

小児科診療 UP-to-DATE

2021年1月12日放送

発展が期待される遺伝子治療

自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学
客員教授 小澤 敬也

遺伝子治療

遺伝子治療の発想は遺伝子組換え技術の登場により1970年頃に生まれました。当初は、遺伝子に何らかの傷がある場合に、その傷自体を治す、つまり「遺伝子の治療」という考え方でした。しかし、このような方法は技術的に大変難しく、傷のある遺伝子はそのままにして、正常の遺伝子を新たに追加する方法が開発されました。つまり、「遺伝子による治療」という考え方です。この方法であれば、対象疾患は遺伝性疾患に限定されず、癌を含めた様々な後天性疾患に対しても遺伝子治療の開発が可能になります。

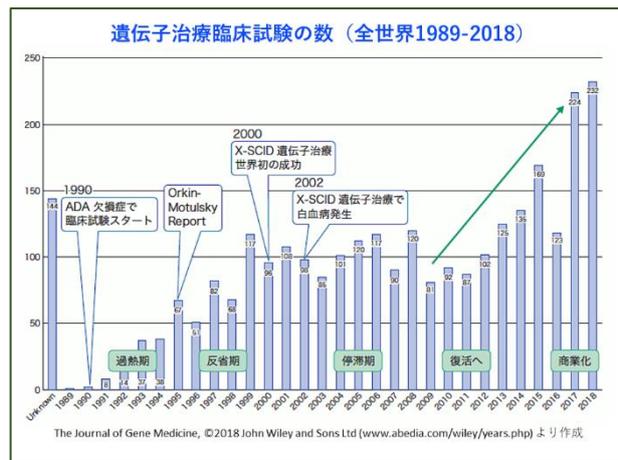
遺伝性疾患において、機能を失った変異遺伝子を持つ細胞に正常遺伝子を入れる方法は **gene replacement**、遺伝子補充療法と呼ばれます。この方法では、劣性の遺伝性疾患で効果が期待できます。一方、特に異常のない細胞に何らかの治療遺伝子を追加するタイプの遺伝子治療は **gene addition** と呼ばれます。例えば、T細胞などに遺伝子操作を加え、癌細胞に対する攻撃力を高める方法などが代表的なものです。なお、先程の **gene replacement** のような場合も含めて **gene addition** と呼ぶこともあります。

また、細胞のゲノム自体を操作して、遺伝子配列を書き換える方法をゲノム編集と呼びます。ゲノム編集技術は最近急速に発展しており、特に、CRISPR/Cas9システムの開発によりゲノム編集が簡単に行えるようになりました。2020年のノーベル化学賞はこのゲノム編集技術を開発した研究者に授与されました。ゲノム編集には、特定の遺伝子を破壊するノックアウトという方法と、正常の遺伝子をゲノムの特定の部位に入れるノックインがあります。さらに、遺伝子の傷の部分、

つまり変異のある部分を正常の遺伝子と置き換える遺伝子修復技術があります。現在では、ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療の開発が急速に進み、臨床試験も行われるようになってきています。

最初の本格的な臨床試験

さて、最初の本格的な遺伝子治療の臨床試験が実施されたのは1990年ですが、90年代はなかなか治療効果が出ませんでした。遺伝子治療で漸く劇的な治療効果が出たのが2000年のX-SCIDに対する造血幹細胞遺伝子治療です。X-SCIDとはX連鎖重症複合免疫不全症のことです。ところが、遺伝子治療を受けたX-SCIDの患者が次々と白血病を発症し、遺伝子操作が原因であったことから、遺伝子治療の臨床試験は停滞期に入ってしまいました。しかし、その後、2010年頃より、臨床試験で有効例が再び報告されるようになり、遺伝子治療の復活と言われるようになりました。ここ数年は、遺伝子治療製剤が次々と承認され、遺伝子治療が商業化 commercialization の時代を迎えています。



造血幹細胞遺伝子治療

次に、遺伝子治療の主な成功例について、簡単に紹介します。造血幹細胞遺伝子治療、AAVベクター遺伝子治療、癌に対する遺伝子治療としてCAR-T細胞療法の3つに大きく分けて述べたいと思います。

まず、造血幹細胞遺伝子治療ですが、これはもっともオーソドックスなタイプのものです。同種造血幹細胞移植が有効な遺伝性疾患では、患者自身の造血幹細胞を使った遺伝子治療の効果が期待できます。白血病が発生してしまったX-SCIDの場合も、その後、安全性を高めたレトロウイルスベクターを用いることにより、白血病の発生はなくなりました。また、アデノシンデアミナーゼ欠損症、つまりADA欠損症では、2016年にこの遺伝子治療法がヨーロッパで承認されました。但し、最近、残念ながら白血病の発生が1例報告されています。その他、副腎白質ジストロフィーといった中枢神経症状を示す疾患でも、造血幹細胞遺伝子治療が有効であることが示されています。

尚、遺伝子導入用のベクターとしては、従来のγレトロウイルス由来のベクターからレンチウイルスベクターにシフトしてきており、安全性と有効性が高くなっています。

遺伝子治療の最近の動向：主な成功例

造血幹細胞遺伝子治療 (γレトロウイルスベクターからレンチウイルスベクターへ)

- X-SCID (初期に白血病発生5例・死亡1例；その後は順調)
- ADA欠損症 (Strimvelisが欧州で2016年に承認；但し、16例中1例に白血病発生)
- Wiskott-Aldrich症候群 (初期に白血病発生；その後は順調)
- β-サラセミア (Zyntegloが欧州で2019年に承認)
- 副腎白質ジストロフィー (ALD: Adrenoleukodystrophy)
- 異染色性白質ジストロフィー (MLD: Metachromatic leukodystrophy)

AAVベクター遺伝子治療

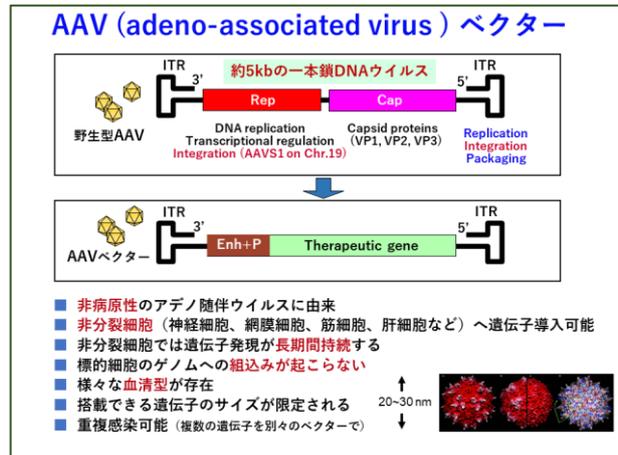
- リポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損症 (2012年にGlyberaが欧州で初めて承認；2017年終了)
- レーバー先天性黒内障 (RPE65変異) (2017.12 Luxturna FDA承認)
- パーキンソン病 (自治医大で2007年から実施)
- AADC欠損症 (台湾でスタート；その後、自治医大で2015年から実施)
- 血友病 A, B (静脈注射で効果)
- 筋ジストロフィー (静脈注射で効果)
- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) (静脈注射で効果、2019.5 Zolgensma FDA承認)
- X連鎖ミオチューブラー・ミオパチー (XLMTM) (静脈注射で効果；死亡3例)

キメラ抗原受容体(CAR)を用いたがん遺伝子治療

- B細胞性腫瘍 (ALL、CLL、悪性リンパ腫) (20,000例以上実施) (2017年 Kymriah, Yescarta；2020年 Tecartus FDA承認)

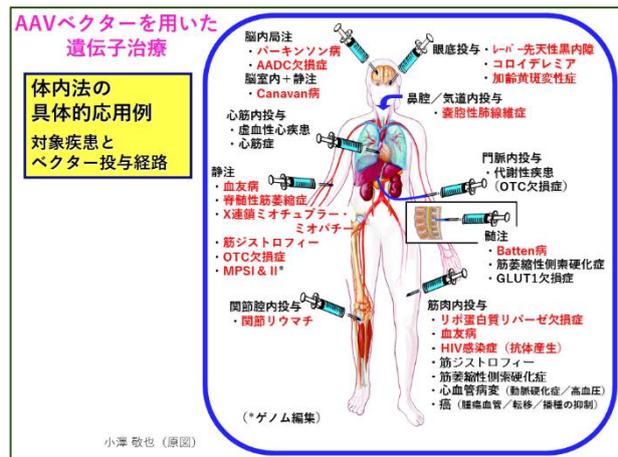
AAV ベクター遺伝子治療

AAV ベクター遺伝子治療については、全く異なったタイプの疾患が対象となります。AAV はアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus) を略したもので、小型の DNA ウイルスです。AAV は病原性を持っていませんので、それをベースとした AAV ベクターは安全性が高いと考えられます。神経細胞、網膜細胞、筋細胞、肝臓の細胞などの終末分化した非分裂細胞に効率良く遺伝子導入でき、そのような細胞では遺伝子発現が長期間、何年も持続します。また、様々な血清型の AAV が存在し、それぞれ特徴的な組織トロピズムが知られています。例えば、筋肉細胞には AAV1 ベクターが具合良いようです。肝臓の細胞には、マウスでは AAV8 ベクターが極めて効率が良いのですが、ヒトではそれ程ではないようです。つまり、組織トロピズムには種差があり、ヒトで試してみないと分からないという難しさがあります。神経系では、局所に投与する場合は、AAV2 ベクターが使われてきました。また、広く中枢神経系を狙って静脈注射する場合は、血液脳関門 BBB を通過する AAV9 ベクターが使われます。また最近では、カプシドを改変したより優れた AAV ベクターの開発も進んでいます。



AAV ベクター遺伝子治療では、ベクターを局所に注射する場合と、静脈注射、即ち、全身投与の場合があります。局所投与を行うのは、網膜疾患や、脳の線条体にベクターを注入するパーキンソン病・AADC 欠損症といったものがあります。網膜疾患のレーバー先天性黒内障では、正常遺伝子を搭載した AAV ベクター製剤が 2017 年に米国で承認されました。AADC 欠損症は稀な疾患ですが、遺伝子治療で劇的な治療効果が得られています。

最近 AAV ベクターを静注する方法が活発に試みられるようになっていますが、局所投与と異なり、莫大な量のベクターを投与する必要があり、そのために免疫反応で肝障害などが出現するリスクがあります。また、AAV に対する中和抗体を持っている患者では、効果が期待できないため、中和抗体陰性の患者が対象となります。



対象疾患としては、脊髄性筋萎縮症という疾患で遺伝子治療が大変有効であることが示されており、正常遺伝子を搭載した AAV9 ベクター製剤が 2019 年に米国で承認され、日本でも 2020 年に承認されました。この疾患では 2 歳までが治療対象年齢となっており、なるべく早く、新生児の時期に遺伝子治療を行った方が良い結果が得られるようです。

尚、X連鎖ミオチューブラー・ミオパシーと言う疾患で AAV ベクターの治療効果が得られているのですが、高用量を用いた場合に死亡例が出て、臨床試験が現在中断されています。やはり、余りに大量の AAV ベクターを静脈注射するのは避けた方が良いようです。

その他、血友病でも臨床試験で効果が認められており、承認も間近いと思われます。また、難しいと思われていた筋ジストロフィーでも静注法で効果が得られ始めています。

CAR-T 細胞療法

最後は癌に対する遺伝子治療ですが、特に脚光を浴びているのが CAR-T 細胞療法です。CAR とはキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor) の略で、抗体の抗原結合部分と T 細胞受容体のゼータ鎖のキメラ分子で、その間に共刺激シグナル発生ユニットを挟んだものです。

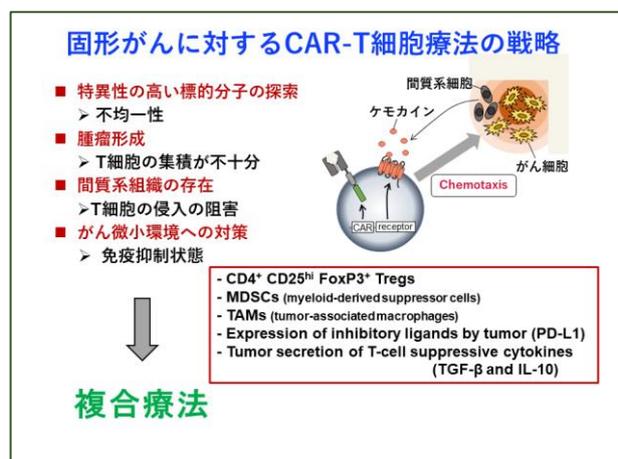
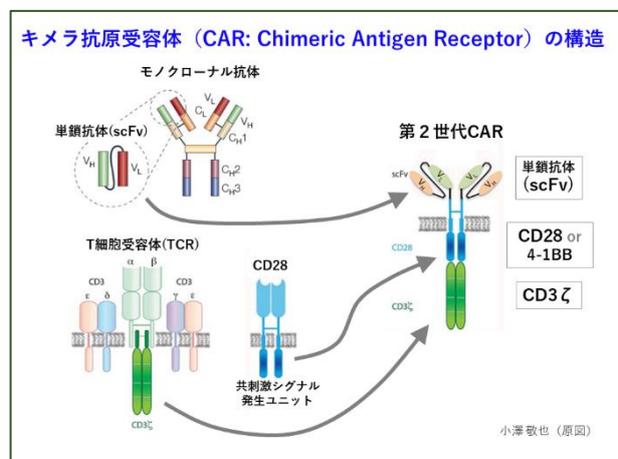
CD19 抗原を認識する CAR-T 細胞を投与すると、急性リンパ芽球性白血病や悪性リンパ腫といった再発難治性の B 細胞性腫瘍で劇的な治療効果が得られています。CD19-CAR-T の細胞製剤が 2017 年に米国で承認され、2019 年に日本でも承認されました。但し、長期成績についてはまだ満足のいくものではなく、更なる改良が必要と考えられています。

CAR-T 療法の大きな課題は、固形癌の場合に具合の良い標的抗原が見つかっていないことです。その他にも幾つかの難しい問題点があるため、他の治療戦略を組み合わせ合わせた複合療法の開発が重要であると考えられています。

以上、最近 急速に進み始めている遺伝子治療について現状を簡単にお話ししました。日本でも、脊髄性筋萎縮症や急性リンパ芽球性白血病・悪性リンパ腫に対しては、診療現場で実際に遺伝子治療を行うことが可能になって

きました。新しい方向性としては、ゲノム編集治療の開発も進んできています。その他、遺伝子治療は超高額医療であり、医療経済的視点も重要となっています。

様々な難しい問題が数多く残されていますが、遺伝子治療が今後益々発展していくことを期待したいと思います。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>