

よりよい未来のために Forward

No.2
2017

Science matters. Because patients matter. —サイエンスは患者さんのためにある—

FOCUS

血友病治療の明日

Interview

近未来の血友病治療に関わる
テクノロジー

Report

遺伝子治療開発の現状

間葉系幹細胞を用いた治療開発の
現状と展望

目指すのは ゼロブリーディングです

東京都済生会中央病院 臨床検査医学科 部長

窓岩 清治 先生

—ここ 10 年を振り返っても、血友病の治療は大きく進歩していますね。

窓岩 最も大きな進歩は、遺伝子組換え凝固因子製剤が普及したことでしょう。これにより、安全性や安定供給に関する心配が大きく減りました。

そして昨年には、従来の製剤に比べて長時間作用する遺伝子組換え凝固因子製剤が登場しました。

これらのことにより、出血したときに凝固因子製剤を使うオンデマンド療法に代わり、出血していないときにも凝固因子を定期的に補充する定期補充療法がより一層主流となってきました。

また、2008 年には治療に当たる医師に向けて、日本血栓止血学会がガイドラインを作成しました。ガイドラインにもとづいた治療の標準化が進み、患者さんの安心にもつながりました。さらに2013年には、定期補充療法が加わった改訂版が発行されています。

新しい薬剤や治療方法を開発し臨床に導入する際には、患者さんとの信頼関係が非常に重要であることは申すまでもありません。今後の血友病医療においても医療従事者は、しっかりとそのことを見据えて安全を最優先に取り組んでいかなければならないと考えています。

—今、取り組むべき課題は何でしょうか。

窓岩 ゼロブリーディング、すなわち血友病でない人と同じ程度の止血状態を維持することをどのようにして達成するかが重要な課題です。血友病の治療の進歩により、関節内出血をかなり予防できるようになってきましたが、これからはさらなる止血管理を目指し、関節障害の予防や進行を抑制することにより患者さんの生活の質をさらに高めることが重要なことだと思います。

そのためには、まずは定期補充療法を確実に行うことが基本です。患者さん自身がより積極的に止血管理を実践すること、すなわちアドヒアランスを高めることが大切です。先に挙げた長時間作用の遺伝子組換え凝固因子製剤は、アドヒアランスの維持に有用と考えられます。

また、インヒビターの問題にも対応しなければなりません。重症型の血友病患者さんの約 30%にはインヒビター、つまり凝固因子製剤の止血効果を無効にしてしまうような抗体が自分の体の中にできてしまい、重篤な出血症状に悩まされます。このような患者さんに対しては、出血時にはインヒビター中和療法やバイパス製剤と呼ばれるものを用います。またインヒビターを消失させるための方法としては免疫寛容導入療法 (ITI) という治療を行います。これらの治療が効きにくい患者さんもあります。

インヒビターの発生がどのような仕組みで起こっているのかについてを明らかにしていくことも大切な課題のひとつです。細菌などから身を守る基本となる免疫機能と特定の患者さんで発生するインヒビターとの関係について、基礎的な探求と臨床的な開発の両方を進めていかなければなりません。

さらには、現在よりもさらに精度が高く止血の状態を知ることができる検査法の開発も大切です。現状では出血時に細やかな検査が難しいことや、医療施設ごとに検査結果のばらつきがあるという問題があります。ゼロブリーディングを目指すためには、凝固因子製剤の種類のみならず、使用頻度、患者さんの身体活動の程度などが、凝固因子活性にどのように影響しているかを詳細に把握する必要があります。将来は自分の凝固因子の働き具合について、患者さん自身が負担のないかたちで、簡便な自己測定ができるようになれば理想的です。もし今の自分の状態がどうなのかを自分自身で把握することができれば、患者さんの治療に対するモチベーションも上がり、アドヒア

ランスの向上につながるのではないのでしょうか。

—この号では、遺伝子治療と細胞治療について別に項目を立てて説明していただいています。

窓 岩 血友病は単一の遺伝子病であるため、遺伝子治療の研究開発が進めやすい疾患です。遺伝子治療により一定レベルの凝固因子を産生することができるようになれば、凝固因子製剤を頻回に輸注しなくて済むようになる可能性があります。このような遺伝子治療や細胞治療の開発が進められているのは、血友病患者さんの止血の働きを恒常的に高めることにより、より質の高い日常生活を過ごすことができるような医療を目指しているからです。

現在注目されている技術のひとつが、iPS細胞を使った遺伝子細胞治療です。様々な細胞に分化することのできるiPS細胞から凝固因子を産生する遺伝子を持った細胞を作り、患者さんに移植するというものです。積極的な技術開発が進んでいますが、現実となるのは遺伝子治療よりさらにもう少し先になるでしょう。

これから10年後の血友病治療を正確に予測することは困難ですが、治療に関する選択肢は間違いなく増えているはずです。患者さんはそれぞれの治療に関する情報をもとに、自分に合った治療法を選択していくことになるでしょう。もちろん私たち血友病医療に関わる医師が、それぞれの治療についてどのように説明するかも大切です。患者さんと医師の間にある常識の溝を埋めていくことにより、共に血友病という病気と向き合い、歩んでいくような時代が来ることを期待します。 **F**

表●日本における血友病治療の歴史

1952	血友病 A と血友病 B の区別が可能に
1963	血友病患者の初の全国調査（血友病 A と B 合わせて 892 名）
1967	第 VIII 因子を含む血漿分画製剤の製造・販売開始
1972	第 IX 因子複合体製剤の販売承認
1979	第 VIII 因子濃縮製剤の販売開始
1983	自己注射が保険適応に
1984	血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤（インヒビター治療製剤）の発売
1985	加熱第 VIII 因子製剤の発売
1986	加熱第 IX 因子製剤の発売
1988	高純度第 VIII 因子濃縮製剤の発売
1989	献血に HCV 抗体検査の導入
1992	高純度第 IX 因子濃縮製剤の発売 国内の献血による第 VIII 因子製剤の発売
1993	遺伝子組換え第 VIII 因子製剤の発売
2000	遺伝子組換え第 VII 因子製剤の発売
2002	アルブミン非添加第 VIII 因子製剤の発売
2010	遺伝子組換え第 IX 因子製剤の発売
2013	「血友病患者に対する止血治療ガイドライン」に成人への定期補充療法の有用性が明記
2015	長時間作用遺伝子組換え凝固因子製剤（遺伝子組換え第 IX 因子・第 VIII 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤）の発売
2016	長時間作用遺伝子組換え凝固因子製剤（遺伝子組換え第 VIII 因子 PEG 付加製剤）の発売

（編集部で作成）

5年から10年後には患者さんへの遺伝子治療を実現したい

自治医科大学学生化学講座 病態生化学部門 教授 大森 司 先生

血友病の遺伝子治療は早くから注目されていた技術ですが、近年、血友病 B の患者さんを対象にした臨床試験が行われるなど、実現が近づいてきています。その技術の内容と実用化の見通しについて、大森先生に話していただきました。

血友病は1つの遺伝子異常で起こる疾患で、また完全に正常化しなくても凝固因子活性がある程度あれば止血効果が期待できることから、以前から遺伝子治療が有望ではないかと注目されてきました。そして今、海外の臨床試験で、血友病 B の患者さんに対する有用性が報告されるまで開発が進んできました。

現在開発中の血友病に対する遺伝子治療は、患者さんの異常な遺伝子を直接修復するのではなく、正常な遺伝子を外から入れて細胞内で働かせ、凝固因子を作るようにするという手法が用いられています。そのためにベクターという遺伝子の「運び屋」が使われますが、よいベクターが見つかったことが、実用化に近づいた大きな理由です。

ベクターを用いる遺伝子治療には2つの方法があります。ひとつはベクターを直接患者さんの細胞に取り込ませる方法、もうひとつはあらかじめベクターを取り込ませ凝固因子を作れるようにした細胞を移植する方法です。

私たちは両方の研究を進めていますが、ここでは、ベクターを直接患者さんに投与する方法を説明します。

「運び屋」を使って遺伝子を導入

遺伝子の「運び屋」(ベクター)として主に使われるのは、アデノ随伴ウイルス(AAV)という、病原性のない、自分だけでは増殖できないウイルスです。このウイルスの遺伝子に、凝固因子を作る遺伝子を組み入れたものがアデノ随伴ウイルスベクター(AAVベクター)です。

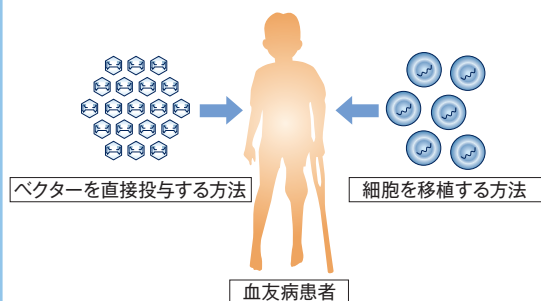
初期の遺伝子治療では AAV を筋肉内注射したのですが、あまりうまく凝固因子が作られませんでした。次に AAV ベクターを肝動脈に注入する方法が試されました。この方法で最初は凝固因子が作られたのですが、徐々にウイルスに対する免疫反応が起こって、効果は一時的

なもので終わってしまいました。

AAVには様々な種類があり、遺伝子発現ができる臓器が、それぞれ違うことが明らかになってきました。そして、様々な AAV ベクターの開発が続けられ、肝臓に選択的に取り込まれる AAV8 型を使ったベクターができたことで、実用化に大きく近づいたのです。

私たちのグループはサルを使った AAV8 型ベクターによる血友病 B の遺伝子治療研究を5年以上行っており、凝固因子が作られることを確認しています。もちろん人での臨床試験を目指しているのですが、血友病治療に関しては過去を鑑みて、安全性を十分に確認し、安心して患者さんに届けられると

図1 ● ベクターを用いる遺伝子治療の2つの方法



(大森先生による)

いうことを重視して、開発に十分な時間をかけています。

まずは成人の重症血友病Bから

AAV ベクターを使った遺伝子治療には、今後解決しなければならない課題があります。

まず1つ目は、AAV ベクターのウイルスに組み入れることができる遺伝子の大きさに限界があることです。現在開発が進んでいるのは血友病Bに対する遺伝子治療ですが、これは血友病Bに必要な第IX因子の遺伝子が、血友病Aに必要な第VIII因子の遺伝子よりもサイズが小さく、AAVベクターに導入しやすいからです。血友病Aに対しても、第VIII因子を作るのに

必要ないと考えられる部分を削りサイズを小さくしてAAVベクターに組み込む試みが行われています。

2つ目は、AAVベクターを投与するとベクターに対する抗体が出来て、2度目に投与してもAAVベクターが排除されてしまうという課題です。したがってAAVベクターは1度しか投与できません。

3つ目は、AAVベクターは肝臓の細胞に取り込まれて凝固因子が作られるのですが、細胞分裂するとだんだん取り込まれた細胞の数が減っていきます。このため大人の肝臓はほとんど細胞分裂しないので効果は持続するのですが、成長期で細胞分裂が盛んな子供さんは治療の対象になりにくいと思

います。さらに遺伝子治療を受けていなくてもAAVに知らないうちに自然感染し抗体ができている場合がありますが、そのような方には効果が期待できません。

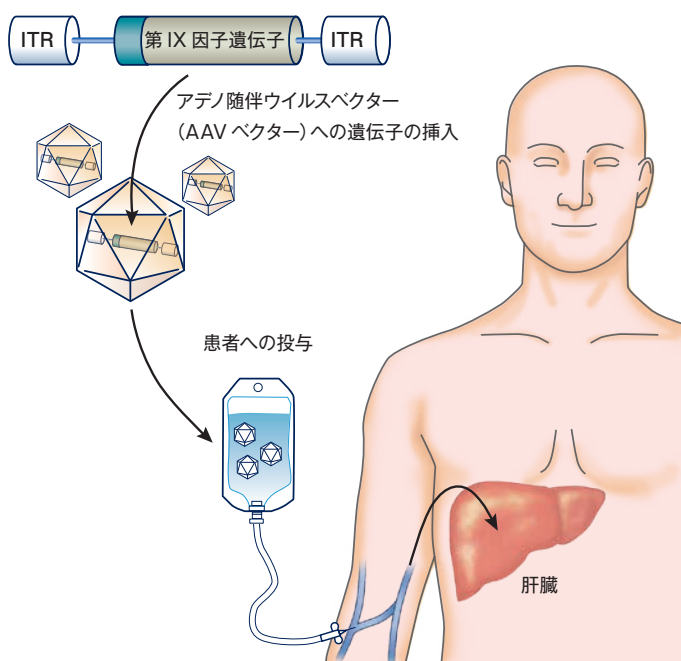
最後に、治療効果もまだ十分とは言えないと考えています。大まかなイメージでは、重症の方が中等症、うまくいけば軽症になるといった程度です。凝固因子製剤から完全に解放されるまでには至りませんので、今の遺伝子治療が導入されても出血時の補充療法は必要でしょう。

これら4つの課題を踏まえると、遺伝子治療の対象としてまず考えられるのは、成人の、重症血友病Bの患者さんになるでしょう。

いくつかの製薬企業が臨床研究を始めていますし、私たちが、血友病Aへの応用、AAVに対する抗体、治療効果の向上といった問題を解決し、より多くの血友病患者さんが対象になるよう、研究を進めています。5年、あるいは10年後には、実際に患者さんを治療することができるのではないかと考えています。

定期補充療法など血友病の治療法が進歩した日本においては、血友病の遺伝子治療の恩恵は限られていると考えられるかもしれませんが、しかし、定期的な注射の必要性がなくなることは、患者さんとその家族の方にとっては、まさに希望の治療となるでしょう。これからも、患者さんの生活に役に立つ、望まれる研究を進めていきたいと思っています。F

図2 ●ベクターの直接投与による血友病Bの遺伝子治療



(大森先生による)

人工関節導入が必要になるまでの期間を延長したい

東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 講師 竹谷 英之 先生

定期補充療法の普及により、出血回数の減少のみならず、関節症の発症予防と進行抑制が期待されています。しかしながら、すでに関節症が進んだ患者さんにおいては、人工関節の導入が検討されることも少なくありません。その人工関節導入が必要になるまでの期間を遅らせることを目的にする細胞治療の開発が進められています。開発の現状と展望を竹谷先生に話していただきました。

最近、再生医療という言葉をよく耳にします。体の外で培養した組織や細胞を患者さんに移植することで、失われた機能を回復させる治療法です。

私たちは、関節内出血により生じた関節障害を保護するために、軟骨細胞の元になる細胞（間葉系幹細胞）を培養して血友病患者さんに移植する再生医療に取り組んでいます。現在、実際に患者さんで行う臨床試験の申請を行う段階まで開発が進んできました。

関節症に対するさらなるケア

小児の患者さんでは定期補充療法の普及で関節内出血の予防が

期待できるようになり、関節障害は減少傾向にあると言われています。しかし30～40代以降の患者さんでは、関節障害を持つ患者さんの割合が減ることはありません。

現在関節症がない患者さんは、定期補充療法をきちんと行っていけば、血友病のない成人男性と同じように過ごせることが期待できます。しかし、関節症を発症している患者さんには、関節症に対する治療が必要です。

その治療方法は関節症の程度によって違いますが、定期補充療法は関節症の進行を抑制する効果が期待でき、関節症があっても基本となる治療です。それほど進行していない関節症に対しては滑膜切除術が適応となることがあります。これは出血を繰り返すことにより起こる関節症の進行を遅らせることが目的で、関節鏡を用いて行う手術です。

さらに日常生活に支障のある患者さんには、人工関節を導入する手術（人工関節置換術）を行う必要性があります。人工関節を導入

すると関節の痛みはなくなり、日常生活レベルが改善します。しかし、関節が自分のものではなくなるので、強い決意をもった上での手術になります。また、人工関節に置き換えたからといって、すべての関節機能が改善するわけではありません。何より人工関節の耐久性の問題が大きく、将来人工関節を入れ替える必要もあります。その期間を血友病の患者さんでは平均10～15年と考えています。つまり40歳で人工関節を導入すると、その後の生涯で2回か3回は人工関節の入れ替えが必要となる計算になります。

私たちは、何らかの治療により、最初の人工関節を受けるまでの時期を遅らせることができないかという思いを、ずっと持っていました。平均40歳という人工関節の導入時期を60歳に延期することができれば、手術が1回で済むかもしれないからです。そしてその可能性が、間葉系幹細胞を用いた再生医療（細胞治療）にはあると考えています。



自分の細胞を利用

幹細胞とは、自分で増えながら目的を持ったさまざまなタイプの細胞へと変化できる（分化と言います）細胞のことです。例えば赤血球、白血球、血小板などの血液成分に分化する幹細胞は造血幹細胞と呼ばれています。

間葉系幹細胞は、骨や血管、心臓の筋肉などに分化することができます。けがなどで軟骨を損傷した患者さんに対する間葉系幹細胞を使った治療は、10年ほど前から注目されてきました。その後、さまざまな関節症にも応用が始まっています。血友病の関節症もその対象になると考えたのは、出血がきちんとコントロールできるようになった時代になったからです。十分に止血ができないと、いくら細胞を移植してもうまくいかないのです。

現在検討している方法は、予

め患者さんから採取した間葉系幹細胞を培養して、関節鏡で膝の滑膜を切除し環境を整えてから、そこに培養した細胞を注入し再生を促すというものです。

私たちは培養細胞の安全性を確認するために、血友病患者さんと健康な人から間葉系幹細胞を採取し、培養して比較しました。その結果、血友病患者さんの間葉系幹細胞は、分裂増殖する能力や軟骨細胞へと分化する能力が、健康な人の間葉系幹細胞と差がありませんでした。

また、移植する細胞の安全性について検討するため、細胞を培養しても遺伝子に異常が起らないことも確認しました。

関節注入による再生治療

以下に説明するのはあくまで臨床試験として、私たちが現在考えている方法（治療対象となる関節

と手技）です。

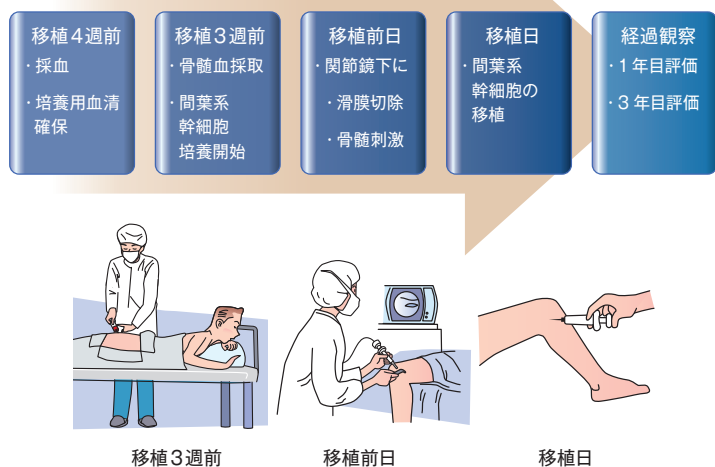
対象となる関節は体力のある20代から40代の患者さんの膝関節です。関節症としては早期から進行期までを想定しています。関節症がかなり進んだ方や人工関節の方は、残念ながら対象にはなりません。

手技としては、移植の4週間前に、採血を行い培養に使用する血清を準備します。移植3週間前に、局所麻酔下に患者さんの骨盤（腸骨）から間葉系幹細胞を含む骨髓液を採取します。採取した骨髓液は3週間にわたり培養します。移植前日には、関節鏡で滑膜組織を切除し、関節内の環境を整えます。そして移植当日は、培養した間葉系幹細胞を豊富に含む血清を関節内に注入します。これで移植は終了です。移植後は1年以上にわたり経過を観察する予定です。

より安全で効果が大きく患者さんの負担の少ない治療とするために、これからの研究結果に従って、この方法を改良していく必要があるでしょう。しかし当面は、新しい治療の第一歩として、方法を慎重に検討しながら研究を行っていく必要があります。

定期補充療法によりしっかりと止血管理を行い、関節症を予防することが最も大切です。しかしすでに関節症が発症している患者さんに対しては、細胞治療などにより人工関節導入が必要になるまでの期間を延長することで、日常生活に支障のない時間が増えることを期待して、再生医療の実現を目指しています。 **F**

図●移植プロトコール



（竹谷先生による）

血友病の患者さんへよりよい治療をお届けしたい

私たちは、体の中で長く作用する機序を備えた第VIII因子製剤および第IX因子製剤を世界で初めて製造・販売した企業です。より長く作用する機序には、体の中にあるタンパク質が再循環する自然な経路が活用されています。

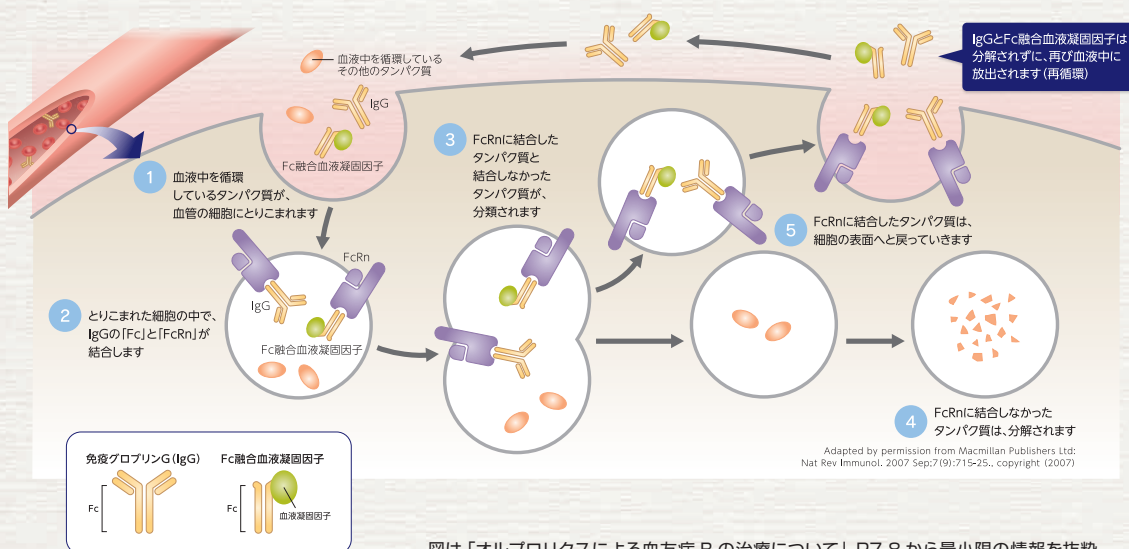
免疫グロブリンは、体の中に存在しウイルス感染などから身を守るために重要なタンパク質です。その中でも免疫グロブリンG (IgG: アイジージー) は、1) 血液中に最も多く存在する、2) 体の中で再循環することにより体の中に長く留まる、という特徴があります。

私たちは、「体の中の自然な経路を活用した作用の

延長」を実現するために、IgGに注目しました。そして、IgGの「Fc: エフシー」という部分と、血液凝固第VIII因子もしくは血液凝固第IX因子を組み合わせるとつにすることに成功しました (Fc 融合血液凝固因子)。

Fc 融合血液凝固因子は、IgGと同様に体の中の様々な細胞に存在するFcRn (新生児型Fc受容体) に結合し再循環するため、体の中に長く留まり止血効果を発揮します。

今後も血友病に関わる皆様のよりよい生活のために、サノフィは貢献していきたいと考えています。



WFHの支援

サノフィ株式会社は、WFH*ウェブサイトの日本語ページ作成と、その告知活動を通してWFHを支援しています。

* World Federation of Hemophilia (世界血友病連盟)

世界血友病連盟のホームページ
www.wfh-japanese.org



スマートフォンやタブレットでQRコードを読み取ってください。



※掲載している情報は2017年の発刊当時のものです。

総監修 東京医科大学 臨床検査医学分野 教授 天野景裕

監修 東京都済生会中央病院 臨床検査医学科 部長 窓岩清治