

ゲノム創薬と遺伝子治療の概念と現状

新家利一, 中堀 豊

徳島大学医学部公衆衛生学講座

(平成12年9月18日受付)

はじめに

今年(2000年)6月にはクリントン大統領とブレア首相が共同会見し, ヒトゲノム塩基配列の決定が90%以上進行していることが全世界に報道された。アメリカ, イギリスの両首脳が自ら記者会見の場で発言することはいかにこのこのゲノムプロジェクトが社会的に重要な意味を持つかを如実に物語る。ゲノムプロジェクトの成果は様々な形で新しいビジネスチャンスを作りだしている。

ゲノム創薬

ゲノム情報は医薬品の開発に有用な情報をもたらす。多くの情報を入手できれば絶好のビジネスチャンスを手に入れることになり, これをめぐって世界の製薬企業がしのぎを削ることになる。特にアメリカのベンチャー企業である, セレラ社はゲノム情報で多くの特許を得ようとしている。日本でもある巨大製薬メーカーがセレラ社と提携したと言う報道がなされたのは記憶に新しい。まさにゲノム情報の収集を巡って製薬業界はさながら戦国時代の様相を呈してきている。

製薬業界に限らず日本のゲノムプレーヤー企業が「ゲノム創薬」というかけ声で動き出したのは, 1998年である。それから2年近くの間, 「ゲノム創薬」関連の講演会のパターンというと「液晶プロジェクトとパワーポイントを駆使した大変美しいプレゼンテーション」と「字と概念ばかりで何のデータもない」というのが2大特徴であった。この半年くらいでは, 少しずつデータが示されつつある薬剤も出てきた。ただ, 10年後には, 薬剤の使用説明書に「この薬が効く人は, このような遺伝子パターンの人。この薬はこの遺伝子パターンの人に使うと副作用が強いので使わないように」というような文章が入る可能性が十分にあると考えられている。

このことがゲノム創薬研究の視野範囲に入るようになった背景には, 近年の分子遺伝学の急速な進歩がある(図1)。最近ではゲノムプロジェクトの成果を受けて, DNA塩基配列の個人による違いの同定が日本を含む世界各国で精力的に進められている。特に数百塩基対に一つ存在するとされているDNA塩基配列の個人による一文字の違い, すなわちSNPs(single nucleotide polymorphisms)が脚光を浴びている。SNPsの大規模な探索は日本においてもミレニアムプロジェクトの一環として行われていおり, また様々な研究施設においても積極的にその探索が進められている。薬剤感受性や疾患に相関するSNPsの研究は極めて重要であり, ゲノム創薬に極めて重要な意味を持つ。これと並行して, SNPsなどの大量のゲノム情報を扱うために, ゲノム情報の迅速かつ系統的, 網羅的な解析手法の開発が進んでいる。さらに近年ではDNAチップをはじめとするゲノム情報を短時間に網羅的に解析する技術の開発が急速に進んでいる。特にDNAチップに関してはガン治療への応用が注目されている。ガン細胞は組織型, あるいは個人によって発現している遺伝子のパターンに差がある。様々なガ

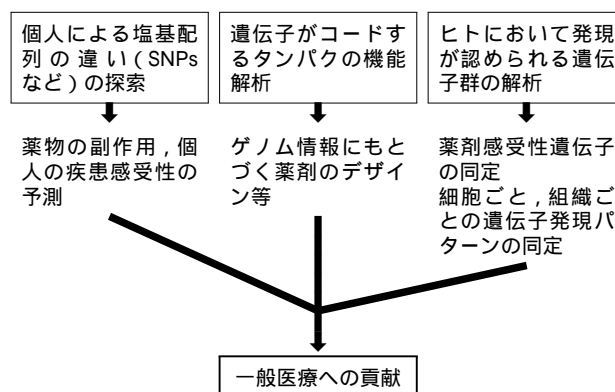


図1 ゲノム情報と薬剤開発

ン細胞の遺伝子発現プロファイルをデータベース化し、あらかじめ抗ガン剤感受性との関連を調べておく。患者由来のガン細胞の遺伝子発現プロファイルをデータベースと比較することによって、適切な抗ガン剤や治療法が選択できる¹⁾。

このようにゲノム情報を系統的、網羅的に解析する技術が、最近よく耳にするようになったオーダーメイド医療と呼ばれる個人の遺伝的背景に応じた医療を可能にしている¹⁾(図2)。

遺伝子治療

日本では遺伝子治療の臨床応用に関してはまだ殆ど実績がないといって良い状況である。遺伝子治療の先進国といわれる米国での現状を表1に示す。

日本で初めての「遺伝子治療」が行われたのは1995年、北海道大学で ADA (アデノシン・デアミネース) 欠損症の子どもに ADA 遺伝子を導入したものである。この遺伝子治療の印象が強く、遺伝子治療は「壊れた遺伝子の代わりに、良い遺伝子を入れてやる」ものだと考えている人が多い。しかし、日本ではその後このような遺伝子治療は行われたことがない。いくつかの大学で行われている遺伝子治療は、主として癌を標的にしており、癌細胞に対する抗体産生を目的とするいわゆる「ワクチン療法」といわれるようなものが多い。例えば東京大学医科学研究所で行われた腎癌の遺伝子治療²⁾は(図3)、体外に癌組織を取り出し、細胞を培養する。この癌細胞に GM - CSF を導入し、増殖能力を失わせた後皮下に注射することで治療を行う。

しかしながら、一般の人には前述の通り、癌細胞の中に遺伝子を導入して癌細胞を直接死滅させるかのようなイメージを持つ人も多い。

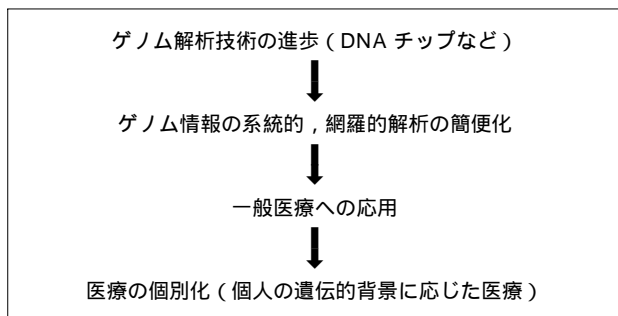


図2 ゲノム情報解析技術の進歩と個人の遺伝的背景に応じた医療

昨年9月(2000年)米国において、アデノウイルスベクターを用いた OTC (オルニチン・トランスカルバミラーゼ) 欠損症の臨床研究で18歳の男性が DIC で死亡した。この臨床研究をめぐってはプロトコール遵守、患者選定などに関して様々な問題点が指摘されている。遺伝子治療が医療として定着するためには、ベクターの安

表1 米国における遺伝子治療臨床研究(2000年3月3日現在)

| | |
|----------------------------|-----|
| 遺伝子治療 | |
| 悪性腫瘍 | 234 |
| アンチセンス法 | 6 |
| 化学的保護法 | 10 |
| 免疫治療法 (in vitro 法) | 72 |
| 免疫治療法 (in vivo 法) | 75 |
| プロドラッグ法 | 34 |
| 癌抑制遺伝子法 | 27 |
| 短鎖抗体法 | 2 |
| 癌遺伝子発現抑制療法 | 4 |
| ベクターによる細胞融解療法 | 4 |
| 単一遺伝性疾患 | 49 |
| α1 アンチトリプシン欠損症 | 1 |
| 慢性肉芽腫症 | 3 |
| 嚢胞性線維症 | 19 |
| 家族性高コレステロール血症 | 1 |
| ファンコニー貧血 | 3 |
| ゴーシェ病 | 3 |
| ハンター症候群 | 1 |
| オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症 | 1 |
| プリンヌクレオチドホスホリラーゼ欠損症 | 1 |
| ADA 欠損症による SCID | 2 |
| 伴性 SCID | 1 |
| 白血球接着欠損症 | 1 |
| 血友病 | 5 |
| Canavan 病 | 3 |
| 脳梁萎縮 | 1 |
| 筋ジストロフィー | 1 |
| ファブリー病 | 1 |
| 筋萎縮性側索硬化症 | 1 |
| 感染症 | 32 |
| HIV | 31 |
| EBV/CMV | 1 |
| その他の疾患 | 35 |
| 末梢動脈疾患 | 13 |
| 慢性関節リュウマチ | 5 |
| 動脈再狭窄 | 1 |
| 肘部トンネル症候群 | 1 |
| 冠動脈疾患 | 14 |
| アルツハイマー病 | 1 |
| 潰瘍 | 2 |
| 骨盤骨折 | 1 |

文献2より改変引用

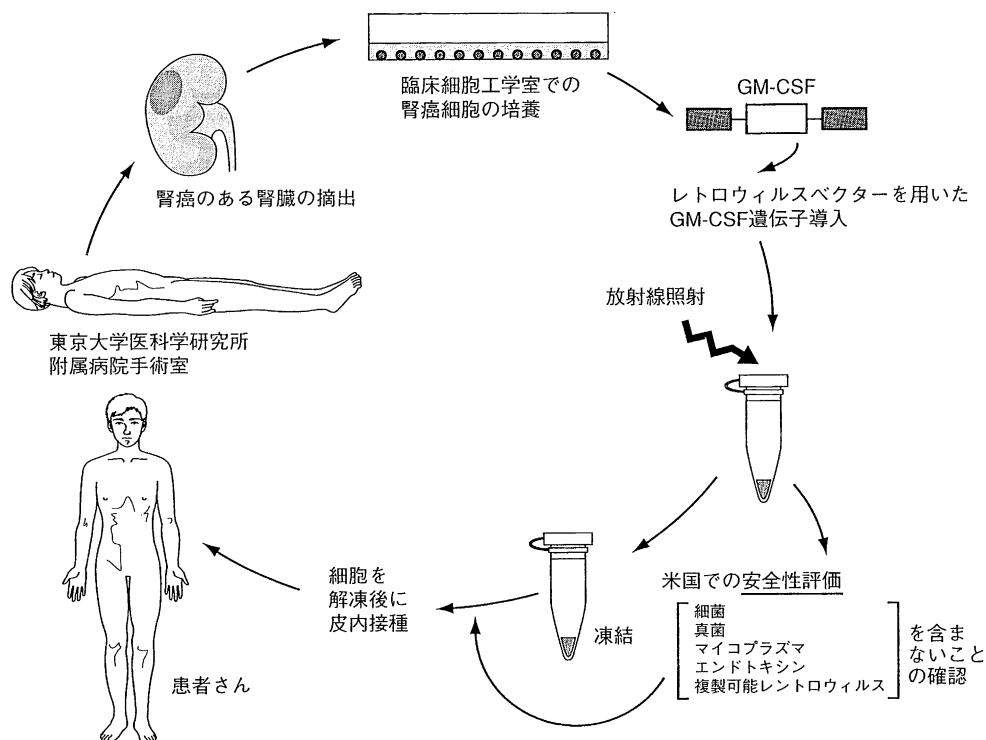


図3 東京大学医科学研究所附属病院での腎癌に対する遺伝子治療臨床研究の概略図(文献2より引用)

全性はもとより、脳死臓器移植をめぐる問題でも再三指摘されてきたようにインフォームドコンセントや情報公開といった点が最大限に留意されなければならない。

おわりに

ゲノム情報に基づく創薬や治療の開発には広く一般の人々の協力を得る必要がある。しかしながら、ヒトゲノムに関連した分野はあまりにも進歩が速いため、一般の人々は漠然とした恐怖を覚えているのが現状だと思う。「あなたのDNAがねらわれている」などと書かれた週刊誌の見出しをみれば、多くの人々がDNA、ゲノムと言った言葉に否定的な感じをもってしまっているのではなからうか。近年ではマスコミの影響が多く、マスコミの取り上げ方一つで、ある意味では遺伝医学研究を行う環境が規定

されてしまう。従って、研究者や医療関係者が正しい情報を提供するのとは当然として、マスメディアの報道のあり方も極めて重要である。研究者や医療関係者がマスコミと協力し、責任をもって正しい情報をわかりやすく一般の人々に伝える努力をすることが重要であると思われる。

文 献

- 1) 中村祐輔: ゲノム情報に基づく21世紀のオーダーメイド医療 実験医学, 18(12): 1650-1654, 2000
- 2) 谷憲三朗: 遺伝子治療の新たな展開 ゲノム医学とこれからのゲノム医療 実験医学, 18(12): 1694-1699, 2000

Concept and present state of pharmacological genomics and gene therapy

Toshikatsu Shinka, and Yutaka Nakahori

Department of Public Health, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, generation of new drugs based on human genetic information and gene therapy attract a great deal of attention. Now, many researchers are pursuing single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with sensitivity of diseases and drugs. Furthermore, methods such as the DNA microarray are realizing to analyze human genetic information systematically and comprehensively. Gene therapy is also developing now. However, there are many problems to dissolve for establishment of the new medicine based on individual genomic information and of gene therapy in Japan.

Key words : human genome project, SNPs, genetic variations, DNA microarray