

## 特別講演

第17回 RCGM フロンティアシンポジウム

主催 後教育委員会（後援：ゲノム医学研究センター）

2019年9月14日（土）16:00~17:00

埼玉医科大学オルコスホール・3階 1531教室

## 本格的実用化が進み始めた遺伝子治療：CAR-T細胞療法を中心に

小澤 敬也

（自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座）

## はじめに

遺伝子治療の本格的実用化が進み始めている。特に、キメラ抗原受容体（CAR: chimeric antigen receptor）-T細胞療法（CAR-T細胞療法）の臨床開発が活発化している。また、AAVベクターを用いた遺伝子治療でも成功例が次々と報告されてきている。深刻な副作用（レトロウイルスベクターによる遺伝子導入で挿入変異を契機とした白血病の発生）でしばらく停滞していた造血幹細胞遺伝子治療もベクターの改良によりこの問題が克服され、現在はさらにレンチウイルスベクターに移行してきている。最近では、ゲノム編集技術を応用した遺伝子治療の開発研究が急速に進展し、様々な戦略の臨床試験も始まっている。このように遺伝子治療の実用化研究が驚くべき勢いで発展してきており、本講演ではその最新動向を紹介した。

## 造血幹細胞遺伝子治療

2000年にX連鎖重症免疫不全症（X-SCID: X-linked severe combined immuno-deficiency）で世界で初めて造血幹細胞遺伝子治療単独で有効性が示されたが、2~3年で次々と白血病が発生し、遺伝子導入に伴う根元的な副作用であったため、遺伝子治療の臨床研究はしばらく停滞した。しかし、改良されたレトロウイルスベクターを用いることにより、白血病は発生しなくなり、再び臨床開発が進み始めた。特に、アデノシンデアミナーゼ（ADA: adenosine deaminase）欠損症に対しては、2016年にStrimvelisが欧州で承認された。また、安全性と有効性の高いレンチウイルスベクターを使うことにより、副腎白質ジストロフィー（ALD: adrenoleukodystrophy）や異染性白質ジストロフィー（MLD: metachromatic leukodystrophy）のような中枢神経症状を来す疾患でも造血幹細胞遺伝子治療の有効性が示され、最近ではβ-サラセミアでも有効性が認められている。β-サ

ラセミアに対しては、Zyntegloが2019年に欧州で承認された。

さらには、ゲノム編集技術を応用した造血幹細胞遺伝子治療の臨床試験もβ-サラセミアや鎌状赤血球症を対象として始まっている。

## AAVベクターを用いた遺伝子治療

アデノ随伴ウイルス（AAV: adeno-associated virus）は非病原性ウイルスであり、AAVベクターは安全性が高い。神経細胞・網膜細胞・筋細胞・肝細胞などの非分裂細胞が標的細胞として適しており、そのような細胞では遺伝子発現が長期間（年の単位）持続する。

AAVベクター遺伝子治療としては、リポタンパク質リパーゼ欠損症に対してGlyberaが2012年に欧州で初めて承認され、高い薬価が付いたこともあり、多くの企業がこの分野に参入する契機となった。Glyberaは2017年で終了となったが、同年12月にはレーバー先天性黒内障に対してLuxturnaが米国FDAで承認された。また、脊髄性筋萎縮症に対して、Zolgensmaが2019年5月にFDA承認された。この治療は、薬価が2億3千万円ということでも注目を浴びた。長年研究されてきた血友病についても、臨床試験で漸く良い結果が出てきており、承認も間近と思われる。

自治医大では、パーキンソン病に対する遺伝子治療の臨床研究を2007年に開始し、良好な治療成績を上げてきている。この治療では、L-DOPAをドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC: aromatic amino acid decarboxylase）の遺伝子を搭載したAAV-AADCベクターを用いるが、同じベクターは稀な遺伝性疾患であるAADC欠損症の遺伝子治療でも有効性が示されている。

その他、AAVベクターは*in vivo*ゲノム編集治療でもゲノム編集ツールや治療遺伝子の肝細胞への送達に用いられており、既に臨床試験も始まっている。

## がんに対する遺伝子治療

がんに対する新しい遺伝子治療法として、CAR-T細胞療法が脚光を浴びている。具体的には、標的となるがん細胞の表面抗原に対する抗体のFab部分の単鎖抗体(scFv)とT細胞受容体複合体のCD3ζ鎖とのキメラ分子をベースに、CD28や4-1BBなどの副刺激シグナル発生ユニットをさらに組み合わせた第2世代のCARが主に用いられている。

再発・難治性の急性リンパ性白血病(ALL)に対して、CD19抗原(B細胞の分化抗原)を認識するCARを用いる臨床試験(CD19-CAR-T細胞療法)が実施され、70%~90%の完全寛解率という驚くべき治療成績が報告されている。このCD19-CAR-T細胞療法は、2017年に再発・難治性のALLと悪性リンパ腫に対して米国FDAで承認され(それぞれKymriahとYescarta)、2018年にはヨーロッパで、さらに2019年3月には我が国でも承認された。但し、長期観察では治療成績は決して満足できるものではなく、

さらなる改良が必要である。特に、CAR-T細胞が体内で長期間持続しないことが問題となっており、CARの構造などの改良が研究されている。また、抗原エスケープもしばしば認められるため、その対策も必要である。

その他の研究課題としては、CD19抗原以外の標的分子の探索(次の候補としては多発性骨髄腫の場合のBCMA-CAR-T療法で良い治療成績が報告されている)、同種T細胞を用いたユニバーサルCAR-T細胞療法の開発(ゲノム編集技術を用いる)、固形がんに対する複合療法の開発などが挙げられる。

CAR-T細胞療法は始まったばかりであり、まだ多くの課題を抱えているが、CD19-CAR-T細胞療法が予想を超える治療効果を示したことから、大手製薬企業やベンチャー企業が競ってこの分野に参入するようになっている。但し、このような治療法は極めて高額医療となることから、医療経済の視点からの議論も必要となっている。