



NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

中和抗体の阻害作用を回避できる AAV 遺伝子治療 ベクター投与方法を世界で初めて開発！

自治医科大学分子病態治療研究センター（分子病態研究部）の三室准教授に伺いました。

Q1. AAVベクターによる遺伝子治療とは？

体内法による遺伝子治療では治療遺伝子を運ぶベクターが必要となります。遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターは非病原性パルボウイルス由来の治療ベクターで、様々な細胞に効率良く遺伝子導入が行え、染色体への組込みがほとんど起こらず、しかも治療効果が長期間持続するため、体内法による遺伝子治療のベクターとして最も期待されています。

Q2. AAVベクターはヒトの治療に用いられているのですか？

AAV ベクターには細胞特異性が異なるサブタイプ（血清型）があり、AAV2 ベクター局所投与方法を用いたパーキンソン病の遺伝子治療は本学で既に行われています。AAV8 ベクターは末梢静脈からの投与でも肝臓への遺伝子導入を行うことができ、多くの遺伝性疾患の肝臓を標的とした遺伝子治療の治療ベクターとして有望視されています。しかし、ヒトの 30-50%は自然感染により中和抗体を既に持っているため、これらのヒトでは抗体により AAV ベクターの遺伝子導入が阻害されて AAV ベクターの血管内投与では有効な遺伝子治療を行い得ません。イギリスで行われ有効性が示されている AAV8 ベクターを用いた血友病 B 遺伝子治療臨床試験でも、抗 AAV8 中和抗体がある血友病 B 患者では AAV8 ベクターによる遺伝子治療の成果が得られませんでした。このように、既感染に基づく中和抗体は AAV8 ベクターを用いた遺伝子治療の重要なリミティングファクターであり、その阻害作用の克服が課題でした。

Q3. どのような成果が得られたのですか？

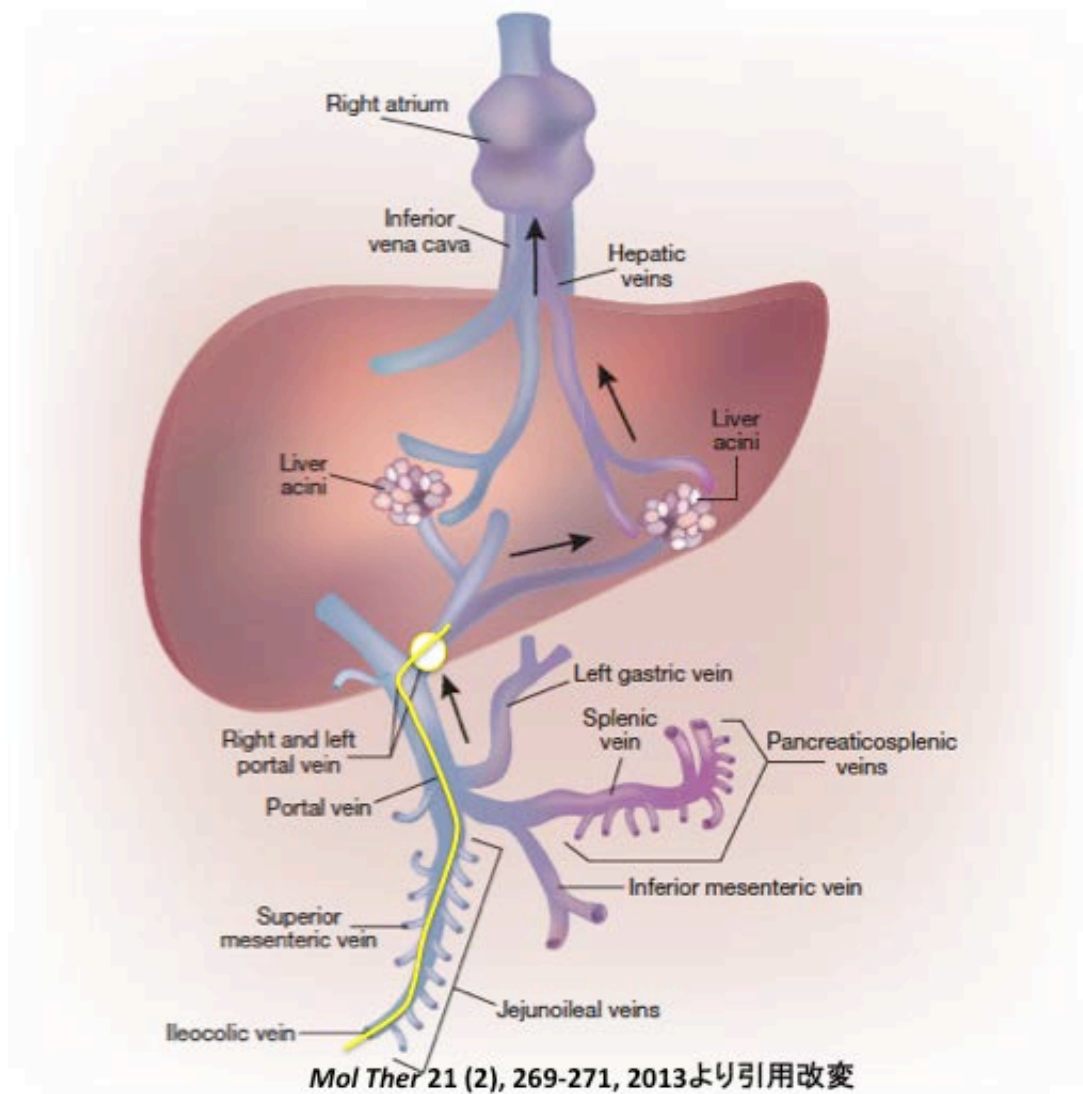
分子病態研究部、遺伝子治療研究部、医療技術トレーニング部門、循環器内科学部門は共同で、AAV8 ベクターの遺伝子導入を阻害する中和抗体が存在していても肝臓への治療遺伝子を導入可能とするベクター投与方法を、非ヒト霊長類（カニクイザル）を用いて確立しました。肝臓への血液は、肝動脈から約 1/3、門脈から約 2/3 が流入します。この肝臓特有な血管構築に着目し、ベクターと血液中の抗体を接触させずに肝細胞までベクターを送り届けることを、AAV8 抗体陽性サルを用いて検討しました。門脈左枝内に直接に、あるいは腸間膜静脈の末梢静脈からバルーンカテーテルを挿入し、血液を生食水で洗い流した直後にベクターを投与することで中和抗体の阻害作用の影響をほとんど無くすることに成功しました。この方法であれば肝細胞の虚血や腸管のうっ血の影響はほとんどありません。このベクター投与方法により、AAV8 ベクターを用いた肝臓を標的とした遺伝子治療が、自然感染に基づく抗 AAV 中和抗体を持つ多くの患者へも適応できる可能性が示されました。AAV ベクターによる治療法は長期にわたる効果が期待されていますが、将来的には効果が減弱する可能性があります。そのような場合にも、同じベクターによって繰り返し治療が可能であることを示唆した点でも画期的な技術です。

Q4. どのような疾患の治療に応用できますか？

血友病に限らず、アミノ酸代謝異常症などの先天性疾患で患者さんが苦しんでいます。このような希少疾患の患者さんのための治療薬は開発されていないのが現状で、肝移植が治療法として用いられることもあります。遺伝子治療は血友病以外にも、このような難治性疾患の次世代治療法としても研究されています。今回のベクター投与方法の開発で、これまで

は中和抗体が陽性であるためAAV8ベクターによる肝臓を標的とした遺伝子治療の適用外とされていた患者さんにも遺伝子治療を用いることができるようになると思われます。

この成果は、アメリカ遺伝子細胞治療学会のオフィシャルジャーナルである *Molecular Therapy* 誌に解説記事つきで掲載され (Mimuro, J., Mizukami, H., Hishikawa, S., Ikemoto, T., Ishiwata, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ono, F., Ozawa, K., Sakata, Y. *Mol Ther* 21 (2), 318-323, 2013)、また、同誌の同月号解説記事に「Flushing Out Antibodies to Make AAV Gene Therapy Available to More Patients」として、取り上げられました (*Mol Ther* 21 (2), 269-271, 2013)。



マイクロバルーンカテーテルを用いたベクター投与方法

腸管静脈の末梢枝(Jejunoileal vein)を、サーフロー針で穿刺し、ガイドワイヤーを用いてマイクロバルーンカテーテル(黄色の模式図)を門脈左枝まで進める。バルーンを拡張し左門脈血流を遮断し生食水で門脈内から肝臓内の血流を洗い流した直後ベクターを投与する。

今回は実験的な手技であり、より臨床的には経肝的カテーテル挿入により右門脈から左門脈にアプローチする方法なども考えられる。

(わかりやすくするため肝動脈を除き、門脈系と肝静脈を描画している。矢印は門脈血流の方向を示す。)