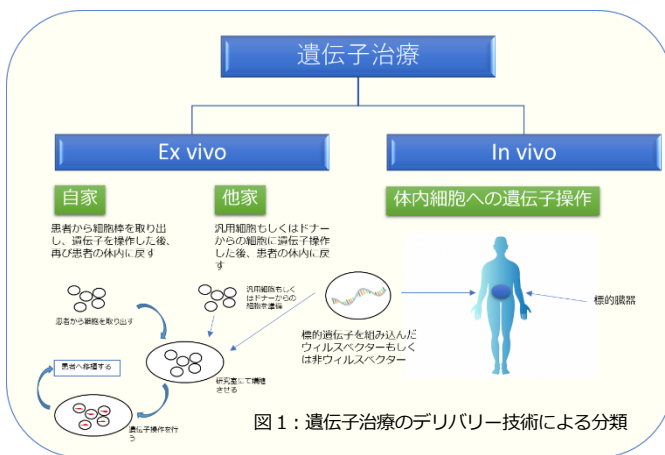


リベンジに挑む遺伝子治療

遺伝性疾患やがんなど、遺伝子の変異が病気を引き起こす原因なのならば、究極の治療はその変異を修正することだ。遺伝子治療は、十分な有効性や安全性を確立できず、長らく基礎試験に立ち戻ることを余儀なくされてきた。しかし、ここにきて開発が活発化している。遺伝子治療は、その大きな期待に応えることができるだろうか？



■遺伝子治療の分類

遺伝子治療には人体から細胞を取り出して、標的遺伝子を組み込んだウイルスベクターや非ウイルスベクターにより遺伝子導入を行い、再び人体に戻す Ex vivo と、直接それらのベクターを人体に投与する In vivo とがある (図1)。前者の場合は、さらに患者自ら取り出した細胞に遺伝子操作を行う「自家」と、汎用細胞や他人であるドナーから取り出した細胞に遺伝子操作を行う「他家」とがある。Ex vivo は造血幹細胞やリンパ球など標的細胞を体外に取り出すことが可能な細胞に適用が限られるが、適切に遺伝子治療がなされた細胞の品質をチェックできるため安全性に優れる。In vivo はおもに筋肉細胞、神経細胞など体外に取り出すことができない細胞

に用いられ、手技としてはより簡便な反面、導入効率や安全性が課題となる。

■遺伝子治療薬にもグローバル品が登場

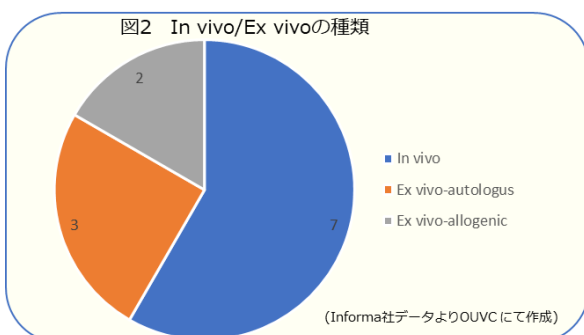
重篤な免疫不全症候群患者を対象にした遺伝子治療が実施されたが、使用したレトロウイルスベクターの挿入変異により白血病が引き起こされたのは20年余り前。これが遺伝子治療の停滞期を招いた。しかし、導入ベクターの改良などが進み、ここにきて承認薬も増えるなど再び活発化してきている。2019年1Qまでに承認された遺伝子治療薬は12品目あるが、2016年以降の Strimvels、Luxturna、Kymriah、Yescarta、Imlygic などは、それ以前のものとは異なりグローバルに展開している (表1)。加えて最近では、ゾルゲスマが2019年5月にFDAで承認され、2.3億円という高額薬価が付いて世界一高い薬として話題を呼んだ。In Vivo/Ex vivo 別の頻度をみると、目立った偏りはなく様々なアプローチがなされていることがわかる (図2)。

表1 2019年10月までに承認された遺伝子治療薬 (Informa社データよりOUVC作成)

薬剤名	治療カテゴリー	作用機序	適応症	開発者	承認国
Rexin-G	遺伝子治療	変異型サイクリンG1	固形がん	Epeius Biotechnology	フィリピン
Luxturna	遺伝子治療	RPE65	レーバー先天性黒内障 遺伝性網膜ジストロフィー	Spark Therapeutics(現 Roche子会社)	欧米など17か国
Collatogene	遺伝子治療	ヒト肝細胞増殖因子 (HGF)	慢性動脈閉塞症	アンジェス	日本
Gencicine	遺伝子治療	p53	頭頸部扁平上皮がん	Shenzhen SiBiono GeneTech	中国
Imlygic	遺伝子治療	GM-CSF/腫瘍溶解性ヘルペスウイルス	悪性黒色腫	Amgen	欧米の17か国
Oncrorine	遺伝子治療	腫瘍溶解性アデノウイルス (E1B-55K、E3欠損)	頭頸部がん 上咽頭がん	Shanghai Sunway Biotech	中国
Invossa*	細胞/遺伝子治療	TGF-β1/他家軟骨細胞	変形性膝関節症	TissueGene	韓国
Zalmoxis*	細胞/遺伝子治療	HSV-TK/ドナーT細胞	移植片対宿主病(GVHD)	MolMed(現AGC)	欧州15か国
Neovasculgen	遺伝子治療	血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)	重症下肢虚血を含む末梢動脈疾患	Human Stem Cells Institute	ロシア
Strimvels	細胞/遺伝子治療	ADA/CD34+細胞	アデノシン・デアミナーゼ欠損による重症免疫不全症(ADA-SCID)	Orchard Therapeutics	欧州16か国
Kymriah	細胞/遺伝子治療	抗CD19キメラ抗原受容体	B細胞性急性リンパ芽球性白血病 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	Novartis	欧米、カナダ、日本など20か国
Yescarta	細胞/遺伝子治療	抗CD19キメラ抗原受容体	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	KitenPharma(現 Giliad)	欧米、カナダなど16か国

*: 2019年4月細胞成分が申請時のものと異なることを理由に取下げ

#: 2019年10月商業的な理由により取下げ



■ゲノム編集技術の応用

最近注目を浴びる CRISPR/Cas9 や CRISPR/Cas3 といったゲノム編集技術であるが、まだこれらの技術を用いた医薬品は承認されていない。ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療は究極の根本治療とも言えるが、従来の方法に加えて、これからの遺伝子治療の新潮流となるのは間違いない。

[OUVC 投資部第三グループ調査役 上平昌弘(医学博士)]