

講演 1

遺伝子 治療

大阪大学大学院 薬学研究科 薬剤学分野
教授

中川 晋作



講演 1 では、大阪大学大学院の中川晋作教授に、遺伝子治療についてお話しいただいた。

中川教授は、遺伝子治療の概要を説明し、臨床ではがん治療への適用例が多いこと、海外で発売されている遺伝子治療薬があることなど、その現状について紹介された。また、臨床で多く使用されているアデノウイルスベクターについて、その研究過程をデータとともに解説しながら、有効性や問題点について分かりやすく説明。その中で、いま話題のiPS細胞についても、同じ遺伝子を使った治療法として説明された。

日時：平成25年5月17日(金)13:30~15:00

場所：大手町サンケイプラザ 301~303号室

はじめに

本日は、遺伝子治療についてお話しします。遺伝子治療では、遺伝子DNAが薬になっています。また、世間一般ではウイルス=悪者と思われていますが、遺伝子治療においては、細胞内に遺伝子を

運び込むベクターにアデノウイルスを使っています。したがって、ウイルスも薬ということになります。

山中先生が開発したiPS細胞がなぜ騒がれているかということ、iPS細胞を使えば再生医療ができ、いままで行えなかった治療ができるようになるとされているからです。例えば、ある臓器に疾患があ

るとき、iPS細胞からその臓器の細胞に分化させたものを投与することで病態が改善できると期待されているわけです。ということは、iPS細胞も患者さんの病態を治すために投与するわけですから、薬学的観点からは細胞も薬になります。

そこで今日は、ウイルスや遺伝子が薬になるという話をさせていただきます。

遺伝子治療とは

●遺伝子に異常が生じた場合

遺伝子は、アデニン、チミン、グアニン、シトシンの4つの塩基からなり、塩基配列に基づいて遺伝情報がコードされています。この遺伝子情報がメッセンジャーRNAに読み取られてタンパク質が作られます。Aという遺伝子からAというタンパク質、Bという遺伝子からBというタンパク質が作られます。

家に譬え^{たと}ると遺伝子は設計図、作られるタンパク質は窓、壁、ドアなどで、これらを組み上げると家という細胞ができるのです。ヒトの遺伝子は、心臓をつくる遺伝子、免疫に関係する遺伝子など、3万種類あるといわれています。その遺伝子、つまり設計図に間違いがあって、本来ドアになるタンパク質が作られなかったりすると、窓や壁になるタンパク質ができて、ドアがない家ができてしまい、ヒトが生活できる家として機能しなくなります。遺伝子も同じで、遺伝子に異常が生じると遺伝病になります。がんも遺伝子の変異によって正常な細胞ががん化することで起こるといわれています。

●病気を治す遺伝子

一方で、病気を治す遺伝子もあります。日常生活では紫外線などによって正常な細胞の遺伝子が損傷を受けています。するとその細胞は死んでしまうのかというと、実際には死にません。細胞内にDNAを修復する酵素があり、DNA損傷を元に戻す修復を行っているからです。

また、正常なDNAが変異を起こすとがん化しますが、がん抑制遺伝子というのがあり、がん化を抑えて正常な状態を保ちます。ウイルスや感染細

胞については、免疫関連遺伝子が働いて、ウイルスや細菌の増殖を抑える遺伝子も見つかっています。炎症も同じです。抗炎症に関わる遺伝子が炎症の起こった部位で働き、私たちの体中で過度の炎症を抑えているのです。すなわち、病気を治す遺伝子があるということです。

●遺伝子を細胞に入れて治療

遺伝子治療とは、疾病の原因遺伝子を正常遺伝子と置換することで治療を行おうというものです。広義には、治療用のタンパク質を産出する遺伝子を用いた補充療法も遺伝子治療に当たります。

例えば、遺伝病の小人症は、成長ホルモンをつくる遺伝子に異常があって成長ホルモンが分泌されないために背が伸びないという病気で、薬として成長ホルモンを患者に投与して治療します。あくまでも対処療法で、本来の成長ホルモンをつくる遺伝子は悪いままで、成長ホルモンが作られないからそれを補充するという補充療法です。

それに対して遺伝子治療は、本来の遺伝子が悪いのであればその遺伝子を取り払い、正常な遺伝子に置き換えようというものです。正常な細胞ではAという遺伝子からAというタンパク質が作られますが、遺伝子Aに異常があるとタンパク質Aが作られなかったり異常なタンパク質Aが作られます。そこで、異常がある細胞に外から正常な遺伝子Aを入れ、その遺伝子を発現してタンパク質Aをつくって正常な機能を営むようにしようというのが、遺伝子治療の基本的な考え方です。

それ以外にも、遺伝子を入れることで作られるタンパク質が治療につながるのであれば、もとの遺伝子の異常の有無に関係なく治療につながるタンパク質をつくる遺伝子を入れて治療することも、遺伝子治療の範囲に含めています。

●4分の3はがんへの適用

遺伝子治療は、様々な病気に適用可能です。主に、がん、感染症、閉塞性動脈硬化症、パーキンソン病、のう胞性線維症、ADA（アデノシンデアミナーゼ）欠損症、筋ジストロフィーなどが対象になっています。

遺伝子治療が行われる各疾患の割合を見ると、



遺伝子治療について解説する中川教授

一番多いのががんで、だいたい4分の3です。ただ、がん治療のファーストチョイスとして遺伝子治療が選ばれるわけではありません。放射線療法や外科治療、化学療法を試し、それでも効かないとなると、患者さんは藁にもすがりたい思いで、まだ確立されていない遺伝子治療を受けてみようということになるわけです。

最初に行われた遺伝子治療は、1989年のADA欠損症に対する治療でした。その後増え、2000年くらいから年間100件前後で推移しています。

●細胞核に届けることが必要

がんに対する遺伝子治療としては、抗がん剤などと同じように直接投与する方法があります。もう一つ行われているのが、間接投与、エクソビオ(ex vivo)です。患者さんから免疫系の細胞を取って試験管に入れ、その中に免疫系を活性化させる遺伝子を入れます。そこでがん免疫を誘導する細胞に仕上げ、ワクチンとして患者さんに投与するという治療法です。

iPS細胞を使った再生医療も遺伝子治療の一部です。患者さんから、例えば皮膚細胞を取り出してiPS細胞をつくり、目的の細胞に分化させて患者さんに戻します。iPS細胞を薬として投与するので、iPS細胞を使った治療も見方によっては遺伝子治療といえるわけです。

このように、生体に直接投与する方法、間接的に投与する方法の2種類あるのですが、どちらの方法でも治療用の遺伝子を細胞内に入れることが

ポイントになります。しかも治療用の遺伝子を発現させるために、細胞内部の核に送り込まなければなりません。

これは、他の抗がん剤も同じです。DNA合成阻害剤などが抗がん剤として使われていますが、これもがん細胞の核の中に入り込み、DNAの複製を抑制することで抗がん活性を示すのです。

抗がん剤と遺伝子との大きな違いは分子量です。抗がん剤の分子量は大きくても500~1000くらいですが、遺伝子、例えばアデノウイルスベクターなどはウイルスで粒子なので、大きさが全然違います。したがって、普通に遺伝子を細胞に振りかけても、遺伝子は細胞の核の中には入りません。つまり、治療用遺伝子を患部に注射するだけでは、また試験管内で治療用の遺伝子を細胞に振りかけただけでは、細胞内にはまったく送達されないのです。

●治療効果の鍵・ベクター

そこで出てくるのが、遺伝子導入用ベクターです。遺伝子を細胞内に入れるための運び屋で、ベクターの内部に入れた治療用の遺伝子を細胞の中、しかも核の中に入れ込む能力を持っています。ベクターを使うことで、治療用の遺伝子を特定の臓器や組織に運搬し、効果的に標的細胞内に導入できるようになるのです。

ベクターには大きく2種類あります。一つはウイルスを使ったベクター、もう一つは非ウイルスベクターです。臨床の遺伝子治療で使われるベクターの約3分の2がウイルスベクター、残り3分の1が非ウイルスベクターです。ウイルスベクターは、病原性を亡くしたウイルスを使います。非ウイルスベクターは、ウイルスに見立てたりポソームや高分子ミセルを人工的につくり、中に遺伝子を入れて細胞に作用させるものです。いずれも、ベクターの能力や出来具合が、遺伝子治療の効果を定めることになります。

ではウイルスベクターは、一般のウイルスとどう違うのでしょうか。ウイルスは、細胞膜のレセプターに結合して細胞内に入り込み、核の中で遺伝子が発現してウイルスのタンパク質がつけられ、ウイルスが複製します。それが周りの細胞に

感染して、ウイルス感染が広がります。ウイルスベクターは、この巧みな機構を利用しています。しかし、ウイルスが複製できないように一部の遺伝子を取り除いてあるので、周りに感染しません。そのウイルス遺伝子を取り除いた部分に治療用の遺伝子を入れ込み、それが発現して治療につながるタンパク質ができるようにしたのがウイルスベクターです。ウイルスの感染機構を利用しているので、遺伝子を細胞内に入れて発現させる導入効率と発現効率が高いのです。ただ、複製しないようにしているものの、あくまでもウイルスなので安全性への不安はつきまといまいます。

●ウイルスベクターの長所と短所

では、どのようなベクターがいいのか、主なウイルスベクターの長所と短所を見ていきます。

アデノウイルスベクターの特徴は、細胞内に遺伝子を入れて遺伝子を発現させる効率が非常に高いことです。非分裂細胞へも遺伝子導入が可能です。欠点は、免疫原性が高く、遺伝子発現が一過性で、通常の生体に投与すると1～2週間で遺伝子の発現がなくなってしまうことです。

これに対して、レトロウイルスベクターの長所は、染色体に組み込まれて永続的な遺伝子発現が可能なこと。アデノウイルスは、核の中に入ってもウイルスの遺伝子は染色体に組み込まれずに単独で存在し、ベクターの場合は治療用の遺伝子を発現します。レトロウイルスベクターの欠点は、遺伝子が染色体に組み込まれるので、ランダムな遺伝子導入によるがん化の危険性があること。また、非分裂細胞には遺伝子が導入できないことです。

アデノ随伴ウイルスベクターは、非分裂細胞への遺伝子導入が可能で、遺伝子発現が長期的です。それに対し、入れられる遺伝子サイズが小さく、作り方が難しいのが短所です。

レンチウイルスベクターは、非分裂細胞へも遺伝子導入が可能です。染色体に組み込まれることによって永続的な遺伝子発現が可能という優れたベクターですが、このレンチはエイズの原因ウイルスHIV由来のベクターであり、安全面で不安があります。また、作製方法がやや煩雑です。

こうしたベクターの特性をよく理解した上で、

疾患に適用すること、各ベクターの長所を残したまま短所を克服していくことが、ベクター開発で行われています。

●遺伝子導入によるiPS細胞の樹立

iPS細胞は、レトロウイルスベクターを使ってつくられました。

まず、「ES細胞」について説明します。ES細胞というのは、あらゆる細胞に分化可能な性質を持ち、無限に増殖する幹細胞です。ES細胞は受精卵からつくられます。受精卵は分裂して、最終的に子宮の中で「胚盤胞」と呼ばれる状態になり、外側の細胞は子宮に接着して胎盤を形成し、内側の細胞は胎児になります。内側の細胞を取り出して、試験管の中で特定の条件下で培養すると、ES細胞ができます。この状態では肝臓になる細胞、腎臓になる細胞などに分化しておらず、何にでもなります。このES細胞は、試験管内である条件下で培養すると、造血幹細胞や血管内皮細胞などに分化します。さらにいくつかの過程を経て、造血幹細胞の場合は、赤血球、血小板、リンパ球ができ、血管内皮幹細胞であれば最終的に血管内皮になります。その他の細胞も同様です。

ただ、ES細胞は、受精卵から取ったものです。山中先生がすごいのは、このES細胞と同じ性質を持った細胞を、例えば私たちの皮膚の細胞からつくることができるようにしたこと。つまり、ES細胞と同じ性質を持った細胞を、正常な普通の細胞からつくったのがiPS細胞なのです。

山中先生は、健康な人や患者から、例えば繊維芽細胞を取り出し、レトロウイルスベクターでOct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4の4つの遺伝子を入れると、繊維芽細胞がES細胞と同じような性質を持った細胞に変わることを発見しました。これはES細胞ではないので、iPS細胞と名付けたわけです。そしてiPS細胞がES細胞とまったく同じように組織の幹細胞になって分化する能力を持っていることを明らかにしました。

例えば、肝臓が悪く、一般の肝機能改善薬では肝臓を再生できない患者であっても、その患者さんから皮膚の細胞を取り出し、レトロウイルスベクターでiPS細胞がつくれます。そのiPS細胞を、



中川教授の講演のメモを取る聴講者

試験管の中で肝臓の細胞に分化する幹細胞に分化させて、あるいはその幹細胞からさらに肝臓の細胞へと分化させて、それらの細胞を患者さんに戻せば、最終的に肝機能を持った細胞が生着することにより、肝機能を改善することができるわけです。まさに画期的なことであり、注目されているわけです。

アデノウイルスベクターによるがん治療

●遺伝子治療薬「Gendicin」

遺伝子治療の話に戻ります。日本でも遺伝子治療は行われています。1999年に、岡山大学が肺がんの遺伝子治療で「p53」というがん抑制遺伝子を発現するアデノウイルスベクター（Ad）を、がん組織に投与しています。

日本には遺伝子治療薬はありません。世界でも販売されている遺伝子治療薬は「Gendicin（ゲンディシン）」だけです。2003年に世界で初めて認可されたもので、ヒトのがん抑制遺伝子p53が組み込まれたアデノウイルスベクターです。ジンテック社という中国のバイオ企業が開発したもので、扁平上皮がんなどに適用され、肺がん、乳がん、胃がん、肝臓がん、食道がん、すい臓がん、子宮がん、卵巣がんなども、病院との文書で確認して投与が可能となっています。治療状況としては、古いデータですが、2006年までに6000人以上の患者がゲンディシンの治療を受けています。日本でも、

保険適用外ですが、一部で行われていることがネットには出ています。

●アデノウイルスベクターの特徴

ここで使われているアデノウイルスベクターの構造は、直径約100ナノメートル、表面はヘキソンというタンパク質で覆われ、突起となるファイバーが出ています。

アデノウイルスは、広く人間界に存在するウイルスで、風邪の原因ウイルスですから、私たちの大半は過去に一度はアデノウイルスに感染しています。遺伝子治療に用いる場合は、アデノウイルスは細胞内に入るけれども、増殖できないように設計されています。

利点は、遺伝子導入効率が非常に高いこと、分裂細胞、非分裂細胞の両方に遺伝子を入れられること、大きな遺伝子も導入が可能なことです。

欠点は、正常細胞の樹状細胞やマクロファージ、がん細胞のグリオーマやメラノーマ、あとT細胞などに対して遺伝子を入れることができないこと、そして血液中に入ったウイルスは99%が速やかに肝臓に行ってしまうことです。また、中和抗体により遺伝子導入効率が低下します。風邪の原因ウイルスなので、多くの人が自然にアデノウイルスに感染して抗体を持っています。そのため、アデノウイルスベクターを薬として投与しても、持っている抗体によって中和されてしまい遺伝子を入れることができないという問題があります。また、免疫原性が高いという欠点もあります。

初めに、がん細胞のグリオーマやメラノーマに、このアデノウイルスベクターを用いて治療用の遺伝子を入れられるようにする取り組みを紹介します。

●がん細胞に入るように遺伝子組み換え

まず、アデノウイルスはどのように細胞の中に遺伝子を入れているのでしょうか。アデノウイルスには先端にファイバーがあり、そのファイバーが細胞表面にあるCARと呼ばれるレセプターに結合します。その後、ファイバーの根本のペントンベースにあるRGDというアミノ酸配列が、細胞表面の接着分子インテグリンと結合します。この複合体がエンドサイトーシスされて細胞内に入り、

そのエンドソームの膜の中からウイルス粒子が抜け出して核の表面まで行き、中にある遺伝子だけを核の中に注入するのです。

つまりCARに結合し、インテグリンに結合して細胞の中に入るのが遺伝子を入れる機構なので、遺伝子を入れることができないメラノーマに、このCARとインテグリンがあるのか、ないのかを調べました。すると、一番目のレセプターのCARはありませんでしたが、2番目のレセプターのインテグリンは持っていました。メラノーマは、最初のCARがないために、遺伝子を入れることができない状態にあったのです。

とすれば、どうしたらいいのでしょうか。メラノーマは、インテグリンは持っているので、アデノウイルスベクターのファイバー部分にRGDモチーフを入れてやれば、CARを介さず直接インテグリンと結合し、後は同じようにエンドサイトーシスで入って遺伝子を導入してくれるのではないかと考えたわけです。

そこで、アデノウイルスベクターに治療用遺伝子を入れ、ファイバーをコードしている部分にRGD配列を持ったタンパク質が表面に出てくるように遺伝子組み換えを行ったファイバー改造型アデノウイルスベクター（AdRGD）をつくりました。

通常のアデノウイルスベクターでは、CARを持っていない樹状細胞に遺伝子を入れられません。それが、AdRGDによる遺伝子導入効率を見ると、遺伝子が発現することから、CARを持っていない細胞にも遺伝子を入れられることが分かりました。

それでは、AdRGDを用いると本当にがんの遺伝子治療ができるのかということについて、TNFあるいはIL12と呼ばれるサイトカイン（生体の免疫系を活性化して、がんの増殖を抑えることが報告されているサイトカイン）の遺伝子を搭載したアデノウイルスベクターを腫瘍（メラノーマ）に直接投与してみると、いずれもRGDタイプ（AdRGD）では、より効率よく遺伝子を発現できることが分かりました。

そして、これが本当に治療につながるのか、TNFあるいはIL12を腫瘍で発現させて、腫瘍の増殖が抑えられるのかを調べました。まず、従来型のアデノウイルスでも、TNFの遺伝子を入れると

腫瘍の増殖が抑えられました。遺伝子導入効率がいいRGDタイプだと、さらに抑制されました。

ということで、抗腫瘍効果のある遺伝子をがん細胞に入れば、腫瘍の増殖は抑えられることが分かったのです。

●肝臓での遺伝子発現の問題

そこで、アデノウイルスベクター投与による実際の遺伝子発現箇所を見てみました。

腫瘍内投与では、腫瘍で遺伝子を発現するのは当たり前ですが、従来型のアデノウイルスでは、肝臓でも腫瘍と同じだけ発現しています。これは、腫瘍から漏れたアデノウイルスベクターが肝臓へ行って肝臓でも発現している、つまり半分以上は腫瘍から漏れて肝臓に行ったこととなります。しかし、RGDタイプにすると、腫瘍に効率よく入るようになり、漏れも少ないので、肝臓での発現は低くなっています。

静脈内投与では、従来タイプもRGDタイプも、大半が肝臓で発現しています。

要するに、原発がんに直接投与する場合は、RGDタイプを使えば、効率よく治療用遺伝子を腫瘍部位で発現させることができるわけです。しかし、例えば転移がんがあり、静脈内投与して腫瘍に行かせたい場合は、大半が肝臓で遺伝子を発現してしまうので、腫瘍への遺伝子導入は困難になります。したがって、静脈内投与で治療するのは無理、ということになるわけです。

●PEG修飾で肝臓へ行くのを制御

それでは、静脈内投与で腫瘍へ行かすにはどうすればいいのかということ考えたのが、「バイオコンジュゲーション」という方法です。バイオコンジュゲーションとは、従来の戦闘機をステルス戦闘機に変えたものと思ってください。従来機で目的地の腫瘍まで遺伝子の爆弾を運ぼうと思っても途中でレーダーに見つかって落とされますが、ステルス機なら腫瘍までたどり着いて爆弾を落とすことができます。

アデノウイルスベクターは、表面にポリエチレングリコール（PEG）をつけると、ステルス化できます。つまり、PEG鎖によって生体の異物排除

機構に見つかることなく、正常組織に行く量（副作用）も少なくなって目的地の腫瘍組織に多く移行し、治療用遺伝子を発現できるのです。

通常のアデノウイルスベクターを静脈内に投与すると血液中から肝臓へ行ってしまうのですが、PEG修飾するとPEG鎖が邪魔をして肝臓へ行く量が減ります。また、PEGがあることによって血中滞留性は上昇します。すると、腫瘍組織、がんは他の正常組織に比べて血管透過性が亢進しているため、PEG鎖で修飾されたアデノウイルスベクターは血管内皮細胞の隙間が開いている腫瘍に行ってくれるのではないかという、EPR効果を狙ったわけです。

では、PEGを付けると本当に血中滞留性は高まるのでしょうか。静脈内投与して血液中のウイルス量を調べると、通常のアデノウイルスは速やかに血中からなくなります。PEG修飾すると長く血液中に留まりました。血中半減期は、修飾していないものは1.9分、100%修飾だと20分で、PEG修飾することで血中滞留性は上がっていることが分かりました。

次に、血中滞留性が上がれば本当に腫瘍へ行くのかについて、PEG修飾したAd（PEG-Ad）を静脈内に投与し、6時間後に腫瘍と肝臓のベクター量を調べました。腫瘍へは、PEG修飾に応じて行く量が増え、肝臓へは修飾率が上がるほど行く量が減少しました。

●PEG-Adの遺伝子発現パターン

さらに、PEG-Adの遺伝子発現を見てみました。腫瘍での発現はPEG修飾率が上がるほど上がっていきましたが、100%だと逆に下がりました。肝臓でも同様でしたが、何故このようになったのかについての理由は分かりません。

肝臓と腫瘍だけ取り出して解析すると、PEG修飾率が上がるにつれて遺伝子発現が上がり、腫瘍では90%が最大、肝臓では60%が最大で、それ以上の修飾率では逆に遺伝子発現は下がりました。同じ90%で見ると、単位組織当たりの遺伝子発現は、腫瘍と肝臓でほとんど同じくらいです。PEG修飾率で効率を見ると、腫瘍選択性が90%で700倍上がったことになります。すなわち、修飾率90%

のPEG-Adを使えば腫瘍標的化ができるということです。

そこで静脈内投与で、腫瘍内で遺伝子が本当に発現しているかを組織切片を作製して見ました。すると、普通のAdでは遺伝子発現していませんが、修飾率90%のPEG-Adでは遺伝子が発現していました。

では、本当に抗腫瘍効果があるのかを確認するため、抗腫瘍効果のあるTNFの遺伝子を搭載したPEG-Adで同じように静脈内投与の実験を行いました。その結果、何も投与しないか、治療に関係のない遺伝子を投与すると腫瘍は大きくなりました。また、TNF遺伝子を搭載していても、PEG化していないAdではほとんど効果はありませんでした。しかし、PEG-Adは抗腫瘍効果が出ていて、腫瘍の増殖がだいたい50%に抑制されていました。

一方、肝臓で副作用を見ました。PEG化していないTNF遺伝子搭載のAdでは、99%が肝臓で発現していました。TNFが肝臓で過剰発現すると空胞が出きます。PEG化すると腫瘍へ行く量が増える分、肝臓へ行く量が減って肝臓での遺伝子発現が減ります。PEG修飾したTNF搭載のAdは、TNFによる副作用である空胞は確かにあります。しかしPEG化していないものに比べて少ないことから、PEG修飾することで肝障害の軽減ができました。これと同じ実験を転移がんモデルであるメラノーマ細胞を静脈内投与して肺につくられた転移コロニー巣で行っても、PEG-Adの抗腫瘍効果が示されました。

●新しいAdの開発へ

以上をまとめると、Adをバイオコンジュゲート化すると、全身投与で腫瘍に行きやすくなり、腫瘍で高い遺伝子発現と抗腫瘍効果が得られるようになります。ただ、肝臓に行く量は減ったものの、残念ながらゼロではありません。副作用として、肝臓で一部空胞等が見られました。つまり、さらなる有効性、安全性が求められたわけです。

では、次にどうしたらいいのでしょうか。PEGの先端に、もっと腫瘍へ行くようにする標的分子を付ければ、より腫瘍へ行くようになるのではないかと、また、これが肝臓へ行ったとしても、肝臓で

は遺伝子発現しないで腫瘍組織へ行ったときだけ遺伝子発現するベクターにしてやれば、もっと効果が出るのではないかと考えられます。いま、そういったこともあわせて検討し、それなりのデータを得ているところです。

遺伝子治療は特別な治療とっておられるかもしれませんが、要するにベクターを薬として使っているだけであって、例えば、がんの遺伝子治療は、他の抗がん剤治療と基本的には一緒です。抗がん剤はがん組織へ行かないと抗がん活性を発揮しません。遺伝子治療も一緒です。がんで発現させるためには、ベクターをがん組織に行くようにしなければならないのです。また、抗がん剤は正常組織へ行って副作用を出しますが、アデノウイルスベクターも正常組織へ行って遺伝子が発現すると副作用が出ます。であれば、正常組織へ行かないようにする、あるいは行っても遺伝子が発現しないようにする。要するに、遺伝子治療でも、他の抗がん剤を使った治療と基本的な考え方は一緒ということを理解していただければと思います。

今後、遺伝子治療も、具体的な医薬品として世の中に出回るようになるのではないかと思います。そのときに、本日の話を思い出していただければ大変うれしく思います。

以上、私の研究室のメンバー並びに同じ大阪大学の水口裕之教授、堤康央教授、神戸学院大学の眞弓忠範教授、川崎紘一教授との共同研究を紹介しました。ご清聴ありがとうございました。

質疑応答

質問 導入した遺伝子は、ステイブルに発現していくものですか、あるいは一定の所で効果が落ちるので、またブーストするのでしょうか。

中川 まずAdの場合は染色体に組み込まれないので、遺伝子発現は1週間くらいが限度です。遺伝子導入してがん細胞で発現すると同時に、その細胞が免疫系などで攻撃を受けて死んでいくのも伴うからです。例えばp53のがんの遺伝子治療は、ヒトの場合はある程度の間隔をおいて投与することになるかと思います。

質問 抗腫瘍効果を発揮するTNF- α は、例えば



中川教授に質問する聴講者

NF- κ B系のシグナル系を活性化して、サイトカインやケモカインの炎症を引き起こす印象がありますが、副作用で考えられるものは何ですか。

中川 ヒトでTNFとなると、TNFが過剰発現すると、腫瘍から漏れ出し、血中から全身に回って、サイトカイン・ストームを引き起こす可能性は当然あります。それで、そういうことに関係のないp53を使ったAdが中国で商品化されています。

サイトカインなど免疫系を介する場合、発現量や発現部位をどれだけ厳密に制御できるか、過剰発現による副作用を抑える安全装置などをセットにした治療が求められるのではないのでしょうか。サイトカインは研究等ではよく使っていますが、いざ臨床となると結構難しいと思います。

質問 ウイルスベクターに組み込んだ遺伝子自体が変異を起こすことはないのでしょうか。

中川 組み込んだ遺伝子に変異したという報告は聞いたことがありません。それよりも問題なのは、本当に0.0001%たりとも増殖性のウイルスは混じっていないのか？ということの方が問題です。副作用につながるので、そちらが懸念されています。

質問 再生医療や遺伝子治療は15年以内に効果を発揮しますか。

中川 再生では、iPSなどでは網膜等の再生や血小板をつくって恒常的に提供することが注目されています。大阪大学では、臨床はまだですが、心臓外科でiPSから心筋シートをつくり、心臓に張り付けて機能を回復させる研究もアイデアとしてはあります。