

令和5年9月10日 (2023. 9.10) 10:00~11:00
JSGCT教育プログラム

遺伝子細胞治療の定義と歴史



遺伝子細胞治療推進センター (GCPセンター)
小野寺 雅史

今回の発表はあくまでも私、個人の意見です。

また、一切、企業との利益相反ありません

なお、ご意見は

小野寺 雅史 まで お願いします。

onodera-m@ncchd.go.jp

宜しくお願い致します

遺伝子細胞治療

生殖細胞遺伝子治療

- ・ 卵子、精子、受精卵等を対象
- ・ 次世代に影響が及ぶため現行では禁止

遺伝子治療等臨床研究に関する指針（厚労省告示第48号）
第7 生殖細胞等を対象とする遺伝子治療等臨床研究の禁止等

体細胞遺伝子治療

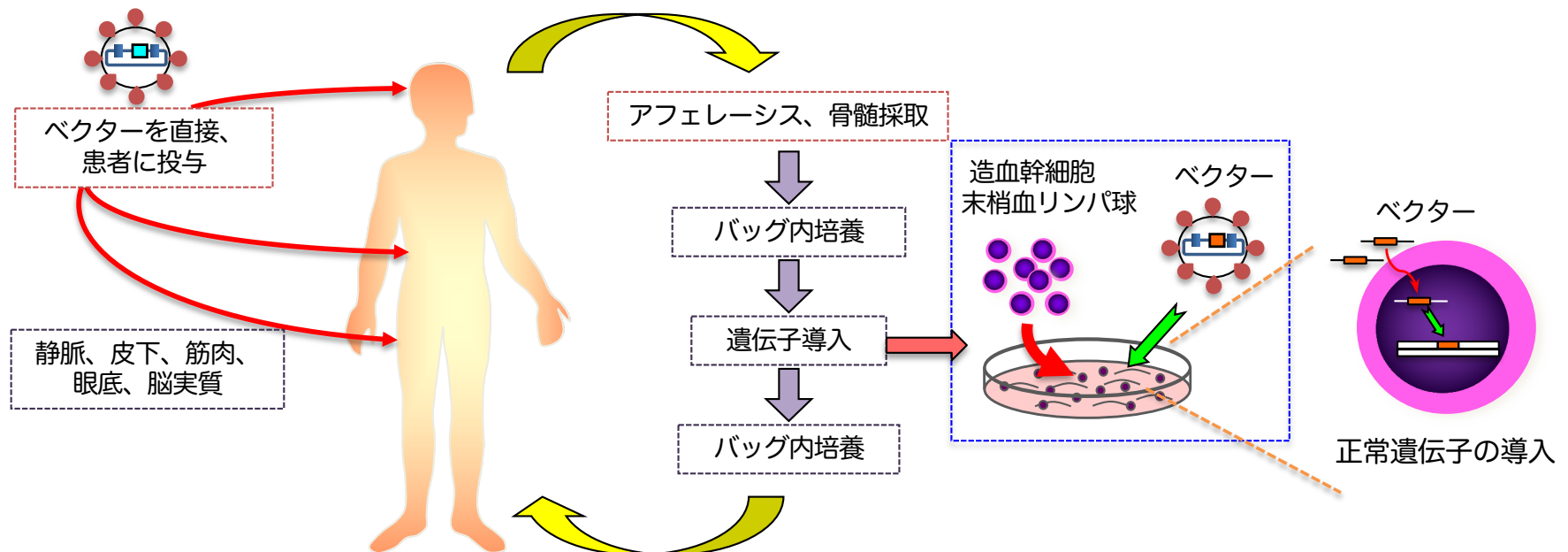
- ・ 生殖細胞以外の細胞を対象
- ・ 感染部位により *ex vivo*、*in vivo* 遺伝子治療に分類
- ・ *in vivo* 遺伝子治療では生殖細胞への感染性
- ・ *ex vivo* 遺伝子治療では遺伝子変化は導入細胞に限定

in vivo 遺伝子治療

*Ad、AAV、HSVベクター
非ウイルス性ベクター

ex vivo 遺伝子治療

**γRV、LVベクター



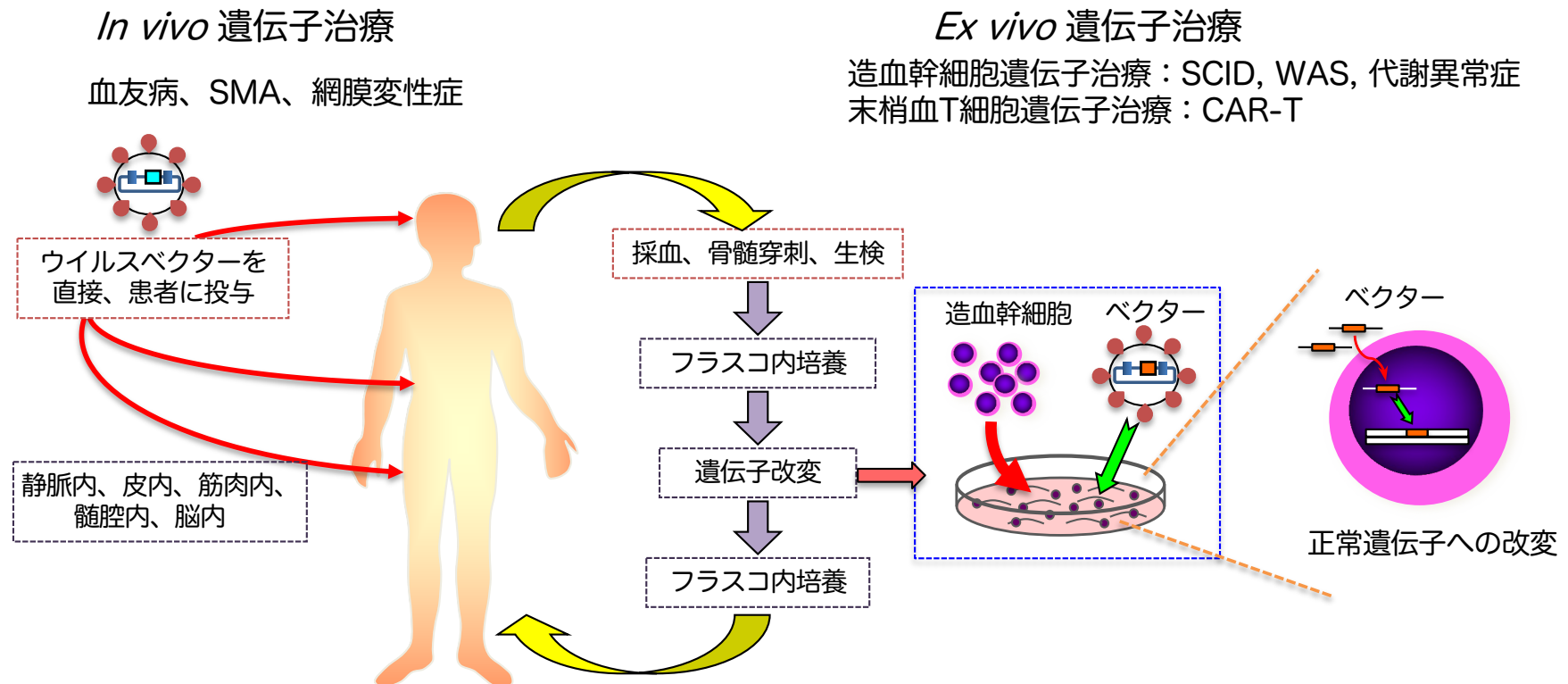
現行の遺伝子細胞治療の定義

「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的とした以下の行為

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 (gene addition)
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 (gene correction)
3. 遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること (gene modifications, ex vivo)

1. 13文科振第114号、科発第0327001号 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 平成14年 3月27日

2, 3. 厚生労働省告示第48号 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 平成31年 2月28日



国内の遺伝子治療臨床研究に関する指針の歴史

1. 大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン（文部省告示第79号, H6.6.9）

定義：疾病の治療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
（遺伝子マーキングも含む）

対象：生命を脅かすか又は生活の質を著しく損なう難治疾患であり、遺伝子治療の治療効果が、
現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測されるもの

2. 遺伝子治療臨床研究に関する指針（文部科学省・厚生労働省、H14.3.27、H16.12.28）

定義：疾病の治療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

対象：**重篤な**遺伝子性疾患、がん、後天性免疫不全症その他の**生命を脅かす疾患**又は身体の機能を著しく
損なう疾患であり、遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れて
いることが十分に予測されるもの

3. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針（厚生労働省、H27.8.12）

定義：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

対象：遺伝子治療等臨床研究による治療・予防効果が、現在可能な他の方法と比べて**同等以上**であるが
十分に予測されるもの

4. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針（厚生労働省、H31.2.28）

定義：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

**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、
遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること**

対象：遺伝子治療等臨床研究による治療・予防効果が、現在可能な他の方法と比べて同等以上であるが
十分に予測されるもの

国内の遺伝子細胞治療（治験）に関する法律等の歴史

1. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（昭和35年法律第145号）
2. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（平成26年法律第63号）
 - 1) 医薬品、2) 医薬部外品、3) 化粧品、4) 医療機器
 - 5) 再生医療等製品（**章立て**）

次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされる物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの

イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成

ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防

人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされる物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含むさせたもの

-> 「**条件及び期限付き承認制度**」

3. 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について（薬生機審発0709第2号、R元7.9）
遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について（H25年7月1日）
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（旧指針）

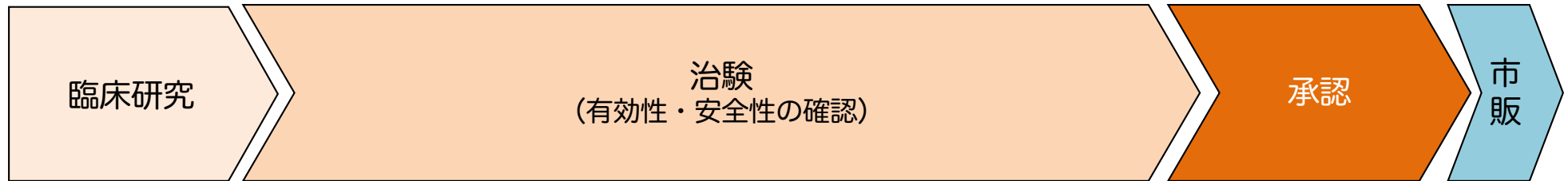
薬機法（H25.11.20）

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

人の細胞を用いることから、個人差と反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



※患者のアクセスをより早く！

- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定
- ・安全性については、急性期の副作用等は短時間で評価を行うことが可能

患者にリスクを説明し同意を得、
市販後の安全性対策を講ずる

安全対策等の整備

- ・ **使用成績に関する調査**、感染症定期報告や使用の対象社等の係る**記録と保存**など、**市販後の安全対策**を講ずる。
- ・ データの収集に関しては**改正GPSP省令（2018年）**での**使用成績調査**や**製造販売後データベース調査**及び**製造販売後臨床試験**がその手法の参考になるとされている。

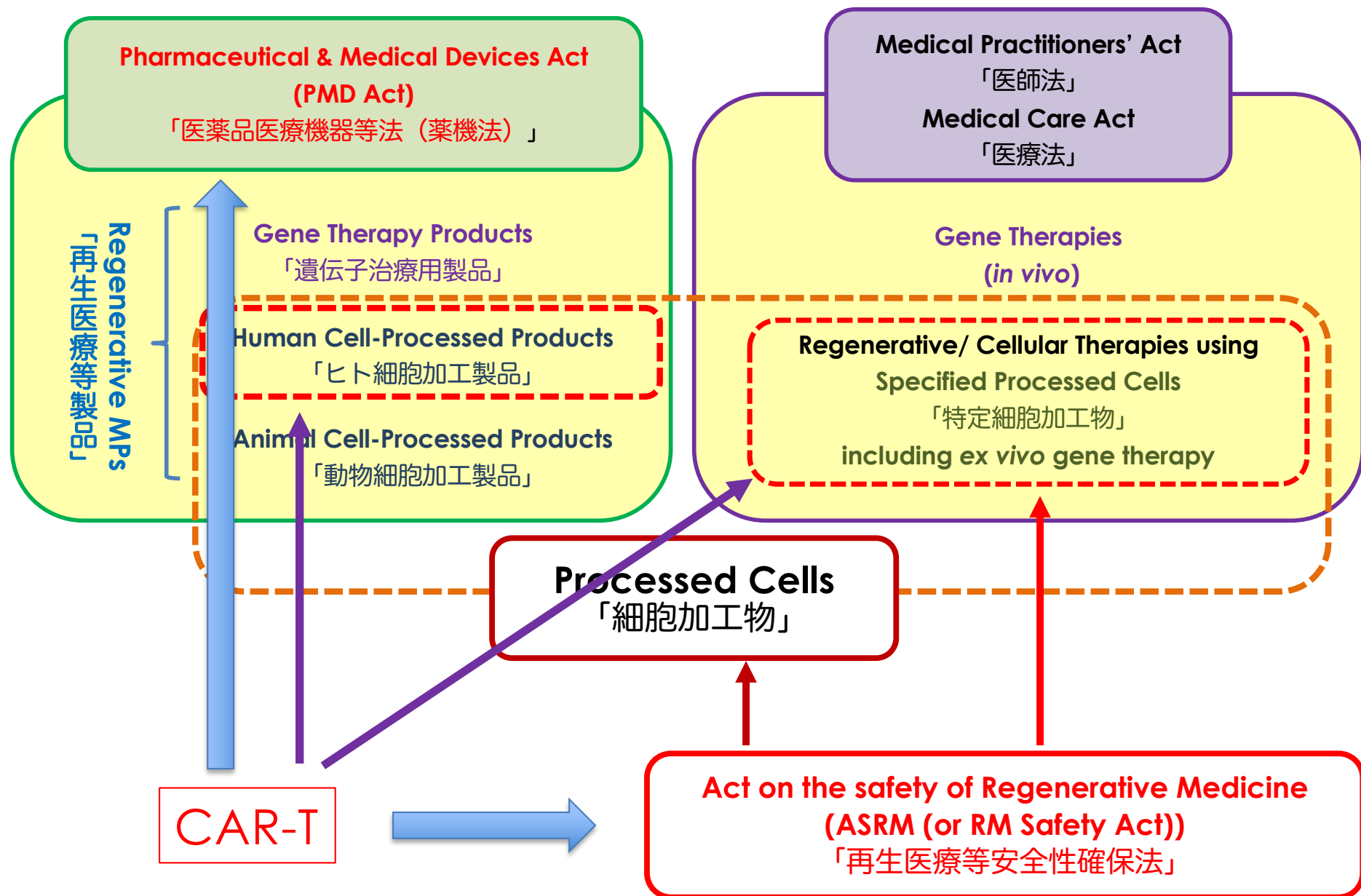
ハートシート：ヒト自己骨格筋由来細胞シート 重症心不全
ステミラック注：ヒト自己骨格筋由来間葉系幹細胞 脊髄損傷

コラテジェン筋注用：ベペルミゲン ペルプラスミド ASO
デリタクト注：テセルパツレブ 悪性神経膠腫

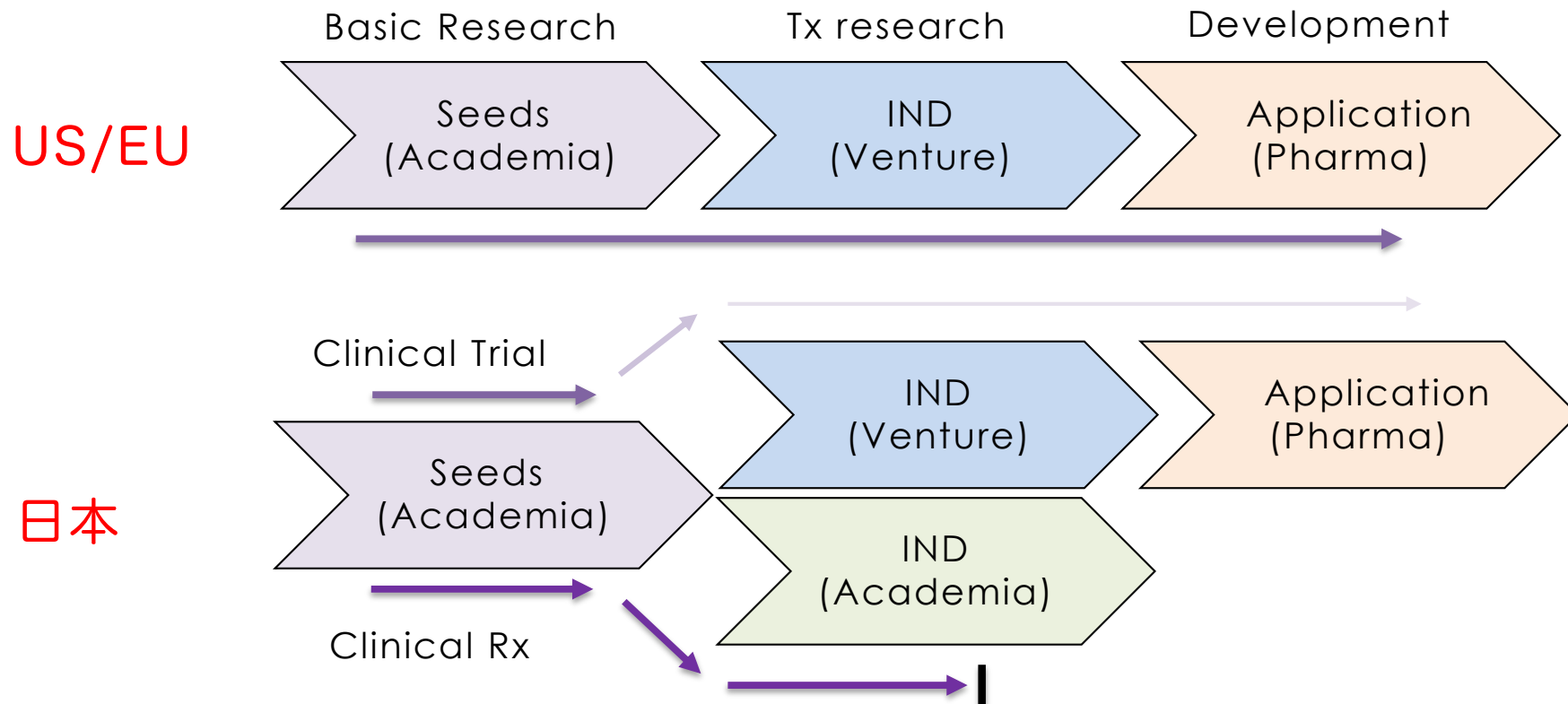
臨床研究と治験の関連法律・指針

	臨床研究			治験		
	細胞	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>	細胞	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>
法律・指針	再生医療等安全性確保法		臨床研究法 （遺伝子治療臨床研究に関する指針）	医薬品医療機器法 （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）		
実施の可否を 判断する 委員会・組織	（特定）認定再生医療等委員会	特定認定再生医療等委員会 （阪大第2）	認定臨床研究審査委員会（院内）	医薬品医療機器総合機構		
			遺伝子臨床研究に関する審査委員会（国）			
審議する部会	厚生科学審議会・再生医療等評価部会			薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会		
名称	再生医療等（技術）		遺伝子治療	再生医療等		
一般名	特定細胞加工物		ベクター	（ヒト）細胞加工製品		遺伝子治療用製品・腫瘍溶解性ウイルス・ワクチン等医薬品
カルタヘナを 判断する 委員会・組織	—	遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会		—	医薬品医療機器総合機構	
カルタヘナ 審査部会	—	厚生科学審議会・再生医療等評価部会		—	薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

Processes Cells (細胞加工物)



日本における遺伝子治療開発の問題点



日本では

1. 遺伝子治療に参画する企業が少いため遺伝子用製品の開発が進まない（上段）
2. 臨床研究結果は治験データとして使用することが困難で開発が進まない（下段）

遺伝子治療の歴史的推移



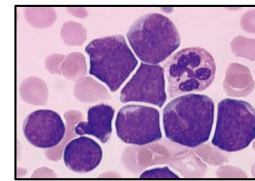
X-SCID
Bubble Boy



ADA def
(Time 1993)



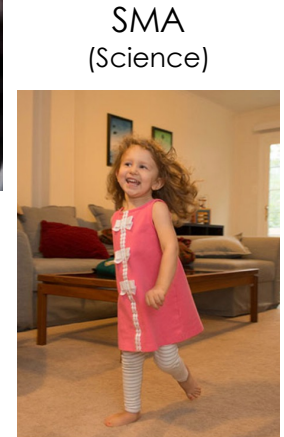
ADA def
(毎日新聞 1995)



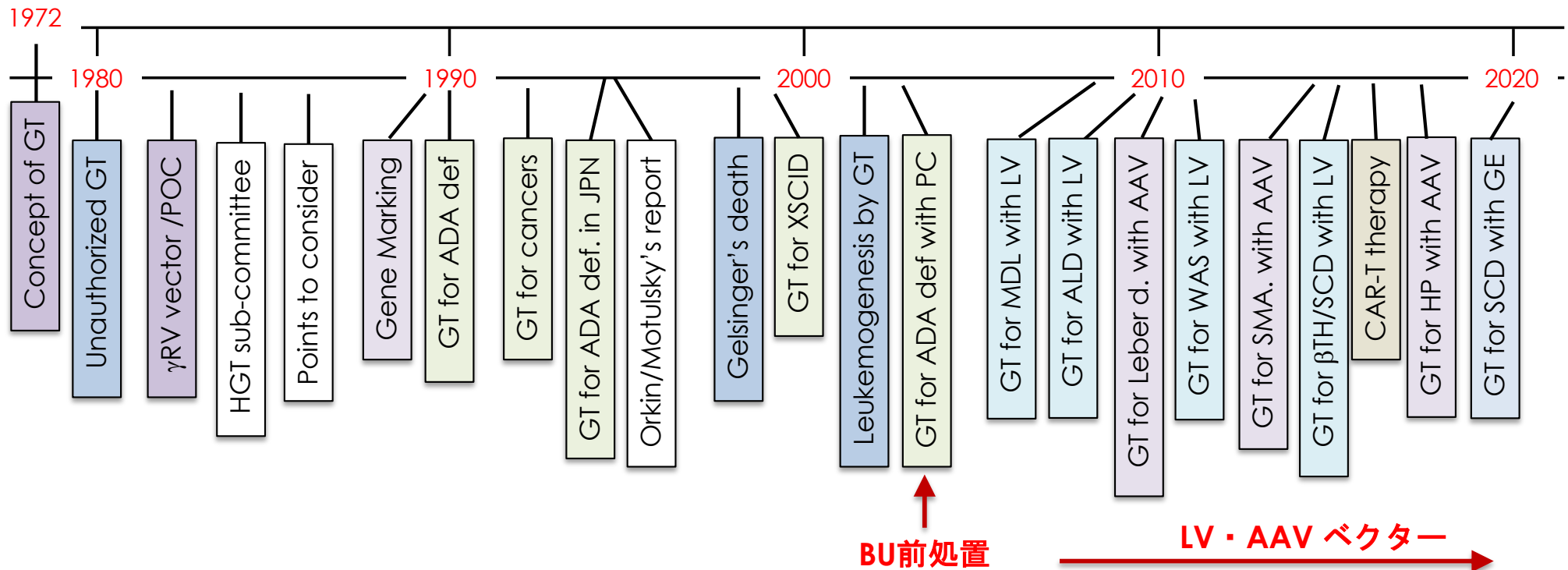
X-SCID/ CGD
Leukemogenesis



MLD
(TIGET video)



SMA
(Science)

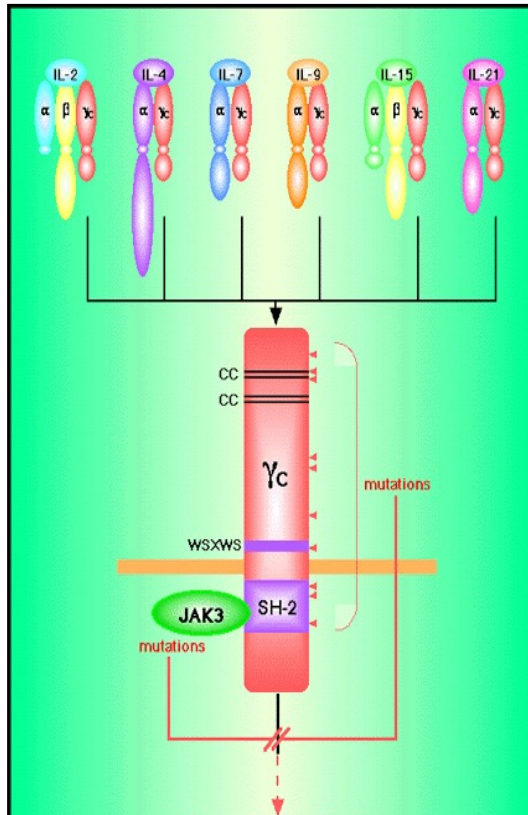


遺伝子治療開発の経緯

報告年	事象名	報告者（国）	内容
1971	遺伝子治療の概念提唱	T. Friedmann (アメリカ)	「Gene Therapy for human genetic disease?」 (Science) を掲載し、遺伝子治療の必要性及びその倫理性を論じた。
1980	サラセミア遺伝子治療	M. Cline (アメリカ)	動物実験の結果を基に世界初の初の遺伝子治療を国外のサラセミア患者2名に対して実施した。ただ、この治療は倫理委員会 (IRB) の承認を受けておらず、また、NIHのガイドラインでも遺伝子組換え体の使用を禁じており、非倫理的との非難を受け学部長の職を辞任した。
1983	RVベクター	RC. Mulligan (アメリカ) D. Baltimore (アメリカ)	マウス白血病ウイルス (MLV) 由来RVの <i>gag-pol-env</i> を目的遺伝子に置換し、Gag-Pol と ecotropic Env を発現するパッケージング細胞株に導入することでマウス細胞感染性遺伝子組換えウイルスベクターの作製に成功した。
1983	マウス造血幹細胞への遺伝子導入	AL. Joyner (アメリカ)	RVベクターにて大腸菌由来薬剤耐性遺伝子が導入されたマウス造血幹細胞が、致死量放射線照射マウスにおいて骨髓再構築能を示し、導入遺伝子の発現を維持した
1990	ADA欠損症遺伝子治療	RM. Blease (アメリカ) C. Bordignon (イタリア)	ADA欠損症患者由来末梢血リンパ球にγRVベクターにてヒトADA遺伝子を導入し、再び、患者に投与する世界初の治療を目的とする遺伝子治療を行った。
1995	Orkin-Motolsky レポート		有効性を示せない遺伝子治療に対して「これまでの過度な期待を自重し、遺伝子治療を基礎から見直すべき」との報告をNIH勧告として発表した。
1999	ゲルジンガー事件	J. Wilson (アメリカ)	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症のジェシー・ゲルジンガーさんに対して大量Adベクターを投与し、急性反応による臓器不全のため死亡した事件。治療前のインフォームドコンセントの不備やベンチャー企業との利益相反が開示しておらず現在の臨床試験における倫理的課題を初めて提示した事件。
2000	遺伝子治療における世界初成功例	A. Fischer (フランス)	X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する世界初のHSC-GTの成功例。使用するベクターや培養法の改良ならびにベクターと造血幹細胞を連結するレトロネクチンが開発されたことによる。
2012	CRISPER-Cas9	EM. Charpentier (フランス) JA. Doudna (アメリカ)	感染性ウイルス (ファージ) に対する化膿性連鎖球菌の免疫システムがDNA制限酵素の Cas9 と2つの RNA (crRNA、tracrRNA) により成り立っていることを示し、現在のゲノム編集技術への応用に繋がった。なお、塩基配列はcrRNAが担うがtracrRNAと結合することでガイドRNAとして機能する。
2019	静脈内投与in vivo 遺伝子治療の承認	AveXis, Inc (アメリカ)	脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する9型AAVキャプシドを有する静脈投与型AAVベクター製剤であり、その有効性から欧米及び日本において遺伝子治療用製品として承認されている。

X連鎖重症複合免疫不全症 SCID-X1

common γ 鎖異常



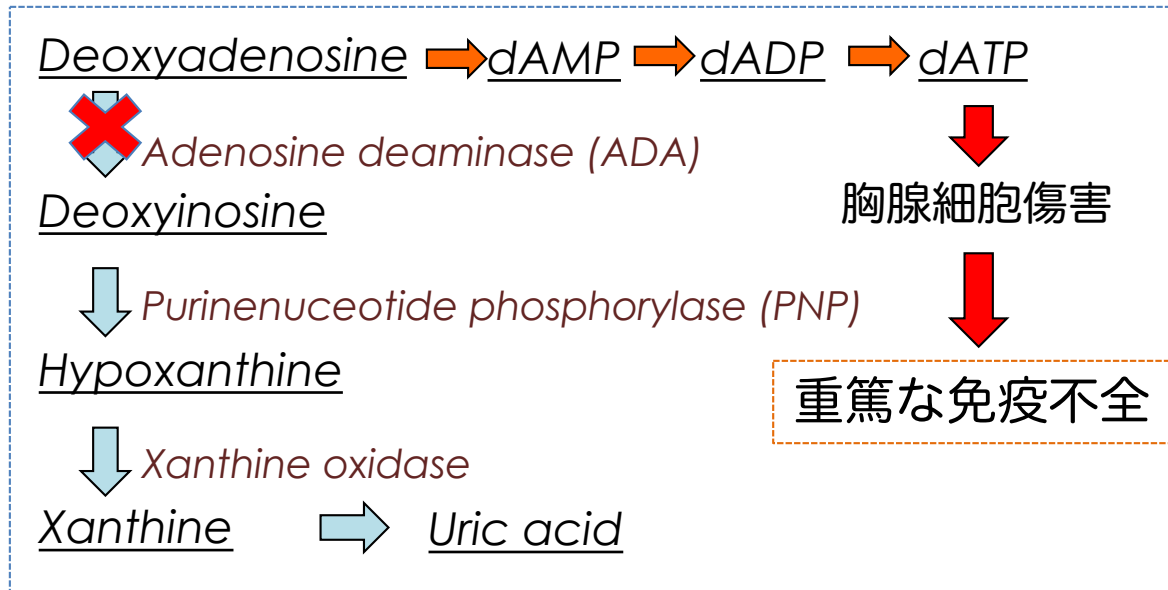
T細胞欠損- 重症免疫不全

David joints his mother's world in Houston with aid of a
NASA suit and gets a hug (Boston Evening Globe 11/04/77)

アデノシン・デアミナーゼ (ADA)欠損症

プリン代謝経路 (サルベージ経路)

First Kids with New Genes



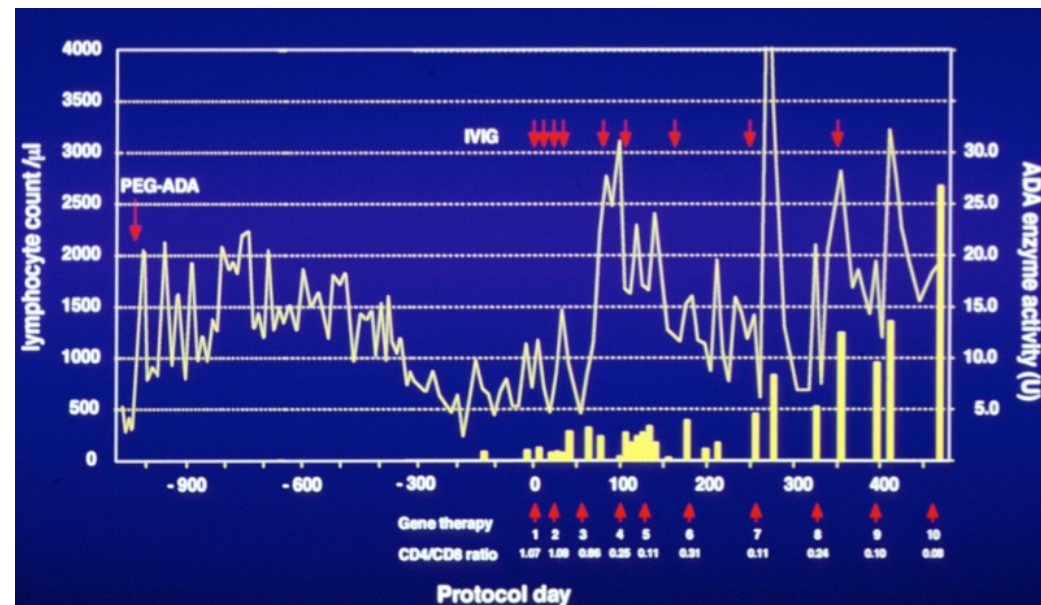
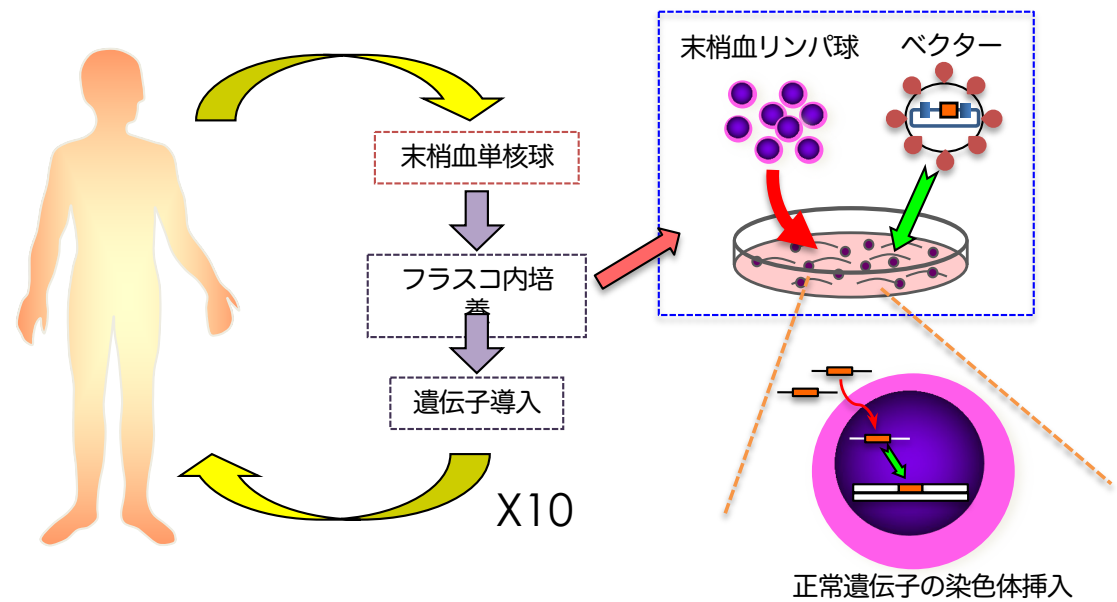
1990年、ADA欠損症患者児に対し世界初の遺伝子治療がNIHで行われた。
造血幹細胞への遺伝子導入が困難で、末梢血T細胞を標的細胞とした。

➡ 理想的な遺伝子治療とはいえない

国内初の遺伝子治療 ADA欠損症

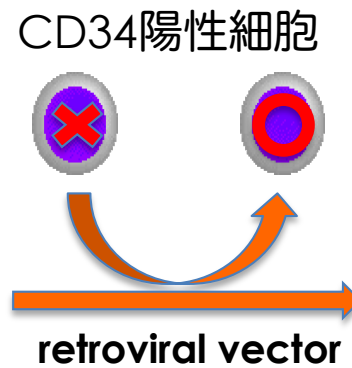


(毎日新聞 1995年8月)



造血幹細胞遺伝子治療 SCID-X1

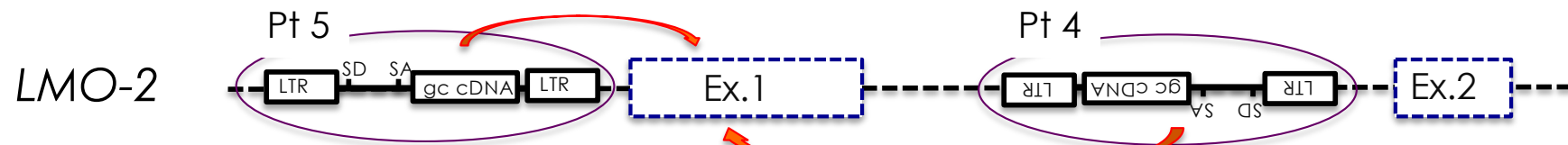
造血幹細胞を使用した理想的な遺伝子治療



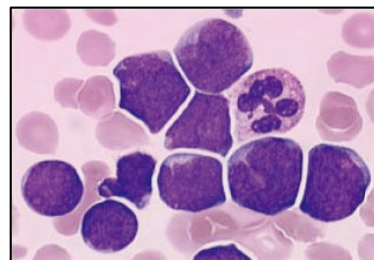
After his gene therapy, he was running around at home

- He is a normal little boy now - (science, 2000)

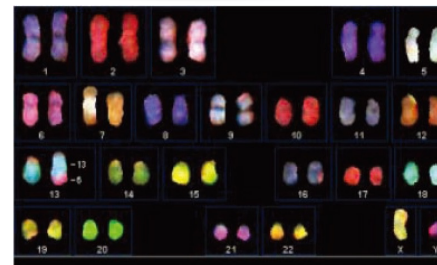
LMO-2遺伝子座への挿入による白血病の発症



Pt4



M-G stain



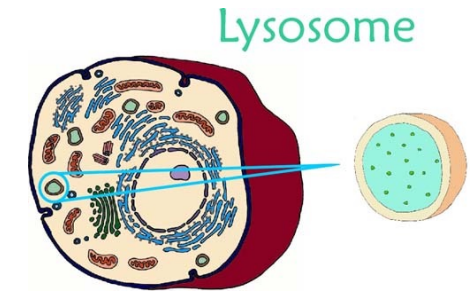
Spectral Karyotype

(science 302, 415, 2003)

ムコ多糖症などの酵素補充療法

ライソゾーム病 (ライソゾーム蓄積症 = LSD)

- ・ライソゾームは様々な物質分解酵素を有する細胞内小器官
- ・分解酵素が欠損することで細胞内に代謝産物が蓄積
- ・臨床症状は様々で多くは小児期に発症
- ・酵素補充療法 肝脾腫や心臓には効果はあるが、BBBにて神経には効かない



疾患	欠損酵素	商品名	許可
MPS I (Hurler)	alpha-L-iduronidase	Aldrazyme	2006
MPS II (Hunter)	Iduronate sulfatase	Elaprase	2007
MPS IV (Morquio)	N-acetyl galactosamine 6S	Vimizim	2015
MPS VI (Marfan)	Arylsulfatase B	Naglazyme	2008
Gaucher病	glucocerebrosidase	Cerezyme/VPRIV	1998/2014
Pompe病	acid alpha-glucosidase	Myozyme	2007
Fabry病	alpha-galactosidase A	Fabrazyme/ Repregal	2004/2006
酸性リパーゼ欠損症	Lysosome acid lipase	Kanuma	2016

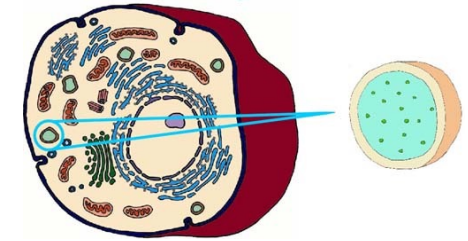
MPS I, II, and VI: mucopolysaccharidosis, Gaucher, Fabry: sphingolipidosis, Pompe: glycogen storage disease

小児難治性疾患に対する酵素補充療法

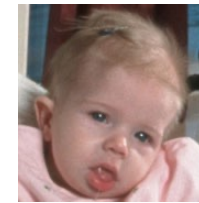
ポンペ病（糖原病Ⅱ型、ライソゾーム病の一型）

- acid alpha-glucosidase (GAA:グリコーゲン分解酵素) 欠損
- 常劣、1/4～10万人
- 乳児型: 筋緊張低下、心筋症（1歳未満で心肺不全で死亡）
- 遅発型: 筋力低下、呼吸障害

Lysosome



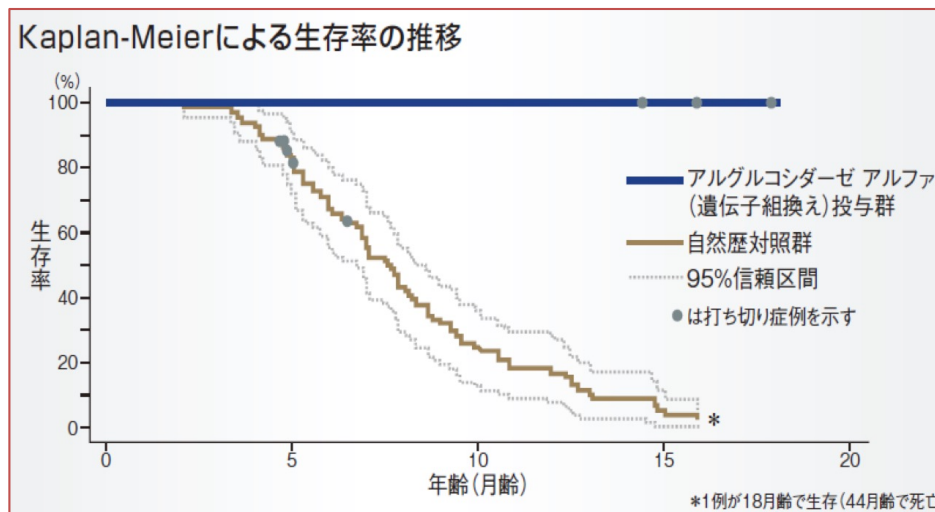
乳児型



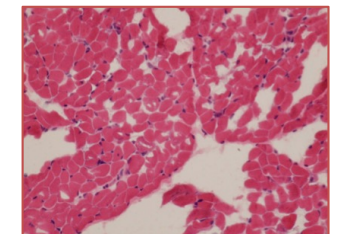
van den Hout HMP, et al. Pediatrics. 2003;112:332-340.
Kishnani et al. J Pediatr 2006; 148:671-676.
Hirschhorn R, Reuser AJJ. New York: McGraw Hill, 2001:3389-3420.

- 治療 – Alglucosidase alfa : Myozyme 本邦5番目の酵素製剤（07.4.18 承認）

- 生存率の改善



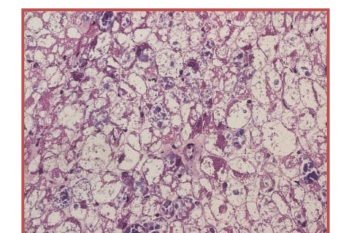
生後1ヶ月からの開始



生後2ヶ月からの開始例



生後4ヶ月からの開始



先天性代謝異常症に対する遺伝子治療法

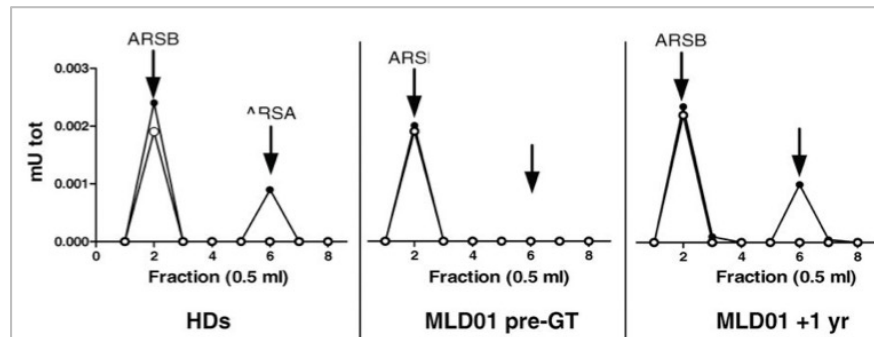
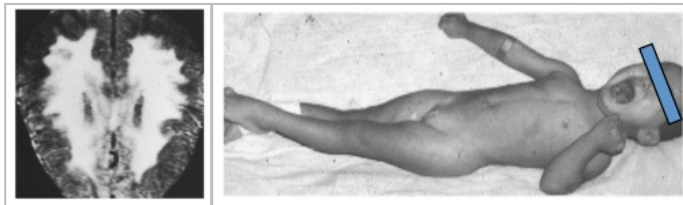
- ・ライソゾームは様々な物質分解酵素を有する細胞内小器官
- ・分解酵素が欠損することで細胞内に代謝産物が蓄積
- ・臨床症状は様々で多くは小児期に発症
- ・**酵素補充療法** 肝脾腫や心臓には効果あり、**BBBにより神経には効かない**

- ・根治療法 **造血幹細胞移植、遺伝子治療**
骨髄細胞が脳実質に移動、microgliaに？

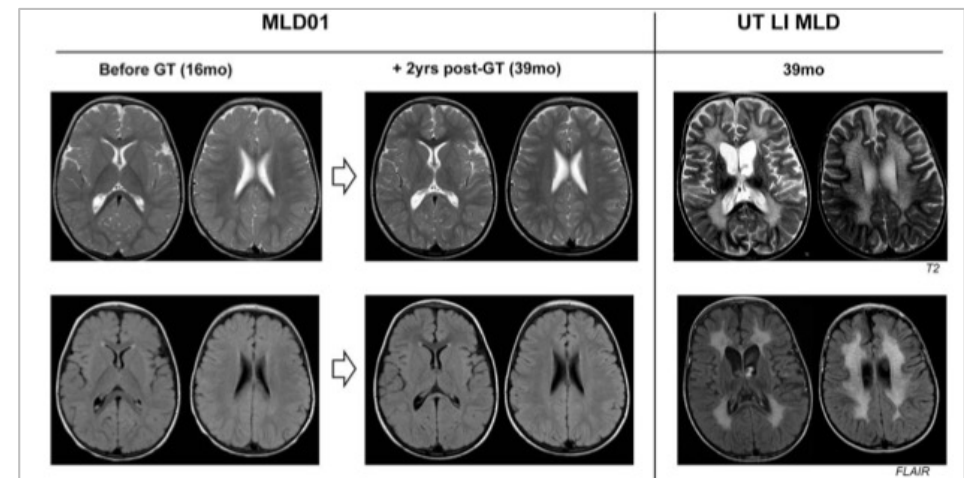
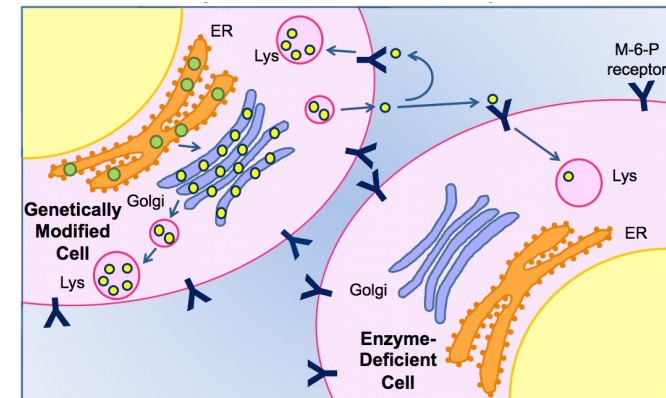
Cross-Correction

異染性白質ジストロフィー (MLD)

- ・Arylsulfatase A欠損症
- ・**3名の発症前患者、レンチウイルス、BU**



髄液中のARSA



(Biffi A. et al. Science 2013)

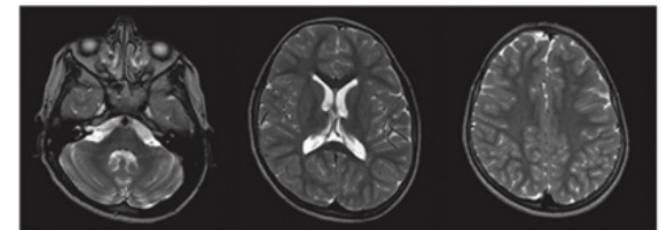
MLDに対する造血幹細胞遺伝子治療

Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset matachromatic leukodystrophy:
Long-term results from a non-randomized, open-label, phase ½ trial and expanded access

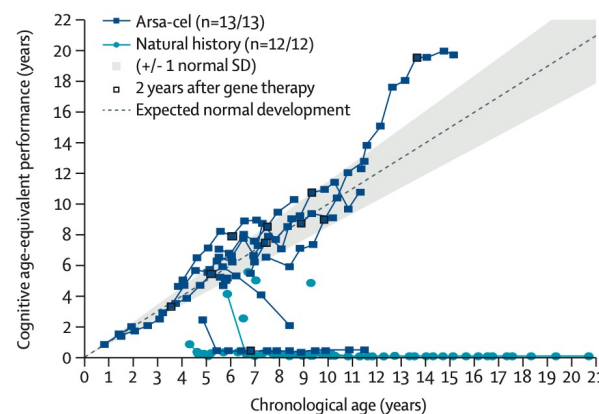
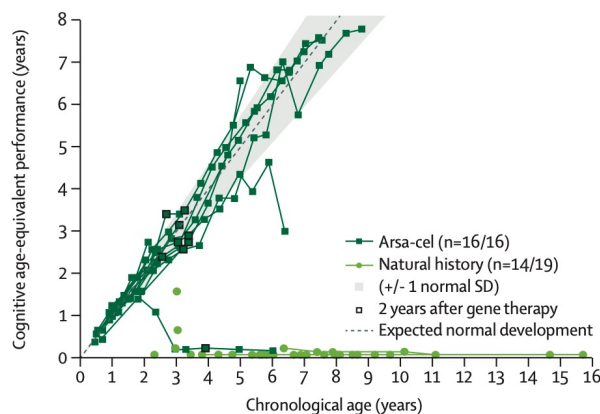
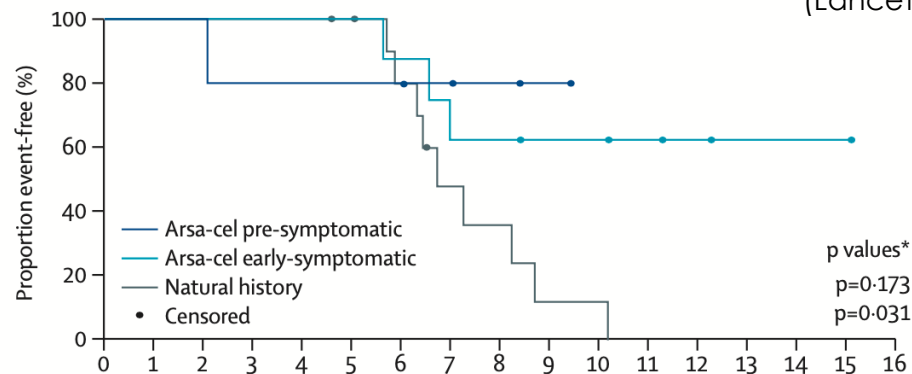
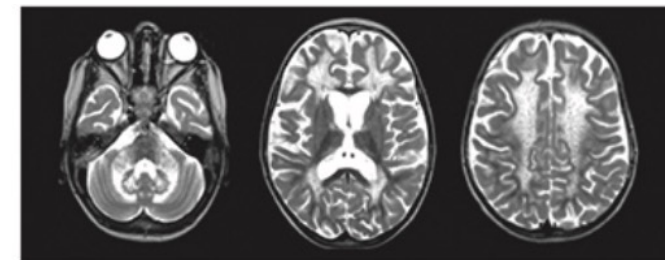
	Intention to treat set		Natural history cohort	
	Late infantile (n=16)	Early juvenile (n=13)	Late infantile (n=19)	Early juvenile (n=12)
Pre-symptomatic	15 (94%)	5 (38%)	0	0
Early-symptomatic	1 (6%)	8 (62%)	19 (100%)	12 (100%)
Mean age at GT	12-81 (4.30)	65-86 (33.4)	20-64 (4.7)	51-98 (19.2)
Mean follow-up	3.04 (0.99-7.51)	3.49(0.64-6.55)	4.54 (1.80-14.19)	6.79 (2.51-16.10)

(Lancet 2020; 399, 372-83)

Pt3, at 90mos, 7 years GT



Late Inf , at 56mos, 38 years OS



Libmeldy approved by EMA in 2020
Late infantile or early juvenile cases without clinical symptoms
Early juvenile cases able to walk without mental deterioration

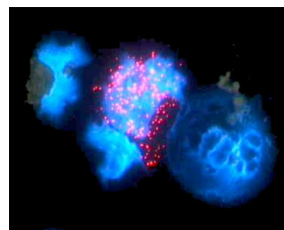
副腎白質ジストロフィー

副腎白質ジストロフィー：ALD

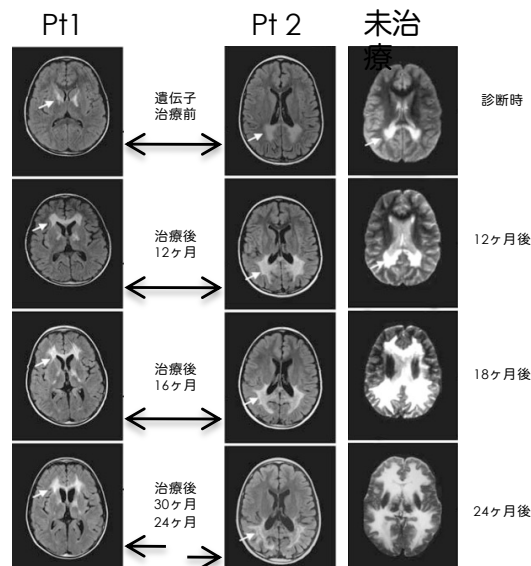
- ・男子2～3万に1人、X連鎖、ATP-binding cassette transporters (ABCD1)
- ・ペルオキシソーム膜に局在するALDPの欠損
- ・極長脂肪酸の活性誘導体がペルオキシソームに移送されず、細胞内に蓄積
- ・知能低下、行動異常、斜視、視力・聴力低下、歩行困難 未治療で終日臥床状態
- ・造血幹細胞移植、Lorenzo oil

Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy

Nathalie Cartier,^{1,2*} Salima Hachein-Bey-Abina,^{3,4,5*} Cynthia C. Bartholomae,⁶ Gabor Veres,⁷ Manfred Schmidt,⁶ Ina Kutschera,⁶ Michel Vidaud,¹ Ulrich Abel,⁶ Liliane Dal-Cortivo,^{3,5} Laure Caccavelli,^{3,5} Nizar Mahlaoui,⁸ Véronique Kiermer,⁹ Denice Mittelstaedt,¹⁰ Céline Bellesme,² Najiba Lahlou,¹¹ François Lefrère,³ Stéphane Blanche,⁸ Muriel Audit,¹² Emmanuel Payen,^{13,14} Philippe Leboulch,^{13,14,15} Bruno l'Homme,¹ Pierre Bougnères,² Christof Von Kalle,⁶ Alain Fischer,^{4,8} Marina Cavazzana-Calvo,^{3,4,5*} Patrick Aubourg^{1,2,*†}



SCIENCE 326,2009



Product/Territories	Program Area	Preclinical	Phase I/II	Phase II/III	Status
Lenti-D Worldwide	CNS Diseases				
	Childhood Cerebral ALD - Starbeam Study* (Global)				• IND Active • Study Initiated
LentiGlobin® Worldwide	Hematologic Diseases				
	β-Thalassemia/SCD - HGB-205 Study** (France)				• CTA Active • Study Initiated
	β-Thalassemia - Northstar Study** (U.S./Aus/Thai)				• IND Active • Study Initiated
	Sickle Cell Disease - HGB-206 Study (U.S.)				• IND Active
CAR T Cells Global Celgene Collaboration	Oncology				
	Hematologic Malignancies				
	Solid Tumors				
Early Pipeline	Research				
	Undisclosed Gene Editing				
	Undisclosed Gene Transfer				

* The Phase I/II Starbeam Study is our first clinical study of our current Lenti-D viral vector and product candidate.
 ** The Phase III HGB-205 and Northstar Studies are our first clinical studies of our current LentiGlobin viral vector and product candidate.

ALDに対する造血幹細胞遺伝子治療

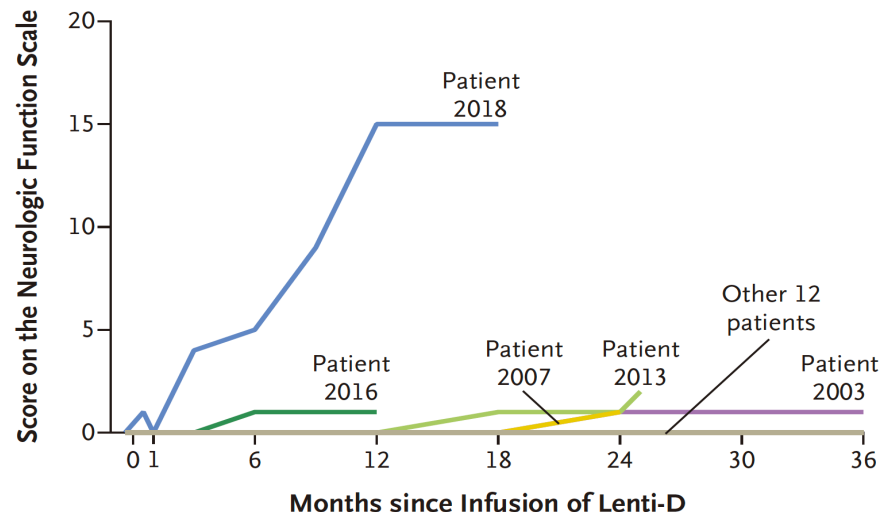
Lentiviral hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy:
a single-group, open-label, phase II/III safety and efficacy study (NEJM 2017; 377, 1630)

Baseline characteristics of the patients and the drug product			
Patients		Drug Product	
No. enrolled	17	VCN	1.0 (0.5-2.5)
Age at enrollment	6 (4-13)	Dose (CD34+ cells/kg)	10.5x10 ⁶ (6-19.4x10 ⁶)
Follow up	29.4m (21.6-42.0)		
Loes score	2.0 (1.0-7.5)		
Score on neurological Fx	0 (0)		
Time from consent to infusion	67.0 (58.0-89.0)		

One patient, who had had rapid neurologic deterioration, had died from disease progression.

Another patient, who had had evidence of disease progression on MRI, had withdrawn from the study to undergo allogeneic stem cell transplantation and later died from transplantation-related complications

Neurologic Function



Long-term follow-up of hematopoietic stem cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy strategies (Human Gene Therapy 2022;32,19)

However, **the neurological degradation** observed in three out of four patients **mitigates as the benefit of this therapy**, calling for an earlier intervention, more potent vectors, and additional therapeutic options

Skysona approved by EMA in 2021

Cases under 18 years of age with early cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)

Ex vivo遺伝子治療

疾患名	変異遺伝子・タンパク	ベクター	前処置	治験・商品名
ADA欠損症	ADA (adenosine deaminase)	レトロ	BU RIC	Strimvelis
		レトロ	Mel. BU RIC	
		レトロ	BU RIC	
		レンチ	BU RIC	Phase 1/II
X連鎖重症複合免疫不全症	IL2RG (gc)	レンチ	BU RIC	
ウィスコット・ アルドリッチ症候群	WASP (WASp)	レトロ	BU/Flu RIC	
		レンチ	BU/Flu FMC	
		レンチ	BU/Flu/ α CD20ab FMC	Phase 1/II
慢性肉芽腫症	CYBB (gp91phox)	レトロ	BU RIC	
		レトロ	BU RIC	
		レトロ	BU RIC	
		レンチ	BU RIC	
副腎白質ジストロフィー	ABCD (ALDP)	レンチ	BU/Flu FMC	Skysona
異染性白質ジストロフィー	ARSA (Arylsulfatase A)	レンチ	BU RIC	Libmeldy
地中海貧血/ 鎌状赤血球症	HBB (β globin)	レンチ	BU RIC	Zynteglo

BU: Busulfan, Mel: Melphalan, RIC: reduced intensity conditioning, FIC: full myeloablative conditioning

CAR-T細胞療法： B細胞腫瘍 (kymliah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi)
多発性骨髄腫 (Abecma, Carvykti)
固形腫瘍 (神経芽腫, GD2, NEJM 388, 2023. など)

AAV9によるSMAに対する遺伝子治療

脊髄性筋萎縮症: Spinal Muscular Atrophy (SMA)

- ・ 脊髄前角細胞の変性による神経原性萎縮症
- ・ 進行性の体幹、四肢の筋力低下及び筋萎縮
- ・ 第5染色体 (5q13.2) 上の運動神経細胞生存遺伝子 (SMN) 異常
- ・ I、II型SMAではSMN遺伝子欠損が9割以上であり、遺伝子診断可能
- ・ 人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9ヶ月
- ・ SMN2mRNA前駆体を標的としたスピンラザ (antisense-oligo)
- ・ 1、2、4、9週、その後4ヶ月毎に髄液内投与

型	病名	発症年齢	運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann病 急性乳児型 SMA	0～6ヶ月	坐位未獲得	常劣
II	Dubowitz病 慢性乳児型 SMA	～1歳6ヶ月	立位未獲得	常劣
III	Kugelberg-Welander病 若年性 SMA	1歳6ヶ月～ 20歳	立位、歩行	常劣 まれに 常優
IV	成人型 SMA	20歳以上	正常運動	孤発

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar



再生医療等製品の先駆け申請指定制度の対象品
(平成30年3月27日)

AVXS-101 (AveXis, Inc)

Science

2017 BREAKTHROUGH OF THE YEAR

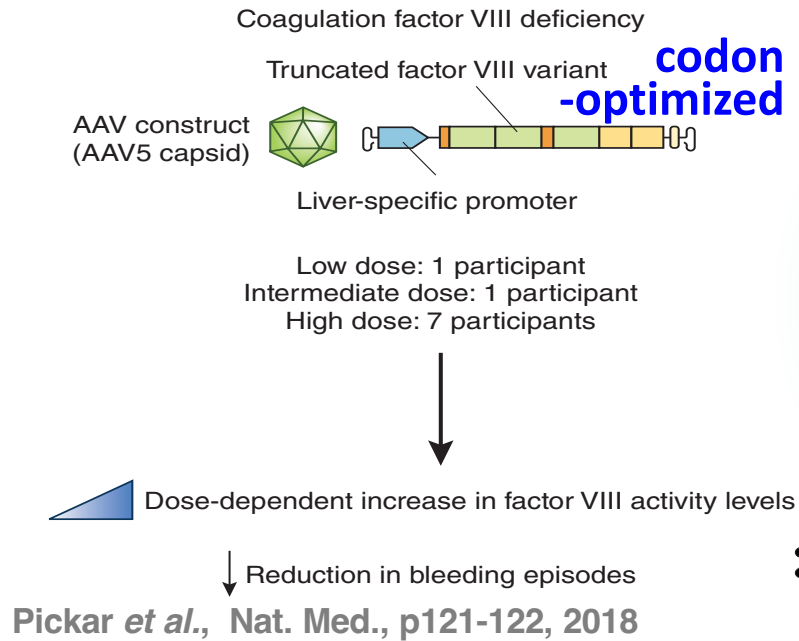
Gene therapy triumph



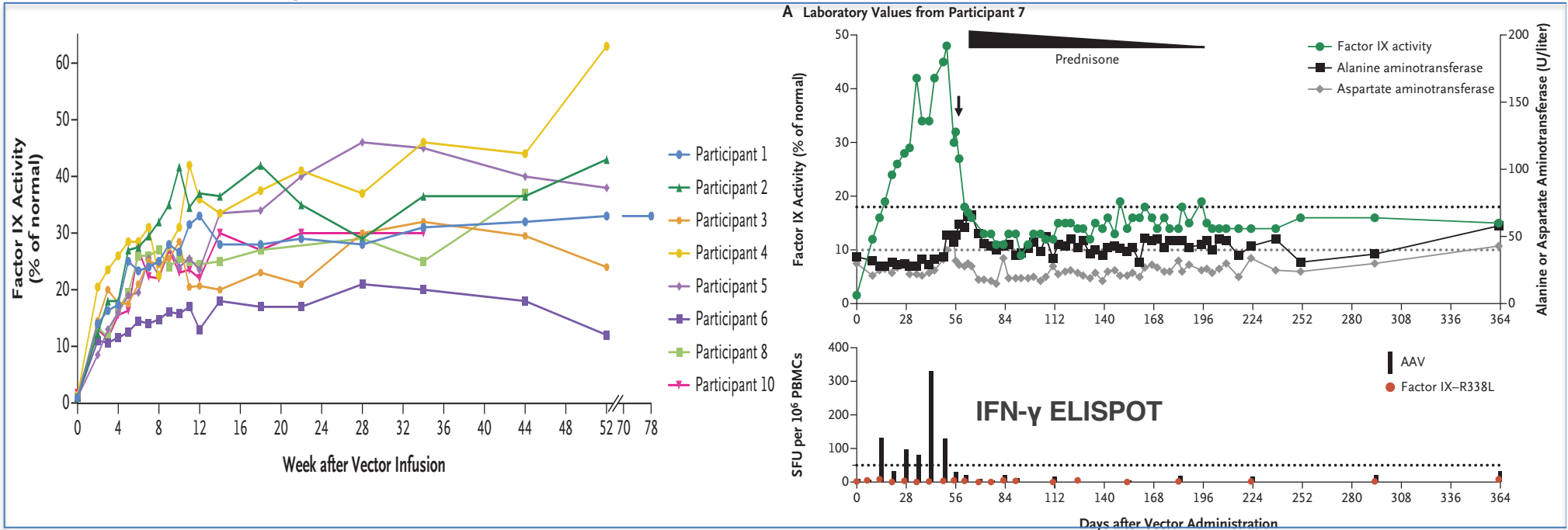
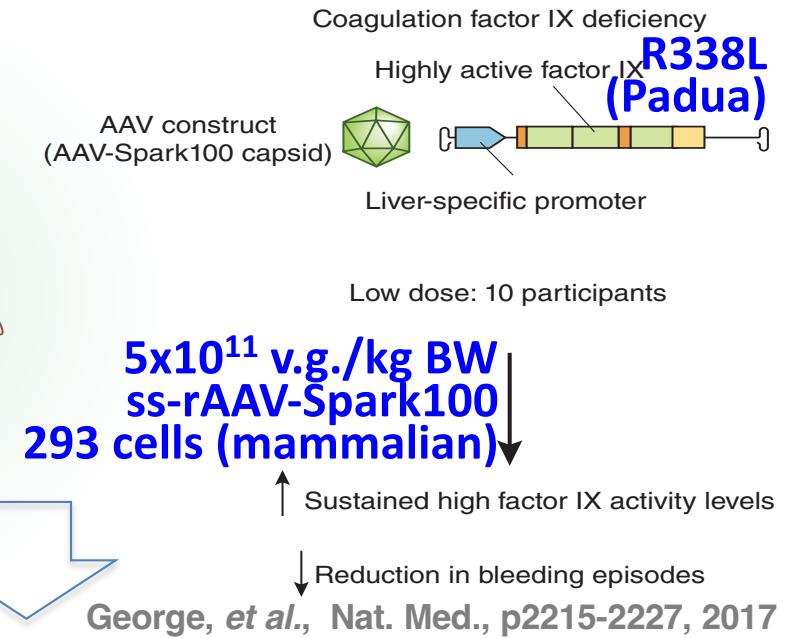
遺伝子治療を受けたEvelyn Vilarrealさん

AAVによる血友病Bに対する遺伝子治療

Hemophilia A



Hemophilia B



In vivo 遺伝子細胞治療：承認薬

	疾患	導入遺伝子	ベクター	状況
In vivo GT	LPL欠損症	LPL	AAV1	承認
	悪性黒色腫	GM-CSF	腫瘍溶解性HSV1 (ICP34. 5, ICP47欠損)	承認
	先天性黒内障	RPE65	AAV2	承認
	慢性動脈閉塞症	HGF	プラスミド	承認
	脊髄性筋萎縮症	SMN1	AAV9	承認
	悪性神経膠腫	LacZ	腫瘍溶解性HSV1 (g34.5, ICP6, α47欠損)	承認
	AADC欠損症	AADC	AAV2	承認
	血友病A	FⅧ	AAV5	承認
	血友病B	FⅨ	AAV5	承認 承認
	筋層非浸潤性膀胱癌	IFNα-2b	Ad5	承認
	栄養障害型表皮水疱症	COL7A1	HSV1	
	筋ジストロフィー	ミニジストロフィン	AAVrh74	承認

AAVベクターの安全性

AAV：ヒトでの病原性なし、ただ、全身投与で安全性の懸念あり
有害事象予防あるいは発症時の対応を整理する必要がある

- SMA (AAV2/9 vector)
肝機能障害, 汎血球減少症, 血小板減少症、血栓性微小血管障害症 (TMA)
- DMD
補体活性化、血小板減少症、貧血、肝臓・心臓障害
非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)
- Diabetic macular edema (DME)
重度の視力障害 (12名中5名 AAV.7m8 with $5 \times 10^{11}/\text{kg}$)
- 死亡例
3例 X-linked myotubular myopathy (XLMTM)：肝機能障害 (消化管出血/敗血症)
AAV8 of $3 \times 10^{14}/\text{kg}$ (Audentes Therapeutics)
4例 SMA：RSウイルス感染症 + 重症肝機能障害
AAV9 of $1.1 \times 10^{14}/\text{kg}$ (Novartis)
1例 Mucopolysaccharidosis IIIA (MPSIIIA)：不明
AAVrh10 of 5×10^{12} or $1 \times 10^{13}/\text{kg}$ (Lysogene)
- Germ-line transmission

JAPAN PRIZE

「Japan Prize」（日本国際賞）

「国際社会への恩返しの意味で日本にノーベル賞並みの世界的な賞を作ってはどうか」との政府の構想に、松下幸之助氏が寄付をもって応え、1985年に実現した国際賞
全世界の科学技術者を対象とし、独創的で飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、もって人類の平和と繁栄に著しく貢献したと認められる人に与えられる

2015年（第31回） Japan Prize受賞者

「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 アラン・フィッシャー博士（フ
ランス）



多くの困難を乗り越え今日花開いた遺伝子治療の概念を提唱し、初期の遺伝子治療基盤研究を牽引したフリードマン博士と、遺伝子治療の劇的効果を致死性遺伝性疾患で実証し、夢の治療法といわれた遺伝子治療を現実のものとしたフィッシャー博士の果たした役割は極めて大きく、両博士の功績は「医学、薬学」分野への貢献を称える2015年Japan Prizeにふさわしいと考える

なぜゲノム編集による遺伝子治療が必要なのか

1. 機能破壊型：universal CAR-T療法、 β TH/SCD



標的細胞

変異部位

導入効率

発現調節

T cell
HSC

遺伝子
固定

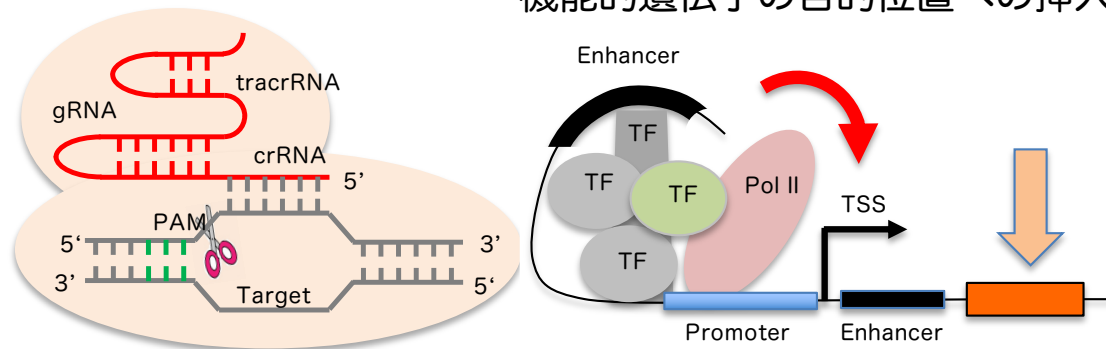
中～高

不要

2. 発現調節型：CD40L欠損症

CRISPR/Cas9

機能的遺伝子の目的位置への挿入



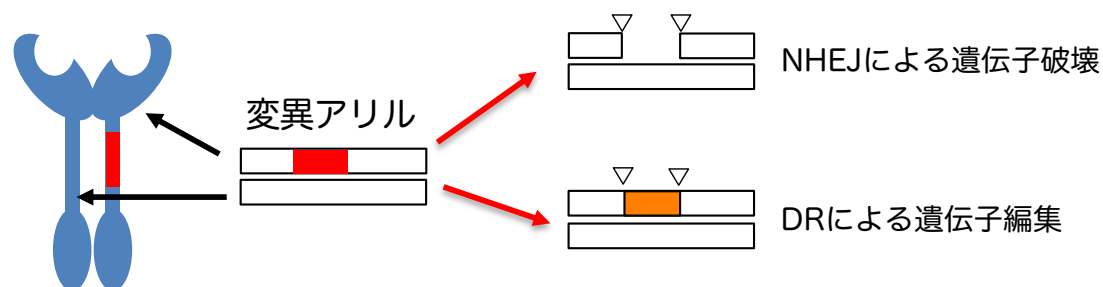
HSC
T cell

部位
固定

低

必要

3. Dominant Negative型：STAT3変異



HSC

部位
固定

高

必要

遺伝子改変細胞のみの選択

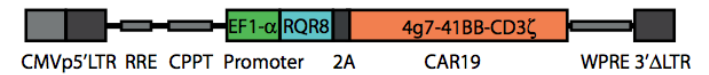
TALENを用いたCAR-T療法の臨床試験

CANCER

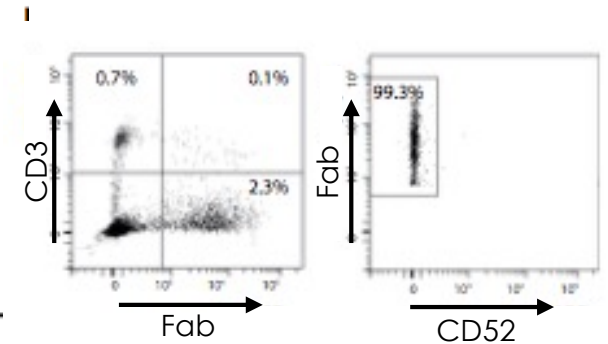
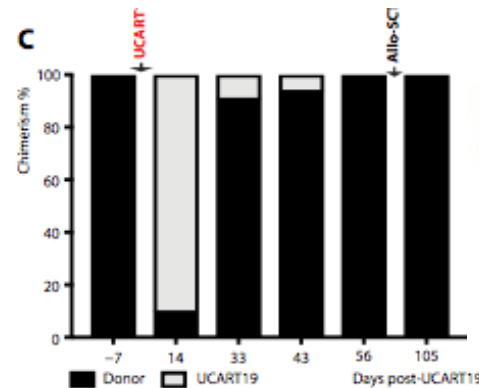
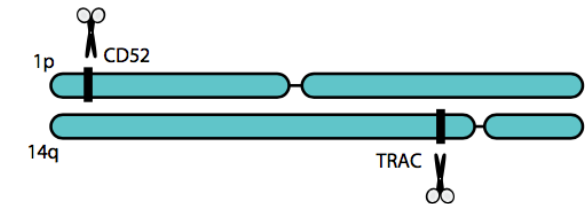
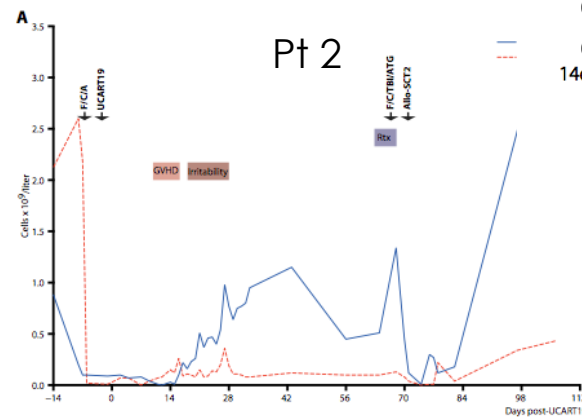
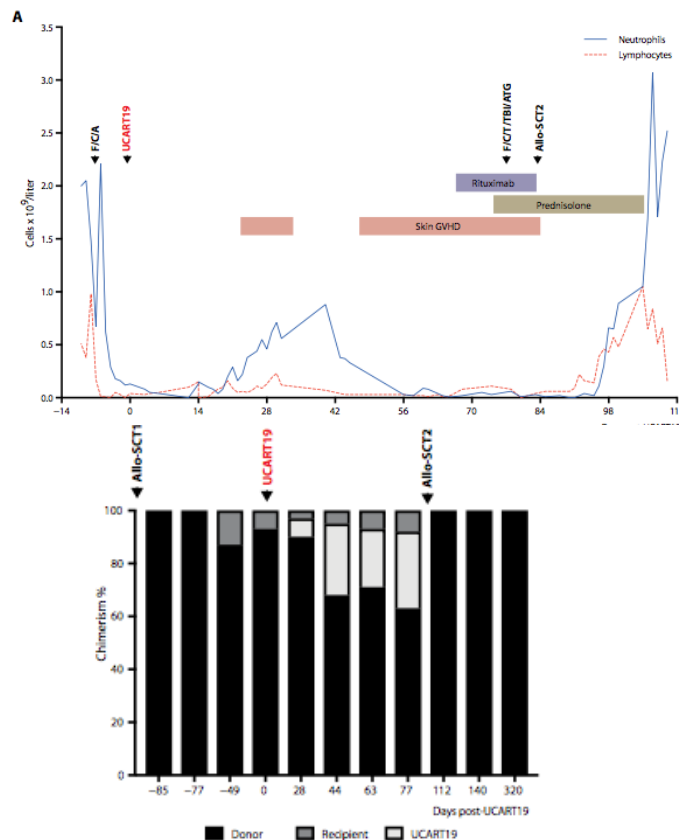
Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells

Waseem Qasim,^{1,2*} Hong Zhan,¹ Sujith Samarasinghe,² Stuart Adams,² Persis Amrolia,^{1,2} Sian Stafford,¹ Katie Butler,¹ Christine Rivat,¹ Gary Wright,² Kathy Somana,² Sara Ghorashian,¹ Danielle Pinner,² Gul Ahsan,² Kimberly Gilmour,² Giovanna Lucchini,² Sarah Inglott,² William Mifsud,² Robert Chiesa,² Karl S. Peggs,³ Lucas Chan,⁴ Farzin Farzaneh,⁴ Adrian J. Thrasher,¹ Ajay Vora,⁵ Martin Pule,³ Paul Veys¹

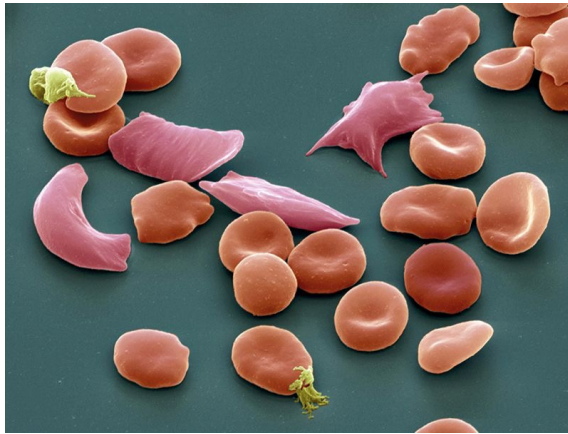
- TALENにてTCRαとCD52を破壊
- 2名のB-ALLの乳児（11ヶ月、16ヶ月）
- 寛解後に造血幹細胞移植
- 有害事象は特になし
- 汎用性の高いCAR-T療法



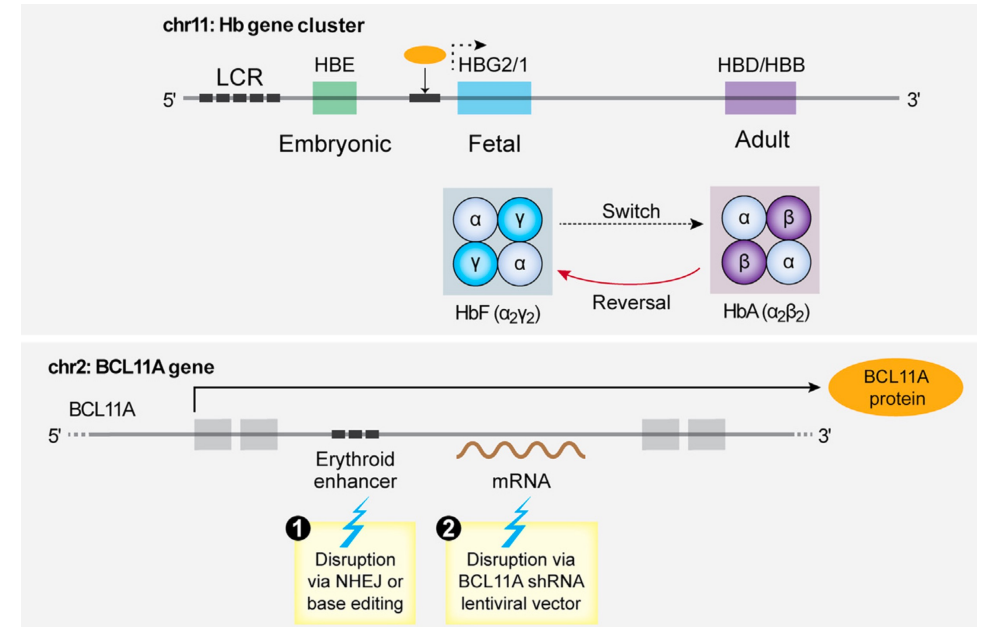
(SCI TM 9: 1-8, 2017)



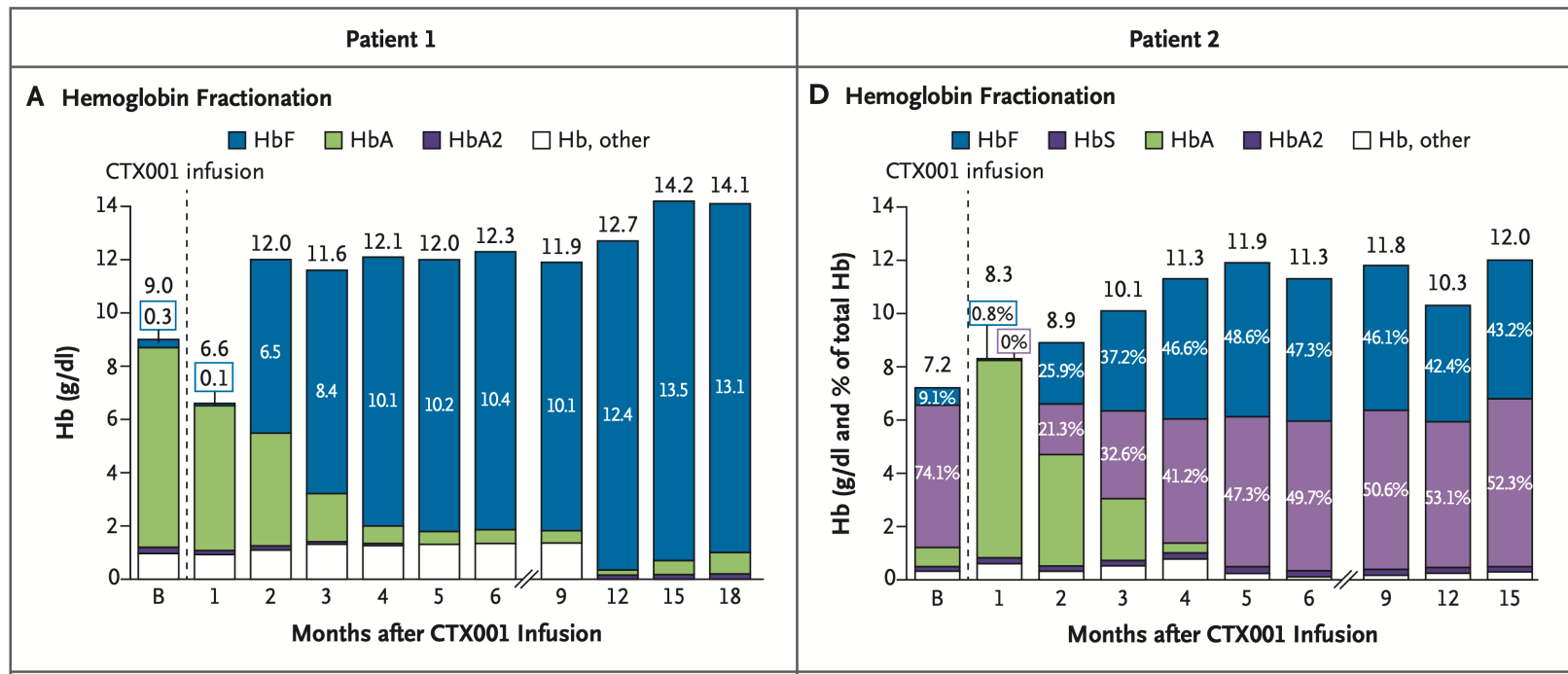
CRISPR/Casを用いたSCDの臨床試験



SCD Pts Hb遺伝子をCRISPR/Casで破壊し、
胎児型ヘモグロビン (HbF)を誘導

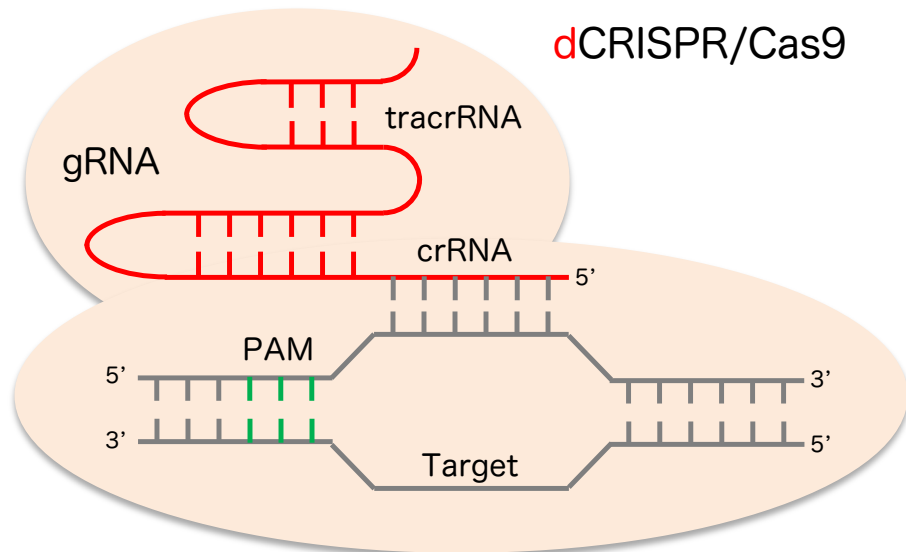
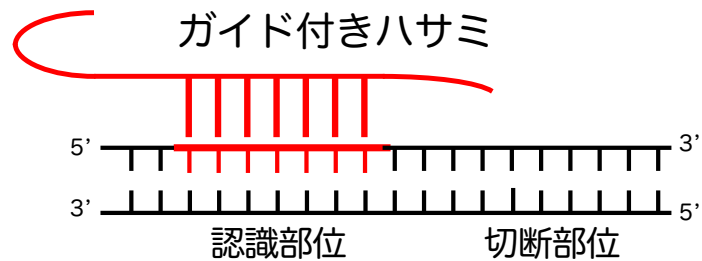
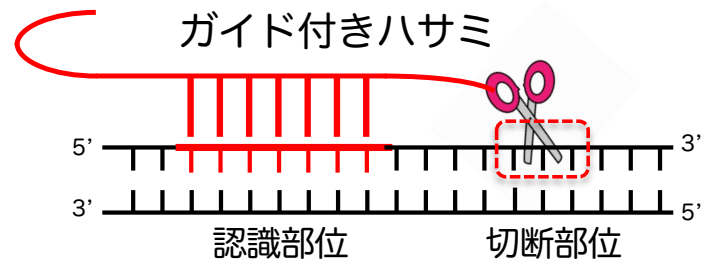


Trends in Genetics, 38: 1286, 2022.

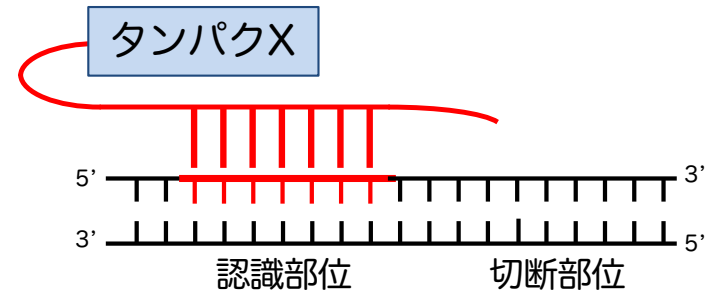


NEJM, 384: 252, 2021.

塩基標的の新薬開発



特異的配列を標的とした新規薬剤



X: 転写因子, メチル化酵素, 脱メチル化酵素
ADA/CDA, ヒストン修飾酵素 等



Base editingによる遺伝子改変

A → I (脱アミノ化) → G (誤認) : A/G
C → U (脱アミノ化) → T (誤認) : C/T

特定の遺伝子発現のon/off可能

抗がん剤、生活習慣病、依存症
皮膚科（アトピー、膿疱性乾癬等）



分子標的薬から塩基標的薬への
パラダイムシフト

遺伝子細胞治療推進センター



国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

遺伝子細胞治療推進センター

Gene & Cell Therapy Promotion Center



病気で苦しむ子どもたちに **新しい治療法** を届ける

- 遺伝子細胞治療（臨床研究・治験・市販後調査等）の実施
- 遺伝子細胞治療に関する企業・CROへのコンサルテーション
- 非臨床試験法（新規ベクター構築、モデル動物開発）の支援
- 市販後有効性・安全性評価法の開発



ご清聴、ありがとうございます
ご意見・ご質問は onodera-m@ncchd.go.jp

なお、当センターの維持に関しアンジュス株式会社様より御寄付を頂いております