

# 遺伝医療・ゲノム医療

## 遺伝子治療の最前線

藤田医科大学病院臨床遺伝科病院准教授

池田 真理子

### はじめに

遺伝子治療とは、遺伝子やその類似体を用いて、ヒト遺伝情報（私達の体の設計図にあたるDNA<sup>\*1</sup>）に起きた変化が引き起こす病気を治療する、という画期的な根治療法のことである。遺伝子治療は、「遺伝子の変化は生まれつきのものであるから、遺伝病は生涯治らないだろう」という既存概念を打ち砕く、まさに夢の治療法である。

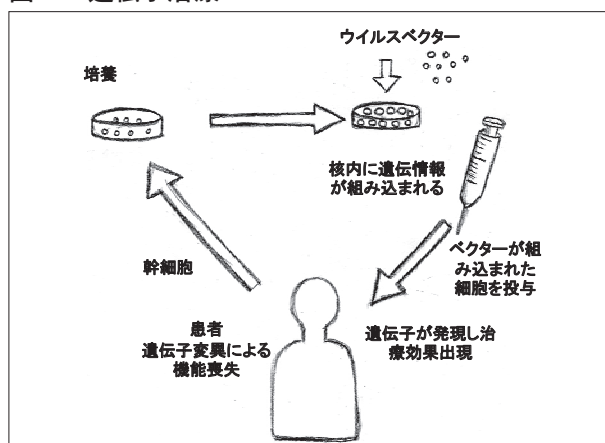
最初の遺伝子治療として、ウイルスベクター<sup>\*2</sup>を用いて遺伝子を体内に導入する技術が2000年初めごろに試みられたが（図1）、そのウイルスの遺伝情報がゲノム内にランダムに組み込まれ、癌遺伝子を活性化してしまい、癌化、という副作用がおきた問題で、しばらくの間その実現が遠のいた。そこから20年経ち、今、遺伝子治療は再び大きな注目を浴びている。

### 1 核酸を用いたアンチセンス治療法の開発

その後、遺伝子の変化そのものではなく、遺伝子から転写されるメッセンジャーRNA<sup>\*3</sup>を操作する、「アンチセンス療法」が出現したことがあげられる。これは、体内に核酸類似の薬剤を投与し、DNAから転写されるDNAのブルーコピーである、メッセンジャーRNAにその薬剤を結合させて、最終産物であるたんぱく質の性質をかえさせることができることを利用した治療法である。この核酸を用い、DNAの

切り取り機構であるスプライシング<sup>\*4</sup>を調節することで、正常、あるいは正常に近いアミノ酸配列が翻訳され、遺伝子の機能を修復させるといった治療法であり、アンチセンス療法といわれる<sup>\*5</sup>。この治療法の初の対象疾患は、小児期発症の難病である、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）である。本治療法は神戸大学松尾雅文名誉教授が発見した「エクソンスキップ法」といわれる（図2）<sup>1</sup>。本法はその後全世界中で開発がすすめられ、現在DMDに対しFDAで条件付きの承認を受けるに至った。この治療法の応用として、脊髄筋委縮症（SMA）に対するアンチセンス療法も開発された。SMAは最重症型では1歳までに亡くなる難病である。この疾患に対し、エクソンインクルージョン法といわれる、メッセンジャーRNAに核酸を作用させる治療法である。SMAは脊髄の前角細胞のSMAたんぱく質が欠損することが疾患の原因である。そこで、このアンチセンス核酸を髄腔内に投与することにより、脊髄前角細胞のSMAたんぱく質が回復し、発症早期に投与すると劇的に症状が改善され、1年以内に亡くなるといわれていた病気の寿命が有意に延長されることがヒトに対する臨床試験で証明された。この治療法はいまだかつてない、異例の速さで世界各地において承認されるに至った<sup>2</sup>。本邦においても2017年から保険適用となり、アンチセンス療法の効果の大きさを世界中に証明する形となったが、その一方で高額な治療費用（1回投与で約1,000万円）や、生涯その治療を継続しなければならないことによる長期使用での副作用への懸念等が課題である。筆者も、本邦で特異的に多い福山型筋ジストロフィーという脳・筋・眼に病状を来す小児の難病が、日本人の100世代前の先祖に偶然入った遺伝子の変異が引き起こす、スプライシング異常症であることを見出し、これに対しアンチセンス核酸を用いた「エクソントラップ阻害療法」が治療の選択肢となること患者細胞やモデル動物で証明した<sup>3</sup>。本邦発の遺伝子治療法として、臨床治験を目指している。このように核酸医薬を用いた遺伝病の根治療法は現時点では創薬業界においても、非常に注目を浴びており、今後さまざまな核酸医薬を用いたアンチセンス療法が実用化されてゆくであろう。

図1 遺伝子治療



2 ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療

そして次に、大きな注目を浴びているのが、「CRISPR/Cas 9 システムを利用したゲノム編集\*4 法」技術の開発である。「クリスパー・キャスナイン」という言葉をインターネット、ニュース、テレビの特集で目にしたり耳にしたりすることが最近ふえてきており、「遺伝子を手術する」という触れ込みでマスコミでも大きく取り上げられ注目を浴びている<sup>4</sup>。これは、もともとは日本人の研究者が見つけていた、細菌がもつ遺伝子切断機構と、遺伝子が切断されたあとに修復しようとする生理現象を応用し、体内の遺伝子変異を修復するという画期的な治療方法である(図3)。この方法により米国研究チームはエイズの原因となるHIVウイルスを本システムにより除去することに成功し、イギリスでも小児白血病の1歳女兒に寛解をもたらした<sup>5</sup>。一方2015年には中国でヒトの生殖細胞系でこのゲノム編集技術を行った報告が出て、生命倫理に関わる重大な問題として物議を醸した<sup>6</sup>。本法はヒト胚細胞に行った場合、デザイナーベビーを作ることになり、規制や法整備など対応すべき重大な問題が残る。また、ゲノム編集技術には遺伝子内の予期せぬ場所に遺伝子編集が行われたり、大きな遺伝子の欠失を引き起こしたりな

どの、オフターゲット効果といわれる副作用や、菌由来のシステムを哺乳類に導入することに対する免疫反応などへの懸念は残っている。しかし、ゲノム編集技術を用いることで、基礎研究のレベルが一層進歩したのはいうまでもない。この技術を遺伝病の基礎研究や創薬開発に応用することで、未知の病態が解明され、医学研究はさらに発展すると考えられる。

3 安全性の高いベクターを用いた遺伝子治療の開発

また、この数年で目覚ましく進歩したのは、技術開発により安全性の高まったベクター内に標的遺伝子を組み込んで、体内に投与する遺伝子治療である。海外ではADA欠損症やメラノーマなどを対象にすでに治療が承認され、国内でも臨床研究が始まっておりその効果は劇的である。現在2,000以上の臨床治験が実施あるいは予定されているという。問題は、価格設定、反復・長期投与による免疫原性や毒性などである。これに加え良い遺伝子、悪い遺伝子、などの差別的な考え方が生まれてしまう懸念や、難病だけに治療対象を限るのか、など、解決すべき問題は多い。世界には大分と遅れをとったが、国内

図2 エクソンスキップ療法

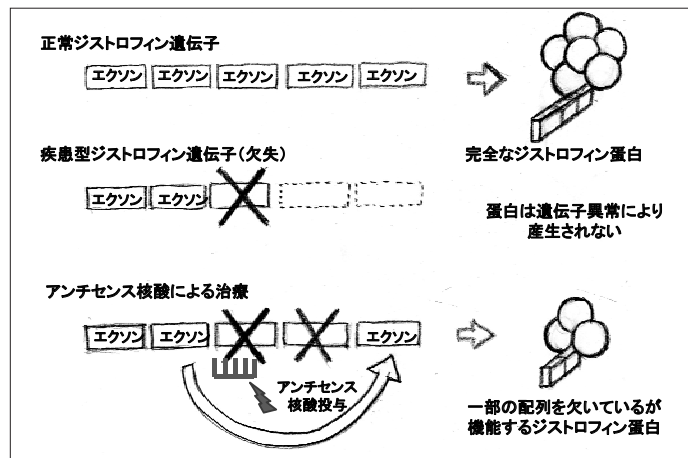
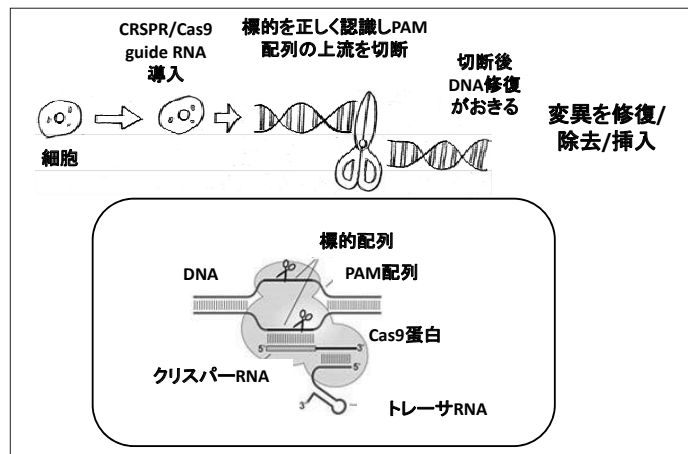


図3 ゲノム編集 (Jinek, Science 2012より一部抜粋)



では、2019年2月に、重度の末梢虚血肢に対するHGF遺伝子治療薬が条件付で厚生労働省の承認を得て販売された。また、ごく最近では、SMAに対する遺伝子治療薬が、史上最高額である2億3,375万円という価格で米国FDAに承認されたとの記事が出された。アデノ随伴ウイルスベクターという、毒性を排除したウイルス由来のベクターに組み込まれたSMA遺伝子を1回投与するだけで、少なくとも10年以上は効果が持続するということであり、1歳以下で命を落とす患者が治療群でほぼすべての患者において生存を持続するというすさまじい効果である。一方で、この治療を国として負担するかに関しては、その価格の高さから各国で意見が分かれるところだと考えられ、医療経済的な問題は今後も議論となるにちがいない。

このように、遺伝子治療技術の発展は近年特に目覚ましい。すべての患者さんがこの恩恵を受けられるにはまだ時間がかかるであろうが、もはや遺伝子治療は現実となった。それで私達は皆、様々な疾患の変異の保因者であり、それをすべて修復する「パーフェクトベビー」は存在しないということを知った上で、あくまでも対象は難病や代替治療のない重篤な疾患のみを対象として用いられるべきだという認識を持ち続けなければならない。

## 用語解説

### 1 DNA

デオキシリボ核酸の略。リボースという糖、リン酸と、塩基、の3つの骨格からなる。本来は分子のことを示すが、一般的には生物にかかれた遺伝情報のことを指す。DNAはA（アデニン）、G（グアニン）、C（シトシン）、T（チミン）という塩基を骨格にもち、この4つの塩基の、3塩基の組み合わせにより、アミノ酸へと翻訳され、たんぱく質が出来る。DNAは二重らせん構造をとり、細胞内で安定な構造をとる。

### 2 ウイルスベクター

ベクターとは運ぶ媒体となるものを指す。遺伝子治療において、重要なのはその遺伝子をどのように体内、核内に送達するか、である。ウイルスは自身では生きられないが宿主となるヒト細胞に感染することで、自身の遺伝情報（遺伝子治療においてはその目的の遺伝子をウイルスゲノム内に組み込む）を転写することができる。つまり、ウイルスベクターに標的となる遺伝子を組み込んで細胞内や体内に投与することで、ウイルスの持つ性質を利用して、体内に遺伝子を送達することが可能となる。一方、当初使われていたウイルスベクターはランダムにヒト染色体に組み込まれてしまうため、癌遺伝子などのスイッチをONにしてしまい、癌化するという副作用がおきてしまった。

### 3 RNA

リボ核酸の略。DNAにOH基がついた核酸で、本来は分子のことを示す。DNAの塩基はA, G, C, Tであるが、RNAの塩基はA, G, C, U（ウラシル）である。一般的には、RNAはメッセンジャーRNAのことを指すことが多く、DNAから転写された、アミノ酸をコードする暗号と認識される。メッセンジャーRNAは必要があるときにDNAから転写され、リボゾームでアミノ酸に翻訳され、たんぱく質が作られる。DNAからは相補（アンチセンス）のRNAが翻訳される。メッセンジャーRNAは核内から細胞質内に運ばれ、アミノ酸に翻訳された後分解される。いわゆるDNAのブルーコピーの働きをする。RNAはDNAと違い、一本鎖であり、容易に分解される。

### 4 スプライシング

DNAには将来アミノ酸をコードする部分を含むエクソンと、切りすてられアミノ酸に翻訳される場合破棄されるイントロンがある。DNAからメッセンジャーRNAに転写される際におこなわれる、このDNA配列のメッセンジャーRNAの切り取り過程をスプライシングと言う。

### 5 アンチセンス療法

アンチは「対、逆」と言う意味で「センス」は「正方向の」と言う意味である。DNAは二重鎖構造をとり、リボース上の炭素の向きにより5'（頭側）から3'（尾側）の向きをもち、2重鎖はそれぞれ相補的に結合し、逆向き方向をとる。DNAのセンス鎖にはRNAのアンチセンス鎖が合成される。メッセンジャーRNAのセンス鎖に結合するのは、アンチセンスの核酸となるため、メッセンジャーRNAに核酸を結合させる治療法をアンチセンス療法という。

### 6 ゲノム編集

ゲノムとは、ある生物のすべての遺伝情報のことを指す。ゲノムは胚から細胞分裂のたびに複製、維持され、その情報は基本的には一生変わらない。このゲノム情報は全ての組織のすべての細胞で共有されている。ゲノム編集ではゲノム上のある遺伝子の病気を引き起こすような変化を、その付近のDNAを切断し、修復する際に修正する、という画期的な技術である。

### Reference

1. Matsuo M, et al., J Clin Invest. 1991 87:2127-31.
2. Mercuri E, et al., N Engl J Med. 2018 378:625-635.
3. Taniguchi-Ikeda, et al., Nature, 2011
4. Jinek M, et al., Science. 2012 337:816-21.
5. Nature (2015-11-12) | doi: 10.1038/nature.2015.18737
6. Nature (2015-03-12) | doi: 10.1038/519410a