

## —特集 [遺伝子治療 update : 日本医科大学の遺伝子治療研究 (2)]—



## 遺伝子治療の歴史

島田 隆

日本医科大学名誉教授

## History of Gene Therapy

Takashi Shimada

Emeritus Professor, Nippon Medical School

## Abstract

Once a dream cure for genetic diseases, gene therapy came to be considered potentially realizable with the advent of recombinant DNA technology in the 1970s. In the 1980s, viral vectors were developed, and ethical issues regarding human gene manipulation began to be addressed. In 1990, the world's first gene therapy was launched in the United States. Since then, various gene therapies have been tried around the world, but have failed to show clear efficacy. In addition, safety problems, including a fatal accident and the development of leukemia, have occurred with gene therapy. Consequently, the once high expectations for gene therapy declined. Since the end of the 2000s, however, the efficacy of gene therapies for treatment of genetic diseases and cancer has been confirmed time and again, and expectations for gene therapy have been revived. At present, more than 20 gene therapy products have been approved, and gene therapies are now poised to become practical medicine.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 199–204)

**Key words:** gene therapy, recombinant DNA technology, viral vector

## はじめに

遺伝病の夢の治療法だった遺伝子治療は1970年代に組換えDNA技術が登場したことで現実的な治療法と考えられるようになった。1980年代にはウイルスベクターが開発され、ヒトの遺伝子操作に対する倫理的問題の議論も進み、1990年に世界最初の遺伝子治療が米国で開始された。その後、様々な遺伝子治療が世界中で試みられたが明らかな有効性を示すことができなかった。さらに、遺伝子治療による死亡事故や白血病発症などの安全性の問題が起きてしまい、遺伝子治療に対する期待は低下してしまった。しかし、2000年代

後半になり遺伝病や癌の遺伝子治療で次々に有効性が確認されるようになり、遺伝子治療は復活した。すでに20種類以上が医薬品として承認されていて、実用化の時代に入っている。遺伝子治療の紆余曲折の開発の歴史と課題を紹介する(表1)。

## 1. 遺伝子治療の方法論の確立 (1990年以前)

20世紀に入り遺伝子や遺伝病の存在が知られるようになり、遺伝子を使った治療の可能性が漠然と考えられるようになった。1900年代中頃には遺伝子がDNAであることが明らかになり、DNAを外から取り

表 1 遺伝子治療の歴史年表

年代	遺伝子治療	関連技術
1900		Mendel の遺伝法則再発見 遺伝病の発見 (Garrod) 遺伝子は DNA DNA の 2 重らせん構造 (Watson, Crick)
1970	治療目的のウイルス感染 遺伝子治療 (GT) の概念 (Friedmann)	組換え DNA 技術 (Cohen, Boyer) Asilomar 会議 組換え DNA 実験規制
1980	未承認 GT (Cline 事件) レトロウイルスベクター開発 (Mulligan) 遺伝子治療ガイドライン (NIH)	ES 細胞樹立 (Evans)
1990	世界最初 GT (ADA 欠損症) (Anderson) 日本最初 GT (ADA 欠損症) (崎山) 見直し勧告 (Orkin, Motulsky) 死亡事故 (OTC 欠損症) (Gelsinger 事件) 有効 (X-SCID) (Fisher)	ZFN 開発
2000	白血病発症 (X-SCID) 有効 (LCA, ALD)	iPS 細胞樹立 (山中)
2010	有効 (サラセミア, 血友病, MLD, 白血病) 承認 (Glybera) 有効 (SMA) 承認 (Kymriah, Luxturna, Zolgensma, Zynteglo)	TALEN 開発 CRISPR-Cas 開発 (Charpentier, Doudna) 世界最初 iPS 由来細胞治療 (AMD) (高橋)
2020	承認 (Limeldy, Skysona) PaVeGT (NIH) BGTC (NIH, FDA, 企業, 学会, 患者会) 承認 (Roctavian, Hemgenix, Upstaza)	

込ませると細菌や真核細胞の形質が変わることが確認された。1970 年には、遺伝病の治療を目的に野生型 DNA ウイルスを直接患者に投与する治療実験が行われた。この無謀な試みに危機感を抱いた Friedmann は、遺伝子治療の技術的、倫理的問題点を整理し、遺伝子治療の概念を確立した論文を発表した<sup>1)</sup>。ここで、遺伝子治療の方法論として遺伝子を生体に直接投与する方法 (in vivo 遺伝子治療) と、体外で遺伝子を導入した細胞を移植する方法 (ex vivo 遺伝子治療) の可能性を提案している。

1970 年代に組換え DNA 技術が開発されて遺伝子の単離や組換えが可能になった。しかし、この技術の潜在的危険性が問題になり 1975 年には世界中の研究者を集めた Asilomar 会議が開かれ、組換え DNA の実験は米国国立衛生研究所 (NIH) による厳しい規制を受けることになった。

いまだ遺伝子治療は現実的な治療法とは考えられていなかった 1980 年にヒトへの遺伝子治療実験が秘密

裏に行われたことが発覚した。米国の Cline はサラセミア (グロビン遺伝子の異常による遺伝性貧血) の患者の骨髓細胞に正常なグロビン遺伝子を導入する治療実験をイスラエルとイタリアで行った。この遺伝子治療は技術的にも未完成で、NIH の組換え DNA 規制にも違反しており、倫理委員会の承認も受けずに行われたため社会的問題となった (Cline 事件)。この事件がきっかけで遺伝子治療が一般に知られるようになった。

1980 年代になると、米国では遺伝子治療の科学的、倫理的問題が盛んに議論されるようになり、「神の領域を侵す危険な科学」「フランケンシュタインの怪物」という当初の批判が次第に収まり、難病の治療法として期待されるようになった。遺伝子治療技術としての遺伝子導入法の研究も進み、それまでの物理化学的方法 (リン酸カルシウム法やエレクトロポレーションなど) に比べ、導入効率が格段に高いウイルスベクターによる遺伝子導入法が開発された。最初に実用化されたのはマウスの白血病ウイルスを改変したレトロウイルス

ベクターで、増殖能力は欠失しているが、高い効率で細胞に感染し、染色体に組み込まれるため長期間遺伝子が発現できる。ウイルスベクターが開発されたことで、遺伝子治療が可能になった。NIHの組換えDNA委員会(RAC)では遺伝子治療臨床研究のガイドライン(Points to consider)が作製され、臨床研究の審査体制も整備された。

## 2. 遺伝子治療の開始(1990年代)

1980年代後半にはRACで遺伝子治療の臨床プロトコルの有効性や安全性の議論が数年かけて行われた。その結果、1990年に先天性免疫不全症(ADA欠損症)のリンパ球を対象にしたex vivo遺伝子治療がNIHで開始された<sup>2</sup>。遺伝子治療が開始されたことは大きなニュースとなり、世界中で遺伝子治療研究が一斉に開始されることになった。ウイルスベクターとして、新たにin vivo遺伝子治療に使えるアデノウイルスベクターやアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターが開発された。対象疾患も遺伝病だけでなく、癌やエイズなど多くの疾患に拡大した。1995年には日本でも北海道大学でADA欠損症の遺伝子治療が行われた。

遺伝子治療の臨床試験の数は急激に増えたが、明らかな有効性は確認できなかった。遺伝子治療に対する期待は次第に低下し、「心配していたほど危険ではないが、劇的な効果も期待できない」という評価に変わっていった。巨額の研究費を出していたNIHからも、過剰な期待だけで臨床研究を進めるのではなく、基礎研究に立ち戻るべきであるという見直し勧告が出されている(Orkin Motulskyレポート)<sup>3</sup>。

## 3. 遺伝子治療による重大事故(2000年前後)

遺伝子治療に対する社会的関心が薄れていた1999年に米国で遺伝子治療による死亡事故が発生した。アデノウイルスベクターを使った肝臓の遺伝性疾患(OTC欠損症)の治療を受けていたGelsinger青年が全身性炎症反応症候群で死亡した。大量に投与されたアデノウイルス粒子に対する過剰な免疫反応が起きたと考えられた<sup>4</sup>。この医療事故は、その後の検証で、科学的な問題だけでなく、インフォームドコンセントが適切に行われていなかったことや研究者のCOIに問題があったことなどが発覚し、大きな社会的問題となった(Gelsinger事件)。この事件がきっかけになり臨床研究に対するインフォームドコンセントの徹底、IRBの機能強化、COIマネージメントの義務化が行われるようになった。

Gelsinger事件で、米国の遺伝子治療に対する批判が

起きていた1999年にフランスのFisherのグループから遺伝子治療の成功例が報告された。対象となったのは先天性免疫不全症(X-SCID)で、レトロウイルスベクターを使って造血幹細胞に原因遺伝子(IL2受容体遺伝子)を導入する造血幹細胞遺伝子治療で患者の免疫機能の改善が確認された<sup>5</sup>。1回の治療で遺伝病の治療に成功した最初の例となり「人類は遺伝病を克服した」と、世界中に大きく報道された。

ところが、3年後の2002年以降、治療を受けた患者が次々と白血病を発症したことが明らかになった<sup>6</sup>。大成功と考えられていた遺伝子治療で、最悪の有害事象が発生したため、世界中で大騒ぎとなった。原因究明に向けた検証が行われた結果、レトロウイルスベクターが癌遺伝子の近傍に挿入され、癌遺伝子を活性化したことが明らかになった。レトロウイルスベクターを使った遺伝子治療の危険性の一つだが可能性は低いと考えられていた「挿入変異による癌遺伝子の活性化」が実際に起きてしまったことが確認された<sup>7</sup>。

Gelsinger事件や白血病の発症が続いたことで、遺伝子治療は危険だという評価になり、遺伝子治療に対する期待は一気に後退してしまった。丁度、その頃にiPS細胞の発見があり若い研究者の多くが遺伝子治療から再生医療にテーマを変更したと言われている。研究費や研究者数も大幅に減少してしまい、遺伝子治療は低迷期に入ってしまった。

## 4. 遺伝子治療の復活(2010年前後)

遺伝子治療は世間からは注目されなくなっていたが研究は続けられていた。その成果が2000年代後半から報告されるようになった。

AAVベクターは安全なウイルスベクターとして研究が進められてきたが、AAVベクターを使った遺伝性網膜疾患(LCA)、血友病、脂質代謝異常症(LPL欠損症)などの臨床試験で次々と有効性が報告された<sup>8</sup>。最近では血液脳関門(BBB)を通過できるAAVベクターの静脈内投与による脊髄性筋萎縮症(SMA)の治療で劇的な治療効果が確認されている<sup>9</sup>。

レトロウイルスベクターによる白血病が問題になったが、同じレトロウイルス科に属するエイズウイルス(HIV)由来のレンチウイルスベクターでは癌化の可能性が低いことが明らかになり、レンチウイルスベクターを使った造血幹細胞遺伝子治療が行われるようになった。先天性免疫不全症(X-SCID, ADA欠損症, WASなど)、遺伝性神経変性疾患(ALD, MLD)、遺伝性貧血(サラセミア, 鎌状赤血球症)などで有効性が報告されている<sup>10</sup>。

表2 承認された遺伝病の遺伝子治療 (2023年4月)

対象疾患	投与方法	導入遺伝子	ベクター (製品名)	承認年度
LPL 欠損症	in vivo (IM)	LPL	AAV (Glybera)	2012 (EU)
ADA 欠損症	ex vivo (HSC)	ADA	RV (Strimvelis)	2016 (EU)
LCA	in vivo (SR)	RPE65	AAV (Luxturna)	2017 (US, EU)
SMA	in vivo (IV)	SMN1	AAV (Zolgensma)	2019 (US, EU, 日)
サラセミア	ex vivo (HSC)	$\beta$ グロビン	LV (Zynteglo)	2019 (EU, US)
MLD	ex vivo (HSC)	ARSA	LV (Libmeldy)	2020 (EU)
ALD	ex vivo (HSC)	ABCD1	LV (Skysona)	2021 (EU)
AADC 欠損症	in vivo (IC)	AADC	AAV (Upstaza)	2022 (EU)
血友病 A	in vivo (IV)	F8	AAV (Roctavian)	2022 (EU)
血友病 B	in vivo (IV)	F9	AAV (Hemgenix)	2022 (US, EU)

LPL：リポ蛋白リパーゼ, ADA：アデノシンデアミナーゼ, LCA：Leber 先天性黒内障, SMA：脊髄性筋萎縮症, MLD：異染性白質ジストロフィー, ALD：副腎白質ジストロフィー, AADC：芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素, IM：筋肉内, HSC：造血幹細胞, SR：網膜下, IV：静脈内, IC：脳内, AAV：アデノ随伴ウイルス, RV：レトロウイルス, LV：レンチウイルス

癌は遺伝子治療の重要な対象疾患と考えられていて、養子免疫療法、自殺遺伝子治療、アンチセンス治療、癌ワクチン療法など、様々なアプローチが提案されてきた。遺伝子治療としては最も多くの臨床試験が試みられたが、有効性は確認できていなかった。最近になり癌抗原を認識できる T 細胞受容体 (TCR) や、抗体と TCR のキメラ分子 (CAR) をリンパ球で発現させる新しい養子免疫遺伝子治療で劇的な治療効果が報告されている<sup>11</sup>。

新しい遺伝子治療技術として遺伝子修復法の開発も開始された。DNA に二本鎖切断 (DSB) を起こすと相同組換えの効率が高まり、異常遺伝子を正常遺伝で置き換える遺伝子修復が可能である。目標とする異常遺伝子の場所に DSB を起こす配列特異的人工ヌクレアーゼとして ZFN や TALEN が開発された。さらに、最近では細菌のもつ免疫機構である CRISPR/Cas を応用したゲノム編集法が開発されている。

### 5. 遺伝子治療の実用化 (2010 年代後半以降)

遺伝子治療の復活したことが広く知られるようになり、一斉に臨床試験が開始された。大手の製薬企業も参入するようになり、今や実用化の時代に入ったと言われている。これまでに 20 を超える遺伝子治療製品が医薬品として承認されている。

遺伝病を対象にした遺伝子治療製品を表 2 に示す。脊髄性筋萎縮症に対する Zolgensma は日本でも承認されていて、全世界では 1,400 人以上に投与されている。SMA 遺伝子治療が成功したことで、それまで躊躇されていた AAV ベクターの血中大量投与が行われるようになり、Duchenne 筋ジストロフィー (DMD)

の治療も複数開始された。その他、AAV 遺伝子治療は 200 件以上の治験が進行中である。

癌の遺伝子治療では CAR を発現するリンパ球を使った CAR-T 療法が大きな成果を挙げている。これまでにリンパ腫/白血病を対象に 5 種類 (Kymliah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, Carteyva)、多発性骨髄腫を対象に 2 種類 (Abecm, Carvykti) の CAR-T が承認されている。その他にも 600 件以上の CAR-T 関連の治験プロトコールが進行中である。

### 6. 遺伝子治療の課題

遺伝子治療の有効性が確認され実用化が進んだが、一方で新たな問題も明らかになってきた。安全性が高いと考えられていた AAV ベクターも、大量投与が行われるようになり、その免疫原性や発癌性が問題視されるようになってきている。AAV ベクターが肝臓に感染すると CTL による肝細胞破壊が起きる。また、抗体との反応や補体の活性化により血管傷害や肝障害が起きることが報告されている。過剰な免疫反応が原因と考えられる死亡事故も発生している。ヒトでは報告が無いが、マウスでは AAV ベクターの挿入変異による肝癌の発生が起きている<sup>12</sup>。挿入変異による発癌の可能性は低いと考えられていたレンチウイルスベクターを使った造血幹細胞遺伝子治療でも最近、骨髄異形成症候群 (MDS) の発症例が報告されている。これらのウイルスベクターによる副作用のメカニズムは不明な点も多く、安全性を向上させるための研究が進められている。

安全性の問題とは別に、遺伝子治療が超高額医療になっていることも大きな問題である。CAR-T 治療は

\$373,000 (日本では3,349万円), Zolgensmaは\$2.1 million (日本では1億6,700万円)と設定されている。開発費用が膨大で、患者数が限られる遺伝子治療の費用としてはやむを得ないと言われている。また、一生涯、繰り返し投与が必要な酵素補充療法と比較すれば1回で長期の治療効果が期待できる遺伝子治療は必ずしも高過ぎるとは言えないという意見もある。しかし、いずれにせよこの金額を払える患者は限られてしまい、日本のような保険制度では医療制度の破綻も心配される。米国では効果がなかった場合には支払いを減額する仕組みも検討されている。

これまでの研究で、遺伝子治療により多くの遺伝病の治療が可能であることは明らかである。しかし、今のような方法で開発していたのでは膨大な費用と時間がかかり、いつになっても患者に届けられない。この問題を解決するための新しいアプローチが提案されている。2020年からNIHで開始されたPaVeGT (Platform Vector Gene Therapies) プロジェクトでは、疾患ごとに治療法を開発するのではなく、同じ方法で治療できる複数の疾患に対して、搭載遺伝子を変えるだけで同じベクター、同じ投与方法で治療する計画として進めている。対象疾患が違っていても可能な範囲で前臨床試験の結果を共有して、できるだけ短時間に臨床試験に結び付けることを目的にしている<sup>13</sup>。さらに、2021年からは、製薬企業、学会、患者会も参加したBGTC (Bespoke Gene Therapy Consortium) もスタートしている。これは、最初から官民連携で開発を進めようという計画で、ベクターの製造技術や品質管理についてはマニュアルを作製することになっている。また、臨床開発に関しては早い段階からFDAが関与して、規制の簡略化も含め効率化を検討することになっている<sup>14</sup>。

#### おわりに

遺伝子が開始されてから30年以上が経過した。この間、様々な問題を克服しながら遺伝子治療研究は進歩を続け、この10年でやっと科学的評価が固まり、実用化の時代に入っている。このような世界の潮流に対し、日本での遺伝子治療研究は大きく遅れてしまっている。これまでに日本で開発された遺伝子治療製品はプラスミドのコラテジェンとヘルペスウイルスのデリタクトだけで、いずれも日本国内だけの条件期限付き承認である。現在、世界中で開発競争が行われている、遺伝子治療の主流であるウイルスベクターはまだ開発されていない。日本の遺伝子治療研究が遅れた原因はいくつかあるが、欧米に比べ国からの支援が極端に

少なかったことが大きく影響している。日本でiPS細胞が開発されたこともあり、先端医療への支援は再生医療に偏っていた。そのため遺伝子治療の若手研究者が育たず、臨床用ウイルスベクターの製造施設も整備されていない状況が続いていた。遅ればせながら、この状況を打破すべく、令和5年度からこれまでの「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」の後継事業として新たに遺伝子治療も加えた「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム」が開始されることになった。これにより、in vivo 遺伝子治療も含めた遺伝子治療研究への大型支援や、ベクター製造基盤の整備が実現すると考えられている。日本でも遺伝子治療研究が進み、日本発の遺伝子治療製品が多くの難治性疾患の治療に貢献できるようになることを期待したい。

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. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al.: T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-480.
3. Orkin SH, Motulsky AG: REPORT AND RECOMMENDATIONS OF THE PANEL TO ASSESS THE NIH INVESTMENT IN RESEARCH ON GENE THERAPY. [https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/11/Orkin\\_Motulsky\\_Report.pdf](https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/11/Orkin_Motulsky_Report.pdf).
4. Wilson JM: Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 151-157.
5. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al.: Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000; 288: 669-672.
6. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, et al.: A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003; 348: 255-256.
7. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003; 302: 415-419.
8. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al.: Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2240-2248.
9. 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.
10. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al.: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009; 326: 818-823.
11. Kohn DB, Dotti G, Brentjens R, et al.: CARs on track in the clinic. *Mol Ther* 2011; 19: 432-438.

12. Hamilton BA, Wright JF: Challenges Posed by Immune Responses to AAV Vectors: Addressing Root Causes. *Front Immunol* 2021; 12: 675897.
13. Brooks PJ, Ottinger EA, Portero D, et al.: The Platform Vector Gene Therapies Project: Increasing the Efficiency of Adeno-Associated Virus Gene Therapy Clinical Trial Startup. *Hum Gene Ther* 2020; 31: 1034-1042.
14. NIH\_NCATS: The Accelerating Medicines Partnership® Bespoke Gene Therapy Consortium (BGTC) 2021. <https://ncats.nih.gov/programs/BGTC>

(受付：2023年4月10日)

(受理：2023年7月3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、非営利目的で、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。