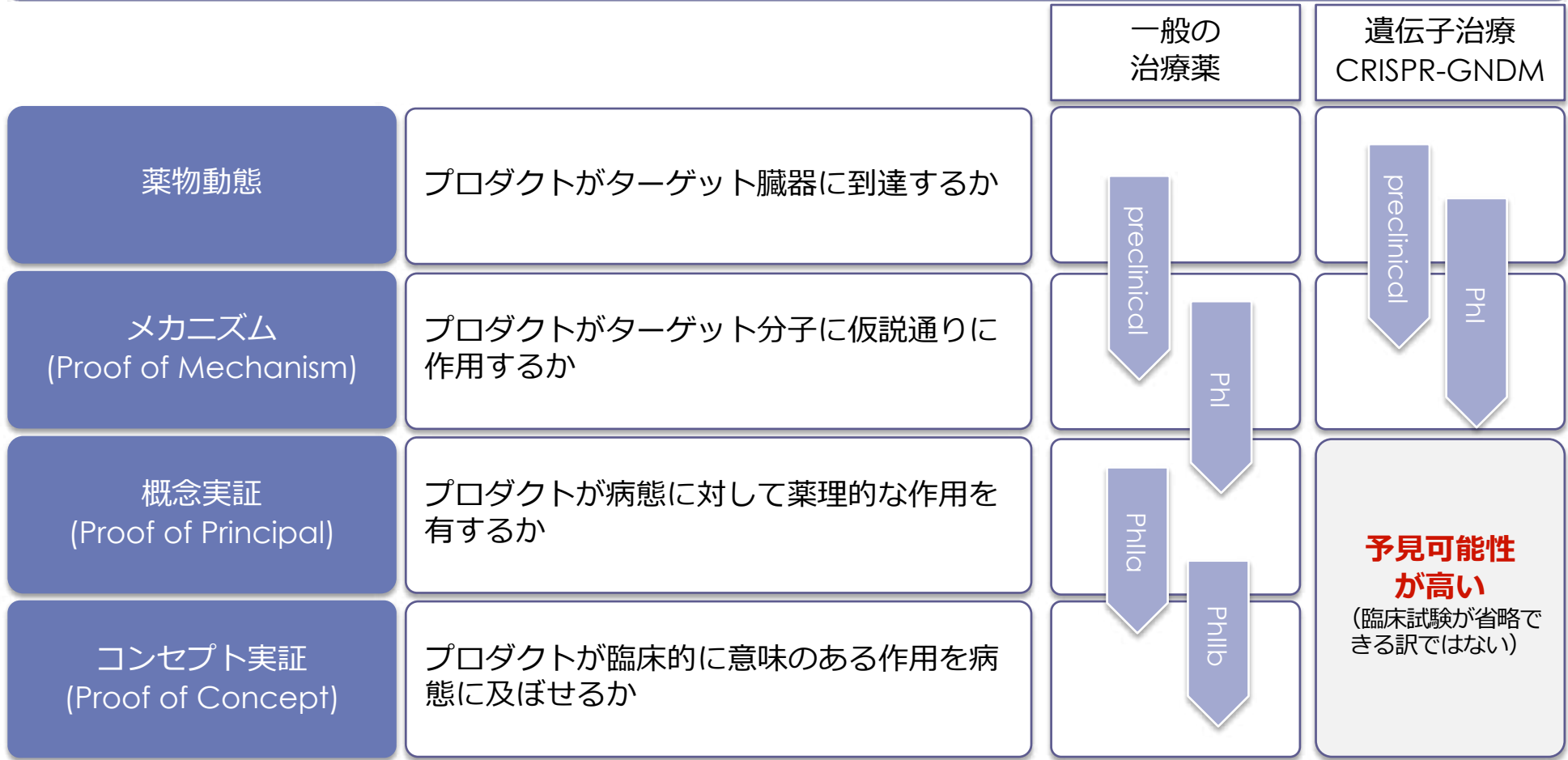
GNDMは**他社とは一線を画し**、遺伝子のスイッチをコントロールする技術のため、従来の治療法では治せなかった**ホワイトスペースの開拓**を可能とする

出所: 単因子遺伝性疾患数はDiscovery Medicine、その他疾患数はModalis Tx調べ

医薬品開発の主要なハードル

GTxではPoPとPoCは開発の早期から予見可能性が高い

低分子およびバイオロジックスの開発ハードル

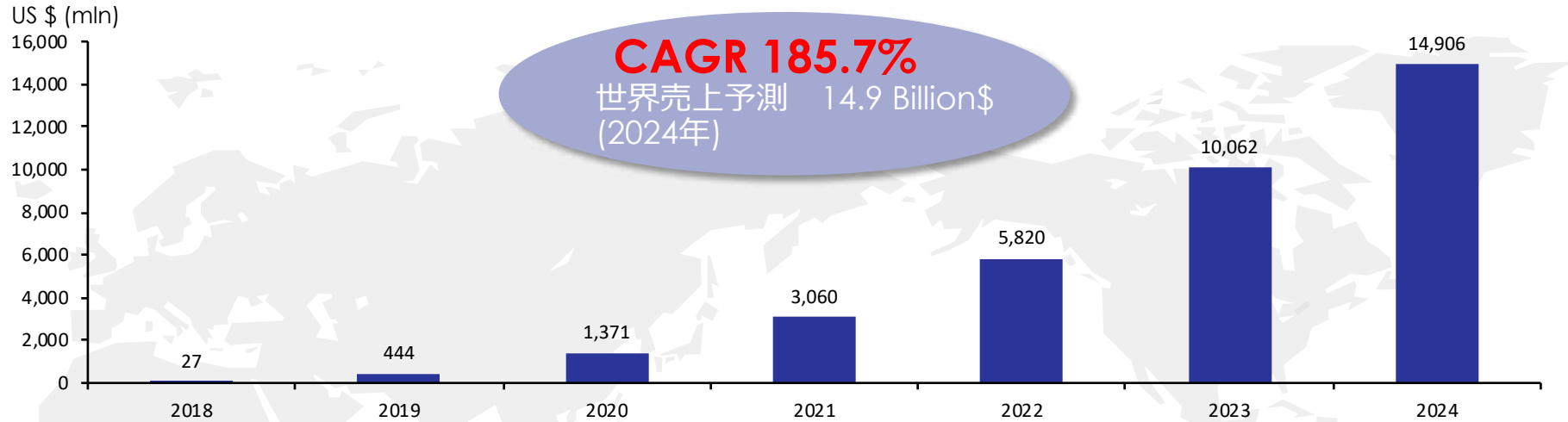


出所: Nature Biotechnology volume 30, p596-599 (2012)を基にModalis Tx作成

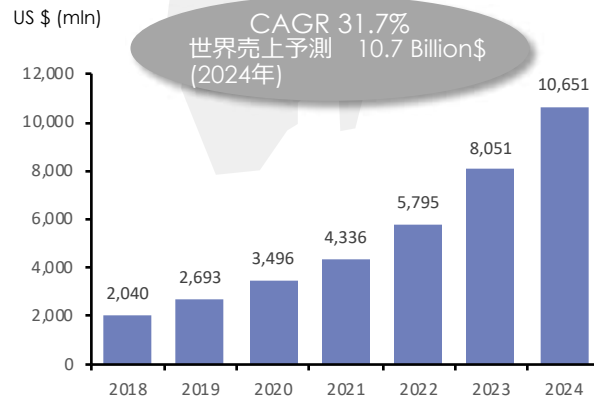
GTxと他モダリティの売上成長比較

GTxは他のモダリティを凌駕するスピードで成長すると予測されている

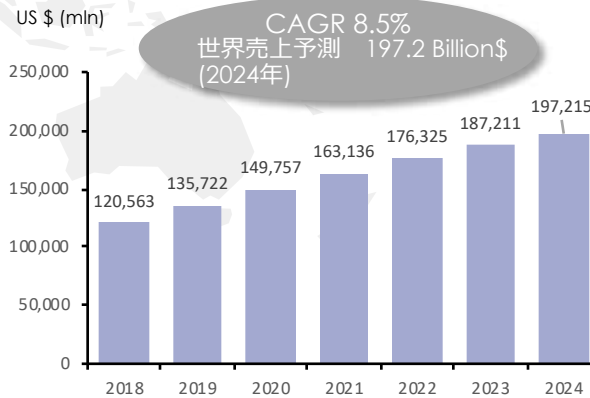
遺伝子治療 (Gene Therapy) 世界売上成長予測



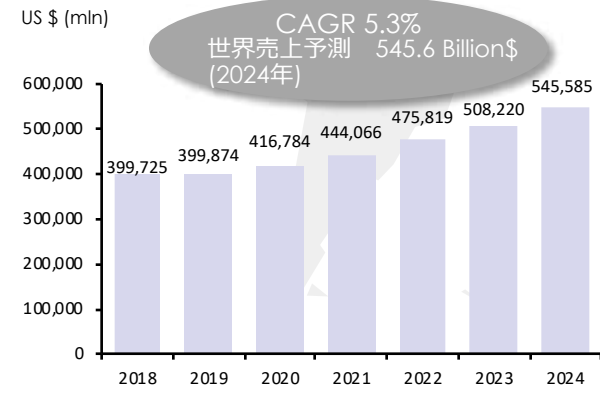
核酸医薬 (DNA&RNA therapeutics)



抗体医薬 (Monoclonal antibody)



低分子医薬 (Small molecule chemistry)



出所: Evaluate Ltd (2019年8月時点データ) 注: CAGRは2018年~2024年の年平均成長率。予測値は2019~2024年度

GTx企業のM&A事例

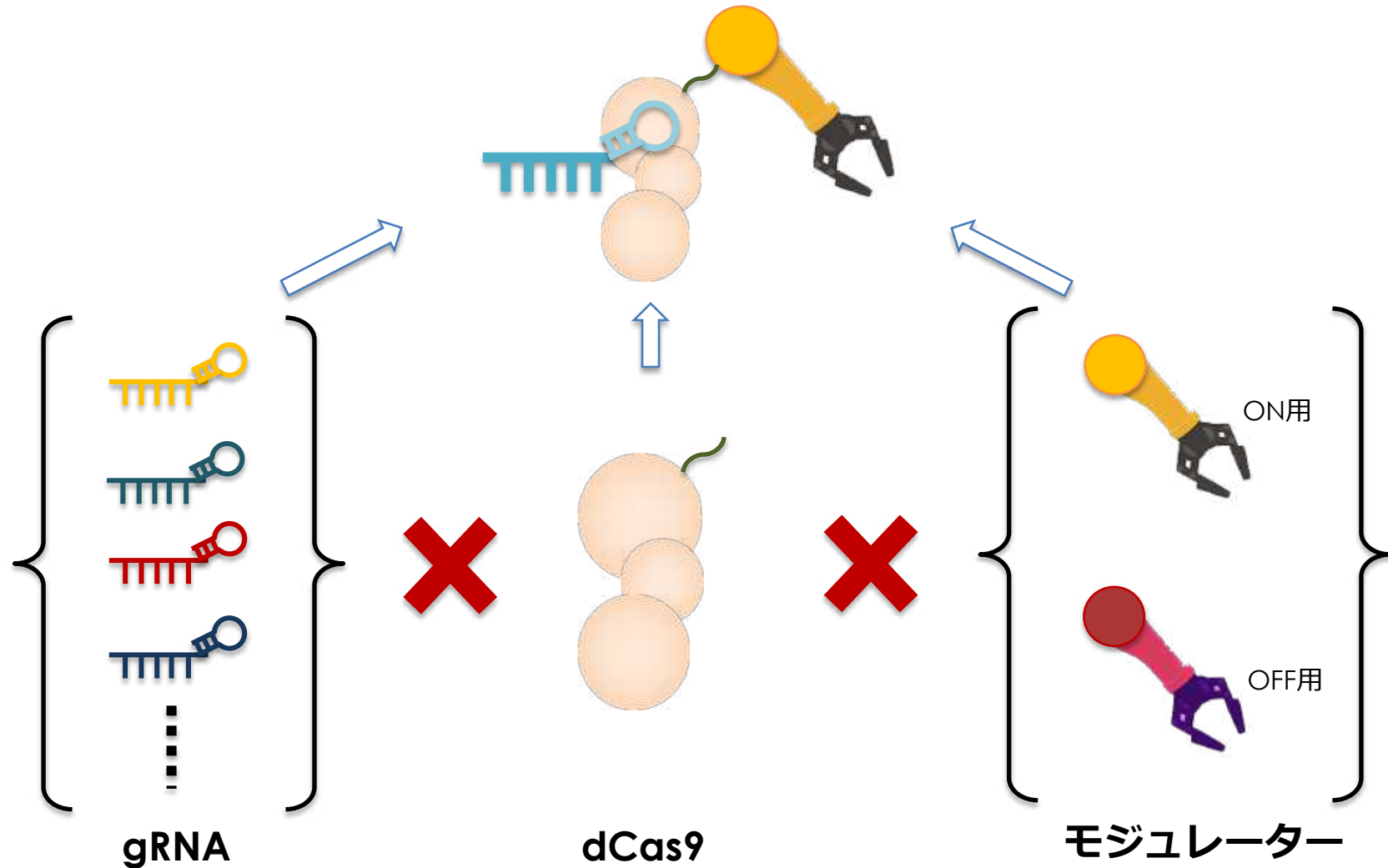
2018・2019年のM&Aディールにおける買収/投資総額は数億～数十億米ドル規模で成立

企業名	クローズ時期	買収先/投資	買収/投資総額	備考（遺伝子治療における主要開発品）
アステラス製薬	2019/12	AUDENTES Tx	約3.0 billion\$	AT132: 先天性X連鎖筋管ミオパチー(XLMTM) AT845: ボンベ病 AT702, AT751, AT753: デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)
大日本住友製薬	2019/10	ROIVANT	約3.0 billion\$ (投資)	SPIRO-2101: 嚢胞性線維症 SPIRO-2102: 嚢胞性線維症
VERTEX	2019/6	Exonics Tx	約1.0 billion\$	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD) 筋強直性ジストロフィー1型(DM1)
SAREPTA Tx	2019/3	Myonexus Tx	約165 million\$	MYO-101: 肢帯型筋ジストロフィー2E型(LGMD 2E) MYO-102: 肢帯型筋ジストロフィー2D型(LGMD 2D)
Biogen	2019/3	Nightstar Tx	約800 million\$	NSR-REP1: 全脈絡膜萎縮症（コロイデレミア） NSR-RPGR: X連鎖性網膜色素変性症(XLRP) NSR-ABCA4: スタッガード病
Roche	2019/2	Spark Tx	約4.3 billion\$	SPK-9001: 血友病B SPK-8011, SPK-8016: 血友病A SPK-7001: 全脈絡膜萎縮症(コロイデレミア)
NOVARTIS	2018/5	AveXis	約8.7 billion\$	ゾルゲンスマ AVXS-101 (IT) : 脊髄性筋萎縮症Ⅱ型 (SMA Type 2) AVXS-201: レット症候群 (RTT) AVXS-301: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

出所: 各社開示情報を元にModalisTxにて作成

なぜGNDMはスケーラブルなのか

ターゲットに合わせてデザインするのはgRNAだけで、あとのパーツはアッセンブルしているだけ



CRISPRは新しいゲノム編集技術

可変部分が合成可能なRNAだけなのでスピードとスループットに優れた最新のゲノム編集技術

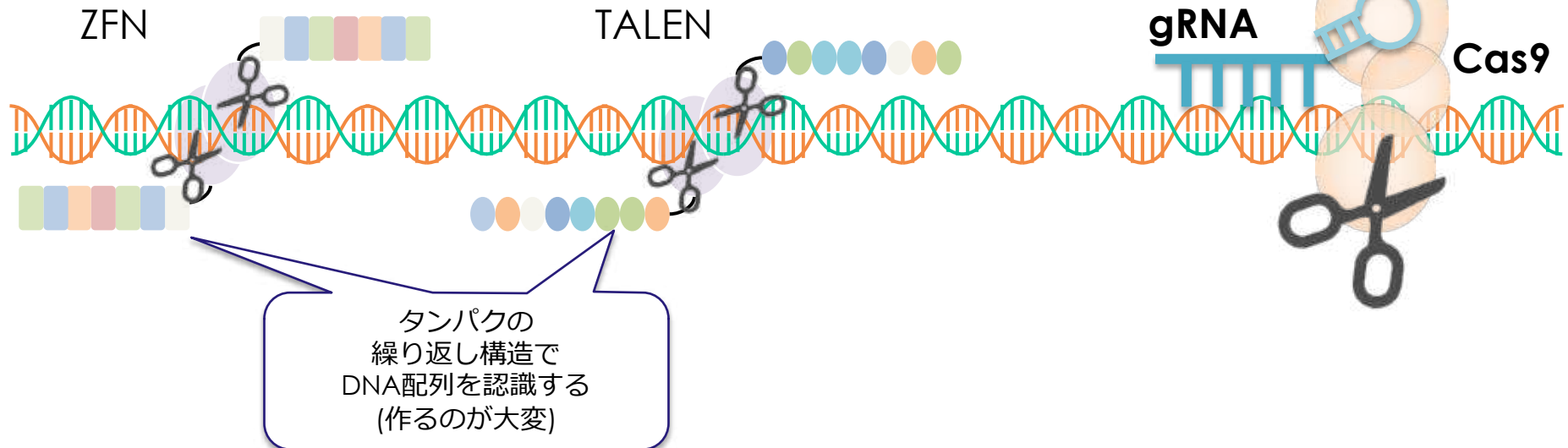
従来のゲノム編集技術

ZFN

TALEN

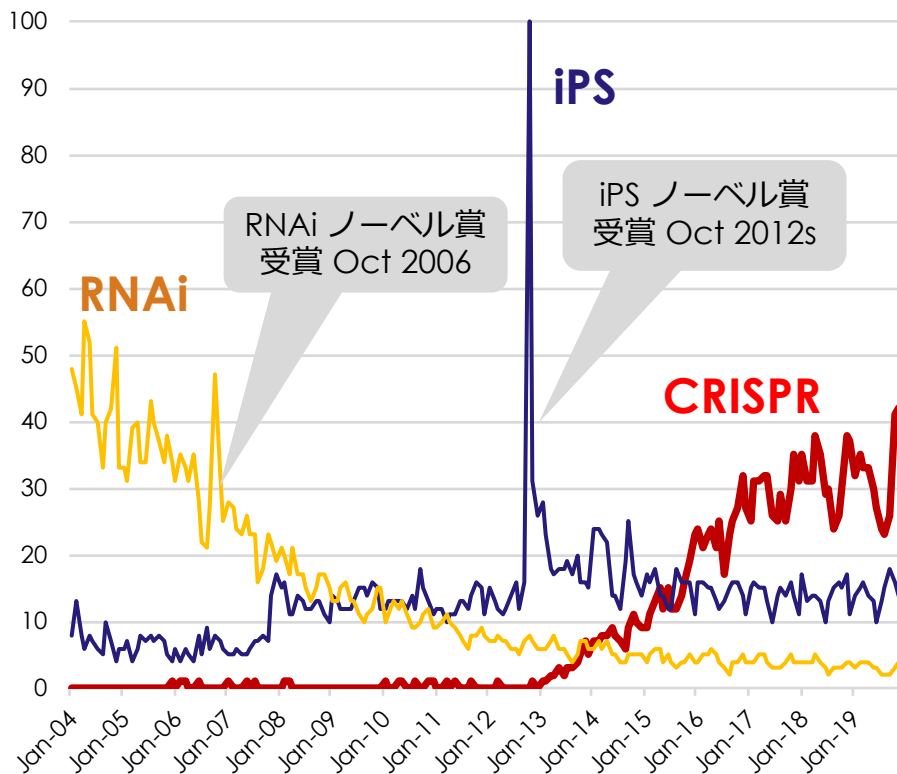
CRISPR

相補的な配列のRNAでDNAを認識する
(作るのが簡単)

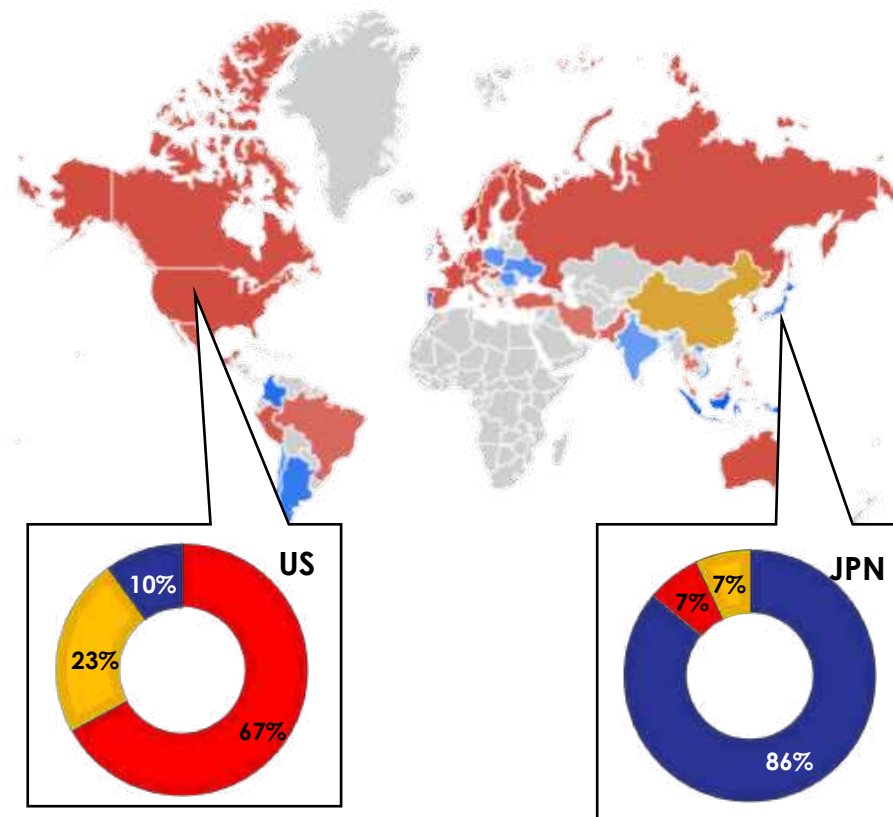


CRISPRの注目度は向上

Googleにおける検索インタレストの時系列的推移(全世界)



メジャー3技術の検索箇所の地域別分布(2005-2015)

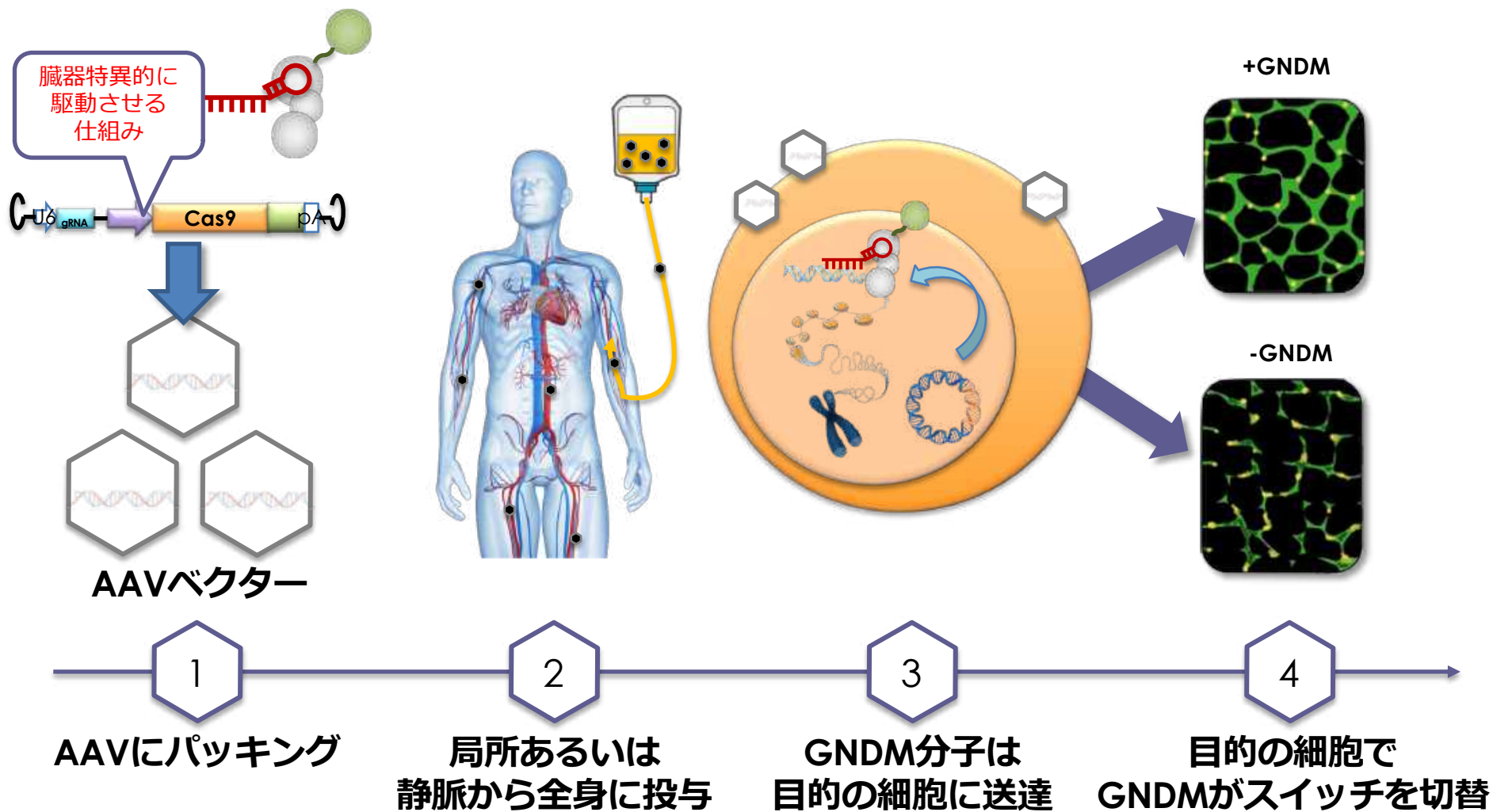


出所: Google Trendsを元にModalisTxにて作成
 注: iPSの検索インタレスト数2012年10月時点をもととした時の相対比較

■ iPS ■ CRISPR ■ RNAi

CRISPR-GNDM®の送達方法

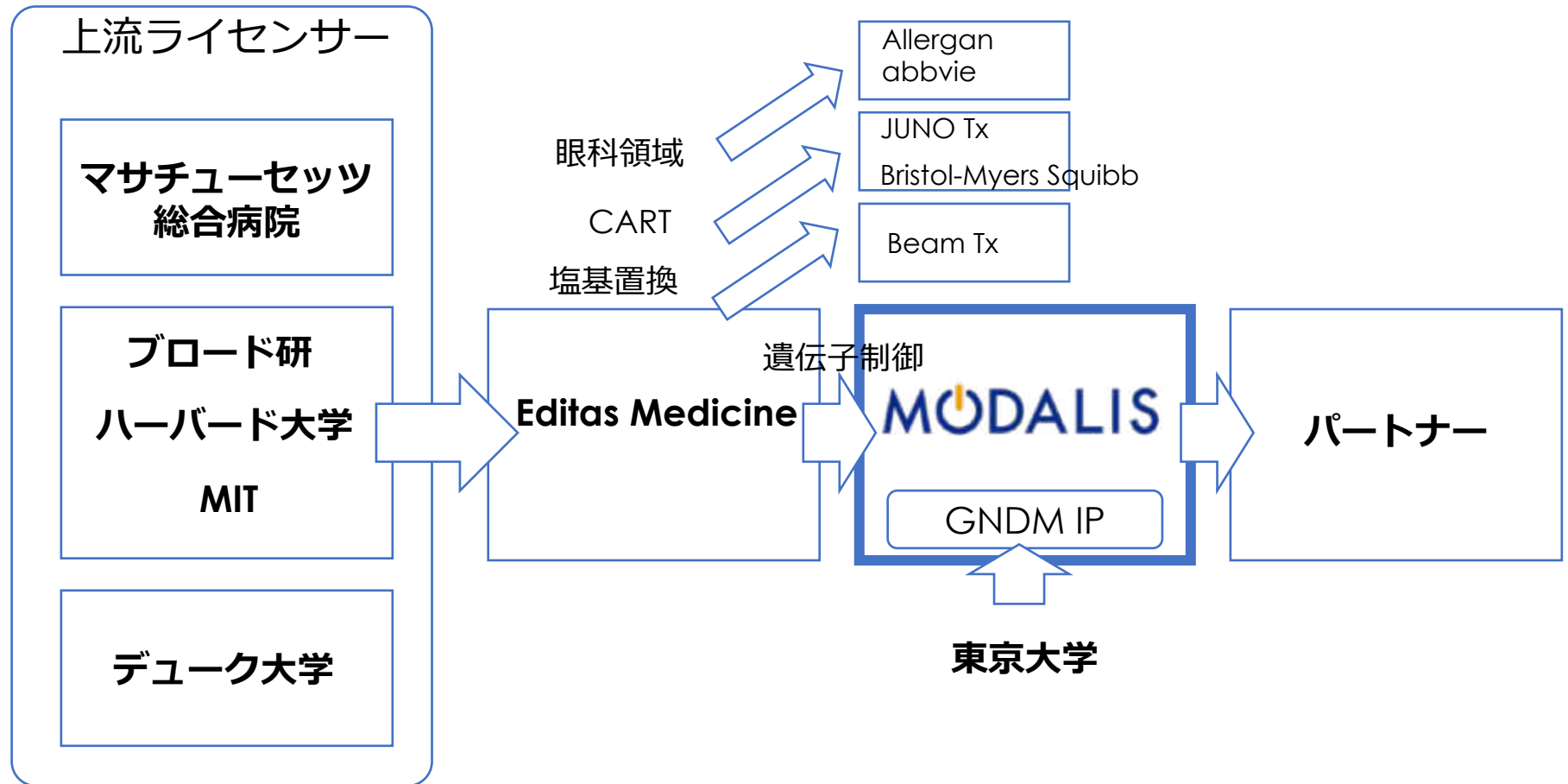
AAVベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む



知財ポジション

Broad研究所由来のCRISPR基本特許と東大由来の改変酵素特許の上に自社技術を確立

当社の知財ポジション

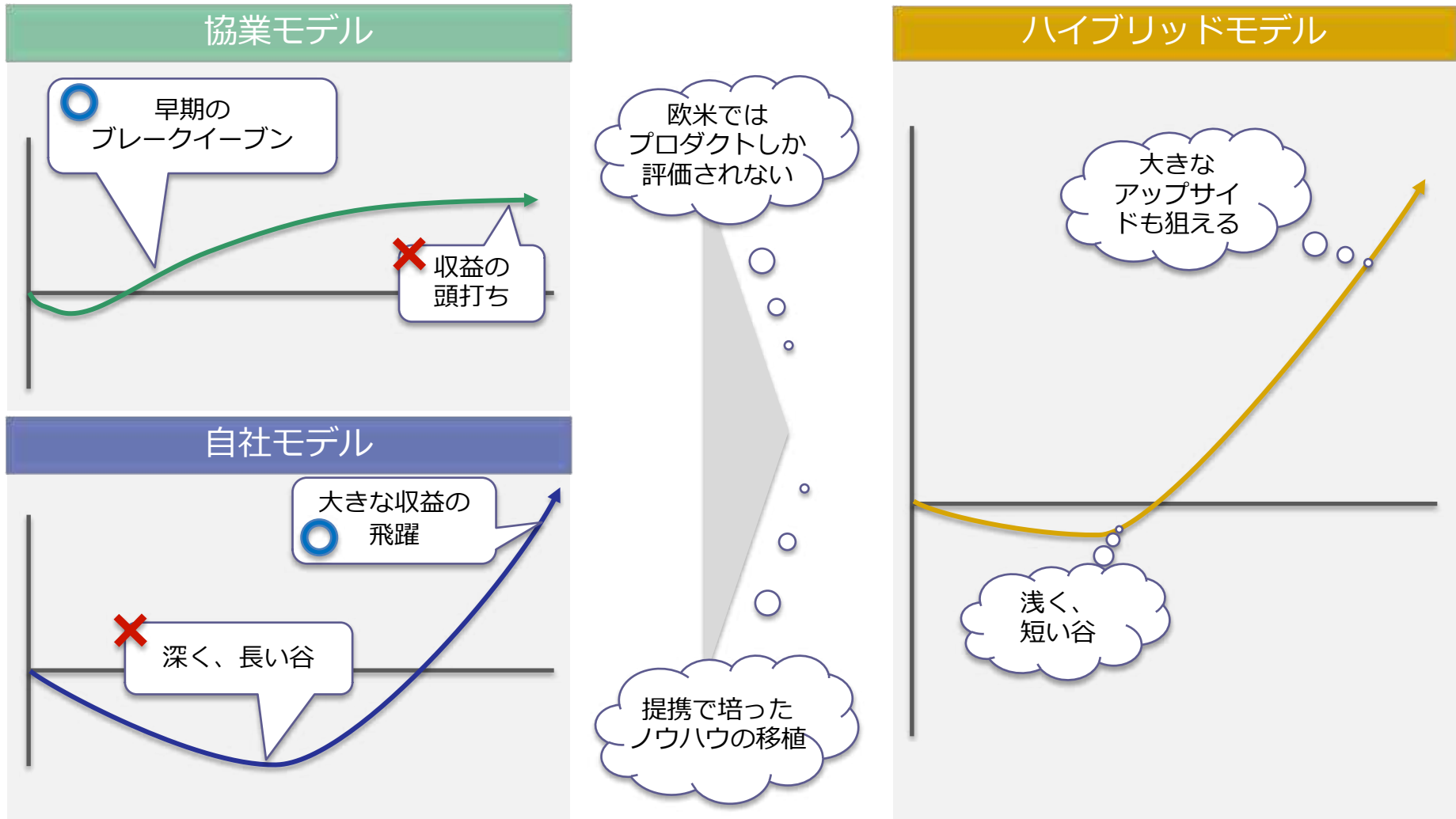


出所：各社開示情報を基にModalis Tx作成

ビジネスモデル

Modalisが切り拓くハイブリッドモデル

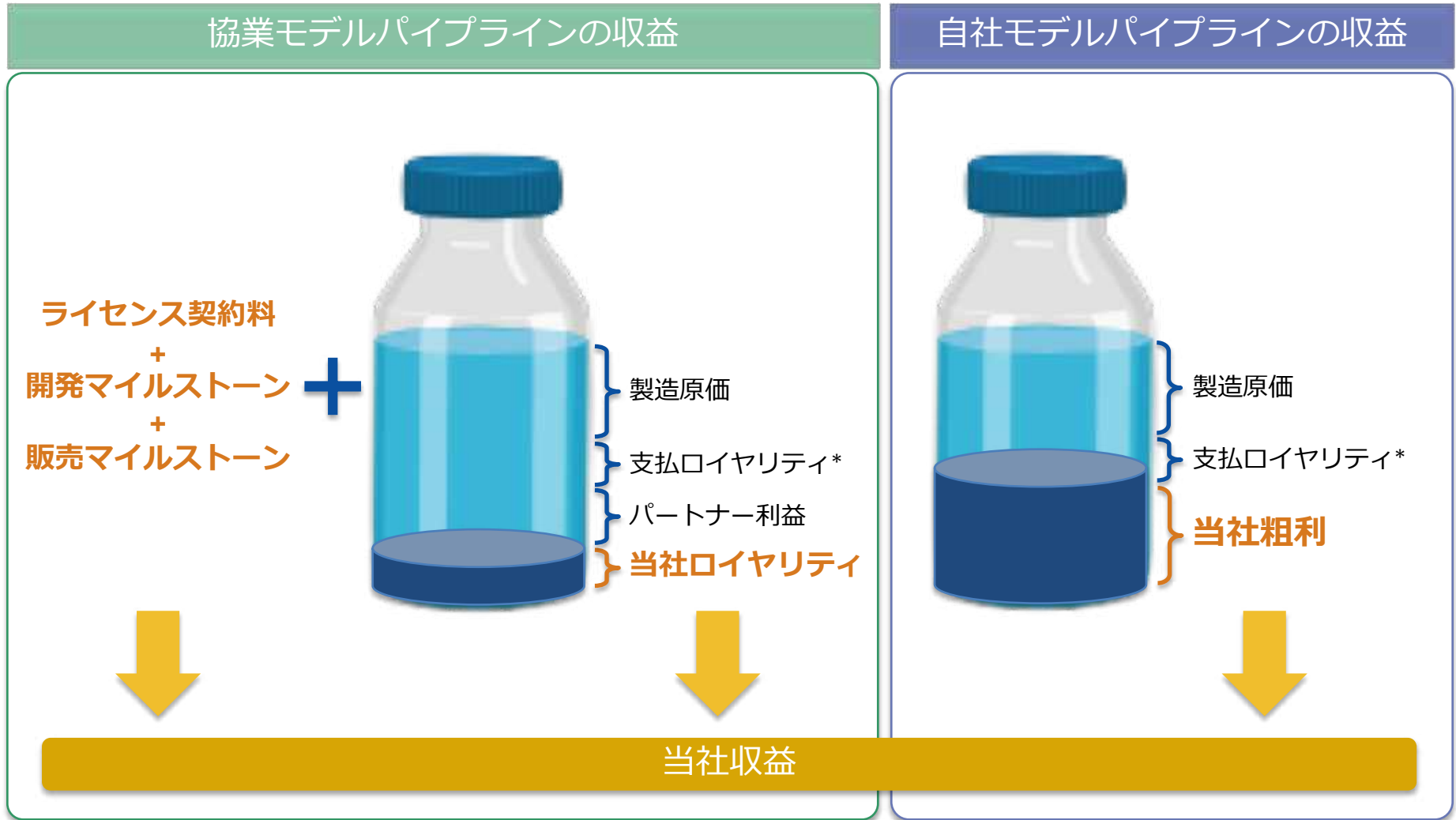
協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り



注: 上記はあくまでもイメージ図であり、当社の将来の業績を示唆し又はこれを保証するものではありません

収益の構造

協業モデルは早期にマイルストーン収入を得られる他、開発費用をパートナーが負担



* ライセンスイン(導入)した知財の対価として知財保有機関に対して上市後売上げの一定比率を支払うものです。

国内上場バイオベンチャーの類型

当社は本邦初の固有の遺伝子編集プラットフォームを持つバイオベンチャー

		医薬・治療法分類						
		その他	低分子	タンパク・ペプチド	抗体	再生・細胞医療	遺伝子治療・核酸医薬	ゲノム編集 (CRISPR)
		➔						
ビジネスモデル	創薬 (プラットフォーム)		(4565) モーせいグループ 時価総額：1,301億円	(4587) ペプチドリーム 時価総額：6,276億円				MODALIS (4883) モダリス
	創薬 (プロダクト)	ナノキャリア	カルナバイオサイエンス メディシノバ ラクオリア創薬	JCRファーマ オンコセラピー・サイエンス	カイオム・バイオサイエンス	サンバイオ ヘリオス	アンジェス	
		メドレックス	キャンパス DWTI 窪田製薬	スリー・ディー・マトリックス		J・TEC セルシード	リボミック	
		オンコリス バイオ ファーマ	Delta-Fly Pharma GNI シンバイオ製薬 ソレイジア・ファーマ	ブライトパス・バイオ ステムリム ジーンテクノサイエンス		タカラバイオ		
	創薬支援・解析・加工受託	新日本科学 HMT フェニックスバイオ				メディネット リプロセル セルソース		

出所：みずほ証券 バイオマンスリー6月号、各社開示情報を基にModalis Tx作成 時価総額は6/15時点

注：1990年以降上場のバイオシミラー・検査薬、試薬・医療機器等ベンチャーを除き、メインパイプラインを基に医薬・治療法を分類

他社事例

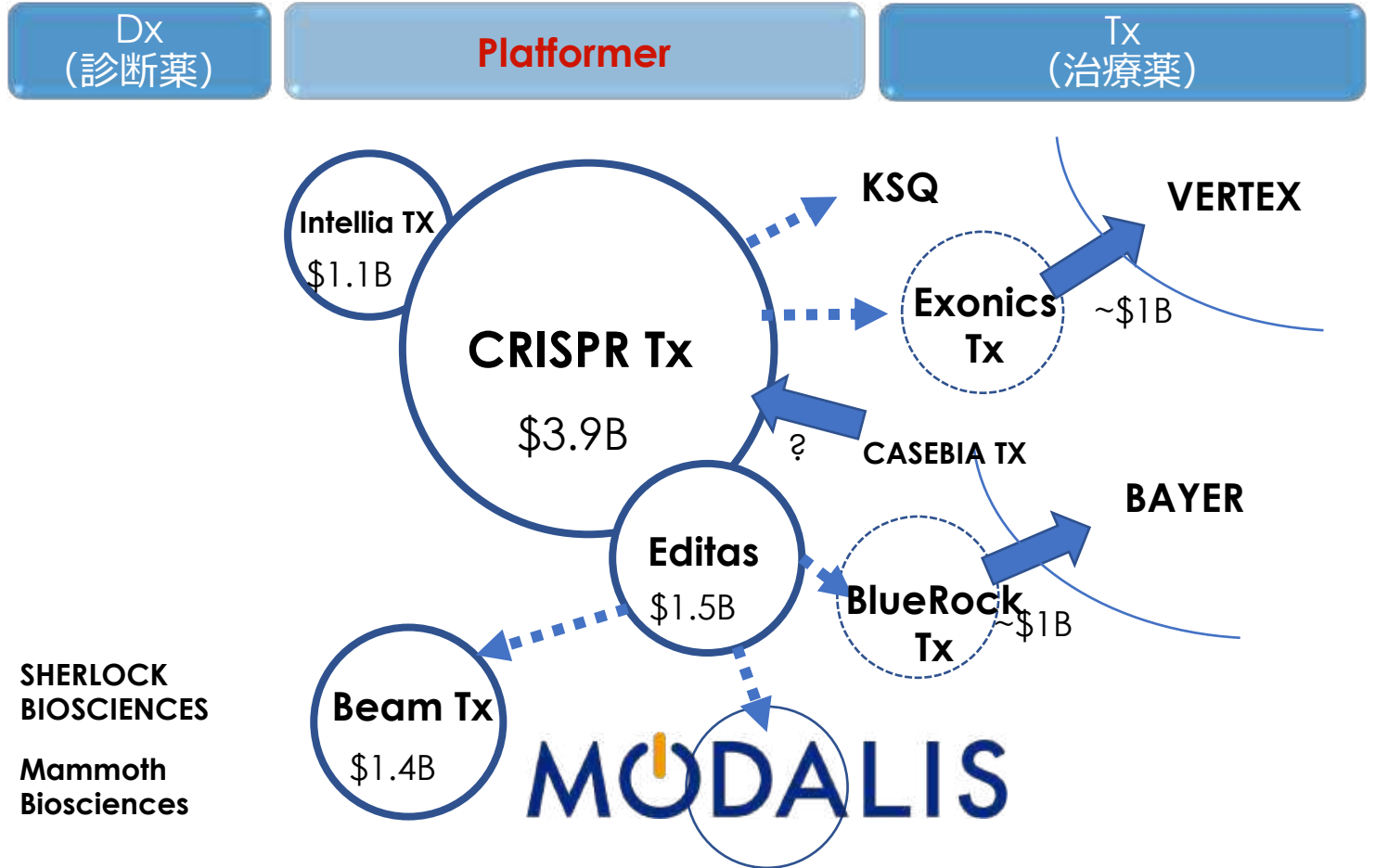
CRISPR技術を持つ上場企業3社は臨床入り前にそれぞれ下記のディールを成立

	提携先	提携内容	ディール内訳	ディールサイズ
Editas Medicine 時価総額：約\$1,484M (証券コード：EDIT-US)	JUNO Tx Bristol-Myers Squibb	CART分野の3ターゲット (一部疾患を除く)	契約金\$25M + 研究費\$22M + マイルストーン\$700M	\$747M
	Allergan abbvie	眼疾患 LCA10を含む 5つのターゲット	契約金\$90M + MS・ロイヤリティ	
Intellia Tx 時価総額：約\$1,099M (証券コード：NTLA-US)	NOVARTIS	CART及び血液幹細胞	\$10M (契約金) + \$20M (技術トランスファー) + \$20M (研究費) + \$230.3M (マイルストーン / 1 product) + 15%前後 (ロイヤリティ) \$13M株式購入 & NovartisよりDDSに関する14特許のライセンス	\$293.3M
	REGENERON	Option for 10疾患 ターゲット & Except some	\$75M (契約金) + \$135M (マイルストーン / 1 product) + 10%前後 (ロイヤリティ) \$50M株式購入@ IPO	\$260M
CRISPR Tx 時価総額：約\$3,654M (証券コード：CRSP-US)	VERTEX	Option to 6 targets	\$75M (契約金) + \$30M (特許問題解消) + \$420M (MS / 1 target) + ロイヤリティ	\$525M
	BAYER	JV設立	50:50 & \$70M株式購入	\$405M
	CASEBIA	血液疾患 失明 心疾患	BAYERからCASEBIAへ \$45M (契約金) + \$255M (研究費) CASEBIAからCRISPRへ \$15M (契約金) 、 \$20M (when get IP)	

出所：各社開示情報を基にModalis Tx作成、時価総額は6/12時点 *ディールサイズは公表されているマイルストーン等契約金額及び株式購入の総額

CRISPR領域におけるメジャーなプレーヤー

軒並み高い時価総額を有する他社に比してもパイプラインも遜色なく、ユニークなポジションを構築

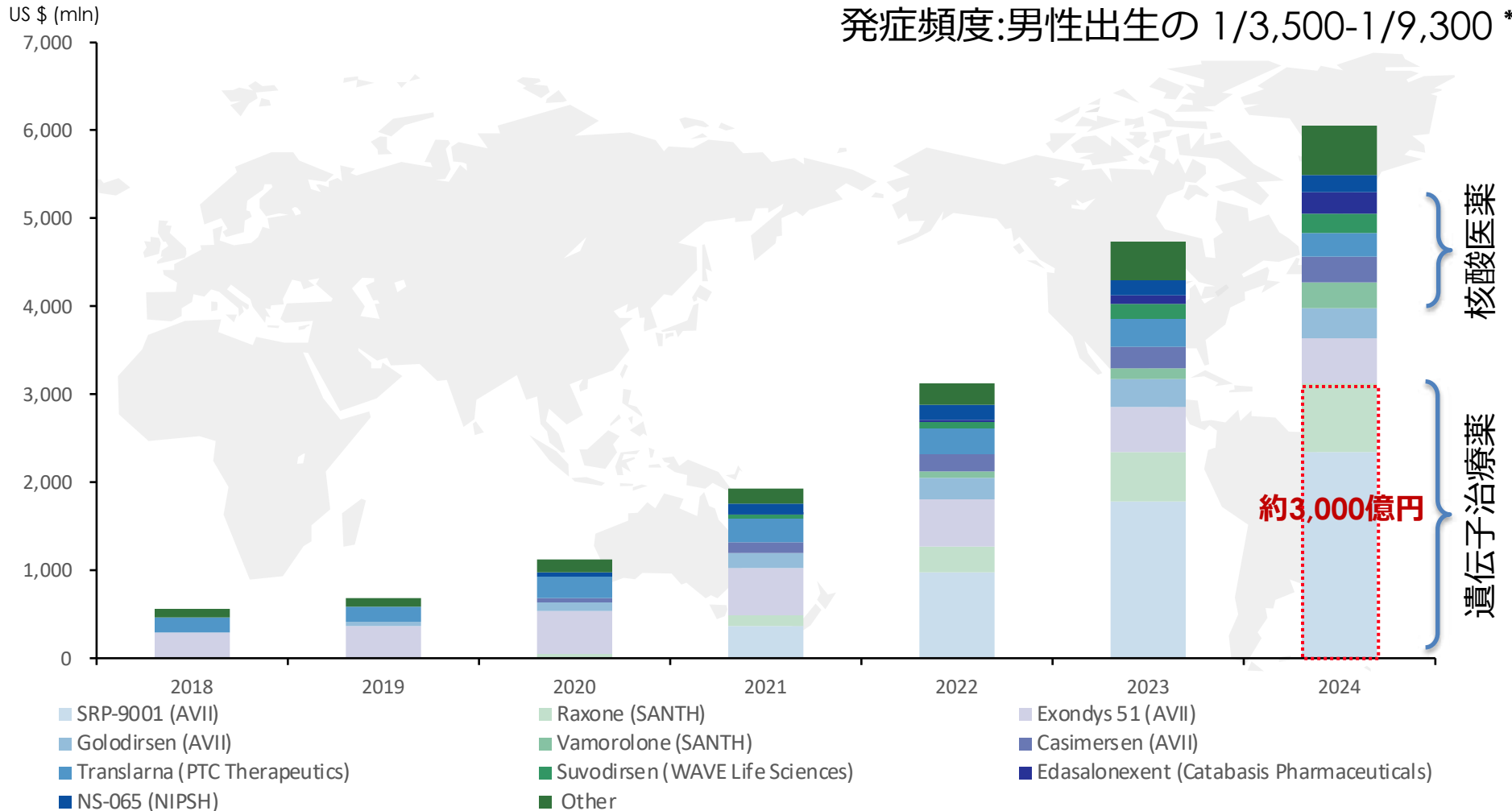


注：丸の太線枠は公開企業および6/3時点時価総額、点線枠は被買収企業および買収価格。B=Billion

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の市場予測

2024年には遺伝子治療薬が台頭、約3,000億円規模の市場に成長する見通し

発症頻度:男性出生の 1/3,500-1/9,300 *

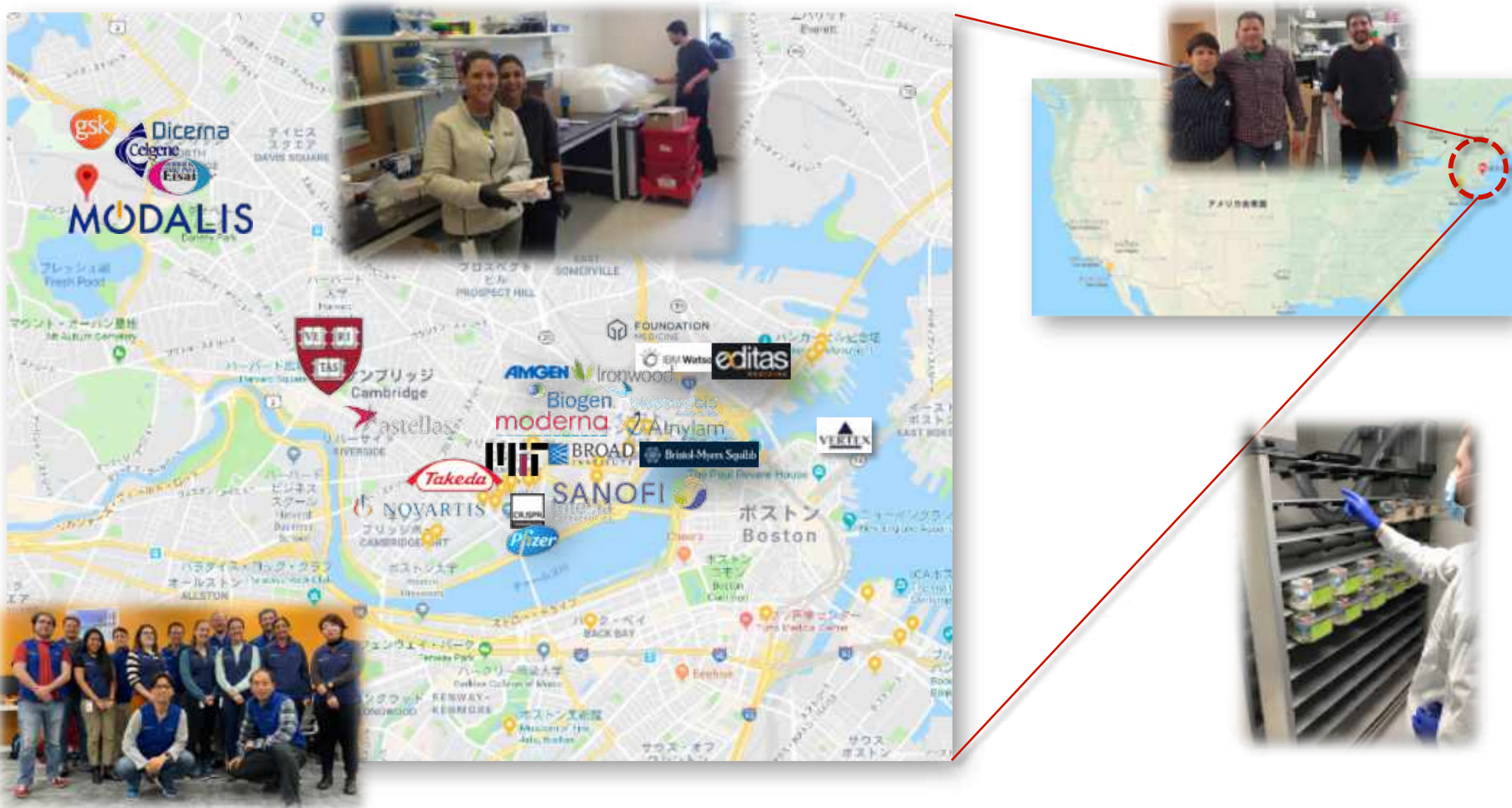


出所：Evaluate Ltdを基にModalis Tx作成（2019年8月時点データ） *: Orphanetより

注：2019～2024年度は予測値。DMDはMDC1Aと同じく筋ジストロフィーの一種。MDC1Aの発症頻度はDMDの1/3～1/10程度と推定

Appendix

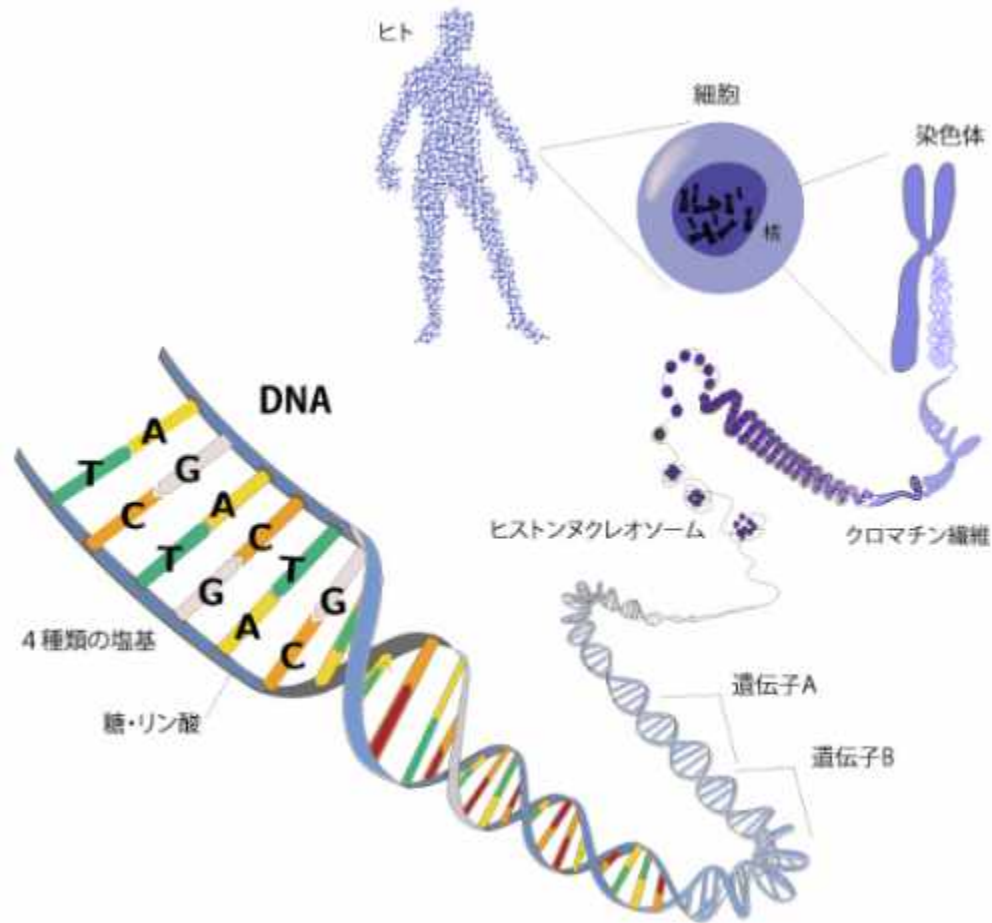
バイオのウォール街、ケンブリッジに研究拠点



ハーバード出身のポスドクを中心に研究チームを構成

ゲノム、遺伝子、DNA

遺伝子とはゲノム(システム)上のDNA(コード)のまとまった機能単位(プログラム)のこと

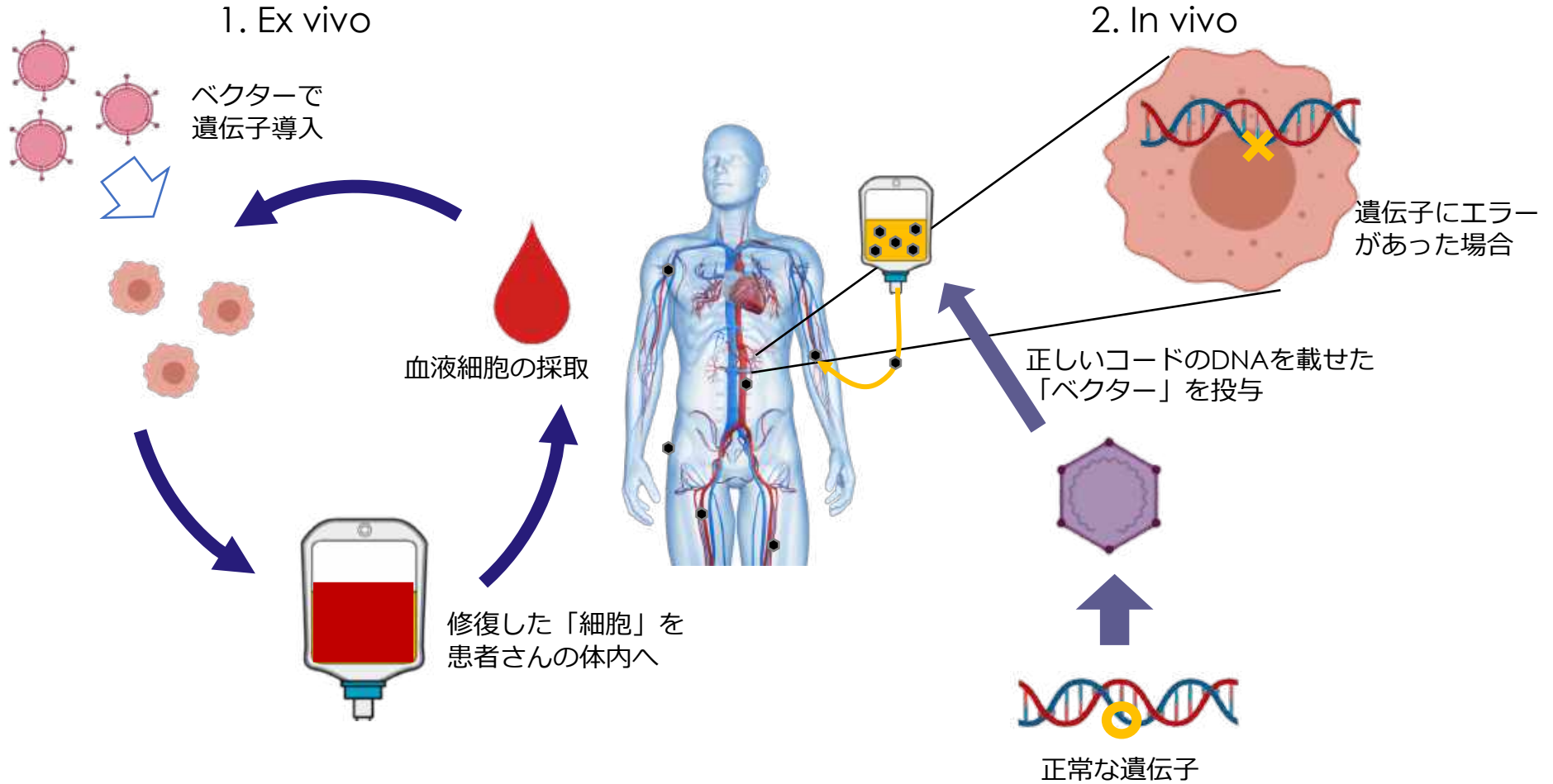


個体の中の細胞はどの細胞も同じコードを共有している

遺伝子治療における導入方法

体外あるいは体内でウィルスベクターで細胞に遺伝子を届ける

2 strategies for gene therapy



GNDMとGTx他社の技術比較

	遺伝子治療					
	(狭義の)遺伝子治療	ゲノム編集療法				
搭載酵素	-	ZFN	TALEN	CRISPR	CRISPR	CRISPR
酵素設計	-	疾患ごとに違う	疾患ごとに違う	共通性が高い	共通性が高い	共通性が高い
活性モード	正常遺伝子の導入	ゲノム編集 転写制御	ゲノム編集	ゲノム編集	1塩基置換	転写制御
ベクター	AAV/LNP	AAV	AAV	AAV/LNP	AAV/LNP	AAV
切断の有無	有	有	有	有	無 (1塩基置換)	無
対応遺伝子長	~3.5kb	制約なし	制約なし	制約なし	制約なし	制約なし
企業例	AUDENTES Tx Spark Tx AveXis SAREPTA Tx REGENXBIO	Sangamo Tx	Editas Medicine Intellia Tx CRISPR Tx		Beam Tx	MODALIS

出所：公開情報を元にModalisTxにて作成

用語集 (1/2)

Page	Word	Explanation
P9	MDC1A	先天性筋ジストロフィー1A型。ラミニン α 2をコードする遺伝子Lama2の変異によって引き起こされる
P15	gRNA (ガイドRNA)	CRISPR-Casシステムで遺伝子配列特異性を与えるために使用される数十塩基のRNA
P15	dCas9	通常はDNA切断活性を有するCas9を酵素活性を失わせる変異を導入し、切れないCas9にしたもの
P21	CNS	Central nervous system。中枢神経。脊椎動物では脳と脊髄が該当する
P33	GTx	Gene Therapy (遺伝子治療)
P33	Gain of Malfunction	異常機能獲得変異
P33	Loss of function	機能喪失型変異
P33	siRNA	21-23塩基対から成る低分子二本鎖RNAによってRNA干渉を生じさせてターゲット遺伝子(mRNA)を破壊し、目的遺伝子の機能を失わせる方法
P33	ASO	Antisense oligo(アンチセンスオリゴ)。標的配列に相補的な、一本鎖のDNAまたはRNA。siRNA同様に目的遺伝子の機能を失わせる方法

用語集 (2/2)

Page	Word	Explanation
P38	ZFN (ジンクフィンガーヌクレアーゼ)	ゲノム編集の第一世代。ゲノム編集をするために人工的に設計された、目的のDNA 2本鎖を切断する人工制限酵素 (タンパク質)
P39	TALEN (タレン)	ゲノム編集の第二世代。ZFNの改良型となる転写因子TAL effector (TALE) を持つ人工制限酵素 (タンパク質)。標的としていないDNA配列を誤って切断してしまうことが少ない
P40	AAVベクター	人や霊長類に感染するアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子導入方法。以前に用いられていたアデノウイルスベクターやレトロウイルスベクターと比較して、免疫原性が低く、安全性が高いとされており、現在主流の遺伝子導入方法
P48	Duchenne muscular dystrophy	デュシェンヌ型筋ジストロフィー。ジストロフィン遺伝子の異常によって生じる筋ジストロフィーの一種
P51	ヒストンヌクレオソーム	すべての真核生物に共通するクロマチンの基本的構成単位。遺伝子が直鎖状な原核生物(バクテリア)に対して、真核生物ではDNAが捩られた構造をとっている
P51	クロマチン繊維	ヒストンはさらに折りたたまれてクロマチン構造を採り、棒状の構造体になって染色体を形成する
P52	Ex vivo / In vivo	Ex vivoは体外で遺伝子などを細胞に導入し、導入された細胞を体内に投与する方法 In vivoは静脈注射などを経て対象分子を細胞内に導入する方法