

THE COMMENTARY

遺伝子治療の国内外の現状

佐藤 - ダールマン みずほ 山本 正人

ミネソタ大学医学部外科 基礎・トランスレーショナル研究部

はじめに

近年のめざましい遺伝子改変技術の進歩により、遺伝子治療は先天性疾患に限らず、一部のがんを含む後天的な疾患など、様々な病気の治療の選択肢の一つとして考えられるようになってきた。アメリカやヨーロッパなどでは、遺伝性免疫疾患や血友病、眼疾患や神経変性疾患、リンパ腫などに対する遺伝子治療薬が次々に認可されてきている。このレビューでは、これまでの遺伝子治療の歩みから、ウイルスベクターを用いた *ex vivo/in vivo* 治療の現状、および遺伝的に改変したT細胞を用いたCAR-T細胞療法や最近の遺伝子改変技術を使った最新のアプローチなどについて報告する。

遺伝子治療の歩み

現在、様々な領域の新たな治療薬として注目を集めている遺伝子治療だが、その原点となったのは、1972年にFriedmann博士とRoblin博士により発表された遺伝子治療の概念とその研究の進め方に関する論文である¹⁾。その約20年後の1990年代には、アメリカで初めての遺伝子治療の治験がアデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症の患者に対して行われた²⁾³⁾。ADA欠損症とは先天的な免疫不全症の一つであり、ADA遺伝子の欠損により致死的なプリン代謝異常と免疫不全を示す重症複合免疫不全症(SCID)を呈する。French Anderson博士らのグループによって、患者由来のTリンパ球に正常なADA遺伝子を導入してそれを身体に戻すという *ex vivo* 遺伝子治療がADA欠損症の患者に対して行われ、臨床的に有効であると判定され、1995年には日本でも、ADA欠損症患者に対する遺伝子治療が北海道大学で行われた⁴⁾⁵⁾。これを機に様々な疾患に対する遺伝子治療の臨床研究が実施されたが、ほとんどの場合には期待された結果がみられなかった。また、1999年にアデノウイルスベクターを用いたOTC(Ornithine Transcarbamylase)欠損症の治療の際に起きた最初の死亡例が報告されて、遺伝子治療への期待感が大きく後退した⁶⁾。こうしたなか、2000年にフランスのAlain Fischer博士らによりX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の患者に対する造血幹細胞遺伝子治療が、高い治療効果を示したと報告され⁷⁾、再び遺伝子治療に注目が集まるようになった。しかしながら、その後遺伝子導入に用いたレトロウイルスベクターによる遺伝子挿入変異による白血病発症などの有害事象が報告されたことにより、遺伝子治療の開発の歩みはより一層慎重になった⁸⁾。有害事象の報告後、臨床研究はしばらく停滞していたが、研究者たちはさらなる遺伝子治療の成熟へ向けた安全性の向上や高効率な遺伝子導入のためのベクター改変など、地道な努力を続けていた。その成果が、この10年の間に相次いでみられるようになってきた。いくつかの遺伝子や遺伝子改変した細胞を基にした治療が、実際に薬として認可されアメリカをはじめ世界中で新しい治療薬として使われ始めている。