

MIT Technology Review

Published by KADOKAWA / ASCII

Vol.

62

2024.06

CRISPR療法実用化 遺伝子編集がもたらす医療革新

News&Trend

クジラの言語構造を統計モデルで読み解く
麻痺患者の手の動きを回復する電気刺激装置

Interview

古橋貞之 (トレジャーデータ)

003

特集

CRISPR療法実用化 遺伝子編集がもたらす医療革新

- 004 世界初のCRISPR療法、その知られざる誕生物語
- 010 「人生を変えた」遺伝子編集 治験参加患者が語ったこと
- 013 鎌状赤血球症治療、実用化でも新薬を模索する理由
- 017 世界一高い新薬が登場、425万ドルの価値はあるか
- 020 ジェニファー・ダウドナ教授が語るCRISPRのこれから
- 023 遺伝子療法の可能性を広げるCRISPR技術の進歩
- 026 悪玉コレステロールを一生下げる新しい遺伝子編集治療
- 029 CRISPRでウイルス破壊、HIV治療で新戦略

032 U35 イノベーターの軌跡 #14

古橋貞之 (トレジャーデータ)

世界中で使われるソフトウェアを作る日本人プログラマー

035

News&Trends

オープンAI vs. グーグル 超進化したAIアシスタントが登場
手術不要で麻痺患者の手を回復、電気刺激装置が実用化に近づく
クジラの言語構造、想像以上に人間の言語に近かった
エネルギー革命の主役に躍り出た蓄電池、押さえておきたいデータ3つ

043

Opinion

エリック・シュミット：米国には「AIアポロ計画」が必要だ

CRISPR療法実用化 遺伝子編集がもたらす医療革新

ノーベル化学賞を受賞した遺伝子編集技術「CRISPR (クリスパー)」を用いた世界初の治療法が2023年末、英国と米国でついに承認された。承認された治療法は「鎌状赤血球症」という希少疾患が対象だが、さらに幅広い疾患を対象とした治療法も臨床研究が進んでいる。本特集では、実用化された初の治療法誕生の舞台裏、CRISPRの医療への応用における今後の可能性を探り、遺伝子編集技術が私たちの生活にどのような変革をもたらすのかを考察する。



Story

1

CRISPR療法実用化 遺伝子編集がもたらす医療革新

世界初のCRISPR療法、 その知られざる誕生物語

CRISPR (クリスパー) 技術を利用した世界初の治療法が英国と米国で相次いで承認された。対象となった鎌状赤血球症の治療は長い苦難の歴史をたどったが、思わぬ幸運もあった。

by Antonio Regalado (米国版生物医学担当上級編集者)

世

界初の商用遺伝子編集治療が、鎌状赤血球症患者の人生を変え始めようとしている。「Casgevy (キャスジェビー)」と呼ばれるこの治療法は、2023年11月に英国で承認され、米国でも12月8日に承認された。

バーテックス・ファーマシューティカルズ (Vertex Pharmaceuticals) が米国で販売する予定のこの治療法は、ノーベル賞を受賞した分子ハサミ「CRISPR (クリスパー)」を利用している。CRISPRについては、その仕組みを伝えるために「スイス・アーミーナイフ」や「分子メス」「DNAコピー&ペースト」など、記者たちが競ってさまざまな例えを考え出してきた。実際、CRISPRは革命的である。簡単なプログラムで、科学者が狙った正確な位置でDNAを切断できるからだ。

しかし、CRISPRでどこを狙うのか？ それこそが、鎌状赤血球症に関するブレークスルーの、あまり知られていないストーリーだ。鎌状赤血球症は、血液中で酸素を運ぶ分子であるヘモグロビンの異常が原因で発症する病気だ。しかし、バーテックスとそのパートナー企業であるクリスパー・セラピューティクス (CRISPR Therapeutics) は、ヘモ

グロビン分子の変形を引き起こす突然変異の原因遺伝子を狙うのではなく、一種の分子バンク・ショットを実行する。つまり、子宮内にいるときは持っているが、成人になると失われてしまう「胎児ヘモグロビン」のスイッチをオンにする編集作業である。

この編集の仕組みは、一種の二重否定と考えることができる。成人の体内で胎児ヘモグロビンの生成を阻害するBCL11A遺伝子のターボブースターに、誤った情報を加えるのだ。そのブースターがなければ、阻害が少なくなり、胎児ヘモグロビンが増える。お分かり頂けたらどうか。

「エンハンサーを抑制すると、インヒビター (阻害物質) も抑制されます。これは少し複雑なのです」。この記事の執筆に協力してくれたボストン小児病院の主席研究員で、ハーバード大学医学大学院で助教授を務めるダニエル・パウアーはこう説明する。

重要なのは最終的な結果だ。そして、この編集は実際に効果がある。患者の中には、鎌状化の急性発作 (赤血球が血管を塞ぎ始めると起こる) によって、あるいは知らない間にゆっくりと進行する臓器障害によって、死ぬことを恐れながら生きていたと

言う人もいる。今、初期のボランティア被験者たちは、病が治ったことに感謝し、これまでの人生をこの病とともに生きてきたことを考えると、少しショックでさえあると言う。

新生児理論

胎児ヘモグロビンで鎌状赤血球症を防げるという考え方は、古くからあった。鎌状赤血球症は、アフリカ系の人々に最もよく見られる病気だ。ニューヨーク州ロング・アイランド在住のジャネット・ワトソン医師は1948年、新生児には鎌状赤血球症の兆候 (主なものは不恰好な三日月型の赤血球) が見られないことに気づいた。先天性疾患としてはかなり奇妙なことだった。

「鎌状赤血球症は、乳幼児期にも、それ以後と同じくらいの頻度で発症するはずです」とワトソン医師は論文に書いている。しかし、そうではなかった。そのためワトソン医師は、子宮内で活性化しているヘモグロビンの胎児型が、成人型に取って代わられるまで、出生後数カ月間にわたり赤ちゃんを守っているという仮説を立てた。「すぐに考えつくのは、胎児ヘモグロビンは鎌状赤血球を作れないという説です」。



1985年、研究室で血液疾患患者のDNAを分析するスチュアート・オーキン教授。
BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL

ワトソン医師は正しかった。しかし、そのような切り替わりの仕組みと、その戻し方が分かるまでには、さらに60年の時間が必要だった。それらの多くは、ハーバード大学医学大学院の研究者であるスチュアート・オーキン教授の研究室で発見された。オーキン教授が最初の論文を発表したのは1967年のことだ。それ以降、分子生物学がまだ黎明期だった頃から、いくつもの年代にわたって血液疾患に関する研究に取り組んできた。

「私は最後に残った者たちの1人です」。オーキン教授はコンビーフサンドを食べながら、ニヤリとして私に言った。

オーキン教授は、ずっと昔に血液系が制御される仕組みを研究すると決めた、賢い科学者である。研究材料の観点から、血液系は非常に良いテーマだった。血液細胞は簡単に入

手できて、研究しやすいからだ。

「私は問題を解決するのが好きです。そして、ここに解決できるかもしれない問題があります。このシステムはどのように機能しているのでしょうか？ それに関して何かできることはあるのでしょうか？」

特製ソース

8年前に最初にこの治療法の開発に着手したバイオテクノロジー企業、クリスパー・セラピューティクス(後にバーテックスがパートナーとして加わる)で最高科学責任者(CSO)を務めたビル・ランドバーグによれば、同社の鎌状赤血球症プロジェクトはオーキン教授の発見を直接利用したという。「スチュアート(・オーキン教授)の役割は正しく評価されていません。スチュアートの研究室は数年の間に一連の実験に取り組み、

実験のたびに新しい学生が1人携わりました。そして、それらの実験のどれもがサイエンス誌やネイチャー誌で発表されました。それが、最終的に私たちが使うことになった特製ソースでした」。

メディアがCRISPR編集を賞賛している様子を見ると、多くの人はCRISPRが本当に得意なのは遺伝子に傷をつけることであって、きれいに書き換えることではないことを理解していない(ただし、もうすぐそれも可能になるだろう)。初期のCRISPRスタートアップにとってCRISPR編集とは、無効にすべき遺伝子を見つけることを意味した。病気を後戻りさせるために、ゲノムの何を壊すことができたのだろうか？

エディタス・メディシン(Editas Medicine)、インテリア・セラピューティクス(Intellia Therapeutics)、クリスパー・セラピューテ



VERTEX

イクスの3社は、それぞれ2014年前後に、ベンチャー・キャピタルから多額の支援を獲得した。3社にとっては、人々のゲノムを改変することを考えるだけでも、十分過激に思えた。「私はこう言いました。世界の問題を解決するのはやめよう。単純化しよう。我々がどこを編集すればその病気が治るのか、ヒトのゲノムに教えてもらおう」。ランドバーグは他の創業者たちとのミーティングで言ったことを振り返る。「そして、それこそが、50年にわたる胎児ヘモグロビンの研究がたどりついた場所なのです」。

鎌状赤血球症は魅力的なターゲットだった。鎌状赤血球症は、米国で最もよく見られる深刻な遺伝性疾患である。その上、赤血球と白血球を作る幹細胞は、骨髄移植で知られているように、ヒトの体から取り出して、また戻すことができる。そのた

め、治療に複雑な技術を使う必要がない。すべて実験室でできることだった。

それが、バーテックスの治療の仕組みである。患者の幹細胞の一部を、ろ過装置を使って血液から取り出す。そこにCRISPR切断タンパク質を電気ショックとともに加えて、BC-L11A遺伝子（胎児ヘモグロビンの生成を制御する遺伝子）を探し出して侵入できるようにする。編集を加えた細胞は、血管に戻される。戻された細胞は増殖し、胎児ヘモグロビンを作り始める。それは、誰もこの病気にかかっていないことにワトソン医師が気づいた新生児と同じ状態である。

以上の手技はすべて実行可能なことだが、患者にとっては過酷なことでもある。骨髄移植には化学療法が付きものだ。医師は、編集した幹細胞のための場所を空けるために、血

液系を破壊しなければならない。患者は何週間も入院することになり、治療によって不妊になることもある。最も耐え難い症状を持つ人たち、おそらく鎌状赤血球病患者の10人に1人だけが、この治療法を選ぶと予想される。

バーテックスの治療法は、ヒトゲノムの書き換えがビジネスになる時代に入ったという点で、画期的なものである。「人類の歴史における大きな節目であり、将来何が可能になるかということを示す重要な足がかりです」。ファイザーの元創薬責任者であるウィリアム・パオは言う。同元創薬責任者は、画期的な新薬につながる成分についてまとめた近刊書を執筆するため、バーテックスの医薬品を研究してきた。

「承認される医薬品はすべて、科学的理解、技術的理解、臨床的理解が交差するスイート・スポットに到

達している必要があります」とパオ元創薬責任者は言う。このような組み合わせが、複数の新薬が同時にまとめて登場することが多い理由でもある。新しい抗うつ薬が、1つだけでなく、突然5つも出てくるのだ。「ひとたび驚くような洞察が得られれば、誰もがそれに飛びつくのです」。鎌状赤血球症の場合も同じだ。現在、ほかにも2つ、やはり胎児ヘモグロビンを増やそうとする遺伝子編集治療が、臨床試験の段階にある。1つはエディタス・メディシン、もう1つはビーム・セラピューティクス (Beam Therapeutics) のものである。また、ヘモグロビン遺伝子の完全なコピーを新しく作成し、それを実際に患者の体内に追加する、ブルーバード・バイオ (BlueBird Bio) の遺伝子療法が、2023年12月にも米国食品医薬品局 (FDA) に承認される可能性がある。

分子病

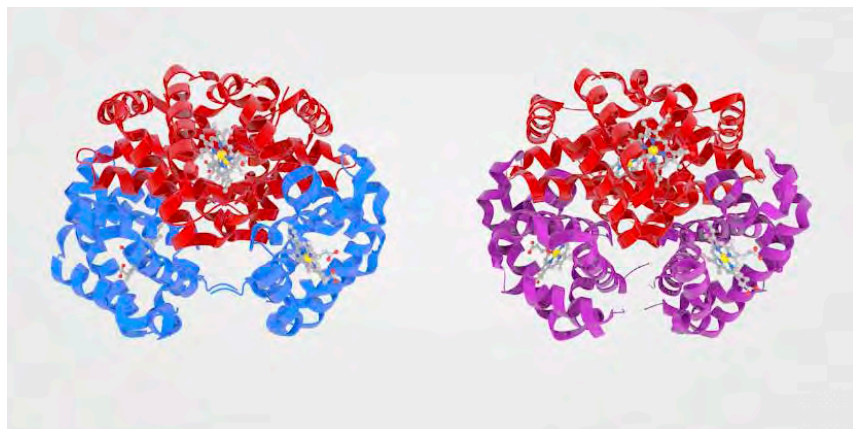
パオ元創薬責任者は私に、新薬の背景にあるストーリーが十分に注目されているとは思えないと話した。人々は、マーク・ザッカーバーグがフェイスブックのアイデアを盗んだ経緯を描いた映画を見たがったり、ジョニー・アイブがアイフォーン (iPhone) をどのようにデザインしたのか知りたがったりする。「しかし、薬の場合、名前が発音しにくいし、ほとんどの人は使いたいとは思いません。また、作るのに何十年もかかります。あなたが手に持っているアプリとは違うのです」。

鎌状赤血球症の場合、原因の発見から治療法の開発へと至る旅は1910年に始まった。その年、米国の医師が初めて、西インド諸島出身

のある男性の赤血球が、「三日月型」または「鎌型」であることを顕微鏡で確認したのだ。この形状はヘモグロビンの突然変異によるもので、細胞が粘着性を持ち、酸素を全身にくまなく運ぶことができなくなる。

この病気が (特に科学界で) さらに有名になったのは、1949年のことだ。後にノーベル賞を2度受賞することになる化学者ライナス・ポーリングが、正常なヘモグロビンと鎌状ヘモグロビンの原子電荷の違いを測定したのだ。その結果、ポーリングは鎌状赤血球症を「最初の分子病」と呼び、「科学的」医学の新時代の幕開けとなった。

治療法を探し求める過程で、研究者たちは胎児ヘモグロビンに関するワトソン医師の観察に何度も立ち返った。そして研究者たちは、私たち1人ひとりが少量の胎児ヘモグロビンを作っていることを知ることになる。その量は個人差があるものの、ヘモグロビン全体の1%ほどだ。この個人差のおかげで、研究者たちは成人における胎児ヘモグロビンの影響を、服用している薬と同じような方法で研究することができた。



正常な成人ヘモグロビン (左) と胎児ヘモグロビン (右) の分子モデル。どちらのタイプも2つの α サブユニット (赤) を持つが、胎児型は、成人型が2つの β サブユニット (青) を持つ場所に、2つの γ サブユニット (ピンク) を持つ。

SCIENCE PHOTO LIBRARY MOTION

1990年代までに、鎌状赤血球症患者を十分長期にわたって追跡調査できた医師たちは、胎児ヘモグロビンが多い患者ほど長生きすることを確認した。

問題は、成人の胎児ヘモグロビン生成能力を高める方法だった。脊椎動物のほとんどが、出生前に胎児ヘモグロビンを発現することが知られている。これは、胎盤からより多くの酸素を得るため、進化によって適応した仕組みであると、科学者たちは推測している。しかし、1980年代までにはヘモグロビン遺伝子がすべて発見され、それらの塩基配列が決定されたにもかかわらず (ヒトゲノムの全配列が決定されたのは2003年頃)、研究者たちはまだ、何が胎児型から成人型へのヘモグロビン転換を引き起こしているのか、全く分かっていなかった。

遺伝子スキャン

その時、新しい遺伝学技術が救いの手を差し伸べた。ヒトゲノム計画が終了した後、研究者たちは、数千人分の大まかな遺伝子地図の作成を

Insider Online限定

eムックはMITテクノロジーレビュー[日本版]の
有料会員限定サービスです。
有料会員はすべてのページ、バックナンバーを
ダウンロードできます。

ご購入はこちら



<https://www.technologyreview.jp/insider/pricing/>

No part of this issue may be produced by any mechanical, photographic or electronic process, or in the form of a phonographic recording, nor may it be stored in a retrieval system, transmitted or otherwise copied for public or private use without written permission of KADOKAWA ASCII Research Laboratories, Inc.

本書のいかなる部分も、法令または利用規約に定めのある場合あるいは株式会社角川アスキー総合研究所の書面による許可がある場合を除いて、電子的、光学的、機械的処理によって、あるいは口述記録の形態によっても、製品にしたり、公衆向けか個人用かに関わらず送信したり複製したりすることはできません。