



細胞および遺伝子治療ガイド

遺伝子治療は、命にかかわるまれな疾患を持つ人々の医療に革命をもたらし、より長く、健康的な生活を実現する可能性を提供します。一度の治療で、生涯にわたって恩恵を受けることもあります。このような治療法は、患者やその家族、そして社会全体にとって大きな利益をもたらすでしょう。

遺伝子治療とは、患者の遺伝物質を修復または再構築することで治療効果をもたらす治療法の総称です。

遺伝子治療のコンセプトは、遺伝的な問題を根本的に解決することです。たとえば、(通常は劣性の)遺伝性疾患において、ある遺伝子の突然変異により機能不全のタンパク質が産生される場合、遺伝子治療を用いて、有害な突然変異を含まない遺伝子のコピーを導入することで、機能的タンパク質を産生することができます。この戦略は遺伝子置換療法と呼ばれます。



ポンペ病に対する遺伝子治療はまだ研究段階にあります。他の疾患に対して認可された治療法を通じて開発プロセスへの理解は深まっています。このような治療の安全性と有効性を長期にわたって確保するためには、研究と臨床試験が非常に重要であり貴重です。ポンペ病の遺伝子治療を成功させるには、数年かかる可能性があり、現在の期待に応えるものとなるかどうかは不明です。

遺伝子治療は 2 種類に分類される

体細胞遺伝子治療

体細胞遺伝子治療(SCGT)では、治療遺伝子は個々の患者にのみ影響を与え、子孫には遺伝しません。体細胞遺伝子治療は、主流の基礎研究・臨床研究であり、疾患の治療には治療用 DNA が使用されます。

ポンペ病などの単一遺伝子病は、体細胞遺伝子治療に適した疾患です。

生殖細胞系列遺伝子治療

生殖細胞系列遺伝子治療(GGT)では、機能遺伝子をゲノムに導入することによって生殖細胞(精子、卵子、受精卵の細胞)を改変します。生殖細胞を改変すると、生物のすべての細胞に改変された遺伝子が含まれることとなります。この変化は遺伝性であり、後の世代に受け継がれます。多くの国では、技術的および倫理的な理由や、将来世代に起こりうるリスク、SCGT と比べて高リスクであることについて知識が不十分であることから、GGT のヒトへの適用は禁じられています。

ポンペ病の遺伝子治療

ポンペ病について、現在、以下の3つの SCGT 戦略が検討されています。

1. アデノ随伴ウイルス (AAV)

ウイルスは、遺伝物質を宿主細胞に導入し、宿主の細胞機構を利用して、それをウイルスタンパク質の青写真として使用させることで複製を行います。科学者は、この仕組みを利用して、ウイルスの遺伝物質を治療用遺伝物質に置き換えます。

AAV ベースの治療では、アデノ随伴ウイルス (AAV) のエンベロープが使用されます。これは無害なウイルスです。AAV ベクターでは、疾患を引き起こす遺伝子を取り除かれ(そのため効力はありません)、目的の遺伝子が追加されています。AAV にはサブタイプがあり、サブタイプは数字で示されます。たとえば、サブタイプである AAV5 や AAV8 は肝臓を標的とし、AAV1 は筋細胞を標的とします。

ベクターや遺伝子構築物は、ヒトゲノム内 (DNA を保持する染色体内) にほとんど組み込まれることなく、染色体外の実体として存続します。これには影響が伴います。細胞が分裂するときに、AAV 構造は他の DNA のように複製されないからです。結果として、AAV は細胞 (血液幹細胞など) が分裂するにつれて、時間の経過とともに希釈されます。

ポンペ病の場合、治療は通常、肝臓または筋細胞を標的とするようデザインされます。脳は血液脳関門 (BBB) として知られる膜によって感染から守られているため、このような AAV 遺伝子治療が、脳や中枢神経系 (CNS) 内の異常細胞を修正することは期待できません。脳を標的にできる AAV ベクターはほかにもありますが、ポンペ病では現在検討されていません。

AAV 遺伝子治療は一般に、1 回限りの静脈内 (IV) 点滴として投与されますが、投与後何年にもわたって、定期的なモニタリングが求められます。

AAV 遺伝子治療には2つのタイプがあります。

肝臓標的

肝臓標的治療では、肝臓に治療用 DNA を供給し、ポンペ病に不足している酵素 (α グルコシダーゼまたは GAA) の正常なコピーを継続的に産生できるようにします。この正常な酵素は、酵素補充療法 (ERT) の持続点滴静注と同様に、(神経系を除く) 体内の細胞、特に筋細胞に送られます。

筋標的

筋標的治療では、筋細胞 (線維) に直接治療用 DNA を供給し、筋肉 DNA の遺伝子欠陥を上書きします。治療された筋細胞は、GAA 酵素を産生し、正常な筋肉機能を回復させ、疾患の進行を止めることができるようになります。

細胞および遺伝子治療ガイド

AAV 遺伝子治療の長所

- 比較的簡単に遺伝子を送達できる
- 宿主 DNA に組み込まれることはほとんどない
- 腫瘍形成の可能性が低い
- 患者の GAA 変異とは無関係である

AAV 遺伝子治療の短所

- AAV ベクターに対する免疫反応が起こるため、治療を繰り返し行うことができない
- すでに存在している抗体のために、すべての患者が適格ではない
- 治療の効果が時間の経過とともに失われる
- ウイルスの高用量投与で肝臓毒性が現れる可能性がある
- 子どもでは、時間の経過に伴う成長により AAV が希釈される
- 古典的乳児型ポンペ病患者は、成長と治療の希釈のため、4 歳前後になるまで肝臓を介して治療できない
- 脳に達するのが困難である

2. レンチウイルス遺伝子治療

レンチウイルス遺伝子治療は、患者自身の骨髄由来の幹細胞を採取し、体外(ex-vivo)で無菌環境で改変し、その改変した細胞を体内に戻す技術です。この技術では幹細胞に永久的な改変が加えられるため、1 回の介入で生涯にわたる治療効果が得られる可能性があります。また、中枢神経系にも治療効果をもたらします。最近の例として、レンチウイルス遺伝子療法がポンペ病に関連する疾患である異染性白質ジストロフィー(MLD)の中枢神経系治療法として EMA の承認を受けたことが挙げられます。

治療プロセスにはいくつかのステップがあり、数週間かかる場合があります。

1. 体内で骨髄幹細胞が血流中に放出されるように体を準備します。
2. 患者から血液を採取し、十分な骨髄幹細胞を採取します。
3. 治療用遺伝子を含むレンチウイルスベクターを導入することにより、採取した幹細胞を無菌施設で改変します。
4. ブスルファンなどの前処置剤を使用して骨髄の準備を行います。
5. 改変された骨髄幹細胞を静脈内(IV)点滴で投与します。
6. 骨髄は、血液中に持続的な ERT 源を供給することで、治療用タンパク質の生きた工場となります。
7. 骨髄由来細胞は血液脳関門を通過し、中枢神経系において治療用タンパク質を分泌します。

レンチウイルス遺伝子治療の長所

- 1 回の介入で生涯にわたる治療効果を得られる
- 中枢神経系の治療も可能である
- GAA 変異とは無関係である
- ほかの疾患に関する複数の臨床試験で安全性が示されており、最近 MLD の承認を受けている

細胞および遺伝子治療ガイド

- 年齢に関係なく、古典的乳児型ポンペ病患者に適している
- 抗ウイルス抗体に基づいて患者が除外されない

レンチウイルス遺伝子治療の短所

- 骨髄幹細胞の DNA に組み込まれる - DNA 損傷のリスクを最小限に抑えるために低用量を使用します。
- 前処置剤は侵襲的であり、副作用を避けるために慎重な投与が必要となります。これは、標準的な骨髄移植法の一部で、現在に至るまで世界中で行われている非常に安全な臨床的処置です。

3. アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO または AON)

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、RNA プロセシングに影響を与え、タンパク質発現を調節することができます。このタイプの治療法は、RNA プロセシングに影響を及ぼす GAA 変異などに適用できます。欧州系統の遅発型患者では、全患者の約 90% が RNA プロセシングに影響を及ぼす c.-32-13T>G (IVS1) GAA 変異を有しています。AON は、IVS1 患者の細胞だけでなく、他のより希少な変異を有する患者の RNA プロセシングを修正できるよう生成されています。

ボックス 1: RNA は DNA から作られる転写物であり、タンパク質を産生します。RNA の寿命は、タンパク質と同様で短く、RNA はタンパク質を産生するために必要に応じて作る必要があります。RNA は DNA を変化させるものではなく、DNA のコピーにすぎません。使用後は分解されます。したがって、RNA を調節 (修正) する AON も定期的に供給される必要があります。AON は、安定性を高めるために化学修飾されています。細胞に取り込まれると、タンパク質よりもはるかに安定しています。そのため、AON を病院で投与する場合は、定期的な点滴の頻度が ERT よりも少なくなると予想されます。

ポンペ病に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド治療の長所

- 正常な GAA タンパク質産生を回復させる
- ERT のメカニズムとは異なるため、ERT に十分に反応しない患者に対して有益である可能性がある
- ERT と併用できる
- 欧州系統の遅発型ポンペ病患者のほとんどに適している (このような患者は AON で修正可能な IVS1 変異を有しているため)

ポンペ病に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド治療の短所

- 生涯投与 - 1 回限りの治療ではない
- 現時点では知られていない副作用
- 古典的乳児型ポンペ病患者には適していない
- 変異特異的: 特定の変異を有する患者のみに適用

遺伝子治療に対する免疫反応

酵素補充療法(ERT)などのほかの治療法と同様に、遺伝子治療に対する抗体反応が起こる可能性があります。軽度の症例では、症状が治まるまで一般的な薬で管理されることがありますが、治療に対する中和抗体が産生され、有効成分が本来どおり作用するのを妨げることがあります。

新しい治療法に対する抗体反応を理解するための研究が進められており、治療中に抗体を予防または除去するための対策が開発されることが予想されます。このような対策は遺伝子治療プロトコルをより複雑にしますが、治療時にのみ必要となり、ほとんどの人にとっては、生涯に一度のみ必要となるものです。

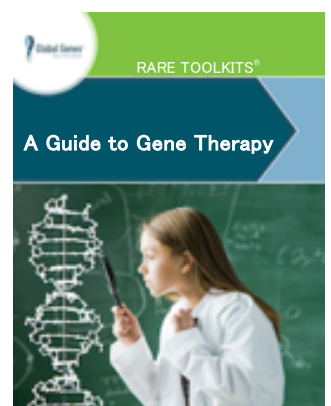
抗体を管理する治療の例には、血漿交換(治療的血漿交換:TPE)があります。これは、患者の血液を静脈から採取し、抗体を含む血漿をろ過血漿または正常な血漿に置換し、血液を戻す輸血プロセスです。このプロセスの例は以下でご覧になれます。

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

細胞および遺伝子療法に関するその他の参考文献

細胞および遺伝子治療について詳しく学ぶためのオンラインリソースの数は増えつつあります。お住まいの国のポンペ病団体や専門医からも情報を入手できます。また、以下のようなウェブサイトで詳しい情報を得ることができます。

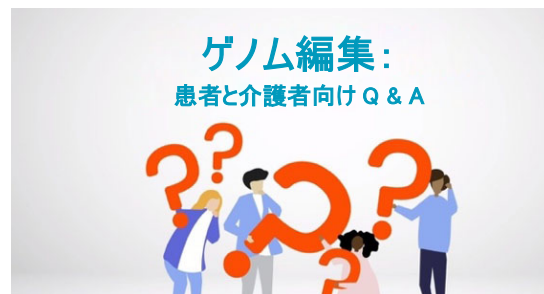
1. 遺伝子治療の科学に関するパンフレット – このパンフレットは <http://https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/> からダウンロードできます。
2. ASGCT による動画：
www.asgct.org/education/pompe-disease
3. 遺伝子治療に焦点を当てたグローバル遺伝子ツールキット
https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy_Toolkit_spread_DIGITAL-1.pdf



遺伝子治療：質問にお答えします

全米希少疾患患者協議会 (NORD) が提供する Q&A 形式の動画

[NORD 希少疾患動画ライブラリ](#)の最新動画は、ゲノム編集に関する動画(4本セット)です。



臨床試験に関する情報

ポンペ病の遺伝子治療について研究している研究グループはいくつかあり、それぞれの研究は異なる段階にあります。これらの潜在的な治療法の中には、すでに臨床試験が行われているものや、前臨床段階で動物実験が行われているものがあります。

ポンペ病患者を募集中の臨床試験に関する情報は、以下のような全世界向けのウェブサイトや国内向けのウェブサイトでご覧いただけます。

- www.ClinicalTrials.gov
- www.clinicaltrialsregister.eu

IPA ホームページ: www.worldpompe.org

謝辞

本書の作成と校閲にご協力いただいた医療アドバイザーの皆さまに感謝いたします。

Pim Pijnappel 医師、エラスムス医療センター(ロッテルダム、オランダ)

Emeritus Arnold Reuser 教授、エラスムス医療センター(ロッテルダム、オランダ)

免責事項: IPA は、これらのページに記載された製品、薬剤、治療、または情報を推奨するものではありません。IPA ホームページ上の記事は、情報提供のみを目的としています。すべての薬剤、治療および/または製品については、かかりつけの医師に相談することを強くお勧めします。