

難病診療の向上への期待

第16回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」
見直し等に係るタスク・フォースの会議
平成31年2月25日(月)



一般社団法人
全国ファブリー病患者と家族の会
Japan Fabry Disease Patients and Family Association (JFA)
www.fabrynet.jp

日本ライソゾーム病患者家族会協議会 31 疾病指定難病/8 疾病7 団体

1.ゴーシェ病 2.ニーマン・ピック・病A.B型 3.ニーマンピックC型 4.GM1ガングリオシドーシス 5.GM2

ガングリノシドーシス Tay-Sachs病、Sandhoff病、AB型 6.クラッペ病 7.異染性白質ジストロフィ 8.マ

ルチプルサルファターゼ欠損症 9.ファーバー病 (Farber病) 10.ムコ多糖症 型 11.ムコ多糖症 型

12.ムコ多糖症 型 13.ムコ多糖症 型 14.ムコ多糖症 型 15.ムコ多糖症 型 16.ムコ多糖症 型

17.シアリドーシス 18.ガラクトシアリドーシス 19.ムコリピドーシス 型、 型 20.α-マンノシドーシス

21.β-マンノシドーシス 22.フコシドーシス 23.アスパルチルグルコサミン尿症 24.シンドラー

chindler) 病 / 神崎病 25.ポンペ (Pompe) 病 26.酸性リパーゼ欠損症 (Wolman病) 27.ダノン

Danon) 病 28.遊離シアル酸蓄積症 29.セロイドリポフスチノーシス 30.ファブリ (Fabry) 病

31.シスチン症



患者と家族のおかれている状況

・2016年8月23日国への要望書提出

(塩崎厚労大臣: 遺伝子治療(ゲノム医療含む)の総合的対策の要望) 従来の造血幹細胞移植(ライソゾーム)、酵素補充療法治療薬の効果は限定的であり、薬が届きにくい部位では症状は不可逆的に進行していくことがわかってきました。遺伝子変異など原因が分かっているにも関わらず、これまで患者数が極めて少ないことにより十分な治療薬開発がなされておられません。欧米では遺伝子治療の取り組みが始まっているが、医師と患者で国内導入をはかるが一向に興味を示さないのが実情です、他の国から後れを取ることがないよう我が国の研究開発の推進を、ユニバーサルな倫理規定創設を含めて総合的対策を講じていただくよう要望します。ーその後、その年の秋の難病対策委員会で数回にわたって取り上げられた。

・発症の年齢や症状: 痛み(4.5歳から)、徐々にあらゆる臓器に障害をおこす(個人差)。

・現在の治療の効果: 対症療法(各症状領域全般にわたる)

: 酵素補充療法(3、2004～、2週に一度、生涯に渡って点滴治療、10種類)

: シャペロン療法(1、2018～、2日に一度飲む経口薬、2時間前後水以外はダメ、生涯に渡って、遺伝子の形があう患者向け)

・将来に臨む治療法: 再生医療(IPS細胞)

: 遺伝子治療(国際治験第 相、2019～、遺伝子治療会社20社以上、2億)

: ゲノム編集(個別化治療、オーダーメイド医療: Precision Medicine)

・体内の遺伝子変異正常の配列に修正する: ゲノム編集による治療

・正常な遺伝子を導入する(造血管細胞): 遺伝子治療



遺伝疾患の患者と家族の思い。 患者の数はドラマの数になる。

・46歳独身の彼はファブリー病、熱いところでの仕事は無理、だから冷凍庫会社にアルバイトとして入る。正社員では入れなかった。自分より症状の重い弟や母親に対して治療をすすめるのだがいつも喧嘩になってしまう。

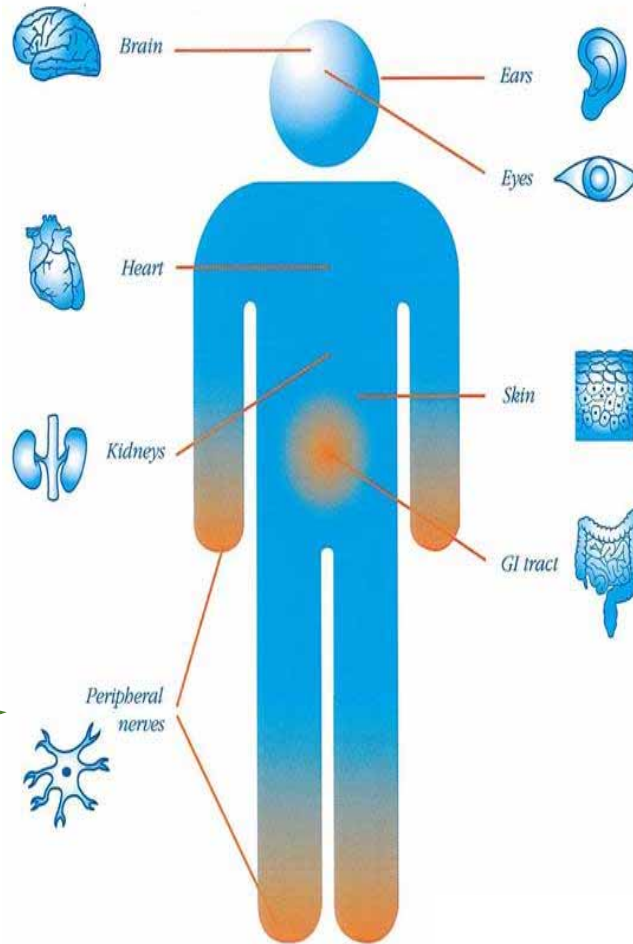
・弟(ファブリー病)44歳結婚して2人の女の子の4人暮らし、この生活を維持するために会社に病気のことが言えず、治療もしていない。その女の子2人もファブリー病。

・それを見た母親71歳(ファブリー病)は診断されているものの治療は止めている。心臓に負担が来ている。親が子を思う気持ち。

・子どもの仕事への気持ち。弟は間もなく腎不全になる。

- ・44歳の男の子(ファブリー病)今は1人暮らし、父親からの援助で暮らしている。症状もきつく仕事にありつけない。幼い時から母親(ファブリー病)に対する憎しみから母親と会話したことが無い。父親が窓口。
- ・母親は子供に悪いことをした思いが強く、毎日が悔やまれてならない日々を過ごす。
- ・姉(ファブリー病)は結婚して、子どもが1人できた(ファブリー病)。
- ・父親のみが健常者でそれ以外はみんなファブリー病患者。父親はみんなより早く死ぬわけにはいかない状態。ぎりぎりの状態でバランスをこらうとっている。
- ・父親に何かあれば一気に家庭関係が崩れてしまう。そんな家庭。

ファブリー病の全身症状



めまい
立ち眩み

脳血管障害
(若年性脳梗塞)

うつ
気が重い
だるい
動けない

左室肥大
心弁膜障害
不整脈

蛋白尿
腎不全
血尿

四肢疼痛
(発熱・運動・入浴による焼ける
ような、刺すよ
うな痛み)
知覚異常

難聴
耳鳴り

めまい
立ち眩み
動けない

角膜混濁・
白内障

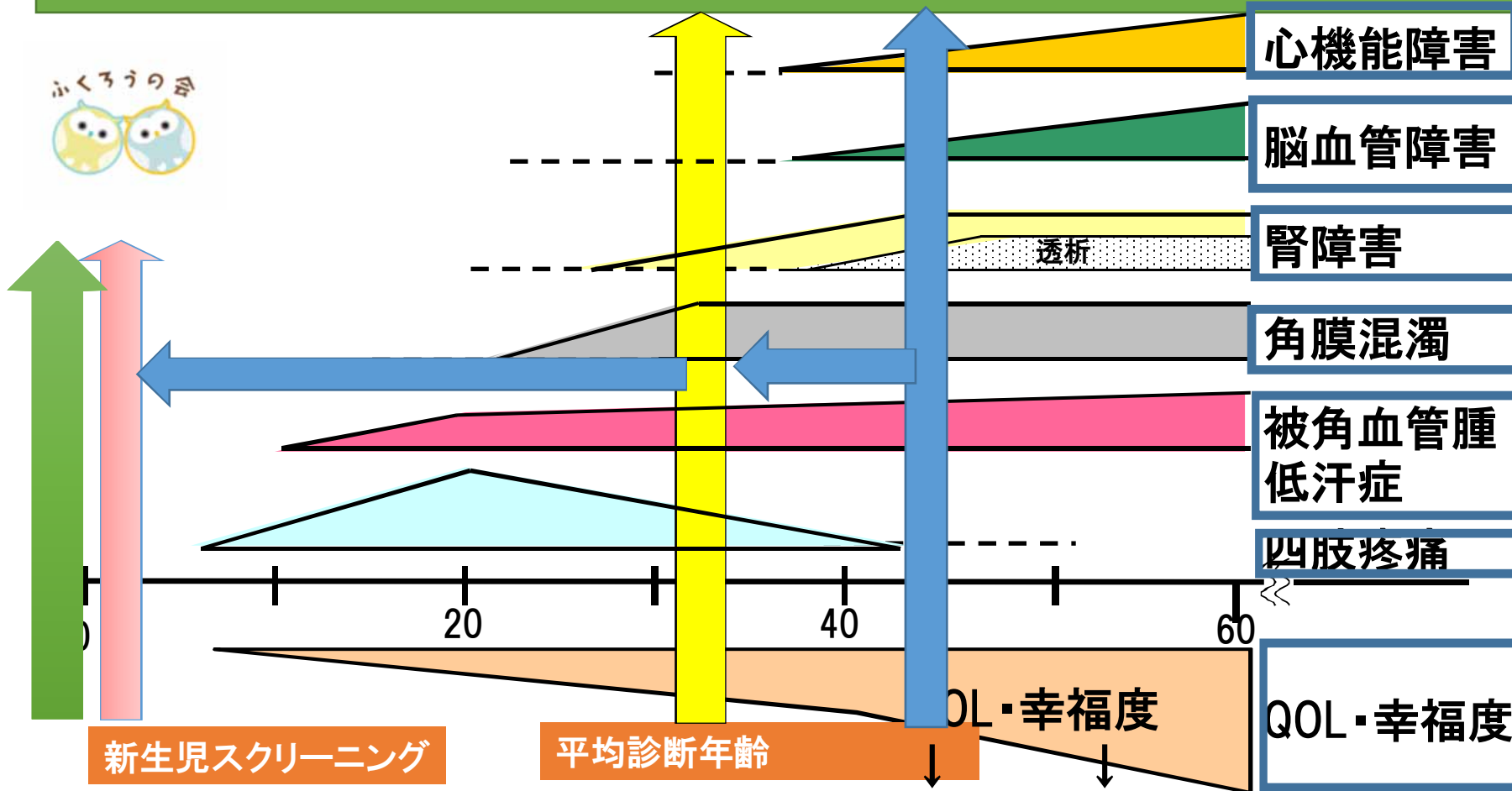
被角血管腫
低汗症

下腿潰瘍
おでき
皮膚炎

腹痛・下痢
便秘・嘔気
嘔吐
アカラジア

発熱
悪寒

ファブリー病患者の自然経過は不可逆的



Linhart A, Elliott PM. *Heart* 2007; 93: 528-35.

世界のライソゾーム病遺伝子治療会社 2019年2月

ライソゾーム病の遺伝子治療会社だけで20社以上ある。

MPS 2社、MPS 3社、MPS A4社、MPS B3社
GM1 1社、GM2 1社)(Fabry, 2社、Gauher 2社、
Pompe, 1社



REGENX Biosciences (USA)
MPS II (2017 Phase1/2)



Sangamo BioSciences(USA) Prof.. J.Wilson

-Editing Gene Therapy
MPS I (Phase1/2)2016/2/9
MPS II (2016にPhase1/2開始)
Fabry disease
Gaucher disease



Lysogene (France)

MPS III A (Phase I/II Trial)
GM1-Gangliosidosis (2017 Phase1/2)



Abeona Therapeutics社(USA)
MPS IIIA (2016/5/17 Phase1/2)
MPS IIIB (2016/5/24 Phase1/2)



Orchard Therapeutics (UK)
MPS IIIA

ESTEVE R & D (Spain)

MPS
MPS A
MPS III B



Prof. F. .Bosch

AVROBIO (Canada, USA)

Fabry disease, Gaucher, Pompe etc



Prof. B. Byne

AUDENTES (USA)

Pompe disease

uniQure.社(Nederland)

MPS III B (2015/9/9 Phase1/2)



Prof. K. High

Cambridge Univ. GM2 2017

Spark (USA) ---NCL

San Raffaele- TIGET(Italy)-

Metachromatic leukodystrophy. MPS I

MeuSix (Italy)- MPS VI

Several Others-

Prof. L. Naldini



日本ムコ多糖症患者会各疾患別世界の開発状況(製薬企業)



手法	企業/大学	開発国	疾患名													ステージ					備考	
			I	II	III			IV		VI	VII	カ*ラ	ムリ	GM1	GM2	基礎研究	非臨床	前臨床	Ph1/2	Ph3		承認米
					A	B	C	A	B													
1 酵素補充療法	Ultragenyx	米国																		承認11月	日本開発企業未定	
	GREEN CROSS(医師主導治験)	韓国		●																	髄腔内(成育医療)	
	BioMarin	米国				●															脳室内	
2 遺伝子治療	REGENX Bio社	米国	●	●																		
	CRISPR	米国	●																			
	IMMUSOFT	米国	●													Pre					免疫細胞療法	
	Lysogene社	フランス				●						●						MPS III				
	Abeona Therapeutics社	米国				●	●															
	MeuSIX	イタリア								●												
	AXOVANT	スイス											●	●								
	Orchard Therapeutics	英国				●											Pre					
	ESTEVE R&D	スペイン		●	●	●											Pre					
	遺伝子治療研究所・徳島大学	日本												●			Pre					
3 ゲノム編集	Sangamo Bio	米国	●	●																		
4 血液脳関門通過薬	AngioChem	カナダ	●	●																		
	Denali Therapeutics	米国		●																		
	JOT	米国	●																		BBB(脳、関節、目)	
	JCRファーマ	日本	●	●	●	●				●			●				MPS I	MPS II				
	ArmaGen	米国	●	●	●	●							●	●				MPS I・II				
5 基質合成阻害剤 シャペロン療法 RNA	Eloxx	イスラエル	●										●									
	ProQR	オランダ	●																			
	minorix	スペイン								●			●									
	生化学工業	日本							●	●												
	DORPHAN	スイス							●				●				Pre					
	inventive	フランス	●	●					●		●	●									(基質)血栓症薬	
	レクメド社	日本	●	●	▲					●			●								ポリ硫酸ペントサン	
CASTLE CREEK	米国											●										

日本ムコ多糖症患者家族の会

病気の原因解明や治療法の開発を目指した基礎研究を行うために、人の受精卵にゲノム編集技術を行うことについて、どのように考えるか

- ・ユニバーサルな倫理規定の整備。
- ・人の受精卵にゲノム編集技術を行うことについての制度設計の整備。
- ・原因遺伝子を正常化して、発症を予防できる可能性がある。
- ・人の受精卵にゲノム編集を行う場合、対象とする受精卵は不妊治療(体外受精)で余剰となった受精卵で、本人の同意が必要となる。
- ・不妊治療を行っている患者にはファブリー病の保因者で着床前診断の希望者も想定される。
- ・研究に用いた受精卵は必ず廃棄。



「人の受精卵にゲノム編集を行う研究に慎重な意見」

- ・そのような方法以外にも治療法があるなら不要ではないか
- ・着床前診断で正常な遺伝子を持つ受精卵を選べば良いのではないか
- ・それでも人の受精卵を用いた研究を行うべきであるか

- ・これまでの造血幹細胞移植(ムコ多糖症等)、酵素補充療法治療薬(ファブリ-病・ムコ多糖症・ポンペ病・ゴーシェ病)の効果は限定的であり、進行を止めたり、遅らせたりは出来ているが、薬が届きにくい部位では症状は進行していくことがわかってきました。遺伝子変異など原因が分かっているにも関わらず、これまで患者数が極めて少ないことにより十分な治療薬開発がされていない。
- ・原因解明と治療法の開発に繋がらない。
- ・数多くの余剰の受精卵があると聞いています。治療法開発等への有効活用を期待したい。

・



結論



- ・遺伝性・先天性疾患のゲノム編集技術による基礎研究は、慎重にまた将来悔やまれることのないよう、その先の臨床研究にも期待したい。

一般社団法人全国ファブリー病患者と家族の会
(別称:ふくろうの会)原田久生