

報道関係者各位

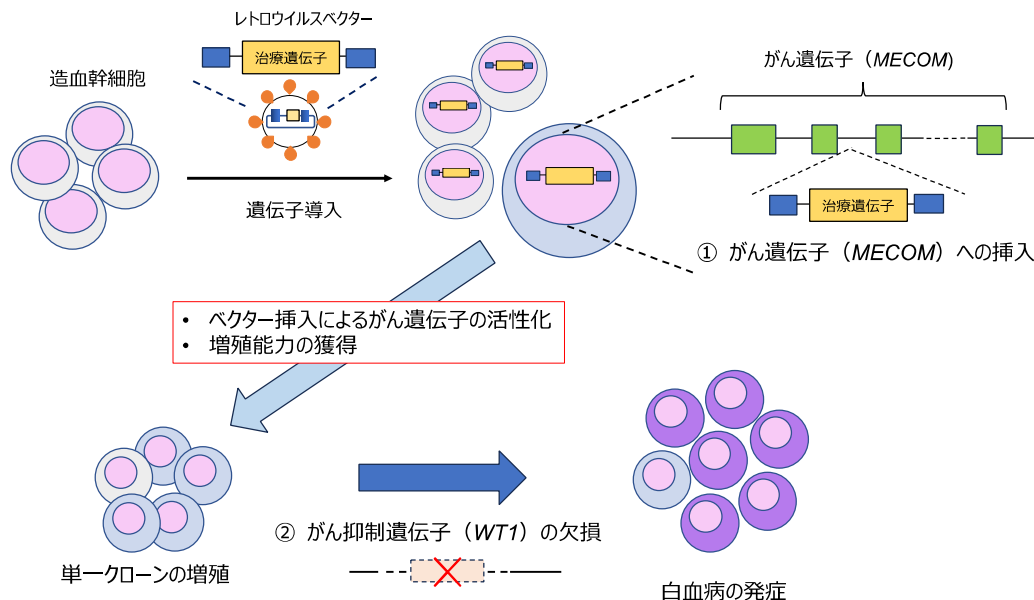
2023年10月3日

国立成育医療研究センター

ゲノム挿入型ウイルスベクターの発がん機序を解明
レトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療での
白血病発症機序の詳細な解析結果を報告

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）、成育遺伝研究部の内山徹、小野寺雅史、免疫科の河合利尚、周産期病態研究部の中林一彦、宮崎大学小児科の布井博幸らの研究グループは、レトロウイルスベクターによる造血幹細胞遺伝子治療を受けた後に、骨髄異形成症候群（白血病の一型）を発症した患者における、詳細な白血病の発症機序を明らかにしました。

遺伝子細胞治療では、ベクター（遺伝子の運び屋）を使って患者細胞に正常遺伝子を組み込みます。本研究では、造血幹細胞遺伝子治療後に白血病（骨髄異形成症候群）を発症した慢性肉芽腫症¹患者の血液細胞を、細胞学的・遺伝学的に解析しました。その結果、がん化した細胞は使用したレトロウイルスベクターの組み込みに加え、がん抑制遺伝子である *WT1* 遺伝子の欠損が起こっており、この組み合わせにより細胞ががん化（白血病）したことが明らかとなりました。



【図：遺伝子細胞治療における多段階発がん機構】

¹ 慢性肉芽腫症：慢性肉芽腫症は遺伝子異常を原因とする原発性免疫不全症の一種で、体内に侵入した細菌や真菌（カビ）を殺菌できないため、生まれた直後より重い感染症にかかる重篤な疾患です。治療としては他者からの造血幹細胞（血液の源の細胞）移植がありますが、ドナーが見つかりにくいことから自分の造血幹細胞に正常遺伝子を組み入れる遺伝子細胞治療が以前より行われています。

今回、解明したがん化のメカニズムは、今後発展が期待されるゲノム編集技術を応用した遺伝子細胞治療において、より安全で有効な治療法の開発に生かされるものです。また、解析に用いた次世代シーケンサーを始めとする数多くの検査法は、今後、遺伝子細胞治療を受ける患者の安全性を評価する上で有用な解析系として利用できると思っています。

本研究成果は、遺伝子細胞治療における国際的な学術誌「Molecular Therapy」に掲載されました。

【プレスリリースのポイント】

- 原発性免疫不全症の中には、造血幹細胞を標的とする遺伝子細胞治療が有効な疾患が数多くあります。それは正常遺伝子を組み込んだ患者造血幹細胞が正常な免疫細胞を産生するからです。しかし、初期のレトロウイルスベクターによる遺伝子細胞治療では、一部の患者において白血病が発症しており、その原因として複数の因子が関与する多段階発がん機序が想定されています。
- レトロウイルスベクターによる造血幹細胞遺伝子治療を受けた患者のがん細胞を、次世代シーケンサーで解析したところ、使用したレトロウイルスベクターの組み込みに加えて、がん抑制遺伝子である *WT1* 遺伝子の欠損が起こっており、この組み合わせによって患者細胞ががん化（白血病）したことが明らかとなりました。
- さまざまな難治性遺伝性疾患に対し遺伝子細胞治療の有効性が報告されています。今後も開発と普及が進むと思われませんが、より安全で有効な遺伝子細胞治療の開発のためには遺伝子細胞治療特有の副作用に対し、その発症の機序に基づく早期発見法と予防法が必要となっています。

【背景・目的】

原発性免疫不全症の一つである慢性肉芽腫症に対する、第一世代のベクターであるレトロウイルスベクターによる遺伝子細胞治療では、一部の患者では副作用として白血病の発症が報告されています。これは、染色体にウイルスベクターが組み込まれる際、近くにがん遺伝子が存在すると、そのがん遺伝子が活性化し、白血病を引き起こすためです。しかし、その発症時期は治療後3年から5年（長いもので15年）と時間が経ってからであり、遺伝子細胞治療におけるがん化には他の要因も必要であるとされ、そのメカニズムは複雑でいまだ解明されていません。また、現在、安全とされる第二世代のベクター（ヒト免疫不全ウイルス（HIV）由来のレンチウイルスベクター）が用いられていますが、白血病の発症が少ないながらも報告されています。ウイルスベクターによる白血病発症機序の全体像を把握することは、今後の安全な遺伝子細胞治療の開発に極めて重要な案件となっています。

【研究概要】

慢性肉芽腫症でレトロウイルスベクターによる造血幹細胞遺伝子治療を受け、その後、白血病を発症した患者の血液および骨髄細胞を、次世代シーケンサーを用いて細胞学的・遺伝学的に解析しました。その結果、白血病細胞では、がん遺伝子である *MECOM* 遺伝子へのベクターの挿入のほか、がん抑制遺伝子である *WT1* 遺伝子の欠損が起こっており、この組み合わせにより細胞のがん化（白血病）が起こったことが判明しました。このことから、遺伝子細胞治療におけるがん化には複雑な機序が関与していることが推測されました。

【今後の展望・発表者のコメント】

レトロウイルスベクターによる白血病発症に関し、ベクターのゲノム組み込みを含めた多段階発症機序を明らかにしました。現在はより安全なレンチウイルスベクターが使用されていますが、遺伝子細胞治療におけるがん化（造腫瘍性）は最も重篤な副作用であり、今回のがん化のメカニズム解明は、遺伝子細胞治療におけるがん化の低減につながり、さらには患者の安全性評価法の確立にも大いに役立つと思われまます。

【発表論文情報】

タイトル : Myelodysplasia after clonal hematopoiesis with APOBEC3-mediated *CYBB* inactivation in retroviral gene therapy for X-CGD.

執筆者 : 内山徹¹、河合利尚²、中林一彦³、中澤裕美子²、後藤文洋²、岡村浩司⁴、西村豊樹⁵、加藤光次⁶、渡辺信之¹、三浦茜¹、安田徹¹、安藤由希子¹、峰岸知子¹、枝澤佳織¹、志村真里香¹、秋葉由美¹、水上知之⁷、佐藤藍子^{8,9}、加藤元博^{8,9}、赤司浩一⁶、布井博幸⁵、小野寺雅史¹

所属 :

- 1 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部
- 2 国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部
- 3 国立成育医療研究センター 周産期病態研究部
- 4 国立成育医療研究センター システム発生・再生医学研究部
- 5 宮崎大学医学部 小児科
- 6 九州大学医学部 病態修復内科
- 7 国立病院機構熊本医療センター
- 8 東京大学医学部小児科
- 9 国立成育医療研究センター 小児血液・腫瘍研究部

掲載誌 : *Molecular Therapy*

DOI : 10.1016/j.ymthe.2023.09.004.

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 村上・神田
電話 : 03-3416-0181 (代表) E-mail:koho@ncchd.go.jp