

ウイルス・非ウイルスベクター開発研究の最前線

水口裕之^{a,b}

Recent Advance of Development of Viral and Non-viral Vectors for Gene Therapy

Hiroyuki MIZUGUCHI

^aLaboratory of Gene Transfer and Regulation, National Institute of Biomedical Innovation, 7-6-8 Asagi, Saito, Ibaraki City 567-0085, Japan, and ^bGraduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita City 567-0871, Japan

1990年に世界で最初の遺伝子治療がADA（アデノシンデアミナーゼ）欠損症に対して米国で行われてから16年が経過し、わが国においても同様の遺伝子治療が北海道大学で1995年に行われてから11年が経過した。その後、遺伝子治療は、先天的遺伝性疾患やがん・エイズを始めとする後天性の致死的な疾患だけでなく、ある程度の安全性が確立されたこともあり、バージャー病、閉塞性動脈硬化症などの末梢性の血管疾患を始めとする成人病に対しても適用が拡大されてきた。このような中、2003年には中国においてp53発現アデノウイルスベクターが世界で始めてがんに対する遺伝子治療医薬品として認可され（J. M. Wilson, *Hum. Gene Ther.* **16**, 1014-1015, 2005; Z. Peng, *Hum. Gene Ther.* **16**, 1016-1027, 2005）、既に3000人以上の患者に使用されている。なお、同ベクターは米国においても現在第3相試験を行っている。

一方で、現在行われている遺伝子治療は、少数の患者で安全性を主に評価する第1/2相レベルの臨床研究の段階であり、多数の患者で有効性を評価する第3相臨床研究は第2/3相の試験を加えても、全体の3.1%（プロトコル数当たり）に過ぎない（2006年現在）（<http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>）。また、明らかな遺伝子治療での治療効果が認められた症例は、ADA欠損症や、X連鎖SCID（重症複合免疫不全症）、慢性肉芽腫症、血友病などに限られており（部分的な治療効果のケース

も含む）、現時点では遺伝子治療はまだまだ発展段階にあると言える。この主な原因は、これまでの遺伝子治療臨床研究で用いられてきたベクターが主に1990年代初期までに開発された第一世代のものであり、その性能が十分でないことが考えられている。遺伝子治療の更なる進展のためには、その根幹をなす遺伝子導入技術の発展、すなわち高性能なベクターの開発が必要不可欠であり、様々なアプローチからウイルス及び非ウイルスベクターの改良研究が行われている。

本特集では、新しいタイプのアデノウイルスベクターとアデノ随伴ウイルスベクターについて、それぞれ櫻井文教先生（医薬基盤研究所）、水上浩明先生（自治医科大学）に御執筆頂き、従来の両ベクターとは異なった特性を有する新規ベクターについて解説頂いた。非ウイルスベクターの開発研究に関しては、西川元也先生（京都大学）にNFκBやTLR9（Toll Like Receptor 9）による生体反応（認識）を利用したプラスミドベクターによる*in vivo*遺伝子発現の最適化について、谷山義明先生（大阪大学）に超音波を利用したプラスミドやデコイ核酸の導入法について御執筆して頂いた。そして、アデノウイルスベクターと非ウイルスベクターの細胞内動態と発現機構（効率）の比較解析について秋田英万先生（北海道大学）に御執筆頂き、細胞内動態制御の観点での今後のプラスミドベクター開発の課題点について解説頂いた。遺伝子治療用ベクターの開発研究『vectorology』の発展が、効果的な遺伝子治療法の開発と進展に大きく貢献することを期待する次第である。

^a独立行政法人医薬基盤研究所基盤研究部遺伝子導入制御プロジェクト、^b大阪大学大学院薬学研究科
e-mail: mizuguch@nibio.go.jp