

小児科診療 UP-to-DATE

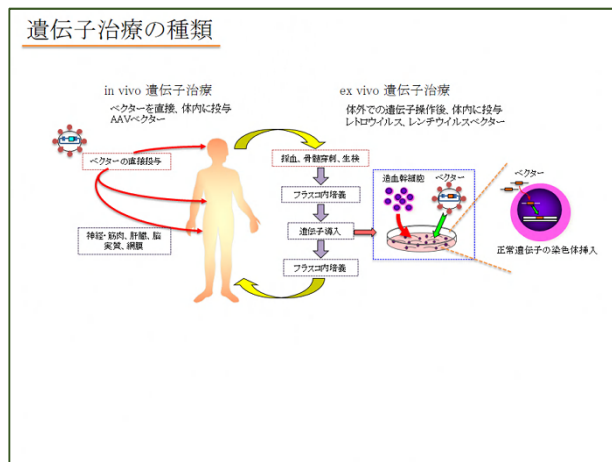
2015年5月6日放送

小児遺伝性疾患に対する遺伝子治療について

国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部
部長 小野寺 雅史

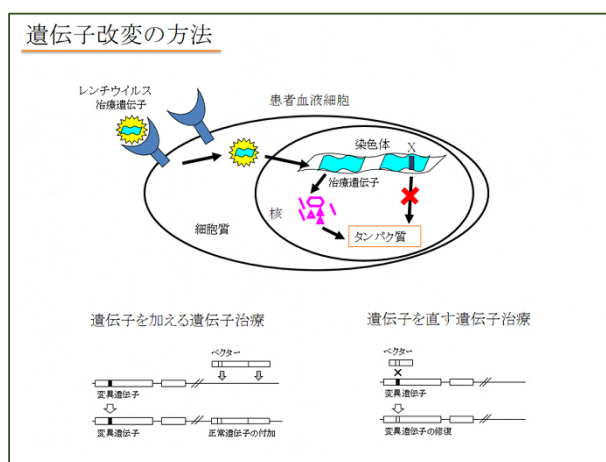
小児の難治性疾患の多くは、一つの遺伝子異常により病気は発症する単一遺伝病です。このため、これら原因遺伝子を詳細に解析することで病態が明らかとなり、その結果として新たな治療法が開発される疾患でもあります。特に、これら疾患の多くが劣性遺伝形式を採ることから、遺伝子異常によって生じた機能障害をクシリ等にて補うことで患者の臨床症状は劇的に改善いたします。実際、ポンペ病など先天代謝異常症においては欠損した酵素を補う酵素補充療法が複数の疾患に対して行われ、現在まで数多くの患者において劇的な治療効果を発揮しています。ただ、この酵素補充療法には種々の問題があり、たとえば、酵素製剤がタンパク質製剤であることから、極めて高額であり、また、臨床効果を維持するために週一回ですとか、月一回、これら酵素を一生にわたって打ち続ける必要があります。さらに、タンパク質製剤であることから血液脳関門、すなわち Blood brain barrier を通過できず、脳神経系に障害を呈するような疾患にはその治療効果はあまり期待できません。

そこで、この失われた機能をタンパク質製剤ではなく、遺伝子にて修復する治療法があり、それが遺伝子治療です。遺伝子治療では、正常な遺伝子を患者細胞に組み込むため 一回の治療でその治療法は完結いたします。また、障害部位、例えば脳ですとか、肝臓などに直接、遺伝子を打ち込むことも可能で、障害部位による治療の制約もありません。このような、直接、遺伝子を局所に打ち込み、そこでの細胞に遺伝子を導入する方法を in vivo 遺伝子治療と呼んでいます。この方法は主に肝臓や筋肉、神経系の疾患に対して広く行われています。



一方、一旦、患者の細胞、特に造血幹細胞ですが、患者体外に取り出し、そこで遺伝子を組み込み、再び患者に投与する方法があります。これを *ex vivo* 遺伝子治療と呼んでいます。この方法は使用する細胞の違いこそあれ、すなわち、自分か他人かの細胞ですが、基本的には正常に機能する造血幹細胞を移植することですから、その治療概念は造血幹細胞移植と同一であり、現在、造血幹細胞移植の適応となる疾患全てがこの遺伝子治療の対象となります。特に、この遺伝子治療では自分の細胞を使用することから、造血幹細胞移植のようなドナーの選択は不要で、また、GVHD のような移植関連副作用もなく、現在では適当な移植ドナーが見つからない患者に対して行われています。

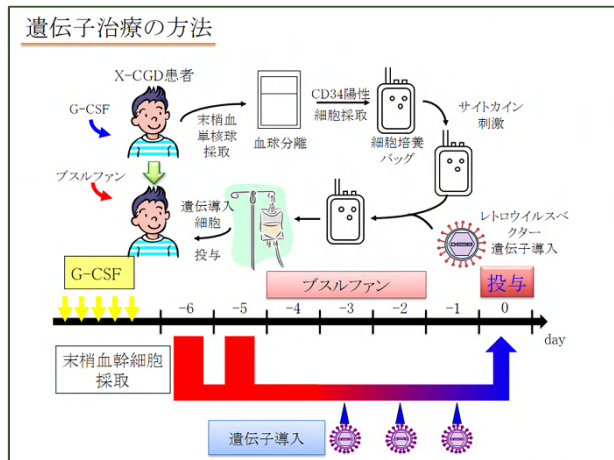
次に、どのように遺伝子を細胞に組み入れるかをご説明いたします。現在、その方法は複数ありますが、効率の面から考えてウイルスの感染を利用する方法が主に行われています。そして、その代表的なウイルスとしてヒト免疫不全ウイルス HIV 由来のレンチウイルスが主に用いられています。これは、このウイルスの特長として自分の遺伝子を患者細胞の染色体に組み入れる能力があるためで、つまり、細胞外にある治療遺伝子をこのウイルスを用いることで患者細胞の染色体に組み込むことができ、その結果、いくら患者細胞が分裂しても、娘細胞はこの治療遺伝子を保持し、長期にわたる治療遺伝子の発現が期待できるからです。ただ、この遺伝子治療では治療遺伝子を新たに組み入れるだけで、もともとある異常遺伝子はそのままの状態に残ります。つまり、優性遺伝で見られるような異常遺伝子の発現による機能障害にはあまり治療効果は期待できません。さらには、治療遺伝子が染色体のどこに入り込むが決まっておらず、時に、増殖に深く関わるような遺伝子の近くに挿入されることで遺伝子が入った細胞が癌化することもあります。実際、過去の症例で遺伝子治療を受けた患者に白血病が発症したとの報告もあります。



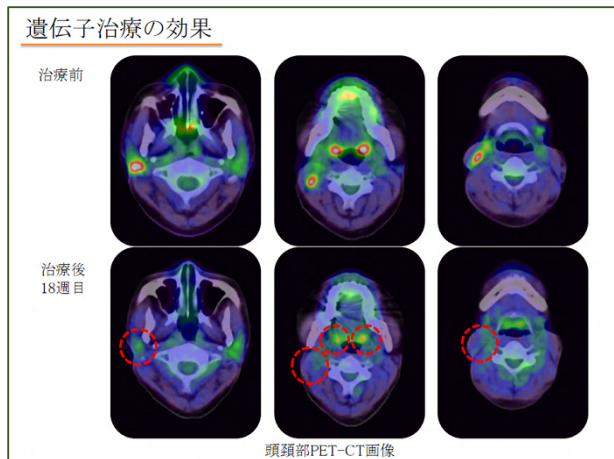
このため、最近では異常遺伝子自体を修復する方法が開発されています。この方法はゲノムエディティングとよばれ、配列特異的に遺伝子を切断するジンクフィンガーヌクレアーゼや TALEN、Crispr/Cas などにて、目的とする遺伝子を切断し、そこに正しい遺伝子を挿入する方法で、まさに遺伝子自体を直す理想的な遺伝子治療と言えます。ただ、ヒトの遺伝子数は 2 万から 3 万あり、塩基数も 31 億個程度ありますから、正確に目的遺伝子のみを切断することは困難で、さらに *off target effect* とよばれる無関係な遺伝子を切断する可能性もあります。また、その切断効率もあまり高いとは言えず、現時点では一部の限られた疾患においてのみこのゲノムエディティングによる遺伝子治療が行われています。

では、ここで遺伝子治療の具体例をお話いたします。これは昨年、私達のセンターで行われた

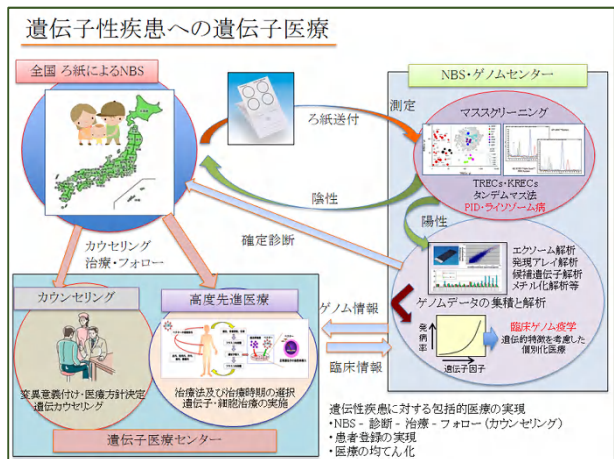
慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療です。慢性肉芽腫症は好中球の異常で、体内にある細菌や真菌を殺菌することができない病気で、この患者さんも子どもの頃から頸部リンパ節節炎や肺膿瘍に罹患し、複数の抗生剤等にも治療が困難であった方です。私たちはこの患者さんから末梢血由来の造血幹細胞を採取し、免疫ビーズを用いて造血幹細胞を多く含む CD34 陽性細胞分画を分離して、そこにウイルスベクターを用いて治療遺伝子を組み込みました。そして、ブスルファンによる前処置を受けた患者さんの末梢血より点滴にて投与いたしました。



その結果、治療後 4 ヶ月目の PET-CT でこれまで治療に抵抗性を示していた頸部リンパ節炎は改善傾向を示し、患者さんは、現在も入院することなく外来でフォローすることができています。



最後に今後の遺伝性疾患に対する医療の方向性についてお話いたします。これまでにお話してきたように、遺伝性疾患に対する遺伝子治療の有効性は数多くの症例から証明されてきました。ただ、これら疾患は診断した段階で重度の感染症や臓器障害を併発している場合が多く、このため、たとえ有効な治療を行っても患者の QOL が十分に回復しない場合があります。また、このような疾患はごく稀で、その診断に多大な時間を要することも事実です。このため、近年、生まれたばかりの新生児から僅かな血液を取り、それを用いて一部の遺伝性疾患を簡便に診断する方法が開発されました。たとえば、重度の免疫不全症であれば T 細胞の新生と関連する DNA の断片の TREC を測定することで、発症する前の免疫不全症を診断することが可能です。このようにろ紙血を用いた新生児マススクリーニングと網羅的に遺伝子解析を行う次世代シーケンサーを組み合わせることで遺伝性疾患を発症前に診断し、その結果を基に適当な時期に遺伝子治療のような適切な治療を行えるような包括的遺伝子医療体制が構築できるものと信じております。



このように遺伝子治療はここ 10 年間で大きく進歩しました。例えば、原発性免疫不全症では、現在までの 100 人を越えるほどの患者さんがこの遺伝子治療を受け、多くの症例で病状が改善し、通常の生活をおくっています。そして、この良好な治療成績から欧米では一部の疾患に対して遺伝子治療が治験として行われています。また、副腎白質ジストロフィーと呼ばれる神経疾患では、遺伝子治療により脱髄の進行が抑制され、患者さんは知能や言語を保持し、通常の生活を送っていると報告されています。このように、遺伝子治療はいまや「日進月歩」ならぬ「駆け足」状態で進歩しており、今後もますます小児の遺伝性疾患に対する有効な治療法として実施されていくものと思われます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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