

千里ライフサイエンス新適塾
「未来創薬への誘い」第68回会合

鎌状赤血球症に対する 造血幹細胞遺伝子治療の開発

講 師：内田 直也（うちだ なおや） 先生

米国国立衛生研究所 心肺血液部門 細胞分子治療分野
遺伝子治療グループ リーダー

日 時：2025年1月22日（水） 講演会 18:00～19:15
【Zoom ウェビナーのみ】

定 員：WEB 参加 200 名

参加費：無料

参加は事前申込みされた方（申込締切り 1 月 17 日）のみとし、定員になり次第
締切ります。当財団のホームページの「参加申込」からお申込み下さい。

https://www.senri-life.or.jp/event_upcoming/shintekijuku-miraisouyaku/

オンデマンド配信は予定しておりません。

コーディネーター

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル 20 階

E-mail：smp-2022@senri-life.or.jp Tel：06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

鎌状赤血球症に対する造血幹細胞遺伝子治療の開発

内田 直也

米国国立衛生研究所 心肺血液部門 細胞分子治療分野

講演要旨

造血幹細胞 (HSC) を標的とした遺伝子治療は、鎌状赤血球症 (SCD) を含む様々な遺伝性疾患を治癒させることができる。SCD は β -グロビン (*HBB*) 遺伝子の点変異が原因となり、溶血性貧血、血管閉塞、多臓器不全、早期死亡を引き起こす。同種 HSC 移植は 1 回の治療で SCD を治癒させることができるが、適合するドナーが見つかる患者数は限られている。そこで、遺伝子付加あるいは遺伝子編集による自己 HSC 遺伝子治療が開発され、ほとんどの SCD 患者に適用できるようになった (1)。現在の遺伝子付加治療では、患者由来 CD34 陽性 HSC を体外培養しながら、レンチウイルスベクターで遺伝子を導入・付加することにより、赤血球に治療用 *HBB* 遺伝子を発現させることができる。SCD に対する HSC 遺伝子付加治療の臨床試験では、ほとんどの患者で治療用 *HBB* 遺伝子の高発現が認められ、症状の改善または消失が認められた (2)。この SCD に対するレンチウイルス HSC 遺伝子治療は、2023 年末に米国食品医薬品局 (FDA) により承認された。さらに近年、部位特異的ヌクレアーゼの開発により、SCD に対する HSC 遺伝子編集治療の開発が可能になった。遺伝子編集ツールは、エレクトロポレーションによって患者 CD34 陽性 HSC に体外で導入され、SCD 遺伝子変異を修復することができる。しかし、遺伝子修復された CD34 陽性細胞は生着しにくいという課題がある。一方、*BCL11A* 遺伝子の赤血球特異的エンハンサーの遺伝子配列を破壊することで、 γ -グロビン (*HBG1/2*) 遺伝子の発現を誘導し、病的グロビン遺伝子を抑制できることが分かっており、SCD の治療に応用できる。遺伝子修復とは異なり、遺伝子破壊された CD34 陽性 HSC は長期に生着させることができる。この SCD に対する遺伝子編集治療の臨床試験では、ほとんどの患者で強い *HBG1/2* 誘導と症状の改善または消失が得られた (3)。この SCD に対する HSC 遺伝子編集治療も、遺伝子付加治療と同時に新規治療として FDA に承認された。以上のように、HSC 遺伝子治療の有効性は証明されつつあるが、現在の方法は HSC の体外培養に基づいており、コストが高く、遺伝子治療の適用が制限されている。そこで、体外培養を行わず、直接 HSC に治療用遺伝子を導入する *in vivo* HSC 遺伝子治療の開発が望まれている。

参考文献

1. Drysdale CM, et. al.. Hematopoietic-Stem-Cell-Targeted Gene-Addition and Gene-Editing Strategies for β -hemoglobinopathies. *Cell Stem Cell*. 2021 Feb 4;28(2):191-208.
2. Kanter J, et. al.. Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):617-628.
3. Frangoul H, et. al.. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2024 May 9;390(18):1649-1662.

講師略歴

職歴

2022年 米国国立衛生研究所 心肺血液部門 遺伝子治療グループリーダー
2020年 東京大学 医科学研究所 准教授
2009年 米国国立衛生研究所 心肺血液部門 スタッフサイエンティスト
2007年 米国国立衛生研究所 心肺血液部門 ポスドクフェロー

学歴

2009年 日本医科大学 大学院 卒業
1999年 日本医科大学 医学部 卒業

研究分野

造血幹細胞移植 遺伝子治療 遺伝子編集 レンチウイルスベクター