

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2018年6月6日放送

医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方について: 日本学術会議からの提言

北海道大学 安全衛生本部 ライフサイエンス系研究安全担当
教授 石井 哲也

新しい遺伝子改変技術であるゲノム編集を使った治療法開発と日本の将来の小児科診療の関わりについてお話しさせていただきます。

1990年以來、遺伝子組換え技術を応用した遺伝子治療は各国で開発されてきました。紆余曲折を経て、近年ようやく承認がでてきた状況です。一方、6年ほど前から新しい遺伝子改変技術、ゲノム編集が世界的に普及しております。関連の臨床試験は既に国外で進行中です。一方で、中国からヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究が発表されると、倫理的懸念の声が上がりました。日本学術会議は、我が国におけるゲノム編集の医療応用のあり方を検討するため、国立成育医療研究センター理事長 五十嵐隆先生を委員長とする委員会を設け、昨年9月、提言を公表しました。私は同委員会で幹事を務めました。本日は、まず遺伝子治療の歩みを振り返り、ゲノム編集治療の可能性とリスクを考えます。そして、学術会議の提言内容をご紹介します、将来の小児科診療への関わりを展望します。

遺伝子治療の歴史

1990年、米国 NIH で世界初の遺伝子治療の臨床試験が行われました。先天性の重症複合免疫不全症であるアデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA-SCID) を対象とした試験で、患者から採取した T 細胞に正常型の ADA 遺伝子をウイルスベクターで導入し、再び患者体内に戻すという治療です。日本初の遺伝子治療は NIH の技術を輸入した臨床研究として 1995 年、私が所属する北

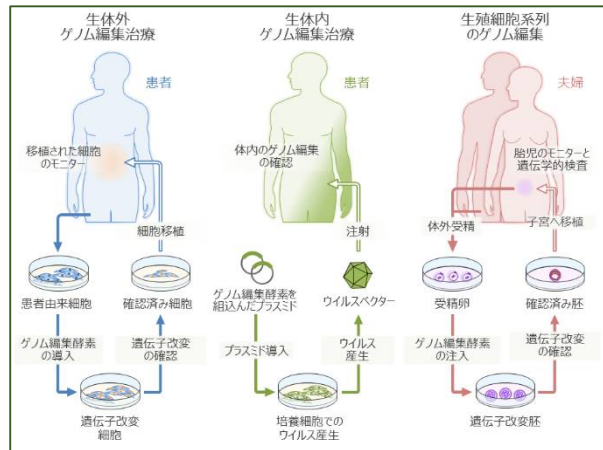
海道大学病院で実施されました。被験者となった ADA-SCID の男の子は小学校に入学するまで症状が回復したときいております。

一方、2000 年初頭にフランスで実施された X-SCID の遺伝子治療試験では、想定外の部位に遺伝子が挿入されたため、被験者の幼児が白血病を発症し、死亡する事故が起きました。以後、世界各国で遺伝子治療の安全性が疑問視され、日本では臨床研究計画は研究機関での倫理審査の後、さらに厚生労働省と文部科学省で審査を受ける厳格指針が施行されました。

しかし、近年、遺伝子治療の安全性はウイルスベクターの改良などを通じて向上し、初の承認製剤が中国で登場すると、欧米でも承認が相次ぎ、世界で 10 の製剤が承認となりました。今、遺伝子治療は灰燼からの復活と評されております。承認製剤には小児・若年がんや遺伝子疾患を適用とするものも含まれ、世界初の遺伝子治療で対象とされた疾患、ADA-SCID を対象とする製剤もあります。しかし、日本ではまだ遺伝子治療製剤の承認例はありません。

ゲノム編集医療

CRISPR-Cas9 などのゲノム編集は、人工の DNA 切断酵素を細胞に導入することで、従来技術より格段に高い遺伝子改変精度、多様な遺伝子改変を可能としました。既に米国、中国ではエイズ、がん、いくつかの遺伝子疾患の治療を目的とした臨床試験が進行中ですが、リスクの評価体系は実は未確立です。実験的な治療法でも、そのリスク・負担と、将来の重篤な疾患の患者が得られる利益の比較検討から、倫理委員会で臨床試験が承認されることはあり、そのような検討を経て国外での臨床試験は承認されたと考えられます。しかし、遺伝子治療の紆余曲折の歴史を鑑みると、ゲノム編集治療試験の実施可否は被験者保護を第一に、慎重に判断されるべきです。ゲノム編集治療の主なリスク要因として、標的外の部位にオフターゲット変異などを起こすことが知られています。また、治療効果をもたらすために標的遺伝子を改変したこと自体が人体に副作用を及ぼす可能性もあります。

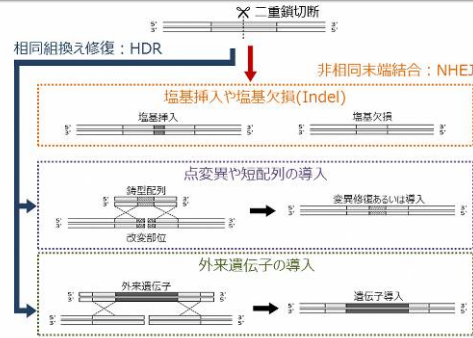


近年、欧米で承認された遺伝子治療製剤

承認年	国	製品名	適用	介入アプローチ	内容
2012	EU	Glybera	リポ蛋白リパーゼ欠損症患者で重症膵炎ケース	In vivo	リポ蛋白リパーゼ遺伝子を搭載したアデノウイルスベクターで筋肉注射で酵素を産生させる。
2015	米国	IMLYGIC	反応がん(メラノーマ)	In vivo (oncolytic virus)	ヘルペスウイルスの遺伝子欠損体で、GM-CSF遺伝子を発現させる機能も持たせてある。
2016	EU	Strimvelis	ADA-SCID	Ex vivo	患者の造血幹細胞にADA遺伝子を搭載したレトロウイルスベクターを感染させ、細胞を体内に戻す。
2017	米国	Kymriah	急性リンパ芽球性白血病	Ex vivo	自家T細胞に、CD19を標的とする chimeric antigen receptor (CAR)遺伝子を導入し、患者体内に戻す。
2017	米国	Yescarta	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	Ex vivo	自家T細胞に、CD19を標的とする CAR遺伝子を導入し、患者体内に戻す。
2017	米国	Luxturna	RPE65変異に起因する網膜色素上皮ローパー	In vivo	正常型RPE65遺伝子を搭載したアデノウイルスベクターで網膜細胞に送達する。

赤字：希少疾患指定

ゲノム編集：人工のDNA切断酵素を細胞に直接導入



標的部位への高効率な外来遺伝子の導入、変異修復、欠失・挿入変異の導入を可能に。しかも多重改変も実施可。

一方、中国や米国から、培養系で CRISPR-Cas9 を用いてヒト受精卵にある遺伝子変異を修復する基礎研究が報告されております。これらは出生前の遺伝子疾患の予防医療と理解できますが、一方、安易に臨床応用され、オフターゲット変異が見逃された場合、子の全身に重大な悪影響が及ぶリスクがあります。また、生殖医療の規制が十分でない国では、子の外見などを親の希望通りに実現するような乱用も懸念されております。ヒト受精卵ゲノム編集は複雑な倫理的社会的問題を抱えており、2015年に米国ワシントンで開催された国際会議をはじめ、世界で議論が継続中です。一方、日本における社会的議論は十分とはいえません。

ゲノム編集治療の開発状況
臨床試験の状況(米国、中国)
Ex vivo 治療試験：14
・全て遺伝子破壊を伴う自家移植：CCR5(HIV), PD-1, TCR & B2M(がん)
・ほぼ第一相、一部は第二相
In vivo 治療試験：6
・遺伝子導入が3：IDS, IDUA, FIX、遺伝子破壊が3：HPV遺伝子
・全て第一相
開発に関する重要事項
・米国では、自家移植を用いるEx vivo治療についてはMinimal manipulation of HCT/Pガイダンスが試験を促進
・米国のin vivo治療は全てアデノ随伴ウイルスを使用
・論文報告はCCR5破壊HIV治療第一相試験のみ
・世界的にオフターゲット変異の評価体系が未確立
人工ヌクレアーゼの細胞や生体への導入に関連するリスク管理体系の問題

学術会議提言

このような背景の下、学術会議では、今後、日本でゲノム編集の医療応用が順調に、また適正に進展するための方策を検討し、4つの提言を発表しました。内、2つは今、現存する患者に対するゲノム編集治療の円滑な開発のため、残りの二つはヒト生殖細胞や受精胚のゲノム編集に関する提言です。以下ご紹介します。

(1) ゲノム編集治療と被験者の権利保護及び臨床研究の規制整備

ゲノム編集治療は、生体外ゲノム編集治療と生体内ゲノム編集治療に分けられ、前者は「再生医療等安全性確保法」の、後者は「遺伝子治療研究指針」の規制の対象となりますが、それぞれ規制に基づき、慎重に臨床開発されるべきです。また、ゲノム編集の酵素をタンパク質の形で導入する場合などは、現行の「遺伝子治療研究指針」の対象ではないため、厚生労働省が臨床研究のための必要な規制を作ることを期待します。

(2) 体細胞ゲノム編集治療製品開発の支援体制構築

「医薬品医療機器等法」の枠組みの中で進められるゲノム編集治療製品の開発については、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構は、オフターゲット変異等のリスクを評価するための基準を作るなど、具体的な相談支援を明らかにしてもらうことを期待します。

(3) ゲノム編集を伴う生殖医療の臨床応用に関する暫定的禁止など厳格規制の制定

生殖細胞あるいは受精卵に遺伝子改変を施す生殖医療は、出生する子どもへの予期せぬ副作用などの重大な懸念があり、また現状、社会的議論が不十分です。従って、ゲノム編集の生殖医療への応用は、現在、実施は適切でなく、最低限、国の指針により当面は禁止するとともに、国が法規制する必要性についても検討すべきです。一方、安全性の課題が改善し、市民の考え方が変化したとしても、ゲノム編集を伴う生殖医療の実施については、継続的な議論が必要です。

(4) 社会的理解と透明性を踏まえた、ヒト生殖細胞・受精卵ゲノム編集を伴う基礎研究の規制

このような基礎研究で得られる知見は、ヒトの生殖や発生の解明を通じて、体外受精など生殖補助医療の向上に資すると期待されますが、ヒト受精卵の研究利用には倫理的懸念が依然としてあり、実施する研究者には慎重な態度が求められます。国の審査で基礎研究の申請が認められた場合でも、研究者は国の指針を遵守すること、また、文部科学省と厚生労働省が中心となり適切な研究審査体制を含む指針等を整備することを強く求めます。

今後の小児科診療

以上、遺伝子治療の歴史、ゲノム編集医療の進展を眺め、学会の提言をご紹介しました。我が国では、小児患者などに対する遺伝子治療が実現に至っておらず、一方で生殖医療については他先進国ではおおむね制定されている法規制がない現状をふまえ、今、臨床で有効な治療法を望む患者へ速やかにゲノム編集治療を届けるための促進策を強調した趣旨となりました。目下、内閣府など国はこの提言を参考に規制見直しを進めております。将来、日本でゲノム編集治療などが承認され、病棟にいる小児患者の将来をより開かれたものにする医療が提供される日も来るでしょう。一方、近年欧米で承認された遺伝子治療は一患者あたりの治療費が数千万円から1億円以上もする製剤があり、医療アクセスの問題も生じつつあります。しかし、今後、遺伝子治療やゲノム編集治療の円滑な開発を考える上で最も尊重されなければならないのは、病棟からの視座ではないでしょうか。

欧米で承認された遺伝子治療製剤の薬価

- 2012年EU承認Glybera (オランダuniQure社)
提供実績：2015年にドイツで1人
 - ・ フランス当局は支払い拒否
 - ・ ドイツ保険会社支払い額 900,000 euros(世界最高薬価)
- 2016年EU承認Strimvelis (英国GSK)
提供実績：2017年に1人(国籍不明)
 - ・ イタリア当局は治療成績ベースの支払いを要求
 - ・ 英国NICEは594,000 euros支払い予定 (パブリック段階)
- 2017年米国承認Kymriah (スイスノバルティス)
 - ・ 企業提案価格 475,000 USD 治療成績ベースの請求
- 2017年米国承認Escarta (米国Gilead)
 - ・ 企業提案価格 373,000 USD

「小児科診療 UP-to-DATE」

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