

遺伝子治療への新たな道は 開けるか？ —アンチジーン法の可能性—

村 上 義 彦

あなたはガン患者として病院に入院した。病院側から提示された治療方針案は大別して三つ、外科手術による病巣除去、その他の非遺伝子治療（薬物療法、温熱療法、放射線療法など）、そして遺伝子治療である。この場合、あなたは遺伝子治療を選択するであろうか？ヒトゲノム計画に基づく DNA 塩基配列情報の解読がほぼ終了した今、次なるターゲットの一つは、得られた遺伝子変異情報に基づく疾病治療（遺伝子治療）法の確立である。その実現に貢献する可能性が高い基礎技術が、近年徐々に進歩しつつある。

「遺伝子の変異によって起こる病気を遺伝子によって治療する」・・・これが遺伝子治療の神髄である。一般に狭義の遺伝子治療は、細胞への正常な遺伝子の補充や、遺伝子欠陥の修復による遺伝子疾患の治療を主に意味するが、広義の意味としては標的遺伝子の発現制御による治療も含まれる。前者としては、ガン抑制遺伝子 p53 をガン細胞に送り込み、アポトーシスによってガン細胞を死滅させる方法など、さまざまなアプローチが検討されているが、後者の検討例は少ない。遺伝子発現の各段階において遺伝情報の流れが阻害されると、その遺伝情報由来の機能は阻害される。この阻害物質として標的 DNA に特異的に結合するオリゴヌクレオチドを用いる方法が、アンチジーン法である。本手法においては、Watson-Crick 型水素結合 (A-T および G-C) が形成する標的二本鎖 DNA の主溝に結合するようにデザインされた一本鎖オリゴヌクレオチドが、Hoogsteen 型水素結合 (T*A-T あるいは C*G-C における * が示す箇所) や逆 Hoogsteen 型水素結合 (T (あるいは A) *A-T および G*G-C における * が示す箇所) を介して三本目の鎖として機能し、三本鎖 DNA が形成される。この作用によって、遺伝子の転写過程そのものが阻害され、その遺伝子は機能を失う。すでに転写された mRNA を不活性化するアンチセンス法に比べて、遺伝子発現のより上流における過程が完全に阻害されるため、確実に疾病遺伝子の機能が消失する。一方、その検討例は *in vitro* 系に限られており、しかも標的部位にプリン塩基が連続した特殊な塩基領域が必要であるなど、遺伝子治療に用いるには問題点も多かった。しかし近年 Glazer らのグループは、トランスジェニックマウスのサプレッサー遺伝子に標的二本鎖を導入することによって、*in vitro*¹⁾ および *in vivo*²⁾ においてオリゴヌ

理化学研究所バイオ工学研究室（基礎科学特別研究員）
〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1
Tel. 048-467-9312 Fax. 048-462-4658
E-mail: muray@riken.go.jp
2000年 早稲田大学大学院理工学研究科博士後期課程修了、
博士（工学）
現在の興味：遺伝子診断・遺伝子分離検出・遺伝子治療

クレオチドを三本目の鎖として機能させることに初めて成功した。さらに標的部位の塩基配列に依存しない三本鎖形成現象が、Recombinant 型水素結合 (G* (G あるいは C)*C および A* (A あるいは T)*T における * が示す箇所) という弱い結合力を利用すれば可能であると近年報告されつつある。³⁾ これらの研究は三本鎖形成現象を単純に研究対象としており、遺伝子治療を目的としていない。しかしこれらの基礎的な知見を遺伝子治療に応用することによって、疾病遺伝子の所望の標的部位へオリゴヌクレオチドを作用させ遺伝子の発現を抑制する、新しいタイプの遺伝子治療が発展する可能性がある。今後は遺伝子のデリバリー技術や、その効果をより高める工夫に関する検討が必要であり、分子機能を組み合わせて構築する生物化学工学的なアプローチがこの分野において果たす役割は大きい。⁴⁾

重症の免疫不全症の子供に遺伝子治療が初めて試みられてから、早くも7年が過ぎた。その間に国内の医療機関で起きた遺伝子治療申請ラッシュは記憶に新しい。国外におけるブームから5年ほど遅れた日本の遺伝子治療は、治療と安全性試験の二つの側面の狭間に揺れており、いずれも国外の既存の技術や成果の範囲を超えていないと言われている。一方、日本の医療界が見つめる先のアメリカでは、現在までに数千人に遺伝子治療を実施している（70%がガン、残りが単一遺伝子病やHIV感染症）が、劇的な効果を収めた例は数少ないのが現状である。治療における何らかの技術的・原理的なブレークスルーがない限り、この現状は打破できないとの声が多い。その可能性の一端を担うのが、アンチジーン法やアンチセンス法に代表される遺伝子発現制御法である。あなたが自分の意思で、その高い可能性を信じて遺伝子治療を選択する時代が、思いのほか早く到来するかもしれない。

- 1) Vasquez, K. M. *et al.*: *Nucleic Acids Res.*, **27**, 1176 (1999).
- 2) Vasquez, K. M. *et al.*: *Science*, **290**, 530 (2000).
- 3) Shchyolkina, A. K. *et al.*: *Nucleic Acids Res.*, **29**, 986 (2001).
- 4) 村上, 前田: 日本内科学会雑誌, **91**, 3394 (2002).