



新規改変 AAV ベクター-AAV. GT5 の血友病遺伝子治療への応用

～大動物を用いた検討～

発表概要

自治医科大学生化学講座病態生化学部門、遺伝子治療研究センター、先端医療技術開発センター、外科学講座、放射線医学講座、附属病院臨床研究センター、神経遺伝子治療部門、および予防衛生協会の研究グループは、村松慎一教授が開発した改変 AAV ベクター-AAV. GT5 (Sci Rep 2021;11:9322) の血友病 B 遺伝子治療に対する効果を種々の動物モデルを用いて検討しました。本研究成果は、血友病に対する新たなアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター¹⁾を用いた遺伝子治療戦略に対して重要な情報であり、その研究成果が米国遺伝子細胞治療学会の Molecular Therapy-Methods and Clinical Developments 誌に掲載されました。

発表のポイント

- ◆AAV. GT5 は肝細胞への高い遺伝子発現効率を実現させる一方、血中停滞率が低い。
- ◆AAV. GT5 は大動物（ブタ、カニクイザル）で肝動脈投与によって高効率な遺伝子導入が得られる。
- ◆AAV. GT5 はカニクイザルにおいて静脈投与後の中和抗体発生率が低い。

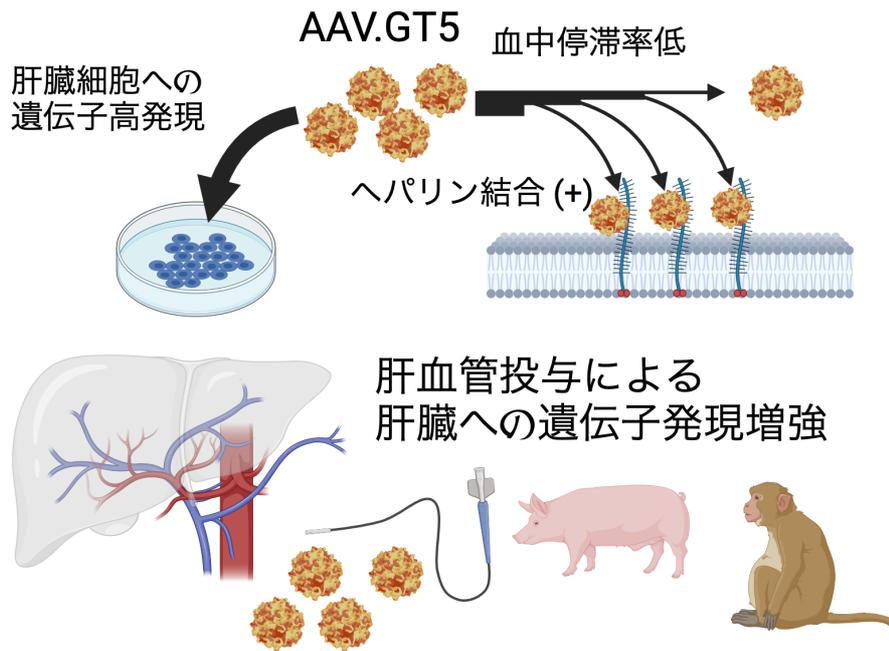
発表内容

【背景】血友病 B は血液凝固 IX 因子が遺伝的に欠損する疾患です。血液を固める凝固因子が血中に不足するために、重症の患者では未治療の場合に関節出血を繰り返し、血友病関節症と呼ばれる関節障害をきたします。そのため、定期的に凝固因子製剤の投与を小児期から継続することが一般的です。繰り返す注射の必要性が患者さんの負担になることは想像に難しくありません。そこで現在は、1 回の治療で永続的に治療効果が期待できる AAV ベクター（注 1、2）による遺伝子治療法の開発が進み、実際に欧米で承認された製剤も出てきています。今回は、大動物を用いて、改変 AAV ベクター-AAV. GT5 の血友病 B 遺伝子治療への応用を検討しました。

【内容】本研究では、ブタ、カニクイザル、ヒト化肝臓マウス (PXB マウス) を用いて、AAV. GT5 の血友病 B に対する治療効果を、他の改変型 AAV (AAV-Spark100) と比較しました。AAV. GT5 は、*in vitro* での肝臓細胞への遺伝子導入効率は AAV-Spark100 よりも 100 倍高いが、PXB マウス、カニクイザルでの実際の遺伝子導入効率は AAV-Spark100 と同等でした。この理由として、AAV. GT5 は AAV-Spark100 よりも静脈投与後の回収率が低く、クリアランスが亢進していることが一因でした。AAV. GT5 の肝細胞への高効率な感染性を活かすために、ブタやカニクイザルを用いて、肝近傍の門脈、または肝動脈からベクターを投与すると、AAV. GT5 は大幅に遺伝子導入効率が改善し、静脈投与の 1/3 のベクター用量で同等の効果を認めました。AAV. GT5 は肝動脈から投与することで、低いベクター用量で効果的な肝臓への遺伝子導入が可能で、AAV. GT5 の肝動脈投与は軽度の侵襲は伴いますが、ベクターの用量を減じる事が可能であり、高用量 AAV ベクターの問題点となる免疫原性やベクター全身播種を防ぐことができる可能性があります。さ



らに AAV-Spark100 投与後には AAV. GT5 に中和抗体（注 2）が生じることは有りませんでした。また、一部のカニクイザルでは AAV. GT5 投与後の中和抗体発生が認められませんでした。通常 AAV ベクター投与後の静脈投与後には、ウイルスベクターに対する中和抗体が生じ、再投与ができません。しかし、AAV-Spark100 投与後に AAV. GT5 への中和抗体が生じないブタに関しては、AAV. GT5 を用いたベクター再投与が可能でした。以上より、再投与などを考慮すると単一の疾患に対して複数の種類の AAV ベクター製剤を用意することも重要です。



論文情報

〈雑誌〉 Molecular Therapy-Methods and Clinical Developments

〈題名〉 Efficient Gene Transduction in Pigs and Macaques with the Engineered AAV Vector

AAV. GT5 for Hemophilia B Gene Therapy

〈著者〉 Kashiwakura Y*, Endo K, Ugajin A, Kikuchi T, Hishikawa S, Nakamura H, Katakai Y, Baatartsogt N, Hiramoto T, Hayakawa M, Kamoshita N, Yamazaki S, Kume A, Mori H, Sata N, Sakata Y, Muramatsu S, and Ohmori T.**

(*筆頭著者、**責任著者)

〈DOI〉 <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.08.016>

〈URL〉 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050123001304>



研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) JP18pc0101030 の支援により行われました。

用語解説

- 1) アデノ随伴ウイルス (AAV) : アデノウイルスとは違う小型の DNA ウイルスで病原性はない。感染しても無症状。様々な血清型 (種類) があり、肝臓や中枢神経の遺伝子治療にベクターとして用いられる
- 2) ベクター : 外来遺伝子を細胞に入れるための遺伝子の運び屋のこと。ウイルスベクターとはウイルスの病原性の排除し、ウイルスが細胞内に挿入する能力を
- 3) 中和抗体 : AAV に無症状で感染した場合に AAV に対する抗体が生じる。抗体が陽性の場合、AAV ベクターの静脈投与による効果が減弱する。AAV ベクター投与後も AAV に対する中和抗体が生じるために、同一 AAV ベクターの再投与は困難とされている。

問い合わせ先

〈研究に関する問合せ〉

自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門

教授 大森 司 (おおもり つかさ)

Tel : 0285-58-7324 E-mail : tohmori@jichi.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

自治医科大学 研究支援課

Tel : 0285-58-7550 E-mail : shien@jichi.ac.jp