

小児科診療 UP-to-DATE

2021年12月7日放送

血友病に対する遺伝子治療

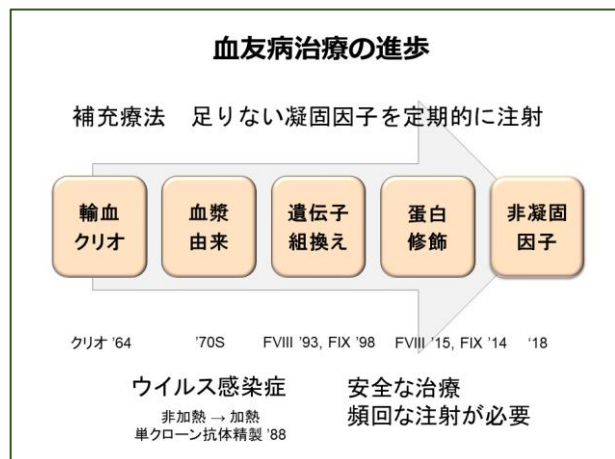
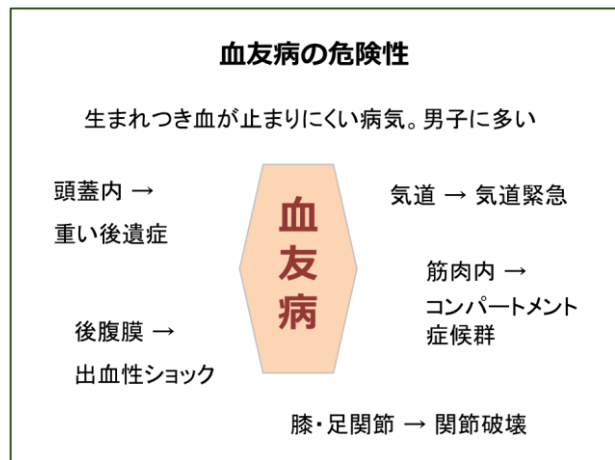
国立成育医療研究センター 小児がんセンター
血液内科部長 石黒 精

血友病

血が出たときには、血小板という細胞と凝固因子という血液を固めるタンパク質が働いて、血を止めます。血友病は凝固因子の第 VIII 因子または第 IX 因子が異常になって、生まれながらに出血しやすく、血が止まりにくい病気です。重症の方では命に危険が及ぶような出血が起きることがあり、重い後遺症が残る危険性もあります。とりわけ、頭の中に出血すること、関節内に繰り返し出血して関節が壊れることが、大きな問題になってきました。

先人の努力によって安全性の高い薬が開発されてきました。足りない凝固因子を定期的に注射する治療が普及してきた結果、不慮の大きな出血と関節障害が減って、運動も普通にできるようになりました。このように、血友病患者さんの生活の質は大きく改善してきました。

しかしながら、凝固因子は体内で速やかに壊れるため、繰り返し静脈注射が必要です。比較的長く効く薬が開発された現在でも、週に1～2回程度は注射します。また最近、皮下に投



与する薬が開発されて、1~4週に1回注射すればすむようになりました。注射による痛みと恐怖感が減り、乳児や幼児の細い血管に注射する苦労も緩和されました。しかし、定期的な注射に伴う痛みと、心の負担、複雑な手技に要する時間、高額な医療費はいまだ問題となっています。

近年、遺伝子治療は目覚ましく進歩し、治療困難とされてきた難治性疾患にも目を見張るような効果を発揮しています。血友病の遺伝子治療も例外ではなく、熾烈な開発競争が世界的に進んでいます。最近の遺伝子治療では、凝固因子が何年もの長期にわたって体内で作られて、治癒に近い効果さえも発揮できるようになってきました。つまり、患者さんは定期的な注射から解放されるわけです。ただし残念ながら、日本では遺伝子治療の開発が遅れています。私たちは2020年の10月に、第IX因子が欠乏した血友病Bの遺伝子治療を日本で初めて行いました。今日は、血友病の遺伝子治療についてお話しします。

遺伝子治療

さて、遺伝子治療とは何でしょうか。疾患の治療や予防を目的として遺伝子または遺伝子を導入した細胞を人の体の中に入れることです。遺伝子治療を二つに分けると、足りない正常遺伝子を体内に入れる治療と、異常遺伝子を修復するゲノム編集を応用した治療があります。

遺伝子治療には別の分け方もあります。一つは、体の外で遺伝子を入れた細胞を注射する方法で、「*ex vivo* 遺伝子治療」と呼ばれます。2019年に再発・難治性の白血病やリンパ腫に対するCAR-T療法が医薬品として承認されました。一方、血友病では患者さんの体の中に治療遺伝子を直接入れる「*in vivo* 遺伝子治療」が主に行われています。具体的には、アデノ随伴ウイルス(AAV: adeno-associated virus)から作られたウイルスベクター(すなわち、遺伝子の運び屋)を静脈に注射します。脊髄性筋萎縮症という神経の難病の遺伝子治療もこれにあたります。

血友病は遺伝子治療に適しており、開発が進んでいます。その理由は第1に、血友病は一つの遺伝子異常によって起こる病気であることです。第2に、血友病では生命や重い後遺症の危険があるため、治療が絶対に必要だからです。第3に、血液の中の凝固因子は比較的低い濃度でも有効性を発揮することが挙げられます。ちなみに凝固因子の働きが正常の人を100としたときに5を超えると軽症の血友病に分類されます。第4に、血友病の治療では高価な凝固因子製剤を繰り返し注射するために、医療費が高額になります。そのため、遺伝子治療は経済的にも合理性があります。さらに、第5の理由として、血友病では頻りに静脈注射が必要ですが、遺伝子治療ではわずか1回の注射によって長期間続く効果が期待できます。これらの理由から従来の治療法の問題点を解決する、新たな

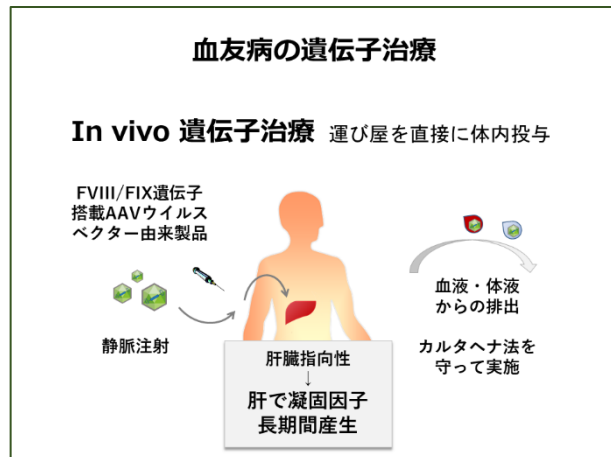
血友病に遺伝子治療が有用な理由

1. 単一遺伝病 (原因遺伝子判明)
2. 頻回の出血 → 生命の危険, 重い後遺症
3. 低活性でも有効 正常100%, $\geq 5\%$ 軽症
4. 凝固因子製剤 高価 成人 200~350万円/月
経済的合理性
5. 頻回な凝固因子の補充 必要 半減期短い
3回~1回/週

方法として注目されています。

血友病の遺伝子治療

前に述べたように血友病では遺伝子の運び屋として AAV ベクターが使われています。注射されたベクターは、細胞の核の中にある DNA にはほとんど組み込まれないのが特徴です。このため、染色体に組み込まれる他のウイルスベクターに比べて安全性が高いと考えられています。導入された遺伝子は核内で、かつ染色体の外で安定して発現し、凝固因子を作り続けます。なお、多くの凝固因子は肝臓で作られているため、血友病では肝臓の細胞に集まりやすい性質の AAV ベクターを使います。1 回の静脈投与で 3 年以上の長期に渡って、不足している凝固因子を肝臓で作ります。最近では、さらに治療効果が改善しており、出血を防止するのに十分な血中濃度を保てるようになっています。なお、血友病 B では、機能亢進型の遺伝子変異のある第 IX 因子を使い、さらに高い活性が発揮されやすくなっています。

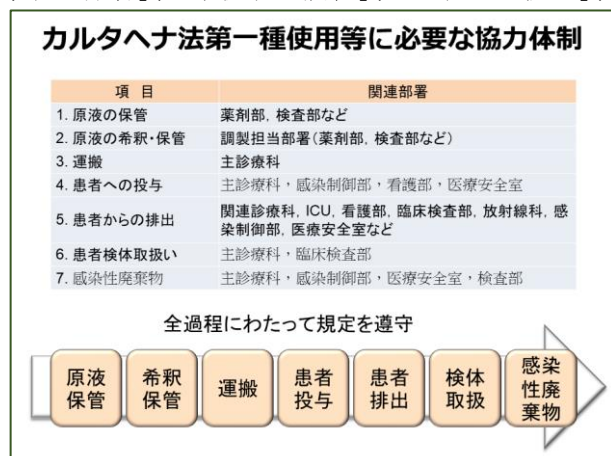


血友病では、様々な AAV ベクターを用いて臨床試験（治験）が進められています。その成果の一つとして、遺伝子治療を受けた血友病 B 患者さんで、第 IX 因子は 6 年間安定して作られていることが報告されました。2021 年現在、5 種類のベクターがフェーズ 3 の開発段階まで進んでいます。

遺伝子治療で使われるウイルスベクター由来製品は、カルタヘナ法でいう、「遺伝子組換え生物等」に当たります。そのため、治療施設では、「原液の保管」、「希釈液の調製」、「患者への投与」、「感染性廃棄物の処理」などの全過程にわたって、規程を遵守することが求められます。また、遺伝子治療の実施には、多くの関係部署が緊密に協力する体制が必須なことを強調しておきます。

血友病の遺伝子治療には、解決すべき問題点がいくつかあります。一つ目は、遺伝子治療の対象にならない患者さんがいることです。

これは、半分の患者さんが AAV に自然に感染していて、ウイルスに対する抗体をすでに持っているため、治療効果が期待しにくいからです。また、肝線維症、肝硬変の方では、凝固因子を作る肝臓の細胞が十分ではないため治療が難しいと思われます。凝固因子に対するインヒビターをす



で持っている方も対象にはなりません。

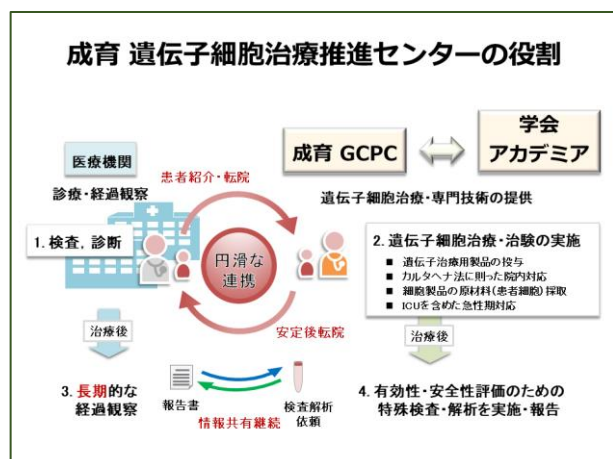
二つ目は、ウイルスの感染した細胞を排除するための免疫が働き、感染細胞を攻撃して肝障害が起こることです。細胞があまり壊れると遺伝子治療の効果が低下するため、副腎皮質ステロイド治療によって免疫を適切に調節し、肝臓の細胞がひどく壊れないようにします。さらに、治療後には AAV に対する抗体が作られるために、再治療が困難になります。

三つ目として、長期の安全性については、遺伝子治療の経験が浅いため十分に分かってはいません。とりわけ、生殖細胞に遺伝子が入って次世代に影響する可能性や発がんの可能性については慎重に検討する必要があります。また、全身の臓器への影響について、特に、小児では十分な注意を払う必要があります。実際、先天性筋疾患の X 連鎖ミオパチーに対する遺伝子治療では死亡例が報告されています。

血友病遺伝子治療の問題点	
治療対象から除外	
抗野生型AAVカプシド抗体 保有	
肝炎、肝線維症、肝硬変	
凝固因子インヒビター 保有	
既知の問題点	
一過性肝障害(細胞傷害性T細胞による傷害)	
効果が長期的には低下	
再治療が困難(抗AAV抗体産生)	
未知の問題点	
長期安全性がまだ不十分(生殖細胞導入・発がん性の可能性が否定できていない)	
ベクター(遺伝子運び屋ウイルス)の水平伝播	
小児での安全性が未確立(X連鎖筋管様ミオパチーで死亡例の報告)	
AAV: アデノ随伴ウイルス	

遺伝子治療の開発は、一つの遺伝子異常で発症する遺伝性疾患が多い小児科領域で強く求められています。現在、満足な治療法がない難治性疾患の患者さんにとって将来性が強く期待される治療法となっています。しかしながら、遺伝子治療はいまだ開発段階の治療法であり、従来の医薬品開発以上に慎重な安全性・有効性の評価が必要です。さらに遺伝子組換えウイルス製剤を治療に使うには、カルタヘナ法に則って医療施設内に特別な実施体制を構築する必要があります。

このため、国立成育医療研究センターでは、小児の難治性疾患に対して最新の治療を届けることを目標として、2019年に遺伝子細胞治療推進センターを開設しました。当センターでは遺伝子治療や臨床試験を単に実施するだけでなく、企業やアカデミアが国内で遺伝子治療を実施する際に必要な支援を提供することを目指しています。



「小児科診療 UP-to-DATE」

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