

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年4月14日

Nature:

難治性小児疾患に対するmRNAテクノロジーを用いた治療法の開発

【松崎雑感】

欠けている遺伝子をmRNAテクノロジーで体内に送り込んで、難治性疾患を治療する試みが進んでいます。

難治性小児疾患に対するmRNAテクノロジーを用いた治療法の開発

Dolgin E. mRNA drug offers hope for treating a devastating childhood disease. *Nature*. 2024;628(8007):248. doi:10.1038/d41586-024-00954-4

mRNAテクノロジーは、ワクチン以外の医療手段として幅広く応用できる

mRNA技術を用いた薬剤は、希少な遺伝性疾患をもたらす代謝産物欠乏症の治療に有効であることがわかりました。この結果は、新型コロナウイルスワクチン開発で成功を収めたmRNAテクノロジーにより、遺伝的疾患により欠乏している必須タンパク質を生成するという長年の期待を十分に満たすものでした。

この臨床的進歩は、mRNAテクノロジーがワクチン製作以外の分野でも大きな貢献をすることができることを示しました。

「あるべき活用法への前進です」と、ノーベル賞を受賞したmRNA技術のパイオニアで、ハンガリーのセゲド大学とフィラデルフィアのペンシルベニア大学に所属するカトリン・カリコは言います。

しかし、特にmRNAの壊れやすさとそれが引き起こす副反応は、このテクノロジーの拡大応用に問題を投げかけています。

メタボリックイメーჯチェンジ

マサチューセツツ州ケンブリッジのモデルナ社はmRNA技術を使用してプロピオン酸血症患者の代謝機能を回復させる治療薬を開発中です。

世界中で約10万人に1人が罹患するこのまれな遺伝性疾患は、特定のタンパク質成分の効率的な分解に必要な酵素をコードする2つの遺伝子のいずれかの突然変異から生じます。この酵素がないと、細胞は一部の栄養素を適切に処理できません。

その結果、血液や組織に有毒な化学物質が蓄積し、心臓や脳などの重要な臓器に損傷を与えます。嘔吐などの症状は通常、生後数日以内に始まります。

特別な食事療法などの対策で状態を管理することができますが、現在のところ、根本的な治療法はありません。

mRNA-3927として知られるモデルナの薬は、このギャップに対処することを目的としています。この蛋白分子には、この患者に欠けている2つのmRNA配列が含まれており、それぞれが欠陥のある酵素の一部を形成しています。

これらのmRNAは、脂質ナノ粒子と呼ばれる小さな脂肪の泡に包まれており、同社のCOVID-19ワクチンに使用されているキャリアと似ています。

治療用mRNA薬は、2～3週間ごとに数時間ゆっくりと投与されます。また、COVID-19ワクチンの数百倍の用量で投与されます。治療薬が血流に入ると、脂質ナノ粒子はmRNAを肝臓の細胞に誘導し、そこで活性のある酵素が作られます。

トレードオフと利点

mRNA-3927の小規模試験の初期結果は、酵素活性の回復が有益であることを示しています。参加者16人のうち8人は、治療開始前の1年間に代謝障害に関連する生命を脅かすエピソードを経験していた。

この8人では、セラピーを受けている間、同様の事象を再び経験する可能性が平均70～80%減少した。このアウトカムは、少数の人々に基づいており、統計的有意性の閾値に達していなかった。

それでも、「これは非常に心強い一歩です」と、ペンシルベニア州にあるピッツバーグ大学医療センターの遺伝医学者で、試験の設計に関わったが、その実施には関与していないジェリー・ヴォックリーは言う。

モデルナの治療薬開発責任者であるカイル・ホーレン氏によると、同社は現在、mRNA-3927を販売承認の目標に向けて前進させるため、より多くの試験参加者を募集しているという。

モデルナは、QOL(生活の質)の指標(症例報告ベース)に関連する他のアウトカム指標も分析している。ミシガン州リヴォニアに住むナスリン・ファワズは、過去2年半にわたってmRNA-3927を投与されてきた4歳の娘の変容を目の当たりにしました。

点滴のたびに、「彼女は集中し、エネルギーで、起きてその日の準備ができています。これらすべてが素晴らしいこと」です。改善の余地 mRNA治療薬の開発者は、繰り返し投与することで、治療に対する免疫反応が引き起こされるのではないかと長い間心配していました。

しかし、mRNAの定期的な注入を数か月または数年にわたって問題なく受けている患者がいるため、この懸念は軽減されています。「これはかなり大きなことです」と、マサチューセッツ州ケンブリッジにあるマサチューセッツ大学ブリガム遺伝子細胞治療研究所のRNA治療学ディレクター、アレックス・ウェッセルホフト氏は述べました。

トレードオフと利点 mRNA-3927の小規模試験の初期結果は、酵素活性の回復が有益であることを示しています。参加者16人のうち8人は、治療開始前の1年間に代謝障害に関連する生命を脅かすエピソードを経験していた。

この8人では、セラピーを受けている間、同様の事象を再び経験する可能性が平均70～80%減少した。

このアウトカムは、少数の人々に基づいており、統計的有意性の閾値に達していなかった。それでも、「これは非常に心強い一歩です」と、ペンシルベニア州にあるピッツバーグ大学医療センターの遺伝医学者で、試験の設計に関わったが、その実施には関与していないジェリー・ヴォックリーは言う。

モデルナの治療薬開発責任者であるカイル・ホーレン氏によると、同社は現在、mRNA-3927を販売承認の目標に向けて前進させるため、より多くの試験参加者を募集しているという。

モデルナは、QOL(生活の質)の指標(少なくとも逸話的には、一部の治療を受けた患者では改善しているように見える指標)に関連する他のアウトカム指標も分析している。

ミシガン州リヴォニアに住むナスリン・ファウズは、過去2年半にわたってmRNA-3927を投与されてきた4歳の娘の変容を目の当たりにしました。点滴のたびに、「彼女は集中し、エネルギーで、起きてその日の準備ができています。これらすべてが素晴らしいこと」です。

改善の余地 mRNA治療薬の開発者は、繰り返し投与することで、治療に対する免疫反応が引き起こされるのではないかと長い間心配していました。

しかし、mRNAの定期的な注入を数か月または数年にわたって問題なく受けている個人がいるため、この懸念は軽減されています。

「これはかなり大きなことです」と、マサチューセッツ州ケンブリッジにあるマサチューセッツ大学ブリガム遺伝子細胞治療研究所のRNA治療学ディレクター、アレックス・ウェッセルホフト氏は述べました。