

## 新たな素材・戦略を用いた遺伝子デリバリー

島山 浩人,<sup>\*,a</sup> 高橋 有己<sup>b</sup>

## Novel Material and Strategy for Gene Delivery

Hiroto HATAKEYAMA<sup>\*,a</sup> and Yuki TAKAHASHI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita 12 Nishi 6, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan, and <sup>b</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshidashimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

ヒトゲノム、つまり「生命の設計図」の全容が明らかとなり、様々な疾患を引き起こす遺伝子の変異などが分かってきており、その原因を根本的に治療する薬として「遺伝子」を用いた遺伝子治療に大きな期待が寄せられている。1990年にアメリカで初めて遺伝子治療の臨床試験が実施され、2006年までに全世界で1200例以上の臨床応用がなされている (<http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>)。また、日本においては、1995年に北海道大学医学部でADA欠損症に対する遺伝子治療が行われて以来22例の臨床試験が行われている(2007年1月現在)。

遺伝子治療で薬として用いる核酸は、分子量が数万-数百万程度の負電荷を帯びた高分子であり、従来の医薬品の大部分を占める低分子化合物と比較すると分子量が大きく、生体膜透過性が低いため消化管からの吸収が乏しい。また、生体内には核酸分解酵素が存在するため、その分解を受け易く不安定であることから、核酸はそのままの形で薬とするには、投与形態や適応疾患に限りがある。したがって、遺伝子治療が様々な難治性疾患に対する医学療法の実践となるには、投与部位から標的臓器へ、さらには標的細胞の中にまで効率的に遺伝子を導入するシステム(ベクター)の存在が必要不可欠である。これまでに用いられてきた遺伝子ベクターは、ウイルスベクター及び非ウイルスベクターすなわち人工遺伝子ベクターの2つに大別される。

ウイルスベクターは、複製能を欠いたウイルスのシーケンスの一部、あるいは全部を治療遺伝子と置き換えたものであり、ウイルスの高い感染能を利用し、遺伝子導入効率が非常に良好であることから、遺伝子治療への応用が幅広く研究されている。しかしながら、ウイルスベクターはその生物学的特性から安全性に問題を抱えており、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験においていくつかの重大な副作用が報告されている。

1999年9月に米国ペンシルベニア大学におけるアデノウイルスベクターを用いたオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損に対する遺伝子治療の第一相臨床試験において、初めて遺伝子治療が原因とみられる死亡例が報告された。また2002年12月にはフランスにおけるX連鎖重傷複合免疫不全症(X-SCID)に対してレトロウイルスベクターを用いて行われた遺伝子治療が原因で白血病が発症した。これら副作用は、ベクターとしてウイルスを用いているという共通点が存在する。これらの例は、不明な点も残っているが、ウイルスベクターに対する免疫反応、及び宿主のゲノムDNAに対する非特異的な遺伝子の組み込みによるものとの見方がそれぞれなされている。

一方、人工遺伝子導入ベクターは安全性の面からその適用が期待されているが、ウイルスベクターと比較して遺伝子導入効率が低く、臨床応用するに至った人工ベクターはいまだ皆無といってよい。言い換えれば、遺伝子導入に優れ、かつ安全な導入技術や人工ベクターの登場は、遺伝子治療を現実のものとするための大きなブレイクスルーとなる。また、ポストゲノム時代の突入と創薬のパラダイムシフト

<sup>a</sup>北海道大学大学院薬学研究科薬剤分子設計学研究室(〒060-0812 札幌市北区北12条西6丁目)、<sup>b</sup>京都大学大学院薬学研究科病態情報薬学分野(〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町46-29)

\*e-mail: hiroto@pharm.hokudai.ac.jp

日本薬学会第127年会シンポジウムSD1序文

により、遺伝子だけでなくタンパクやペプチド、機能性核酸など多くの高分子が医薬品となると期待されるが、これら高分子のデリバリーに関しても人工ベクターの技術が応用可能であると考えられる。したがって、優れた人工ベクターの開発は遺伝子治療のみならず、新たな創薬を支える重要な基盤技術となる。

そこで本誌上シンポジウムでは、新たな素材や戦

略、様々なアプローチにより行われている革新的な非ウイルスベクター研究について、各シンポジストにより紹介、解説して頂いた。(なお誌上では、127年会での本シンポジウムの一部のシンポジストにより御執筆して頂いた)。本誌上シンポジウムを通して、遺伝子治療用人工ベクターの研究の進展と日本発の遺伝子治療ベクターの開発に少しでも貢献できれば幸いである。