



2023年4月27日

各 位

会 社 名 株式会社トランスジェニック
代表者名 代表取締役社長 福永 健司
(コード番号 2342 東証グロース)
問合せ先 取 締 役 船 橋 泰
(電話番号 03-6551-2601)

アミロイドーシス治療法開発に向けた TTR エクソンヒト化マウス販売開始のお知らせ

当社は、当社が開発した TTR エクソンヒト化マウスにつきまして、幅広く研究機関での活用を実現するために、農林水産省へのカルタヘナ申請^{*1} 手続きを進めておりましたが、このたび野生型 $Ttr^{hTTRV30/hTTRV30}$ と変異型 $Ttr^{hTTRM30/hTTRM30}$ の 2 系統が確認・承認され、本日より当社子会社の (株) 安評センター (代表取締役社長 福永 健司、静岡県磐田市) において販売を開始いたしますので、お知らせいたします。

TTR エクソンヒト化マウス事業化の意義

TTR 遺伝子 (transthyretin: 遺伝子記号はヒトで TTR、マウスで Ttr) は、正常では 30 番目のアミノ酸はバリン (TTRV30 と表記) ですが、その変異、例えばこのバリンがメチオニンに置換 (TTRM30) することにより産生される変異 TTR タンパクがアミロイドとして沈着し、優性遺伝病である家族性アミロイドポリニューロパシー (familial amyloidotic polyneuropathy: FAP) ^{*2} を発症します。一方、正常な TTR タンパクの沈着によっても老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis: SSA) ^{*3} が発症しますが、近年 85 歳以上では 25% の割合で心臓に TTR タンパクが沈着していることが報告されています。したがって、FAP は希少疾患ですが、SSA は気づいていないだけで頻度の高い疾患と言えます。

従前のヒト TTR cDNA を挿入したモデルマウスではヒト TTR タンパクの血中濃度が正常の 5% 程度でしたが、当社が開発した TTR エクソンヒト化マウスでは、血中ヒト TTR タンパク濃度が野生型マウスでのマウス TTR タンパク (タンパクの場合はマウスも大文字表記となります) の濃度とほぼ同じであり、発現の組織特異性もマウス Ttr 遺伝子と全く同じとなっています。この最初に樹立した $Ttr^{hTTRV30/hTTRV30}$ の受精卵を用いて CRISPR/Cas9 法により 30 番目のアミノ酸をコードする GTG の最初の G を A に置換し、バリンをメチオニンに置換し $Ttr^{hTTRV30/hTTRM30}$ マウスの作製に成功しました。そして、このヘテロマウスを交配することにより変異型ホモマウス ($Ttr^{hTTRM30/hTTRM30}$) も樹立しました。今回、大臣確認が得られた、この 2 系統があれば、一方の精子と他方の卵子とで体外受精を行えば簡単に FAP 患者と同じ遺伝子型を持つヘテロマウス ($Ttr^{hTTRV30/hTTRM30}$) を得ることができます。つまり、当該遺伝子を起因とする疾患の治療法の開発・検証に極めて有用なモデルマウスを簡単に作製することができます。

なお、本件による今期業績に与える影響は軽微と考えておりますが、当社は今後も、当社独自技術であるエクソンヒト化技術を、他の遺伝病に対する遺伝子治療実験に有効なエクソンヒト化モデルマウスの作製受託あるいは共同開発に活かし、未だ治療薬が開発されていない疾患の研究開発支援に取り組んでまいります。

販売する製品の詳細につきましては、(株)安評センターの製品販売ページをご参照ください。

◆ご参考

※1 カルタヘナ申請

カルタヘナ申請（正式名称「第二種使用等拡散防止措置確認申請」）とは、遺伝子組換え生物等の使用に関して、生物の多様性へ悪影響が及ぶことを防ぐため、国際的な枠組みが定められた「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（通称「カルタヘナ法」）に基づき、遺伝子組換え生物等の使用に際し、管轄の行政機関に申請することです。

※2 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)

遺伝性家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、FAP が点変異のある TTR 遺伝子により産生される変異 TTR タンパクがアミロイドとして沈着する優性遺伝病であり、日本において多発している地域の患者の平均発症年齢は 30 歳代で、進行性のため無治療の場合は 10～15 年で死に至る難病です。現在の治療方法は、肝臓移植、TTR 4 量体安定化剤、TTR に対する siRNA 等ですが、現在 TTR 遺伝子を破壊する遺伝子治療法が臨床試験中です。

※3 老人性全身性アミロイドーシス (SSA)

FAP が点変異のある TTR 遺伝子により産生される変異 TTR タンパクがアミロイドとして沈着するのに対し、SSA では正常な TTR タンパクが主に心臓に沈着し、心不全を起こします。高齢者での心不全のため、これまで、あまり原因追求がされていなかったのですが、2008 年に Tanskanen ら (Tanskanen et al. Ann. Med. 40:232-239, 2008) が、85 歳以上の剖検例を解析したところ、解析結果の実に 25%もの割合で、正常な TTR タンパクが心臓に沈着していることが分かり、また、最近では、故アントニオ猪木氏が罹患していたこと等、注目されている疾患です。

○関連特許 WO/2020/240876

○参考文献

Biochemical and Biophysical Research Communications 599 (2022) 69-74
TTR exon-humanized mouse optimal for verifying new therapies for FAP

○TTR エクソンヒト化マウス関連リリース

- ・『「エクソンヒト化マウス」に関する国際特許出願のお知らせ』（2019 年 5 月 27 日付）
- ・『東京大学医科学研究所及び C4U 株式会社との TTR エクソンヒト化マウスを用いた遺伝子治療実験に関する共同研究契約締結のお知らせ』（2022 年 1 月 27 日付）
- ・『エクソンヒト化マウスに関する研究成果を「Biochemical and Biophysical Research Communications」に論文発表しました』（2022 年 2 月 21 日付）
- ・『アミロイドーシス治療法開発に向けた TTR エクソンヒト化マウス販売準備開始について』（2022 年 10 月 11 日付）

以上



April 27, 2023

TRANS GENIC INC.
(Code No.2342 TSE Growth Market)

TransGenic to Launch the Mouse Model with Humanized TTR Exon for the Development of Amyloidosis Treatment

TRANS GENIC INC. (“TransGenic”) hereby announces that, BioSafety Research Center Inc. (a subsidiary of TransGenic, President & CEO: Kenji Fukunaga, Iwata City, Shizuoka, Japan, “BSRC”) launches two types of mouse model with humanized transthyretin (“TTR”) exon today. This mouse model was developed by TransGenic, and filed an application based on Law Concerning the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms (“Cartagena Law”)*¹ with Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan (“MAFF”) in order to promote its broader usage in research institutions. Now that 2 strains (wild-type Ttr^{hTTRV30/hTTRV30} and mutant-type Ttr^{hTTRM30/hTTRM30}) have been confirmed and approved by the Minister of MAFF, release of these mouse models was decided.

Meaning of the commercialization of the mouse model with humanized TTR exon

Familial amyloidotic polyneuropathy (“FAP”)*² is an autosomal-dominant inherited disorder. Normally, 30th amino acid of TTR (genetic symbol: TTR for human, Ttr for mouse) is valine (TTRV30). However, when the mutant TTR protein is produced by substituting methionine for valine (TTRM30), for example, and deposited as amyloid, FAP develops. On the other hand, senile systemic amyloidosis (SSA)*³ is caused by the deposition of normal TTR protein. Recently, it is reported that 25% of aged people over 85 shows TTR protein deposition in heart. Therefore, FAP is a rare disease, but incidence rate of SSA may be high though many patients don’t recognize.

The blood concentration of human TTR protein in the conventional mouse model in which human TTR cDNA is inserted is about 5% of normal mouse. However, in mouse model containing humanized TTR exon, the blood concentration of human TTR protein is almost the same level as the concentration of mouse TTR protein in wild-type mouse (both human and mouse protein are written as TTR), and tissue-specificity of expression is exactly the same as mouse Ttr gene. Ttr^{hTTRV30/hTTRV30} strain was established first. Then, using the fertilized egg of this strain, Ttr^{hTTRV30/hTTRM30} strain was produced successfully by substituting A for the first G of GTG sequence encoding the 30th amino acid by using CRISPR/Cas9 method in order to replace valine with methionine. Furthermore, mutant homozygous mouse (Ttr^{hTTRM30/hTTRM30}) was also established by crossing this heterozygous mouse. When using these two strains and

performing in vitro fertilization using sperm from one strain and eggs from another strain, heterozygous mouse (Ttr^{hTTRV30/hTTRM30}) having the same genotype as FAP patients can be obtained easily. Therefore, it is possible to produce the mouse model that is extremely useful for the development and verification of therapeutic methods for diseases caused by this gene.

This matter is not expected to have a material impact on the business result or financial performance for the fiscal year 2023, however, we will immediately issue an announcement if any possibility of a material impact arises in the future. TransGenic will utilize its unique exon-humanizing technology for collaborative development and contracted production service of mouse model containing humanized exon useful for the experiment of gene therapy, and promote to support research and development for diseases with no cure at present.

Please visit BSRC's website for detailed information on these mouse models.

<https://www.anpyo.co.jp/products/mice-product/model.php>

◆Glossary

*1 Application based on Cartagena Law

Application based on Cartagena Law (official name: Confirmation Application for Non-Proliferation measure regarding Type 2 Use) is the application for administrative agencies when using genetically modified organisms, for the purpose of preventing adverse effects on biological diversity. The Law Concerning the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms (commonly called "Cartagena Law") aims to ensure the precise and smooth implementation of international framework on biosafety.

*2 Familial amyloidotic polyneuropathy ("FAP")

FAP is caused by the deposition of amyloidogenic mutated TTR protein generated from point-mutated TTR gene. It is a progressive intractable disease transmitted as an autosomal dominant trait. Average age of onset in endemic area in Japan is thirties, with fatal outcome occurring within ten to fifteen years after onset unless treated appropriately. At present, treatment of FAP includes liver transplantation, administration of TTR tetramer stabilizer and TTR-directed siRNA. Gene therapy for the purpose of disrupting TTR gene is under evaluation in a clinical trial.

*3 Senile systemic amyloidosis (SSA)

In SSA, normal TTR protein deposited primarily in the heart causes heart failure, unlike FAP. The cause of heart failure of aged people was not used to be pursued previously. However, the research group of Tanskanen indicated that 25% of autopsy cases of over 85 years showed normal TTR protein disposition in heart (Tanskanen et al. Ann. Med. 40:232-239, 2008). This disease is also attracting attention because the late Mr. Antonio Inoki (professional wrestler, politician) was afflicted.

◆Relevant patent WO/2020/240876

◆Reference

Zhenghua Li *et al.*, TTR exon-humanized mouse optimal for verifying new therapies for FAP, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **2022**, 599, 69-74.

◆Relevant news releases

1. "Announcement regarding patent application on exon-humanized mouse technology" released on May 27, 2019
2. "TransGenic to enter into collaborative research agreement with The Institute of Medical Science, The University of Tokyo and C4U CORPORATION on gene therapy experiment using the mouse model with humanized TTR exon" released on January 27, 2022
3. "Research achievement regarding mouse model with humanized exon was published in *Biochemical and Biophysical Research Communications*" released on February 21, 2022
4. "Announcement regarding the Mouse Model with Humanized TTR Exon for the Development of Treatment for Amyloidosis" released on October 11, 2022

Contact for inquiries and additional information :

TRANS GENIC INC.

Yutaka Funabashi, Director

Telephone +81-(0)3-6551-2601