



ウイルスを使って治療薬を脳に送り、狙った細胞種だけで効果発現

ウイルスベクター開発・供給実績は日本一

未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター長

平井 宏和

本日は、お忙しい中お越しいただきまして、誠にありがとうございます。

アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus)、AAVと略しますが、このAAVを使う遺伝子治療の現状とわれわれの取り組みについてお話しします。

1回の点滴治療で難病を治す

群馬大学医学部では、毎年、夏休みに入った7月下旬に小中学生体験教室を開催しています。今年、私たちの研究室にやってきた10名の小中学生に図1を示して、こんな質問をしてみました。「寝たきりの病気の子供が、これから1と2のどちらになるのかいいですか」。

中学2年生ぐらいになると何か裏があるんじゃないかと考えてすぐに答えないのですが、小学生は「それはねえ、さすがに2でしょう」とすぐに答えてくれました。

難病の子供を2のように元気にすることは研究者、医師の悲願ですが、現実には甘くありません。遺伝性難病、脊髄性筋萎縮症は運動ニューロンの維持に重要なSMN1遺伝子の変異で起こる病気です。最も重篤な1型の患者は、人工呼吸器をつけないと2歳までに死亡します。



図1

米国オハイオ州のエベリンさんも、2歳までで死亡するか、人工呼吸器をつけて寝たきりになるはずでした。2015年、米国で行われたAAVベクター治療薬(商品名:ゾルゲンスマ)の臨床試験に彼女が参加しまして、1回だけこの薬の点滴治療を受けました。

その結果、これは3歳の時点ですが(図2)、ほぼ完全に同年齢の子供と変わらないほどに成長し、その効果は生涯続くと考えられています。この病気から完全に回復した人類初の症例であります。



図2

AAVベクター遺伝子治療製剤

この表(表1)は、現在欧米で承認されているウイルスベクターでつくられた遺伝子治療製剤をまとめたものです。2017年に遺伝性網膜ジストロフィの治療薬、ルクスターナ、2019年に先ほどの脊髄性筋萎縮症の治療薬、ゾルゲンスマが承認され、それ以降も次々に承認、販売されています。日本でもルクスターナとゾルゲンスマは承認され使用されています。驚くべきは薬価です。

基本的にこれら遺伝子治療製剤は1回の投与しか行

商品名	対象疾患	製薬会社	承認年月	薬価*
Luxturna	遺伝性網膜ジストロフィー	ノバルティス (スイス)	2017年12月	85万ドル 約1.2億円
Zolgensma	脊髄性筋萎縮症	ノバルティス (スイス)	2019年5月	210万ドル 約3億円
Hemgenix**	血友病B	GSLベアリング (米國)	2022年11月	340万ドル 約4.8億円
Elevidys**	デュシャン型筋ジストロフィー	ロッシュ (スイス)	2023年6月	320万ドル 約4.5億円
Roctavian**	血友病A	バイオマリン (米國)	2023年6月	240万ドル 約3.4億円
Beqvez**	血友病B	ファイザー (米國)	2024年4月	350万ドル 約5億円

表1 上市されている AAV 遺伝子治療製剤 *日本円薬価は1ドル142円で計算 **日本未承認



えないのですが、最近のAAV製剤の薬価は4億円から5億円と極めて高額です。今も多くの臨床試験が進んでいますので、今後も高額なウイルスベクター遺伝子治療薬の発売が増えていくのは間違いありませんが、全て欧米のメガファーマが発売するので、現状が続けば日本から莫大な医療費代が欧米へと流れ続けることとなります。

高用量投与の問題点

現在のAAV治療薬には問題点があります。

脊髄性筋縮症の治療薬の臨床試験は、低用量グループと高用量グループの2つに分けて行われました。低用量グループはほとんど回復しませんでした。高用量グループでは著しい回復が見られました。しかし、生まれてから投与までの期間が長くなると回復が不十分でした。生後、早ければ早いほど良いということですね。

血流中のウイルスなど有害物質は、通常は脳に入りません。これは血液脳関門という構造があるからです。なぜ早期にゾルゲンスマを投与する必要があるかという点、生まれてすぐの血液脳関門は未熟で、AAVが脳に入っていけるからです。

小さい隙間なので、大量に投与しないと十分な量が脳に到達しませんが、大量に投与すると、肝臓の障害とか血小板減少などの副作用が出てきます。死亡例も報告されています。また、AAV治療薬を作るのに非常にコストがかかるので大量に投与するには莫大な医療費がかかります。これが、第一の問題です。

関係のない細胞でも AAV 治療薬が働くという問題

脳には様々な種類の細胞があります(図3)。わずかな隙間を通してようやく脳に到達したAAVベクターは、本当は狙った一部の細胞、例えばニューロンだけに到達してほしいのですが、実際にはいろんな細胞と吸着して感染することになります。

ここでカギを握るのがプロモーターです。

ウイルスベクターにはプロモーターと治療用遺伝子がセットで入っています。プロモーターはスイッチのようなもので、ONになると治療用遺伝子が転写・翻訳されて(治療効果のある)タンパク質が作られます。

今使われているプロモーターはどの細胞でも働きますので、必要のない細胞でも治療用タンパク質が作られ、それにより副作用が起こる可能性があります(図3)。これが第二の問題です。

現状の AAV 遺伝子治療薬の課題を解決

我々が開発しているAAVベクターは、成熟した大人の、もう閉じてしまった血液脳関門を通り抜け、脳に入った後は、標的——ニューロンとかグリア細胞——だけに指向性を持って感染し、たとえ標的以外の細胞種に感染しても搭載した遺伝子は発現せず、標的細胞種だけで発現するというウイルスベクターです。

これにより、投与量を大幅に少なくすることができ、その結果、生命を危険に及ぼす副作用を抑えることができます。また、費用も大きく抑えることができるので、多くの人に使えるようになります。

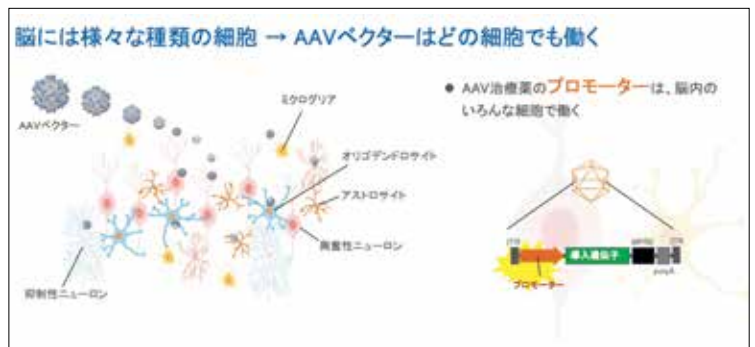


図3 必要のない細胞で遺伝子発現することによる副作用

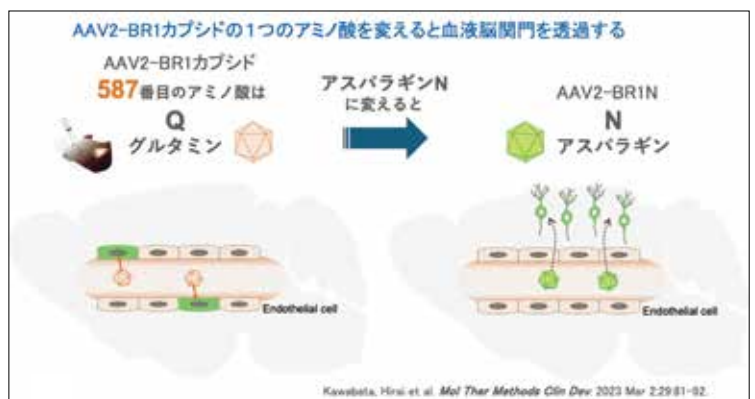


図4 ウイルスベクターが血管壁を通り抜けて脳に入る仕組み

これが実際の研究成果です(図4)。

AAVカプシド(2型)の変異体BR1というのは、静脈内投与すると脳血管の壁を作る血管内皮細胞に感染して遺伝子発現します。すなわち脳内には入っていきません(図4左)。

ウイルスの殻であるカプシドはアミノ酸が連なったタンパク質でできていて、587番目のアミノ酸はグルタミンです。このグルタミンをアスパラギンに変えると、AAVベクターが血管から脳内に入ることを発見しました(図4右)。すなわち、カプシドの一つのアミノ酸を変えるだけで、血流中のAAVが脳へ入ることがわかりました。これは昨年論文発表しています。

これに加えて、我々は特定の細胞種だけで働くプロモーターを開発してきました(プロモーターとは、遺伝子の転写の起点となるゲノム配列で、この部分に転写因子複合体が結合すると、RNAへの転写がはじまります)。その結果、今ではマウス脳内のほぼすべての細胞種において、(狙った細胞種だけに)遺伝子発現できるようになっています。

新しく開発したプロモーターは特許出願しています。例えば、抑制性ニューロン特異的プロモーターは、国内出願したのちに科学技術振興機構(JST)の指定国移行支援制度に採択され、日本だけでなくアメリカ、イギリス、ドイツ、中国で権利行使できるように手続きが進んでいます。

細胞種特異的プロモーターを 脳神経疾患の治療に応用

細胞種特異的プロモーターを開発している理由は、脳疾患の発症や病態の進行に特定の細胞種が重要な役割を果たしているからです。例えば、ミクログリアという細胞は脳の免疫細胞であり、脳内の不要タンパク質を細胞内に取り込んで分解(貪食)したり、炎症を弱める因子を放出したりします。ところがアルツハイマー病の脳では、ミクログリアの機能が変化し、アミロイドベータを貪食しなくなり、炎症を強める因子を放出します。アルツハイマー病以外にも、ミクログリアは様々な神経、精神疾患の発症、病態進行に深く関与しています。

そのようなことから、ミクログリアは治療のターゲッ

トとなり得るため、近年世界中の研究者から注目されています。しかし、ミクログリアはウイルスが脳に侵入するとすぐに気づいて増殖し、ウイルスを貪食して分解しますので、ウイルスベクターを使ってミクログリアに遺伝子発現させるのは極めて難しいと思われていました。例えば、警察官に泥棒が向かっていくようなもんです。

我々はマウスの大脳皮質のミクログリアに特異的かつ効率的に遺伝子発現させることに世界で初めて成功し特許出願しました。開発したAAVを大脳皮質に投与することで、ミクログリアの性質を変えることができるようになりました。すなわち病気を悪化させるミクログリアから病気と戦うミクログリアへと変化させることが可能になったわけです。

米国の研究開発の現状

米国のウイルスベクターの遺伝子治療薬開発の現状についてお話いたします。

ペンシルベニア大学のウイルスベクターコアは、最先端のベクター技術を提供している世界最大かつ極めて優れたベクターコアで、200人のスタッフで構成されています。

既成のウイルスベクターの供給だけでなく、技術サポート、依頼に応じたカスタムベクターの開発も行っており、しかも厳密な品質管理で安全性と有効性が担保されています。ペンシルベニア大学のウイルスベクターコアは、先ほど言いました遺伝性網膜ジストロフィーの治療薬のルクスターナや脊髄性筋縮症の治療薬であるゾルゲンスマなど、画期的な遺伝子治療薬の開発に貢献するなど、遺伝治療の最先端をリードする存在となっています。

ペンシルベニア大学のウイルスベクターコアからAAVベクターの提供を受けて、アメリカの多くの研究者は最先端の研究を展開しています。例えば、カリフォルニア工科大学のViviana Gradinaruは、この数年、新規AAVベクター開発に関する基礎研究でネイチャー姉妹紙にもものすごい勢いで論文を発表しています。彼女のラボ出身者はMIT・ハーバード大学ブロード研究所など超一流の研究機関で独立したり、博士号を取得



した多くの研究者がAAV開発のバイオベンチャーへ就職したりしています。Capsida Biotherapeuticsというのは、Gradinaruが作ったバイオベンチャーであり、自分のところで博士号を取得した優秀な人材をここにもたくさん送り込んでいます。

大学の基礎研究を基に作られたこれらのベンチャー企業は、メガファーマから莫大な研究費を得て、実用に向けて開発を加速させています。例えば、Voyager Therapeuticsは、ハンチントン病や脊髄性筋萎縮症のAAV治療薬開発でノバルティスファーマと提携し、前払いで1億ドル、日本円で150億円の提供を受け、マイルストーンを達成することに追加の資金提供を受け、製品化された場合、最大で1500億円以上を受け取る契約をしています。Voyager Therapeuticsに限らず、多くのウイルスベクター開発のバイオベンチャーがメガファーマと連携して進めているのですが、バイオベンチャー躍進の土台となるのはアカデミアの地道な基礎研究から生まれた成果です。

革新脳ウイルスベクターコア

最後に、ウイルスベクター開発研究センターの取り組みと今後の展開についてお話しします。

2018年に、AMED(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)の脳研究プロジェクト「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」(通称：革新脳)のなかに、群馬大学、順天堂大学、福島県立医大の3つの研究室で構成するウイルスベクターコアが発足し、群馬大学がチームリーダーを務めました。わが国で最初の大規模なウイルスベクターコアです。2021年末から京都大学が加わりました。

この4研究室が開発したさまざまなウイルスベクターを国内外の研究機関に供給した件数は合わせて約1600。そのうち過半数の873件を群馬大学が提供しました(図5左)。

配布したウイルスベクターは、血液脳関門透過型AAV、逆行性レンチウイルスベクター、狂犬病ウイルス、シンドビスウイルスなど多種多様で、配布先は東京大学、理化学研究所、名古屋大学、京都大学など国内56研究施設、海外9施設に上ります。革新脳ウイルスベクターコアはウイルスベクター実験ガイドも編集、執筆しています。

群馬大学が配布したAAVベクターを用いて出版に至った論文は58報に上り、その中の多くはNature、Nature Biomedical Engineering、Nature Neuroscience、Neuronなどのトップジャーナルに掲載されました。58報のうち、私が責任著者である平井研究室オリジナル論文は23報です(図5右)。このように、最先端のウイルスベクターの開発を継続し、提供していくことで、国際的にインパクトのある論文がわが国から生まれるのを強力にサポートしています。

遺伝子治療が医療の未来

昨年、メッセンジャーRNAワクチンの研究でノーベル賞を受賞したDrew Weissman博士が、米国遺伝子細胞治療学会のポドキャストの中で、“The future of medicine is gene therapy.”(医療の未来は遺伝子治療です)と述べました。そして彼は30分余りのインタビューを“Gene therapy is the future of medicine.”(遺伝子治療は医療の未来です)という言葉で締めくくりました。

医療の未来が遺伝子治療であるのなら、最先端のウイルスベクターを開発し、権利化していくことがますます重要になるのは間違いなく、これからも我が国発の新規ウイルスベクターの開発と権利化に向けて挑戦を続けていきたいと思っております。ご清聴どうもありがとうございました。



図5 革新脳ウイルスベクターコアの配布実績と群馬大学が貢献した研究論文