

# 令和3年度 天使病院遺伝医学セミナー

## 遺伝性疾患の治療

20220303 有賀 正

# 本日の セミナーの 内容

遺伝性疾患について

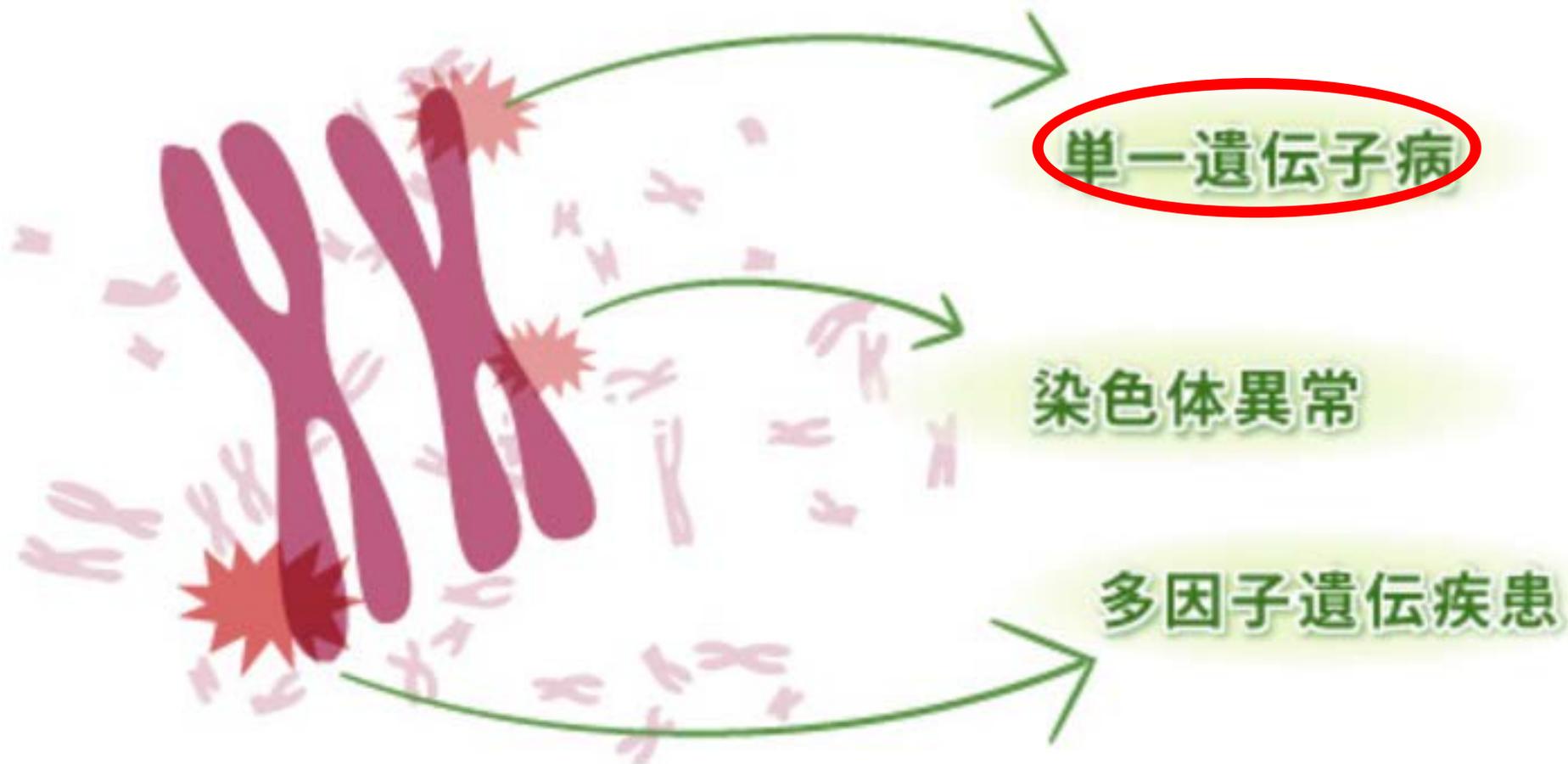
単一遺伝子病の病態／治療戦略

遺伝子治療とは

個々の遺伝性疾患の治療について  
北大の遺伝子治療の実際

# 遺伝性疾患について

遺伝性疾患 …… 染色体や遺伝子の変異によって起こる病気です。



# 単一遺伝子病の病態／治療戦略

## 単一遺伝子病の病態

A遺伝子の異常

A疾患の病態形成

A疾患の臨床像

Aタンパク質の量的異常  
多くは欠損／過少  
稀には過量の場合あり

Aタンパク質の質的異常  
正常な遺伝子産物機能を妨害  
異常な機能亢進  
病因となる新たな機能獲得

AR遺伝の場合が多い  
転写因子はADも

AD遺伝の場合が多い  
発癌に関与する場合も  
ユニークな変異

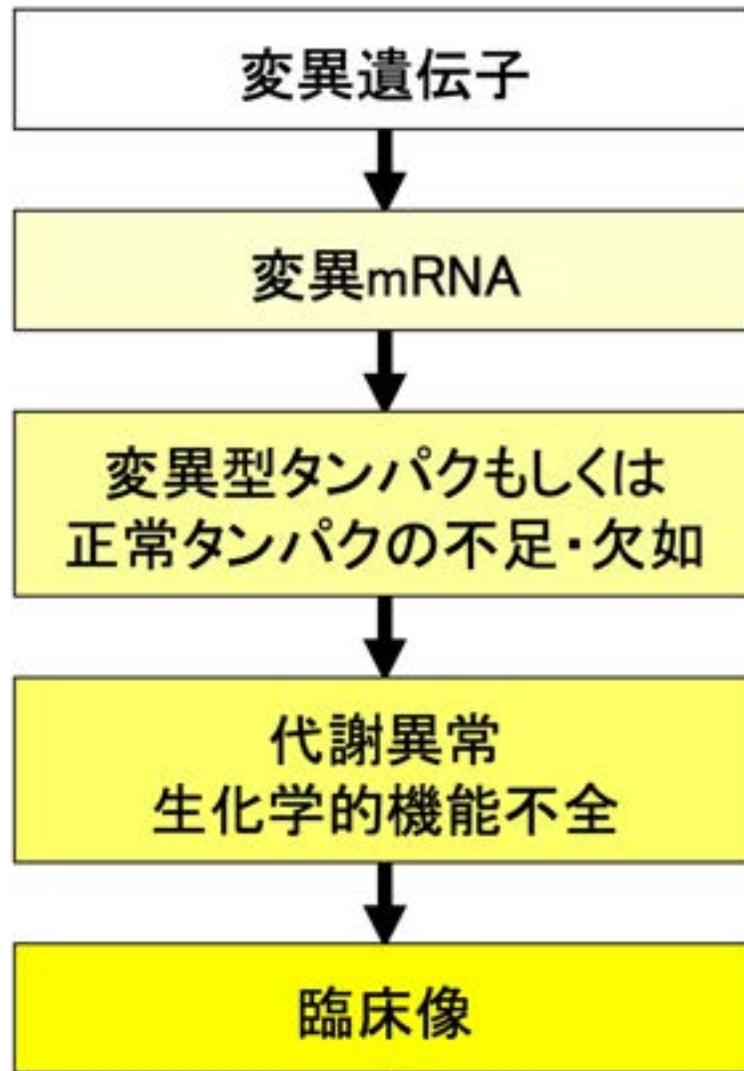
# 単一遺伝子病の病態／治療戦略

## 治療戦略

どのレベルで介入するか？  
(何を用いて介入するか)

それぞれの疾患の病態を解明することは  
治療戦略の基盤として極めて重要である

# 単一遺伝子病の病態



# 臨床レベルでの介入

遺伝性疾患であるなしにかかわらず古くから  
行なわれてきた 医療のもっとも基本的な治療戦略

家族性大腸ポリポージスに対する大腸全摘術

遺伝性難聴に対する補聴器装着

(最近では人工内耳埋め込み術)

マルファン症候群の側彎に対する整形外科手術



# 代謝レベルでの介入

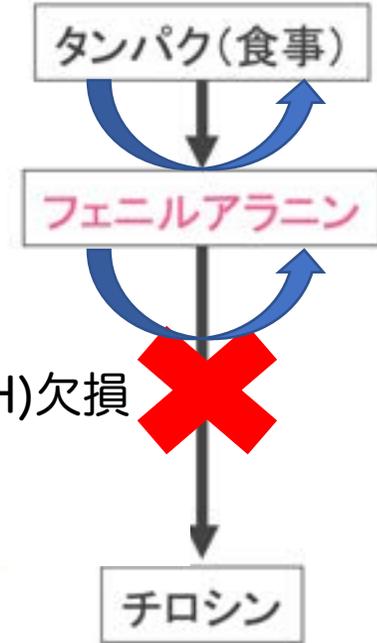
制限

フェニルケトン尿症(PKU)  
フェニルアラニンからチロシンへの変換障害

フェニルアラニン制限食

↓  
フェニルアラニンの蓄積  
↓  
精神運動発達遅延

フェニルアラニン水酸化酵素(PAH)欠損



# 代謝レベルでの介入

補充

例 甲状腺機能低下症

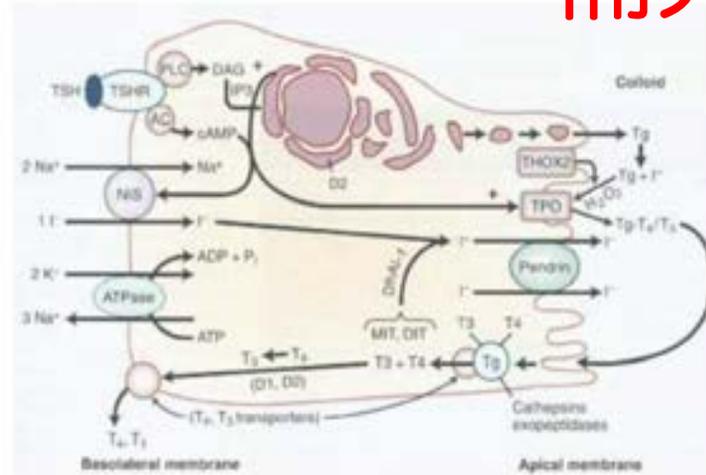
甲状腺形成に  
関与する遺伝子  
*HEX, TTF1, TTF2, PAX8*

ホルモン合成に  
関与する遺伝子  
*TG* (thyroglobulin)  
*TPO* (thyroid peroxidase)  
*NIS* (Na-I symporter)  
*SLC26A4* (pendrin)

ホルモン合成制御に  
関与する遺伝子  
*TSH*  
*TSHR*

ホルモン輸送に  
関与する遺伝子  
*MCT8*

ホルモン作用に  
関与する遺伝子  
*THRB* ( $T_3$  receptor)



環境要因  
ヨード欠乏  
その他  
原因不明

原因がいずれであろうと早期のホルモン補充に  
よって不可逆的な障害を予防できる  
⇒ 新生児マススクリーニング

# タンパクレベルでの介入

## 1 不足しているタンパク質を直接補充

比較的単純。細胞外への補充。BBBの通過問題。

細胞内への補充。受容体？濃度勾配？ BBBの通過問題。

## 2 変異タンパク質の機能を高める/変容する

病態の把握が重要。限られた病態で。

# タンパクレベルでの介入

## 1 不足しているタンパク質を直接補充

- X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症:免疫グロブリンの補充
- 血友病A:血液8因子の補充
- ADA (アデノシン・デアミナーゼ) 欠損症:  
PEG化ADA酵素の補充

細胞内外の濃度勾配の違いから細胞内へ

- ライソゾーム病:  
各欠損酵素タンパクの補充

受容体を介して細胞内へ

代謝レベルでの介入

細胞外へ

細胞内へ

## ライソゾーム病

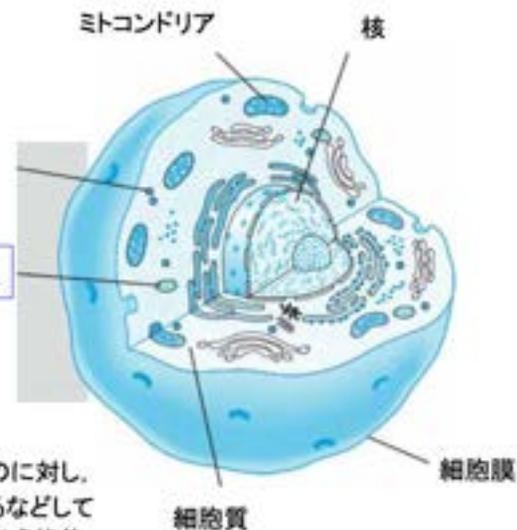
### 酵素補充療法

欠損している酵素(タンパク質)を  
経静脈的に投与

ライソゾーム

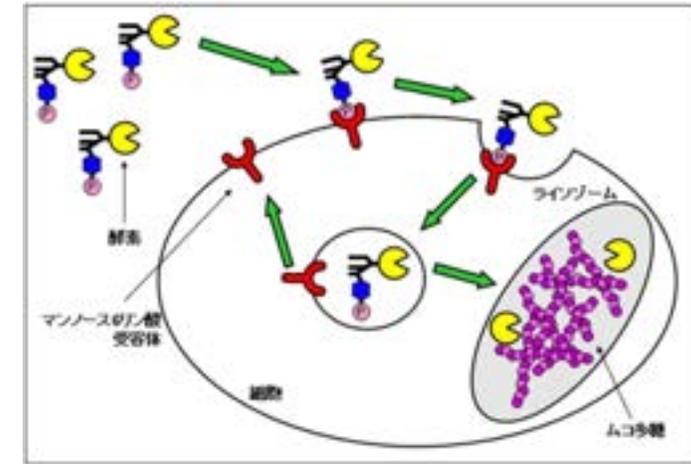
### ライソゾームへの到達

そのままでは細胞内に到達しないものに対し、  
酵素を修飾する糖タンパクを付加するなどして  
細胞表面の受容体から取り込まれるよう修飾



## 現在保険診療可能なライソゾーム病の注射製剤

疾患名	一般名	販売名
ゴーシェ病	イミグルセララーゼ	セレザイム静注用400単位
ゴーシェ病	ベラグルセララーゼ アルファ	ビプリブ点滴静注用400単位
ポンベ病	アルグルコシダーゼ アルファ	マイオザイム点滴静注用50mg
ファブリー病	アガルシダーゼ ベータ	ファブラザイム点滴静注用5mg ファブラザイム点滴静注用35mg
ファブリー病	アガルシダーゼベータ後続	アガルシダーゼ ベータBS点滴静5mg (JCR) アガルシダーゼ ベータBS点滴静35mg (JCR)
ファブリー病	アガルシダーゼ アルファ	リプレガル点滴静注用3.5mg
ムコ多糖症Ⅰ型	ラロニダーゼ	アウドラザイム点滴静注液2.9mg
ムコ多糖症Ⅱ型	イズルスルファーゼ	エラブレース点滴静注液6mg
ムコ多糖症ⅣA型	エロスルファーゼ アルファ	ビミジム点滴静注液5mg
ムコ多糖症Ⅵ型	ガルスルファーゼ	ナグラザイム点滴静注液5mg
酸性リパーゼ欠損症	セベリパーゼ アルファ	カヌマ点滴静注20mg

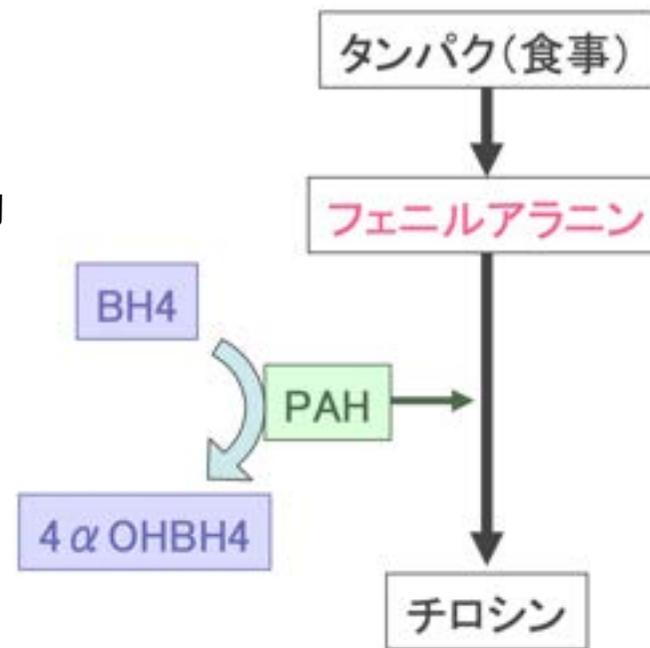
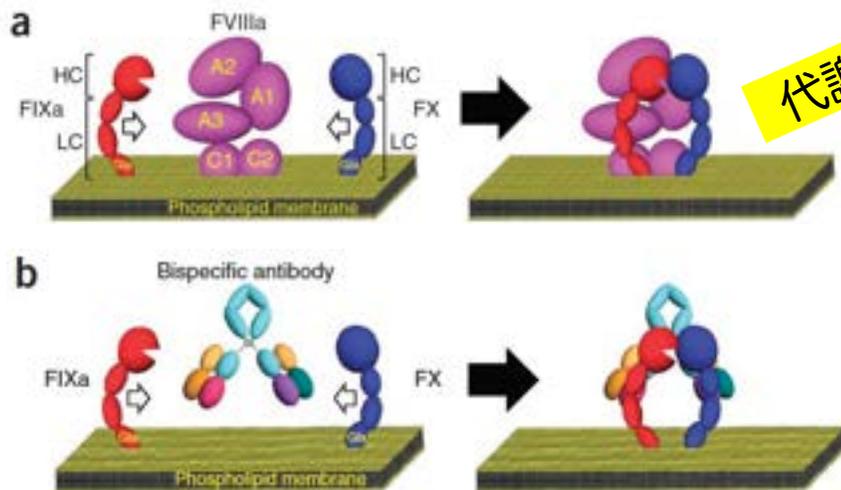


全て受容体を介して細胞内へ

# タンパクレベルでの介入

## 2 変異タンパク質の機能を高める／変容する

- フェニルケトン尿症 (PKU) における補酵素療法 約25%のPKUは変異が軽度でBH4投与が有効
- 血友病Aにおけるバイスペシフィック抗体療法 欠損分子の機能をバイパス



PAHは補酵素としてBH4が必要

# mRNAレベルでの介入

目覚ましい研究によって遺伝性疾患のみならず、様々な成果が期待されている。その一端がmRNA-コロナワクチン。がん診療への応用。今後注目すべき分野。

- 正常な蛋白をコードするmRNAの発現を増強させる
- 正常なmRNAを外から投与して正常な蛋白を増産させる？  
将来的には酵素補充に代わる可能性あり？

遺伝子治療の範疇

## ① Translate Bio社：MRT5005

嚢胞性線維症(cystic fibrosis：CF、システィック・ファイブローシス)の原因遺伝子であるCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) のmRNA製剤。独自の製剤を、ネブライザーを用い肺に直接投与します。本薬は2020年2月にFDAから嚢胞性線維症の適応でFast Trackに指定されており、既に学会等で明らかな臨床効果、すなわち肺機能の改善効果が報告されています。

## ② Arcturus社：ARCT-810

オルニチントランスカルバミラーゼ（尿素サイクルの二段階目の反応を司る酵素：OTC）欠損症を対象とするmRNA製剤。OTC mRNAを脂質ナノ粒子（LNP）で製剤化して投与し、肝臓で欠損しているOTCを発現させます。健康成人でのPhase Ia試験は既に終了しており、2020年12月からオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者を対象にPhase Ib試験が開始、その結果が待たれます。

## ③ Moderna社：mRNA-3927

プロピオン酸血症を対象とするプロピオニルCoAカルボキシラーゼ（PCC）の $\alpha$ および $\beta$ サブユニットそれぞれのmRNA医薬の合剤。COVID-19 mRNA vaccineの承認で世界的な名声を手にしたModerna社の開発品。PCCの $\alpha$ および $\beta$ サブユニットのmRNAを脂質ナノ粒子製剤化し、肝臓で発現させます。2019年末にIND申請を行い、Fast Track指定を受けています。

# mRNAレベルでの介入

## Pelizaeus-Merzbacher disease

### 病態

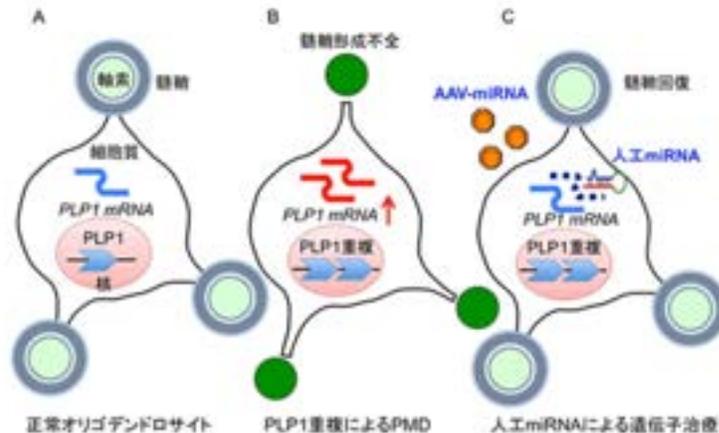
- X-連鎖遺伝の小児神経難治性疾患
- 大脳白質の髄鞘化異常で運動・認知発達障害
- 病因遺伝子 *PLP1* 遺伝子の重複が主体で mRNA が増加し、PLP1 蛋白が過剰となるのが主因

JCI insight

Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial microRNA

Heng Li, ... , Takashi Okada, Ken Inoue

JCI Insight. 2019;4(10):e125052. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125052>.



図は、脳の髄鞘を作るオリゴデンドロサイトを示しています。オリゴデンドロサイトでは、PMDの原因遺伝子であるPLP1が発現しています(A)。通常は1個しかないPLP1遺伝子の数が2個に増えると(PLP1重複)PLP1のmRNAの発現量が増加し、そのために髄鞘をうまく作れなくなります(B)。そのため、神経細胞からの信号を伝える軸索の機能が低下してしまう病気がPMDです。そこで、PLP1に特異的な人工miRNAを設計し、これをAAVベクターに組み込んで、オリゴデンドロサイトに送り届ける治療を行うと、過剰なPLP1のmRNAを分解することができ、その結果、正常な髄鞘(ミエリン)に回復することができます(C)。

- PLP1に特異的な人工miRNAを作成し、それをAAVベクターに組み込んで、オリゴデンドロ細胞へ送り届ける。

遺伝子治療の範疇



- PLP1 mRNAが減少し、PLP1タンパク量も減少

# DNAレベルでの介入

外部からDNAを導入する

細胞単位でDNAを移植する

臓器移植

血液幹細胞移植

DNAを患者の細胞へ導入する

導入された細胞に作用

導入された細胞からの分子が周囲の細胞に作用

変異したDNAを修復する

いわゆる修復遺伝子治療

変異を修復したiPS細胞を使用

本当の意味での  
DNAレベルでの介入

いわゆる遺伝子治療

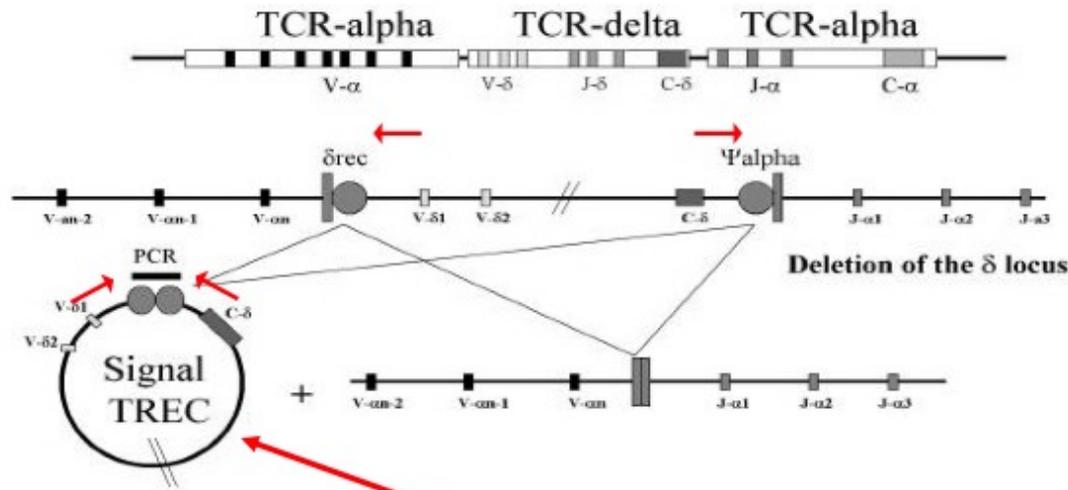
# Severe combined immunodeficiency (SCID)の病態

DNAレベルでの介入

最重症の免疫不全症の総称：T細胞系、B細胞系も併せて欠陥あり。  
 病因となる責任遺伝子は60近くあり。  
 迅速な根治療法が必須な疾患群である。

同胞からの幹細胞移植  
 あるいは臍帯血移植

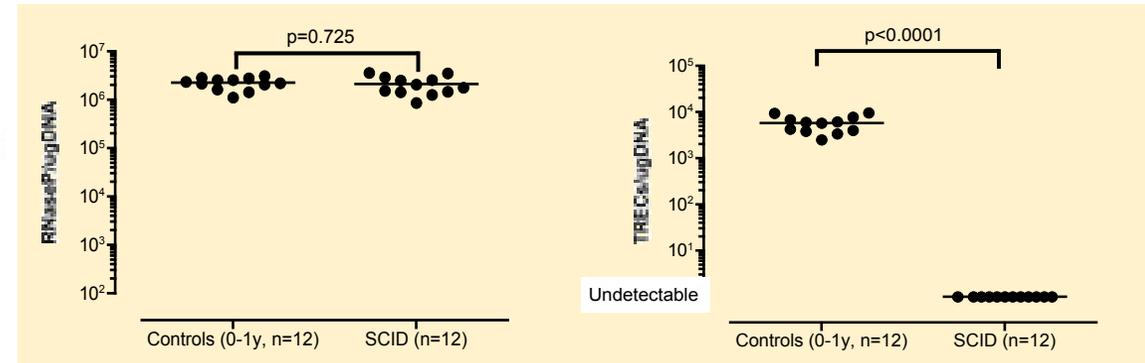
新生児スクリーニング:TRECで診断可能 → (病因解明) → 根治療法へ



Generation of T cell receptor excision circles (TRECs) occur in >70% of all new (naïve) T cells and can be detected by PCR

Ponchel et al. BMC Biotechnology 2003 3:18 doi:10.1186/1472-6750-3-18

新生されるT細胞状態の評価



## 遺伝子治療とは

標的細胞に遺伝子(DNA/RNA)を導入し、  
(導入遺伝子を長期間発現させて)  
病態を改善する。

基本は遺伝子を治療するのではなく、  
遺伝子を用いて治療するのがコンセプト。

本来の遺伝子発現へ干渉作用を目的としたものも。  
理想的な修復遺伝子治療も視野に入ってきている。

## 遺伝子治療とは

どの遺伝子(DNA/RNA?)を導入するか

どの細胞へ導入するか

どうやって導入するか

## 実施済

1. 単一遺伝子病遺伝疾患
2. 悪性腫瘍
3. HIVなどの感染症
4. 神経変性疾患
5. 心血管系疾患
6. リウマチ関連疾患・糖尿病
7. DNA(RNA)ワクチン
8. 移植治療の補助治療
9. 再生医療との組み合わせ

# 現状のタブーと限界

- **生殖細胞**を遺伝的に改変する遺伝子治療は許可されない。  
改変できるのは**体細胞のみ**。  
遺伝的な病態は次世代へ引き継がれる。
- 出生以前の治療は現状では困難である。  
発生過程の異常による構造的な病態には効果は期待できない。

## 遺伝子治療とは

# 理想的な遺伝子治療：修復遺伝子治療

現状の多くの遺伝子治療では、変異した遺伝子はそのまま放置  
病態を正常化するための遺伝子を加えて治療する

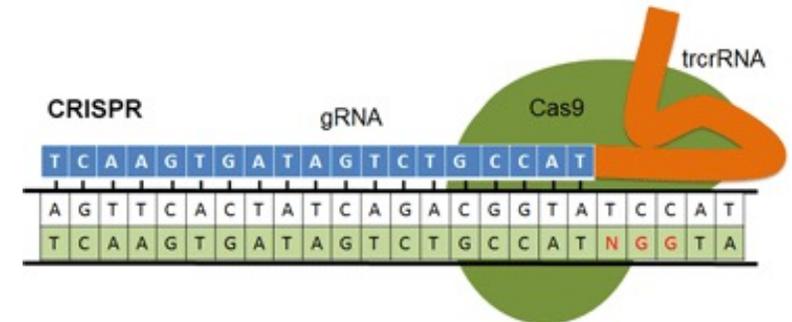
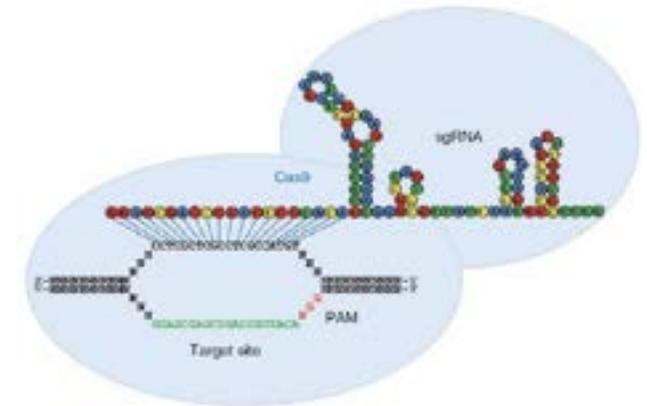
修復遺伝子治療：症例毎に病因変異を同定し、  
その変異を修復する  
変異部の認識、変異を修復する機構を併せ持つ治療

理論的には完成している（試験管内では可能で実験に多用されている）

効率がまだ臨床実用レベルに達していない。

技術が完成すると次世代への遺伝を防ぐことも？

## CRISPR/Cas9



## 遺伝子導入方法

ベクター由来	染色体挿入	分裂細胞導入	非分裂細胞導入	遺伝子発現	標的細胞	問題点
Retrovirus (MoMLV)	○	○	×	長期	血液系	造血系腫瘍
Lentivirus (HIV, SIV)	○	○	○	長期	血液系	安全性 低発現(?)
Adenovirus	低頻度	○	○	一過性	がん	免疫原性
AAV	低頻度	○	○	長期	神経、筋、肝臓	免疫原性
Plasmid	低頻度	△	△	一過性	表皮など	低発現(?)

効率的に優れているウイルスベクターを使用する  
直接DNA/RNAを投与する（遺伝子発現を干渉）

# 遺伝子治療とは

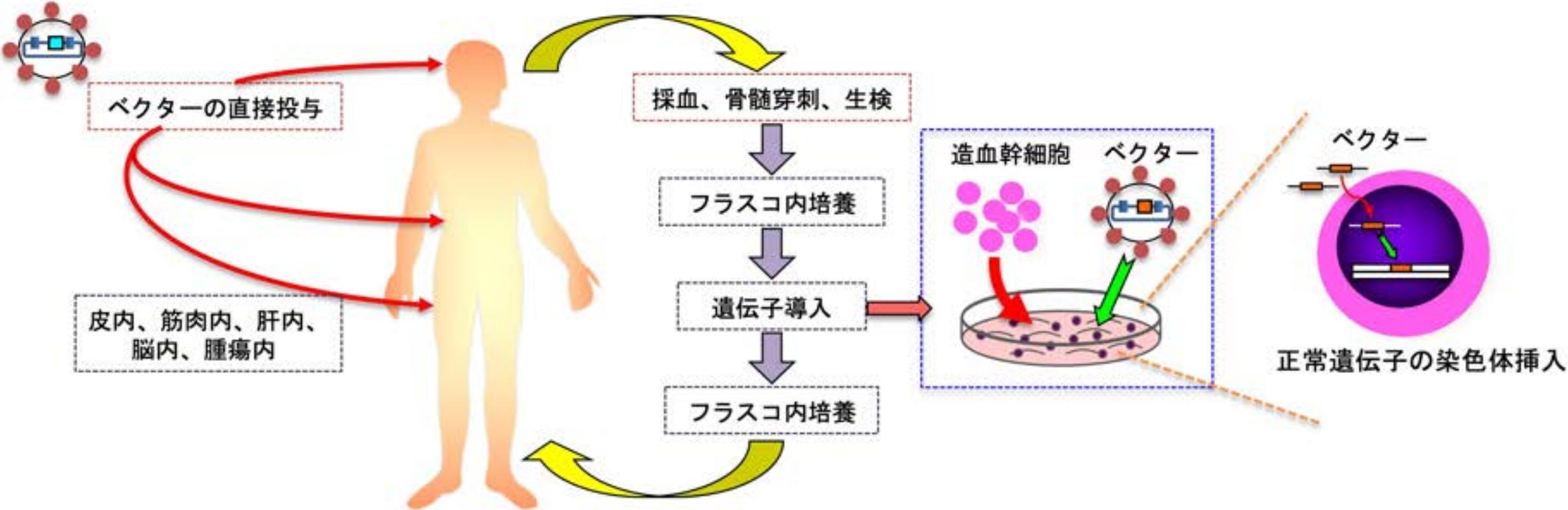
# *in vivo* V.S. *ex vivo*

## In vivo 遺伝子治療

(ベクターを直接、体内に投与)

## ex vivo 遺伝子治療

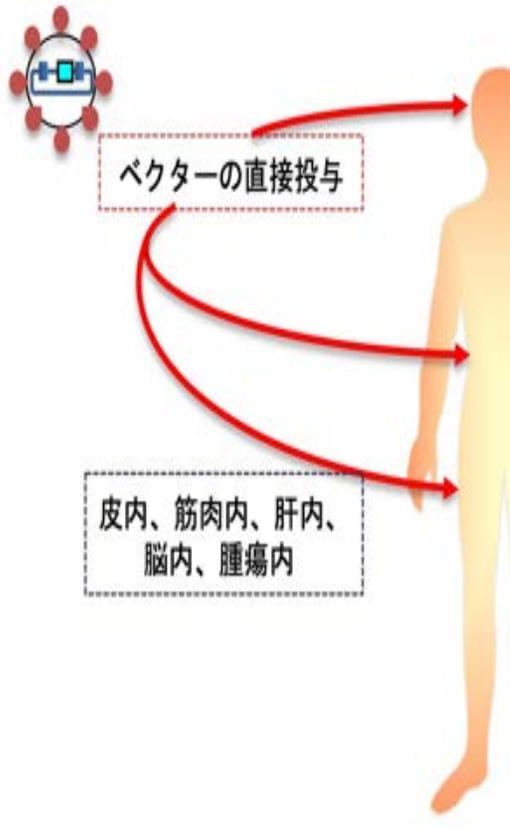
(体外での遺伝子操作後、体内に投与)



# 血友病の遺伝子治療の現状

## In vivo 遺伝子治療

(ベクターを直接、体内に投与)



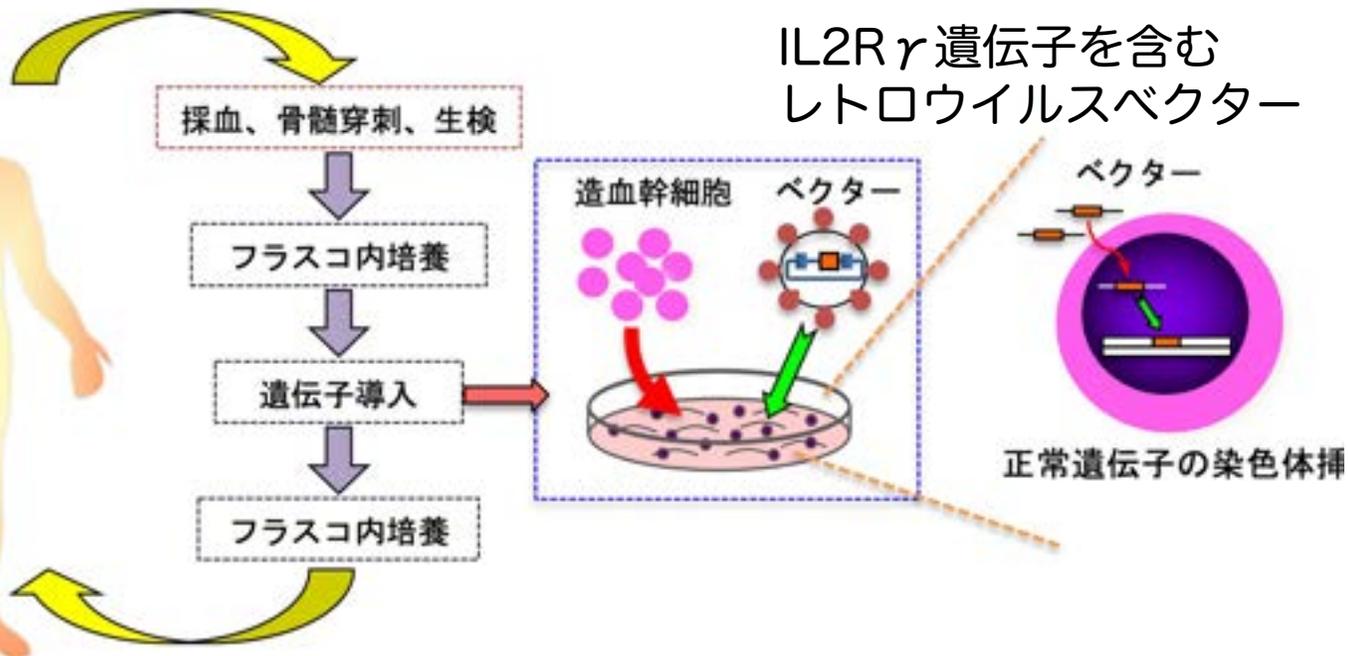
- 肝指向性のベクターAAVを用いた *in vivo* 遺伝子治療で臨床試験実施
- 安全性への再考慮(他の疾患で高容量AAV8静注により重大な有害事象あり)
- AAVベクターへの免疫反応をどう制御するか
- それに伴う肝障害をどう制御するか
- 長期的な活性をどう維持していくか
- インヒビター問題は？
  
- 血友病B：導入FIX遺伝子がコンパクトで一步進んでいる（III相治験も実施中）  
複数の製薬会社が様々なベクターなどの工夫で  
正常活性よりも強いFIX Padua (FIX-R338L)する例も
- 血友病A：導入遺伝子（巨大なFVIII）をコンパクトにしたものを使用  
複数の製薬会社が治験を実施  
長期的に活性減衰も→III相治験の差し戻しなど一進一退

# X-SCID(IL2R $\gamma$ 欠損)に対する遺伝子治療

- T-B+NK-SCIDの表現型
- 根治治療として血液幹細胞移植、**血液幹細胞遺伝子治療**
- ベクター：強力なプロモーターを持つレトロウイルスベクター
- 2000年にフランスのグループから**成功例が報告**。その後11例に実施。9例が成功。
- 2002年2例に**重大な有害事象**（白血病様合併症）が報告→ その後も続発

## ex vivo 遺伝子治療

(体外での遺伝子操作後、体内に投与)



遺伝子治療の隆盛は絶頂から奈落の底へ

# 白血病様事象発症の機序

- がん遺伝子近傍にベクター挿入
- 非生理的な強力プロモーター機構
- 発現遺伝子産物の生理機能
- 宿主の発がん抑制免疫機構の問題
- 発癌関連遺伝子の追加変異

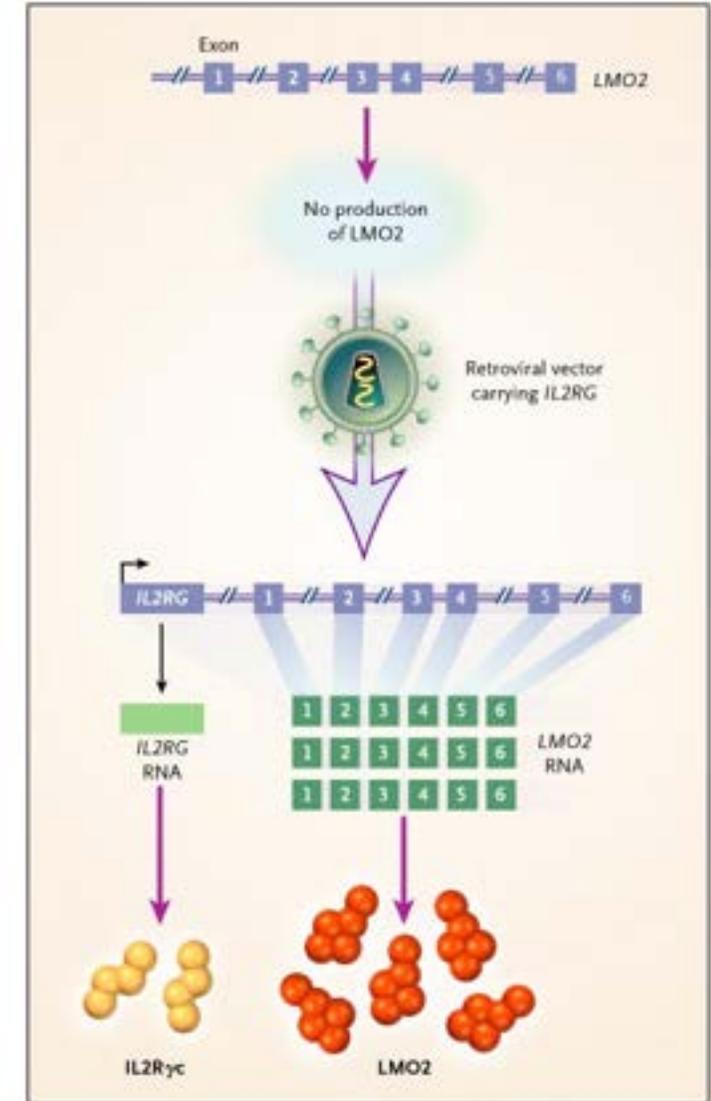
ベクター毎の確率？  
周囲の遺伝子へ作用？  
細胞増殖へ加速？  
がんの好発性疾患？  
変異が起こりやすい？



他の疾患の遺伝子治療でも重大有害事象あり  
更なる安全性への基礎研究推進



- レトロウイルスベクターからレンチウイルスベクターへ
- プロモーター機構を生理的なものに



# X-SCIDに対する遺伝子治療の歴史的動向

**TABLE I.** Historical and current trials of gene therapy for SCID-X1

Vector	Year activated	Clinical Trials.gov no.	Sites	Conditioning regimen	Insertional oncogenesis	Target population	Status
γRV	1999	NA	Paris, France	None	Yes	Infants	Completed
	2001	NA	London, UK	None	Yes	Infants	Completed
γRV	2001	NCT00028236	NIH, USA	Low-dose busulfan	None reported	Posttransplant, >18 mo old	Completed
SIN- γRV	2010	NCT01129544	Boston, Los Angeles, Cincinnati, USA	None	None reported	Infants	Active not recruiting
	2010	NCT01175239	London, UK	None	None reported	Infants	Unknown
	2011	NCT01410019	Paris, France	None	None reported	Infants	Unknown
SIN-LV	2012	NCT01512888	St Jude, UCSF, Seattle, USA	Low-dose busulfan	None reported	Infants	Recruiting
	2017	NCT03315078	NIH, USA	Low-dose busulfan	None reported	Posttransplant, >2 y old	Recruiting
SIN-LV	2017	NCT03311503	Boston, Los Angeles, USA	Low-dose busulfan	None reported	Infants	Recruiting
	2018	NCT03601286	London, UK	Low-dose busulfan	None reported	Infants	Recruiting
SIN-LV	2017	NCT03217617	Shenzhen, China	Unknown	None reported	Infants	Recruiting
SIN-LV	2020	NCT04286815	Chongqing, China	Unknown	None reported	Infants	Recruiting

γRV, Gammaretroviral; NA, not available/applicable; NIH, National Institutes of Health.

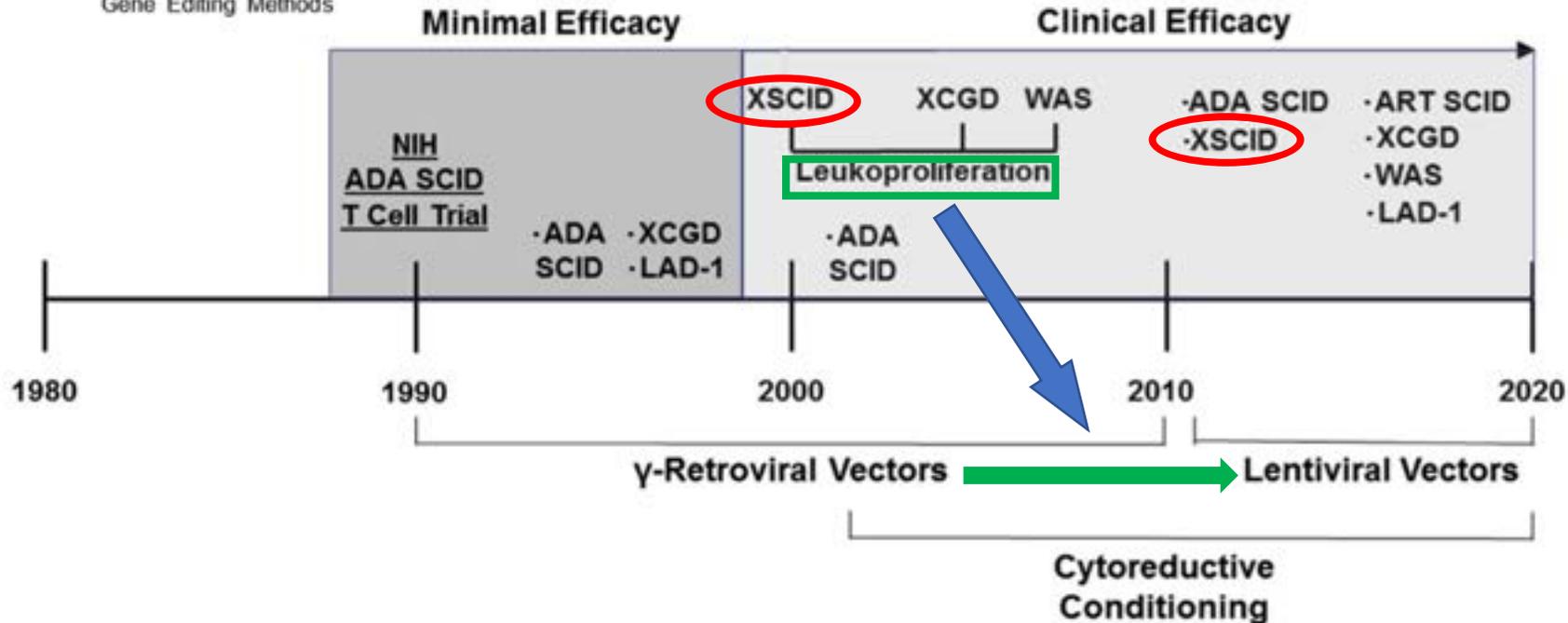
# Timeline of Gene Therapy for Primary Immune Deficiencies

**Technology Development:**

- Recombinant DNA Methods
- Viral Vectors Developed
- PID Genes Cloned
- Recombinant Hematopoietic Growth Factors
- CD34 Enrichment
- Reduced Intensity Conditioning
- Human Genome Sequence
- Gene Editing Methods

**The Future:**

- New Approaches
- More Diseases Treated
- More Approved Therapies



# 血液幹細胞遺伝子治療の現状

**TABLE I.** Inherited blood cell diseases responding to hematopoietic stem cell lentiviral vector gene therapy—2020

Disorder	Clinical Trials.gov no.
<b>PIDs</b>	
ADA-deficient SCID	NCT01852071, NCT03765632, NCT03645460
X-linked SCID	NCT01306019, NCT03601286, NCT03311503
Artemis SCID	NCT03538899
Wiskott-Aldrich syndrome	NCT01560182, NCT01515462, NCT01347242
Chronic granulomatous disease	NCT02234934, NCT01855685, NCT02757911
Leukocyte adhesion deficiency-1	NCT03812263
<b>Metabolic/storage disorders</b>	
X-linked adrenoleukodystrophy	NCT01896102, NCT03727555, NCT03852498
Metachromatic leukodystrophy	NCT01560182
MPS-I (Hurler syndrome)	NCT03488394
<b>Hemoglobinopathies</b>	
Beta-thalassemia	NCT03207009, NCT01745120, NCT02453477
Sickle cell disease	NCT02186418, NCT03282656, NCT03964792 NCT03964792, NCT02247843, NCT04091737

## 個々の遺伝性疾患の治療について

Spinal muscular atrophy (SMA)

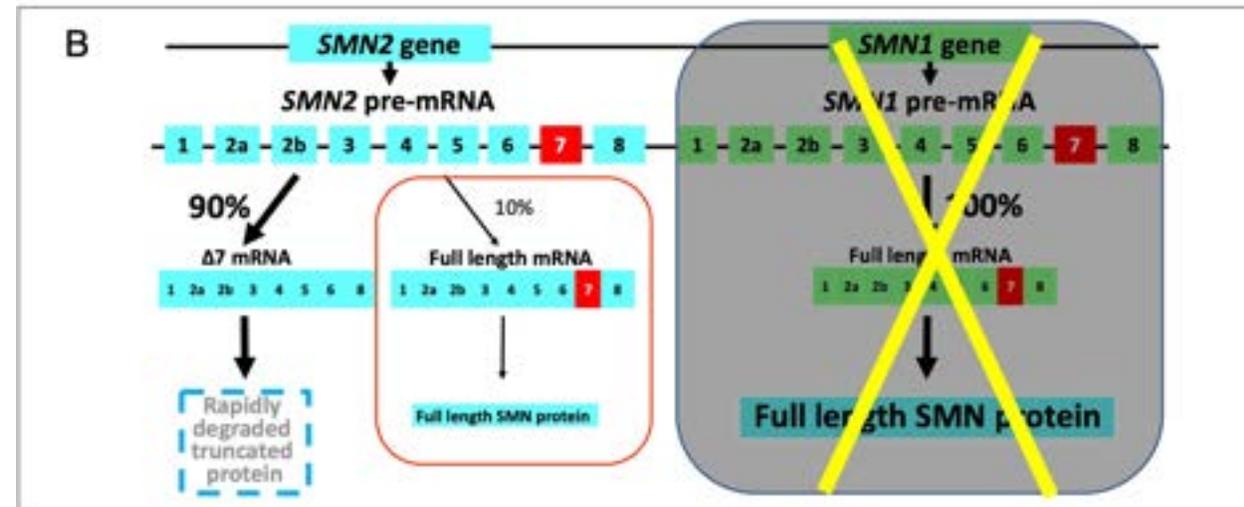
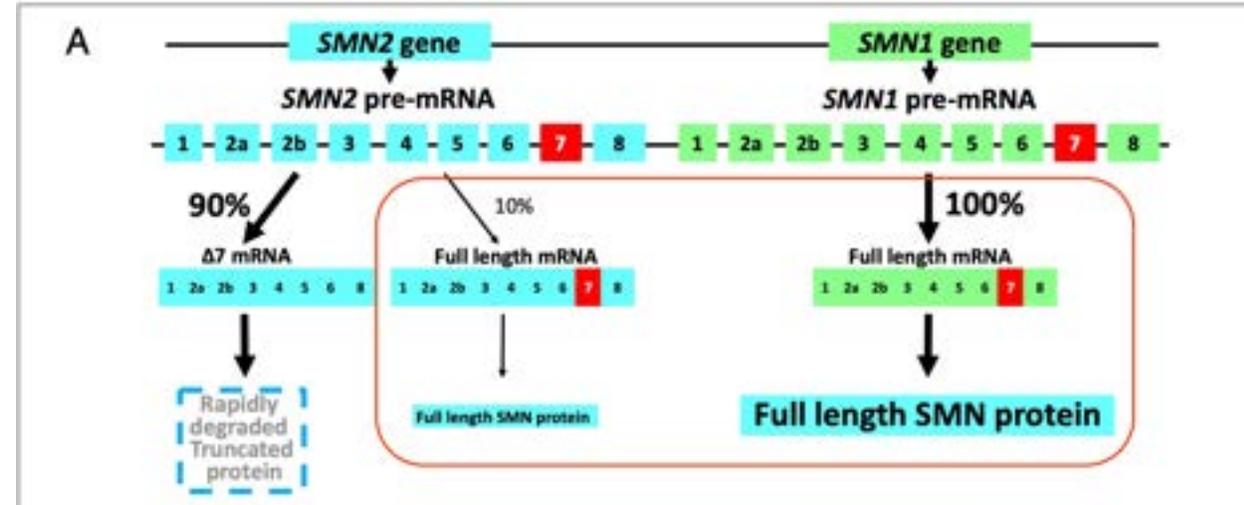
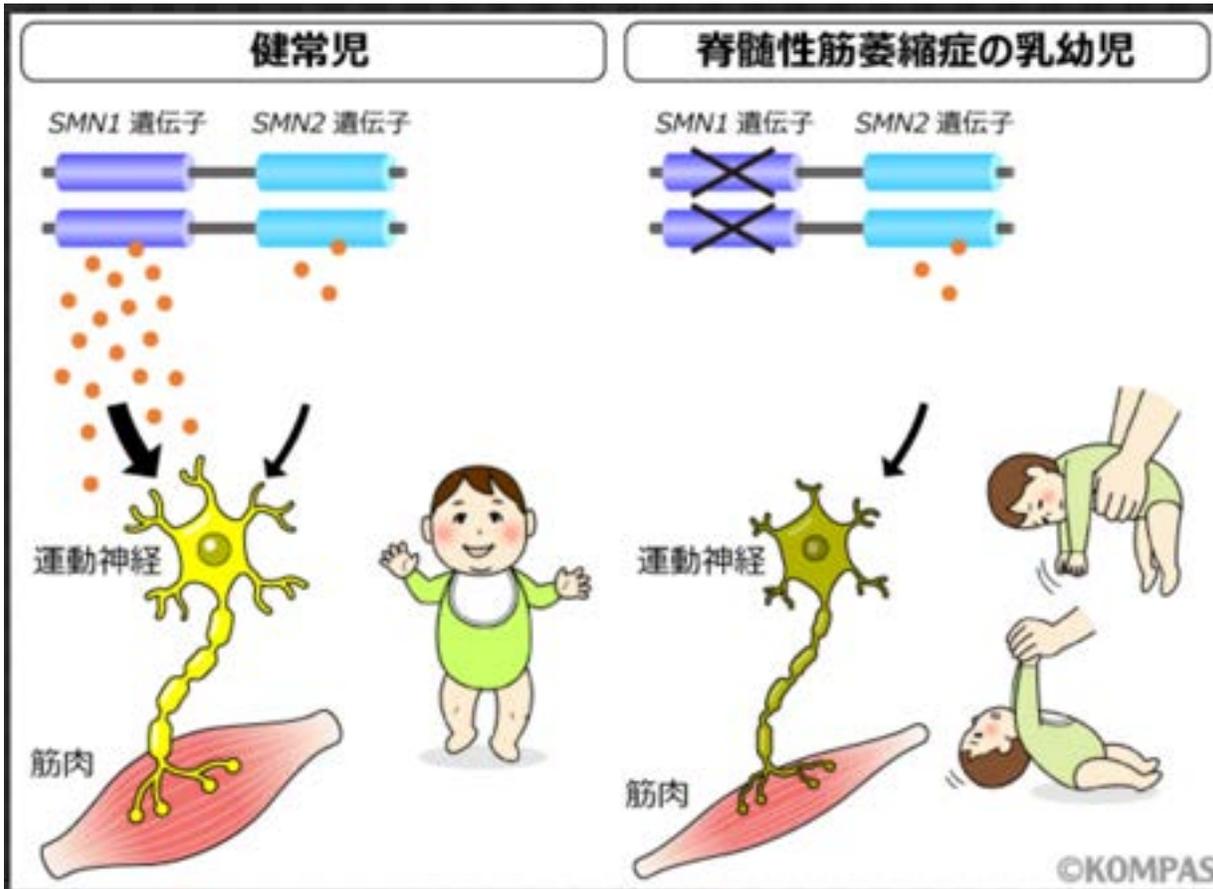
Dushenne muscular dystrophy (DMD)

Adenosine deaminase (ADA) deficiency

# Spinal muscle atrophy (SMA)の病態

ユニークなSMA遺伝子構造/機能を理解

SMA1/2のエクソン7とイントロン7にそれぞれ一塩基相違あり  
そのため、SMN2ではエクソン7のスキッピングが90%でおこる

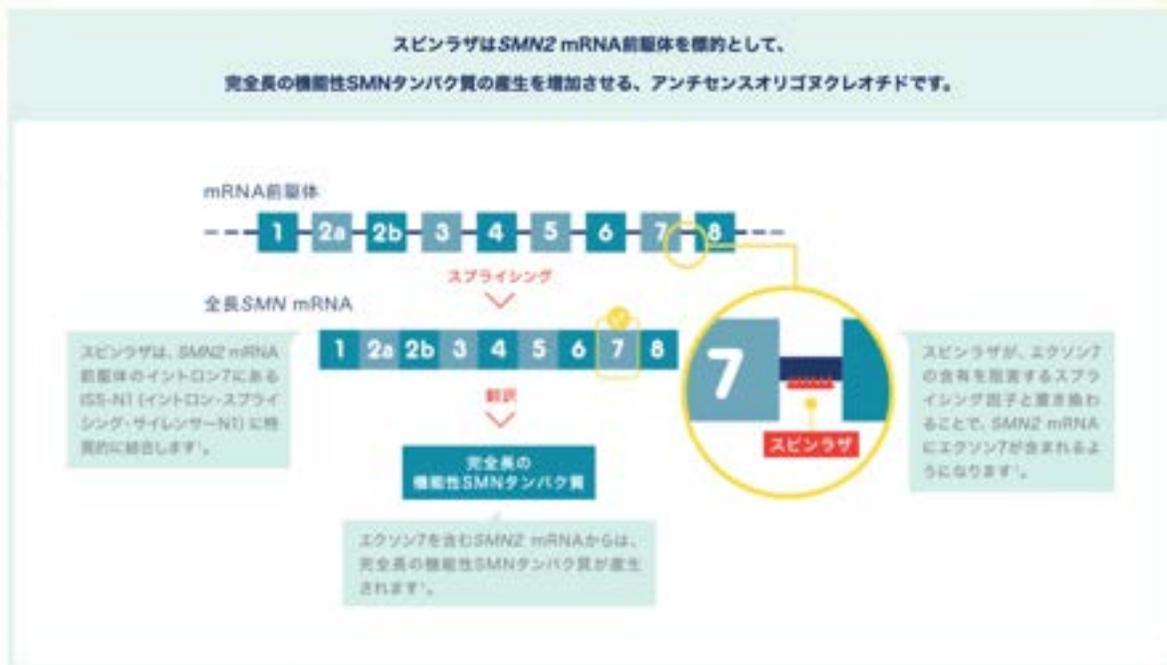


オリゴヌクレオチド  
による

# mRNAレベルでの介入

本来発現量が不十分である *SMN2* 遺伝子由来の mRNA を修飾する

スピラザは脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する疾患修飾薬です<sup>1</sup>。



エクソン7をスプライスアウトする機序  
を防ぐ **アンチセンスオリゴヌクレオチド**：  
スピラザを **髄腔内** へ定期的に投与する。

↓

スプライシングで **スキップ** される **エクソン7**  
が mRNA に含まれるようになる

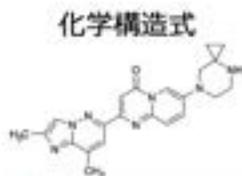
↓

SMN 蛋白の発現量が増加し、病態が改善する

六員環化合物:ピリダジン誘導体による

# mRNAレベルでの介入

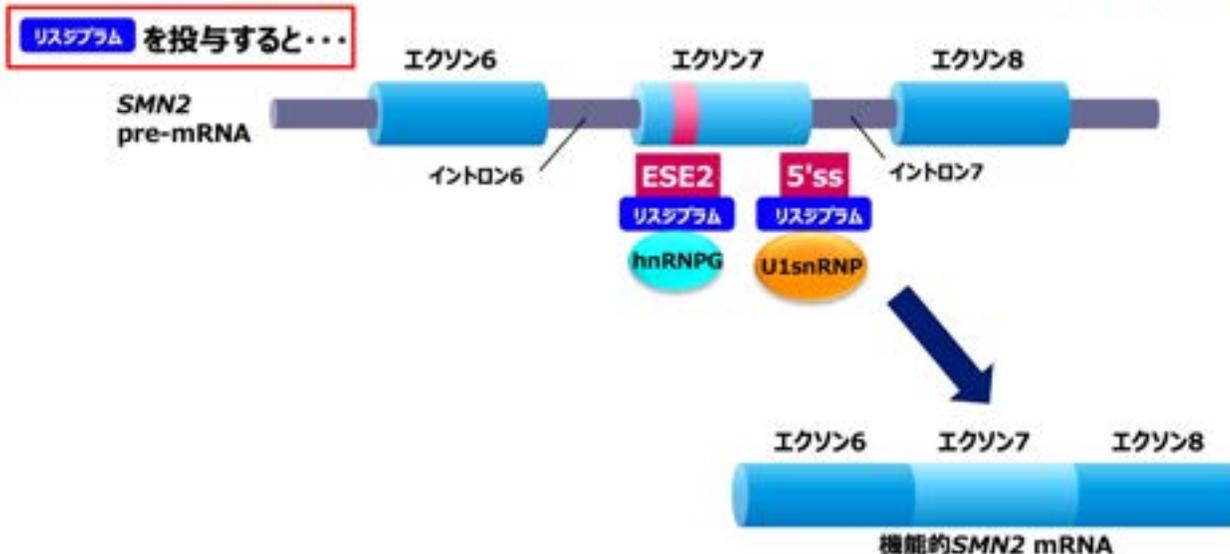
## リスジプラムの作用部位



SMN2 pre-mRNAの2つの部位に結合<sup>1)</sup>

- イントロン7の5'スプライス部位 (5'ss)
- エクソン7におけるエクソンスプライシングエンハンサー-2 (ESE2)

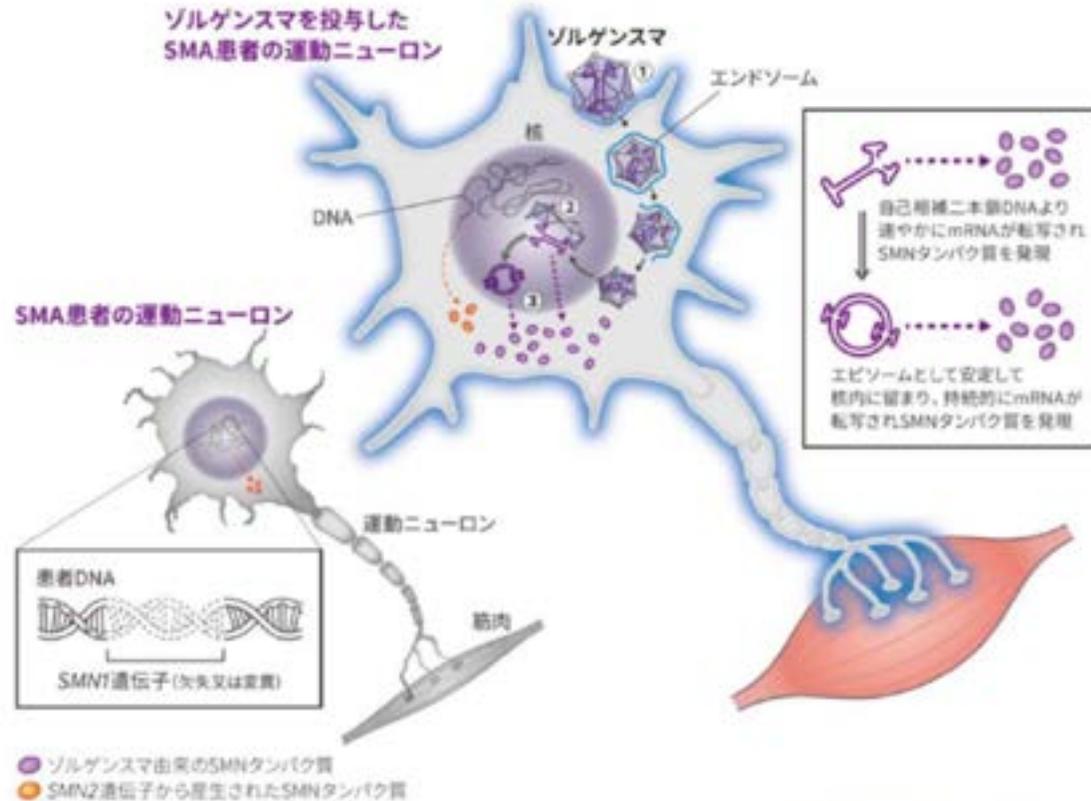
1日1回経口投与



ESE2 : エクソンスプライシングエンハンサー-2, mRNA : メッセンジャー-リボ核酸, SMN : 生存運動ニューロン, ss : スプライス部位

1) Sivaramakrishnan M, et al. Nature Communications 2017; 8:1476.

# 遺伝子治療



ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法(イメージ図) (出典: [保険償還価格の算定](#))

SMN1遺伝子をAAV9ベクターに組み込んだゾルゲンスマを点滴静注する。



運動神経細胞へ到達して核に取り込まれ、エピソームとして安定して留まり、SMN蛋白を産現する。

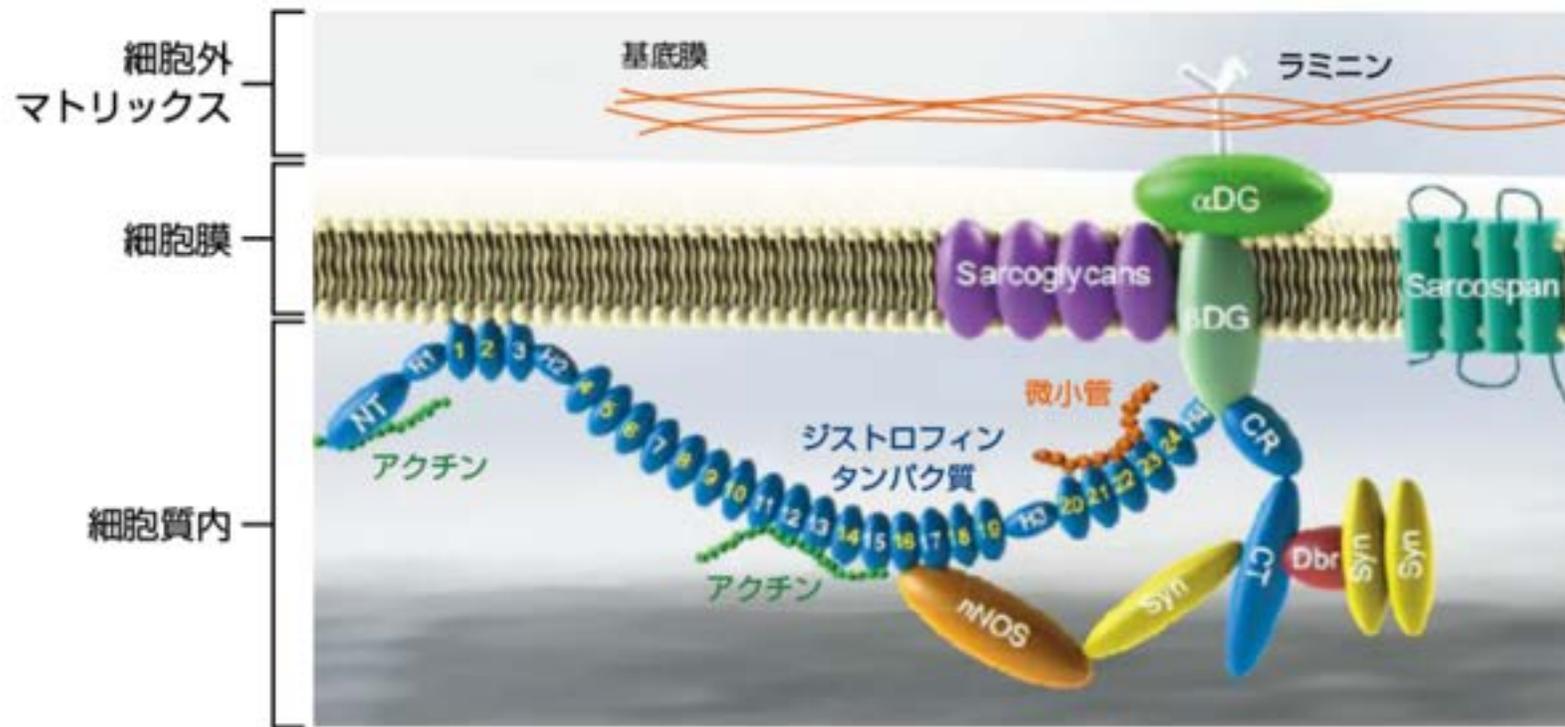


運動神経の消失を防ぎ、筋肉が保たれる。

放出されたDNAはゲノムに組み込まれることなくエピソームとして核内に留まり、CMVエンハンサー/CBプロモーターの制御下で安定的かつ持続的にSMNタンパクを産現するため、単回投与で長期間の治療効果を得ることができます。

# Duchenne muscle dystrophy(DMD)の病態

ユニークな遺伝子構造と主たる病因変異/ジストロフィン蛋白機能を理解



ジストロフィン蛋白：巨大な分子

アクチンと細胞基底膜をつなぎ、筋細胞の構造維持に必須。

細長い棒状の構造を呈す。

N末端ドメインはアクチンと結合、C末端ドメインはジストログリカンと結合するので必須。

この部位の異常で筋細胞の構造が崩壊。中間のロッドドメインは多少短くてもある程度機能。

ベッカー型はロッドドメインが短い。

NT (N-terminal) : N末端、CR (cysteine-rich) : システインリッチ、CT (C-terminal) : C末端、H (hinge) : ヒンジ、DG (dystroglycan) : ジストログリカン、sarcoglycan : サルコグリカン、sarcospan : サルコスパン、Syn (syntrophin) : シントロフィン、Dbr (dystrobrevin) : ジストロブレビン、nNOS (neuronal nitric oxide synthase) : 神経型NO合成酵素

# ジストロフィン遺伝子

- X-染色体上にある巨大な遺伝子；47のエクソンから構成
- この遺伝子の変異によって、Duchenne型、Becker型筋ジストロフィー



- ジストロフィン遺伝子変異は微小変異とエクソン単位の欠損がある。エクソン単位の欠損ではフレームシフトが起こればDuchenne型（重症）、欠損でもインフレームであればBecker型（軽症）となる。

\*\*2021年11月改訂 (第4版)

\*2021年2月改訂

貯法: 2~8℃で保存

\*有効期間: 3年

mRNAレベルでの介入

人工核酸による

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ビルトラルセン静注

ビルテプソ<sup>®</sup> 点滴静注 250mg

Viltepso<sup>®</sup> Injection

日本標準商品分類番号

87190

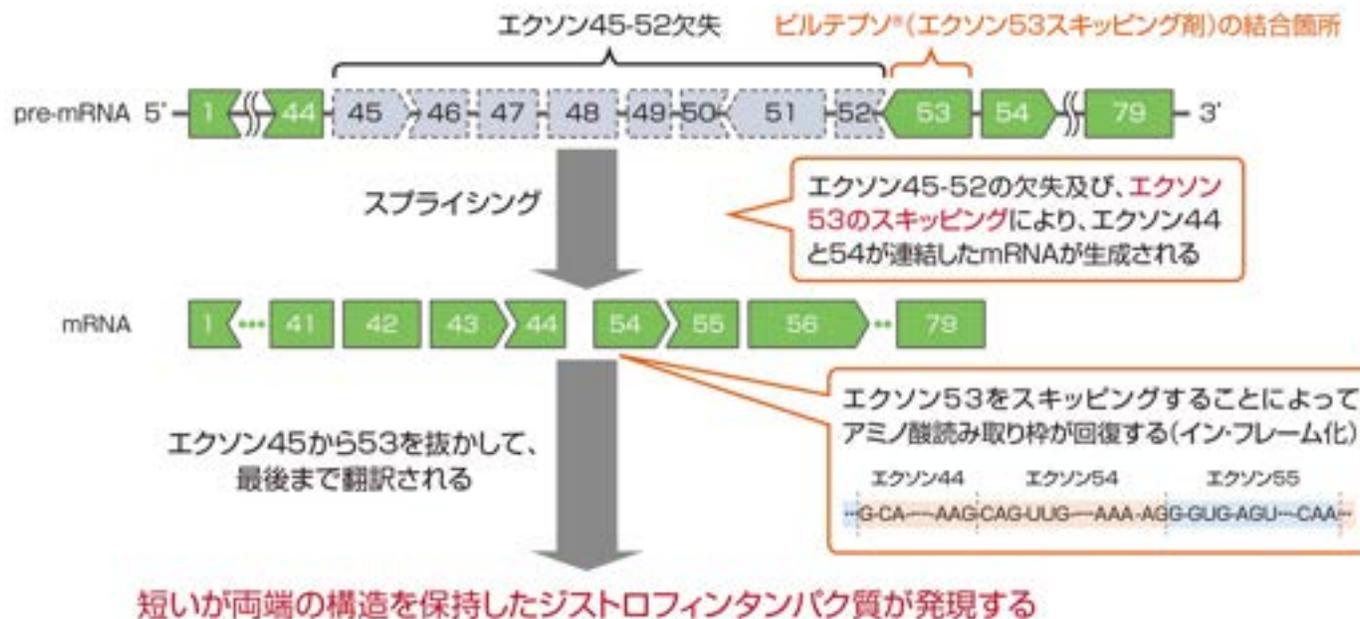
承認番号 30200AMX00428000

販売開始 2020年5月

エクソンスキップ療法

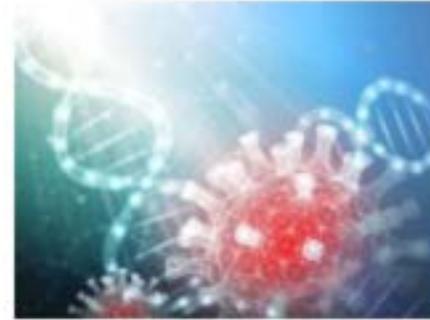
- エクソンスキップでDuchenne型 → Becker型へ病型を変換させる。
- エクソン53のスキップで約16%のDuchenne患者に恩恵がある。
- **エクソン53**を標的としたアンチセンス核酸製剤
- 適応は: エクソン43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52欠失等
- 毎週1時間かけて静注する。
- 遺伝子変異の同定が必須。
- 限られた症例が対象

発症した女性保因者には適応なし



# 遺伝子治療

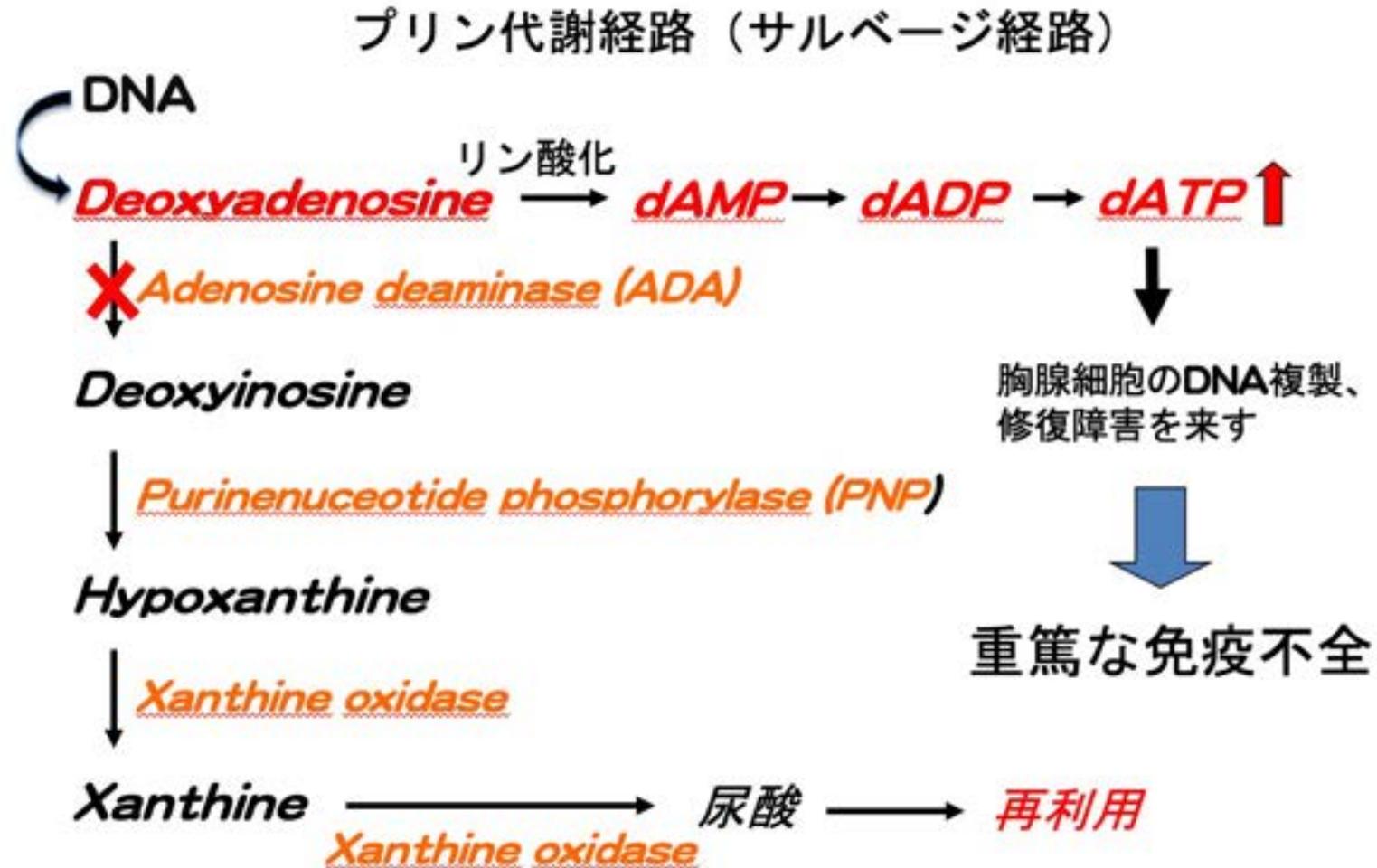
米Sarepta Therapeutics社は2022年1月10日、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）を対象に開発中の遺伝子治療（SRP-9001、delandistrogene moxeparvovec）が、第2相臨床試験の最新の間接解析で、男児患者の運動機能を有意に改善したと発表した。同日、これらのデータを第40回J.P.Morgan Healthcare Conferenceで報告した。



マイクロジスロフィン遺伝子をAAVrh74ベクターに組み込み、直接筋肉へ送達させる方法。

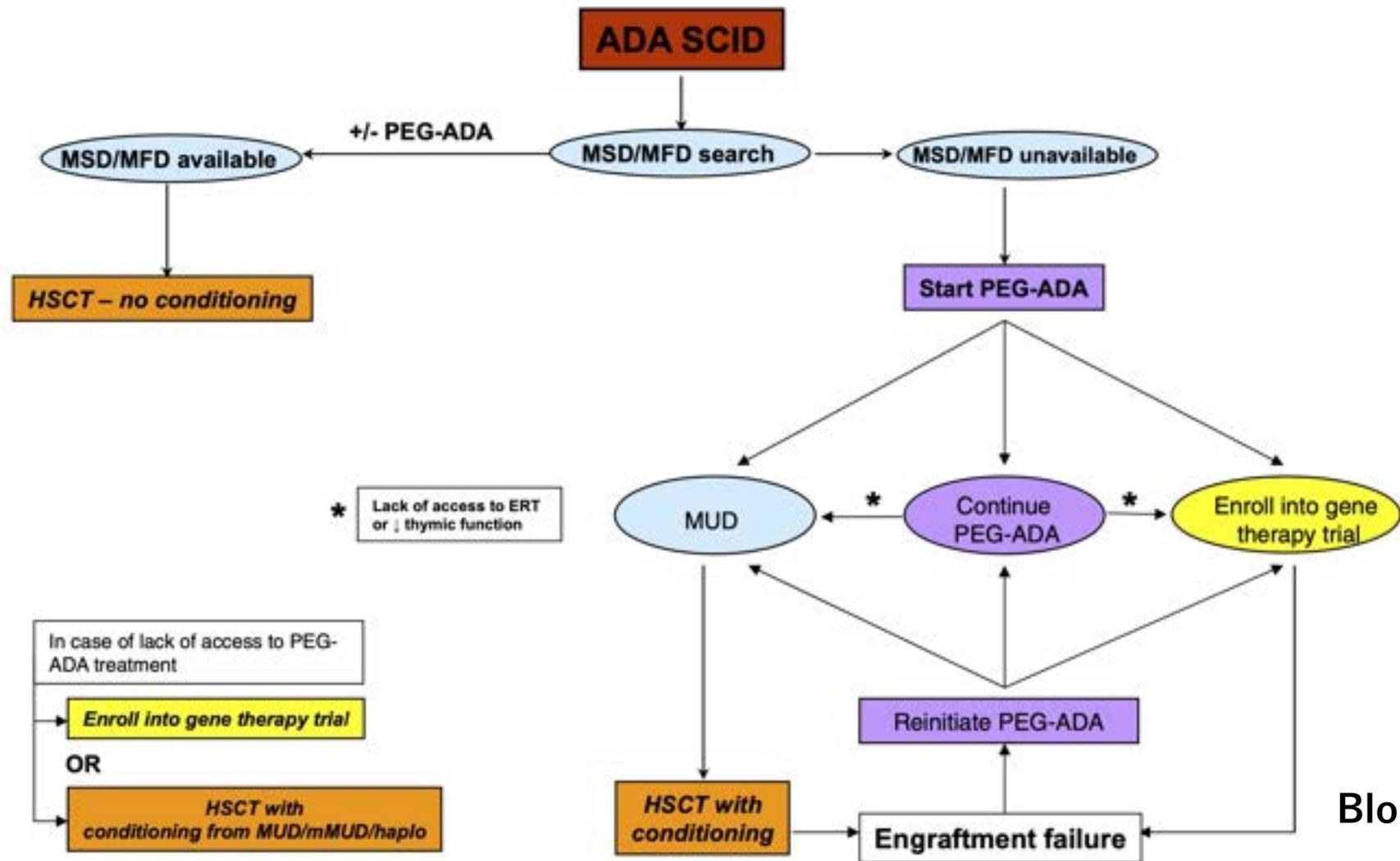
ジストロフィン遺伝子は巨大な為、ロッドドメインの短い遺伝子を使用。大きい遺伝子を組み込めないAAVベクターにも組み込める大きさである。

# Adenosine deaminase (ADA) deficiency の病態



# ADA deficiency

# の治療戦略



酵素補充

造血幹細胞移植

遺伝子治療

Blood. 2009;114:3524-3532

Figure 4. Flow chart for treatment of patients with ADA-SCID.

# ADA deficiencyと遺伝子治療-1

## First Kids with New Genes



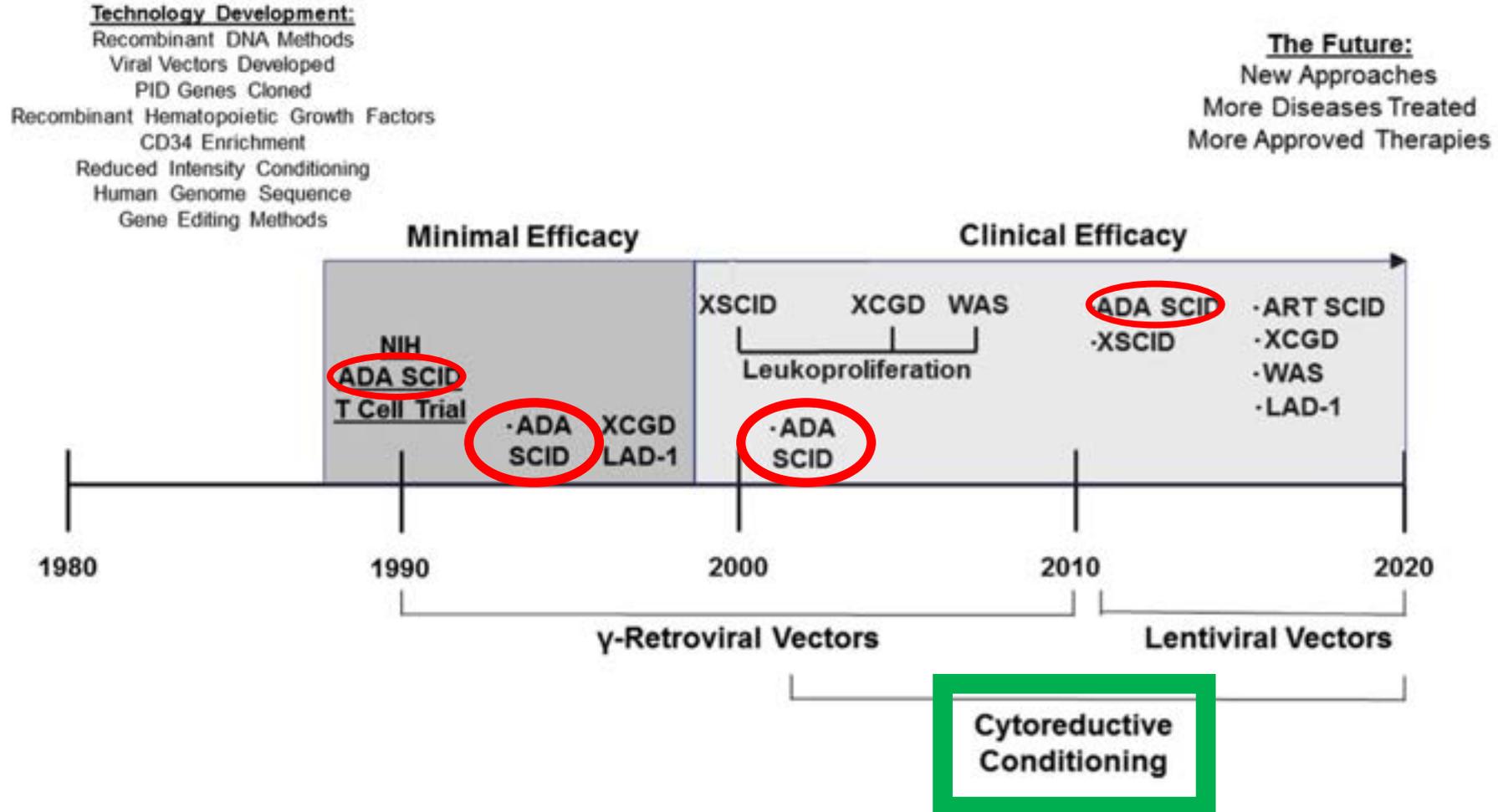
1990年世界で初めての遺伝子治療がADA deficiencyに実施  
末梢血T細胞を標的とした治療であった

なぜADA deficiencyなのか？

- 非常に予後が悪い疾患である
- 遺伝子情報が早期から判明していた
- 遺伝子の発現様式がシンプル
- 遺伝子発現量の安全域が広い
- 標的細胞が得られやすい
- 導入細胞に増殖優位性が得られる
- 造血幹細胞移植、酵素補充などで治療効果が予測可能

# ADA deficiencyと遺伝子治療-2

## Timeline of Gene Therapy for Primary Immune Deficiencies



# 北大で実施したADA deficiencyに対する遺伝子治療について

1990年に末梢血T細胞を標的として遺伝子治療が実施

初の臨床応用 PEG-ADA併用 1-2ヶ月おき10数回

1995年に北大グループも末梢血T細胞を標的とした遺伝子治療実施

国内初 1-2ヶ月おきに11回実施

1995年以降、血液幹細胞を標的とした試みあるも効果なし

すべて、安全性を考えてPEG-ADA併用

2000年に改善されたベクター、導入方法の改善下で再度

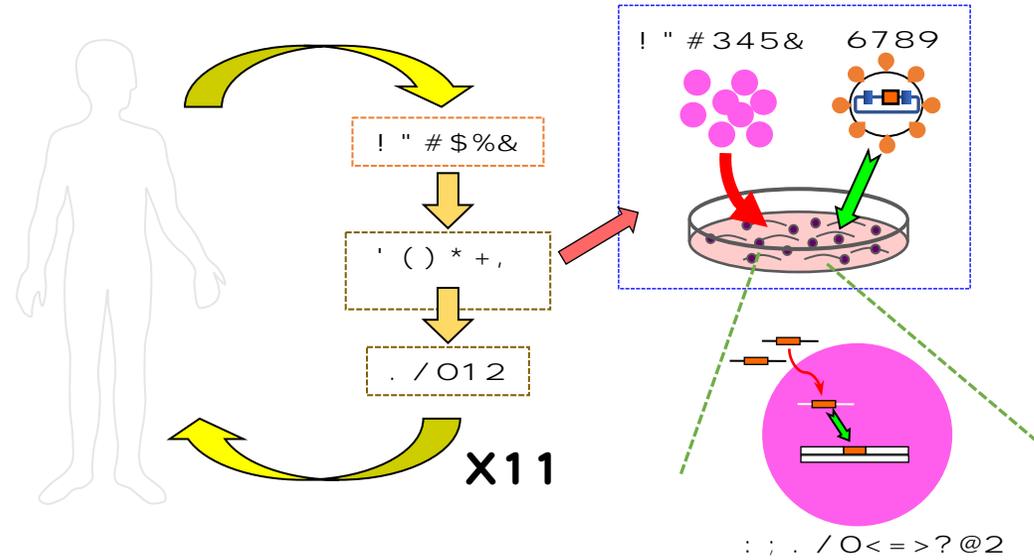
血液幹細胞遺伝子治療実施も効果なし (PEG-ADA併用)

2002年にイタリアが PEG-ADAなし、BUS4mg/kgの前処置で実施。

臨床効果を認める

2003-4年に北大グループが PEG-ADA中止下、前処置なしで2症例に実施

# 我が国のADA欠損症に対する遺伝子治療



(毎日新聞 1995年8月)

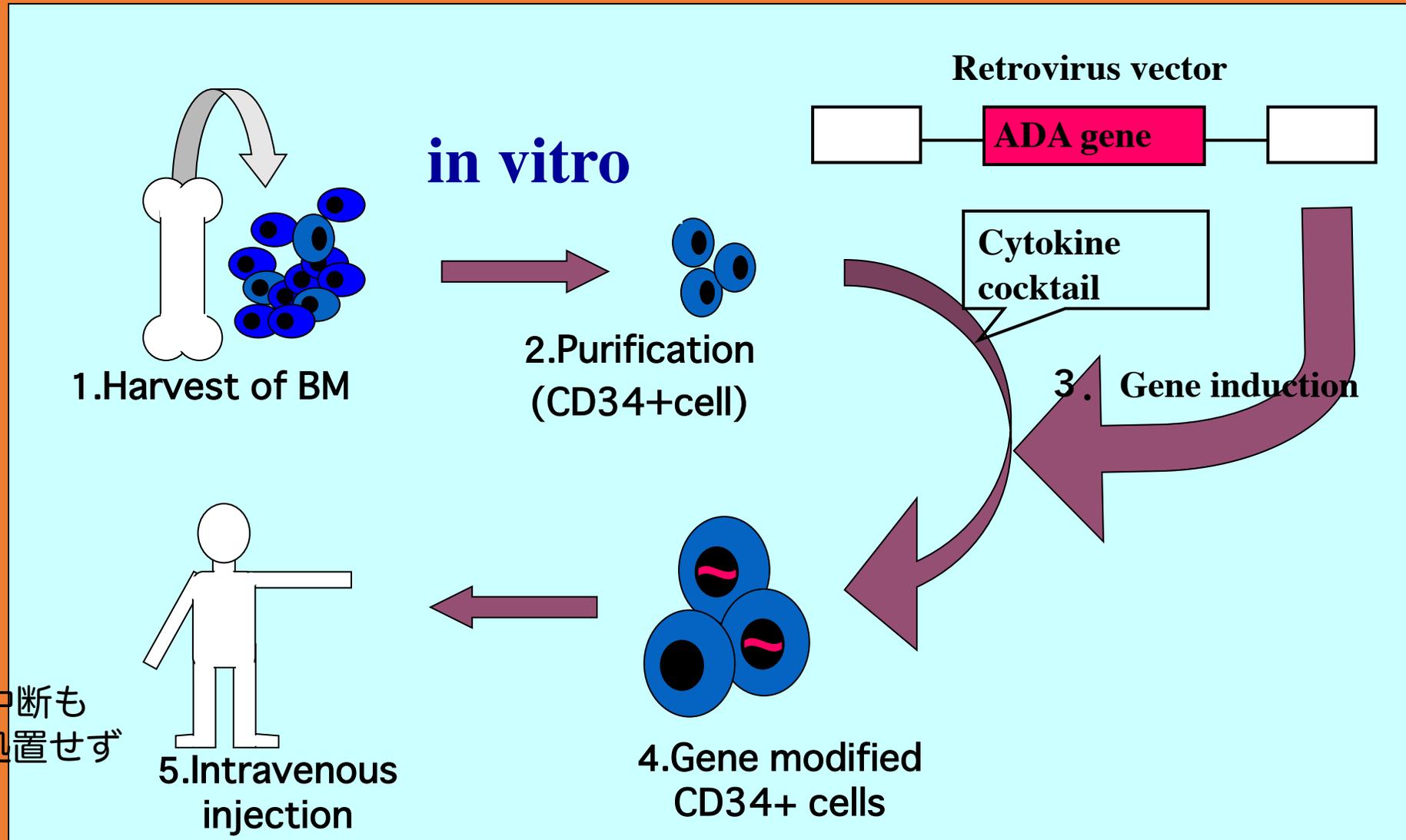


# ADA欠損症患者に対する造血幹細胞遺伝子治療（北大）

---

- HLA一致血縁ドナーがないADA欠損症患者
  - Pt 1: 4 歳 （現在 22歳）
  - Pt 2: 13 歳 （現在 31歳）
    - ~10% LASN+ T cells (1995年)
- 骨髄 CD34+ 細胞（造血幹細胞）
- 治療の特徴
  - 前処置を行わない
  - PEG-ADAの中止

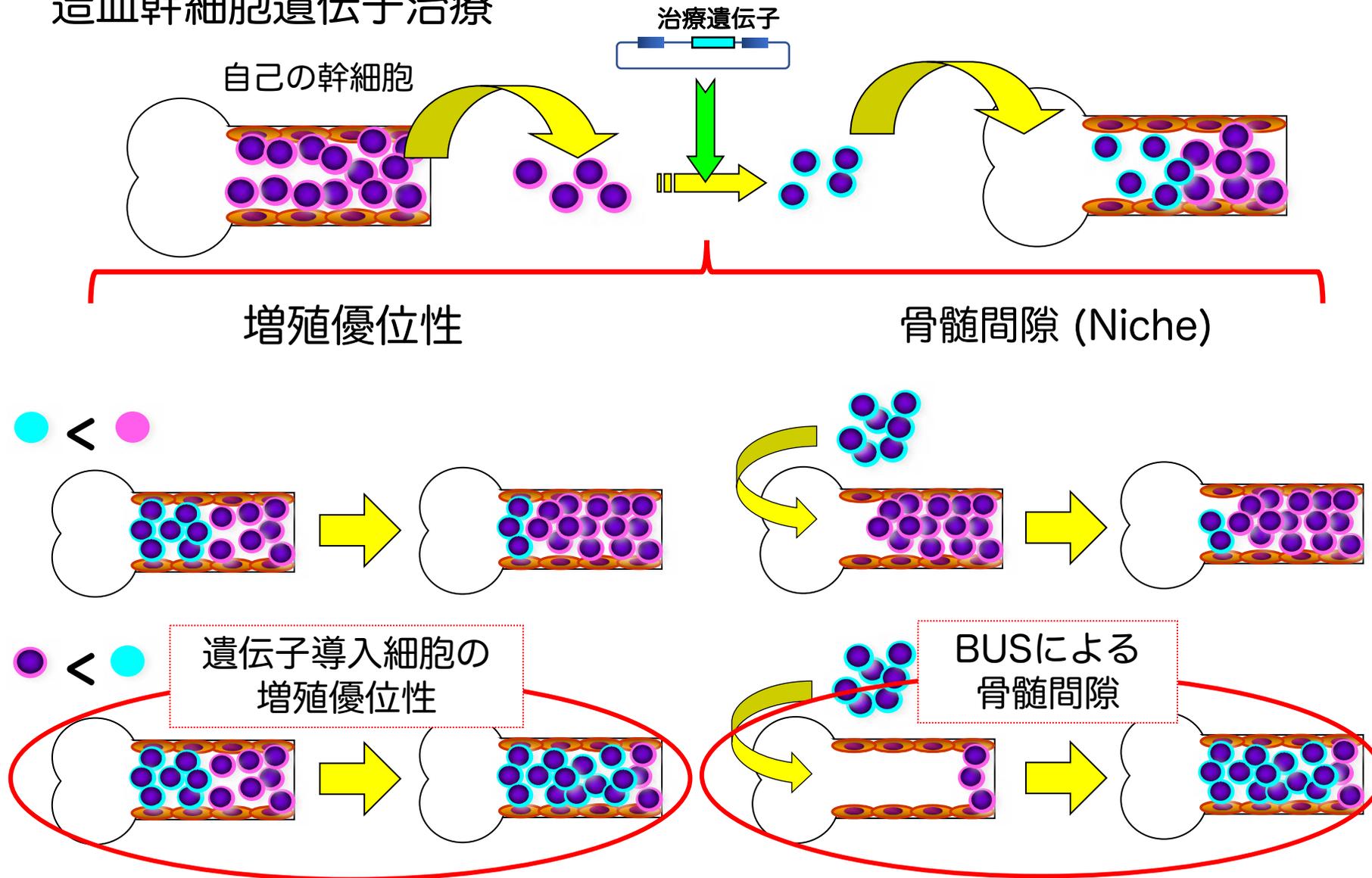
# Stem cell gene therapy for ADA deficiency



ADA酵素補充中断も  
BUSによる前処置せず

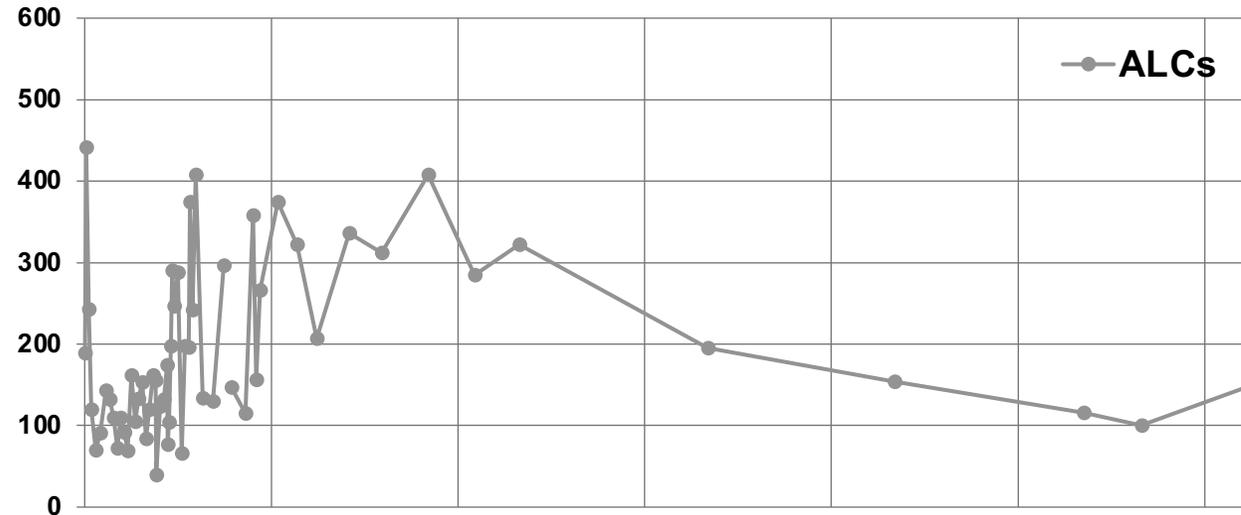
# 造血幹細胞遺伝子治療の重要因子

## 造血幹細胞遺伝子治療

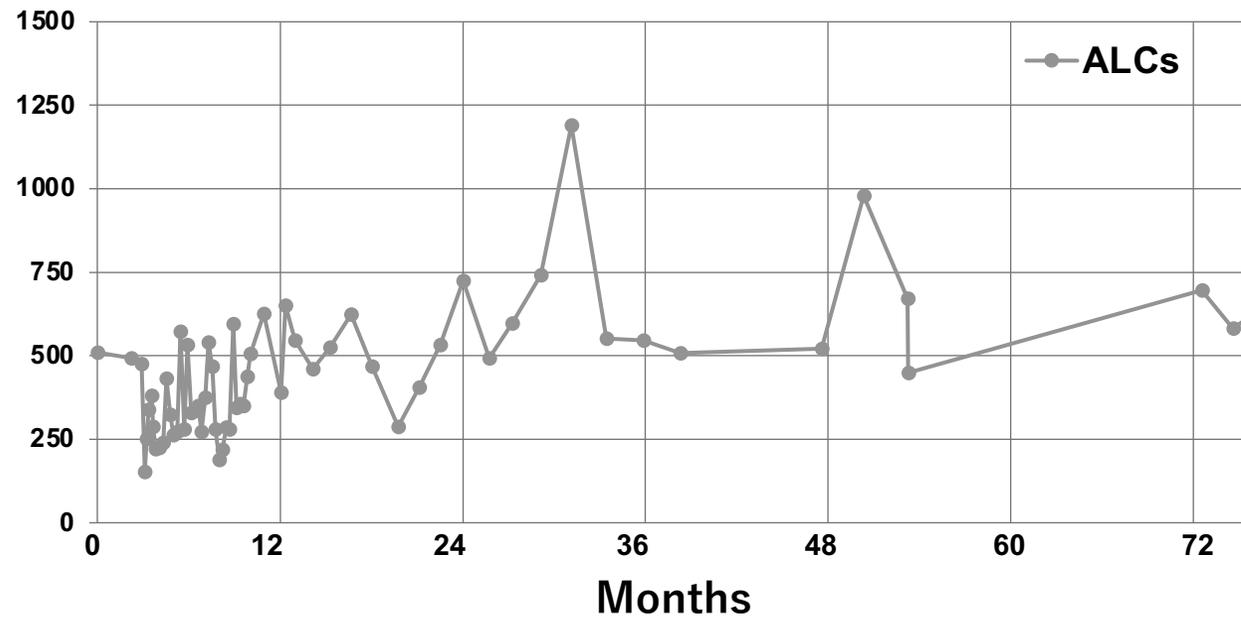


# 遺伝子治療後の末梢血リンパ球数の推移

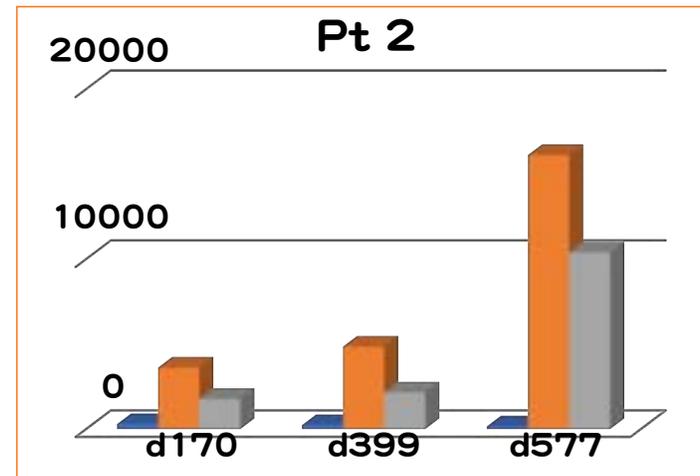
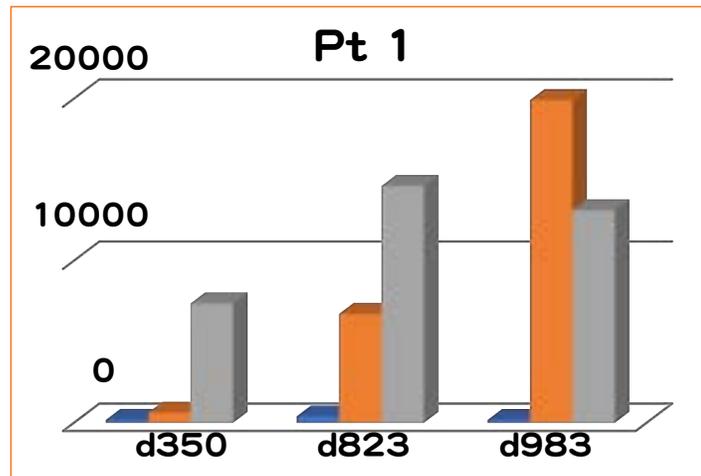
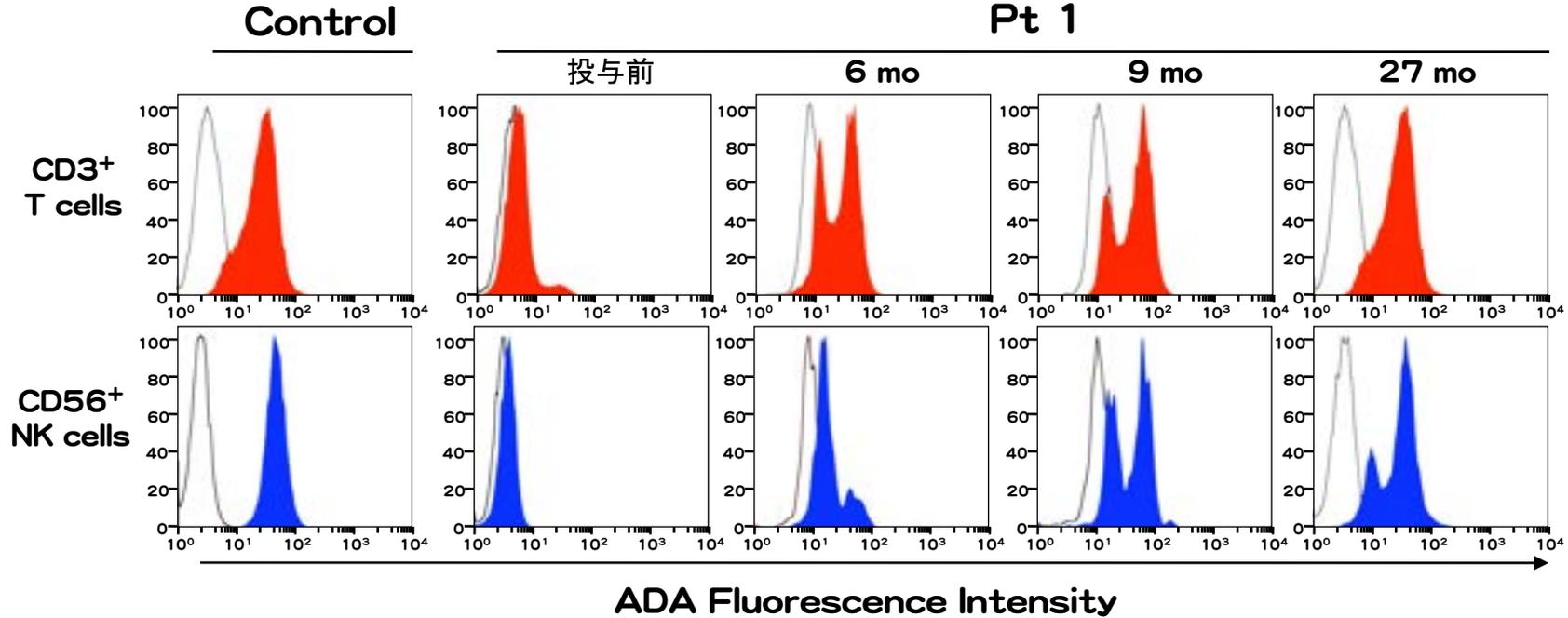
Pt 1



Pt 2

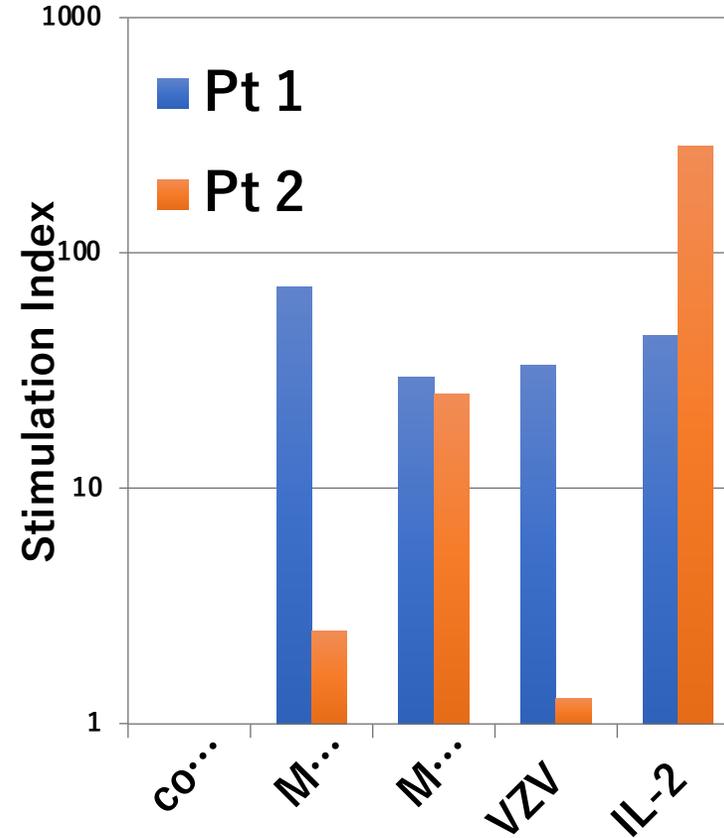


# 遺伝子治療後のリンパ球におけるADA蛋白発現



# 遺伝子治療後の免疫構築は不完全

- 重篤な感染症のエピソードなし
- 水痘に罹患も軽微に経過 (Pt 1)
- 帯状疱疹罹患も軽微に経過 (Pt 2)
- TCR repertoireはpolyclonal
- No TRECs
- IVIG replacement 必要
- 治療後約18年：現在酵素補充を再開し、2人ともほぼ通常的生活

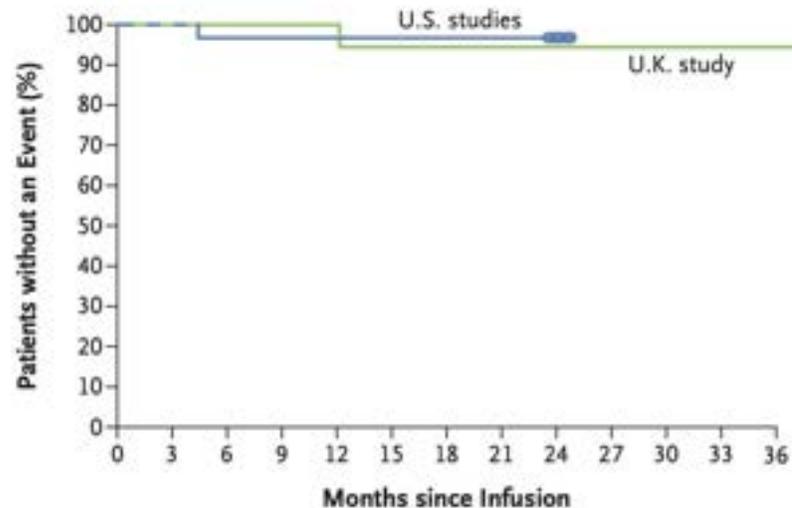


細胞障害性T細胞の評価

# ADA deficiencyと遺伝子治療-3

ORIGINAL ARTICLE

## Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency



No. of Patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
U.K. study	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19	19	19	19
U.S. studies	30	30	29	29	29	29	29	29	21				

英米の独立した3臨床研究の合同報告  
50症例の遺伝子治療臨床結果  
観察期間内での生存率は100%  
イベントフリー生存率は 96%

ADA欠損症に対する第一選択治療はこれまで  
HLA一致ドナーからの造血幹細胞移植であったが、  
本研究結果はそれよりも優れた結果であった。

# 遺伝子治療の まとめ

- 1990年に初めて臨床応用された遺伝子治療は紆余曲折の結果、一定の評価が可能な一治療手段となってきた。
- 導入方法の改良、ベクターを含めた安全対策の改善で治療効果/安全性の精度が高まった。
- 様々な治療戦略、基礎研究の発展により、対象疾患の増加だけでなく遺伝疾患以外への応用も始まってきた。
- 修復遺伝子治療が完成して技術の精度が上がれば、更なる展開が期待される。

# 遺伝性疾患の 治療のまとめ

- 病態の解明と基礎医学研究の発展とともに治療不能と思われていた幾つかの遺伝性疾患において有効/根治的な治療が可能になってきた
- 一方、多くの遺伝性疾患では未だ有効な治療がない
- 染色体の異常、多因子遺伝疾患に対する根治治療がない
- 個人への治療が可能な場合でも遺伝性そのものは変更不能である
- 更なる病態の解明と基礎医学研究の発展で治療可能な遺伝性疾患がさらに増え、新たな展開が始まることを期待したい

