

ともしび No.7

ともしび 6 号で、脊髄性筋萎縮症の画期的な遺伝子治療のお話をしました。では、筋ジストロフィーではどうなのでしょう。遺伝子異常が原因という点では同じですので期待をさせていただきます。結論を先に申し上げますと、研究は進んでいますが、まだ実用化には至っていないようです。

さて、一言に遺伝子治療と言っても、いくつか種類があります。

前回紹介した方法は、正常の遺伝子を送り込むという遺伝子治療で、正常の SMN1 遺伝子を、脊髄の運動神経細胞の中へ送り込みました。しかし、人の細胞には外部からの侵入を阻止する働きが備わっているため、これにすり抜けるために、運び屋（ベクターと呼ぶ）が必要です。遺伝子という荷物を運ぶトラックのようなものと考えてください。現在よく使われるベクターはアデノ随伴ウイルス（AAV）というウイルスです。

ところで、DMDの原因であるジストロフィン是人で最も大きな遺伝子です。長さで例えると、荷物を運ぶトラック（ベクター）の長さが 5mだとすると、ジストロフィン遺伝子は 3000m もあります。こんなに荷物が大きくなると、トラックが運搬することはできず、途中で倒れてしまいますよね。そこで研究者が考えたのが、ジストロフィン遺伝子を人工的に小さくして運ぶことです。これをマイクロジストロフィンと呼びます。すでに動物の DMD においては、マイクロジストロフィンをベクターに組み込んだ治療が有効であることが証明されて、現在ヒトにおいて臨床試験が行われています。これについては次回述べます。

ただし、このような遺伝子治療にも課題がいくつかありますので、前もってお話しておきます。一つは免疫反応です。ヒトの身体には、外部から侵入する異物を排除する免疫システムがあります。1 回だけならまだしも 2 回、3 回と繰り返し侵入すると、免疫システムが反応して抗体が準備されて、次回に侵入した際には、抗体によって即座に処理されてしまいます。上記の遺伝子治療でも、アデノ随伴ウイルスに対する免疫反応が生じる可能性が高く、現時点では一度だけの投与で治療しているようです。

二つ目は、トラックに積んだ荷物が正しい目的地（細胞）に到達できるかどうかです。マイクロジストロフィンを静脈内に投与した場合、肝臓とか腎臓ではなく、筋肉の細胞に届いて欲しいのです。もし、目標以外の細胞に到達した場合に、なにか悪さをしないかどうか気になります。

三つ目はウイルスの感染です。アデノ随伴ウイルスは、そのままではヒトに感染しないことになっていますが、なにかの拍子に感染して悪さをしないとも限りません。次回に述べるマイクロジストロフィンの臨床試験は、これらの課題を慎重に検討して行われているようです。

2018.9.15