

## 遺伝子治療の現状と今後の期待

2013年11月13日

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター

センター長 公文 裕巳

(岡山大学大学院泌尿器病態学 教授)

### 【I】現状のまとめ

- ・最初の遺伝子治療として先天性免疫不全症（ADA欠損症）の遺伝子治療が米国で1990年に実施されてから20余年が経過した。この間に遺伝子治療は科学を基盤とする革新的医療技術として着実に進化している。
- ・日米欧以外では、がん治療の遺伝子治療製剤として、中国で **Gendicine**（がん抑制遺伝子 p53 遺伝子を発現するアデノウイルスベクター、2002年）、**Oncorine**（腫瘍溶解性のアデノウイルス、2006年）、フィリピンで **Rexin-G**（細胞周期調節遺伝子 cyclin G1 をもつレトロウイルスベクター、2006年）、ならびに重症下肢虚血の治療剤として、ロシアで **Neovasculgen**（血管内皮増殖因子 VEGF 遺伝子を持つプラスミド DNA、2011年）が承認されている。
- ・日米欧初の遺伝子治療用医薬品 **Glybera**（脂質代謝異常症に対するアデノ随伴ウイルス<AAV>ベクター）が2012年に欧州で承認された。
- ・今後、単一遺伝子疾患はもとより、パーキンソン病、末梢性血管疾患などの良性疾患ならびに悪性腫瘍など幅広い疾患に対する遺伝子治療の応用開発が急速に進むと考えられている。

### 【II】特筆すべき欧米の動向

#### 1) 2012年に米国遺伝子治療学会（ASGCT）がTarget 10 をNIHに提案

<Target10>数年以内に実用化可能な遺伝子治療対象疾患：

- ①レーバー黒内障、②ADA欠損症、③血友病、④X連鎖免疫不全症、
- ⑤パーキンソン病、⑥加齢黄斑変性症、⑦副腎白質ジストロフィー、
- ⑧サラセミア貧血、⑨EBVリンパ腫、⑩悪性黒色腫

#### 2) 欧米の大手製薬企業及びNPOが遺伝子治療に参入

- ①GSK: ADA欠損症、Wiskott-Aldrich症候群、慢性肉芽腫症、異染性白質ジストロフィー等（2010）
- ②**GENETHON(NPO)\***: Wiskott-Aldrich症候群、慢性肉芽腫症、遺伝性筋疾患（2011）
- ③Baxter: 血友病（2012）
- ④Novartis: EBVリンパ腫（2012）、急性リンパ性白血病（2013）
- ⑤Amgen: 悪性黒色腫など（2011）

\*GENETHON: フランス筋疾患協会（AFM）がTelethon（Television + Marathon）の寄金で1990年に設立、世界最大のGMP準拠ウイルス製造プラントで年間約30億円の予算で臨床用ベクターを製造。

### 【Ⅲ】日本が出遅れている現状とその要因

- ・ 遺伝子治療学に関する基礎研究は高いレベルにあったものの、臨床応用に関しては欧米に比較して著しい後れをとっている。特に、臨床での実施例が少なく、研究・開発の方向性を決める知見や患者データの蓄積がなく、その差はさらに拡大しつつある。
- ・ 質の高い臨床研究、国際共同研究を実施するための支援体制や臨床用ウイルスベクター等の供給体制が十分に整備されなかったこと、ならびに審査制度の煩雑さやガイドラインの未整備などが遅れの主たる要因。
- ・ 欧米で機能している**バイオベンチャー**が日本には極めて少数であり、その支援制度も不十分。
- ・ 遺伝子治療に対する公的研究費が乏しく、若手研究者が研究費の潤沢な再生医療に流れることなど、研究を支える基盤が弱体化。
- ・ 一般論として、「遺伝子治療」という名称の非倫理的印象に基づく、社会的な警戒感と抵抗感、ならびに、必ずしも根拠のない「安全性に対する懸念」が根強くある。

### 【Ⅳ】日本における今後の期待

遺伝子治療は、「疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること」と定義され、いわゆる山中4因子をベクターで遺伝子導入するiPS細胞の応用は遺伝子治療の一つの形態である。このことが認識され、遺伝子治療用医薬品が再生医療等製品の一部と位置付けられた 薬事法の一部改正（製品の特性を踏まえた規制の構築）が、次期国会で成立すると遺伝子治療の応用開発が急速に進展すると期待される。

#### 1) 遺伝性疾患に対する遺伝子治療：

- ・ ADA 欠損症や副腎白質ジストロフィーなどに対する造血幹細胞を用いた体外遺伝子治療 (ex vivo 法)の成功により、既に、欧米では複数の遺伝性疾患の標準治療として認識されている。日本での北大と東大医科研の ADA 欠損症の遺伝子治療は成功の部類に入るし、成育医療センターの慢性肉芽腫症の遺伝子治療も今後注目される。
- ・ AAV vector の直接投与 (*in vivo* 法) によるレーバー先天性黒内障の遺伝子治療で 90%以上の成功が欧米で報告されている。日本では九大のサル免疫不全ウイルス (SIV) を用いた網膜色素変性症の遺伝子治療が注目される。

#### 2) がん遺伝子治療：

- ・ 自己 T 細胞を用いる養子免疫がん遺伝子治療の臨床試験での成功例が欧米で報告されており、今後の進展が期待される。このキメラ受容体 (CAR) 遺伝子治療として三重大では食道がん遺伝子治療が実施されており、自治医大でも白血病遺伝子治療が予定されており、その成果が期待される。

- ・「腫瘍溶解性ウイルス」による優れた臨床試験の成績が欧米で多数報告されている。  
東大医科研の腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルスG47Δは進行性膠芽腫に対する優れた有効性が示されており、岡山大の腫瘍溶解アデノウイルスも期待されている。
- ・「武装化腫瘍溶解性ウイルス」による複数の臨床試験が欧米で実施されており、特に、AMGENのGM-CSF発現型第二世代がん治療用ヘルペスウイルスは、悪性黒色腫を対象とした第三相試験で、対照群に比し有意に高い治療効果を示すことが報告された。これらの製剤は「がん細胞の選択的細胞死」と「抗がん免疫の活性化」を同時に誘導し、抗腫瘍免疫を介して全身効果を発揮する「次世代がんワクチン」として、難治固形がんに対する標準的治療戦略になると考えられている。
- ・一方、岡山大の「REIC/Dkk-3遺伝子発現アデノウイルス」は、全く新しい作用メカニズムで「次世代がんワクチン」を実現する製剤であり、日本発のオリジナルな遺伝子治療用医薬品として期待される。

### 3) 循環器疾患や変性疾患に対する遺伝子治療：

ウイルスをはじめとする種々のベクターの特性（標的細胞への遺伝子導入と発現様式、産生タンパク質の機能発現と持続期間など）に関する知見の集積により、血管やリンパ管を標的とした遺伝子治療（アンジェスエムジー社の末梢血管病及びリンパ管浮腫に対するHGF遺伝子を用いた遺伝子治療、九州大のセンダイウイルスによるFGF-2遺伝子治療）、自治医大で成功したAAV vectorを用いたパーキンソン病遺伝子治療などが期待される。

## 【V】今後の課題と対応策

夢の治療として期待された遺伝子治療は、20余年の科学的インキュベーションの時間を経て、改めて21世紀の革新的医療技術として確立されつつある。既に、欧米ではADA欠損症をはじめ幾つかの遺伝性疾患の標準治療としての開発が進むとともに、がんをはじめとする難治性疾患の治療薬として、大手製薬企業が具体的な治療戦略に基づくビジネス開発を実施する段階に到達している。日本の課題は、欧米と比較して著しい後れをとっている現状とその要因を正しく理解して、標準治療へと進みつつある先端医療を国民に届ける体制を如何に迅速に構築するかである。そのために、研究開発基盤と臨床用ウイルスベクターの供給体制の整備、レギュラトリーサイエンスの推進と安全性、有効性評価法の確立とともに、稀少疾患に対する遺伝子細胞治療に関する国際共同研究推進のためのガイドライン策定が必須である。並行して、日本のアカデミア発の優れたシーズの積極的な育成策として、臨床研究中核病院等のARO機能を用いた医師主導臨床試験による遺伝子治療用医薬品の迅速な開発支援体制の確立が急務である。今まさにスタートする日本版NIH構想の司令塔機能に期待するところ大である。