

— 話題 —

遺伝子治療の最前線

— AAV ベクター遺伝子治療の躍進と課題 —

日本医科大学 学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

宮川世志幸

人体を遺伝子で治療するという概念は半世紀前から提唱され¹、人類の長年の夢であった。この概念が治療技術として世に出るには紆余曲折があったが、近年ついに実用段階を迎えた。現在、世界中の製薬企業が様々な疾患に対する遺伝子治療薬を競って開発しており、パイプライン上には無数の品目が並んでいる。遺伝子治療は、既存の低分子化合物や抗体医薬とは異なり、疾患の原因となる遺伝子変異やタンパク質を直接修復・供給できるため、これまで治療が困難であった疾患についても根本的に治療することが可能である。治療遺伝子の送達用担体として広く用いられているウイルスベクターは、元となるウイルスの組織指向性をそのまま維持している。そのため、疾患部位を標的化した治療が実現できる。また遺伝子治療の場合、治療物質そのものではなく治療物質の遺伝子発現系を導入するため、疾患部位への継続的な治療物質の提供が可能となる。従って、既存の医薬品では達成できない副作用の少なく半永続的な治療効果が期待できる。

特に、近年開発が進むアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは、これまで遺伝子治療が抱えていた課題を解決する優れた特性を兼ね備えており、本分野におけるゲームチェンジャーになりうる存在と言える。遺伝子治療研究が開始された当初に用いられていたウイルスベクターの多くは免疫原性・細胞毒性が高く、臨床試験において有害事象を引き起こした。一方、AAV は人体に対して病原性を示さず細胞毒性も極めて低い²。また AAV は、レトロウイルスなどと異なり、染色体に組み込まれることは稀であるため、挿入変異による細胞のがん化のリスクは少ない³。さらに AAV には様々な血清型 (セロタイプ) が存在し、それぞれ特徴的な組織指向性を持っている。従って、目的に応じて血清型を使い分けることで多様な組織を標的とした治療物質送達が成就できる。実際、本プラットフォームを用いた遺伝子治療の高い有効性は数多く実証されている。例えば、2019 年に承認された脊髄性筋萎縮症 (SMA) 遺伝子治療薬 Zolgensma は、平均余命が 2 歳未満である SMA 患者の救命に成功し、運動機能を著しく改善して通常の生活が可能にまで回復することが報告されている⁴。またレーバー先天性黒内障治療薬である Luxturna も AAV 遺伝子治療として承認を受けており、臨床試験から高い安全性と有意な網膜機能の改善が示されている⁵。現在、血友病 A 治療薬 Roctavian やレーベル遺伝性視神経症治療薬 Lumevoq など画期的な AAV 遺伝子治療薬が複

数承認申請中であり、臨床試験中のものも 200 件以上控えている。今後、AAV 遺伝子治療が有力な治療モダリティとして定着し、既存モダリティの医薬品からのパラダイムシフトが急速に進むのは間違いない。

治療モダリティとして遺伝子治療の実用化が本格的に進むにつれて、新たな課題も表面化してきている。そのひとつは、ウイルスベクターの大量生産・精製である。近年ウイルスベクターの機能性・安全性は、飛躍的に向上した反面、遺伝子治療薬を安定的に供給するための製造技術開発は立ち遅れている。現状の AAV ベクターを用いた遺伝子治療では、十分な治療効果を得るためにベクターの大量投与を要する。よって、この需要を満たすベクター大量製造技術の確立が急務である。また、安全かつ効果的な遺伝子治療を実装する上で、ベクターの品質管理は極めて重要である。一般的に、ウイルスベクターは培養細胞に対してベクター構成因子を遺伝子導入することで作製されている。製造工程に生じる培養細胞由来成分やベクター構成因子を搭載するプラスミド等は不純物となる。加えて、ベクター製造過程では、治療遺伝子がウイルスの外殻であるカプシドにうまくパッケージされない不良品も同時に生み出される。このような製造工程由来不純物がベクター精製品に混入すれば、免疫応答や細胞毒性の原因となる。従って、不純物を効率よく分離する、あるいは高感度で検出・分析する技術開発が必要不可欠である。現在、世界各国でベクター製造技術開発が活発化しており、我が国においても、政府が主導で基盤技術開発を推進している。筆者らも本課題解決に着手し、新規技術開発を進めている^{6,7}。

もうひとつ大きな課題として浮上してきたのが、安全性に関するリスクである。瞬く間に世界を席卷した AAV 遺伝子治療であるが、近年霊長類を用いた研究や臨床試験の症例が蓄積されるにつれ、肝毒性、血栓性微小血管症 (TMA)、神経毒性などの有害事象が顕在化してきている⁸。現時点では、ベクターの大量投与が有害事象発生のリスクを上昇させる一因と指摘されているが、詳細なメカニズムは未だ不明である。早急な発症メカニズムの全容解明とともに、AAV ベクター投与量低減化技術や AAV とは全く異なる新規ベクターシステムの開発も待たれる。

遺伝子治療は、治療遺伝子と送達用担体の組み合わせで様々な疾患に対応可能であり、無限の可能性を秘めている。今後、更なる技術開発が進み、既存法では治療が困難な多くの患者に希望の光をもたらすことを期待している。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Friedmann T, Roblin R: Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972; 175: 949-955.
2. Mueller C, Flotte TR: Clinical gene therapy using recombinant adeno-associated virus vectors. *Gene Ther* 2008; 15: 858-863.

3. Smith RH: Adeno-associated virus integration: virus versus vector. *Gene Ther* 2008; 15: 817–822.
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al.: Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713–1722.
5. Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al.: Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology* 2021; 128: 1460–1468.
6. Kuroda S, Miyagawa Y, Sato Y, et al.: Protocol Optimization for the Production of the Non-Cytotoxic JDeltaNI5 HSV Vector Deficient in Expression of Immediately Early Genes. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 17: 612–621.
7. Tomono T, Hirai Y, Okada H, et al.: Highly Efficient Ultracentrifugation-free Chromatographic Purification of Recombinant AAV Serotype 9. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018; 11: 180–190.
8. Mullard A: Gene therapy community grapples with toxicity issues, as pipeline matures. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 804–805.

(受付：2022年3月18日)

(受理：2022年3月28日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。