

遺伝子治療薬の登場と細胞工場の可能性

◆英米でゲノム編集技術を用いた遺伝子治療薬が承認

英国の医薬品・医療製品規制庁（MHRA）が2023年11月に、続いて米国医薬品食品庁（FDA）が23年12月に、ゲノム編集技術CRISPR/Cas9を用いた遺伝子治療薬 Casgevyを鎌状赤血球症に対する治療薬として承認した。Casgevyは、ゲノム編集技術CRISPR/Cas9を用いた世界初の医薬品となる。

鎌状赤血球症は、先天的な遺伝疾患であり、ヘモグロビンを構成するβグロブリンの6番目のアミノ酸であるグルタミン酸（コドンGAG）がバリン（コドンGUG）に置換されている。正常な赤血球は円盤状で容易に変形し、狭い毛細血管を通り抜けることができる。一方、鎌状赤血球は三日月状で絡まりやすい。特に、酸素供給が不十分な状況では、血管閉塞による疼痛発作を起こすことがある。鎌状赤血球症の根本治療はこれまで骨髄移植に頼るほかなかった。

Casgevyは、患者から取り出した骨髄細胞の遺伝子を改変し、培養槽で増殖させた後、患者に戻す（その前に患者の異常な骨髄細胞を全滅させておく）。自己細胞であるため、拒絶反応の懸念はなく、免疫抑制剤は不要だ。

◆CAR-Tから始まる遺伝子改変細胞療法

遺伝子改変を加えた「生きている」細胞の医薬品は、17年にFDAにより承認されたキメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T）Kymriahを嚆矢とする。患者から採取したT細胞に、がん細胞に発現している抗原を認識するキメラ抗原受容体遺伝子を導入してCAR-Tを作製する。培養増殖後、患者に戻す。CAR-Tは、患者のがん細胞を認識し攻撃する。つまりCAR-Tは、T細胞のがん細胞に対する攻撃能力の選択性を高めたものだ。その後多くの遺伝子改変細胞医薬品が登場した（表）。

◆異常な遺伝子を持つ細胞の置換や不足成分の補充に活躍する遺伝子改変細胞

Casgevyや遺伝子組み換え技術を用いて作製したLyfgeniaとZynteglo（表）は、異常な遺伝子を持つ骨髄細胞を改変、正常化して体内に戻す「細胞置換療法」である。一方、19年にFDA承認された、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療薬Zolgensmaは

ハイライト

正常なSMN1遺伝子を搭載したウイルスベクターであり、体内に投与して使用する。脊髄性筋萎縮症は、SMN1遺伝子の変異の結果、運動神経細胞の生存に必要なSMNが不足することにより発症する、徐々に死に至る難病である。また、Hemgenix（22年FDA承認）とRoctavian（23年FDA承認）は、血友病Bと血友病Aの遺伝子治療薬であり、それぞれ正常な第IX因子遺伝子と第VIII因子遺伝子を搭載したウイルスベクターである。これらは欠損あるいは不足している生理活性物質を補充する「補充療法」である。Kymriahの登場以来、世界で数十種類以上の遺伝子治療薬が承認されている。特定の遺伝子の異常によって生じる疾患は数百種類が知られており、これらも遺伝子治療の対象になっていくだろう。

表 米国で承認されている主な遺伝子治療薬

医薬品名		疾患名	作製方法		
商品名	一般名		米国	体内/体外	詳細
Kymriah	tisagenlecleucel	B細胞性急性リンパ性白血病ほか	2017	体外(T細胞)	T細胞を用いたがん治療(CAR-T)
Yescarta	axicabtagene ciloleucel	大細胞型B細胞リンパ腫ほか	2017	体外(T細胞)	T細胞を用いたがん治療(CAR-T)
Abecma	idecabtagene vicleucel	多発性骨髄腫	2021	体外(T細胞)	T細胞を用いたがん治療(CAR-T)
Zynteglo	betibeglogene autotemcel	βサラセミア	2022	体外(CD34細胞)	異常遺伝子を持つ骨髄細胞を置換
Casgevy	exagamglogene autotemcel	鎌状赤血球症	2023	体外(CD34細胞)	異常遺伝子を持つ骨髄細胞を置換
Lyfgenia	lovotibeglogene autotemcel	鎌状赤血球症	2023	体外(CD34細胞)	異常遺伝子を持つ骨髄細胞を置換
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	脊髄性筋萎縮症	2019	体内	正常なSMN遺伝子を導入し産生させる
Elevidys	delandistrogene moxeparvovec	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2023	体内	正常なディストロフィン遺伝子を導入し産生させる
Hemgenix	etranacogene dezaparvovec	血友病B(第IX因子の欠損・異常)	2022	体内	正常な第IX因子遺伝子を導入し産生させる
Roctavian	valoctocogene roxaparvovec	血友病A(第VIII因子の欠損・異常)	2023	体内	正常な第VIII因子遺伝子を導入し産生させる

(FDA 発表資料などを元に ARC 作成)

◆患者から採取した細胞の遺伝子改変と培養のための工場が必要

CAR-Tや細胞置換療法では、患者から細胞を採取し、遺伝子の改変を加え、培養して増やす必要がある。患者は、化学物質や放射線を用いて異常な遺伝子を持つ細胞を全滅させる必要があり、造血細胞が回復するまで感染しやすいので、無菌室を備えた医療施設に長期間滞在する必要がある。そのため、遺伝子治療薬は、細胞を改変し培養する施設（細胞工場）が医療施設の近く（日本の場合は国内）にあることが好ましい。

現在、海外で製造している遺伝子治療薬も市場の拡大に伴い日本国内へと移行していくだろう。実際、日本で承認当初は海外で製造していたKymriahは、神戸医療産業都市機構の細胞療法研究開発センターでの製造に移行している。また、遺伝子治療薬の種類が増えることで、遺伝子治療薬に特化した小規模な医薬品製造受託業（CMO）が発達していくと考えられる。

【毛利光伸】