

# 小児科診療 UP-to-DATE

2019年2月20日放送

## 神経難病の遺伝子治療

自治医科大学 小児科  
教授 山形 崇倫

### 遺伝子治療

遺伝子治療とは、遺伝子を、ウイルスなどを基に作られたベクターという運び屋に組み込んで、細胞の中に入れて、病気の治療をする方法です。

遺伝子は、ゲノム DNA として、細胞の核内の染色体にあり、必要な部分がメッセージーRNA に転写され、その情報をもとに酵素や体を作るタンパク質が合成されていきます。遺伝子治療では、主に、メッセージーRNA と同じ情報を持つ様に合成された cDNA を、ウイルスが増えたりするための情報を持っている配列と置き換えてベクターを作ります。

遺伝子治療により導入された遺伝子が働き、酵素やタンパク質を作り、病気を治療します。

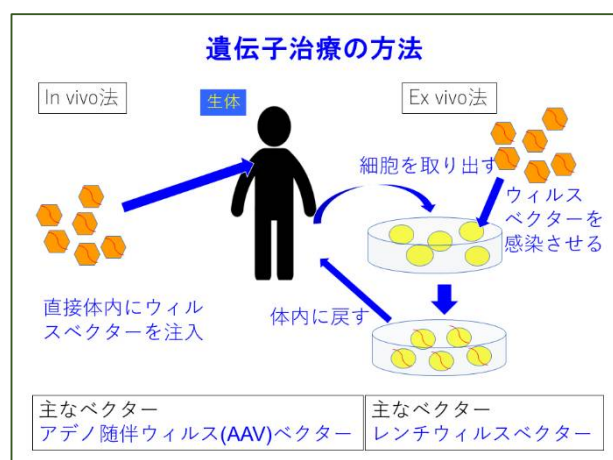
### ex vivo 法と in vivo 法

遺伝子治療の方法は、ex vivo 法と in vivo 法との二つに分けられます。

ex vivo 法は、造血幹細胞など、増殖・分化する能力を持った細胞を体外に取り出し、ベクターを入れて、増殖させて体内に戻します。

in vivo 法は、ベクターを直接体内に入れます。

Ex vivo 法では、レンチウイルスベクターが、in vivo 法では、主に、AAV と呼ばれるアデノ随伴ウイルス由来のベクターが用いられます。



## 遺伝子治療の開発

遺伝子治療が最初に開発された頃は、アメリカでアデノ随伴ウイルスベクターとは別のアデノウイルスベクターを使った治療で、副作用により亡くなられた方がおられ、また、レトロウイルスベクターを使った治療で白血病が発生した報告がありました。

しかし、多くの研究者達の努力により、ベクターの開発が進められ、現在主に使用されている AAV ベクターとレンチウイルスベクターは安全性が高くなっています。

## レンチウイルスベクターの特徴

それぞれのベクターの特徴を述べますと、レンチウイルスは、エイズウイルスなどと同じレトロウイルスの仲間です。感染した後、染色体、ゲノム DNA に組み込まれます。よって、入った遺伝子は細胞分裂を繰り返しても残っています。

危険性としては、組み込まれた場所によっては、発癌のリスクがあります。また、造血幹細胞を増やして戻す時に、骨髄抑制をするリスクがあります。

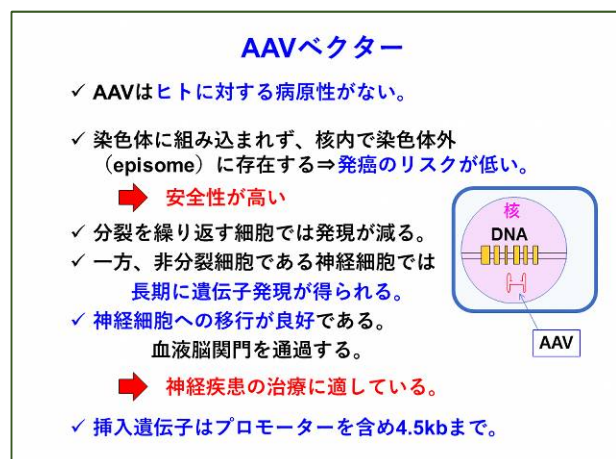
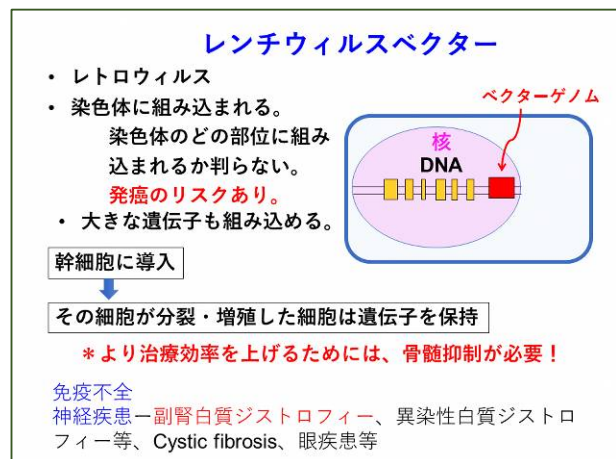
## AAV ベクターの特徴

一方、AAV ベクターは、染色体に入らず、核内に存在して機能します。そのため、細胞分裂を繰り返して増えていく白血球や肝臓などでは、徐々に働きが落ちていきます。しかし、分裂しない神経細胞では長期間、たぶん生涯存在して働くと考えられ、神経系の治療に有望です。神経細胞をターゲットとした治療は、一回の治療で一生効果が得られることが期待されます。

本来、AAV はヒトに病原性がないことと、染色体に組み込まれないために、安全性が高くなっています。AAV の限界としては、約 4.5kb 以上の大きい遺伝子を入れられないため、治療対象疾患に限られます。

既に、世界で数百人に使われていると思いますが、ベクターに起因する有害事象の報告はありません。

AAV の血清型により 1 型から 10 型までのベクターが開発されていますが、それぞれ感染しやすい組織・細胞があります。9 型などは、静脈注射によっても、血液脳関門を通り、高率に脳内に取り込まれます。



治療対象疾患により、血清型を選び、その細胞で発現しやすいプロモーターを選択、さらに、静脈注射か、脳実質内に注入するか、髄注や脳室内注入を行うか、などの治療ルートを選択をして、治療法開発します。

## 遺伝性疾患に対する治療法開発

遺伝子治療は、主に癌と遺伝性疾患に対して開発されていますが、今回は、遺伝性疾患に対する治療法開発の現状についてご説明いたします。

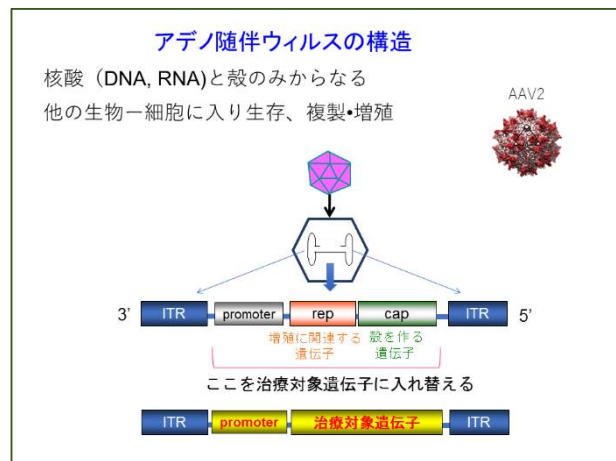
遺伝性疾患は、生まれつき、遺伝情報である DNA に変異が起き、タンパクが作られない、あるいは機能しないタンパクが作られることにより、発症します。よって、その機能が低下したタンパクの遺伝子を入れて正常のタンパクを作れるようにすることが遺伝子治療の目的です。

神経変性疾患などでは、病気の原因を軽くしてあげるような働きの遺伝子を入れてあげることもあります。

現在、世界的に多くの遺伝性疾患に対する遺伝子治療法が開発されており、臨床応用が始まった疾患も出てきています。

レンチウイルスを用いた遺伝子治療法が開発されている疾患として、アデノシンデアミナーゼ欠損症や複合型重症免疫不全、慢性肉芽腫症などの先天性免疫不全症があります。

先天代謝異常では、副腎白質ジストロフィーと異染性白質ジストロフィーで治療効果が得られ、海外で治験が進められています。



AAV を用いた遺伝子治療として、後ほど紹介しますが、我々は、AADC 欠損症に対する遺伝子治療臨床研究を行い、効果が得られています。

海外では、白質変性症であるカナバン病や神経セロイドリポフスチノーシスのバツテン病など、けいれんを繰り返し、だんだんと知能や運動機能が低下していく変性疾患や、ムコ多糖症などのライソゾーム病などで臨床応用が始まっています。

特筆すべきは、脊髄性筋萎縮症 I 型、ウェードニッヒ ホフマン病です。ウェードニッヒ ホフマン病は、脊髄前角の運動神経細胞が徐々に変性し、進行性に筋力低下していく疾患で、生後から徐々に力が弱くなり、首も座らず、呼吸も弱くなり、呼吸器を着けなければ 2 歳までには死亡します。現在、この病気に対して、アンチセンスオリゴヌクレオチドという小さな RNA を使った治療が承認され、運動機能が維持できる効果がえられています。アメリカでは AAV9 に欠失している SMN1 遺伝子を組み込んだ治療用ベクターを静脈注射する遺伝子治療が開発されました。生後 1-2 か月以内という早期に治療すれば、1 歳過ぎても歩行が出来る患者さんも出てきて

います。

パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病などに対する遺伝子治療も開発され、一部、患者さんへの治療も行われています。血友病に対する遺伝子治療も開発されています。

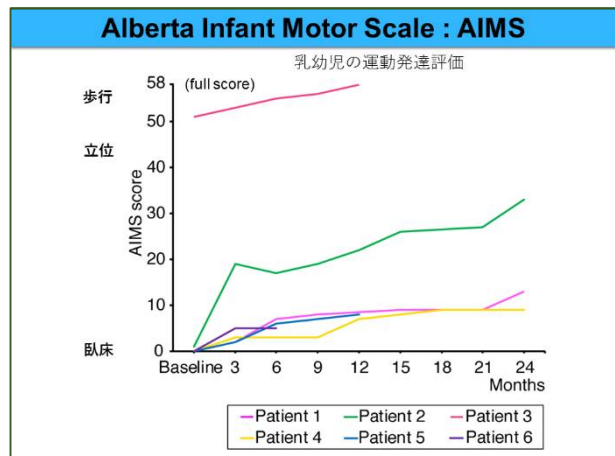
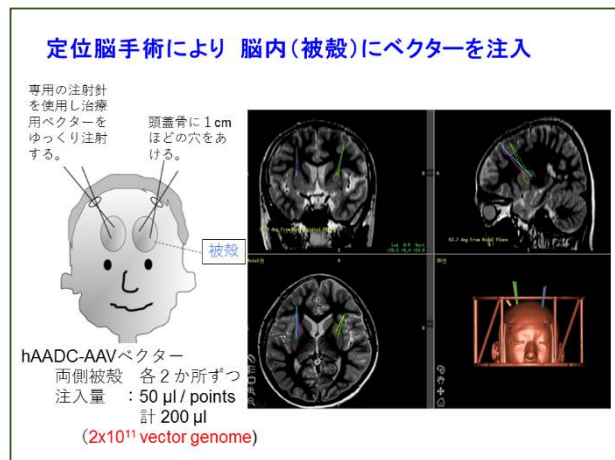
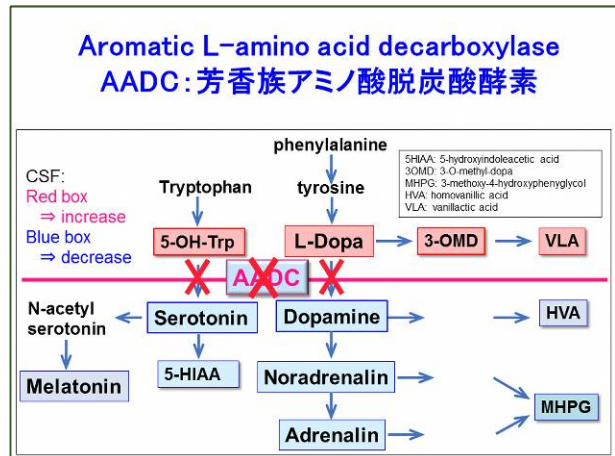
## AADC 欠損症に対する遺伝子治療臨床研究

我々自治医大のチームで行った、AADC 欠損症に対する遺伝子治療臨床研究を紹介させていただきます。

MHPG AADC とは芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素の略で、ドパミンとセロトニンを合成する酵素です。AADC 欠損症は、遺伝子変異からこの酵素が欠損するため、ドパミンとセロトニンの合成が低下し、ドパミンから合成されるノルアドレナリン、アドレナリンも欠乏することにより、生後少しから、運動障害、ジストニア、眼球偏位発作、知的障害、自律神経症状等の症状を起こします。重症型では、自分で体を動かすことが出来ず、生涯寝たきりになります。

我々は、AADC 遺伝子を AAV2 型ベクターに組み込み、黒質からのドパミン神経の投射先である被殻に、定位脳手術で注入しました。現時点で 8 人の患者さんに治療実施しています。

遺伝子治療を行った患者さん全員で、ジストニア発作が消失しました。徐々に体の動きが出てきて、一番効果があった患者さんは、寝たきりで食べることも出来ず胃瘻栄養を受けていましたが、歩行器を使って歩き、食べられるようになって胃瘻を抜去することができました。中間型で、治療前に、支えればふらつきながら歩けるまでになっていた子では、普通に歩き、自転車にも乗れるようになっていました。また、言葉もほとんど出なかったのですが、会話が出来き、九九も言えるなど、正常範囲に改善しました。全例、ベクターに関連する有害事象は起きていません。





## 今後の課題

今後のさらに多くの疾患で遺伝子治療が実用化していくと考えられます。

特に、小児の遺伝性疾患では、遺伝子治療が対象になる疾患は多く存在します。一部の神経細胞に入れば大きな効果が期待される病気は有望な治療対象です。例えば、ライソゾーム病などは、酵素が他の細胞へ移動しますので、一部の細胞が治療されると、有効であると考えられます。

しかし、脳の神経細胞全部が治療されないと良くならない病気は困難です。また、脳の形成異常などの構造異常が出来てしまった病気や低酸素性脳症や感染などにより破壊された病気は限界があります。

また、導入した遺伝子の発現量調節は出来ないので、発現が過剰になっても症状が出る病気も困難です。欠失により、遺伝子が働かなくて病気になるけれど、重複と行って、遺伝子が過剰になっても病気になるような遺伝子は、遺伝子導入により過剰になってしまい、うまく行かないと想定されます。

我々は、AADC 欠損症以外に、GLUT1 欠損症や Niemann-Pick 病 C 型などに対する遺伝子治療法の開発研究も実施しており、マウスで有効性が得られています。

GLUT1 欠損症は、脳へ糖を運ぶトランスポーターの異常で難治性のでんかんや知的障害を起こす病気です。Niemann-Pick 病 C 型は、コレステロールの代謝異常から、進行性の知的障害、肝脾腫等を起こし、早期に死亡する病気です。

遺伝子治療は、早期治療が有効です。神経細胞の障害が強くなると治療しても治らないことがあります。よって、早期診断のためのスクリーニング法の開発も重要な課題です。

最近では、ゲノム編集という、病気の遺伝子を切り出し、正常な遺伝子に入れ替える治療法も開発されつつあります。今後この方法も発展していくでしょうが、現時点では、対象臓器のごく一部しか治療出来ない治療効率が低い問題、対象と違う部位に挿入されてしい他の遺伝子を傷害する可能性がある **off target** の問題などがあります。

また、生殖細胞系への使用の倫理的な問題等があります。中国で実施したと報告され世界的な議論になっています。

遺伝子治療は、これまで治療法がなかった病気の治療として有望な治療法です。安全に、多くの疾患で実用化できるように、発展していくことを期待します。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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