

神経難病新聞

No18

神経難病と遺伝子治療

難病医療等嘱託医 足立 克仁

1. はじめに：本号は、遺伝子治療の中で、前号の核酸医薬に続いて、ベクターを用いた遺伝子治療とゲノム編集について取り上げる。もはや遺伝子治療は夢の話ではなく、まさに日常診療における実用的な話題となっている。例えば、脊髄性筋萎縮症に対してアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの有効性が期待されている。

2. 定義：表3の(2), (3)が遺伝子治療等の定義として追加され、ゲノム編集技術を用いた研究についても遺伝子治療の適応範囲となった。

4. 承認状況：2012年以降は欧米でも遺伝子治療用製品の製造販売承認が相次いでいる。

表1 遺伝子治療用製品の承認状況 (Precision Medicine, 2018; 1より改変)

発売年	承認国	製品名	販売企業	ベクター	搭載遺伝子	対象疾患
2003	中国	Gendicine [®]	Shenzhen SiBiono GeneTech	アデノウイルス	p53	頭頸部扁平上皮がん
2005	中国	Oncorine [®] (H101)	Shanghai Sunway Biotech	腫瘍溶解性アデノウイルス	なし	頭頸部扁平上皮がん
2007	フィリピン	Rexin-G	Epeius Biotechnologies	レトロウイルス	サイクリンG1変異体	化学療法抵抗性の転移性肝癌、骨肉腫、軟部肉腫
2011/2013	ロシア/ウクライナ	Neovascugen [®]	Human Stem Cells Institute	プラスミド	VEGF	重症下肢虚血を含む末梢動脈疾患
2012	欧州	Glybera [®]	uniQure	AAV1	LPL バリエーション	急性肺炎を伴うLPL欠損症
2015	米国/欧州	IMLYGIC [®]	Amgen	腫瘍溶解性HSV-1	GM-CSF	悪性黒色腫
2016	イギリス	Strimvelis [™]	GSK	レトロウイルス(造血幹細胞)	ADA	ADA欠損症
2016	イタリア	Zalmoxis [®]	MolMed	レトロウイルス(T細胞)	HSV-tk Mut2/ΔLNGFR	造血器悪性腫瘍(GVHD合併)
2017/2019	米国/日本	Kymriah [®]	Novartis	レンチウイルス(T細胞)	抗CD19 キメラ抗原受容体	不応性B細胞ALL
2017	米国	Yescarta [®]	Kite Pharma	レトロウイルス(T細胞)	抗CD19 キメラ抗原受容体	びまん性B細胞リンパ腫
2017/2018	米国/欧州	Luxturna [®]	Spark Therapeutics	AAV2	RPE65	レーバー先天性黒内障
2019	日本	コラテジェン [®]	田辺三菱/アンジェス	プラスミド	HGF	重症虚血性(慢性動脈閉塞症の潰瘍)
2019	米国	Zolgensma [®]	Novartis/AveXis	AAV9	SMN1	脊髄性筋萎縮症
2019	欧州	Zynteglo [™]	Bluebird Bio	レンチウイルス	グロビン変異体	βサラセミア

岡田尚巳：遺伝子治療の歴史. CLINICAL NEUROSCIENCE. 2020;38(3):293-298

5. ウイルスベクターの種類：神経、筋などの静止期にある細胞を標的としたアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターなどがある。

小野寺雅史：ウイルスベクター. CLINICAL NEUROSCIENCE. 2020;38(3):304-309

表1 遺伝子治療で用いられるウイルスベクターおよび宿主の特徴

	γレトロウイルス	レンチウイルス	アデノウイルス	アデノ随伴ウイルス
分類	Retroviridae	Retroviridae	Adenoviridae	Parvoviridae
主な宿主	MoMLV	HIV	5型	2型, 8型, 9型
ウイルスゲノム	構造	ssRNA	dsDNA	ssDNA
	サイズ	8~9 kb	36 kb	4.7 kb
エンベロープ	あり	あり	なし	なし
粒子の直径	100 nm	100 nm	80 nm	20~26 nm
宿主ゲノムへの挿入	あり	あり	低頻度	低頻度
非分裂細胞への感染	不可	可	可	可
導入遺伝子の大きさ	~6 kb	~8 kb	~30 kb	~4.7 kb
導入遺伝子の発現	長期	長期	一過性	長期
標的細胞	血液細胞	血液細胞(神経)	がん	神経, 筋, 肝臓
問題点	造腫瘍性	造腫瘍性・安全性	免疫原性	免疫原性
拡散防止措置レベル	P2	P2	P2	P1

表3 遺伝子治療等の定義

変更後 (平成31年2月28日一部改正)	変更前 (平成29年4月7日一部改正)
この指針において「遺伝子治療等」とは、疾病の治療又は予防を目的とした次のいずれかに該当する行為をいう。 (1) 遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること。 (2) 特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること。 (3) 遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること。	この指針において「遺伝子治療等」とは、疾病の治療又は予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。

石塚量見：薬事における遺伝子治療とは. CLINICAL NEUROSCIENCE. 2020;38(3):291-292

3. 遺伝子を標的とした治療法：

- 1) RNAを標的(反復投与が必要)
- ① 核酸医薬：エクソン・スキップ;前号に記載
 - ② 化合物：リードスルー治療;ナンセンス変異(ストップ信号を生じる遺伝子変化)を対象
- 2) DNAを標的(1度の投与で一定期間の有効性)
- ③ 遺伝子治療：ウイルスベクターを用いる
 - ④ ゲノム編集：研究の段階

前回は①を取り上げ、今回は③と④を取り上げる。

6. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療:

A; 病態 B; 核酸医薬治療(スピナラザ)
C; 遺伝子治療(ゾルゲンスマ)

齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症. CLINICAL
NEUROSCIENCE. 2020;38(3);330-331

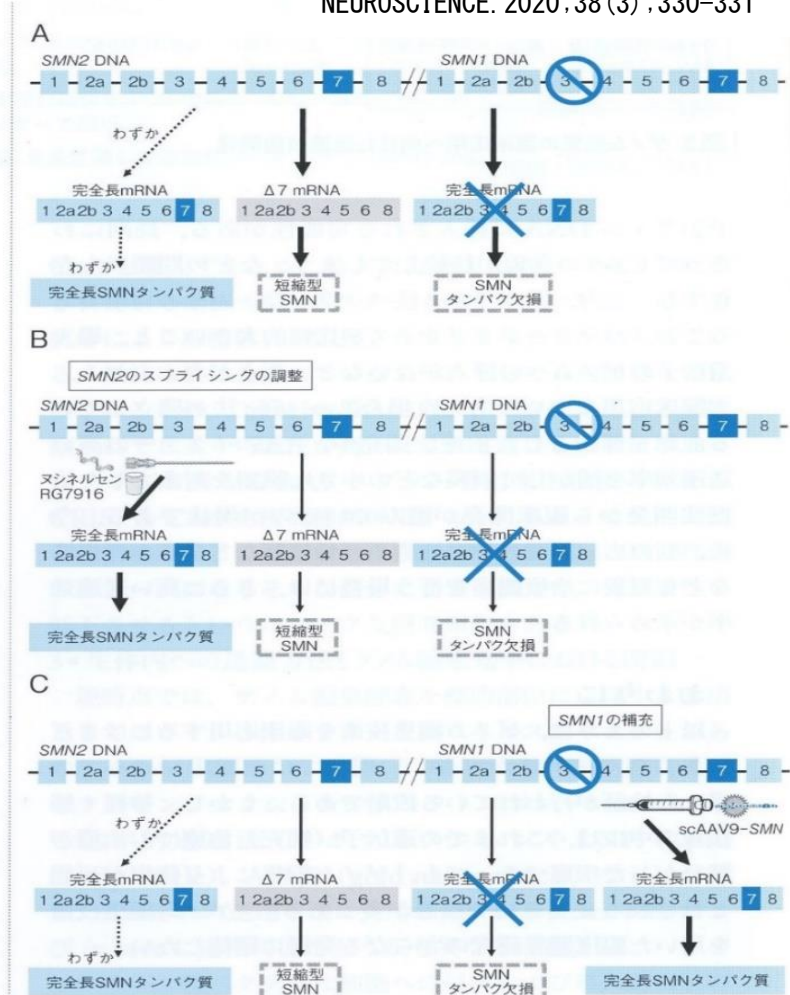


図1 SMAの病態と治療の機序

A) SMAの病態. B) 核酸医薬品. 低分子医薬品の有効性の機序. C) 遺伝子治療の有効性の機序.

7. ゲノム編集技術: ゲノム上の任意の部位を特異的に改変する技術である。研究レベルでの応用が進んでいる疾患の一つが、Duchenne型筋ジストロフィーと脊髄性筋萎縮症である。ここには他の神経難病を示すが、研究段階である。

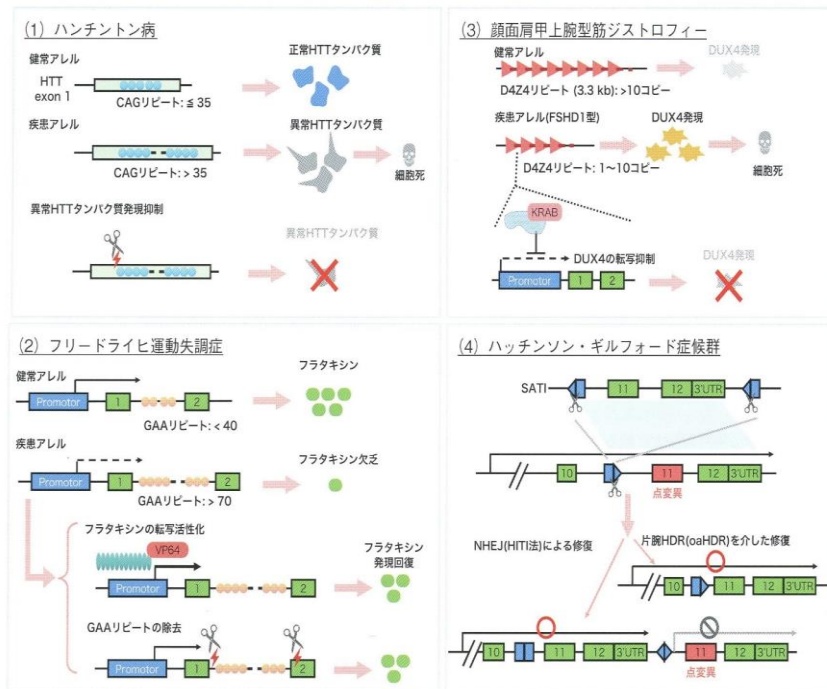


図2 ゲノム編集を用いた神経・筋疾患での変異修復手法例

北 悠人, 岩淵久美子, 堀田秋津: ゲノム編集技術の発展とその
神経・筋疾患への応用. CLINICAL NEUROSCIENCE.
2020;38(3);323-329

8. おわりに: 遺伝子治療といっても核酸医薬から、ベクターを用いた遺伝子治療まで様々である。また、ゲノム編集によるピンポイントの異常修復や細胞治療との組み合わせなど基盤開発も進展が著しい。

一口メモ

ゾルゲンスマとスピナラザの比較

製品名 (社名)	ゾルゲンスマ (ノバルティスファーマ)	スピナラザ (バイオジェン・ジャパン)
一般名	オナセムノゲン アベバルボベク	ヌシネルセンナトリウム
作用機序	SMN遺伝子を補充し、SMNタンパク質を発現させる	SMN遺伝子がSMNタンパク質を産生する過程に作用し、正常なSMNタンパク質を産生させる
投与対象年齢	2歳未満	制限なし
投与頻度 投与形態	1回(再投与は行わない) 静脈内投与	4カ月に1回(乳児型・維持期) 髄腔内投与
薬価	1億6707万7222円	949万3024円
市場規模予測	年間42億円 (投与患者数は年間25人)	年間119億円 (投与患者数は年間414人)

※スピナラザの市場規模予測は乳児型とそれ以外の合計

それぞれの薬剤の薬価収載を審議した中医協総会の資料をもとに作成

Internet: AnswersNews; 初の「億越え新薬」ゾルゲンスマの薬価はどう決まったか(2020/05/20)

【編集後記】

梅雨が明け夏本番となりました。熱中症には厳重な警戒が必要ということで、今月は私がほしい熱中症対策アイテムを記載します。

- 「日傘」帽子では髪がペタッと。オシャレアイテムにもなる。
- 「ネックファン」 最近は羽の见えないスタイリッシュなものも。
- 「機能性シャツ」 见えないオシャレがクール。
- 「サーキュレーター」 クーラー併用で省エネに。(電気代高い)
- 「扇風機の付いたベスト」 機能は◎。デザインは発展途上。
- 「魔法瓶(イオン飲料対応)」 冷たいのが飲みたい。
- 「大型テレビ」 猛暑日には、外出しないのが一番の対策かも。

こまめな水分補給と適切なエアコンの利用に加え、自分に合った熱中症対策アイテムを活用し、暑い夏を乗りきりましょう。

<徳島県健康寿命推進課担当係長 T.T> なお、8月は休刊です。