

Title	癌の遺伝子治療：新規の遺伝子導入ウイルスベクターの開発に向けて
Author(s)	岡田, 尚巳
Citation	癌と人. 31 P.32-P.33
Issue Date	2004-05-10
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23709">http://hdl.handle.net/11094/23709</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 癌の遺伝子治療

——新規の遺伝子導入ウイルスベクターの開発に向けて——

岡田尚巳\*

遺伝子治療の臨床研究は既に3000例以上を対象に行われていますが、安全性や有効性について様々な問題点が浮上しています。固形癌の遺伝子治療では、癌の組織に治療遺伝子を効率良く導入するために、アデノウイルス由来の担体（ベクター）が多く用いられています。ところが、アデノウイルスベクターにも様々な問題があり、臨床例における導入効率は未だ不十分で、動物実験で得られた成果が臨床の有効性につながっていません。ウイルス粒子に対する宿主免疫反応のために発現が続かないという問題については、アデノウイルス遺伝子の大部分を取り外したヘルパー依存型ベクターの応用が期待されています。ただし、まだヘルパーウイルスの混入など、作製上の課題が多く残されています。また、アデノウイルスのベクターゲノムは宿主細胞の染色体に組込まれにくいいため、細胞分裂に伴ってベクターゲノムが失われてしまうという問題があります。癌でウイルスが増殖しやすくなるように工夫した制限増幅型ベクターも開発され、抗癌剤治療の補助的療法として臨床試験が行われていますが、その効果はまだ不十分です。

一方、血球系細胞への安定した遺伝子導入には、レトロウイルスベクターが多く用いられてきましたが、レトロウイルスベクターは染色体の様々な部位に非特異的に組み込まれる性質を

有しています。この非特異的遺伝子組込みに加えて挿入変異や転座などが重なると、周辺の遺伝子が活性化あるいは不活性化されて発癌の危険性が高まるのが危惧されていました。それでも、多くの遺伝子治療症例における経験から、実際に癌が発生する可能性は極めて低いと考えられていました。ところが、フランスで行われたX連鎖重症複合免疫不全症患者の遺伝子治療において、T細胞白血病の発症が相次いで報告されました。これらの症例では、染色体11p13にある転写因子LMO2遺伝子へのベクターゲノムの挿入と、これによるLMO2の過剰発現が確認されました。このため、フランスや米国でのレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床試験は急遽停止となり対応策が協議され、国内の複数の施設で予定されていた臨床試験も延期されました。しかし、安全にしかも効率良く遺伝子導入させる遺伝子導入システムは確立されていません。このため、ベクターの改良をはじめとする遺伝子導入基盤技術の開発が急務とされています。

以上の様な従来のベクターの短所を克服するために、私達は既存のベクターの改良のみならず、新規のウイルスベクター、感染標的分子や、遺伝子発現増強剤などの開発を行っています。新規ベクターの開発に関しては、どのベクター系にも短所があることから、複数のベクター系

を組み合わせて短所を相互に補完するハイブリッドベクターの開発が有用と考えられます。このため、異なる種類のウイルスゲノムを有するハイブリッドベクターを構築し、ベクターを腫瘍内で産生させて治療遺伝子を局所で増幅し、治療効果を増強するというシステムを開発しました。さらに、宿主染色体に安全に治療遺伝子を組込む方法として、アデノ随伴ウイルス(AAV)の生物学的特徴を利用した染色体部位特異的遺伝子組込み法の開発にも取り組んでいます。利用の仕方や標的組織によって遺伝子導入ベクターに求められる特徴は異なりますが、

いずれの場合にも様々な改良の積み重ねによってより進化したベクターの開発が期待されます。将来私達が開発した遺伝子導入システムが臨床の場で有効性を発揮することを期待して、研究を推進しております。

最後になりますが、大阪癌研究会より平成14年度一般学術研究を賜りましたことを、厚く感謝いたします。どうもありがとうございました。

---

\*自治医科大学分子病態治療研究センター  
遺伝子治療研究部  
平成14年度一般学術研究助成金交付者