

## 特別講演

後援 医学研究センター 卒後教育委員会

企画 ゲノム医学研究センター 遺伝子治療部門

平成31年2月28日 於 本部棟1階第3講堂

## 遺伝子治療の現状と今後の展望

小野寺 雅史

(国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部)

## 講演内容

今回の学術集会では、現在までに行われてきた遺伝子治療について基礎研究から臨床応用、治療成績までを概説し、その後、現在進行中のゲノム編集を用いた治療法について解説していただいた。また、遺伝子治療について倫理的な側面を含めて最先端の情報もご講演いただいた。

## 1. 遺伝子治療について

これまでは、小児の単一遺伝子による先天性遺伝性疾患、代謝性疾患では、足りない酵素を直接補うタンパク補充療法が行われてきた。例として、免疫不全症のアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症は代謝異常症で、デオキシアデノシンが蓄積することにより細胞毒性を示す。治療法としてはポリエチレングリコール (PEG) -ADA 酵素を毎週筋注する。しかし、これらの酵素=タンパク製剤は高価なうえに定期的な投与が必要である。また、これらの酵素は血液脳関門 (BBB) を通過できないために、神経系の疾患には補充することが容易ではない。

そのため、タンパク製剤の代わりに遺伝子を導入することで、治療用に足りなくなっているタンパク=酵素を作らせようという方法が遺伝子治療である。標的組織の幹細胞に治療遺伝子を導入出来れば、一回の治療で効果が一生期待できる。

しかし、酵素を補充しても変性した部位は元に戻らないため、いかに早く治すか、新生児スクリーニング等で発症前に見つけるかが次の問題点となる。

## 2. 遺伝子治療法

遺伝子治療法では遺伝子を導入するためにウイルスベクターを用いるが、直接体内に投与する *in vivo* 法と、取り出した細胞にウイルスベクターで遺伝子を導入し体内に戻す *ex vivo* 法とに分けられる。

*in vivo* 法では筋注や脳室内投与、最近では静脈投与で全

身に遺伝子を届ける。例として、脊髄性筋萎縮症 (SMA) や、血友病 A、血友病 B で効果が確認されている。

一方 *ex vivo* 法は特に血液疾患で行われ、取り出した造血幹細胞を体外でウイルスベクターにより遺伝子を導入し体内に戻す。現在、研究の進んでいる異所性白質ジストロフィーでは、治験が終わりもう少しで承認という段階に来ている。

## 3. ウイルスベクターの問題点

これまでに使用されたウイルスベクターとしては、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルスとアデノ随伴ウイルス (AAV) などがあり、染色体に組み込まれるか否か、免疫原性があるか等の特色を各々持つ。血液疾患では、長期間効果が持続するようにレトロウイルスやレンチウイルスが使用されてきた。血液以外の代謝性疾患には AAV がよく用いられ、また、アデノウイルスは免疫原性が強いことから腫瘍溶解ウイルスとして利用され、がん腫瘍免疫を誘導する。

ただし、レトロウイルスベクターを用いる治療法の副作用として、白血病の発症が問題となった。レトロウイルスやレンチウイルスはゲノム DNA 上のランダムな部位に組み込まれ、特にレトロウイルスは遺伝子の近傍に入りやすく、がん関連遺伝子の活性化による白血病の問題が起きた。現在では安全性などが改良された第2世代のレンチウイルスベクターが用いられ、成果を収めている。

## 4. ゲノム編集を用いた遺伝子治療

ウイルスによる副作用の影響は治療数年後や次世代で起こる可能性も考えられ、その安全性は懸念される点が多い。そのため、原因遺伝子に狙いを付けて破壊もしくは修復するゲノム編集が行われ始めた。近年開発されてきた人工ヌクレアーゼを用いるゲノム編集法、特に CRISPR-Cas9 を用いる方法は、膨大なゲノム DNA の中から目的遺伝子を探し出すところがこの方法の優れたところであり、そのた

め目的の遺伝子を探し出すガイド RNA が極めて重要となる。実際に、CCR5 をノックアウト (KO) し HIV に感染しない T 細胞や T 細胞受容体を KO した CD19 標的キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (CAR-T)、PD-1 を KO しがん免疫のネガティブシグナルを止めた T 細胞など、ゲノム編集技術を使った様々な遺伝子治療がどんどん進み始めている。

また、ゲノム編集が向いている事例として次の 3 つが挙げられる。1 つ目は、治療遺伝子を単純に強発現するのではなく、生体内での刺激による発現制御を反映するように、その治療遺伝子プロモーター下流に挿入し、遺伝子発現をコントロールする場合である。2 つ目はエピジェネティクスをコントロールする場合で、標的配列を認識するが DNA 切断活性のない dCas9 に DNA メチル化酵素や脱メチル化酵素、転写因子などを結合させ、ゲノム編集を行う。その結果、狙った遺伝子の発現を特異的に ON/OFF できるようになる。3 つ目は、片側アレルの変異でも発症する特にドミナントネガティブ型の疾患を治療する場合である。変異アレルのみを一塩基単位で狙って、ガイド RNA を設計することで遺伝子の修復を行うことが可能となる。

このようにゲノム編集を用いた遺伝子治療は、遺伝子そのものを導入する分子標的から遺伝子を修復する塩基標的へとパラダイムシフトし、治療薬としての概念が変わりつつある。

また、これらが可能になると、次はどのように標的細胞へ導入するか、つまり DDS (Drug Delivery System) が重要となる。

## 5. 最後に

ゲノム編集による遺伝子治療の応用例として、デザイナーベビーやミトコンドリア病患者における核移植、昨年の中国で起きた受精卵でのゲノム編集による双子が生まれた問題があり、生殖細胞系列での遺伝子治療による倫理的問題について概説された。

今後、受精胚へのゲノム編集では有効性、安全性やモザイクの問題、次世代への影響などの技術的問題に加え倫理的問題が生じる。さらに、長期間のフォローアップも考えていかなければならない。

(文責 横尾友隆)