

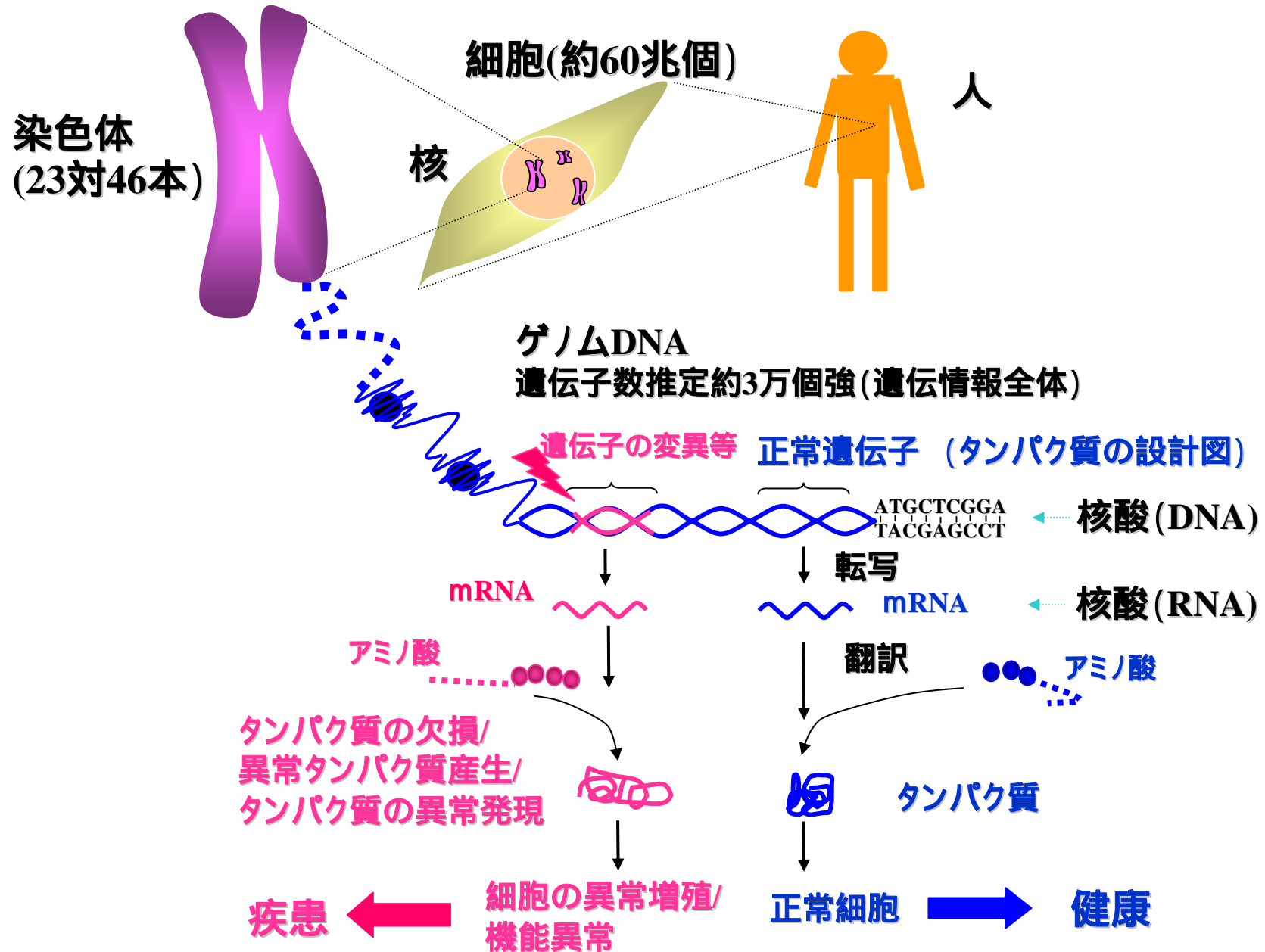
薬の最前線

遺伝子治療薬と核酸医薬

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部第1室

平成22年度一般公開 2010.7.30

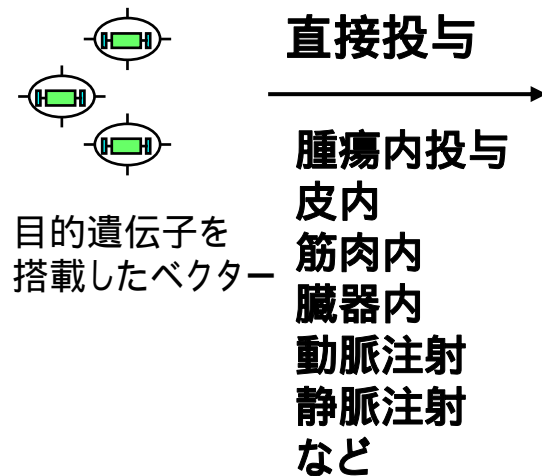
遺伝子・核酸・タンパク質と疾患



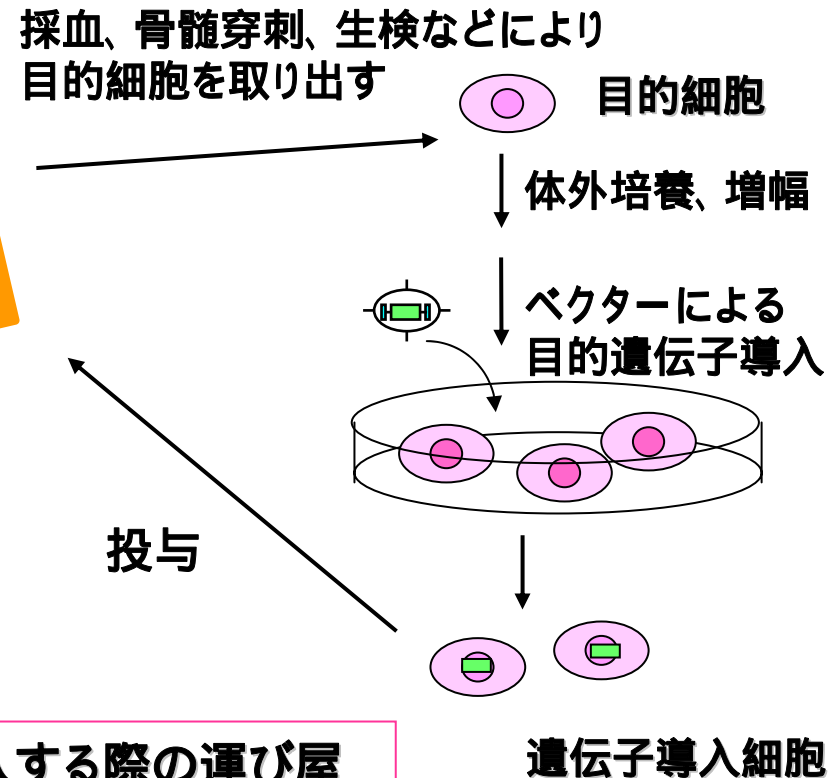
遺伝子治療薬とは

タンパク質の設計図である遺伝子が本体となる薬です
遺伝子のせたベクターを直接、または遺伝子を導入した細胞を患者さんの体内に投与し、体内で遺伝子からタンパク質を発現することで疾患を治療する先端医療が遺伝子治療です

遺伝子治療薬(ベクター)の直接投与



遺伝子導入細胞の投与

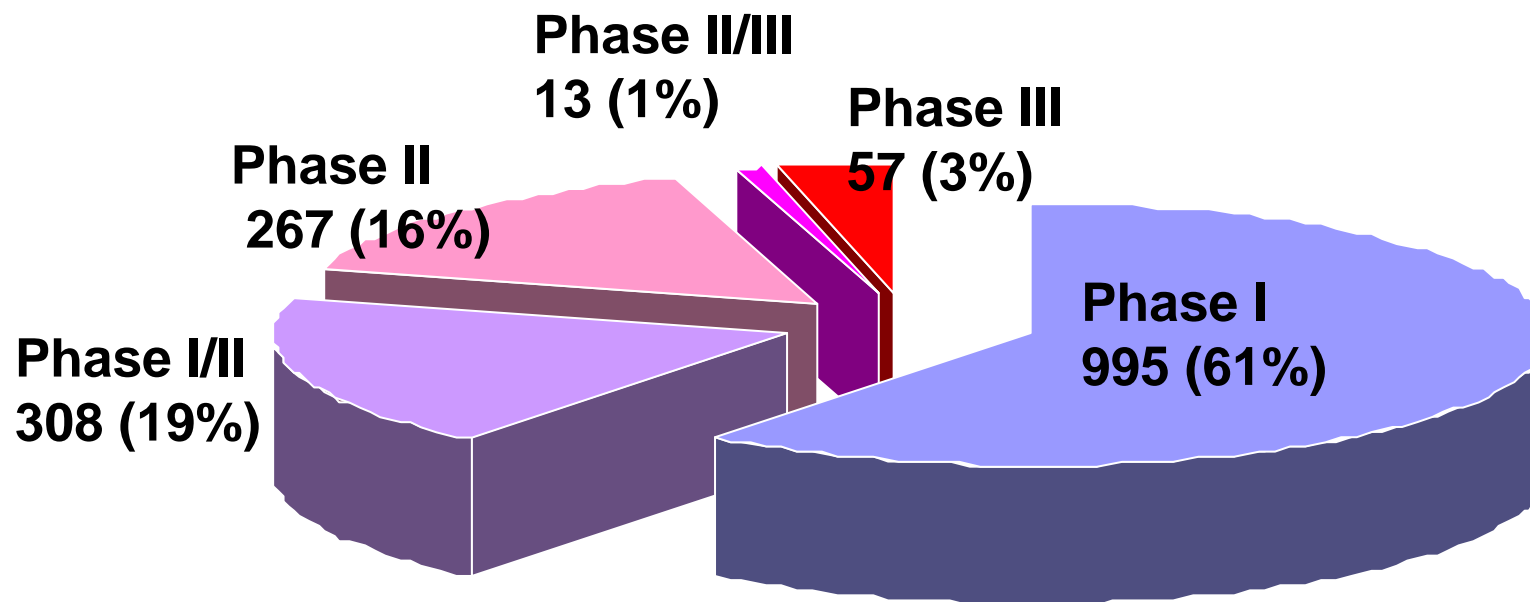


ベクター: 遺伝子を体内の細胞に導入する際の運び屋

遺伝子治療の現状 —臨床プロトコール数と開発段階—

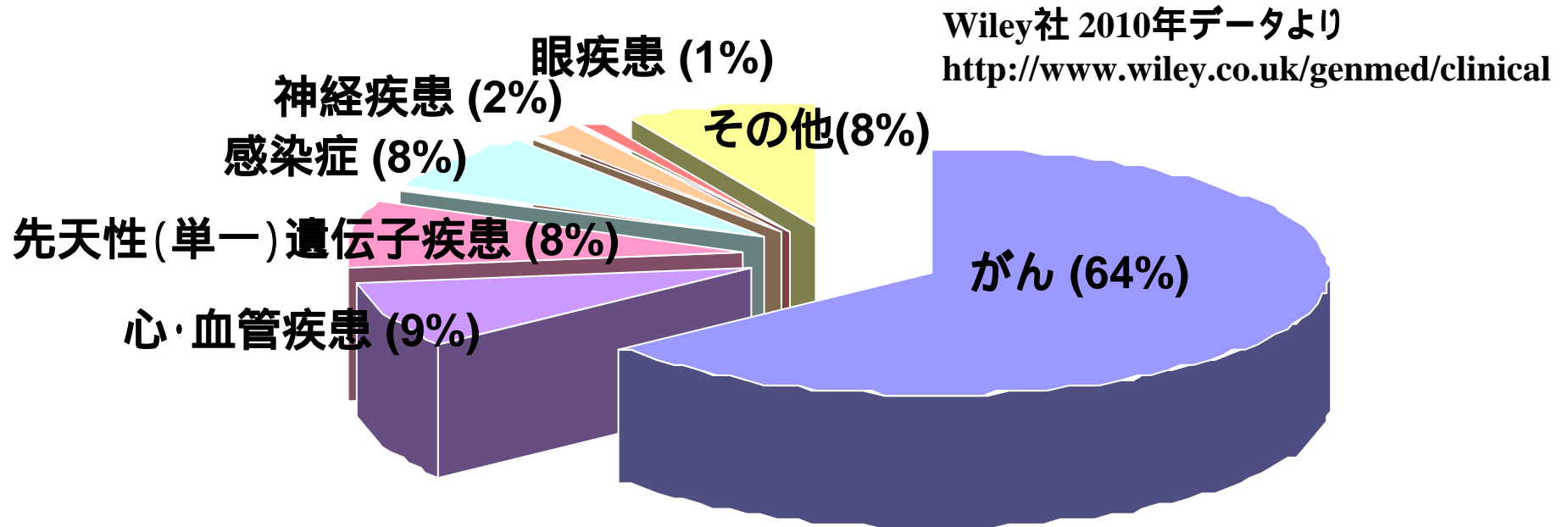
遺伝子治療臨床試験は数多く実施され、開発後期のものも増えていますが、薬として承認されたものは日米欧ではまだありません

日本	29
米国	1034
欧州	480
その他	112
合計	1655



遺伝子治療の現状 ー対象疾患ー

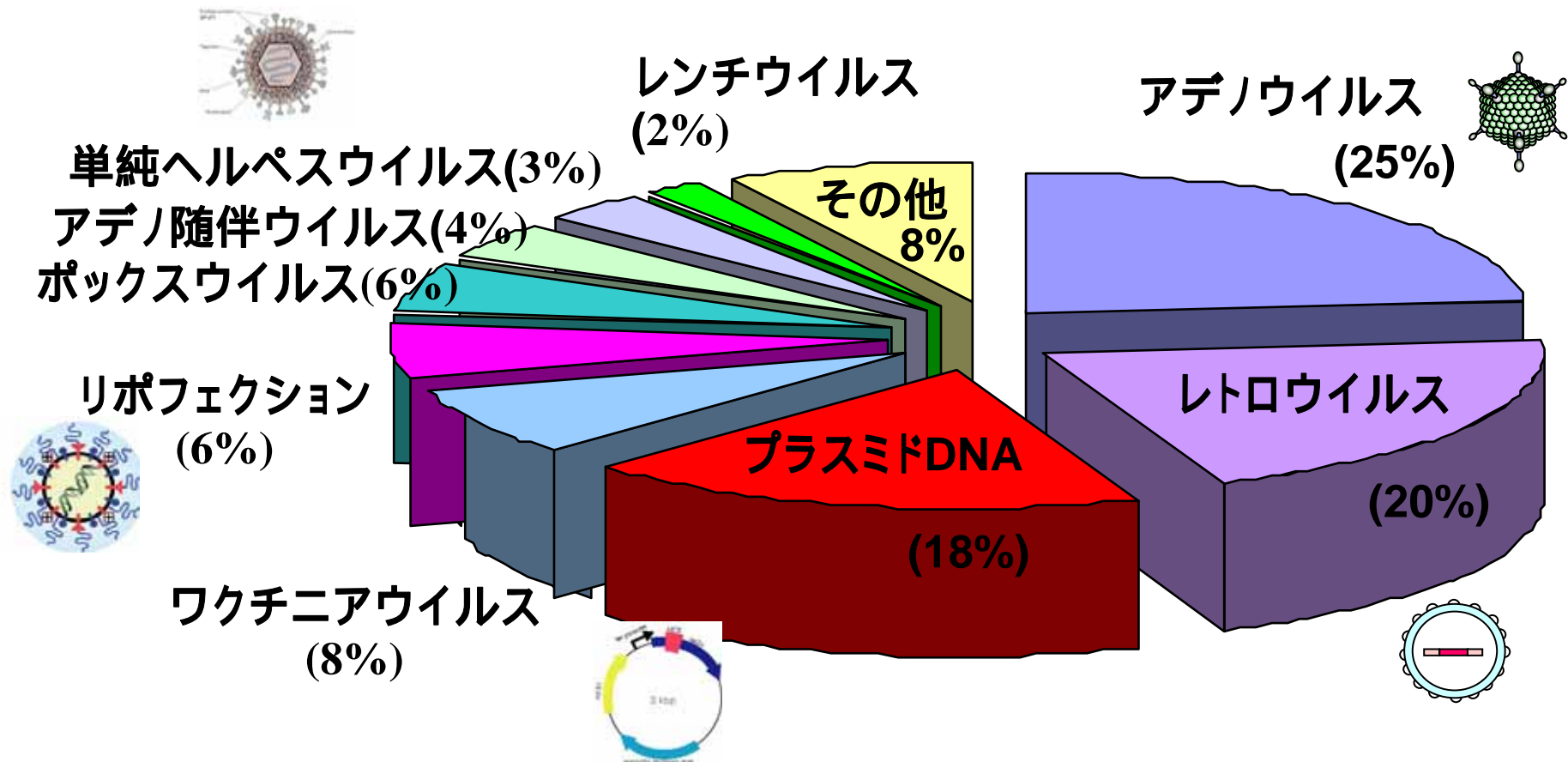
遺伝子治療はまだ安全性・有効性が確立されていないため、重篤な遺伝子疾患、がん、その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患を対象としています



- **がん** : 肺がん、前立腺がん、食道がん、脳腫瘍、黒色腫など
- **心・血管疾患**: 閉塞性動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞など
- **先天性遺伝子疾患**: ADA欠損症、X-SCID、CGD、Leber病、ALDなど
(単一遺伝子疾患)
- **感染症** : HIV、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスなど
- **神経変性疾患**: パーキンソン病、アルツハイマー病など

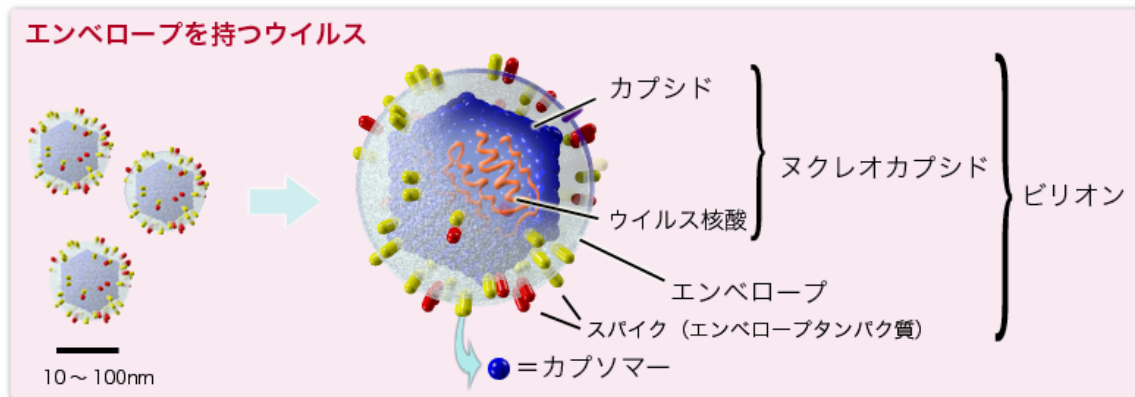
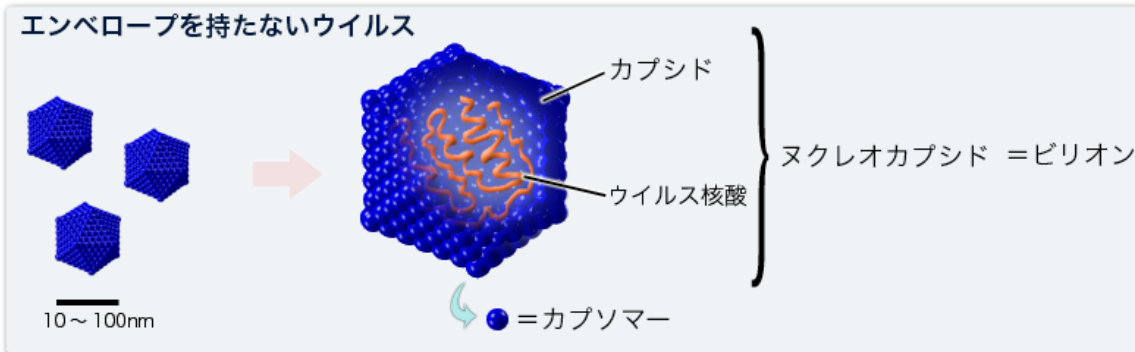
遺伝子治療の現状 — 遺伝子導入法 —

- 遺伝子導入に用いるベクターはウイルスベクター、非ウイルスベクターに分類できます
- 細胞への高い感染性や染色体への遺伝子組み込み能など、ウイルスの特性を利用したウイルスベクターが多数用いられています



遺伝子治療とウイルス

- ウイルスは、核酸(DNAまたはRNA)とタンパク質からなる非細胞性の微小な構造体で、単独では増殖できませんが、他の生物の細胞に感染し、細胞の代謝系を利用して増殖します
- ウイルスは病原体として知られていますが、ウイルスを遺伝的に改変して増殖性や病原性をなくし、ウイルスの特性を治療に利用する研究が行われています



治療に利用される非エンベロープウイルスの例:

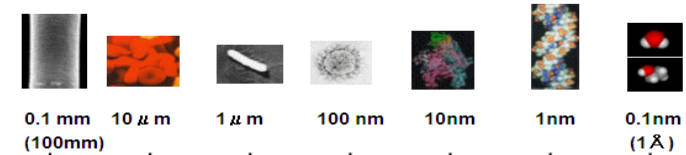
- ・アデノウイルス
- ・アデノ随伴ウイルス(AAV)



治療に利用されるエンベロープウイルスの例:

- ・レトロウイルス
- ・レンチウイルス
- ・ヘルペスウイルス

髪の毛 赤血球 大腸菌 ウイルス タンパク質 DNA 分子 原子



1/1000 (ミリ)(m) 1/1000,000 (マイクロ)(μ) 1/1000,000,000 (ナノ)(n)

ウイルスの大きさはどのくらい?

図: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』より

日本における遺伝子治療の現状(1)

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法	導入遺伝子	実施状況(症例数)
1995	北海道大	ADA欠損症	レトロウイルスベクター	ADA	終了(1)
1998	東大医科学研究所	腎細胞がん	レトロウイルスベクター	GM-CSF	終了(4)
1998	岡山大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルスベクター	p53	終了(9) ^{#1}
2000	慈恵医大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルスベクター	p53	終了(1) ^{#1}
2000	東北大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルスベクター	p53	終了(2) ^{#1}
2000	東京医大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルスベクター	p53	終了(3) ^{#1}
2000	千葉大/ RPRジェンセル	食道がん	アデノウイルスベクター	p53	終了(10)
2000	癌研究会	乳がん	レトロウイルスベクター	MDR1	継続 (3)
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	リポソーム	IFN-β	継続 (5) ^{#2}
2000	岡山大	前立腺がん	アデノウイルスベクター	HSV-tk	終了(9)
2001	大阪大	閉塞性動脈硬化症	プラスミド	HGF	終了(22)
2002	筑波大	再発白血病 (GVHD防止)	レトロウイルスベクター	HSV-tk / ΔLNGFR	実施中 (5)
2002	北海道大	ADA欠損症	レトロウイルスベクター	ADA	継続 (2)
2002	東北大	X-SCID	レトロウイルスベクター	γc chain	自主保留 中

日本における遺伝子治療の現状(2)

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法	導入遺伝子	実施状況(症例数)
2003	神戸大	前立腺がん	アデノウイルスベクター	HSV-tk	終了(6)
2003	信州大	悪性黒色腫	リポソーム	IFN-β	終了(5) ^{#2}
2003	アンジェスMG (治験)	閉塞性動脈硬化症	プラスミド	HGF	終了(41)
		バージャー病			終了(9)
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症	センダイウイルスベクター	FGF-2	実施中(12)
2006	自治医大	進行期パーキンソン病	アデノ随伴ウイルスベクター	AADC	終了(6)
2007	北里大	前立腺がん	アデノウイルスベクター	HSV-tk	実施中(3)
2007	タカラバイオ(治験)	再発白血病 (GVHD防止)	レトロウイルスベクター	HSV-tk / ΔLNGFR	実施中
2008	岡山大	前立腺がん	アデノウイルスベクター	IL-12	実施中(7)
2009	東京大	グリオーマ	腫瘍溶解性 ヘルペスウイルス		実施中(4)
2009	国立がんセンター	白血病 (GVHD防止)	レトロウイルスベクター	HSV-tk / ΔLNGFR	実施中
2009	三重大	食道がん	レトロウイルスベクター	がん抗原特 異的TCR	実施中
2009	京都府立医大	腎細胞がん	リポソーム	IFN-β	実施中 ^{#2}

#共同研究 2010.7現在

遺伝子治療の光と影

成功例

- アデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA-SCID)
- X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)
- 慢性肉芽腫症 (CGD)
- パーキンソン病
- レーバー先天性黒内障 (LCA): 10名全員が視力 (光感受性) 回復 (2009)
- 副腎白質ジストロフィー (ALD): 2名とも症状の進行停止 (2009)



重篤な副作用

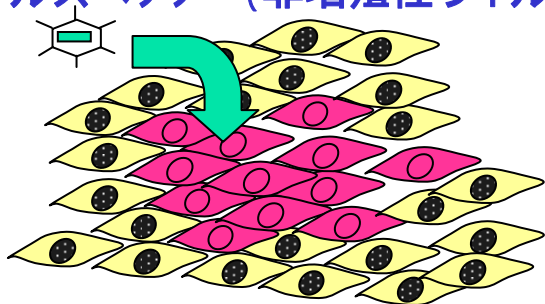
- アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡 (米・1999年)
 - X-SCID遺伝子治療でレトロウイルスベクターによる遺伝子の染色体挿入により、20名中5名にT細胞白血病様症状発症 (仏・2002年～)
- 単一遺伝子疾患では目覚ましい成果が得られていますが、がんに対する効果は限定的です
- 予想外の重篤な副作用も生じており、遺伝子治療はまだ医療として十分確立されたものではありませんが、安全性・有効性を高めるための研究が進められています

がん遺伝子治療の最新動向 がんウイルス療法

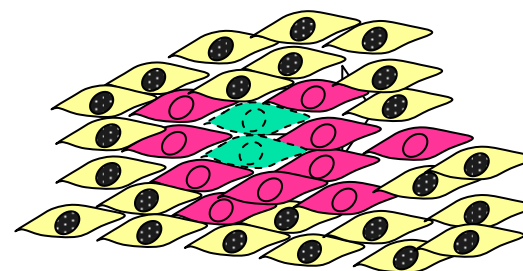
- がんウイルス療法は、正常細胞内では増殖できず、がん細胞内でのみ選択的に増殖する腫瘍溶解性ウイルスを用いたがんの新しい治療法です
- 従来の遺伝子治療用ベクターと比べて高いがん治療効果が期待されています

従来の遺伝子治療

ウイルスベクター (非増殖性ウイルス)

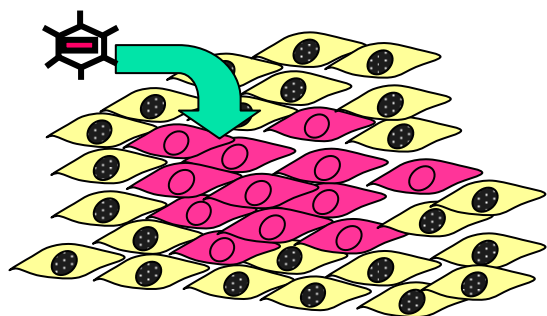


感染した細胞でのみ遺伝子発現
(作用が限局的)

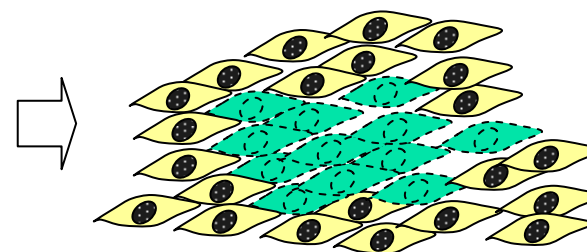
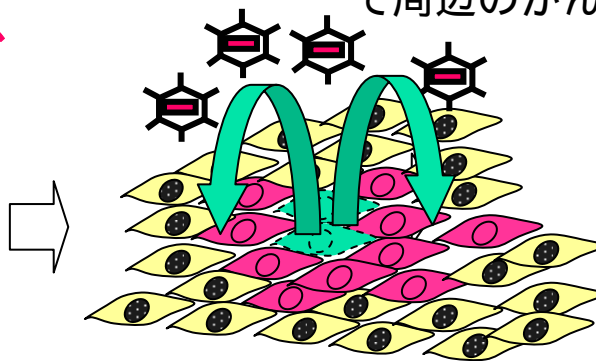


がんウイルス療法

腫瘍溶解性 (増殖性) ウイルス



感染したがん細胞でウイルスが増殖し、細胞を破壊して
周辺のがん細胞にも感染拡大 (作用が広範囲)



正常細胞



がん細胞



感染細胞

日本発の腫瘍溶解性ウイルスの開発状況

実施機関	ウイルス名	対象疾患	実施状況	
臨床研究	名古屋大学	再発性乳がん	6例実施	
		変異単純ヘルペスウイルス(HF10) 	進行膵がん	実施中(3例実施)
		頭頸部がん	3例実施	
東京大学	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス(G47Δ)	グリオーマ	実施中(4例実施)	
治験	オンコリスバイオファーマ	遺伝子組換えアデノウイルス(Telomelysin) 	各種進行性固形がん	米国でphase I 終了
	エムズサイエンス	変異単純ヘルペスウイルス(HF10)	頭頸部がん	米国で2009年6月よりphase I/II 開始

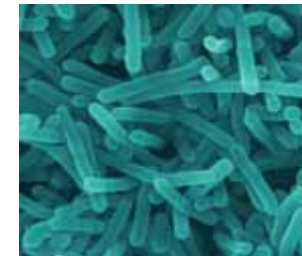
腫瘍溶解性ウイルスは欧米でも臨床開発段階です

がん遺伝子治療の最新動向

遺伝子組換え細菌を用いたがん治療薬

ある種の嫌気性細菌は、静脈内投与すると固形腫瘍内部の嫌気的環境に集まり増殖するという特性を利用した、がん治療用の遺伝子組換え細菌が開発されています

- 組換え *Listeria Monocytogenes* を用いたがん免疫療法
- 組換え *Clostridium novyi-NT* を用いた腫瘍溶解療法
- 組換えピフィズス菌製剤を用いた癌治療



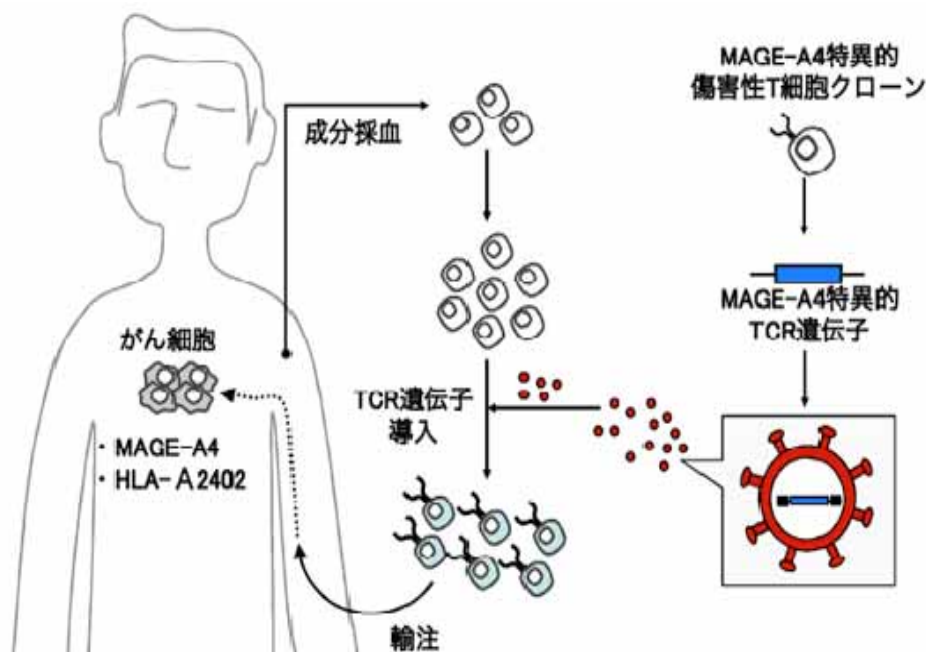
	ウイルスベクター	非ウイルスベクター	細菌ベクター
安全性	+	+++	+
効率	+++	+	+
生産コスト	+	++	+++
生産性	+	++	+++
デリバリー	++	+	+++
導入DNA	++	+	+++

がん遺伝子治療の最新動向

遺伝子導入T細胞療法

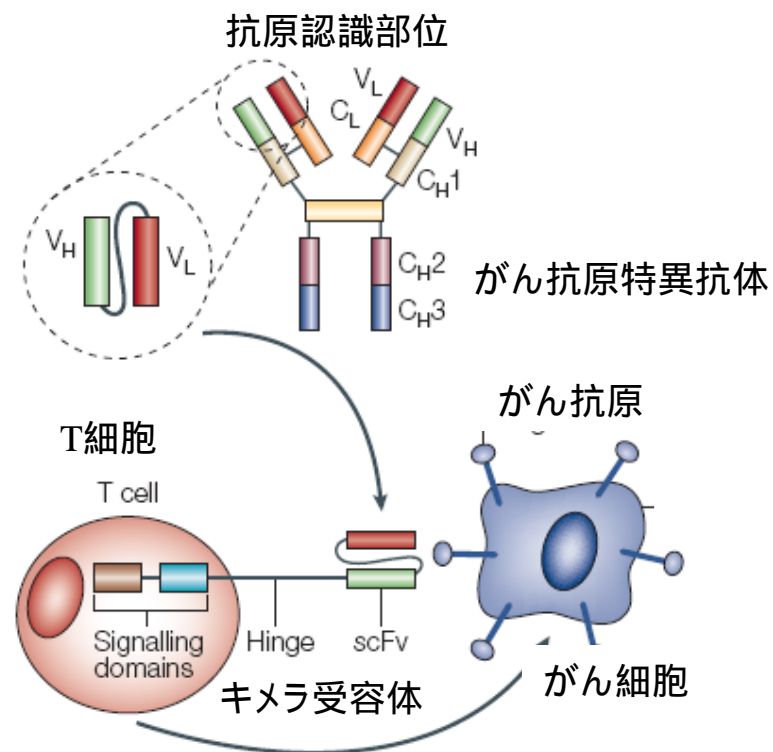
がん抗原を認識するT細胞受容体や、がん抗原特異抗体の抗原認識部位を組み込んだキメラ受容体を発現する遺伝子導入自己T細胞を用いる遺伝子治療が増加しています

三重大で実施中の T細胞受容体(TCR)遺伝子治療の例



三重大HPより

キメラ受容体遺伝子治療

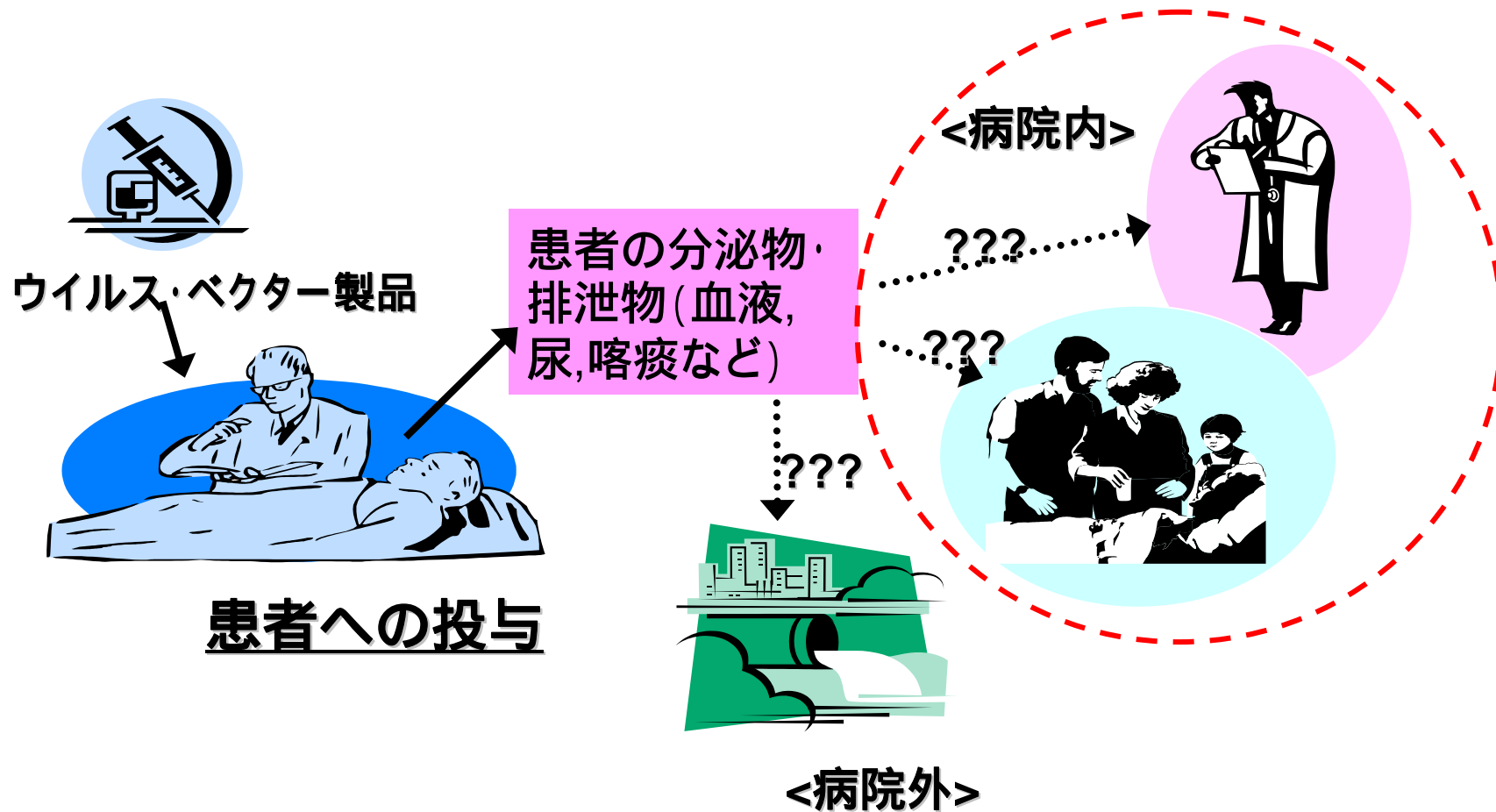


遺伝子治療薬・腫瘍溶解性ウイルスの安全性の問題点

- 染色体への遺伝子挿入による発癌の可能性
- 生殖細胞への遺伝子導入の可能性
- ウイルス・ベクターが増殖能を獲得する可能性
- ウイルスやベクターの排出：患者や医療従事者への感染リスク

遺伝子細胞医薬部第1室では、遺伝子治療薬・腫瘍溶解性ウイルスの品質や安全性確保に関する研究を行っています

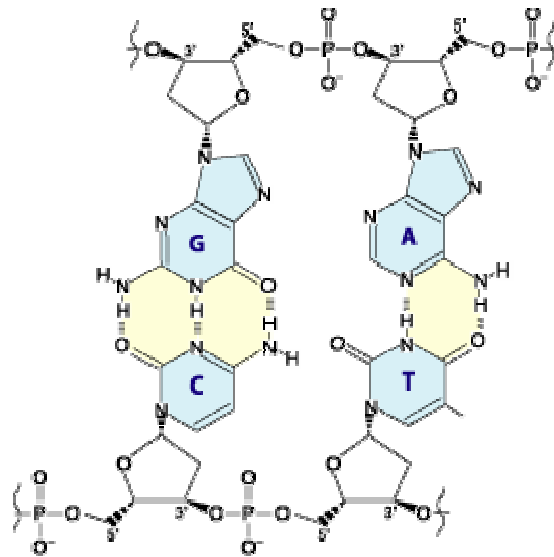
患者からのベクターやウイルスの排出の影響



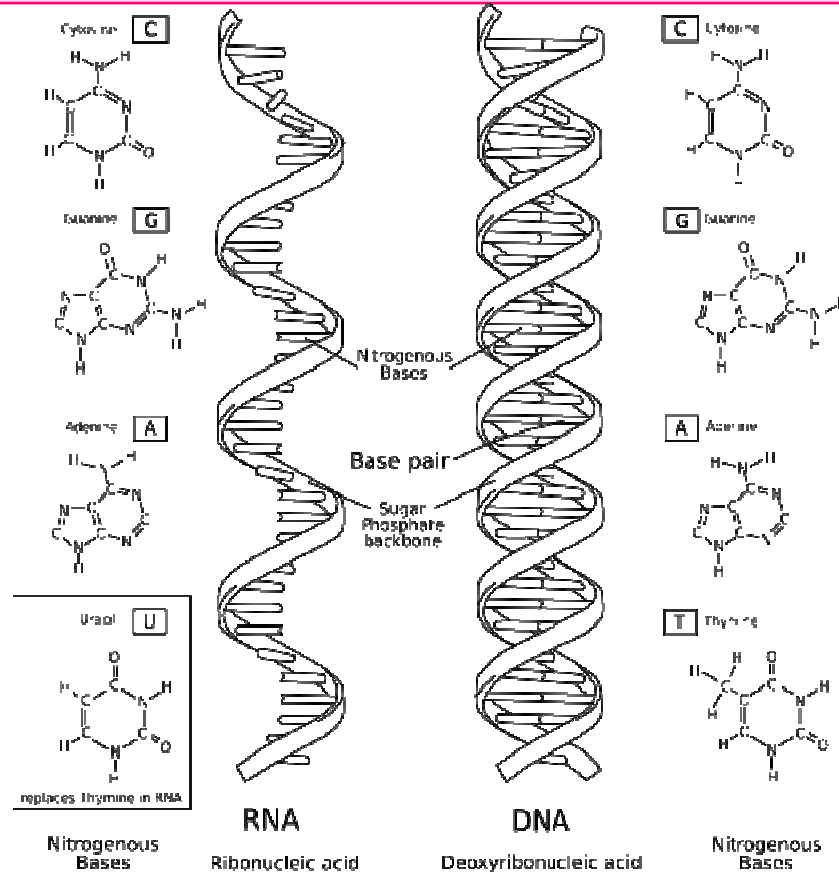
遺伝子細胞医薬部第1室では、遺伝子治療を受けた患者からウイルス/ベクターが患者の分泌物・排泄物を介して排出される可能性と、これに伴う伝搬のリスク評価に関する国際ガイドラインの作成に協力しています

核酸医薬とは

- 核酸(DNA, RNA)が十数個～数十個つながった鎖状の構造を持ち、遺伝子と異なりタンパク質をコードせず、核酸そのものが機能を持つ医薬品の総称です
- 特定の塩基配列や特定のタンパク質を認識して遺伝子発現を抑制したり、タンパク質の機能を阻害する、最先端の分子標的医薬として期待されています
- がんやウイルス感染症を始め、自己免疫疾患、中枢神経疾患、眼疾患、高脂血漿など、様々な疾患に対する治療薬の開発が行われています



核酸の構造と
DNAの相補的結合

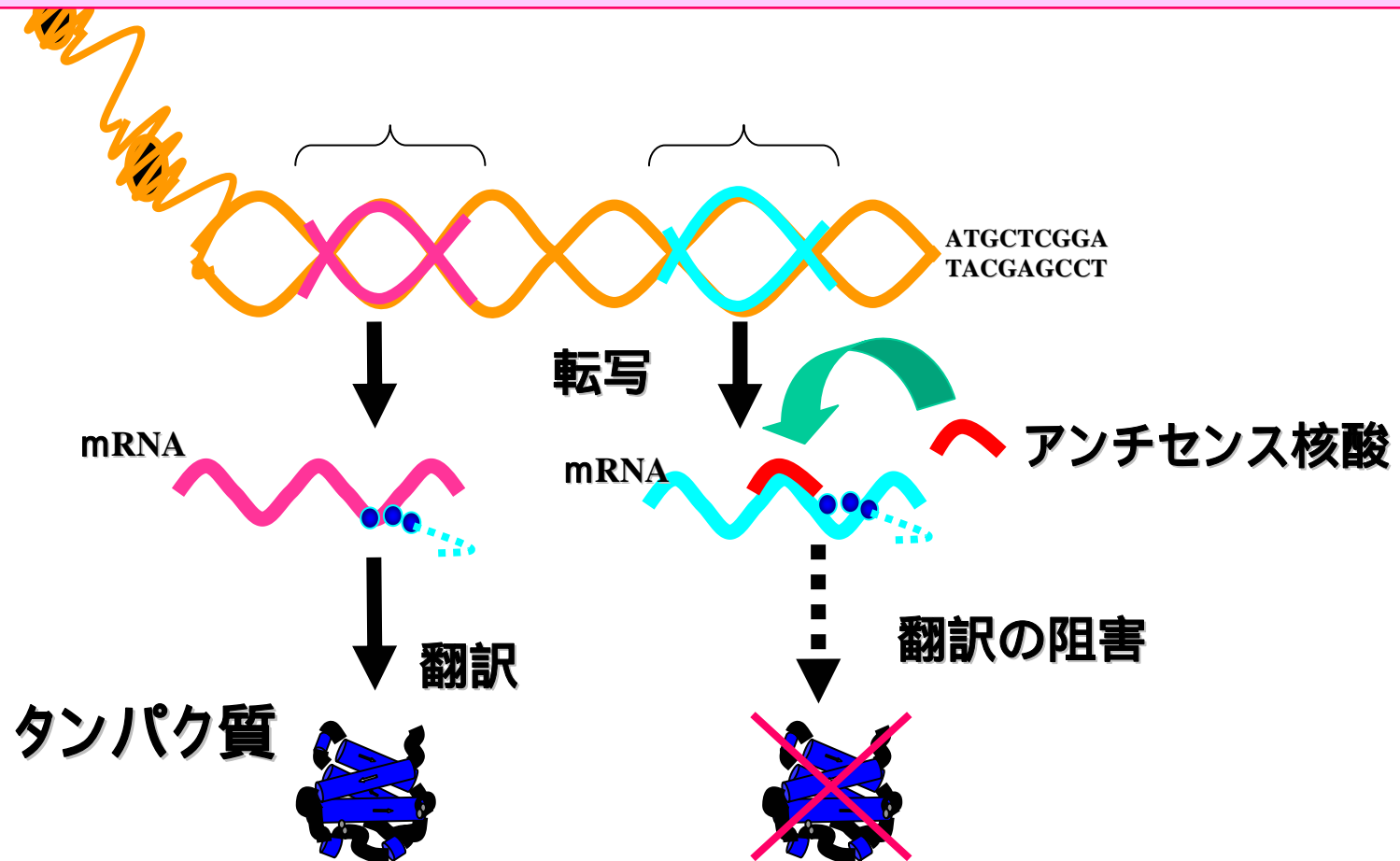


主な核酸医薬品の種類と特徴

	アンチセンス	リボザイム	siRNA	デコイ核酸	アプタマー
構造	一本鎖 DNA/RNA (13-25塩基)	一本鎖RNA	二本鎖RNA (21-23塩基)	二本鎖DNA	一本鎖RNA又は 二本鎖RNA (15-60塩基)
標的	mRNA	mRNA	mRNA	転写因子	タンパク質
機能	mRNAに結合 して翻訳を阻害	酵素として働 き、mRNAを 切断して発現 抑制	RNAiの機構によ り、mRNAを切断 して発現抑制	転写因子をト ラップして転 写を阻害	標的タンパク質と 結合して、その機 能を阻害
製品化	「Virtavene」 標的: サイトメガ ロウイルス遺伝 子 (CMV性網 膜炎) 1998年	-	-	-	「マクジェン」 標的: 血管内皮増 殖因子VEGF (加齢黄斑変性 症) 2008年
その他					抗体医薬品と 同様の働き

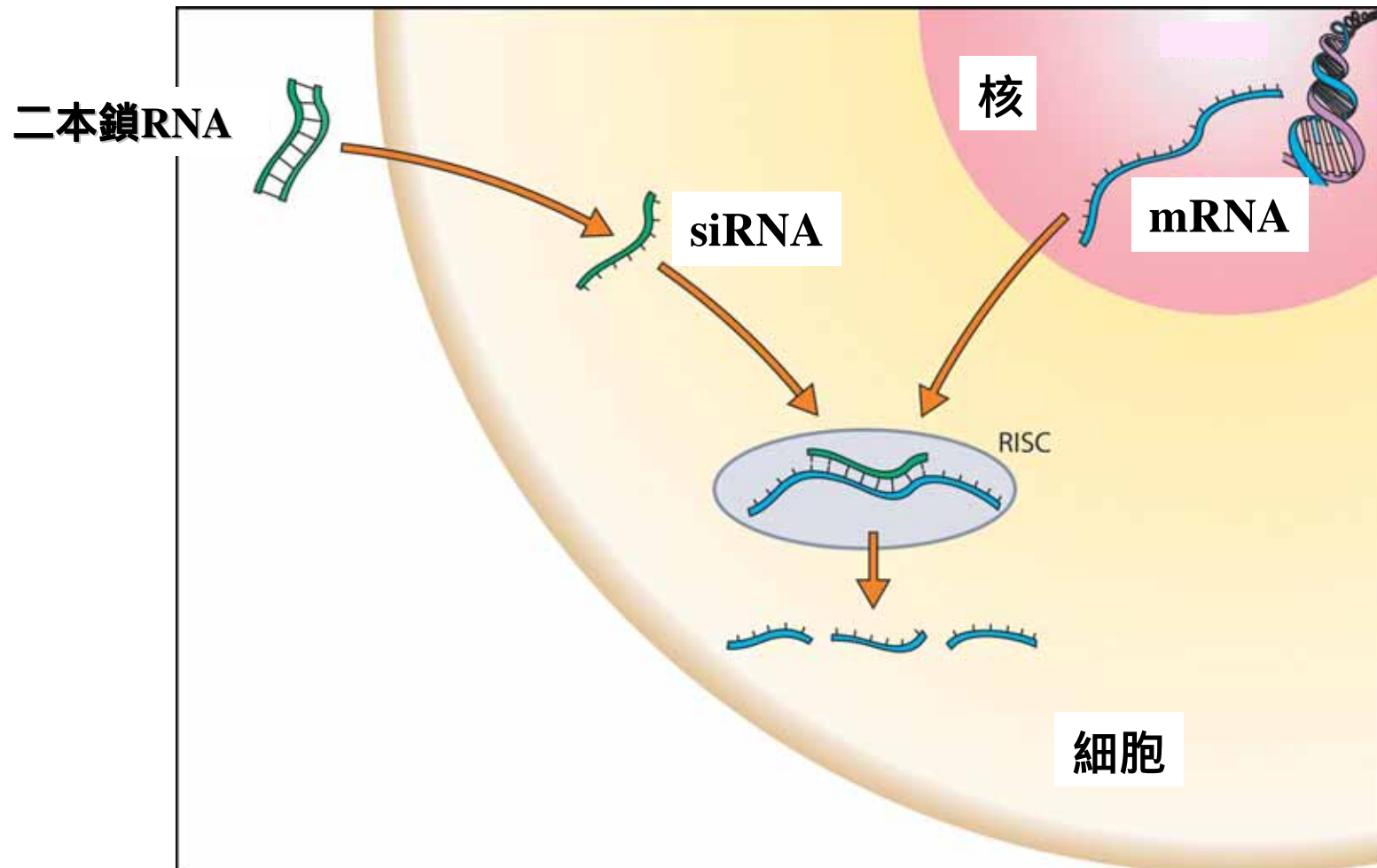
アンチセンス医薬品とは

- 標的タンパク質のmRNAの塩基配列(センス配列)と相補的な塩基配列(アンチセンス配列)を持つ一本鎖のDNA又はRNAで、mRNAと特異的に二重鎖を形成して標的タンパク質の発現を阻害します
- 生体内の疾患関連タンパク質のmRNAやウイルスのゲノムなどが標的となります



siRNA(small interfering RNA)医薬品とは

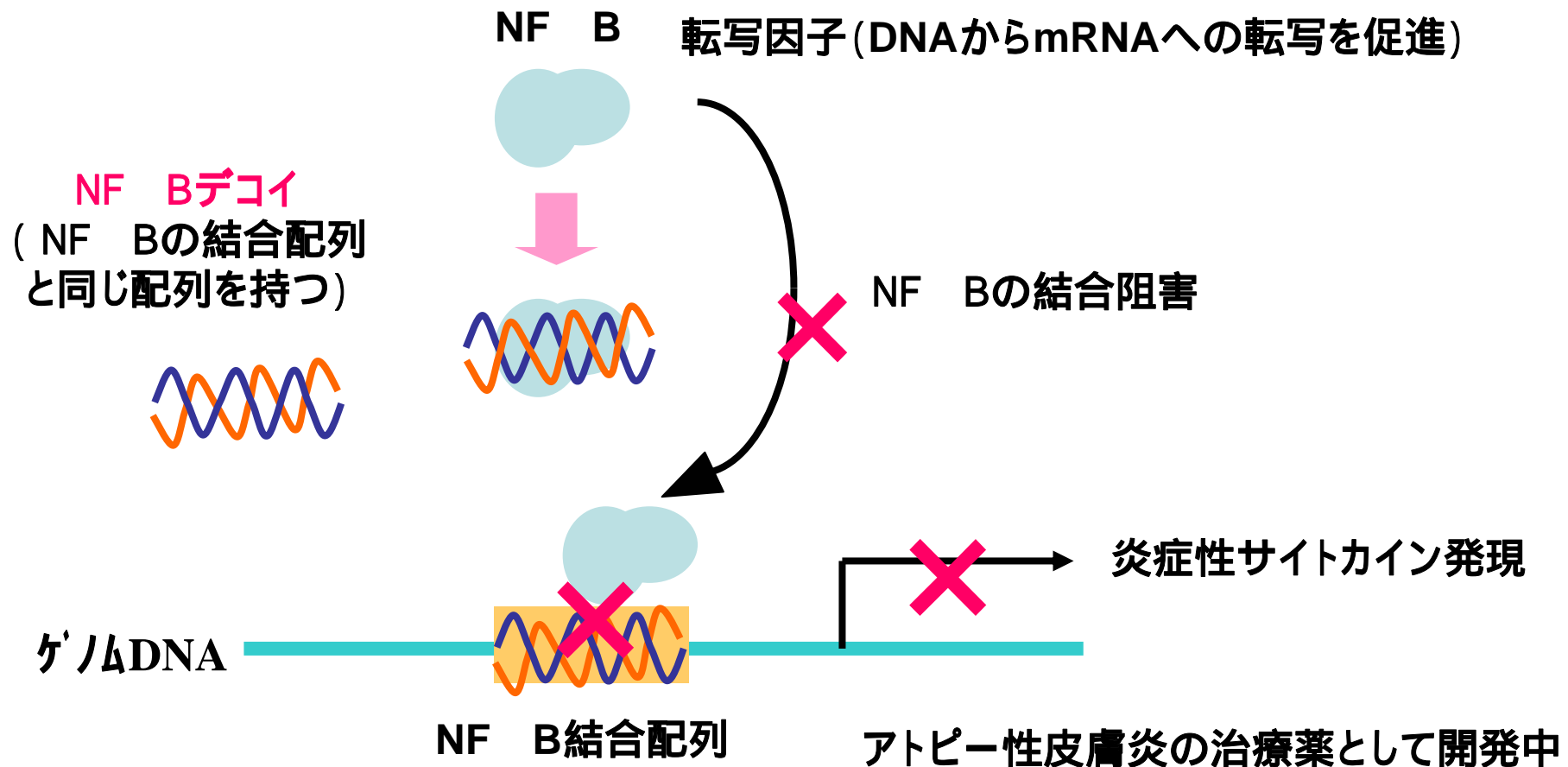
細胞内に21～23塩基からなる短い二本鎖RNAが入ると、これと相補的な塩基配列を持つRNAが特異的に分解されるという、RNA干渉(RNAi)という原理を応用して、タンパク質の発現を抑制する医薬品です



デコイ核酸医薬品とは

デコイとは「おとり」のことです

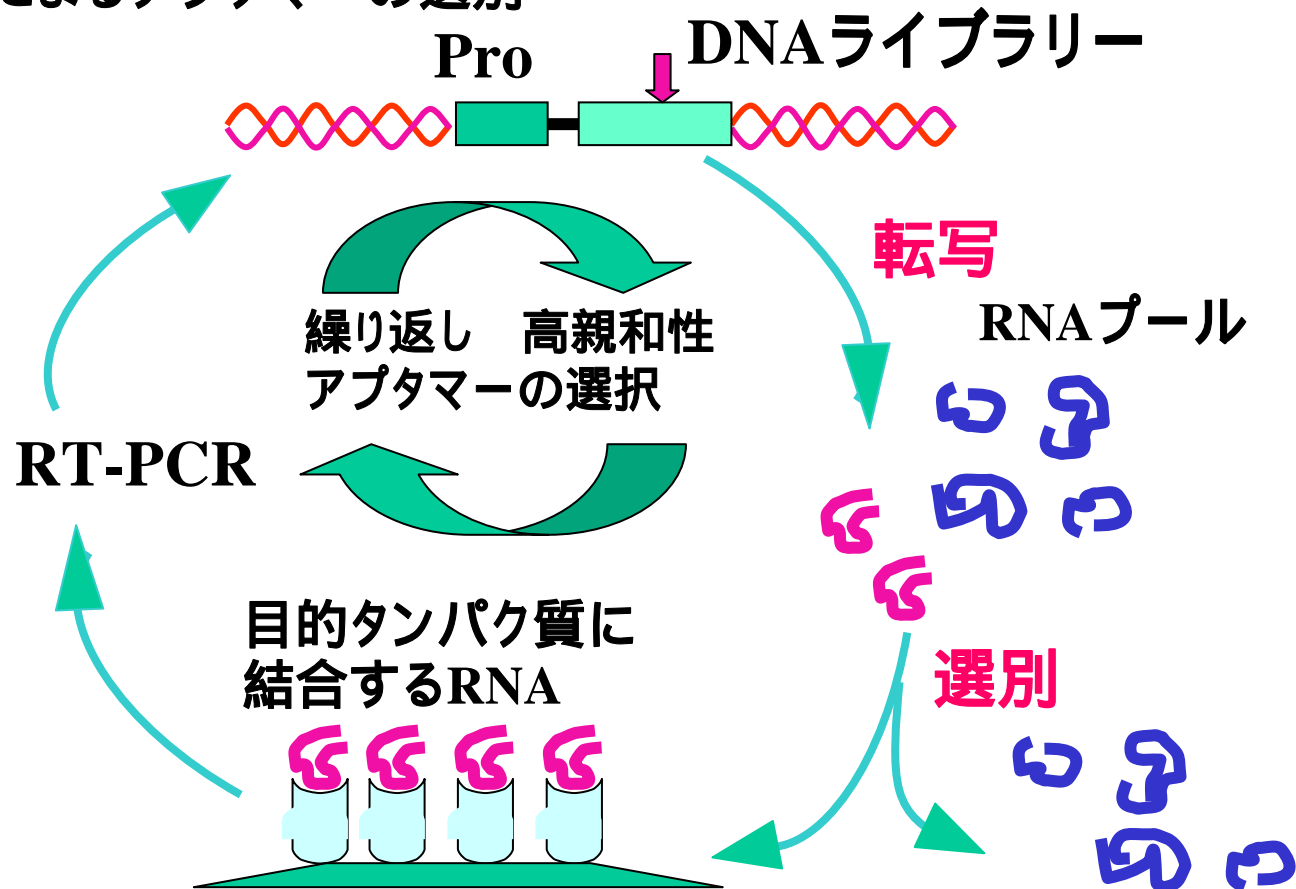
デコイ核酸は、疾患関連遺伝子などの転写因子結合配列と同じ配列を持つ二本鎖DNAで、転写因子をおとりとなってトラップして目的遺伝子の発現を抑制します



アプタマー医薬品とは

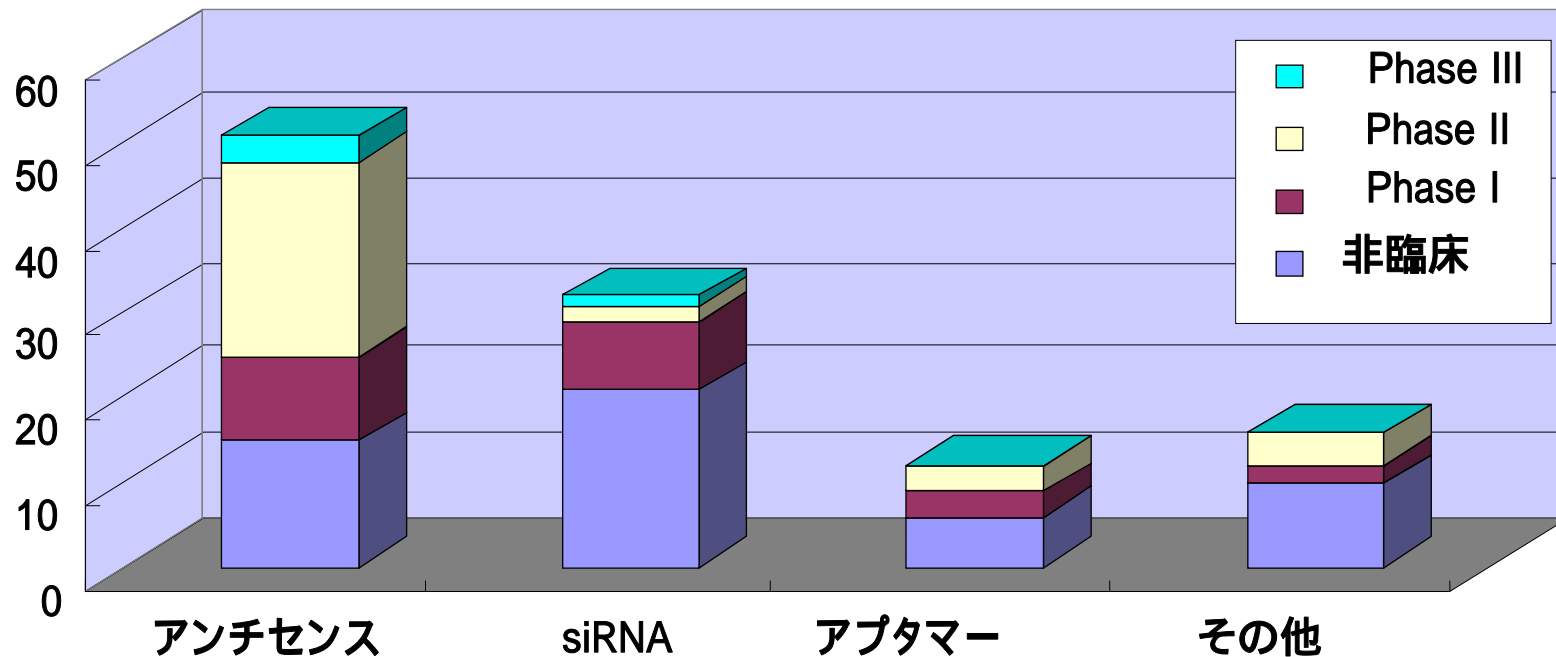
- 15-60塩基の人工的な配列からなる一本鎖のRNAまたはDNA分子で、その立体構造により、抗体のようにタンパク質と特異的に強固に結合してその機能を阻害します
- 抗体よりもタンパク質への結合性、特異性が高く、化学合成可能で、免疫原性も低いという利点があり、抗体医薬品に代わる医薬品として期待されています

SELEX法によるアプタマーの選別



核酸医薬の開発段階

日本ではアプタマー1品目が2008年に市販されました
海外ではアンチセンス1品目も承認されていますが、他はまだ臨床開発段階です
アンチセンスは臨床開発後期のものも多く、近いうちに製品化されるものが増える
可能性があります



核酸医薬品の利点と実用化への課題

利点

- mRNAの特異配列などの従来の医薬品とは全く異なる分子を創薬標的とし、特異性が高い
- 核酸合成機で人工的に作ることができ、品質的には安全性が高く、規格化、生産が容易

課題

- 核酸は血液中では短時間で分解され、組織・細胞移行性がないため、現在は局所投与が主
- 化学修飾や細胞膜透過配列の付加、リポソーム封入などのドラッグデリバリーシステムが重要
- オフ・ターゲット効果(目的以外の非特異的な遺伝子の発現抑制効果)
- インターフェロン応答による副作用