

基因治療之現況與展望

胡務亮¹、簡穎秀¹

¹國立台灣大學醫學院附設醫院，台北，台灣

摘要

遺傳性罕見疾病由於基因變異，目前已有數種疾病可以使用基因治療，補足不足的基因產物，達到延緩疾病進程的目的。如能及早治療，甚至可能避免產生嚴重病變，達到更加的治療效果。本文將簡介基因治療的基本概念，以及簡述現有成功的基因治療案例。(生物醫學 2020;13(4):248-251)

關鍵字：載體、腺相關病毒、嚴重複合型免疫缺陷症、脊髓型肌肉萎縮症、AADC 缺乏症、新生兒篩檢

前言

罕見遺傳性疾病由於基因變異，一直以來的治療期待就是使用基因治療，利用適當方法將一個基因送入適當的細胞內，來糾正或是修復基因的功能，從而達到疾病治療的目的。基因治療可以有很多種運用的方式，包括置入一個原本缺失的基因達到彌補的功效，抑制基因表現以避免產生有毒基因產物，基因編輯，或是基因修飾等等，端視需要處理的疾病或是欲達到的功能而定。這樣的概念早在 1990 年代就有了成功的案例，讓一名嚴重複合型免疫缺陷症的患者 (Severe combined immunodeficiency; SCID) 接受基因補充改造過後的幹細胞移植，得以矯正免疫缺陷的狀況。但在 1999 年，由於一項基因治療臨床試驗引起的嚴重致死性不良反應，以及其他試驗陸續出現的安全性疑慮，因此讓基因治療進入了低潮期，直到最近幾年才又開始蓬勃發展。

基因治療這個技術的主體，包括了載體，啟動子，以及要放進去的基因片段。這就像是一輛卡車（載體）上載有包裹（基因片段），而這個包裹最好有特定的鑰匙（啟動子）才能開啟，以免被不相關的人打開。目

通訊作者：簡穎秀 教授

電話：02-2312-3456 ext 71937

傳真：02-2331-4518

地址：台北市中山南路 7 號 台大醫院基因學部暨小兒部

電子郵件：chienyh@ntu.edu.tw

2020年11月6日來稿；2020年11月9日修改；2020年11月11日同意刊登

前常見的傳遞方式，分為體內基因治療 (In vivo Gene Therapy) 以及體外基因治療 (Ex vivo Gene Therapy)。體內基因治療是直接將這個產品用注射的方式，打入患者血液或是組織內；而體外基因治療則是將細胞進行基因改造後，再重新輸入患者體內，等於是合併細胞與基因治療。

病毒載體

基因治療面臨的首要頭痛問題是如何有效地將基因送入細胞，並且維持一定時間的基因表現。利用病毒載體的基因治療一直是最多人開發的部分，因為病毒可以透過感染細胞來將基因片段輸入細胞內，效率最高。而且，不同種類的病毒對於不同種的細胞的感染力不同，這個特性(趨近性)很適合量身定做出只感染目標器官細胞的載體，例如透過血液注射，讓病毒載體感染肌肉，肝臟或是腦部，在最需要的地方大量表現攜帶的基因片段。這幾類的病毒，經過改良作為載體使用時，已經被設計成只有感染能力卻沒有致病能力。目前常使用的有兩大類病毒載體，一類是可嵌入型，如反轉錄病毒 (retroviruses) 或是慢病毒 (lentivirus) 可以將新的基因片段插入人類細胞的染色體當中，達到永久表現的目的；另一類是不嵌入型，如腺病毒 (adenovirus) 或是腺相關病毒 (AAV)，可以將他們的 DNA 送入細胞核中但不會安插到染色體上，使用上更令人放心。

有效的基因輸入，還有另一個關鍵問題就是劑量，這個可以從病毒載體量，啟動子強度來一併考慮。病毒載體量越多，感染到的細胞就越多；啟動子越強，所產生的基因產物越多。但是病毒載體量太多，也可能導致身體的免疫反應過強甚至免疫風暴。另外，太多原本不存在的基因產物表現，會不會反而產生其他的副作用，這些都是臨床試驗當中需要去回答的問題。也因此到目前為止，僅有五種治療罕見遺傳疾病的基因治療產品獲得歐盟的核准上市，包括 Alipogene tiparvovec (Glybera) (2012), Strimvelis (2016), Voretigene neparvovec (Luxturna) (2018), Betibeglogene autotemcel (Zynteglo)(2019), Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) (2020)。台灣目前僅核准 Zolgensma 使用。這些成功的基因治療產品，由於填補了缺失的基因，可望提供長期甚或一次性的治本而非治標的治療。而且開發出來的有效安全的載體，也可能搭載不同的包裹目標基因片段後而使用在不同的疾病上，可有更多的發展潛能。

非病毒載體系統

裸露的 DNA、DNA 聚合體或是寡核苷酸 (Oligonucleotide) 也有機會直接進入細胞中的細胞核。近年尤其熱門的是反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotide; ASO)，由於是短片段，而且很容易地和它們的互補對核苷酸連結，調控或分解目標 RNA，可以用來作為暫時調節基因表現的製劑。現在已有

許多疾病運用此技術調節基因表現，例如脊髓型肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy)，家族性類澱粉多發性神經病變 (familial amyloid polyneuropathy)，裘馨氏肌肉萎縮症等。前兩個疾病的相關產品也已經在台灣核准上市。這類 ASO 由於製作簡單，極少產生免疫反應，因此還有許多概念化的產品已經進入臨床試驗或上市，甚至有量身訂做個人化 (n-of-1) 的可能性。

台灣的罕見疾病基因治療現況

在台灣，首例基因治療發生在 2010 年，一名 Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) 缺乏症的小孩，接受了腦部注射 AAV2-hAADC。這類小孩即使到了 5-6 歲，仍沒有正常的頭控，遑論獨坐或是行走的能力。台大醫院胡務亮教授率領的團隊，使用腺相關病毒載體攜帶的 AADC 基因，直接注射到腦部基底核治療後，可以有效的表現 AADC 蛋白，在第二期臨床試驗 (2014 年開始) 與第 2B 期臨床試驗 (2016 年開始) 中都可以見到明顯的動作功能進步，包括頭控，獨坐甚至站立走路等等。尤其越小開始治療進步越顯著。另外，台大醫院由簡穎秀教授主導，也自 2017 年即參與了脊髓型肌肉萎縮症專用的 Zolgensma 的症狀前患者使用的全球性臨床試驗，並在 2018 年參與了同藥物的另一個多國多中心的第一型患者專屬的臨床試驗。這個台灣第二個罕見疾病相關的基因治療產品，僅僅花了 8 個月就通過台灣主管單位審查獲得試驗許可，

並在 2019 年使用於第一名台灣患者，這名個案因為出生未滿 3 周即已出現肌肉無力的臨床症狀，在出生後 5 周大時接受了臨床試驗藥物的注射。

至於反義寡核苷酸調節基因表現的產品 Spinraza，台大醫院胡務亮教授也自 2013 年即參與使用於脊髓型肌肉萎縮症臨床試驗的設計，並在 2016 年首度施打於一名 3 周大的症狀前患者，此個案約到 2 歲方可放手獨走，治療效果次於另一名 12 天大即治療的患嬰，但優於另一名 3 個月大才開始治療的患者。此三人的基因型一致，都是最嚴重的型別，表現型也都屬於最嚴重的第一型脊髓型肌肉萎縮症，治療後雖然都有長足的進步，但三人的效果仍有不小的差異。目前 Spinraza 已收錄於全民健保給付項目中，但屬於罕見疾病用藥，個案出現臨床症狀後，通過罕見疾病個案通報審查，確認罹患罕見疾病，方可申請事前審查核准使用。預計醫師診斷後約需三周以上的行政作業時間，才有機會給予患者基因治療，可能無法真正達到早期治療的目的。

結論

目前的罕見疾病基因治療，病毒載體系統在克服了免疫反應與細胞趨近性的問題後，治療效果已有長期表現，可望提供罕見遺傳性疾病終身一次性的治療。至於非病毒載體系統的反義寡核苷酸調節基因表現，由於製備門檻低，對於各式疾病提供了更有彈性與創意的療法。預期未來將有更多的基因

治療產品問市，可以提供更多的罕見疾病患者救命的生機。然而在現有健保的框架下，這類的新興科技產品，由於是一次性或是治本的治療，通常代表的是極高單價，勢必需要全新的經濟評估方式，來彰顯全民健康保險照顧罕見疾病的宗旨。

另外，現行的基因治療病無法消弭已經發生的傷害，因此需要及早診斷及早治療，以免產生不可逆的變化。例如前文提到的 AADC 缺乏症及 脊髓型肌肉萎縮症，台灣目前都有新生兒篩檢可以在新生寶寶出生後 1 周就診斷，及早預備後續的治療追蹤計畫。由於基因治療成功的案例在這十年來才開始累積，基因治療後的長期效果，以及患者是否會出現延伸的全新症狀等，仍需仔細的觀察追蹤研究。

參考文獻

1. JNusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
2. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722.
3. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, Tai CH, Muramatsu SI, Byrne BJ, Hwu WL. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2017 Dec;1(4):265-273. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30125-6. Epub 2017 Oct 23. PMID: 30169182.