

## 授賞業績

# 遺伝子治療の概念の提唱と その臨床応用

セオドア・フリードマン 博士

1935年6月16日生まれ(79歳 米国)  
カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部 教授

アラン・フィッシャー 博士

1949年9月11日生まれ(65歳 フランス)  
コレージュ・ド・フランス 教授  
イマジン研究所 所長

## 概 要

「病気の治療を目的としてヒトの体内に遺伝子または遺伝子を導入した細胞を投与すること」を遺伝子治療と呼びます。ここ数年、これまで治療が難しかった先天性疾患や神経難病などに対する遺伝子治療の臨床効果が次々と報告されています。その原点となったのは、1972年に、セオドア・フリードマン博士が科学誌に発表した遺伝子治療の概念と研究の進め方に関する論文です。その後の基礎研究を経て、1990年に始まった臨床研究では明確な臨床効果を実証することができず、試行錯誤が続きましたが、1999年にアラン・フィッシャー博士は、X連鎖重症複合免疫不全症の患者に造血幹細胞遺伝子治療を実施し、劇的な効果が得られたことで遺伝子治療の有用性を実証しました。フリードマン博士が描いた遺伝子治療の夢とフィッシャー博士による実証研究が、現在の遺伝子治療を切り拓いたのです。

## 治療遺伝子を搭載したウイルスを用いて 病的細胞に正常な遺伝子を導入

私たち人間は、同じ日本人でも背の高さが異なったり、髪の色が違ったり、太りやすい人とそうでない人がいます。遺伝子に書き込まれた情報が少しずつ異なるからです。そして、遺伝子の異常が、生まれつきの病気(先天性疾患)をもたらすこともあります。例えば、細胞内で核酸の代謝に関わる酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を作り出す遺伝子に異常があると、生まれてきても免疫を司るリンパ球を増やすことができず、治療しないと重い免疫不全に陥ります。血友病や筋ジストロフィーなども代表的な先天性疾患の一つです。

治療法の少ないこうした病気の治療において、希望の光となったのは遺伝子工学の進歩です。1970年代初頭には、必要な遺伝子を切り出したり、その遺伝子を他の細胞に導入する技術が開発されました。多くの臨床医が「患者に正常な遺伝子を導入できれば先天性疾患の根本的治療につながる」と期待したのです。

こうしたなか、科学的データを基礎に遺伝子治療実現への道筋を示したのが、カリフォルニア大学サンディエゴ校の助教であったセオドア・フリードマン博士でした。例えば、遺伝子治療に必要なことは「目的の遺伝子を安全に患者の体内に導入すること」と「遺伝子が体内で安定的に発現し続けること」です。フリードマン博士は、1972年に同僚のリチャード・ロブラン博士とともに『Science』誌に論文を発表。その中で遺伝子治療の概念と重要性を示すとともに、患者に正常な遺伝子を注入するためにウイルスを遺伝子導入用ベクターとして利用する手法が重要で

あること、実際の臨床応用に向けては多くの課題が存在することを明らかにしました。

ベクター(vector)とは、ラテン語の「運び屋」を由来とする言葉です。ウイルスは、感染した細胞に自分の遺伝子を導入し、細胞の機能を利用することで増殖します。このウイルスを運び屋として治療に必要な遺伝子を病的細胞に導入することで、失われた機能を回復させるという考え方です。なかでもレトロウイルスは、遺伝子を細胞の染色体に挿入することができ、比較的安定して遺伝子を発現できるという特徴があるため、その後、遺伝子治療のための遺伝子導入用ベクターの有力候補と考えられました。

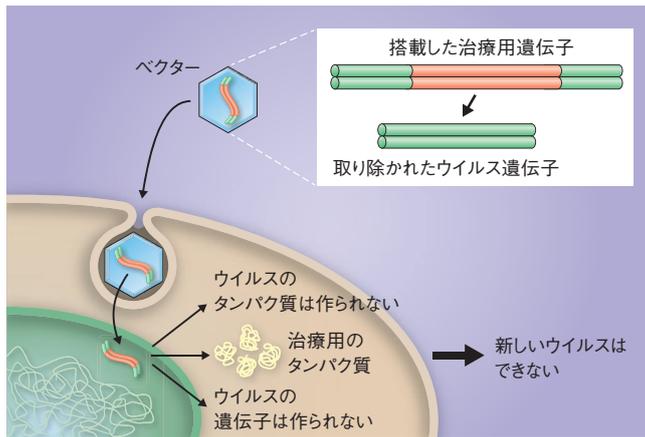
## 世界ではじめて劇的な効果 遺伝子治療の有用性を実証

フリードマン博士らによる遺伝子治療の提唱を受けて、世界中の研究者が研究に取り組み、臨床応用への期待が高まりました。1982年には医療、生物医学等における倫理問題を検討する米大統領諮問委員会により「ヒトの遺伝子治療にかかわる社会的・倫理的問題についての議論」が行われ、1986年には米国国立衛生研究所(NIH)による「遺伝子治療ガイドライン」が発表されました。

そして、「機は熟した」とばかり、1990年代入ると、世界中で競って臨床研究が行われました。1990年に米国NIHの研究グループが主導しADA欠損症に対する世界初の遺伝子治療が行われ、1995年には日本でも北海道大学で同じ病気に対する遺伝子治療が実施されました。

しかし、当初その結果は人々が期待するものではありませんでした。フリードマン博士は1997年に発表

図1 理想の遺伝子導入用ベクターとは



フリードマン博士が提唱した理想的治療法。治療に必要な遺伝子をウイルスの遺伝子と置き換え、標的細胞に感染させる。導入された遺伝子は治療用のタンパク質を合成するが、ウイルスの重要な遺伝子は欠損しているため副作用の原因となるウイルス増殖は起きない。

出典：Overcoming the Obstacles to Gene Therapy. Theodore Friedmann in Scientific American June 1997

した論文のなかで「世界で遺伝子治療を受けた患者は2,000人を超えるが、これまで健康の回復が実証された人は1人もいないのが現実だ」と述べています。その理由は、患者の細胞に十分な量の治療遺伝子が導入されていなかったり、導入されたとしても時間とともに目的とするタンパク質の合成が止まってしまうためだと考えられたのです。

研究者に閉塞感が漂うなか、画期的成果を成し遂げたのはフランスのネッカー小児病院・小児免疫科部長のアラン・フィッシャー博士の研究グループです。フィッシャー博士は、X染色体の遺伝子に異常があり生まれつき免疫系が働かないというX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の遺伝子治療を行いました。

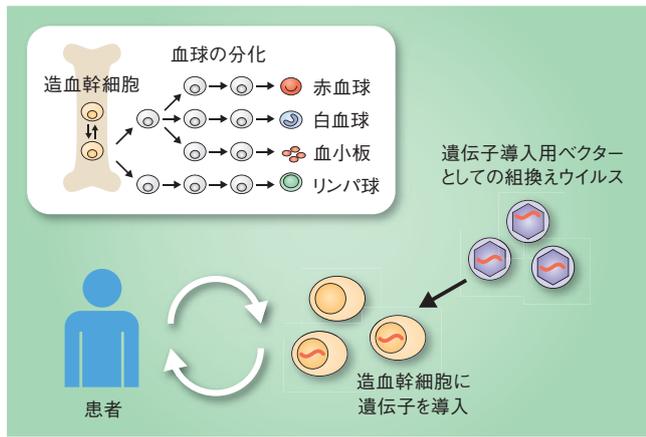
1990年に米国で行われた遺伝子治療と、フィッシャー博士が1999年に行った遺伝子治療では遺伝子を導入する細胞が異なります。1990年の遺伝子治療では、体内から取り出したリンパ球に遺伝子を導入するという方法を何度もくり返しました。それに対して、フィッシャー博士はリンパ球を作り出す元になる骨髄の造血幹細胞を取り出しそこに遺伝子を導入。そのため1回の投与でも、造血幹細胞が正常機能を回復したリンパ球を次々と作り続け、患者は長期にわたって免疫機能を回復することができたのです。

フィッシャー博士が2000年に発表した論文は世界の研究者に強い衝撃と勇気を与えました。遺伝子を導入する細胞と遺伝子導入用ベクターの特性を追求すれば、遺伝子治療は次世代の医療となり得ることを確信することができたからです。

## 紆余曲折を乗り越えて いま遺伝子治療が実用化に向けて本格化

ただ遺伝子治療にはその後も紆余曲折がありました。フィッシャー博士自身も2002年に一度治療を中止しています。治療を受けていた10人の患者のうち4人に

図2 劇的な成果が得られた遺伝子治療



1999年にフィッシャー博士がX連鎖重症複合免疫不全症患者に行った遺伝子治療。遺伝子導入用レトロウイルスベクターを用い、免疫の担い手であるリンパ球を作り出す造血幹細胞に正常遺伝子を導入することで、一度の遺伝子導入でも機能的に正常となったリンパ球が持続的に産生されるようになり、臨床効果も継続して得られた。

白血病が発生したのです。また、全く別のタイプの遺伝子治療ですが、1999年に米国で遺伝子治療による死亡事故も起きていました。

医学界は遺伝子治療の実施に再び慎重にならざるを得ませんでした。フィッシャー博士らは原因をつきとめ安全対策を講じました。そして、患者を長期経過観察することによって、「重症免疫不全症に対しては、遺伝子治療は従来の造血幹細胞移植療法に匹敵する有効性を示し、安全性の点ではむしろ勝っている」という科学的エビデンスを確立しました。

副作用事故以降、臨床研究はしばらく停滞していましたが、2008年頃から遺伝子治療の成功例が相次いで発表されるようになりました。新たな研究の方向性の一つは、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた遺伝子治療が活発化してきたことです。

また、遺伝子治療の元々の対象疾患と考えられた遺伝性疾患だけでなく、後天性疾患も遺伝子治療の対象になるというように、遺伝子治療の概念が広がったこともポイントです。「遺伝子を治す」(究極の遺伝子治療)だけでなく、「遺伝子で治す」という発想(現在の遺伝子治療のほとんどはこのタイプ)の登場です。異常な遺伝子を正常にするのではなく、治療に必要な機能をもった遺伝子を導入するという考え方です。一例がパーキンソン病の遺伝子治療です。遺伝子導入に使われるAAVベクターは、神経細胞など分裂しない終末分化細胞にも遺伝子導入でき、遺伝子の発現も長期間続きます。パーキンソン病患者で欠乏しているドパミンという神経伝達物質を合成する遺伝子を脳内に導入する臨床研究では患者の症状改善が確認できました。

いま大きな成果を上げつつある遺伝子治療。ここにたどり着くまでには、遺伝子治療の夢を科学的に描いたフリードマン博士の先見性、そして、その夢が現実になることを実証してみせたフィッシャー博士の業績が大きく貢献しているのです。