

## 遺 伝 子 治 療

— 現状と将来 —

国立国際医療センター総長

高 久 史 磨

Gene Therapy

— Present State and Future Aspect —

Fumimaro TAKAKU

*International Medical Center of Japan (President)*

Gene therapy is defined as a procedure to introduce genes or gene-transduced cells into our body with the purpose of treatment of diseases. Gene therapy had started in USA in 1989, and at this moment, more 100 protocols have been approved by the Recombinant DNA advisory committee in NIH, and about 600 patients have been subjected to the clinical trial of these gene therapies. Although the efficacy of gene therapies is not clear in most of them, some gene therapies such as therapy for congenital deficiency of ADA has been reported to be very effective.

In our country, the guide line for gene therapy was made by Ministry of Health and Welfare (MHW) in 1993, and the members of Central Committee to evaluate the protocol of gene therapy were appointed by MHW in 1994. The first gene therapy in our country had been started by the pediatricians in Hokkaido University on a boy with a congenital ADA deficiency in August 1995, with vectors supplied from GTI company in USA. To promote the gene therapy in Japan, it is necessary to encourage companies to join the business of making new vectors for gene therapy and to establish the system to evaluate the efficacy and safety of these vectors.

---

Key words: gene therapy, ADA deficiency, vectors

遺伝子治療, ADA 欠損症, ベクター

---

Reprint requests to: Fumimaro TAKAKU,  
President, International Medical Center of  
Japan 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo,  
162, JAPAN.

別刷請求先: 〒162 東京都新宿区戸山1-21-1  
国立国際医療センター総長 高久史磨

## 1) 遺伝子治療の基礎

遺伝子治療とは治療の目的で我々の細胞の中に外から遺伝子を導入する治療法である。遺伝子を細胞に導入する際、目的とする細胞を体外に取り出して試験管内で細胞内に遺伝子を導入する *in vitro* の方法と、気管支鏡などを用いて目的とする細胞に直接導入する *in vivo* の方法とがあるが、体外から注射した遺伝子を目的とする細胞に到着する方法が確立していないため、現在では前者の、細胞を *in vitro* で培養してその間に遺伝子を導入する方法がもっぱら行われている。

細胞内への遺伝子 (DNA) の導入に関しても色々な方法が考えられ実行されている。最も簡単な方法は DNA を直接細胞内に機械的に入れる方法であるが、この方法では導入の効率が悪いので、現在最も広く用いられているのはウイルスの中に目的とする DNA を組み込み、細胞へのウイルス感染の形で DNA を細胞の中に組み込む方法で、ウイルスも RNA ウイルスであるレトロウイルス、DNA ウイルスであるアデノウイルス、或いはアデノ関聯ウイルスなどが遺伝子の運搬者 (ベクター) として用いられている。又最近ではリポソームの中に DNA を組み込んでそのリポソームを細胞に取り込ませる方法も用いられている。

今まで世界中で遺伝子治療の対象となってきたのはもっぱら致死性の先天性疾患、癌、エイズなど重篤な疾患であった。それはウイルスなどをベクターとして用いる遺伝子治療の安全性が確認されていなかったからである。しかしながら、アメリカでは既に6年の遺伝子治療の実績があり、その間特に問題となる副作用が今まで起きていないため、最近では慢性関節リウマチや閉塞性血管障害など一般的な病気も遺伝子治療の対象となってきているのは下記の如くである。以下世界並びに我が国における遺伝子治療の現況について概説する。

## 2) 世界の遺伝子治療の現況

治療の目的でヒトの細胞の中に外から遺伝子を導入する遺伝子治療を最初に行ったのはアメリカの UCLA の血液学の教授であった Martin J. Cline である。彼は1980年にイタリアとイスラエルでβ-タラセミアの患者の骨髄細胞を *in vitro* で培養し、その間に骨髄細胞中にβ-グロブリンの cDNA を磷酸カルシウム法で導入、その骨髄細胞を患者に戻すことを行った。周知の如く磷酸カルシウム法では cDNA の導入効率が悪く、上述の方法でタラセミアに対する治療効果を期待する事は無理

だと考えられるが、その当時この遺伝子治療は新しい治療法として世界中で話題となり、我が国の新聞紙でも大きく報道された。しかしその後 Cline 等の行ったタラセミアに対する遺伝子治療が彼の所属する UCLA の学内審査委員会 (Institutional Review Board (IRB)) では許可されなかった治療法であったこと、NIH の研究費で行った新しい治療法であるにも拘わらず、NIH の許可を得ていなかったことなどが問題となり、結局この事を契機にして Cline に対する NIH の研究費が打ち切れ、その結果 Cline は UCLA における地位を失ってしまった。

しかしながらこの事件などを契機として NIH の Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) の中に Human Gene Therapy (HGT) に関する小委員会がつくられ、この小委員会において遺伝子治療に関する NIH のガイドラインがつけられた。更にこの HGT で各施設の IRB を通過した遺伝子治療に関する個々のプロトコルを審査した後に RAC がそれを承認する体制がつけられた。その後 HGT 小委員会は RAC の中に吸収されたが、この様な体制の下で既に1989年には NCI の Rosenberg 等が悪性黒色種の患者の腫瘍浸潤リンパ球の中に *in vitro* 培養系でマーカー遺伝子を導入し、そのリンパ球を患者の末梢血液中に戻したところ、遺伝子を導入されたリンパ球が長期間生存したことを報告している<sup>1)</sup>。更に1990年には同じく NCI の Rosenberg 等が悪性黒色種の患者の腫瘍から腫瘍浸潤リンパ球を取り出し、*in vitro* の培養系でその中に TNF の cDNA を導入して患者に戻す治療、又 NIH の Blease, Anderson 等はアデノシンデアミネース (ADA) 欠損による先天性免疫不全症の患者の末梢血リンパ球の中に同じく *in vitro* の培養系で ADA の cDNA を導入して患者に戻す治療を行っている。この中、前者の悪性黒色種の患者に対する遺伝子治療はその効果が明らかでなかったが、後者の2例の ADA 欠損症の患者に関しては、治療後患者の免疫能が回復し学校に行けるようになったことが、患者の写真入りでタイムズ誌に大きく報道されたことは周知の如くである。

遺伝子治療のプロトコルを審査する NIH の RAC は3月、6月、9月、12月と3カ月に1回の割合で開催され、その度毎に5~10の遺伝子治療のプロトコルが認可されてきた。その結果アメリカでは既に100を越すプロトコルが認可され、遺伝子治療を受けている患者の数も600人を越えている。表1は1994年9月の段階で RAC で認められた遺伝子治療の内訳を示したものであ

るが<sup>2)</sup>、遺伝子をマーカーとして利用したプロトコールが22、具体的な治療の目的で遺伝子の導入を行ったのが67、となっている。マーカーとして遺伝子を導入したプロトコールで遺伝子導入の対象となった細胞は主として腫瘍細胞と骨髄細胞で、後者の骨髄細胞の場合、自家骨髄移植後の再発の際の腫瘍細胞の由来を調べたり、末梢血幹細胞移植と骨髄移植との有効性の相違を比較したりする目的で、マーカー遺伝子の導入が行われている。

一方、治療の目的で行った遺伝子の導入の主要な対象疾患としては、癌が圧倒的に多く、67例中41 (61%)と半分以上を占めている。ついで cystic fibrosis 等の先天性疾患、AIDS と続いている。この表 1 の中で注目されるのは、慢性関節リウマチや閉塞性末梢血管障害など従来のガイドラインの範囲の中になかった慢性の疾患が遺伝子治療の対象として含まれていることである。これらの疾患に対する遺伝子治療は各々 1994 年 6 月並びに 9 月の RAC で認められたものであり、この事は遺伝子治療の対象となる疾患が従来の重篤な先天性疾患、癌、AIDS から、より一般的な疾患に広がってきたことを示したものと見えよう。

癌に対する遺伝子治療としては、表 2 に示す如く、様々な試みがなされているが、その中で腫瘍細胞へのサイトカイン遺伝子や HLA-B7 遺伝子の導入によって腫瘍細胞に対する cytotoxic T-lymphocyte (CTL) を誘導し、その CTL に腫瘍細胞を破壊させようとする試み、腫瘍細胞中に自殺遺伝子を導入することによって特定の薬剤に対する腫瘍細胞の感受性を高める治療法、あるいは p53 等の癌抑制遺伝子やアンチセンスヌクレオチドを直接腫瘍細胞中に導入する試みなどが注目される。

遺伝子治療の実施に際して目的とする遺伝子の運搬車(ベクター)の存在が必須な事は上述の通りであるが、そのベクターを生産する企業がアメリカでは既に10社以上存在し、大学などの研究者と密接に協力して新しいベクターの開発を活発に行っている。更にベクターの大量生産や安全性のチェックを行うための会社もできており、アメリカでは遺伝子治療を支援する体制が既に整備されているといえよう。

ヨーロッパ諸国における遺伝子治療はアメリカに比べるとかなり遅れている。それでも既にイタリア、オランダ、フランス、スウェーデン、ドイツ等の国で ADA 欠損症や癌などに対する遺伝子治療が行われており、ベクター生産のための会社もヨーロッパで既に作られている。その他中国においてもヒトの血友病に対する遺伝子治療が

表 1 RAC で認められた遺伝子治療プロトコール (1994 年 9 月)

I	マーカー研究	22
	癌関聯研究	21 (91%)
II	治療研究	67
	癌	41 (61%)
	遺伝性疾患	17 (25%)
	AIDS	7 (10%)
	その他	2 (3%)
	(慢性関節リウマチ)	1)
	(末梢血管障害)	1)

表 2 癌に対する遺伝子治療 (RAC 承認のもの)

- 1) 腫瘍細胞中へのサイトカイン遺伝子の導入 (in vitro)
  - 18/41 (44%)
  - IL-2 (10), IL-4 (2), TNF (2),
  - IFN- $\gamma$  (2), GM-CSF (1), IL-12 (1)
- 2) HLA 遺伝子の注入 (in situ)
  - 6/41 (15%)
- 3) 自殺遺伝子の腫瘍細胞中への導入 (in situ)
  - 8/41 (20%)
  - Herpes simplex thymidine kinase 遺伝子
- 4) 癌抑制遺伝子或いはアンチセンス癌遺伝子の導入
  - 3/41 (7%)
  - p53, anti-ras, -myc, -fos
- 5) 多剤耐性 (MDR) 遺伝子の骨髄細胞への導入
  - 4/41 (10%)
- 6) その他

試みられている。

### 3) 我が国の遺伝子治療

上述の如く、欧米諸国においては既に遺伝子治療が始まっており、アメリカでは遺伝子治療が近い将来大きなマーケットとなることが期待されているようであるが、それに比べると我が国のヒトの遺伝子治療に関する研究は著しく遅れていると言わざるを得ない。我が国には基礎的な分子生物学の分野で優れた研究者が数多くおり、

現在でも優れた成果を上げている。又臨床の分野でも多くの疾患の病態が我が国の研究者によって遺伝子のレベルで明らかにされている。一方、遺伝子治療に関しても、1995年5月に行われた我が国の第1回の遺伝子治療学会で数多くの演題が報告された事からも明らかな如く、多くの研究グループが遺伝子治療に関する研究を行ってきている。更にヒトの遺伝子治療についても多くの臨床家が関心を持っていると考えられる。

我が国の厚生省の中に遺伝子治療に関する専門家委員会がつけられたのが1991年である。この委員会が作られるきっかけとなったのは、名古屋大学医学部の倫理委員会にヒトの脳腫瘍の遺伝子治療のプロトコルが提出された事や北海道大学医学部小児科にADA欠損症の患児が入院し、その患者に対して遺伝子治療を行う事を同大学の小児科の医師達が希望している事が明らかになった事である。

この遺伝子治療に関する専門家委員会では、我が国でも早急に遺伝子治療のガイドラインをつくる事、更に各施設で行われる遺伝子治療のプロトコルを審査する中央の委員会をつくる事が是非必要であるという結論を厚生科学会議に答申した。この答申に基づき1993年4月に厚生省の遺伝子治療のガイドラインがつくれ<sup>3)</sup>、更に1994年2月には遺伝子治療のプロトコルを審査する委員会「遺伝子治療研究中央評価会議」がつけられた。この中央評価会議は17名の委員によって構成され、委員の中には自然科学分野の研究者に加えて法律や生命倫理関係の専門家、マスメディア関係の人達が加わっている。尚、大学病院など文部省の施設で行われる遺伝子治療の指針となる文部省の遺伝子治療のガイドラインが学術審議会ライフサイエンス部会によってつけられ、又厚生省の中央評価会議に相当する中央の審査委員会（遺伝子治療臨床研究専門委員会）がつけられた。文部省のガイドラインは厚生省のガイドラインに基づいてつけられたものであり、その内容は厚生省のガイドラインと基本的に同一である。又、厚生省中央評価会議と文部省の遺伝子治療臨床研究専門委員会とで一部の委員が重複している。厚生省、文部省に遺伝子治療のプロトコルが各施設の委員会（アメリカのIRBに相当）を経て、提出された場合、中央の各委員会で検討する前にそのプロトコルを予め検討するための作業部会が各プロトコル毎につくれ、その作業部会の指示に従って修正、追加されたプロトコルを中央の委員会にかけることが行われている。尚このプロトコルの作業部会は文部省、厚生省共通の部会とすることとなった。従って文部省関係の病院

に於いて遺伝子治療を行う際には、まず文部省の遺伝子治療臨床研究専門委員会の認可を得、その後厚生省の遺伝子治療臨床研究中央評価会議の認可を得ることが必要となる。只、既に共通の作業部会でそのプロトコルの内容を検討しているのでは、両委員会での審査にはそれほど時間がかからないのではないかと考えられる。事実、北海道大学医学部の付属病院から提出されたADA欠損症に対する遺伝子治療プロトコルは、作業部会でまず検討され、その後文部省の委員会ではもっぱら科学的なことが、又厚生省中央評価会議ではもっぱらインフォームドコンセントなどの倫理的な点が検討された。公開された厚生省の中央評価会議ではマスメディア関係の人達が会議の始めから終わりまで出席していた。

今までに各施設の委員会を通じて文部省、厚生省に提出された遺伝子治療のプロトコルは上記の北海道大学からのADA欠損症だけであるが、現在AIDSや腎癌に対する遺伝子治療のプロトコルが関係した施設の委員会で検討されているとの事なので、いずれ近いうちにこれらの遺伝子治療のプロトコルも中央の委員会で討議されるようになるものと考えられる。

この様に我が国でも遅ればせながら遺伝子治療のガイドライン並びに中央の審査体制がつけられ、遺伝子治療の第1例が1995年8月初旬に北海道大学の病院で開始されたが、問題なのは遺伝子治療に際して必須なベクターの開発である。北海道大学で行われているADA欠損症の治療、並びに2～3の大学病院で計画されているAIDSや腎癌に対する遺伝子治療はいずれもアメリカの企業から提供されるベクターを使って行われ、遺伝子の導入に伴うウイルスベクターの変化の有無の検索もアメリカの企業に頼る事になっている。Nature誌に日本の遺伝子治療はアメリカの企業に“おんぶに抱っこ”と揶揄されたが、あながち的をはずれた批判とは言えない。最もヨーロッパの遺伝子治療もアメリカの企業に大きく依存している。

我が国独自のベクターを開発し、かつその安全性もチェックできる会社を医薬品副作用被害者救済研究機構からの出資を受けて企業7社で設立する事が1994年12月に決まった。この新しい会社が独自のベクターを開発し売ようになるまでかなりの時間がかかるものと考えられるので、しばらくの間はアメリカの企業から有償、無償のベクターの供給を受けて遺伝子治療を行わざるを得ないであろう。尚、ウイルスベクターの生産の過程の中で生じた増殖可能なレトロウイルス（replication competent retrovirus (RCR)）のチェックは上述の新会社だけで

なく、国立予防衛生研究所においてもできるよう、現在体制が整いつつある。

上述の紹介からも明らかなように、我が国の遺伝子治療の現状はアメリカに比べて著しく遅れていると言わざるを得ない。現在遺伝子治療の明らかな有用性が示されたのは先天性の ADA 欠損症に対する治療だけであり、脳腫瘍や家族性高コレステロール血症に対する遺伝子治療の有用性については口頭で発表されているだけで、その他の遺伝子治療については殆んど報告がなされていない。しかし遺伝子治療は癌の治療などに飛躍的な進展をもたらす可能性のある治療法として期待されている。したがって将来癌に対して明らかな効果を示す遺伝子治療の方法が開発されたならば、その治療を受ける事を希望する患者が殺到する事が十分に予想される。

遺伝子治療は従来から各種疾患の原因となる体質的な要因に対する治療のアプローチとして臨床医学の各分野

で今後益々重要視される可能性が非常に高いと考えられる。従って我が国でも今後到来が予想される遺伝子治療の時代に備えて十分な体制を整えておく必要があるであろう。

### 参 考 文 献

- 1) **Rosenberg, SA., Aebersold, P., Cornetta, K. et al.:** Gene transfer into humans-Immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *New Eng. J. Med.*, **323**: 570~578, 1990.
- 2) **Anderson, F.:** End-of-the-year potpourri 1994. *Human Gene Ther.*, **5**: 1431~1432, 1994.
- 3) 遺伝子治療研究に関するガイドラインについて. 厚生科学会議 1993年 4 月.