

OPINION

遺伝子治療——新たなるステージへ挑戦するために

東京慈恵会医科大学 外科

佐伯 知行

ヒトゲノム計画、遺伝子診断、クローン技術などDNA、遺伝子にまつわる話題が一般のニュースで毎日のように流れている。遺伝子治療についても新聞やテレビなどで取り上げられることも多く、3年目に入ったわが国における悪性腫瘍の遺伝子治療は、医学にかかわる人々だけでなく世間一般にも意識されつつある。しかし、いまだ決定的な方法のない悪性腫瘍治療の救世主として期待される一方、臨床治験の経過やその効果判定につき先行きがなかなか見えてこないジレンマもある。果たして悪性腫瘍に対する遺伝子治療は、今後どのような方向に向かうのであろうか。

現在までにわが国において認可された悪性腫瘍に対する遺伝子治療のプロトコルは4件（多施設共同のものも含む）であり、実際に治療を受けた患者数は2001年3月の時点で12人である。一方、遺伝子治療に関して先進国といえる米国での臨床治験プロトコル数は現在までで約300件、治療を受けた患者数は3000人にのぼるといわれている。わが国における悪性腫瘍遺伝子治療の問題点は、臨床治験開始が世界各国に比べ遅れたこと、認可されたプロトコル数、それぞれの対象患者数がまだ少ないことにある。また、学会では盛んに遺伝子導入による悪性治療の研究発表が多数発表されているにもかかわらず、臨床における開発が遅れているなど、研究と臨床の乖離がある。米国と日本の事情も異なるため単純に比較することは適切ではないかもしれないが、今後の方向性を模索する意味でも、敢えて米国の実

情と対比しつつ考えてみたい。

*

本年4月に仙台で行われた第101回日本外科学会総会開会中に開催された第3回外科遺伝子治療研究会では、“臨床応用へのプレイクスルー”と題して講演が行われ、行政、倫理、ビジネスの側面から貴重な意見が述べられた。今後の遺伝子治療の発展のためには行政、医療および研究施設、企業のタイアップが必須であることや、世間一般の人々のみならず、医療に携わる人々の遺伝子治療に対する理解もまだ不十分であるといった内容につき、活発な討論が行われた。遺伝子治療を研究でなく臨床に導入するにあたっては、企業の参入は必須である。企業は遺伝子治療用マテリアルを商品として売り出すため早期から研究に投資し、その開発を後押しする。技術と商品開発能力、申請販売へのノウハウを持つ企業との関係は、その“商品”開発には不可欠である。しかし、遺伝子治療の商品化には相当の経費が必要である。その理由は特許申請が多いことにある。バイオビジネスでは、新しいものにはすべて特許が申請されるのが常識であり、新しい遺伝子、ベクターはもちろんのこと、ベクターの精製方法、投与方法、保存法に至るまで特許に縛られている。わが国にはバイオベンチャー企業が150社ほど存在するらしいが、これらリスクを乗り越えて遺伝子治療ビジネスに投資する会社が、今後どれだけ参入してくるのだろうか。対象疾患が悪性腫瘍ではないが、大阪大学の末梢血管閉塞に対する治療では、大学研究施設と企

業の共同開発に行政も同調した。名古屋大学のリポソームや大阪大学のHGFのように日本で独自に開発したマテリアルを用いた治療が承認、もしくは承認を検討されていることは、われわれ遺伝子治療にかかわる者を勇気づける事実である。実際行政面では、対象疾患として従来の「生命を脅かす疾患」に加えて「閉塞性血栓血管炎その他身体の機能を著しく損なう疾患」が追加され、ニーズや現場の主張が反映されつつある。

*

筆者は、米国テキサス州ヒューストン市にあるテキサス大学MD Anderson Cancer Centerの胸部心血管外科に約2年間、研究員として留学していた。この施設ではJack A. Roth教授を中心に、ウィルスベクターを用いた進行非小細胞肺癌に対するp53遺伝子導入法を開発、2001年3月現在、第2相臨床試験を終了し第3相試験へと進んでいる。ここでのシステムは非常に機能的である。治療そのものは医師が中心となり進めてゆくが、その他にリサーチナース、コーディネーター、秘書などによる特別チームが遺伝子治療臨床試験のために構成され、患者情報や治療結果などの処理を効率良く行っている。また、テレビ、新聞、雑誌などからの取材にも積極的に応じ、情報の公開に努めている。基礎研究室ではRoth教授を中心に活発な研究が行われている。ここでの特徴は、研究が臨床応用を常に念頭においたものであることである。あるベンチャー企業が研究室への技術や材料（ウィルスベクターなど）の提供を行い、密接な関係を保ちつつ研究を行ってゆく。研究結果が臨床に応用できそうなものは、すぐに応用を前提とした対応、つまりFDA（米国食品医薬品庁）への申請、特許の申請などを行う。これらを早期に開始しつつさらなる実験を繰り返し、その中から実際にヒトへの応用を行えるものを模索してゆくのである。その姿勢、目標は明確である。研究者は実験ノートの正しい記載（日付、具体的な表記）、定期的なチェック（第三者による記載内容、日付の確認）が義務づけられており、特許申請など法的措置にすぐ対

応できる体制を常に保っている。施設内外に共同研究の関係にある研究室が多数あり、共同で計画し獲得したひとつのプロジェクトに助成される研究費は、日本円にして数億円になることもある。共同実験施設からは新しくクローンされた遺伝子が提供され、その機能を調べたり、さまざまな発現ベクターに導入し効果をみるなど、新たな素材の提供、交流も盛んである。

一方日本の研究室は、どれだけの自己の研究を臨床応用すべく準備を整えているだろうか。ここに日本と米国の意識の差があることは明らかである。教室、研究室には特色があり、得意分野もあれば不得意分野もある。遺伝子のクローン化、その遺伝子の機能解析、遺伝子を組み込んだベクターの作製、*in vitro*や*in vivo*での検討実験、ベクターの安定した製造および供給、このような役割分担をすべての確に行える単一研究室はあまりないであろう。しかし、仮に新しい遺伝子を発見し臨床に活かすとすれば、これらすべては必要なステップである。日本の研究室の場合、研究発表、論文を書くことがひとつの目標となっており、そのためには秘密のレシピや実験結果を公開せず、教室内のいわゆる論文ネタとして抱えてしまうことはないだろうか。もちろん医学の発展のために無償で大事なネタを公開するわけではない。共同研究という形態でお互いの業績を高めてゆく機能的な協力関係を持つことにより、研究内容は発展してゆくであろう。

*


ここまで米国の遺伝子治療研究開発の現状を基本に記述してきたが、われわれは日本独自の方法で遺伝子治療を行ってゆくことになる。すべて米国式が良いとは限らないものの、米国で遺伝子治療がここまで発達した理由は、行政、医療、企業、メディアなどすべての協力ができたからであり、これを参考にすることに異論はないであろう。今始まったばかりの癌遺伝子治療であるが、今後臨床への応用を念頭におけば、そろそろ動き出す時期ではないだろうか。

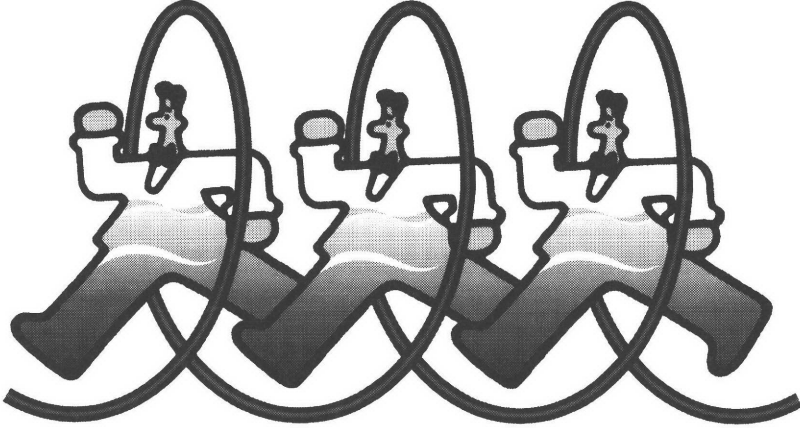
O P I N I O N

臨床における問題点としては、患者選定に苦慮していることがあげられる。理由としては患者選定条件の厳しさにある。例えば肺癌遺伝子治療についていえば、対象症例はstage III以上の外科的切除不能症例で、かつ従来の治療法である化学療法や放射線療法が無効であり、さらに腫瘍が局限しウイルスベクター液の局所投与が可能な症例となっている。その他にもいくつかの項目をクリアしなければならない。選定条件が厳しいことは、遺伝子治療の安全性や効果が判定されていない現状ではやむを得ない。解決策としては選定対象の母集団を大きくすることが最も効果的であろう。医療施設の協力による患者のピックアップ、一般社会への情報の公開などやるべきことがたくさんある。一般社会や患者に遺伝子治療の意義や安全性、危険性など正しい知識と理解を得てもらうためには、学会などでの一般向け講習

会のほか新聞、書籍、放送、インターネットなどメディアの力も必要である。正しい知識のうえで、より多くの患者が治療を受けられる背景を作ってゆかねばならない。

日本における遺伝子治療が米国のような巨大ビジネスに発展する兆候は、今のところ見えてこない。もちろんビジネスに頼った開発を行えば医療の本質から離れたさまざまな問題が発生する可能性もあり、注意が必要である。今後、わが国における悪性腫瘍遺伝子治療が研究レベルを超えて臨床応用へのステップアップをするにあたり、われわれ医療、遺伝子治療に関する研究、臨床に携わる者としては、現状を打開すべく広い視野を持って挑戦する姿勢を持ちつづける必要がある。未開拓の新しい分野であるがゆえに、今までにない新たなシステム作りも可能であり、今後に期待したい。


Venoglobulin-IH




献血由来 血漿分画製剤(液状・静注用人免疫グロブリン製剤)

献血 ヴェノグロブリン®-IH ヨシトミ

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 指定医薬品

※〈禁忌〉〈原則禁忌〉〈効能又は効果〉〈用法及び用量〉
〈使用上の注意〉等の詳細については、製品添付文書
をご参照ください。 〈薬価基準収載〉

製造発売元
 **ウェルファイド株式会社**
大阪市中央区平野町 2-6-9
(資料請求先) <すり相談室 〒541-0047 大阪市中央区淡路町2-5-6
XVG(B5) 2000年5月作成

Welfide Corporation