

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

ALD、MLD等のライソゾーム病遺伝子治療調査研究

分担研究者： 大橋 十也 （東京慈恵会医科大学）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD) 異染性脳白質変性症(MLD)の造血幹細胞を標的としたレンチウイルスベクターを用いての当該正常遺伝子の導入による遺伝子治療の臨床試験の世界的な状況を論文、国内、国外学会の聴講、学会主催などにより調査研究した。その結果、両試験とも非常に良好な結果であり、早期の本邦への導入が期待された。

研究協力者氏名 大橋十也

所属機関名及び所属機関における職名

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
センター長、同大小児科 教授

)に関する調査研究班主催 第3回市
民公開フォーラム(2017 1月)

(倫理面への配慮)

該当無し

A．研究目的

現在小児期発症の代表的疾患である。
MLD,ALDへのレンチウイルスベクターを用いた造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の臨床試験が欧米で進んでいる。しかしながら本邦では、これら臨床試験は進んでいない。この問題点を明らかにするため、論文の精読、国内外の関連学会を聴講、当該研究者へのインタビューにより最新情報を集め現状を分析した。

B．研究方法

論文はPub Medなどを利用して検索した。
また聴講した遺伝子治療関連学会は以下の通りである。

1. 第22回日本遺伝子細胞治療学会 (2016 7月、主催)
2. 第24回欧州遺伝子細胞治療学会 (2016 10月)
3. 第58回日本先天代謝異常学会 (2016 10月)
4. 第7回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2017 1月)
5. 第3回 難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病(ファブリー病含む

C．研究結果

ALDに関しては、以下の情報を得た。て現在、米国の遺伝子治療会社であるBluebird bio社がスポンサーとなり第2/3相試験として治験を実施中である(Starbeam study、開始は2013年10月、2018年8月に終了予定)。治療群のみの多施設共同試験である。対象は17歳以下のALDで、MRIで所見があり(Loes Scoreが0.5-9、Gadolinium造影効果陽性)で神経症状は軽度もしくはなく、HLAマッチのドナーがいない症例であった。主要評価項目は24ヶ月後に重度機能障害(コミュニケーション能力の消失、皮質盲、経管栄養、車椅子、自発運動の消失、完全尿失禁)のない患者さんの割合である。今年2016年4月にその中間報告がなされた。その時点で17例が治療されていた(現在18例で終了)。治療後の期間は全員が治療後6ヶ月以上立っており、8例が12ヶ月から24ヶ月の間であった。結果の概略は以下の通り、良好であった。

・重度機能障害を起こした患者さんはいなかった。

・16例がneurological function scoreの値が安定していた。

・14例がLoes Scoreが安定していた。

- ・16例でGadolinium造影効果が解消した。
- ・骨髄破壊的前処置によるSAEが1例認められた。
- ・遺伝子の挿入部位解析で単一クローンの増殖は認められなかった。

今後の結果が注目される。まだ日本人の登録も可能であり、患者会などへこの情報を流した。

MLD に関しては造血幹細胞を標的とした正常の ARSA cDNA を搭載したレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の POC study がイタリアで行なわれ、その結果が2013年のサイエンス誌に発表された。対象は3例の発症前の症例であり、同胞に2歳以下発症のMLD発症例がいた。方法はALDの場合と酷似しておりCD34陽性細胞にレンチウイルスベクターで正常ARSA cDNAを導入後、ブズルファンによる骨髄破壊的処置をしたドナーに移植した。観察期間は18-24ヶ月であった。結果として造血細胞コロニーの45-80%に遺伝子の導入が認められ、末梢血のCD15陽性細胞、CD14陽性細胞では正常を大きく上回るARSAの活性が確認され、また髄液中にもARSAの活性が認められた。運動発達、認知機能などに関する神経症状も同胞ならびに無治療MLDにくらべ著しく軽度であった。1例で若干の運動発達の遅れが認められたものの認知機能は全例観察期間中、正常であるという画期的結果であった。その後症例を追加して第I/II相試験のad-hoc解析の結果とう形で途中解析の結果がLancet誌に2016年7月に発表になった。本試験はTelethon and Ospedale San Raffaele Instituteとグラクソスミスクライン社との共同で行われている。対象は同胞に発症者がいる、発症前の晩期乳児型および発症前もしくは発症早期の若年型MLDであり、遺伝子治療の方法はPOC studyと同じである。6例の症例が追加され、合計9例(MLD01-09)となった(最終的には20例)。主要評価項目は安全性と効果(発達と酵素活性)であり、安全性に関しては(1)生着不全/骨髄再構築の遅れ(2)毒性(3)遺伝子導入細胞投与の安全性を評価する。また効果に関しては(1)運動発達評価(Gross Motor Function Measure score, GMFM score)の改善(2年後)(2)ARSAの活性上昇である(2年後)。9例の内訳は6例が晩期乳児型であり全例ほぼ

症状はなく、2例が若年型で発症早期、1例は発症前の晩期乳児型か若年型か分類不能型であった。結果は生着不全は一例もなく重篤な有害現象を認めた例もなかった。コロニー形成細胞では、平均60.4%(範囲14.0-95.6%)にベクターを認めた。ベクターの挿入部位解析でも、再構築した骨髄細胞はポリクローナルであり単一クローンの有意な増殖はなかったとしている。末梢血のCD15陽性細胞におけるASRA活性は全例で上昇しており、多くは正常以上の活性の上昇を認めている。また髄液中でも活性の上昇を認めた。また2年後の皮膚生検では生検を行なった7例中6例でシュワン細胞での蓄積物質(サルファチド)の減少を認めており本治療法は末梢神経の脱髄にも有効であることを示唆した。これを支持するように末梢神経伝達速度も3/9で改善、4/9で安定、2/9で悪化であり、大半の症例で無治療の同胞や他の無治療のMLDよりは高い値であった。MRI Scoreは治療群では一例を除き無治療の同胞や未治療のMLDよりスコアは低かった。GMFM Scoreによる発達への効果も良好な結果であった。MLD04はMRIで効果が見られなかった例であるが、やはりGMFMのスコアも無治療群と変わらずに低下して行った。2例(MLD01とMLD07)も無治療群と比較すると良好であるが、健康小児と比べると低かった。他の6例は健康小児と同様の発達の伸びを示した。またIQスコアはMLD04以外正常範囲であった。以上中間解析とは言え非常に良好な結果を示し、最終的な結果ができるのは2023年頃であるが非常に期待がもてる。

D. 考察

ALD、MLDともまだ診療試験は終了していないが非常に有望な結果であり、早期、本邦としても臨床試験に参加もしくは開始すべきと思われた。

E. 結論

ALD、MLDの臨床試験を本邦でも開始すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし