

臨床トピックス

網膜変性に対する遺伝子治療・再生医療の最前線

西口 康二*

内容紹介

眼科領域は、意外にも遺伝子治療や再生医療など先端医療技術の開発に非常に有利な専門分野であり、実際現在も斬新な治療モダリティの臨床試験が盛んに行われている。

具体的には、①検眼鏡を用いて治療部位を直接観察できる眼光学系、②治療効果や副作用の判定において、組織学的評価よりもはるかに鋭敏に検出できる視機能、③比較対照やスピア臓器としての役割を担うことができる両眼性、④治療に必要な投薬量が少ないため全身の合併症も起こりにくい安全性などが、未知な要素の多い先進的な治療の開発にとって有利な点である。

一方で、新しい治療技術の眼科疾患への応用は、長らく有効な治療法がなかった網膜変性疾患の特効療法として期待を集めている。筆者はこれまで一貫して難治性の網膜変性の診断・治療の開発に幅広く取り組んできた。

本稿では、自身の経験をベースに国内外で網膜変性に対して行われている再生医療・遺伝子治療の最前線を紹介する。

はじめに

網膜変性では、主に視細胞という網膜の一次

ニューロンの進行性の細胞死が病気の本質である。その視細胞が十分に残っている場合は遺伝子治療、残っていない場合は再生医療・人工網膜がそれぞれ適応になる(図1)。つまり、病気が軽い段階では前者、重い場合が後者ということになる。ただ、当たり前だが、病気が軽い段階で加療した方が治療効果が出やすく、世界的には再生医療に比べて遺伝子治療の開発の方がはるかに先行しているのが現状である。

I. 網膜遺伝子治療

米国初のアデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus: AAV) 遺伝子治療薬として、2017年12月に米国食品衛生局(FDA)の認可を得た Voretigene Neparvovec (Luxturna[®]) は、*RPE65* 遺伝子異常により発症するレーバー先天盲という生まれつき高度な視覚障害を呈する遺伝性網膜変性を対象とする医薬品である¹⁾。日本での導入は、2019年にFDAにより承認された脊髄性筋萎縮症に対するAAV 遺伝子治療薬²⁾である Onasemnogene Aoteparvovec (Zolgensma[®]) に先を越されたが、最近 Luxturna[®] の臨床試験(NCT04516369)が始まった。レーバー先天盲の病因遺伝子のひとつである *RPE65* は、網膜視細胞の光受容に必要なビタミン A 代謝産物である 11-シスレチナールの合成に必要な酵素をコードする。つまり、この酵素が遺伝的に欠損すると、眼内で 11-シスレチナールの生成ができなくなり、視細胞の光感度の大幅な低下が生じる。

一方で、この疾患では視機能の低下の程度の割

— Key words —

遺伝子治療, 再生医療, 網膜変性, 眼科

* Koji Nishiguchi: 名古屋大学大学院医学系研究科眼科学分野

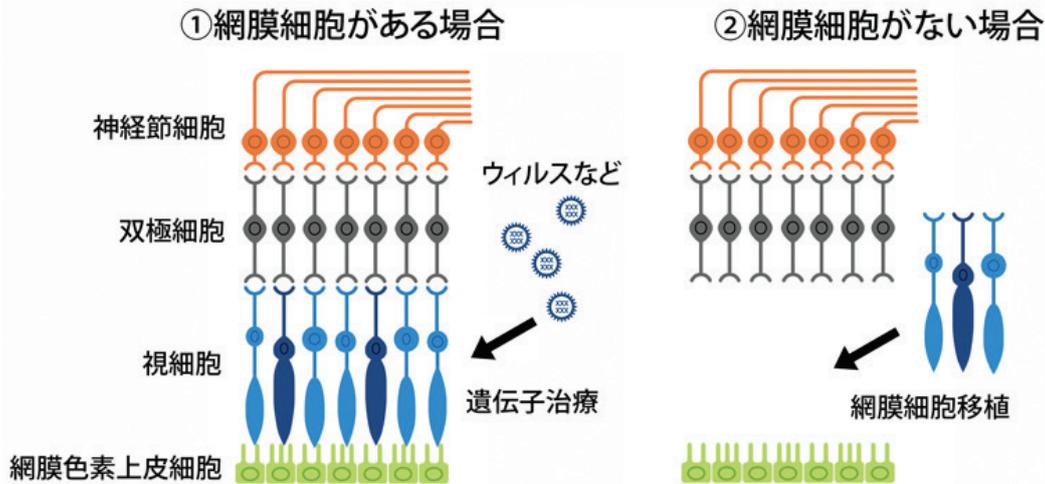


図1 網膜遺伝子治療と網膜細胞移植の適応

①網膜視細胞がある場合はウイルスなどを用いて遺伝子治療が有効である。一方、病気が進行し、網膜視細胞がすでに失われてしまった場合は、網膜視細胞移植が有効である。

(筆者作成)

に網膜組織形態が保たれており、多くの病的細胞自体は機能が低下したまま生存していると考えられる。このような病態に対して、AAVベクターを用いて正常コピーの*RPE65*遺伝子を網膜下に投与することで、眼内の11シスレチナールの合成が改善し、視機能が向上するのである。この治療薬に関しては、つい先日第Ⅲ相試験の長期成績が論文掲載された³⁾。その報告では、治療後4年間にわたり安全性が確保されたことと複数の主要評価項目(運動性試験、全視野光感度、視野)における治療効果が維持されたことが発表され、改めてその臨床的有用性が証明された。しかし、もっとも関心が高い視力改善効果に関しては、これまでも施設によって結果がバラバラで、一致した見解が得られていなかった。しかし、今回の報告でも主要評価項目のうち唯一視力に対する効果だけは検出されなかったという結論に至り、一応この問題に決着がついた。

では、視野や光感度が改善したのになぜ視力は改善しなかったのだろうか。本臨床試験では、もっとも若い治療対象として4～6歳の小児も複数含まれていたが、ほとんどは小学生以上が治療対象になった。治療対象となった年齢において、複

雑な視覚情報処理を要する視力に関しては、視覚中枢の可塑性がすでに失われていた可能性がある。つまり、生まれつき視力低下のある患児ではそもそも視覚中枢が十分発達しないため、遺伝子治療で網膜機能だけが遅れて回復しても質の高い視覚回復は難しいことを示していると予測される。これは先天性白内障の手術介入に関する知見と矛盾しない。すなわち、同じく生まれつき重度の視覚障害を呈する両眼性の先天性白内障患者に対しては、手術治療が有効である。しかし、手術介入が遅れば遅れるほど回復視力が低下し、生後1年を過ぎると大きな後遺症を残すことが分かっている⁴⁾。

現在、眼科遺伝子治療は治療対象が視細胞へとシフトし、数多くの臨床試験が進行中である(図2)。同治療は革新的なプラットフォームであり、今後も眼科領域に限らず適応はますます拡大すると予測される。一方で、先天性視力低下を伴う網膜ジストロフィーに対しては、残存する中枢性視覚障害のリスクを考慮し、治療対象患者に過度の期待を持たせないように注意しながら、より早期の治療介入による質の高い視覚再建を目指すことが重要である。

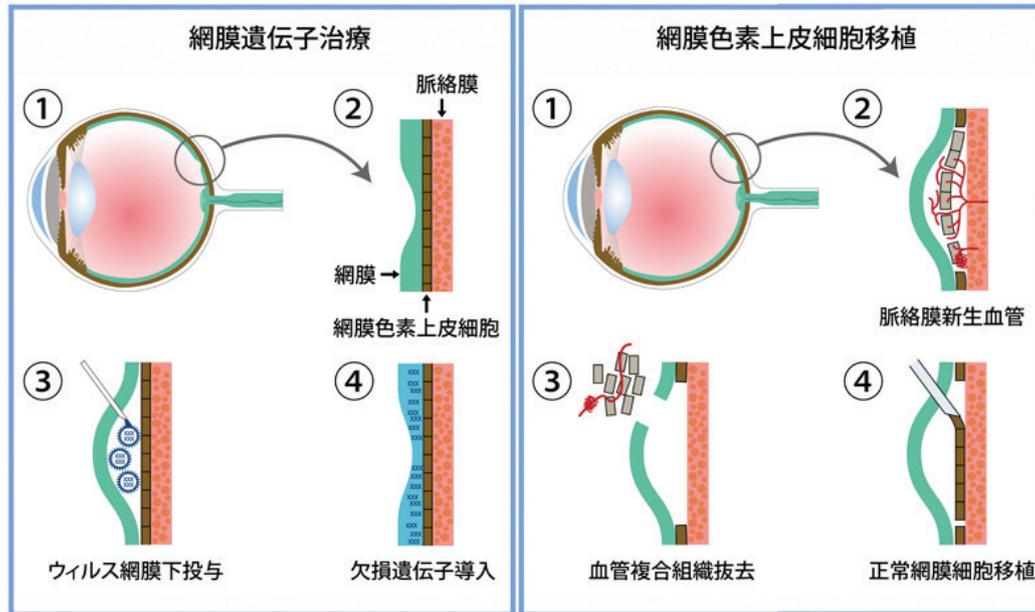


図2 国内で行われた網膜遺伝子治療と網膜色素上皮細胞移植の方法

網膜遺伝子治療では、ウイルス薬の網膜下注射が行われた。網膜色素上皮移植では、網膜を切開し、摂氏で脈絡膜新生血管を抜去したあとに網膜色素上皮細胞シートが挿入された。

(筆者作成)

II. 網膜再生医療

2014年9月に、治療抵抗性の加齢黄斑変性に対して、世界初のiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞シートの自家移植治療が行われた⁵⁾。加齢黄斑変性では、加齢とともに網膜下に発生した異所性の脈絡膜新生血管を伴った線維血管膜が出血と漏出をくり返し、最終的には網膜やそれをサポートする網膜色素上皮が障害されることで視機能が重急性に低下する(図2)。

同疾患に対しては、抗VEGF薬の眼内投与(硝子体注射)がゴールドスタンダードであるが、治療効果が不十分なため漫然と治療を継続せざるを得ないケースもめずらしくない。その場合は徐々に網膜変性が進み、視機能が低下していくことが多い。治療対象となった68歳の男性は、これまで合計16回の抗VEGF治療を受けていたにも関わらず網膜下線維血管膜の活動性があり、矯正視力も0.1以下に低下していた。そこで、臨床試験では、手術的に切開した網膜からセッシで新生血管膜を抜去し、その場所に網膜色素上皮細胞シー

トを挿入した(図2)。ここで細胞を移植する必要がある理由として、新生血管膜を抜去する際に新生血管膜と癒着している網膜色素上皮も一塊になって除去されてしまうことと、同細胞が抗血管新生作用を有することがあげられる。術後1年経過した時点で1例報告として発表された論文では、視機能に変化はなかったが、安全性と網膜形態の改善が報告された⁵⁾。一方で、治療後5年以上経過するが、現時点で長期経過の報告はないため、長期安全性に関しては明らかになっていない。さらに、この自家移植治療の最大の問題点として、iPS細胞由来の網膜色素上皮細胞シートの樹立に要する費用と時間を勘案すると、同治療の薬価は桁外れな額になる可能性があり、その場合は幅広く応用することは難しい点があげられる。さらに、網膜色素上皮細胞シートを移植するためには、黄斑近傍に大き目の網膜裂孔を形成する必要がある、同部位の視野欠損が生じるなどの問題点もある(図2)。

それらの問題点を克服するために、次にiPS細胞バンクを利用して、加齢黄斑変性患者とHLA

が適合した細胞株を用いて網膜色素上皮細胞を分化し、今度は細胞をバラバラにした懸濁液を最小限の侵襲で網膜下に投与する他家移植が行われた⁶⁾。2017年3月に治療開始し、今度は合計5名に治療が施された。安全性がもっとも重要な評価項目であったが、全例様々な程度の合併症が起り、そのうち2例においては重篤な合併症(黄斑浮腫を伴った網膜前膜形成と眼内炎)が発生した。さらに、HLAが適合していたにも関わらず拒絶反応を示した症例もあった。そして、またしても治療後で視力の改善は見られなかった。

この臨床試験では、グラフト細胞の硝子体腔内迷入による網膜前膜の形成が多く症例で見られた。網膜色素上皮細胞は硝子体腔内に迷入すると脱分化し、線維性の膜(つまり網膜前膜)を形成する性質がある。一般に、網膜前膜は全例治療を要するものではないが、無視できない確率で黄斑部の肥厚や視力低下・歪視の原因となり、手術加療を要する場合も珍しくない。実際、本臨床試験でも重篤な合併症と判断された網膜前膜では同疾患に対して再手術を要した。網膜前膜は数年かけて悪化することが一般的であるため、他の患者も経過によっては今後手術が必要になる可能性がある。したがって、長期経過をフォローすることによって初めてこの治療の安全性が正しく評価されるであろう。

また、網膜再生医療では、視細胞移植がより大きな目標である。最近国内で世界初のiPS細胞由来の視細胞移植が行われたが、まだ安全性・有効性についての報告はない。

おわりに

日本のiPS細胞を使った網膜再生医療は世界最先端を走る。その点ばかりをクローズアップシマ

スコミが大きく報道したこともあり、目の難病を抱える患者の多くは、iPS細胞による再生医療に過剰な期待を持っている。そのような患者に開発の進捗を外来で聞かれて、返答に苦慮することが度々ある。一方で、治療としてはるかに先行している網膜遺伝子治療に関しては、残念ながら患者の注目度が低い。その遺伝子治療でも、COVID-19ワクチン開発同様、日本は欧米に大きく遅れを取っている。これはアカデミアと企業の連携不足が一因である。その点を認識し、産学連携を通して医学研究の成果を社会に還元することが今後のアカデミアの責務であると考えらる。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Russel S, et al : Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2017 ; 390 : 849-860.
- 2) Mendell JR, et al : Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1713-1722.
- 3) Maguire AM, et al : Durability of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease : phase 3 results at 3 years and 4 years. *Ophthalmology* : in press
- 4) Chak M, et al : Long-term visual acuity and its predictors after surgery for congenital cataract: findings of the British congenital cataract study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 10 : 4262-4269.
- 5) Mandai M, et al : Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1038-1046.
- 6) Sugita S, et al : HLA-matched allogeneic iPS cells-derived RPE transplantation for macular degeneration. *J Clin Med* 2020 ; 9 : 2217.