

インタビュアー：MPN-JAPAN 代表 瀧 香織

専門家の先生：東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門 谷 憲三朗 先生

MPN (PV、ET、PMF) の遺伝子治療の開発の現状と今後の展望について

① ALA 先端医療学社会連携研究部門の ALA について教えてください。

ALA はアミノレブリン酸 (aminolevulinic acid) の省略です。アミノレブリン酸というのは、血液中のヘモグロビン (血が赤いのはヘモグロビンの色です) や薬物を代謝する酵素であるシトクロム P450 を構成するヘムとなる分子です。

② 谷先生が研究している内容について教えてください。

私は 2002 年まで東京大学医科学研究所の血液腫瘍内科・分子療法研究部で准教授として勤務させていただきました。私の上司は浅野茂隆先生で、当時東京大学医科学研究所附属病院長や日本血液学会理事長をなさっていらっしゃいました。浅野先生のご指導の下、造血幹細胞移植医療や遺伝子治療の基礎および臨床研究を行わせていただきました。2002 年に九州大学からお声をかけて頂き、最初は大分県別府市にある九州大学生体防御医学研究所附属病院・体質代謝内科教授・診療科教授として赴任しました。当初は消化器・血液・神経疾患患者さんの診療を 2 年間弱行わせて頂いたのち、福岡県福岡市東区にあります九州大学病院に移動し、先端分子細胞治療科に改組された診療科長として、新規分子や細胞を用いた免疫療法を悪性腫瘍の患者さんに対して行うための基礎および臨床研究、臨床試験を行わせていただきました。その中の 1 つとして免疫細胞である樹状細胞ならびにリンパ球を専門の施設内で安全に培養し、他に治療法の無い悪性腫瘍患者さんに接種し、それらが安全で一部の患者さんに対して抗腫瘍効果があることを明らかにさせていただきました (この中のお二人は当時進行癌で苦しんでおられ、他に治療法がなかった患者様ですが、その後 5 年以上お元気で過ごしておられます)。その後、平成 27 年から再び東京大学医科学研究所にお声をかけて頂き、これまでの研究の継続をしてまず、がんに対する新たな治療法としてのウイルス療法の開発を基礎研究レベルで実施させて頂いています。特に麻疹 (はしか) ウイルスや腸管ウイルス (エンテロウイルス)、特にコクサッキーウイルスに注目し、ヒトでの臨床試験実施を目的に、現在研究を進めています。免疫療法に関してはネオ抗原と呼ばれる分子を用いた悪性腫瘍に対する新たな細胞療法臨床試験を計画中です。また新たな研究として ALA を用いたがんや難病の診断法・治療法の開発研究を行っています。

③ JAK2 を標的にした研究はされていますか？

JAK2 研究は、私自身はやっていません。現在、私の敬愛する順天堂大学医学部・小松則夫教授ならびに私の前職 (九州大学病院) 時代の同僚でした宮崎大学医学部・下田和哉教授が日本のリーダーとして基礎および臨床での研究を進めて来られました。

④ **CRISPER** というのを海外の **MPN** のカンファレンスで聞くようになりましたが、**CRISPER** というのはどうい技術でどういう治療ですか？

近年、ゲノム編集と呼ばれる遺伝子治療技術が開発されてきています。これはゲノムの中の特異的な配列をヌクレアーゼと呼ばれる分子を利用して、思い通りに改変する技術です。このヌクレアーゼとしての1つが **CRISPR/Cas9** (クリスパー・キャスナイン) と呼ばれる分子で、ガイドRNAと **Cas9** という2つの別々の分子で構成されています。骨髄増殖性腫瘍 (**MPN**) の原因遺伝子である **JAK2V617F** や、慢性骨髄性白血病原因遺伝子の **BCR-ABL** 遺伝子のように、正常であるべきヒトゲノム遺伝子に傷が入って異常遺伝子ができると、がんになるわけです。従来はこのような異常遺伝子への直接的な遺伝子治療は不可能だったのですが、十数年前から異常となっている遺伝子を潰したり、直したりすることが可能になってきました。テレビなどでも「デザイナーベビー」のドラマが話題になったりしましたが、同様な技術を用いてがんの治療も可能になるかもしれません。例えば **MPN** の原因となる異常遺伝子 **JAK2V617F** の場合、**JAK2** 遺伝子の617番目のアミノ酸変異を起こす遺伝子部分を狙ってそこをパッチンと切り取ることができます。切り取った後は、その遺伝子を壊してしまうか、正しい遺伝子に置き換えることが技術的に可能となっています。まだ骨髄細胞におけるゲノム編集効率は低く、治療法にはなっていませんが、現在世界中の医学研究者が凌ぎを削って研究中ですので、近いうちに臨床への応用が十分に可能になってくるものと期待されています。

この技術が発展すると将来的にどのように応用されるかといいますと、患者さん自身の骨髄細胞を体外に取り出して、試験管内で異常 **JAK2** 遺伝子部分を潰したり、修復した後に患者さんにお戻しするという、完治を目指した自己骨髄細胞移植療法へとつながるものと期待されます。

【骨髄移植について】

⑤ **骨髄移植**について教えてください

東京大学医科学研究所病院（医科研病院）では、1982年から白血病、リンパ腫に対する骨髄移植療法が開始されました。私は1980年から医科研病院で診療を行ってききましたので当時が懐かしく思い出されます。その当時、関東・東日本では医科研病院は唯一の骨髄移植センターでした。それをリードされたのが、浅野茂隆先生でした。同種骨髄移植の場合、最初は兄弟ドナーが主でしたので、ドナーがおられず亡くなった方も多かったのですが、骨髄バンクが設立され、多くの患者さんへの骨髄移植が可能となりました。そこに到るまでには、ある患者さんのお父様が、自分の知っている会社の従業員3000人にお願ひし、私費を投じて **HLA** 型（移植抗原分子）を検査されました。その関係者のおひとりが著名人の **XXX** 氏で、骨髄移植ドナーバンク事業推進への強力な推進役をはたしてくださいました。しかし至急骨髄が必要になった場合に骨髄バンクでは対応できないことを含め、ドナーの方への負担が少なく、患者さんが常時利用可能である臍帯血バンクがその後設立されました。当時は小児患者にだけ限られていた臍帯血移植を、医科研病院では成人患者でもできることを証明することができました。その結果、臍帯血移植バンクはさらに充実され、現在日本で行われる幹細胞移植の約半分は臍帯血が使われています。もちろん臍帯血移植にも利点と不利な点がありますが、その点も次第に明らかになってきており、現在の造血細胞移植療法のドナーソースとして極めて重要な役割を現代医療では演じています。

一方、ミニ移植という治療法もありますが、これは移植前処置治療の強度を大幅に減らすことで治療毒性を軽減し、患者骨髄をゆるく空にした状態で移植をする方法です（通常の移植療法ではほぼ患者骨髄を空にして、ドナー細胞が生着しやすい環境を作ります）。従って患者さんにとって負担が少なく、高齢者（60歳代）でも治療可能ですが、治療効果については人によって異なるのが現状です。

⑥ ミニ移植ですと何歳くらいまで可能ですか？

一般的に 60 歳代までは可能とされています。

⑦ 骨髄移植はかなり体に負担がかかると思いますが、骨髄移植のメリット・デメリットとしては何がありますか？

メリットは、骨髄移植の場合は、長期に治療効果が得られる機会、つまり治癒する可能性が高いことです。実際、私たちの病院では、もう 30 年間以上治癒しておられる患者様が複数いらっしゃいます。その理由は以下のように考えられています。急性白血病患者さんが外来に来られて、末梢血標本中に白血病細胞を認めた場合、10 の 12 乗個の細胞が身体にあり、そこで化学療法を行うことで次第に減少して、10 の 8 乗個くらいになった時に末梢血及び骨髄標本中にも白血病細胞が見当たらない完全寛解と呼ばれる状態になります。その完全寛解の状態、前処置として大量の化学療法や放射線療法を行い、さらに白血病細胞数を減らし、骨髄移植が行われます。その状態でも患者さんの体内には、10 の 5 乗個の白血病細胞が残っていると考えられています。移植前処置によって患者さんの末梢血中には白血球や血小板がほぼゼロになり、貧血も進み、感染症や出血を起こす危険性が極めて高くなりそのままでは生命が脅かされます。骨髄移植ではドナーさんの骨髄細胞を輸注することで、患者さんの骨髄はドナーさんの骨髄細胞に入れ替わり、そこから生まれる白血球、血小板、赤血球により患者さんの生命は救われることとなります。それに加えて、なぜその段階で患者さんの体内に残っているとされる 10 の 5 乗個の白血病細胞が暴れ出して再発に至らないかと言いますと、ドナーさんの白血球、特に免疫を担当する、リンパ球や NK 細胞が患者さんの白血病細胞を長期に抑え込んでいるからであろうと考えられています。

⑧ 骨髄線維症の場合、骨髄が線維化していると隙間がないから移植がうまくいきにくいということですか？

必ずしもそうとは言えないようです。中間から高リスク群の原発性骨髄線維症に対する同種造血幹細胞移植の成績は、全生存率が 30～63%と報告されています。生着不全は 10%以下で、生着に伴い半数以上の患者さんで骨髄の線維化が消失すると報告されています。

⑨ 骨髄線維症の方はハイリスクになる前の中間リスク、もっと前の低リスクの段階で骨髄移植を考慮した方がいいのでしょうか？

高リスクで移植が困難な場合には ruxolitinib (ルキソリチニブ：ジャカビ) の投与が薦められています。造血幹細胞移植は副作用が発生しやすい治療法でもありますので、低リスク患者さんの場合、骨髄線維症にともなう症状がなければ経過観察が、症状があれば薬物療法が薦められています。

⑩ 年齢というよりも、線維化のレベルで移植を選択するかどうかを考えた方が、あるいは、年齢が若いからというよりも、線維化レベルで考えた方がいいですか？

そうではないようです。一般に原発性骨髄線維症の予後不良因子として、Hb10g/dL 未満の貧血、発熱・体重減少などの持続する臨床症状、白血球数、末梢血に出現する芽球の割合、性別 (男性)、年齢などが挙げられています。これらの因子をもとに予後予測分類というものが作られており、その分類で中間～高リスク群に該当し、適切なドナーを有する若年者では、移植関連死亡、長期予後などを考慮して移植適応を検討する方針が取られています。

⑪ 骨髄線維症で、末梢血幹細胞移植と、骨髄移植以外で、リスクが少なく完治している例はありますか？

ミニ移植によって 5 年生存率が 67%であったとの期待が持てる結果も出ているようです。

【遺伝子治療について】

- ⑫ PV の場合、JAK2 のアレルバーデン値が高い患者の続発性骨髄線維症に移行する確率が高いといわれていますが、アレルバーデン値が高い患者に遺伝子治療は勧められますか？

確かに JAK2 のアレルバーデン値が 50% を超えますと 50% 以下の患者さんに比べて真性赤血球増加症や本態性血小板血症から骨髄線維症に移行するリスクは 10 倍になるとの報告がなされていますね。しかし現在、アレルバーデンによってエビデンスに基づいた治療法選択はなされていません。先に述べたゲノム編集技術による遺伝子治療はまだ臨床的には確立していないので、現実的には造血幹細胞移植をどの段階で選択すべきかが今後の課題だと思います。

- ⑬ 以前アメリカのカンファレンスに参加したときに、MPN に CRISPER の技術を使うためには、体内の造血幹細胞をすべて集めて編集しなければならないようにコメントされていたのですが、体内から造血幹細胞をすべて集めてくるような技術はすでに確立しているのですか？ どうやって取ってくるのですか？

可能性としては、「患者さんの骨髄細胞を通常の方法で採取し、体外で遺伝子編集（つまり、CRISPR/Cas9 法等で JAK2V617F 変異を正常化させる）を行い、その間に患者さんに化学療法を行い、その体内に残存する JAK2V617F 変異を有する造血幹・前駆細胞を除去後に、遺伝子編集済みの自家骨髄細胞を移植する」ということだと思います。

Q. そうすると骨髄移植と似た処置が行われるということですね

そうですね。患者さんの造血幹細胞を採取して、体外で遺伝子編集をして、患者さんに自家移植する治療になると思います。実際に、重症の造血疾患であるサラセミアや鎌状赤血球症などの患者さんを対象に、同様の方法を用いた臨床試験が海外で進行中です。

Q. 前処置を避けるためには、理論的には全部取ってこなければならないのですか？

前処置を避けるためには、理想的にはそうですね。でも、それは現実的には不可能ですね。

Q. 将来的に見て、そういう技術は開発されそうですか？

将来的には、たとえば、ゲノム編集ができるベクターが開発されれば、注射によって骨髄細胞がゲノム編集されて治ってしまうということも可能になるかもしれません。

- ⑭ 海外の MPN のニュースの中で、新抗原ワクチン (neoantigen vaccine)、免疫療法 (immunotherapy) という言葉が出てくるのですが、これらはどういうものですか？

ネオアンチゲン（新抗原）というのは、例えば、A さんが胃がんになった場合と、B さんが胃がんになった場合では、同じ胃がん細胞の遺伝子検査を行っても、異なる遺伝子変異が見つかり、癌にも個性があることがわかってきました。そしてこの体細胞変異部分はもともとの患者さんの免疫システムによっては非自己として認識される可能性の高い抗原分子、すなわち新抗原、になる可能性が高いことがわかってきました。現在、このネオアンチゲンを対象に、新たな免疫療法が可能ではないかと世界中のがん研究者が注目しています。例えば、進行して白血病になられた方がいらっしゃった場合に、その治療法の一つとして、ネオアンチゲンを対象とした、免疫療法が今後発展するかもしれませんね。

Q. そうすると MPN も今後ありうるかもしれないということですか？

たとえば、MPN で急性白血病に転化された方ではありうると思います。なお、完全に白血病化した場合に、このような方法が可能となるかもしれませんが、いわゆる前がん状態でどれくらい予防的な効果を発揮できるかについては、まだまだ今後の課題ですね。

⑮ 遺伝子治療の安全性はどうですか？

遺伝子治療は最初の臨床試験が始まってからすでに 30 年近くになります。悪性腫瘍や先天性疾患を対象に多くの臨床試験が実施されてきました。その経過中に遺伝子導入用ウイルスベクター（ベクターとは遺伝子の運び屋と考えてください）が原因となり、副作用としての白血病発症や、多臓器不全発症などの問題が明らかとなりました。その後遺伝子導入用ウイルスベクターの安全性は飛躍的に向上しました。現在欧米では遺伝子治療薬剤が承認され、重症免疫不全症や白血病に対する治療が可能となってきています（表）。現在基礎および臨床レベルで検討中のゲノム編集技術はまだその安全性は確立されておらず、狙った部分の遺伝子編集に加えて、他の似通った遺伝子配列部分に障害を及ぼすのでは無いかと懸念されています。今後の臨床研究によってこれらが明らかになってくるとと思います。

⑯ 現在遺伝子治療で、製薬会社と協力されていますか？

私たちは、造血幹細胞に対する遺伝子治療ではなくて、がんに対する遺伝子治療に関しては製薬会社と協力して研究を進めさせて頂いています。いわゆる、腫瘍溶解ウイルス療法と呼ばれる、ウイルスを用いた抗がん治療法の臨床開発を行っています。

⑰ それは、治験をされたりはしていますか？

現在非臨床試験を実施予定で、大型動物での安全性が確認されたら、その次が治験段階となります。

⑱ 遺伝子治療の実用化への道のりを教えてください。

先にも述べましたように一部の遺伝子治療は、欧米で承認され、患者さんの治療が進められています。しかし日本ではまだ、承認された遺伝子治療薬はありません。しかしおそらく近いうちに made in japan の遺伝子治療薬もできてくるものと期待しています。

⑲ 遺伝子治療を骨髄移植と比較したリスクについて教えてください。

CRISPER cas9 が、安全にできるようになった場合には、自家移植で済みますので、同種移植よりは、患者さんへの負担が少ないことが期待できます。

⑳ CRISPER cas9 の技術が臨床に応用されるのは、まだまだですか？10 年とか？

10 年以内には臨床での使用ができることを強く期待しています。

公的に承認された遺伝子治療

国	発売年	製品名	販売	対象疾患	遺伝子
中国	2002	Gendicine	SiBiono	頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)	p53
フィリピン	2006	Rexin-G	EpeiusBiotechnology	化学療法耐性膀胱がん、乳がん、肉腫	Cyclin G1
中国	2006	Oncorine (H101)	SunwayBiotech	鼻咽頭がん	遺伝子改変アデノウイルス
ロシア	2011	NeovasculgenHSC		末梢動脈疾患	VEGF
欧州	2012	Glybera	Uniqure	高脂血症	リポ蛋白質リパーゼ遺伝子
米国	2015	IMLYGIC	BioVex	悪性黒色腫	GM-CSF発現遺伝子改変単純ヘルペスウイルス
英国	2016	Strimvelis	GSK	ADA欠損免疫不全症	ADA
イタリア	2016	Zalmoxis	MolMed S.p.A	高リスク造血器悪性腫瘍	HSV-tk Mut2 ΔLNGFR
米国	2017	Kymriah	Novartis	不応性B細胞ALL	CD19CAR
米国	2017	Yescarta	Gilad	性大細胞型B細胞リンパ腫	CD19CAR
米国	2017	Luxturna	Spark Therapeutics	先天性黒内障	RPE65

(参考文献 2 より引用)

(ありがとうございました。)

(参考文献)

- 1) 小松則夫、真正赤血球増加症、p 225 - 227、下田和哉、原発性骨髄線維症、p 230 - 232、壇和夫、本態性血小板血症、p 235 - 237、血液専門医テキスト (改訂第2版) 2015年発行 (南江堂)
- 2) 谷 憲三朗、遺伝子治療の歴史と遺伝子治療の国内外の現状、「遺伝子治療の新局面」医学のあゆみ、265 : 327 - 336、2018。(医歯薬出版株式会社)