

教育・研修セミナー 遺伝子治療について



国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子医薬部
内田恵理子

大阪大学第二特定認定再生医療等委員会
2016.5.13

本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 日本の遺伝子治療等臨床研究

遺伝子治療とは

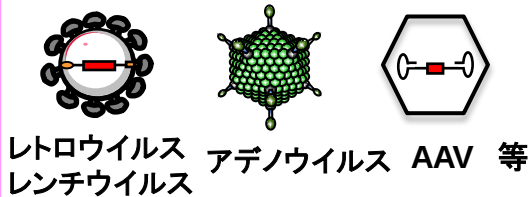
疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること(遺伝子治療等臨床研究に関する指針の定義)

体内 (in vivo) 遺伝子治療
遺伝子を搭載したベクターの直接投与

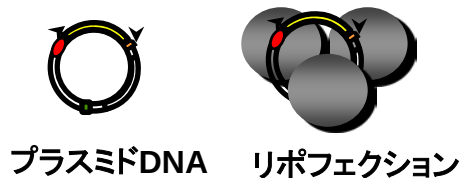
体外(ex vivo) 遺伝子治療
遺伝子導入細胞の投与

ベクターの例

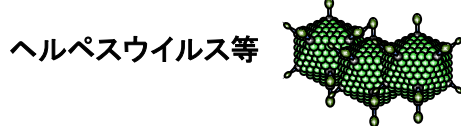
◆ ウイルスベクター



◆ プラスミドベクター



◆ 腫瘍溶解性ウイルス



直接投与



腫瘍内、
筋肉内、
眼内、肝臓
内、脳内、
皮内 等

標的細胞を取り出す

(自己、同種)

造血幹細胞
T細胞 等

培養、増幅

ベクターによる
遺伝子導入

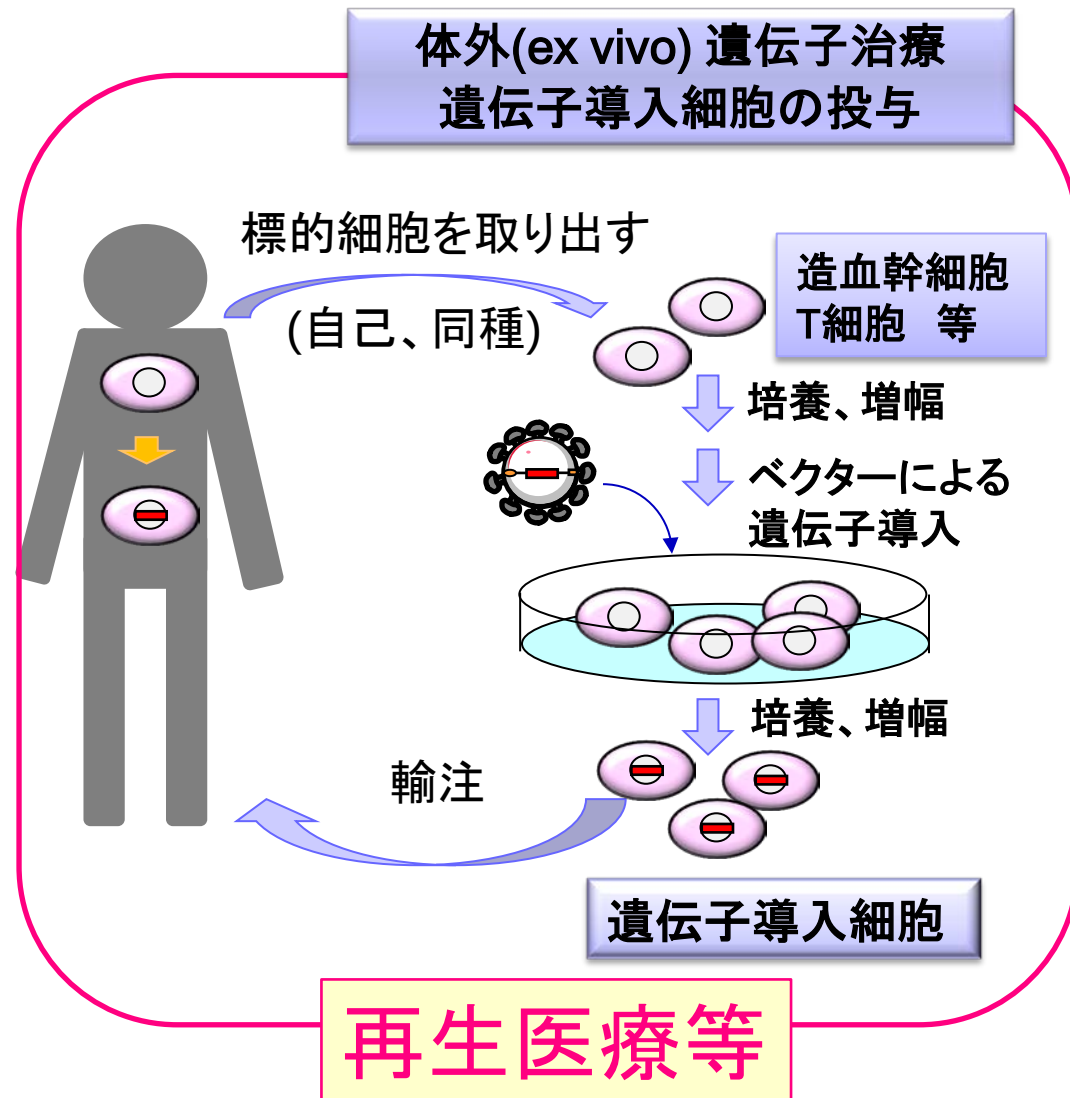
培養、増幅

輸注

遺伝子導入細胞

ベクター: 遺伝子の運搬体

遺伝子治療とは



主な遺伝子治療用ベクターの特徴

ベクターの種類	染色体への組込み	分裂細胞への導入	非分裂細胞への導入	遺伝子発現期間	野生型ウイルスの病原性	主な投与方法	その他の特徴
レトロウイルスベクター	○	○	×	長期	あり	ex vivo	● 挿入変異リスク ● 大量生産が容易
レンチウイルスベクター	○	○	○	長期	あり	ex vivo	● 挿入変異リスク ● 病原性(HIV) ● 大量生産が難しい
アデノウイルスベクター	低頻度	○	○	短期	あり	in vivo	● 高力価 ● 免疫原性 ● 細胞傷害性
アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター	低頻度	○	○	長期 (非分裂細胞)	なし	in vivo	● ゲノムサイズの制限 <4.7kb ● 大量生産が難しい
プラスミドベクター	低頻度	△	△	短期	—	in vivo	● 非ウイルス性 ● 細胞傷害性 ● 導入効率が低い

遺伝子治療の歴史

- 1970年代: 組換えDNA技術の発展
- 1990年: **世界で初めての遺伝子治療実施(米)**
ADA欠損症 (T細胞、レトロ)
- 1995年: **日本で初めての遺伝子治療実施**
ADA欠損症(T細胞、レトロ)



ADA欠損症の患児が遺伝子治療により無菌バブルから外に出られるようになった

- 1999年: アデノウイルスベクターの大量投与による死亡事故(米)
- 2000年: **遺伝子治療で初めての成功例がX-SCIDで報告(造血幹細胞、レトロ)(仏)**
- 2002年: **X-SCID遺伝子治療の副作用で白血病が発症(仏)**
この間、単一遺伝子疾患を中心に成功例の報告が相次ぐ
- 2012年: 先進国で初めての遺伝子治療薬Glyberaが欧州で認可
(家族性リポ蛋白質リパーゼ欠損症; AAV)
- 2015年(第31回) Japan Prize 「医学、薬学」分野: 遺伝子治療の概念の提唱とその臨床応用 セオドア・フリードマン博士(米国) アラン・フィッシャー博士(フランス)
- 2015年: 欧米で腫瘍溶解性遺伝子治療薬Imlygicが欧米で認可(悪性黒色腫; iHSV1)
- **2016年: 欧州でADA欠損症に対する遺伝子導入細胞製品Strimvelisの承認を推奨(造血幹細胞、レトロ)**

レトロウイルスベクターの安全性に関する 遺伝子治療臨床研究作業委員会の見解(2012)

現状

- レトロウイルスベクターは300以上の臨床プロトコールで使用
 - 先天性免疫不全症に対して行われた造血幹細胞を標的とする遺伝子治療では、有効性が確認されている一方、82人中9人が白血病などの造血型異常を発症
 - 染色体に組み込まれたベクターによる近傍の癌原遺伝子の活性化が主な原因
 - 白血病発症は造血幹細胞を標的とした場合に限られ、T細胞では認められない
 - 特定の対象疾患(X-SCID,Wiscott-Aldrich症候群)、または発現効率の高いレトロウイルス(SFFV由来)を使用した場合に限られる
 - 白血病を発症した患者は1名を除き白血病も免疫不全も治療されている
- ⇒ 骨髄移植が実施できない重篤な先天性免疫不全症に対しては、造血幹細胞遺伝子治療は重要な選択肢であり、リスク・ベネフィットの観点からも有益

レトロウイルスベクターの安全性に関する 遺伝子治療臨床研究作業委員会の見解(2012)

安全性確保策

- 投与細胞数の低減
- 細胞あたりの遺伝子導入数の低減(細胞あたり1コピー以下)
- より安全性の高いベクターの使用
 - ウイルスのプロモーターを除去した自己不活化ベクターの利用(挿入部位近傍の遺伝子発現に影響を与えない)
 - レンチウイルスベクターの利用(レトロウイルスとは挿入部位が異なりこれまで挿入変異によるがん化は認められていない)
- 遺伝子治療後の患者の長期フォローアップの実施:がん化の早期診断・治療
- 十分なインフォームド・コンセントを行う

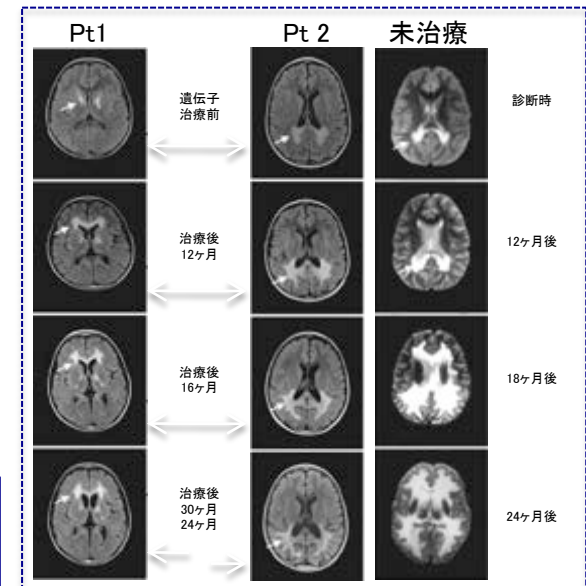
顕著な有効性が報告されている遺伝子治療の例

- 先天性免疫不全症 (ADA欠損症、X-SCID、Wiscott-Aldrich症候群、慢性肉芽腫症 (CGD)) : 造血幹細胞遺伝子治療 (レトロ、レンチ)
- パーキンソン病 : 脳内投与 (AAV)
- レーバー先天性黒内障 : 網膜内投与 (AAV)
- 副腎白質ジストロフィー : 造血幹細胞遺伝子治療 (レンチ)
- β サラセミア : 造血幹細胞遺伝子治療 (レンチ)
- 血友病B (2011) : 静脈内投与 (AAV)
- 慢性リンパ性白血病 : キメラ抗原受容体 (CAR) 導入T細胞療法 (レンチ)



慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療により真菌性の脊椎炎が治癒し、歩行可能になった症例

副腎白質ジストロフィーに対する遺伝子治療により脱髄の進行が抑制され、言語等の知能が保持されている症例



実用化が期待される遺伝子治療対象疾患 Target 10

January 6, 2012

From: the American Society of Gene & Cell Therapy and all the Society's past Presidents

To: NIH Director, Francis S Collins

“Target 10” group of disease and disorders

1. レーバー先天性黒内障⇒Spark Therapeutics(申請準備)
2. **ADA-SCID ⇒GSK(EMA承認推奨)**
3. 血友病B⇒Baxter(Phase I/ II)
4. X-SCID (Phase I/ II)
5. パーキンソン病(Phase I)
6. 加齢黄斑変性⇒Sanofi-Genzyme(Phase I)
7. 副腎白質ジストロフィー⇒Bluebird Bio(Phase III)
8. サラセミア⇒Bluebird Bio(EMA条件付承認申請可能)
9. EB ウイルスリンパ腫⇒Novartis(Phase II)
10. **メラノーマ⇒2015年欧米で承認**

5～7年以内に実用化が期待される主な病気

• パーキンソン病	脳
• 副腎白質ジストロフィー	脳、副腎
• 加齢黄斑変性	目
• メラノーマ	皮膚
• 血友病	血液
• ADA欠損症	
• サラセミア	

米遺伝子細胞治療学会
による



遺伝子治療の動向

- 遺伝性疾患の遺伝子治療

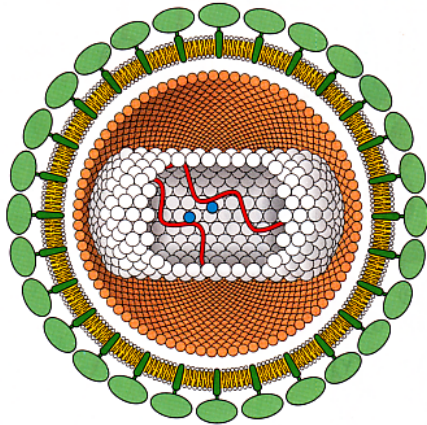
- ex vivo遺伝子治療に用いるベクターの主流はレトロからレンチウイルスに、in vivoではAAVの開発が主となり、多くの成功例が報告されている

- がんの遺伝子治療

- 非増殖性ウイルスベクターから増殖性を持つウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス、細菌ベクターの利用が拡大
 - ヘルペスウイルス
 - アデノウイルス
 - ワクシニアウイルス
 - ビフィズス菌
- 遺伝子導入T細胞療法で有効例が報告されている(レトロ、レンチ)

- ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療

1 レンチウイルスベクター



特徴

- 染色体組込型ベクターで長期遺伝子発現
- レトロウイルスと異なり**非分裂細胞に遺伝子導入可能**
- 主にex vivoで使用されているがin vivo投与も可能

欠点

- HIVに由来するため病原性のリスク
- 挿入変異リスク(**レトロとは挿入部位が異なり、これまで挿入変異は認められていない**)
- プラスミドのトランスフェクションにより製造され大量生産が難しい

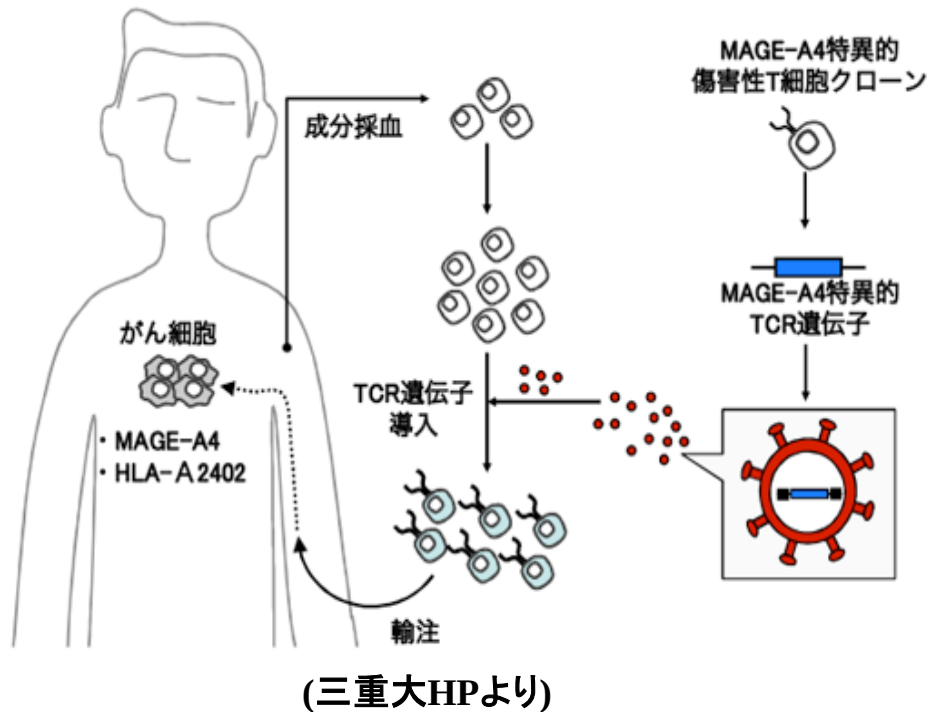
臨床試験成功例

- 造血幹細胞遺伝子治療: 先天性免疫不全症、ALD、 β サラセミア
- T細胞療法(CAR-T): 慢性リンパ性白血病

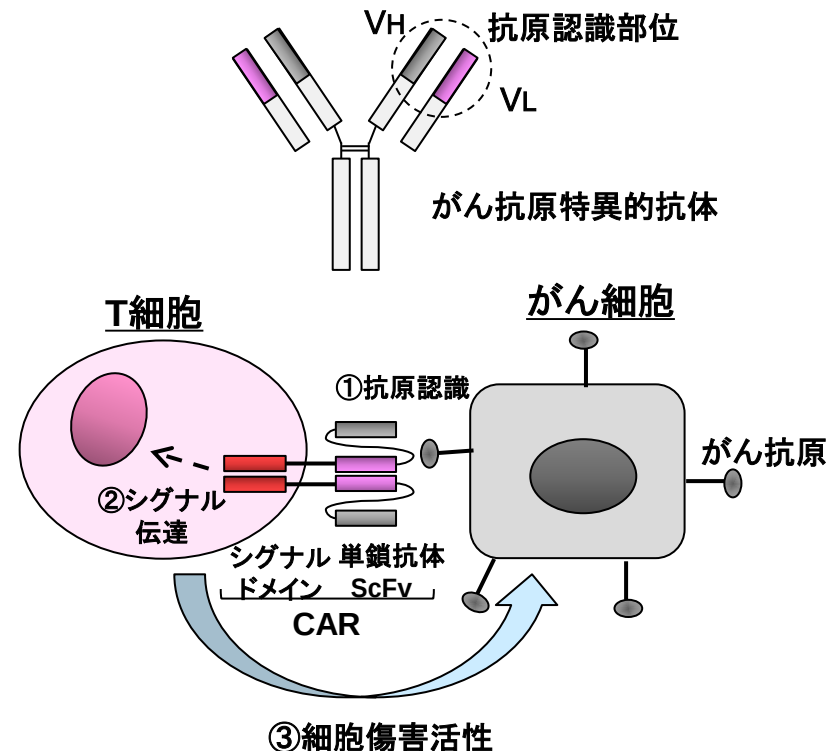
2 遺伝子導入T細胞療法

がん細胞を攻撃する細胞障害性T細胞を体外での遺伝子導入により作製する方法
がん抗原を認識するT細胞受容体や、がん抗原特異的抗体とT細胞受容体の活性化領域を結合したキメラ分子遺伝子を導入した自己T細胞を用いる養子免疫遺伝子治療

T細胞受容体(TCR)遺伝子治療の例 (HLA依存性)



キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子治療 (HLAの型に依存しない)



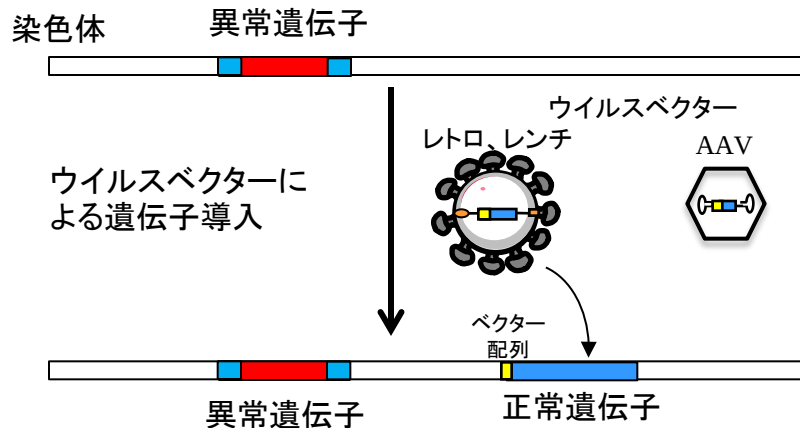
- CD19に対するCAR-T細胞では再発・難治性ALLの小児患者の完全寛解率が92%

CAR-T細胞療法の重篤な副作用と課題

- 副作用としてサイトカイン放出症候群が生じる恐れ
⇒抗ヒトIL-6受容体抗体投与による抗サイトカイン治療が有効 (トシリズマブ)
- 抗サイトカイン投与は効果を減弱しないか？
- 患者本人のT細胞を遺伝子改変し、増幅することが必要⇒患者によっては十分なCAR-T細胞の増幅がえられないことも

3 ゲノム編集による遺伝子治療

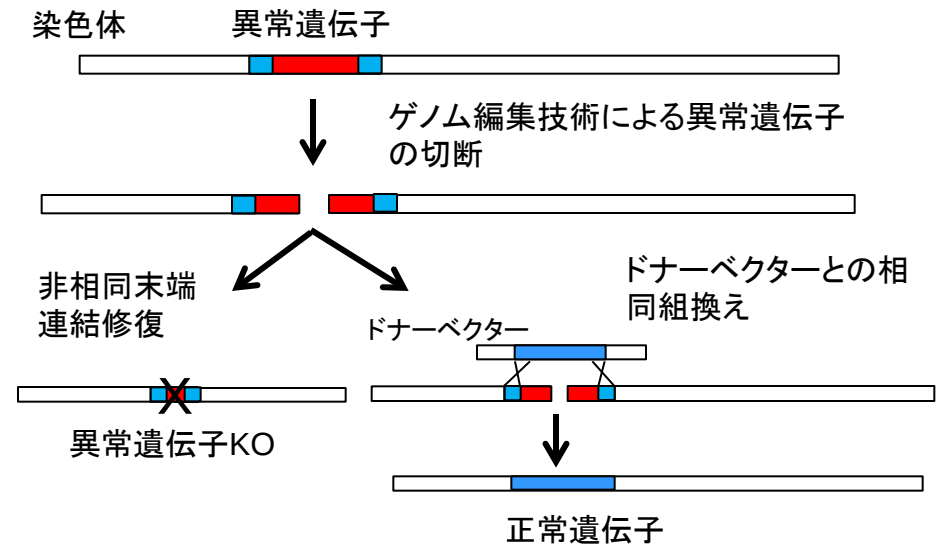
遺伝子治療(遺伝子導入)



従来の遺伝子治療の限界

- 正常遺伝子を補充する治療法
- 異常遺伝子は残る
- 正常遺伝子が組み込まれる位置は制御できず、癌遺伝子近傍に入るとがん化の可能性
- 導入遺伝子の発現調節は困難

ゲノム編集(遺伝子修正)



ゲノム編集による遺伝子治療の可能性

- 異常遺伝子を正常遺伝子に修正(究極の遺伝子治療)
- がん化を生じない安全な部位への遺伝子導入
- 異常遺伝子の機能消失(優性遺伝病)
- 遺伝子の発現調節

課題

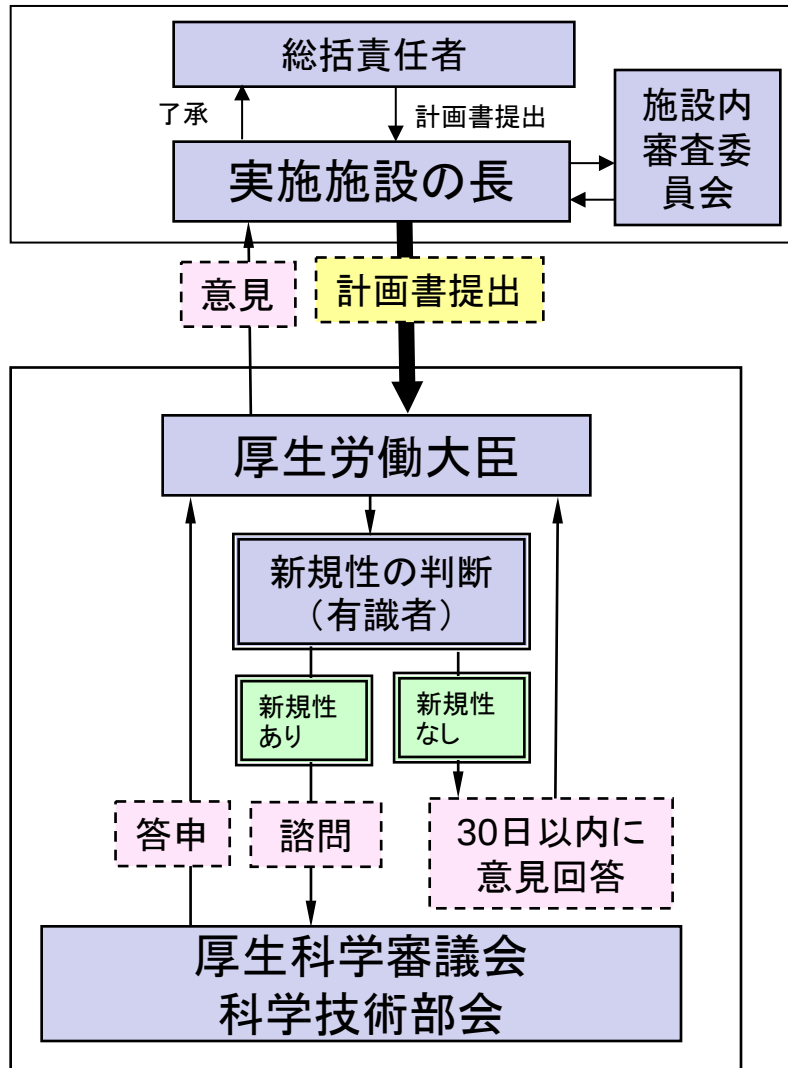
- 目的外の遺伝子を編集してしまう可能性(オフターゲット効果)
- 相同組換えの効率が低い

本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 日本の遺伝子治療等臨床研究

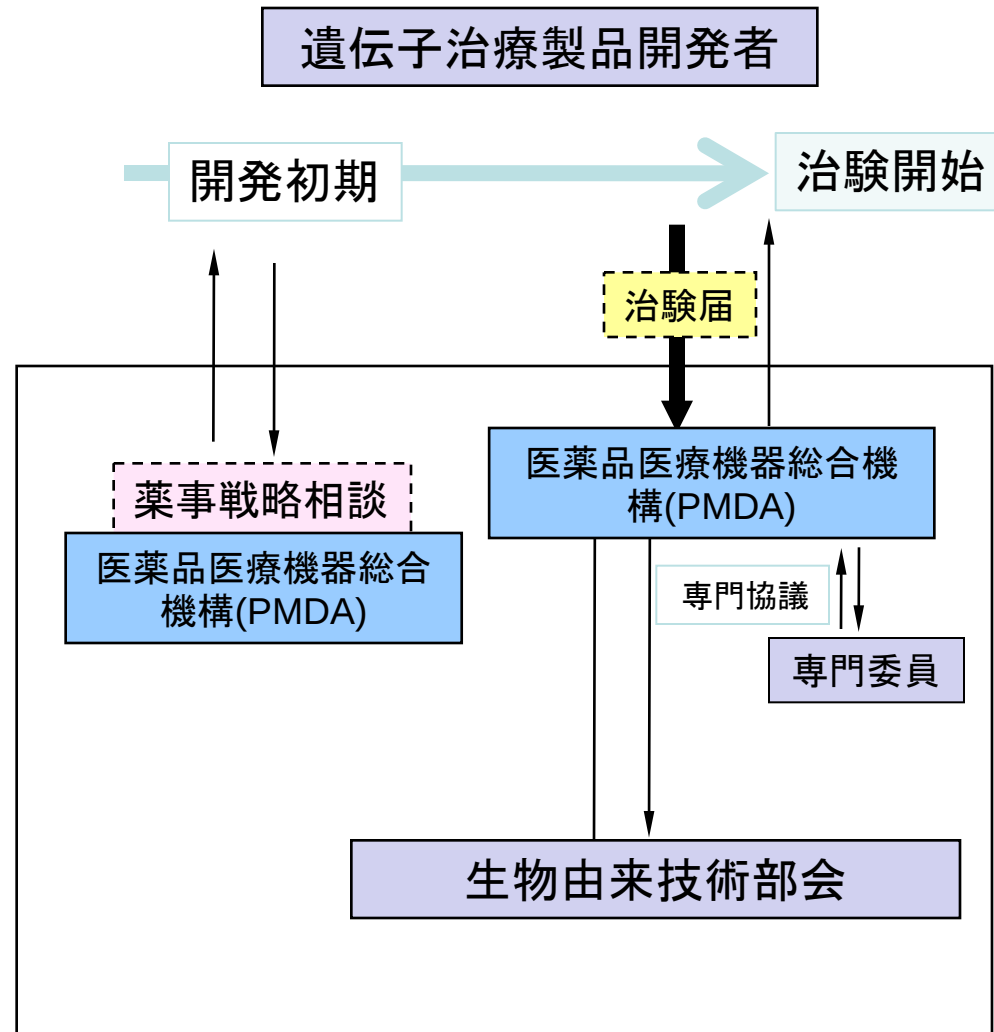
遺伝子治療臨床試験の審査体制(2014.11以前)

臨床研究



遺伝子治療臨床研究に
関する指針

治験



遺伝子治療用医薬品の品質及び
安全性の確保に関する指針

遺伝子治療臨床試験の国別承認件数

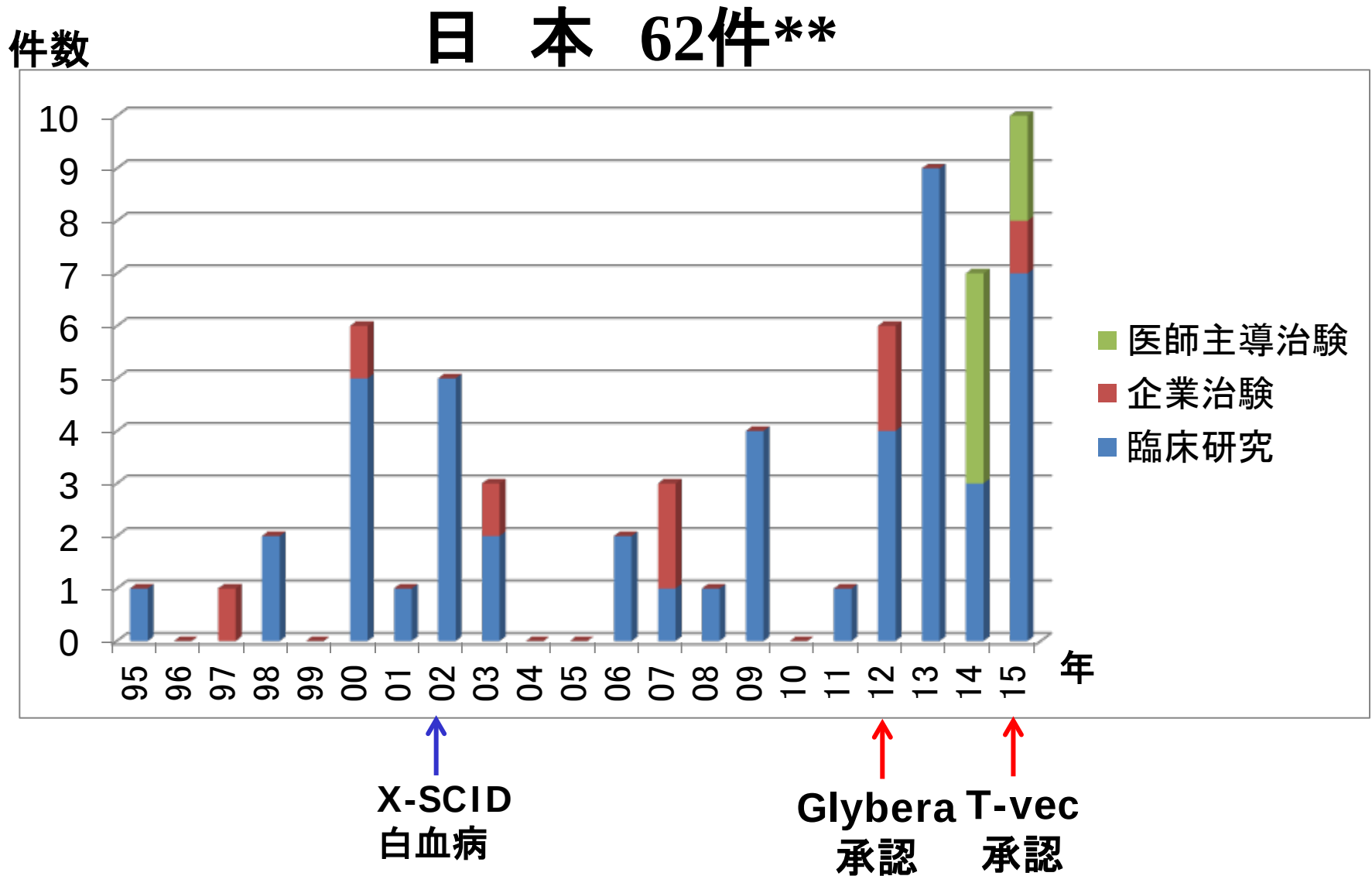
全世界合計 2210件*

順位	国名	件数*
1	USA	1386
2	UK	209
3	Multi-Country	92
4	Germany	84
5	China	54
6	France	52
7	Switzerland	50
8	Japan	41* (62**)
9	Netherlands	34
10	Australia	32

*J Gene Medicine 2015.7 data

** 衛研調べ、多施設共同研究は施設毎にカウント 2016.2

遺伝子治療臨床試験の承認件数推移



** 衛研調べ 2016.2 多施設共同研究は施設毎にカウント

日本の遺伝子治療臨床研究1

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法(導入細胞)	導入遺伝子	実施状況(症例数)
1995	北海道大	ADA欠損症	レトロ(T cell)	ADA	終了(1)
1998	東大医科学研究所	腎細胞がん	レトロ(がん細胞)	GM-CSF	終了(4)
1998-2000	岡山大, 東京医大、慈恵医大、 東北大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノ	p53	治験・臨床研究終了(計15) ^{#1}
2000	癌研究会	乳がん	レトロ(HSC)	MDR1	継続(3)
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	リポソーム	IFN-β	終了(5)
2000	岡山大	前立腺がん	アデノ	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(T cell)	HSV-tk / ΔLNGFR	継続(5)
2002	北海道大	ADA欠損症	レトロ(HSC)	ADA	継続(2)
2003	神戸大	前立腺がん	アデノ	HSV-tk	終了(6)
2003	信州大	悪性黒色腫	リポソーム	IFN-β	終了(5)
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症	センダイウイルス	FGF-2	終了(12)
2006	自治医大	進行期パーキンソン病	AAV	AADC	終了(6)
2007	北里大	前立腺がん	アデノ	HSV-tk	終了(5)

日本の遺伝子治療臨床研究2

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法(導入細胞)	導入遺伝子	実施状況(症例数)
2008	岡山大	前立腺がん	アデノ	IL-12	実施中
2009	東京大/東大医科研	進行性膠芽腫	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中
2009	国立がんセンター	白血病(GVHD防止)	レトロ (T cell)	HSV-tk/ΔLNGFR	実施中
2009	三重大	食道がん	レトロ (T cell)	MAGE-A4特異的 TCR	終了(15)
2009	京都府立医大	腎細胞がん	リポソーム	IFN-β	実施中
2011	岡山大	前立腺がん	アデノ	がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3	実施中
2012	成育医療研究センター	慢性肉芽腫症	レトロ(HSC)	gp91phox	実施中
2012	東京大	前立腺がん	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中
2012	九州大	網膜色素変性	サル免疫不全ウイルス	色素上皮由来因子 hPEDF	終了
2012	岡山大	頭頸部・胸部悪性腫瘍	腫瘍溶解性アデノ	(Telomelysin)	実施中
2013	三重大 愛媛大 藤田保健大 名古屋大	急性骨髄性白血病	レトロ(T cell)	WT1特異的TCR	実施中
2013	三重大	食道がん	レトロ (T cell)	MAGE-A4特異的 TCR	実施中

日本の遺伝子治療臨床研究3

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法(導入細胞)	導入遺伝子	実施状況
<u>2013</u>	<u>千葉大</u>	<u>家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症</u>	<u>レトロ(前脂肪細胞)</u>	<u>LCAT</u>	<u>実施中</u>
2013	千葉大	悪性胸膜中皮腫	アデノ	NK4	実施中
2013	東大医科研	進行性嗅神経芽細胞腫	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中
2014	自治医大	難治性B細胞リンパ腫	レトロ(T cell)	CD19特異的CAR	実施中
2014	岡山大	悪性胸膜中皮腫	アデノ	がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3	実施中
2014/ 2015	大阪大 神戸大 佐賀大 新潟大 徳島大 愛媛大	閉塞性動脈硬化症、バー ジャー病	プラスミド	HGF	実施中
2015	自治医大	パーキンソン病	AAV	AADC	実施中
2015	自治医大	AADC欠損症	AAV	AADC	実施中

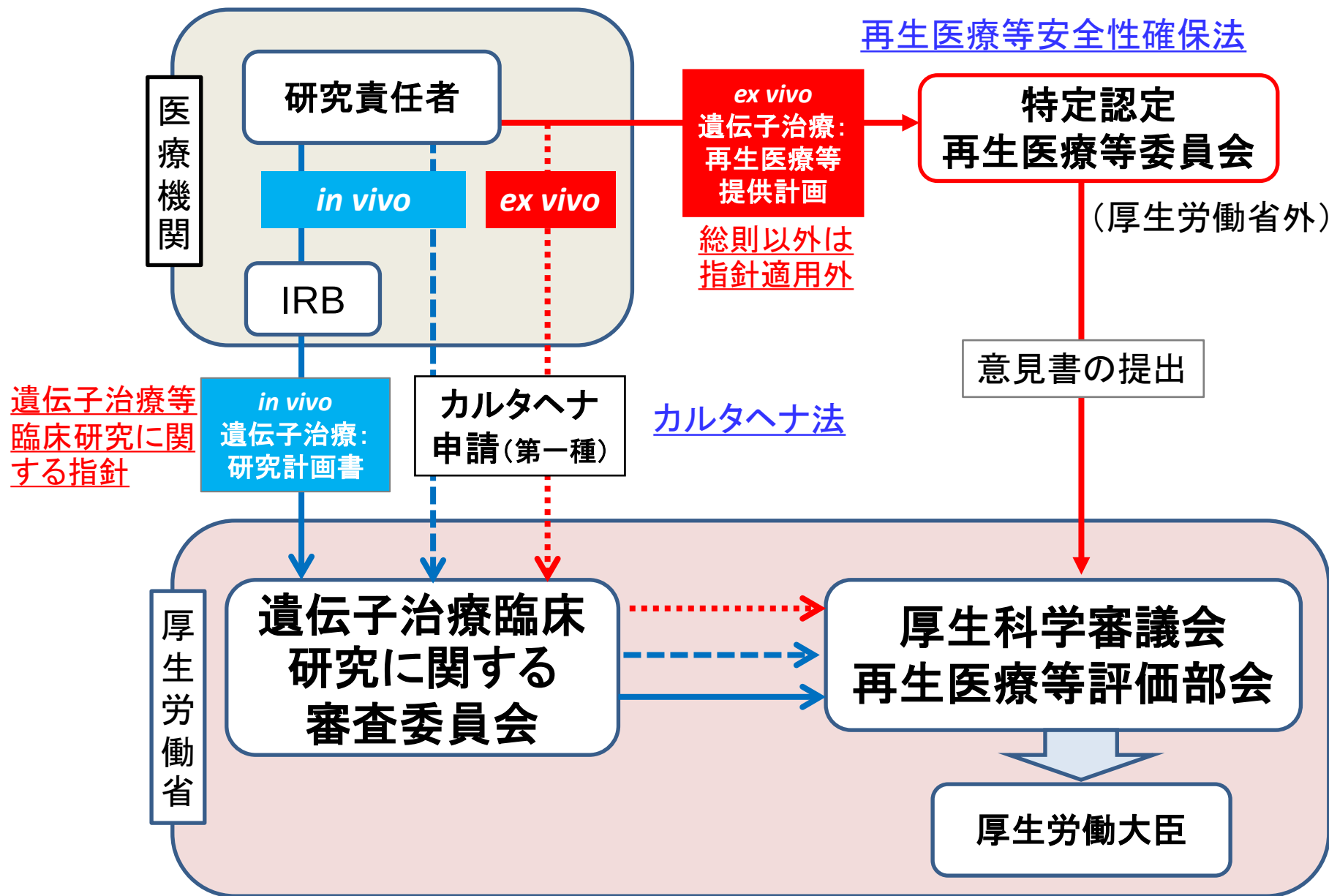
臨床研究から治験への移行例

ベクター等	対象疾患	臨床研究	治 験
HGF発現プラスミド コラテジェン	重症虚血肢	大阪大 (2001-2005)	アンジェスMG (2003-)
hFGF2発現センダ イウイルス	高度間歇性 跛行	九大 (2006-2011)	九大 (2014-)
腫瘍溶解性ヘルペ スウイルスG47Δ ⇒先駆け審査指定	進行性膠芽腫	東大/東大医科 研(2009-)	東大医科研 (2014-) 第一三共
MAGE-A4 抗原特 異的TCR遺伝子導 入Tリンパ球*	固形癌	三重大 (2009-2014)	三重大 (2014-)
REIC/Dkk-3発現 アデノウイルス*	悪性胸膜中皮腫	岡山大 (2014-)	杏林製薬 (2015-)

*:臨床研究と治験で変更あり

日本では治験に先だち臨床研究が実施されることが多い

遺伝子治療等臨床研究の審査と指針



遺伝子治療等臨床研究に関する指針と通知

遺伝子治療等臨床研究に関する指針 (大臣告示 2015.8.12)

第一章 総則

- ・ 第一 目的
- ・ 第二 用語の定義
- ・ 第三 適用範囲
- ・ 第四 対象の要件
- ・ 第五 有効性及び安全性
- ・ 第六 品質等の確認
- ・ 第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止
- ・ 第八 インフォームドコンセントの確保
- ・ 第九 公衆衛生上の安全の確保
- ・ 第十 情報の公開
- ・ 第十一 被験者の選定

第二章 研究者等の責務等

第三章 研究計画書

第四章 倫理審査委員会

第五章 インフォームド・コンセント等

第六章 厚生労働大臣の意見等

第七章 個人情報等

第八章 重篤な有害事象への対応

第九章 研究の信頼性確保

第十章 雑則

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」 について(厚生科学課長通知)

- 制定の趣旨
- 旧指針からの主な変更点
- 研究計画書の記載事項等

別表1: 研究計画書に記載しなければならない事項及びその内容

別表2: 研究計画書に添付しなければならない資料及びその内容

別表1の別添: 遺伝子治療等臨床研究
計画書に係る品質及び安全性
に関する評価項目の記載にお
ける留意事項について

治験の指針との整合性
品質・安全性確保の内容の明確化

遺伝子治療等臨床研究に関する指針-総則-

- 遺伝子治療の適用範囲：予防も含める
- 対象疾患等：「重篤な疾患」という制限を撤廃
 - 治療・予防効果が、現在可能な他の方法と比較して**同等以上**であることが十分に予測されること
 - 被験者の利益が不利益を上回ることが十分予測されること
- 有効性及び安全性が予測されること
- 投与される物質：品質、有効性、安全性が確認されていること
- 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止
- 適切な説明に基づくインフォームド・コンセントの確保
- 公衆衛生上の安全の確保
- 情報の公開
- 被験者の選定：人権保護の観点から慎重に検討

Ex vivo遺伝子治療等臨床研究で用いる 遺伝子導入細胞の品質・安全性について

- Ex vivo遺伝子治療等臨床研究は総則以外は「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」は適用外
- 通知の別表1の別添「**遺伝子治療等臨床研究計画書に係る品質及び安全性に関する評価項目の記載における留意事項について**」には、ex vivo遺伝子治療等臨床研究の品質及び安全性に関する評価項目も参考として示されており、当該研究計画書の作成の際にも参照することが望ましい
- 遺伝子導入細胞の調製に用いるベクターの品質・安全性
- 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合
- 遺伝子導入細胞の特性解析と品質試験

ご清聴ありがとうございました

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部のHPでは遺伝子治療に関する情報の提供を行っていますのでご参照ください

<http://www.nihs.go.jp/mtgt/section1.html>

- ・遺伝子治療トピックス
- ・日本で実施が承認されている遺伝子治療臨床研究一覧
- ・遺伝子治療関連ガイドライン

など