

# 遺伝子治療の婦人科腫瘍への臨床応用

千葉大学医学部  
産科婦人科教授  
関谷 宗英

## はじめに

1953年 Watson and Crick によって DNA の 2 重らせん構造が解明されてからすでに40年が過ぎ、この間核酸のハイブリダイゼーション、遺伝子コード、制限酵素、逆転写酵素、DNA クローニング、合成、遺伝子增幅 (PCR) など分子遺伝学は著しく進歩した<sup>1)</sup>。米国ではすでに1988年からヒト遺伝子のマッピングとシークエンスのプロジェクト (ヒトゲノムプロジェクト) が始まっている<sup>2)</sup>。遺伝子診断はリスクがないので、目下基礎研究から広く臨床応用されている<sup>3)</sup>。一方、遺伝子治療は1990年に承認された第1例が米国の NIH で行われて以来、Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) によって現在に至るまで50以上の遺伝子治療／遺伝子標識プロトコールが承認され、先天性免疫不全症、家族性高コレステロール血症、囊胞性線維症、各種の癌、エイズなどに遺伝子治療が行われている<sup>4)</sup>。わが国では遺伝子治療の報告は今まで皆無であるが、1993年厚生省から、また1994年文部省から遺伝子治療のガイドラインが発表されている。

## 遺伝子治療とは

1994年6月文部省から告示された「大学等における遺伝子治療臨床研究のガイドライン」によれば、遺伝子治療とは、疾病の治療を目的として遺伝子または遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与すること（狭義の遺伝子治療）および疾病の治療法の開発を目的として標識となる遺伝子または標識となる遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子標識），と定義されている。

## 遺伝子治療の対象

同ガイドラインによると狭義の遺伝子治療の臨床研究の対象は、以下の要件にすべて適合するものに限られる。

1. 生命をあびやかす先天性または後天性の難治疾患
2. 治療効果が現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分予測されるもの
3. 被験者にとって得られる利益が不利益を上回ることが十分予測されるもの

すなわち、遺伝病や癌など致死的で他に治療法のない疾患が対象となるが、米国での実際的な要件は、

1. 遺伝病である場合には単一遺伝子の異常による疾患であり、遺伝子が同定、単離されていなければならない
2. 遺伝子を目的とする細胞に導入することが可能でなければならない
3. 遺伝子の発現が体内で厳密な調節（たとえばホルモンなど）を受けていない

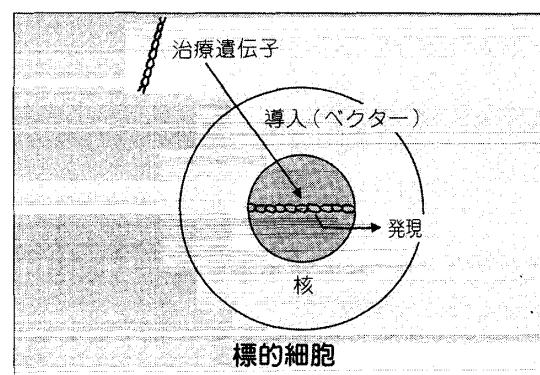
などで、共通のコンセンサスは遺伝子治療の結果や影響は1個体に限られなければならない。すなわち、体細胞が対象で生殖細胞は認めていない（文部省ガイドラインの生殖細胞の遺伝的改变の禁止）<sup>4)</sup>。

遺伝子治療プロトコールの審査はわが国では文部大臣の諮問機関である学術審議会特定研究領域推進分科会バイオサイエンス部会専門委員会で行われる（1995年2月2日付けの朝日新聞によれば、北大から申請されたADA欠損症の遺伝子治療がわが国で初めて承認された）。

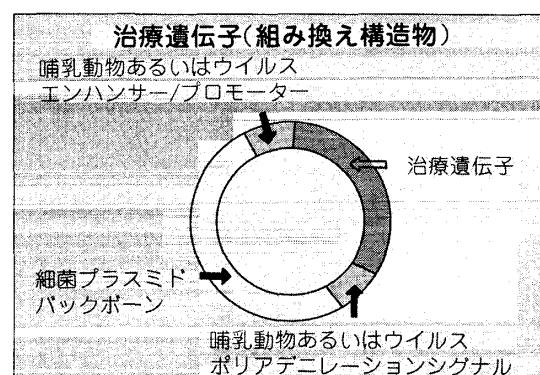
### 遺伝子治療の実際

紙面の都合で詳細は省くが、興味のある読者は最近の総説<sup>5)</sup>あるいは単行書<sup>6)</sup>を参照していただきたい。

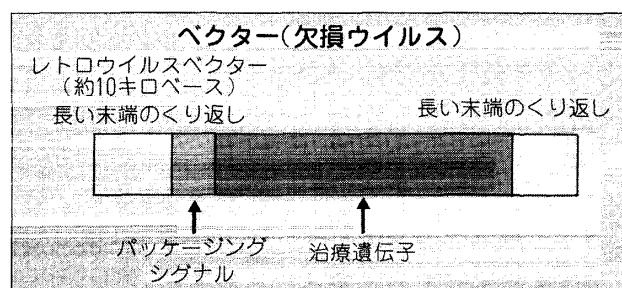
理論的には欠陥遺伝子のみを狙った治療が理想的であるが（相同組み換え、homologous recombination），現在方法が確立していないので、通常導入された治療遺伝子はランダムに標的細胞に組み込まれ発現する（図1）。わが国で初めて申請が承認されたADA欠損症の具体例では、治療遺伝子（図2）はすでに単離、クローニングされているADA。標的細胞はADAが正常で発現しているリンパ球（遺伝子の長期発現には免疫系や血液系のあらゆるタイプの細胞に分化しうる骨髄幹細胞が理想的であるが、採取数や遺伝子の導入効率で課題を残している）、導入は今まで研究や実用化が進んでいるレトロウイルスベクター（ウイルス本来の遺伝情報のうち構造および酵素たんぱく質をコードしている部位を治療遺伝子に置換したもので、ウイルスは構造たんぱく質を作れないので複製できない）（図3）で、患者への移入はex vivo（患者の細胞を体外に取り出してから遺伝子を導入し、再び患者に戻す方法）、などのステップで遺伝子治療が行われた。先天性免疫不全症の2人の子供は通常の生活ができるまで回復している<sup>7)</sup>。



（図1）遺伝子治療<sup>6)</sup>



（図2）組み換え構造物(recombinant construct)<sup>5)</sup>



（図3）レトロウイルスベクター<sup>5)</sup>

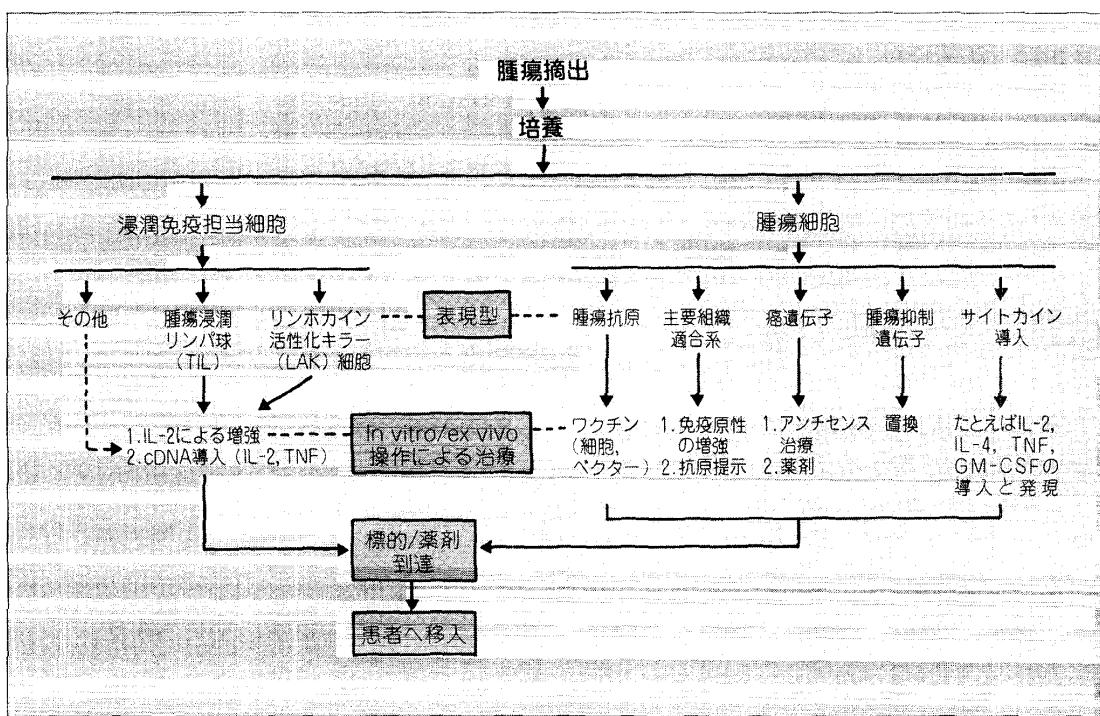
### 癌の遺伝子治療

癌のイニシエーションには一部遺伝性の癌（たとえば網膜芽腫）を除けば、複数の癌遺伝子や腫瘍抑制遺伝子が関与している（多段階説）<sup>8)</sup>。また悪性化（プログレッション）の過程ではさらに複雑な諸因子が関与するため、癌の遺伝子治療は臨床応用まで種々未解決の問題点が多いので<sup>9)~11)</sup>、T細胞の活性化に関する分子の免疫修飾を除いて現在ほとんどない。

癌の遺伝子治療を最初に行つた Rosenberg<sup>12)</sup>によれば、1) ネオマイシン耐性をコードする遺伝子を腫瘍浸潤リンパ球（TIL）への導入（遺伝子標識）し、投与後64日まで腫

癌内に検出された、2)腫瘍壞死因子(TNF)遺伝子をTILに導入し、6例の進行性メラノーマ患者のうち1例の腫瘍が縮小した、3)インターロイキン(IL)-2遺伝子を導入した患者癌細胞による遺伝子治療で、3例の進行性メラノーマ患者のうち1例の腫瘍が縮小した、などの結果であった。またリスクとして、1)導入したレトロウイルスベクターと組み込まれた治療遺伝子の組み換えがあおり、複製可能なウイルス粒子が生みだされる可能性がある、2)導入したレトロウイルスベクターがランダムに宿主細胞に組み込まれ、遺伝子挿入による変異が細胞を悪性化する可能性がある、などを指摘している。

図4は免疫修飾を目的とした遺伝子治療を整理したものであるが<sup>13)</sup>、現在その他種々の癌に対する遺伝子治療が動物で実験的に試みられており、たとえば、1)遺伝子組み換え薬剤、2)情報をもつた薬剤(informational drugs)(シグナル伝達分子の化合物)、3)アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(トリプレックスおよびアンチセンス治療)、4)正常細胞の防御(たとえば骨髄幹細胞への多剤耐性遺伝子の導入)、5)ウイルス介在酵素プロドラッグ療法(virally directed enzyme prodrug therapy)、6)遺伝子置換治療(たとえばアデノウイルスp53ベクターのp53変異あるいは欠失細胞への導入)、7)自殺遺伝子(単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ導入と抗ウイルス剤ガニシクロビル(gancyclovir)による治療)、などである<sup>14)</sup>。

(図4)癌の遺伝子治療<sup>13)</sup>

### 婦人科癌への応用

米国で今まで卵巣癌に対して自殺遺伝子(HSVTK)/レトロウイルスベクターを癌細胞に導入し、ガンシクロビルで遺伝子治療した患者2例(1993年)があり、また卵巣癌に対して骨髄幹細胞に多剤耐性遺伝子/レトロウイルスベクターを導入する遺伝子治療が承認(1993年)されているが、治療は保留されている<sup>7)</sup>。実験段階では子宮頸癌に対してヒトパピローマウイルス(HPV)-16型E7遺伝子を導入したマウス線維芽細胞による同系マウス免疫による癌ワクチンの開発も試みられている<sup>14)</sup>。

## おわりに

わが国ではいまだ遺伝子治療は開始されていない。1995年第1例（ADA欠損症）の申請がようやく承認された段階である（本論文投稿後、1995年8月2日付けの新聞報道によれば、北大から申請されたADA欠損症の遺伝子治療がわが国で初めて行われた）。単一遺伝子異常による遺伝病とは異なり、癌は遺伝子疾患ではあるが複数の遺伝子の多段階にわたる集積であるから、さらに遺伝子治療の対象として困難である。しかしながら、徐々にではあるが癌という難治の致命的疾患に対する理解と克服への戦いは始まっている。ごく最近肺癌に対する野生型p53遺伝子／レトロウイルスベクターの気道内直接移入治療が報告された<sup>15)</sup>。

### 《参考文献》

- 1)Blum HE, Weizsacker Fv, Walter E. 遺伝子工学の基礎. DMW 日本語翻訳版1993; 15: 580—584
- 2)Olson MV. The human genome project. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 4338—4344
- 3)Caskey CT. Molecular medicine. A spin - off from the helix. JAMA 1993; 269: 1986—1992
- 4)平井久丸. 遺伝子治療の医学的現状と展望. 実験医学 1994; 12: 1780—1786
- 5)Morsy MA, Mitani K, Clemens P, Caskey CT. Progress toward human gene therapy. JAMA 1993; 270: 2338—2345
- 6)Gene therapy for neoplastic diseases. In: Huber BE, Lazo JS, eds. Ann N Y Acad Sci 1994; 716: 1—306
- 7)島田 隆. 米国における遺伝子治療の展望. 実験医学 1994; 12: 1787—1795
- 8)Marx J. Oncogenes reach a milestone. Science 1994; 266: 1942—1944
- 9)Israel MA. Molecular approaches to cancer therapy. Adv Cancer Res 1993; 61: 57—85
- 10)Deisseroth AB. Current trends and future direction in the genetic therapy of human neoplastic disease. Cancer 1993; 72: 2069—2074
- 11)Gottesman MM. Report of a meeting: molecular basis of cancer therapy. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1277—1285
- 12)Rosenberg SA. Gene therapy for cancer. JAMA 1992; 268: 2416—2419
- 13)Dorudi S, Northover JM, Vile RG. Gene transfer therapy in cancer. Br J Surg 1993; 80: 566—572
- 14)Gutierrez AA, Lemoine NR, Sikora K. Gene therapy for cancer. Lancet 1992; 339: 715—721
- 15)Carbone DP, Minna JD. In vivo gene therapy of human lung cancer using wild-type p53 delivered by retrovirus. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1437—1438