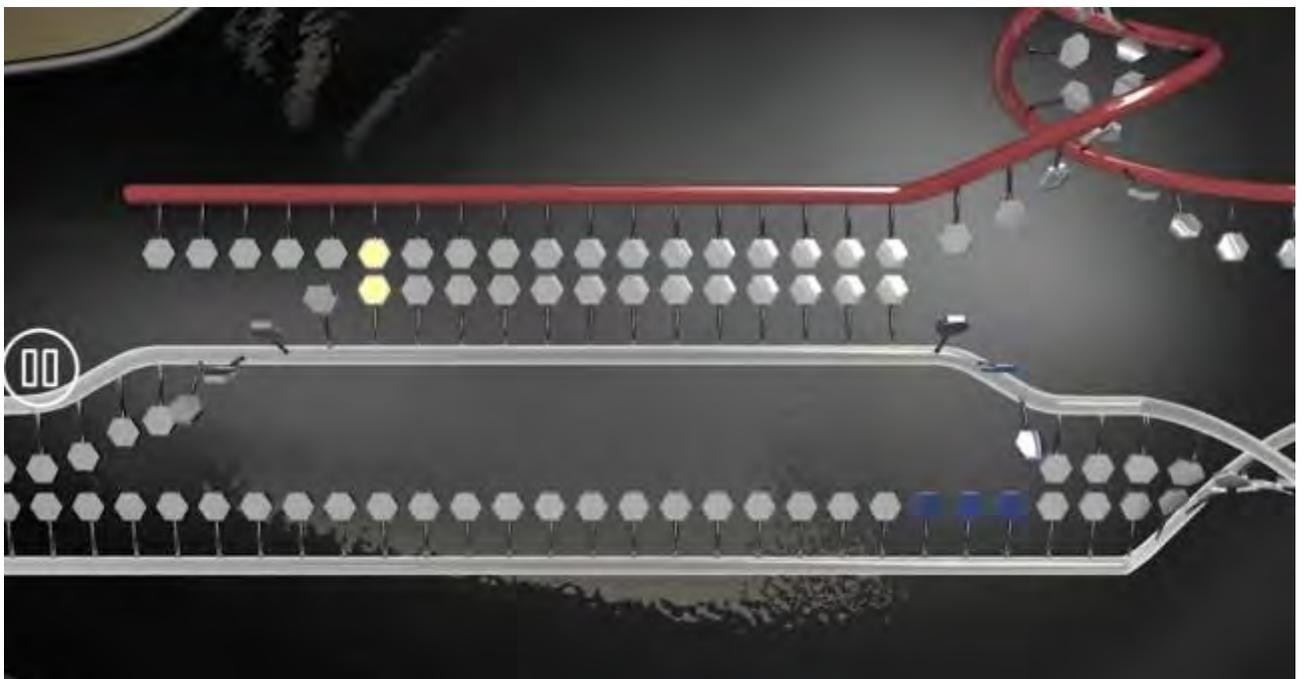
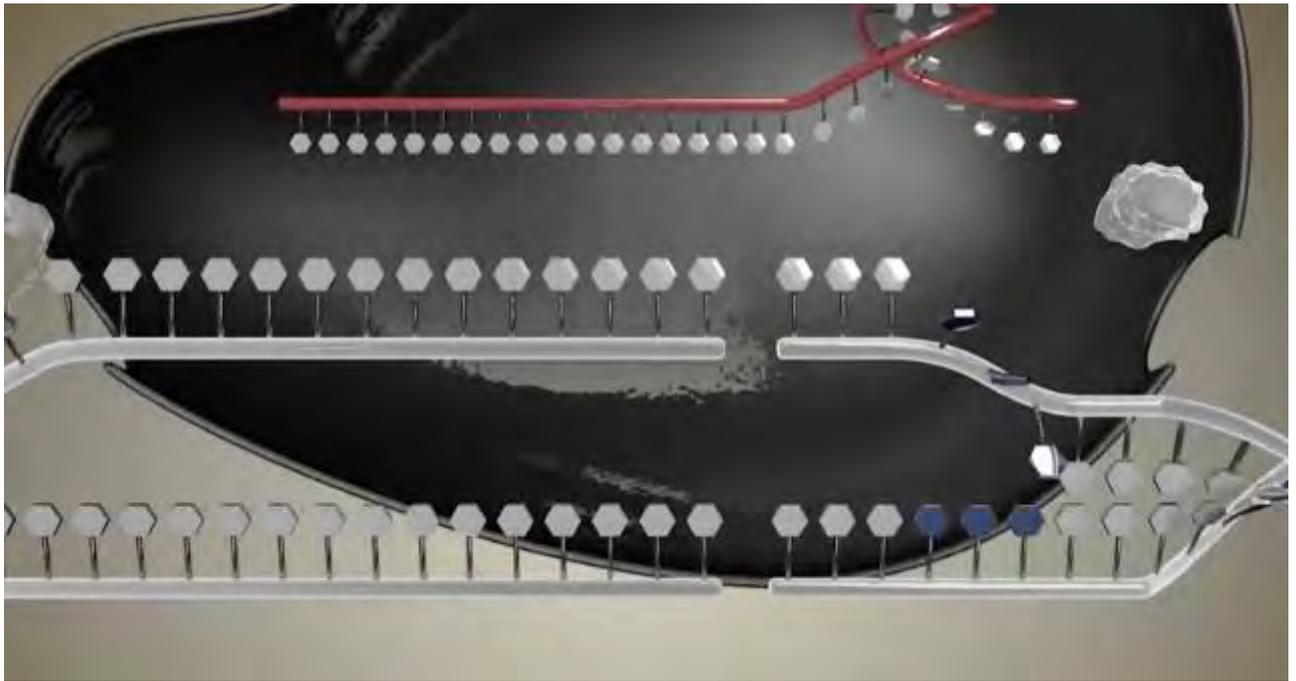


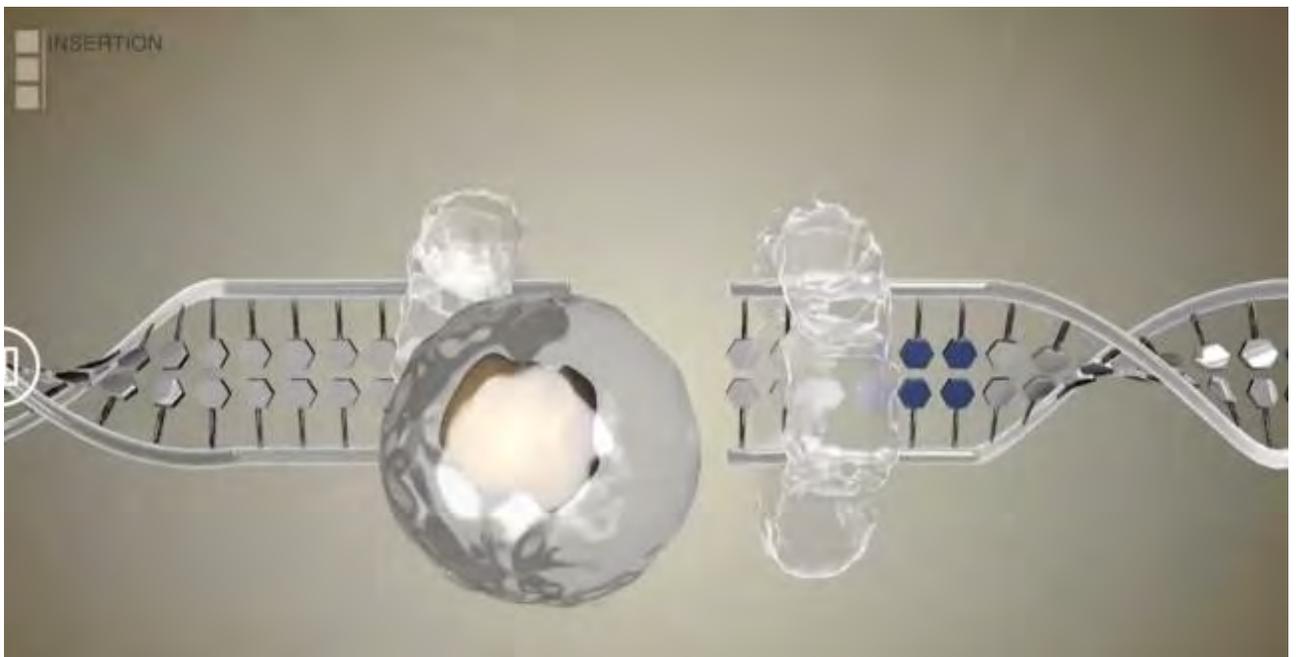
Cas9 が DNA を切断するためには、標的領域の下流に protospacer adjacent motif (PAM) 配列が必要となる (図の青い塩基対)。一般的に使用されている化膿性レンサ球菌由来の Cas9 (SpCas9) の PAM 配列は 5' -NGG- 3' (N は任意の塩基) だが、黄色ブドウ球菌由来の Cas9 (SaCas9) は 5' -NNGRRT- 3' (R は A または G) と、由来する生物種によって PAM 配列は異なる。

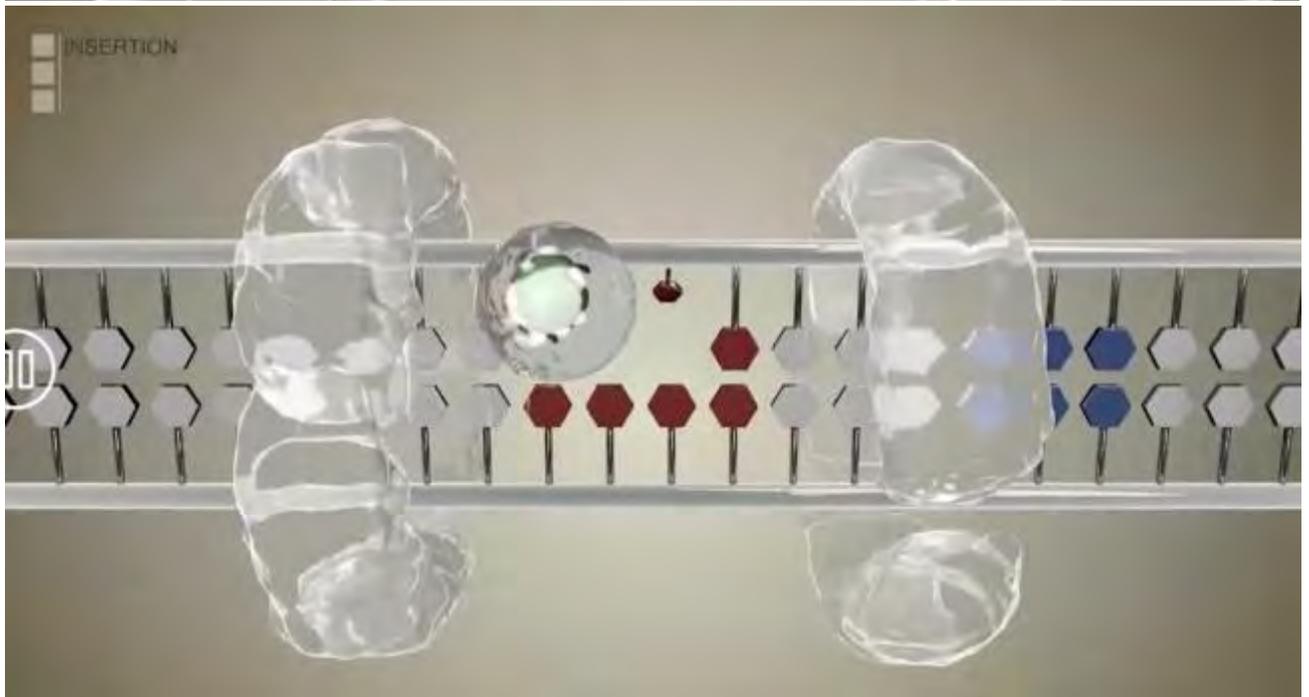
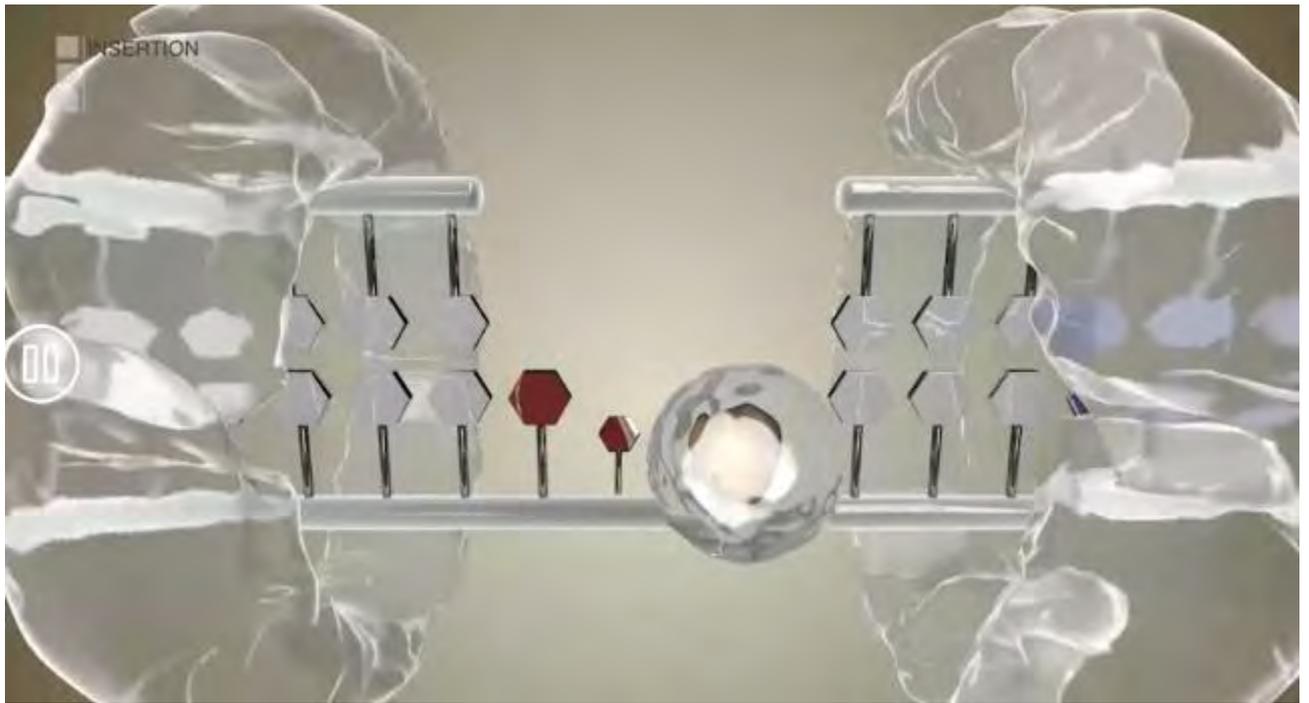


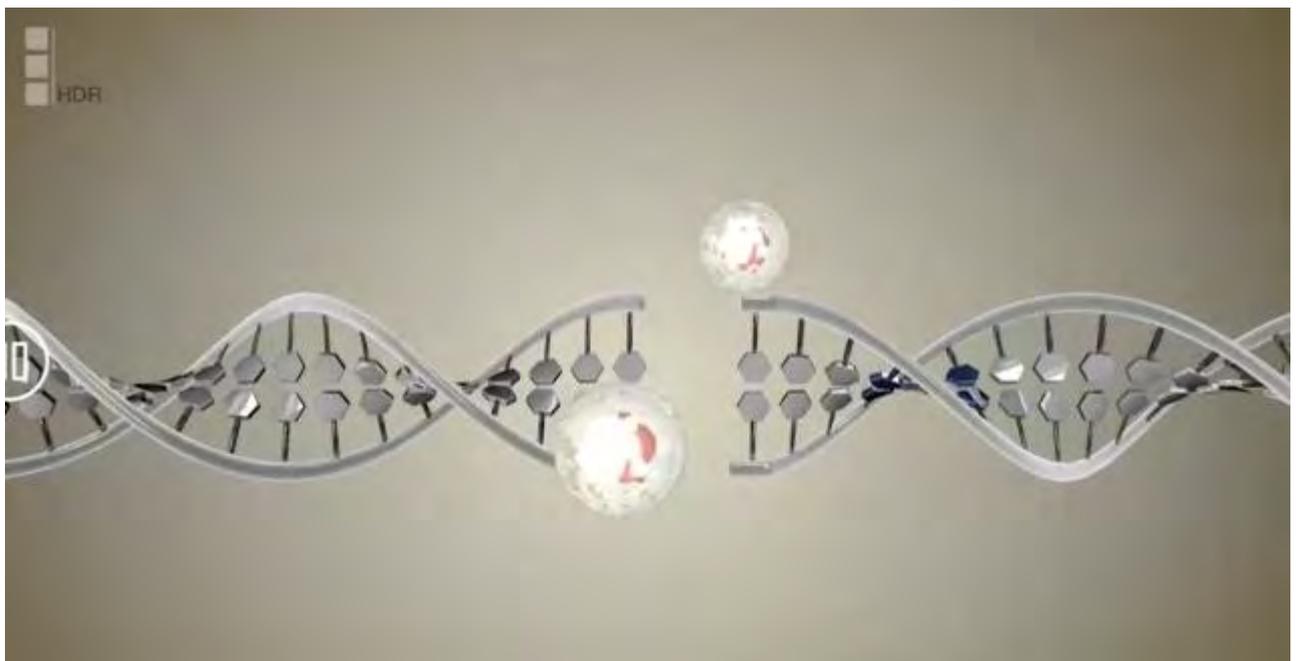
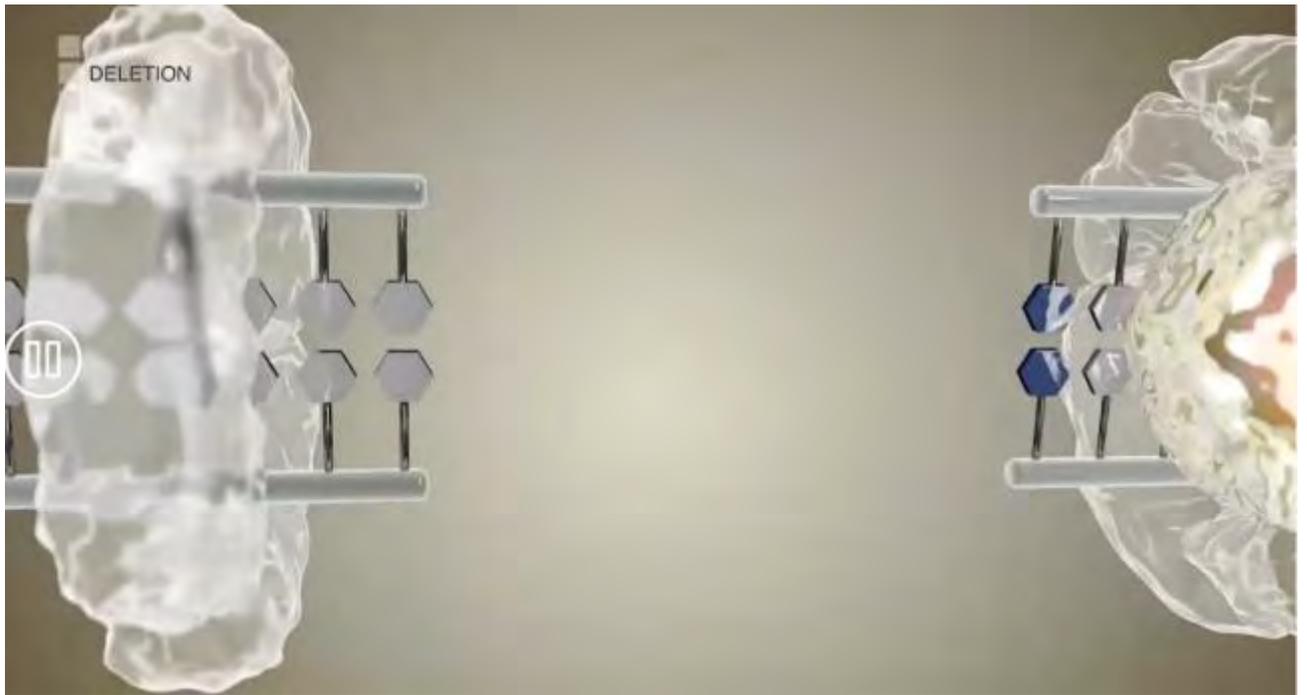
gRNA のもう 1 つの構成要素である tracrRNA は、80 塩基からなる配列である。Cas9 を crRNA と結合させるための足場として機能する。Cas9 はガイド RNA とマッチする DNA 部分のらせん構造を図のように開く。



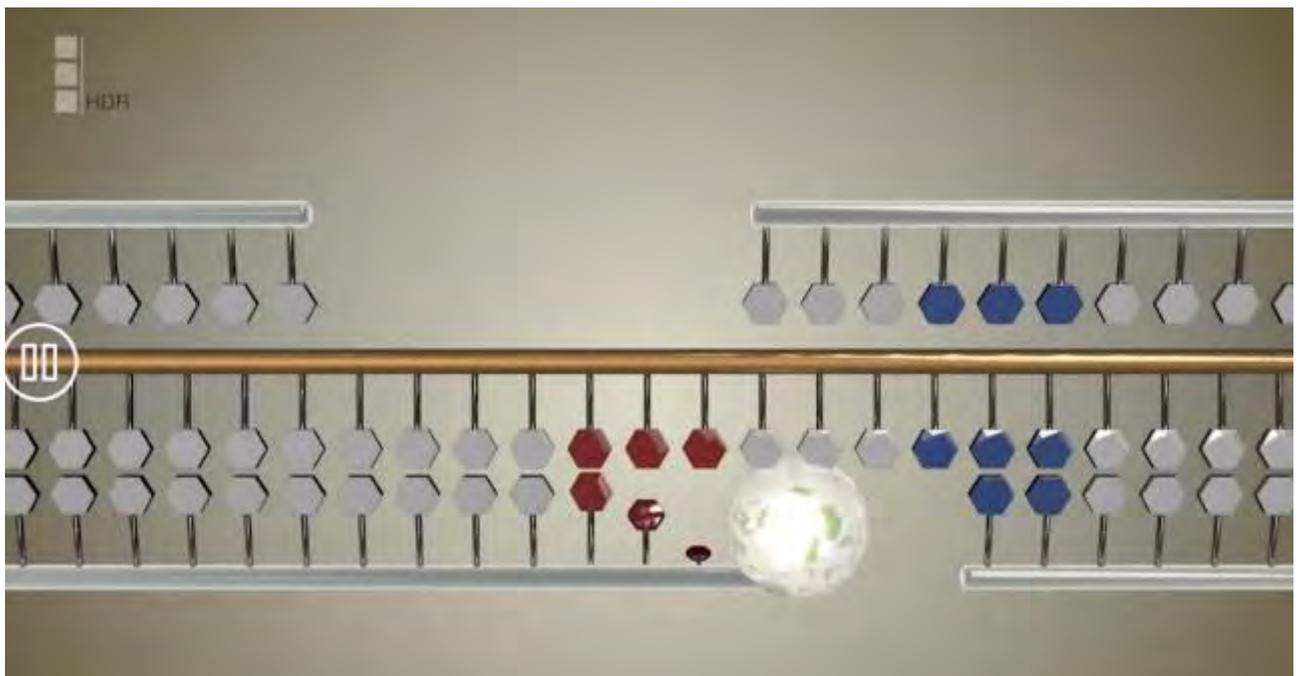
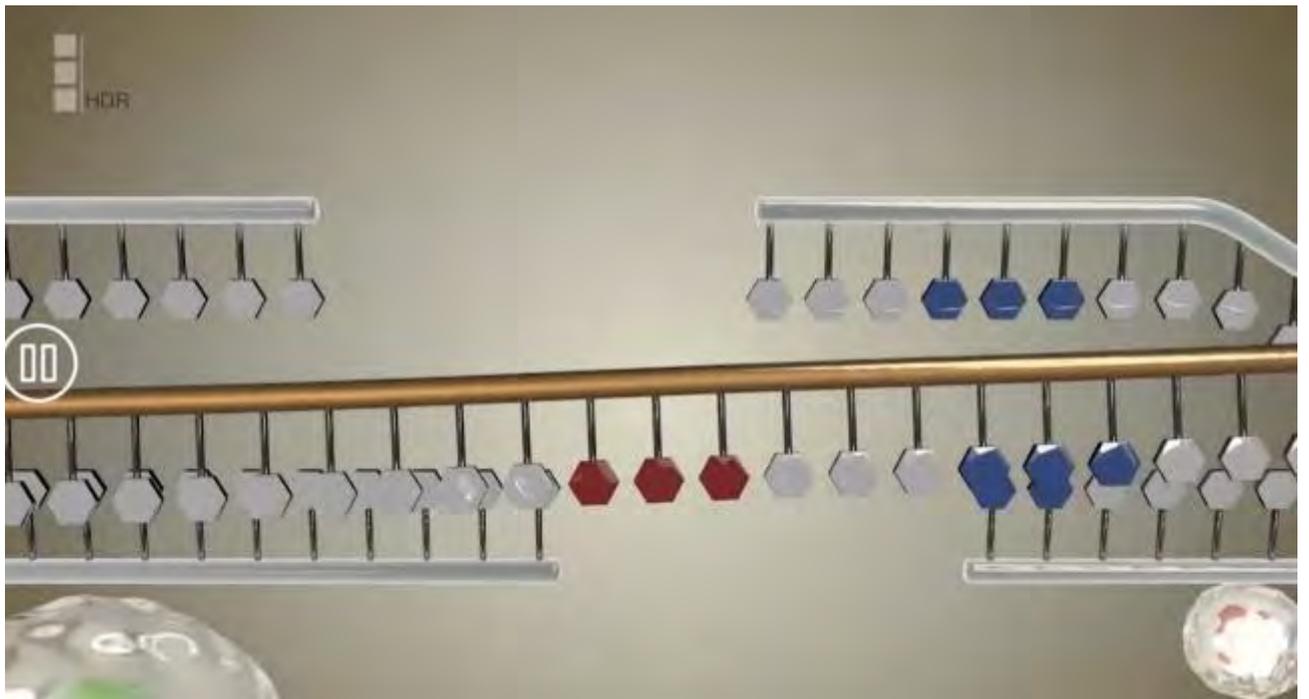
Cas9には2種類のヌクレアーゼドメインがあり、それぞれ HNH ヌクレアーゼドメインと RuvC ヌクレアーゼドメインと呼ばれる。HNH ヌクレアーゼドメインは crRNA に相補的な DNA 鎖を切断する。一方、RuvC ヌクレアーゼドメインは非相補的な DNA 鎖を切断する。HNH ヌクレアーゼドメインと RuvC ヌクレアーゼドメインが協調することで、PAM 配列の上流3塩基目と4塩基目の間で DNA の二本鎖切断 (Double Strand Break、DSB) が生じる。

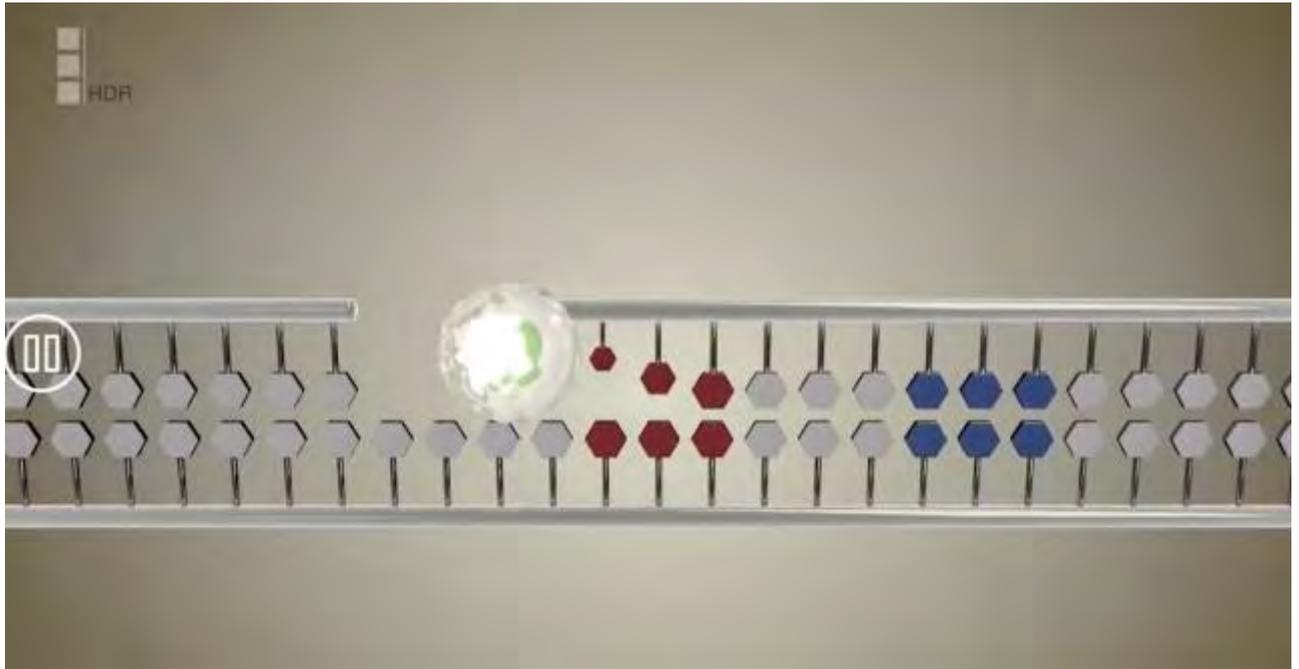






DSBが生じると、細胞自身がもつDNA修復機構がDSBを修復しようとする。そのメカニズムには、非相同末端結合 (Non-Homologous End Joining、NHEJ) と、相同組換え (Homology-directed Repair、HDR または Homologous Recombination、HR) の2種類がある。NHEJは、DSB修復メカニズムとして主要なものである。切断されたDNAの末端が再結合する際、一定の確率で数塩基の挿入または欠失 (insertion/deletion、indel) によるエラーが生じる。3の倍数以外のindelはフレームシフトや早期終始コドンによって機能欠損変異を引き起こすため、これを利用して標的遺伝子をノックアウトできる。





一方、gRNA と Cas9 を細胞に導入する際、挿入したいドナーテンプレートも導入すると、切断配列の中に DNA を挿入できる。HR による DSB 修復が起こるときに、ある頻度でドナーテンプレートを参照して修復が行われるため、その結果、標的遺伝子に新しい配列が組み込まれる（ノックイン）。あるいは、まったく新しい遺伝子を導入することもできる。

CRISPR/Cas9 を患者治療に使う方法として脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle : LNP）に封入して点滴により静脈投与する場合（in vivo）と、体外に細胞を取り出しゲノム編集を行った上で投与する場合（ex vivo）がある。In vivo の例として後で示すトランスサイレチンアミロイドーシスや血友病 B などの遺伝性疾患があり、ex vivo の例として急性骨髄性白血病などの「がん」がある。

### 3. Xenotransplantation（異種移植）：河合達郎教授<sup>216</sup>インタビュー

アメリカでは 2020 年約 4 万人が移植を受けたが、10 万人が移植を受けられずにいる。この人たちの多くは移植を待っている間に死亡する。そこで注目を集めているのが動物の臓器を移植する Xenotransplantation（異種移植）である。特にブタは臓器のサイズや解剖学的位置、畜産業で大量に飼育されているといった観点からヒトへの異種移植として適している。ヒトのドナーは交通事故など突然現れることも多いため、感染症や遺伝的欠失など事前に調べるのが難しいこ

<sup>216</sup> マサチューセッツ総合病院移植外科/ハーバード大学医学部外科教授：HLA ミスマッチドナーから 5 人に移植を実施し、4 人で免疫抑制剤を終了できたことを N Eng J Med 2008; 358: 353-61 に筆頭著者として報告するなど移植外科のパイオニアの 1 人である。

ともあるが、ブタでは出来る。しかし、ヒトの免疫がブタの臓器を異物とみなせば拒絶される。

2010年代、CRISPER-CAS9の発見により複数の遺伝子を同時に除去（ノックアウト）したり、ゲノムの狙った場所に正確に遺伝子挿入（ノックイン）できるようになった。ブタの細胞上に発現されている抗原 galactose- $\alpha$ -1,3-galactose、通称アルファギャルが超急性拒絶反応、すなわちブタの臓器をヒトに移植した際 48 時間以内に発生する激しい免疫反応の引き金であることが判っている<sup>217</sup>。そこでアルファギャル遺伝子である GGTA 1 をブタ胎児の細胞ゲノムからノックアウトして、ブタの卵のゲノムとこの編集したゲノムを交換し、ブタの子宮に戻した。遺伝子編集を、雄と雌それぞれに 1 回実施し、この雄雌からブタが生まれれば、あとは遺伝子編集を加える必要はない。そのあとはただブタの世代を重ねて増やすだけでよいことになる。一旦異種移植に適したブタを開発できれば、それ以降はブタを繁殖させるだけなので、費用が大してかからない。利益率は極めて高いものになるであろう。

アルファギャルとそれ以外のヒトの免疫を惹起する 2 つの遺伝子、そして成長ホルモン受容体の 4 つのブタ遺伝子をノックアウトし、逆に補体反応、凝固反応、炎症反応を抑える 6 つのヒト遺伝子をノックイン、つまり全部で 10 の遺伝子編集を加えたブタを開発し、心筋症による末期心不全患者に移植した。ブタの心臓移植を受けた患者は 2 カ月生存したが、突然心不全に至り死亡した<sup>218</sup>。ブタのサイトメガロウイルスを術後 20 日に血液中に検知したが、この感染が移植した心臓の機能不全を起こしたのか否かは判っていない。

$\alpha$ Gal をノックアウトしたブタから得た腎臓を脳死患者 2 人に移植したところ少なくとも 5 4 時間は拒絶反応なく腎機能も回復したことが報告された<sup>219</sup>。CRISPR/Cas9 を用いてブタ細胞の  $\alpha$ Gal, Neu5GC, SDa をノックアウトすることにより人の抗体の接着を激減することができる。よってこの 3 つの遺伝子を欠いたブタ (TKO pigs) は異種移植の良いドナーとなり得ることが示された。

そこでマサチューセッツ総合病院外科河合教授らは複数のヒト遺伝子を導入し TKO pig の腎臓をサルに移植したところ、特にヒト補体調節蛋白が高発現の場合、サルは長期に生存する傾向にあった<sup>220</sup>。河合教授は現在 eGenesis と共同で異種移植のための前臨床試験を実施中である。CRISPR-Cas9 遺伝子編集による xenotransplantation (異種移植) が臨床試験で拒絶なくレシピエントの長期生存を達成したならば、大きな変革をもたらすであろう。異種移植の際、凍結を避けフレッシュな臓器を移植すべきことを考えれば、日本国内でも倫理的な議論をしたうえで異種移植用の臓器開発施設を創設すべきだろう。

---

<sup>217</sup> Cooper, D. K., Koren, E. & Oriol, R. Immunol. Rev. 141, 31-58 (1994).

<sup>218</sup> Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 Jul 7; 387(1):35-44.

<sup>219</sup> Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 May 19; 386(20):1889-1898.

<sup>220</sup> Ma D, Hirose T, Lassiter G, Sasaki H, Rosales I, Coe TM, Rickert CG, Matheson R, Colvin RB, Qin W, Kan Y, Layer JV, Paragas VB, Stiede K, Hall KC, Youd ME, Queiroz LM, Westlin WF, Curtis M, Yang L, Markmann JF, Kawai T. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. Am J Transplant. 2022 Jan; 22(1):46-57

異種移植の課題として、以下の3つがある。

課題1. ブタのゲノムに潜むレトロウイルスなどが移植した際ヒトの細胞に感染して余病を引き起こすのではないかと懸念されている。eGenesis は62のこのような遺伝子をゲノム編集でノックアウトしたと報告している<sup>221</sup>。臨床応用例が少ないので本当にボトルネックになるか否かは不明である。

課題2. 移植後臓器はどのくらいの期間機能し得るか？ ブタの臓器をサルに移植して、免疫抑制剤を併用しつつ様子をみたところ6~7割のサルは1年以上生存している<sup>222</sup>。

課題3. 本技術はヒトの生殖細胞に遺伝子操作を加えるものではないものの、そのリスクとベネフィットを国民に十分に説明した上で倫理的コンセンサスを醸成する必要がある。

アメリカでは、2021年から2022年にかけてCRISPR/CAS9によるブタの臓器をヒトに移植する異種移植が脳死患者ないし末期心不全患者に実施され成功した。サルが3年以上生存するようであれば、ドナーのいない臓器待ち患者に対して臨床試験が実施されるであろう。日本では透析医療に取って代わるかもしれない。移FDAは腎臓や心臓、肝臓の臓器を移植する以外に、火傷に対する皮膚移植、インスリン分泌不全のある糖尿病患者に対して膵島ベータ細胞の移植も検討している<sup>223</sup>。爆破テロ等があれば爆傷後の熱傷で命を落とすケースが多発する。このような場合に皮膚の異種移植を実施すれば、多くの命を助けられるかもしれない。逆に、臨床試験により明らかにヒトの救命確率が上がることがエビデンスとして示されれば、2兆4千億円でコロナワクチンを行ったと同様に、日本国民の命と健康を守るためにこのCRISPR/Cas9を使った異種移植を海外に依存することになる。

#### 4. トランスサイレチンアミロイドーシスに対するCRISPR/Cas9 遺伝子編集治療<sup>224</sup>

米国マサチューセッツ州ケンブリッジにあるIntellia TherapeuticsはCRISPR/Cas9をベースにした治療薬を開発するバイオテクノロジー企業である。CRISPR/Cas9の働きを発見し2020年にノーベル化学賞を受賞したJennifer Doudna教授も創設者の1人である。

トランスサイレチンアミロイドーシスはトランスサイレチン(TTR)が誤って折り畳まれ臓器、特に神経や心臓に蓄積する進行性、致死性の疾患である。これに対してTTR特異的単鎖RNAとCas9 mRNAを脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle: LNP)に封入し点滴で1回投与した。

<sup>221</sup> Church G. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science*. 2015 Nov 27; 350(6264):1101-4. doi: 10.1126/science.aad1191. Epub 2015 Oct 11. PMID: 26456528.

<sup>222</sup> Kawai T. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. *Am J Transplant*. 2022 Jan; 22(1):46-57 + 河合教授インタビュー  
Reardon S. Will pigs solve the organ crisis? The future of animal-to-human transplants. *Nature*. 2022 Nov; 611(7937):654-656.

<sup>223</sup> Xenotransplantation <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/xenotransplantation#:~:text=Xenotransplantation%20is%20any%20procedure%20that,nonhuman%20animal%20cells%20%20issues%20or>

<sup>224</sup> Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5; 385(6):493-502.

3 人には 0.1mg/kg、他の 3 人には 0.3mg/kg を投与し、副作用は軽微であったが、末梢血中の TTR レベルは前者で 52%、後者で 87%減少した。

## 5. 鎌状赤血球症に対する CRISPR-Cas9 遺伝子編集治療

鎌状赤血球症は世界で毎年 40 万人が発生する比較的多い遺伝性疾患である。血流閉塞による発作性痛みと多臓器障害を特徴とし、短命で終わる。 $\beta$  サラセミアも鎌状赤血球症と同様に赤血球の主要蛋白である  $\beta$  グロビンの異常である。他者の造血幹細胞に赤血球特異的エンハンサーである BCL11A を CRISPR-Cas9 遺伝子編集を用いて導入して輸注する方法<sup>225</sup>と、自家造血幹細胞を採取して、逆にこれを short hairpin micro RNA(shmRNA)を用いてノックダウンする方法<sup>226</sup>があり、双方極めて有効であった。また対象症例数が少ないのでどちらの治療法が優れているかは判明していない<sup>227</sup>。

## 6. 個別化癌抗原ノックイン治療

PACT pharma と UCSF などの研究チームは CRISPR/Cas9 の技術で固形癌患者 16 人の末梢血より分離した T 細胞の受容体をノックアウトし、患者特異的な癌抗原を認識する T 細胞受容体をノックインした上で、この細胞を患者の体内に戻す第 1 相試験を実施した<sup>228</sup>。1 人がグレード 1 のサイトカインストーム、1 人がグレード 3 の脳炎を発症した。腫瘍組織中にゲノム編集されたリンパ球が浸潤していることを確認した。5 人では癌は安定していたが、他の 11 人では癌が進行した。

## 第 2 節 細胞治療

### 1. CAR-T 細胞治療

キメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor, CAR) -T 細胞療法は血液癌に対して顕著な臨床効果を認め注目されている。例えば、再発性の急性 B 細胞リンパ芽球性白血病患者に対して 6

---

<sup>225</sup> Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3):252-260.

<sup>226</sup> Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, et al. Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3):205-215.

<sup>227</sup> Walters MC. Induction of Fetal Hemoglobin by Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3):284-285.

<sup>228</sup> Foy SP, Jacoby K, Bota DA, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature.* 2022 Nov 10. doi: 10.1038/s41586-022-05531-1.

8%から93%<sup>229 230</sup>、慢性リンパ性白血病に対して57%から71%<sup>231</sup>、非ホジキンリンパ腫に対して64%から86%<sup>232 233 234</sup>、多発性骨髄腫に対して64%から86%<sup>235</sup>の治療反応性を示した。また一部の患者は長期にわたり生存しており<sup>236</sup>、FDAの承認を得た。しかし患者の血液を使って個別に精製するため米国で5000万、日本でも3,349万円と極めて高額な医療となっている。加えてサイトカインストームによる全身状態の悪化という致命的合併症を併発し得る。

## 2. CAR-NK 細胞治療: 武田薬品工業と MD Anderson 癌センターとの共同研究<sup>237</sup>

ナチュラルキラー（NK）細胞は自然免疫を担う重要な構成要素であり癌の免疫監視機構に重要であることが判っており、尚かつ臍帯血から採取すればHLAが合致していなくとも安全に投与できることが示されている<sup>238</sup>。さらにNK細胞を用いれば1人の臍帯血20mlから20人分を作ることができ、かつ凍結可能なため、遠方の患者に用いることも可能である。さらにサイトカインストームを引き起こさないため外来での治療が可能である。

臍帯血を解凍し、CD3、CD19、CD14陽性細胞を除去し増やす。ここにレトロウイルスベクターを用いてCD19に対する単鎖可変領域フラグメント、CD28ドメイン、IL15、caspase-9は自殺遺伝子として導入する。11人の患者にCAR-NK療法が実施され8人（73%）が反応し、7人が完全緩解に至った。CAR-T療法にみられるサイトカインストームのような合併症は見られなかった<sup>239</sup>。

---

<sup>229</sup> Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-448.

<sup>230</sup> Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 449-459.

<sup>231</sup> Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 725-733.

<sup>232</sup> Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544.

<sup>233</sup> Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377: 2545-2554.

<sup>234</sup> Schuster SJ. Tisagenlecleucel in diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1586-1586.

<sup>235</sup> Mailankody S, Devlin SM, Landa J, et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Sep 29; 387(13): 1196-1206.

<sup>236</sup> Chong EA, Ruelia M, Schuster SJ; Lymphoma Program Investigators at the University of Pennsylvania. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18; 384(7): 673-674.

<sup>237</sup> Takeda and MD Anderson Announce Collaboration to Accelerate the Development of Clinical-Stage, Off-The-Shelf CAR NK-Cell Therapy Platform <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-and-md-anderson-announce-collaboration-to-accelerate-the-development-of-clinical-stage-off-the-shelf-car-nk-cell-therapy-platform/>

<sup>238</sup> Shah N, Li L, McCarty J, et al. Phase I study of cord blood-derived natural killer cells combined with autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017; 177: 457-466.

<sup>239</sup> Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6; 382(6): 545-553.

### 3. ガンマデルタ T 細胞による癌免疫療法

ガンマデルタ T 細胞 ( $\gamma\delta$  T cell) は HLA に関係なく癌細胞を攻撃するので癌の免疫療法として注目されている<sup>240</sup>。ガンマデルタ T 細胞の中にも末梢血中に多く存在する V $\delta$ T2 cell と組織に存在する V $\delta$ T1 cell がある (下図 A)。このガンマデルタ T 細胞を健康人から採取し増幅させて癌患者に投与する場合 (左上)、自己あるいは健康人から採取したガンマデルタ T 細胞にキメラ抗原受容体を発現させた上で患者に戻す場合 (右上)、抗体を関与させる場合 (中) など、諸々工夫されている。臨床試験は第 1 相ないし第 1・2 相試験が実施されている状況で、第 3 相試験が終了するまではまだ時間がかかるかもしれない。

### 4. 腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) による養子細胞療法<sup>241</sup>

PD 1 抗体医薬治療に抵抗性を示した悪性黒色腫患者 168 人に対して TIL 療法群と PD 1 抗体医薬治療を継続する群にランダムに振り分けたところ、前者では無進行生存が 7.2 カ月であったのに対して、後者では 3.1 カ月であった。全生存期間はそれぞれ 25.8 カ月対 18.9 カ月であった。この第 3 相臨床試験で TIL の方が明らかに患者の癌進行を抑え、生命予後を改善することが示された。

## 第 3 節 ワクチン

### 1. 武田薬品工業のデング熱ワクチン (TAK-003) は FDA の審査中<sup>242</sup>

デング熱は蚊で媒介されるウイルス感染症の 1 つで、熱帯地域を中心に 1970 年代より増え続けている。今後もグローバル化と温暖化がこれを加速すると考えられている<sup>243</sup>。無症状から致命的なものまで様々で年間 3 億 9 千万人が罹患し、9 千 6 百万人が症状を呈する。4 つあるうちの 1 つの血清型に感染した状態で別の血清型に罹患すると重症化し易くなると考えられている。

サノフィの開発した弱毒化生ワクチンはデング熱による入院を 80.3%<sup>244</sup> 予防したが、武田

---

<sup>240</sup> Saura-Esteller J, de Jong M, King LA, Ensing E, Winograd B, de Gruijl TD, Parren PWHI, van der Vliet HJ. Gamma Delta T-Cell Based Cancer Immunotherapy: Past-Present-Future. *Front Immunol.* 2022 Jun 16; 13: 915837.

<sup>241</sup> Rohaan MW, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 2113-2125

<sup>242</sup> Takeda's Biologics License Application (BLA) for Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) Granted Priority Review by U.S. Food and Drug Administration  
<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-biologics-license-application-bla-for-dengue-vaccine-candidate-tak-003-granted-priority-review-by-us-food-and-drug-administration/>

<sup>243</sup> Thomson MC, Stanberry LR. Climate Change and Vectorborne Diseases. *N Engl J Med.* 2022 Nov 24; 387(21): 1969-1978.

<sup>244</sup> Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garc

ía JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, Reynales H, Costa MS, Morales-Ramírez JO, Carrasquilla G, Rey

薬品工業の開発した弱毒化生ワクチンのそれは95.4%<sup>245</sup>あるいは90.4%、そしてデング出血熱に対する予防効果は85.9%<sup>246</sup>であった。両社のワクチンの優劣は head-to-head のランダム化臨床試験で比較しなければ判らない。しかし、各国は少しでも良い数値の医薬品を採用するであろう。これは

## 2. 個別化癌ワクチン

またモデルナは感染症以外にも、個別化がんワクチン（PCV）など mRNA モダリティを活用した治療法についての研究開発を進展させている<sup>247</sup>。PCV は独メルクとの共同研究で、臨床試験は第2相まで進んでいる。またビオンテックもコロナ前から個別化がんワクチンの開発には力を入れている<sup>248</sup>。

癌患者の腫瘍から生検で採取した組織と末梢血液 DNA シークエンスを比較し、腫瘍組織にだけみられる遺伝子変異部位を特定し、免疫細胞が反応しそうな腫瘍特異的蛋白抗原を予測する。腫瘍特異的蛋白抗原を規定する DNA シークエンスをプラスミドに導入し、これを mRNA に変換してから脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle : LNP）に導入する。モデルナ工場の個別化がんワクチンを製造する部屋では、赤、青、黄、緑と製造工程毎に色分けされており、床や机にその色のテープが貼られているだけでなく、ピペット、作業員のヘアネットなども色分けされており、患者さん1人1人に対して異なる注射などで途中で混ざらないように工夫されていた。癌に対する個別化ワクチンだけではなく、KRAS など癌組織で比較的頻度の高い変異部位にフォーカスしたワクチンも作られている。

## 第4節 遺伝子治療

### 1. 1回3.5ミリオンUSD という高額医療の衝撃

---

LC, Dietze R, Luz K, Rivas E, Miranda Montoya MC, Cortés Supelano M, Zambrano B, Langevin E, Boaz M, Tornieporth N, Saville M, Noriega F; CYD15 Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8; 372(2):113-23.

<sup>245</sup> Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, Sirivichayakul C, Watanaveeradej V, Rivera L, Espinoza F, Fernando L, Dietze R, Luz K, Venâncio da Cunha R, Jimeno J, López-Medina E, Borkowski A, Brose M, Rauscher M, LeFevre I, Bizjajeva S, Bravo L, Wallace D; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21; 381(21):2009-2019.

<sup>246</sup> Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, Johana Rodriguez-Arenales E, Yu D, Wickramasinghe VP, Duarte Moreira E Jr, Fernando AD, Gunasekera D, Kosalaraksa P, Espinoza F, López-Medina E, Bravo L, Tuboi S, Hutagalung Y, Garbes P, Escudero I, Rauscher M, Bizjajeva S, LeFevre I, Borkowski A, Saez-Llorens X, Wallace D; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 2; 395(10234):1423-1433.

<sup>247</sup> Dolgin E. Unlocking the potential of vaccines built on messenger RNA. *Nature.* 2019 Oct; 574(7778):S10-S12.

<sup>248</sup> Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature.* 2020 Sep; 585(7823):107-112.

かつて遺伝子治療により白血病のリスクが高まるなどの理由で頓挫したときもあった。それから20年、改良に改良を重ねられ今では安全に実施できるようになった。2022年11月20日に血友病Bの遺伝子治療がFDAに承認された。その費用は1回3.5ミリオンUSDである<sup>249</sup>。1回投与で済むため、血友病患者の1~2週に1回および出血時の製剤自己注射のわずらわしさから解放される。また血液製剤を生涯にわたって自己注射し続けなくてはならないことを考えると、コストも安く済む。しかしながら、1回の治療薬としては最も高額だ。今後1回で済む遺伝子治療は血友病患者の血液製剤補充療法や先天性代謝異常症患者の酵素補充療法などにとって代わるであろう。

## 2. アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV)

血友病Aに対してアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた遺伝子治療の第1/2相臨床試験が実施され、18人中16人で第8因子の予防投与が不要となったと2021年に報告された<sup>250</sup>。さらに第3相臨床試験の結果が2023年2月に報告された<sup>251</sup>。134人の重症血友病Aの患者さんに正常第VIII因子の遺伝子治療薬が1回投与された。その後2年間フォローしたところ、第VIII因子の補充がほとんど不要になったにもかかわらず年間の出血エピソードは通常より84.5%減少した。また目立った副作用は認められなかった。

また54人の血友病B患者に対しても同様に予防投与がほとんど不要になったにも関わらず出血エピソードが減少した<sup>252</sup>。重症複合免疫不全症 (SCID) に対するレトロウイルスを用いた遺伝子治療も、かつて治療を受けた20人中5人がT細胞型白血病になるといった問題が発生したが<sup>253</sup>、ボストン小児病院の研究チームはベクターを修飾することで9人中8人の免疫機能は改善し、1年から3年間、白血病を発症することなく生存している<sup>254</sup>。

武田薬品工業は遺伝子治療は今後キーになることを想定し、血友病などの遺伝性疾患を中心に

---

<sup>249</sup> Naddaf M. Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy – but questions remain. Nature 2022. Dec 6. [https://www.nature.com/articles/d41586-022-04327-7?utm\\_source=Nature+Briefing&utm\\_campaign=33796e1f17-briefing-dy-20221207&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c9dfd39373-33796e1f17-46792726](https://www.nature.com/articles/d41586-022-04327-7?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=33796e1f17-briefing-dy-20221207&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-33796e1f17-46792726)

<sup>250</sup> George LA, Monahan PE, Eyster ME, et al. Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A. N Engl J Med. 2021 Nov 18; 385(21):1961-1973.

<sup>251</sup> GENEr8-1 Trial Group. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Feb 23; 388(8):694-705.

<sup>252</sup> Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, Lattimore S, Peerlinck K, Van der Valk P, Coppens M, Kampmann P, Meijer K, O'Connell N, Pasi KJ, Hart DP, Kazmi R, Astermark J, Hermans CRJR, Klamroth R, Lemons R, Visweshwar N, von Drygalski A, Young G, Cray SE, Escobar M, Gomez E, Kruse-Jarres R, Quon DV, Symington E, Wang M, Wheeler AP, Gut R, Liu YP, Dolmetsch RE, Cooper DL, Li Y, Goldstein B, Monahan PE. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med. 2023 Feb 23; 388(8):706-718.

<sup>253</sup> Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. J Clin Invest. 2008 Sep; 118(9):3132-42.

<sup>254</sup> Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, et al. A modified  $\gamma$ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2014 Oct 9; 371(15):1407-17.

開発を進めている<sup>255</sup>。

### 3. 自己造血幹細胞を利用した遺伝子治療<sup>256</sup>

DNA 修復酵素である Artemis は T 細胞と B 細胞の受容体再構成に欠かせない。Artemis を規定する遺伝子の DCLRE1C に変異があると重症複合型免疫不全となる (ART-SCID)。SCID に対する治療として同種骨髄移植が一般的であるが、ART-SCID に対する反応が悪いことで知られている。研究チームは ART-SCID 患者 10 人に対して正常な DCLRE1C 遺伝子をレンチウイルスに入れ、体外に取り出した自家造血幹細胞に感染させ、低用量ブスルファンで免疫を抑制した上で再び患者の体内に戻す第 1・2 相臨床試験を実施した。そして中央値 31.2 カ月経過を追った。全ての患者で 6～16 週間は T 細胞の遺伝子再構成を認めた。少なくとも 24 カ月経過を追っている患者 6 人中 5 人でこの再構成は認められており持続性もある。B 細胞の抗体産生能もある。

## 第 5 節 mRNA ワクチン

### 1. モデルナ

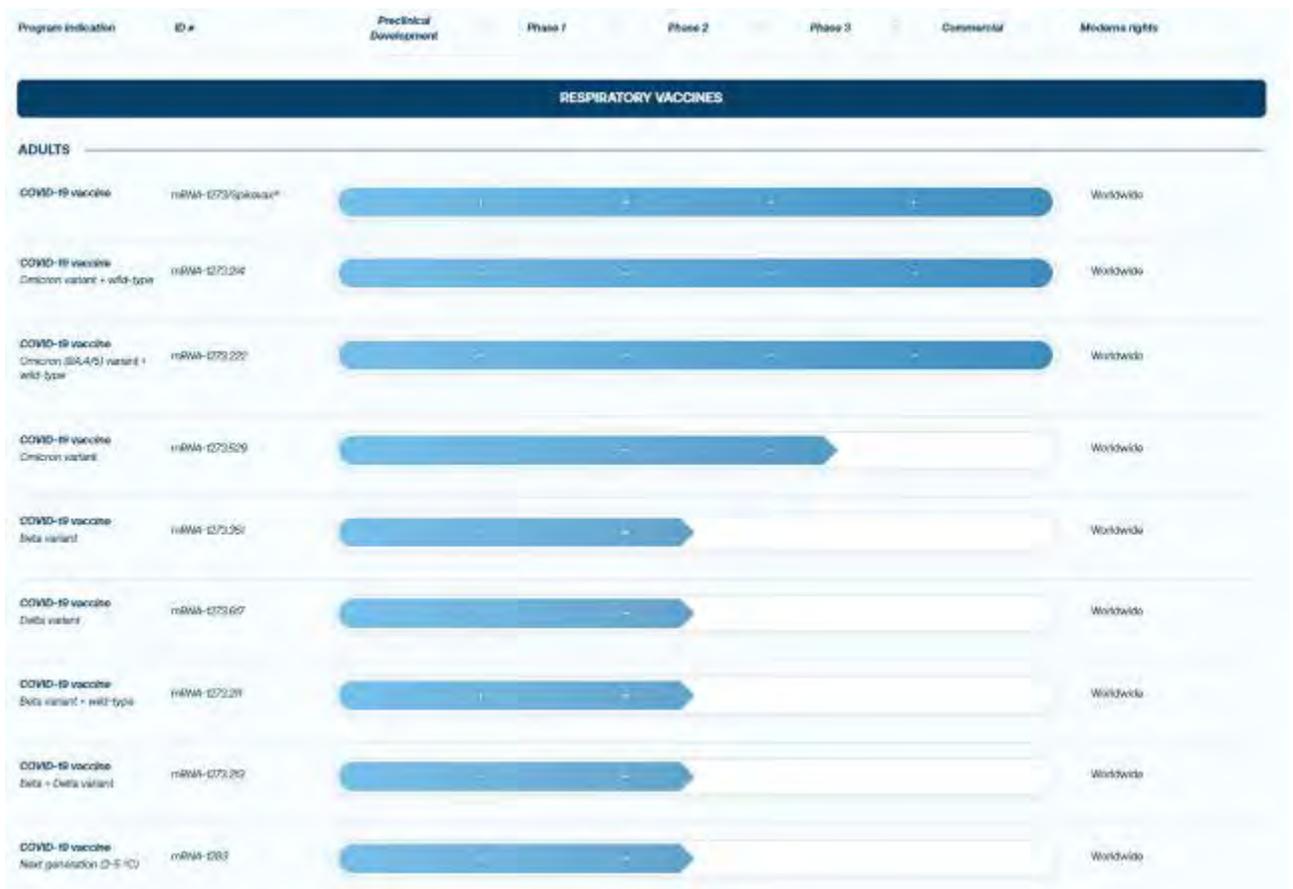
2022 年 11 月 29 日時点でのモデルナ社のホームページをチェックしたところ、以下の前臨床試験、臨床試験が現在進行中であった。

新型コロナウイルスは従来株およびオミクロン株を含む 2 価ワクチンが既に日本でも使用されている。

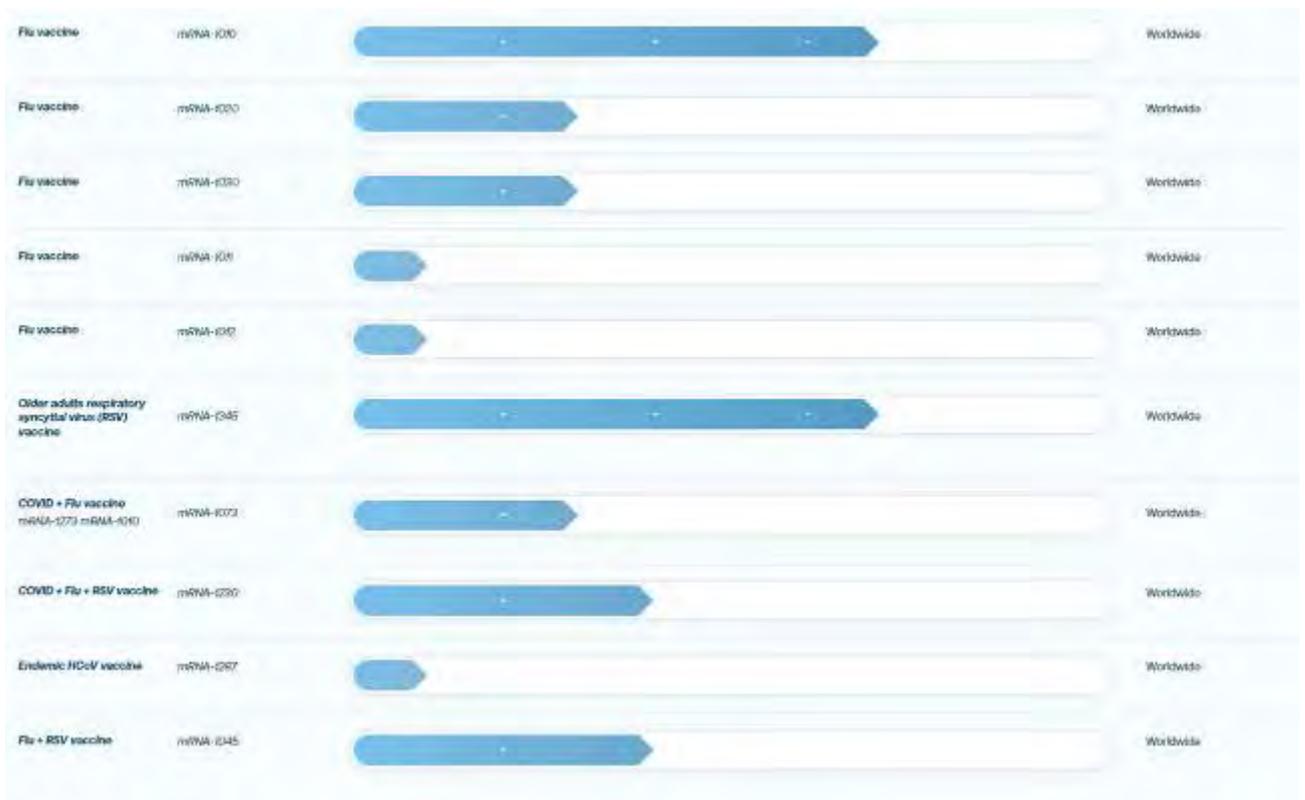
---

<sup>255</sup> Takeda Demonstrates Its Long-Standing Commitment to Advancing Treatments for Rare Bleeding Disorders with Studies Highlighting Real-World Evidence and Investigational Gene Therapy at ASH 2019 <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-demonstrates-its-long-standing-commitment/>

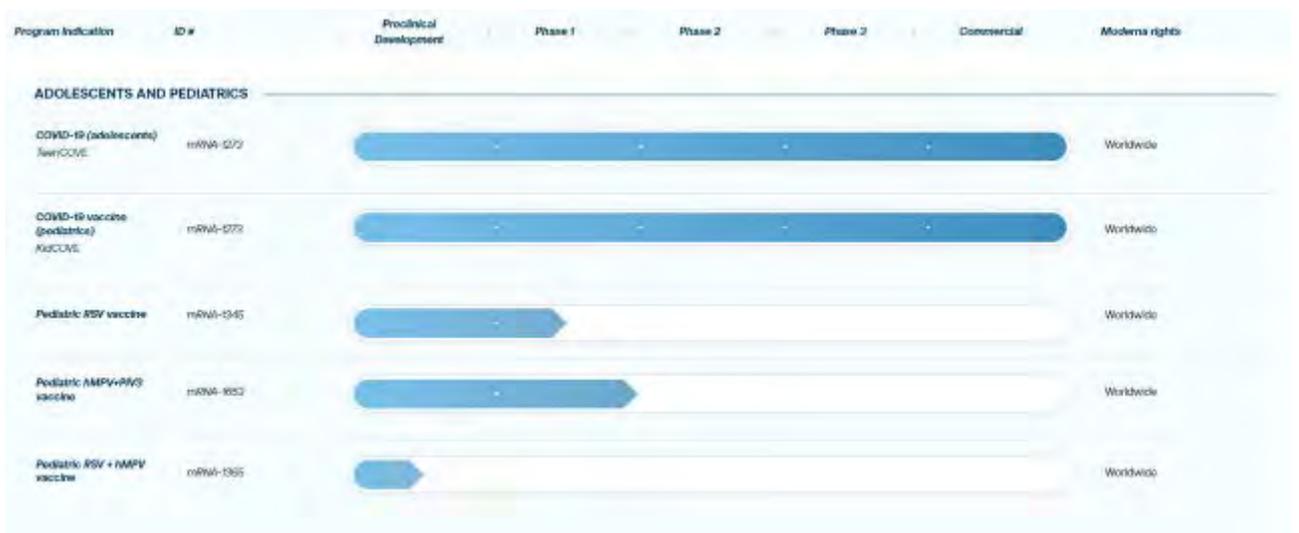
<sup>256</sup> Cowan MJ, Yu J, Facchino J, Fraser-Browne C, Sanford U, Kawahara M, Dara J, Long-Boyle J, Oh J, Chan W, Chag S, Broderick L, Chellapandian D, Decaluwe H, Golski C, Hu D, Kuo CY, Miller HK, Petrovic A, Currier R, Hilton JF, Punwani D, Dvorak CC, Malech HL, McIvor RS, Puck JM. Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID. *N Engl J Med.* 2022 Dec 22;387(25):2344-2355. doi: 10.1056/NEJMoa2206575.



複数のインフルエンザワクチンが治験に入っており、2023～4年のシーズンには mRNA-1010 が間に合うかもしれない。さらには RS ウイルス、新型コロナ+インフルエンザの2種混合ワクチン、新型コロナ+インフルエンザ+RS ウイルスの3種混合ワクチン、風邪コロナワクチンの治験も進んでいる。



新型コロナに対する思春期用、小児科用は既に市場で使われている。またRSウイルスは乳幼児で細気管支炎あるいは喘息性気管支炎を引き起こし、重症化すると死亡もあり得る感染症である。ヒトメタニューモウイルスも二次性細菌性肺炎を合併し得るため注意しなくてはならない感染症だ。現在、両者に対して有効なワクチンはないが、開発されれば乳幼児の急性気管支肺炎による入院および死亡を減らすことができるであろう。

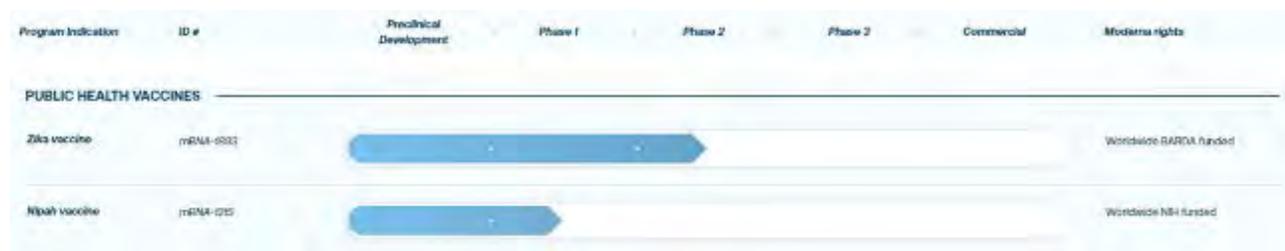


体内に潜伏感染し得るサイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バール・ウイルス (EBV)、

帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して臨床試験が進んでいる。



さらにジカ熱やニパのようにパンデミック化した場合、社会経済的に大きな混乱を引き起こし得る公衆衛生上問題のあるウイルスに対してもワクチンが開発されつつある。

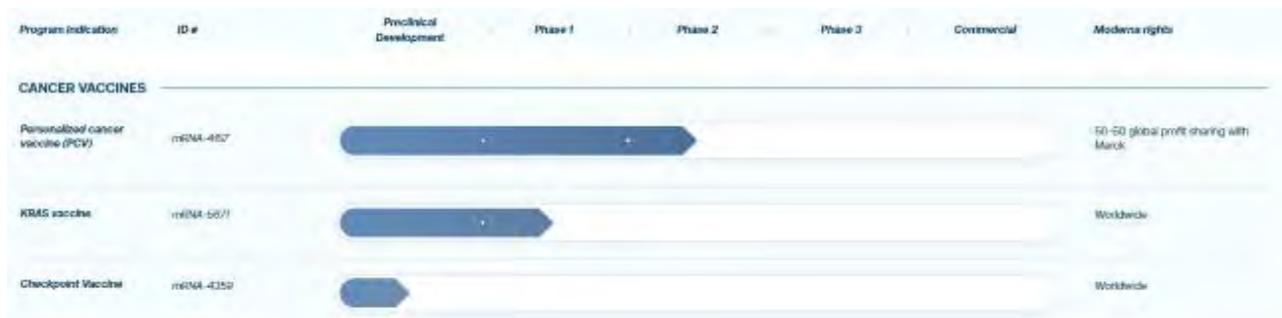


リラクシンを投与することで心不全による死亡を予防することが第3相臨床試験で示された<sup>257</sup>。また PD-1 と PD-L1 相互作用とそのブロック抗体については癌でよく研究されており、実際の臨床現場で大きな成果をあげている。しかし、逆に PD-L1 mRNA によりこれを発現することで自己免疫疾患の治療に応用しようとする試みは斬新である。

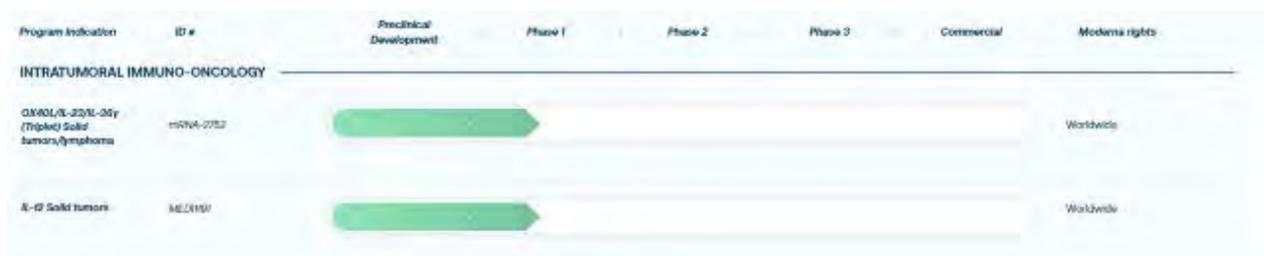
<sup>257</sup> Sarwar M, Du X-J, Schietzig TB, Summers RJ (2017) The actions of relaxin on the human cardiovascular system. Br J Pharmacol 174:933-949.



個別化癌ワクチンについては後に詳述するが、現在第2相臨床試験に進んでいる。さらに癌組織で変異の頻度が高い KRAS に対するワクチンは第1相臨床試験、PD-L1 と IDO の2つの免疫チェックポイント蛋白に対して自己免疫反応を惹起する<sup>258</sup>ことで、現在癌の抗体治療薬で得られる臨床効果を mRNA 癌ワクチンで実施できないかとするものである。



癌に対してはサイトカインを分泌させて抗腫瘍免疫を誘導する試みが行われている。



冠動脈バイパス術 (Coronary artery bypass grafting: CABG) 後患者に対する VEGF という血管新生因子の mRNA を直接心筋に投与することでこれを発現させ予後の改善を目的とした臨床試験が第2相試験に入った。

<sup>258</sup> Checkpoint cancer vaccine (mRNA-4359) <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Expands-Its-mRNA-Pipeline-with-Three-New-Development-Programs/default.aspx>