

図 25.1 遺伝子治療薬開発の現状  
Journal of Gene Medicine (www.wiley.co.uk/genmed/clinical) より改変(2012年6月現在).

特定の遺伝子の異常によって引き起こされる遺伝子疾患には、有効な治療法がなく患者数も少ない希少難病が多いが、異常遺伝子を正常な遺伝子に置き換えることができれば最も理想的な根本的治

療法となる。現在の遺伝子治療技術では、外から導入した正常遺伝子を染色体中の異常遺伝子とそっくり交換することは難しいが、遺伝子欠損症のように正常遺伝子を導入して発現を補うことで

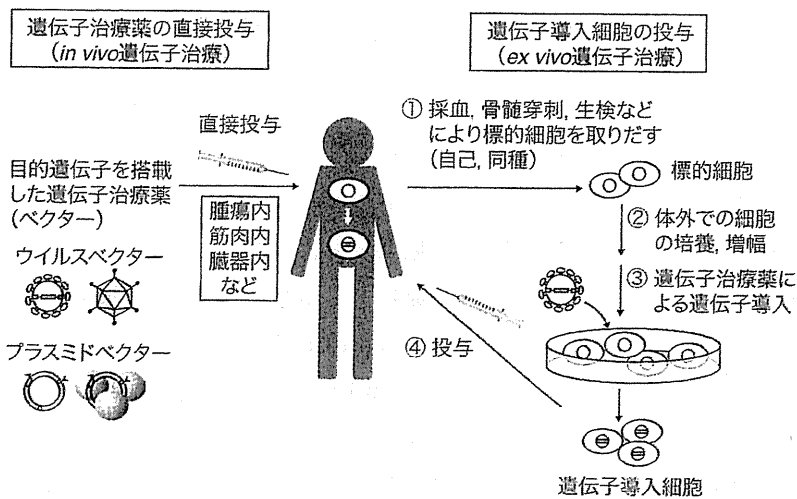


図 25.2 遺伝子治療の方法

表 25.1 臨床開発後期の遺伝子治療薬の例

医薬品一般名(INN) (製品名・開発名)	ベクターの種類	目的遺伝子	適応症	開発段階
(Gendicine)	5型アデノウイルス	P53	頭頸部がん	承認(中国 2002年)
(Rexin G)	レトロウイルス	cyclin G1	固形がん	承認(ワリピン 2006年)
(Oncoline)	腫瘍溶解性アデノウイルス(E1B-55K欠損)	—	がん	承認(中国 2006年)
(Neovasculgen)	プラスミド	VEGF	末梢血管疾患	承認(ロシア 2011年)
<i>alipogene tiparovec</i>	1型アデノ随伴ウイルス	LPL (S447Xバリエント)	LPL欠損症	承認(EU 2012年)
<i>bepnerminogene perplasmid</i>	プラスミド	HGF	重症下肢虚血	Phase III (日本)
<i>velimogene aliplasmid</i> (Allovectin-7)	プラスミド/ DMRIE:DOPE複合体	HLA-B7/ β2ミクログロブリン	転移性メラノーマ	Phase III
<i>alfemminogene tadenovec</i>	5型アデノウイルス	FGF-4	冠動脈疾患	Phase III
<i>talimogene laherparepvec</i> (TK)	腫瘍溶解性 ヘルペスウイルス1型 レトロウイルス	GM-CSF HSV-TK/ΔLNGFR	メラノーマ, 頭頸部がん 白血病(GVHD予防)	Phase III Phase III
<i>arnolimogene bepiplasmid</i>	プラスミド/生分解性 ポリマー複合体	16, 17型ヒトパピローマ ウイルス E6, E7 抗原エ ピトープ	子宮頸部異形成	Phase II/III
(GSK2696273)	レトロウイルス	ADA	ADA欠損症	Phase III
(AAV2-hRPE65v2)	2型アデノ随伴ウイルス	RPE65	レーバー先天性黒内障	Phase III

治療効果が得られる疾患では効果的な治療法となる。これまでに ADA 欠損症, X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID), レーバー先天性黒内障などの単一遺伝子疾患に対して有望な治療効果が得られている。

遺伝子治療薬開発の現状を見ると, 対象疾患はがんが最も多く 6 割以上を占め, 単一遺伝子疾患は 2 番目である(図 25.1 b)。そのほかにも心・血管疾患(閉塞性動脈硬化症, 心筋梗塞など), 神経疾患(パーキンソン病など), 感染症, 眼疾患(加齢黄斑変性など)など多様な疾患に対して遺伝子治療薬開発が進められている。

目的遺伝子としては, 遺伝子疾患で欠損している正常遺伝子が用いられるほか, がん遺伝子治療に用いられるがん抑制遺伝子や増殖阻害因子, 自殺遺伝子, がん免疫を誘導するための抗原遺伝子やサイトカイン, 心・血管疾患に対する血管新生遺伝子治療に用いられる血管新生因子を含む増殖

因子など, さまざまな遺伝子が利用されている(図 25.1 c)。

### 25.3 遺伝子治療薬の種類と特徴

遺伝子治療薬は用いるベクターの種類によりウイルスベクターと非ウイルスベクターに大別される。ウイルスベクターは, ウイルスが細胞に感染して遺伝子を送り込む仕組みを利用して目的遺伝子を導入するもので, 多くの場合, 増殖性を欠損させた組換えウイルス(非増殖性ウイルスベクター)が用いられる。ウイルスは核酸(ウイルスゲノム)とカプシドと呼ばれるタンパク質の殻からなる粒子で, さらにエンベロープと呼ばれる脂質二重膜で覆われているものもある。ウイルスベクターは, 野生型のウイルスゲノムからウイルスの増殖や粒子形成, 病原性に関与する遺伝子を除去し, 代わりに目的遺伝子とプロモーターなどの

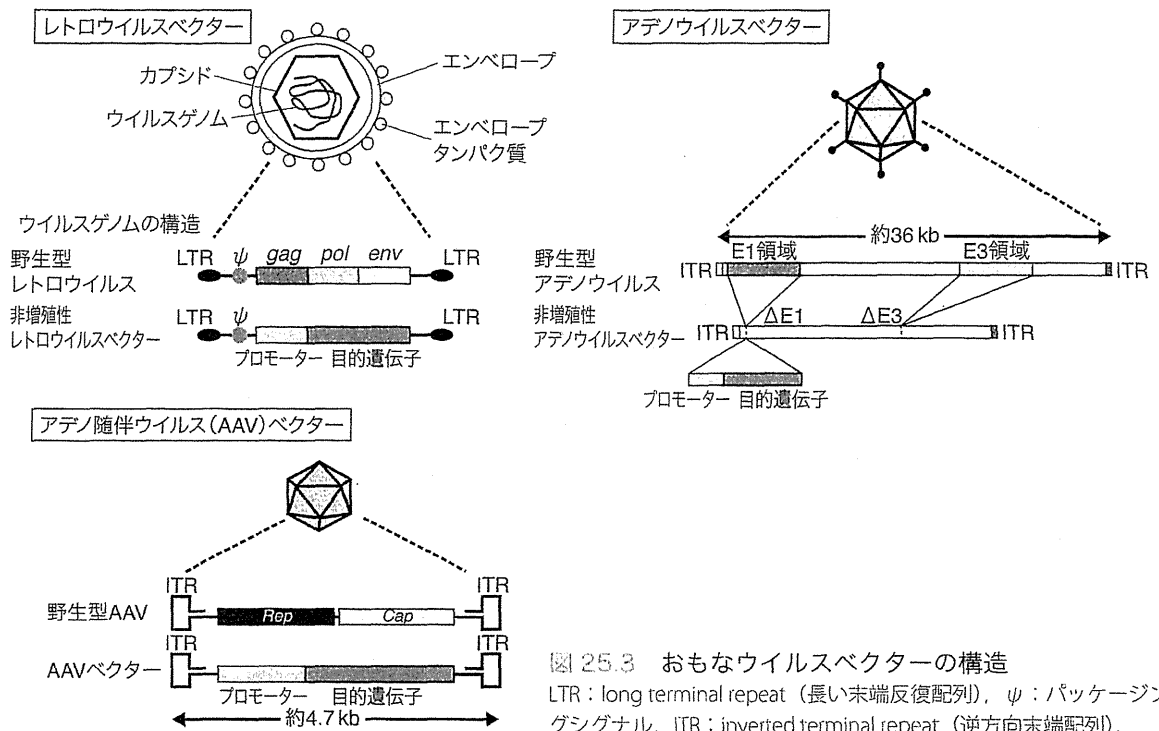


図 25.3 おもなウイルスベクターの構造  
 LTR : long terminal repeat (長い末端反復配列), ψ : パッケージングシグナル, ITR : inverted terminal repeat (逆方向末端配列).

発現に必要な要素（発現カセット）を搭載したものがウイルス粒子内にパッケージされている（図 25.3）。がんの遺伝子治療では、より高い抗腫瘍効果を得るために増殖性をもつウイルスベクターも利用されている。遺伝子治療にはさまざまな特徴をもつウイルスベクターが用いられ、治療の方法や対象疾患に応じてベクターが選択される（図

25.1 d, 表 25.2)。

一方、非ウイルスベクターは、ウイルスを利用せずに遺伝子を導入する方法の総称で、おもにプラスミドベクターや、プラスミドをリポソームなどに封入したベクターを指す。以下に、おもなベクターの構造・特徴と開発中の遺伝子治療薬を紹介する。

表 25.2 おもな遺伝子治療用ベクターの特徴

ベクターの種類	染色体への組み込み	分裂細胞への遺伝子導入	非分裂細胞への遺伝子導入	遺伝子発現期間	野生型の病原性	おもな投与方法	その他の特徴
レトロウイルスベクター	○	○	×	長期	あり	ex vivo	挿入変異の可能性
レンチウイルスベクター	○	○	○	長期	あり	ex vivo	挿入変異の可能性
アデノウイルスベクター	低頻度	○	○	短期	あり	in vivo	抗原性が強い
アデノ随伴ウイルスベクター	低頻度	○	○	長期 (非分裂細胞)	なし	in vivo	導入できる遺伝子サイズが小さい
センダイウイルスベクター	×	○	○	短期	あり	in vivo	細胞質で遺伝子発現を行う 抗原性が強い
プラスミドベクター	低頻度	△	△	短期	—	in vivo	ウイルスの使用による安全性上の問題はない

### 25.3.1 レトロウイルスベクター

レトロウイルスベクターは、ガンマレトロウイルスに由来するベクターで、モロニー Maus 白血病ウイルス由来のベクターが古くからよく用いられている。ベクターはウイルス遺伝子の *gag*, *pol*, *env* を目的遺伝子発現カセットと交換してつくられる (図 25.3)。レトロウイルスはエンベロープのある一本鎖 RNA ウイルスで、感染細胞内で逆転写されて二本鎖 DNA となったのち、細胞分裂時に核内に入り、インテグラーゼの働きで宿主染色体にランダムに組み込まれる。遺伝子が染色体に安定に保持されるため、持続的な遺伝子発現が必要な遺伝子治療に用いられるが、染色体に組み込まれたベクターが宿主のがん遺伝子を活性化して、細胞ががん化する挿入変異のリスクもある。また、導入効率は低く、非分裂細胞には遺伝子導入できないという欠点がある。おもに遺伝子疾患やがんに対する *ex vivo* 遺伝子治療で、造血幹細胞や末梢血 T 細胞への遺伝子導入に用いられる。

1999 年に開始された X-SCID という先天性免疫不全症に対する遺伝子治療では、レトロウイルスベクターを用いて X-SCID で欠損している IL-2 受容体コモン  $\gamma$  鎖遺伝子を造血幹細胞に *ex vivo* で導入することにより、ほとんどの患者で免疫担当細胞の回復効果が認められ、遺伝子治療で初の成功例とされた。その後、レトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療は、同じく先天性免疫不全症である ADA 欠損症や慢性肉芽腫症などでも効果が認められており、ADA 欠損症に対する遺伝子治療薬は Phase III が実施されている (表 25.1)。

しかし、X-SCID では遺伝子治療から数年後に 20 名中 5 名という高頻度で挿入変異による白血病の発症が認められ、レトロウイルスベクターは挿入変異による発がんリスクが予想以上に高いと認識されるようになった。それでも、重篤な先天

性免疫不全症では、遺伝子治療のベネフィットがリスクに勝ると考えられている。そのため、ベクターの挿入により宿主遺伝子を活性化しないようにウイルスプロモーターを自己不活化 (self-inactivating, SIN) するなどのベクターの改良や、細胞あたりの遺伝子導入数を減らすなどの安全な投与法の検討、投与後の発がんの兆候を早期に発見して治療を行うための長期に渡る患者の追跡調査の実施などが安全性確保のために行われている。

レトロウイルスベクターは、がんの治療でも利用されている。白血病治療で造血幹細胞移植を行う際、腫瘍への攻撃を期待してドナー T 細胞輸注が行われるが、宿主細胞を攻撃する移植片対宿主病 (GVHD) を発症することがある。そこで、自殺遺伝子である HSV-TK (単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ) 遺伝子をドナー T 細胞に導入する遺伝子治療薬が開発中である (表 25.1)。HSV-TK 遺伝子導入細胞は、プロドラッグであるガンシクロピルの投与により選択的に死滅させることができるため、重篤な GVHD を沈静化する効果が期待される。

### 25.3.2 アデノウイルスベクター

アデノウイルスは直鎖二本鎖 DNA をゲノムとするウイルスで、カプシドは正二十面体構造をとりエンベロープはない。風邪の原因ウイルスの一つで 51 の血清型があるが、おもに 5 型アデノウイルスがベクターとして用いられている。ゲノムサイズは約 36 kb である。アデノウイルスベクターは、ウイルスの複製に必須の初期遺伝子をコードする E1 領域が除去されており、通常この領域に遺伝子発現カセットが組み込まれている (図 25.3)。導入する遺伝子のサイズを増やすため、E3 領域を除去したベクターも用いられる。遺伝子導入効率がよく、非分裂細胞への遺伝子導入も可能で、導入した遺伝子は染色体にはほとんど組み込まれず挿入変異の可能性は低い。しかし、

遺伝子発現は一過性であり、抗原性が強く、免疫反応により強い炎症が起こるといった欠点がある。おもに *in vivo* での腫瘍内投与や局所投与に用いられる。

アデノウイルスベクターは古くから遺伝子治療に用いられているが、とくにがん遺伝子治療薬としての開発がさまざまな目的遺伝子を用いて検討されている。がん抑制遺伝子 p53 や、自殺遺伝子 HSV-TK を発現するアデノウイルスベクターは欧米で承認申請されたが、承認には至らなかった。なお、中国では p53 遺伝子を発現するアデノウイルスベクターが、頭頸部がんに対する遺伝子治療薬として承認されている。開発後期の例となる *alferminogene tadenovec* は、血管新生作用のある FGF-4 (ヒト繊維芽細胞増殖因子-4) を発現する 5 型アデノウイルスベクターで、再発性狭心症を適応症として開発中である (表 25.1)。

### 25.3.3 アデノ随伴ウイルスベクター

アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus, AAV) は、エンベロープのない小型の 1 本鎖 DNA ウィルスで、自己増殖能をもたずヒトへの病原性もない。AAV ベクターは通常、AAV ゲノムのウィルス遺伝子 (*Rep, Cap*) の代わりに目的遺伝子発現カセットが挿入されている (図 25.3)。非病原性ウィルスに由来するため安全性が高く、非分裂細胞に効率よく遺伝子導入できるという利点があるが、ゲノムサイズが約 4.7 kb と小さく、搭載できる遺伝子のサイズが限定される。野生型の AAV は第 19 染色体の特定部位に組み込まれる性質をもつが、現在使用されている AAV ベクターは、部位特異的組み込みに必要な遺伝子が除かれている。ベクターゲノムは染色体にはほとんど組み込まれず、コンカテマーと呼ばれる連結構造を形成し、染色体外で安定に保持される。非分裂細胞内では年単位の遺伝子発現が可能で、*in vivo* で神経や筋肉などの非分裂細胞に遺伝子導

入を行うベクターとして、最近、活発に開発が進められている<sup>1)</sup>。

AAV ベクターでは、*alipogene tiparvovec* がリポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損症という遺伝性的高脂血症に対する遺伝子治療薬として 2012 年に欧州で承認された (表 25.1)。LPL という酵素の欠損患者は脂肪を分解できず、血清中にトリグリセリドに富むリポタンパク質が蓄積するが、天然型 LPL よりもトリグリセリドを低下させる作用が強いバリエーション LPL 遺伝子を目的遺伝子として用いることで脂肪分解効果が得られる。投与法は筋肉内投与である。一方、開発中の品目ではレーバー先天性黒内障 (LCA) の遺伝子治療薬できわめて有望な成果が報告されている。LCA は小児期に視力低下、失明に至る先天性網膜疾患である。患者で欠損している RPE65 遺伝子を搭載した 2 型 AAV ベクターを網膜内に投与したところ、投与した 12 名全員が視力 (光感受性) を回復し、1 回の投与で効果が 1 年以上持続したという<sup>2)</sup>。LCA の遺伝子治療薬は現在 Phase III が行われている (表 25.1)。AAV ベクターは神経疾患のパーキンソン病<sup>3)</sup> や血液疾患の血友病の遺伝子治療でも有効性が認められており、今後の実用化が期待される。

### 25.3.4 レンチウイルスベクター

レンチウイルスベクターは、レトロウィルスのなかでもヒト免疫不全ウィルス (HIV) やサル免疫不全ウィルスなどのレンチウィルス亜科に由来するベクターである。染色体組込み能をもち、非分裂細胞にも遺伝子導入が可能で導入効率が高いという利点があり、レトロウィルスベクターに代えてレンチウイルスベクターを使用する例が増えている。レンチウイルスベクターは、エイズの原因ウィルスである HIV 由来ベクターの開発がおもに進められており、安全性の問題がとくに重要視される。ベクターの製造過程で病原性をもつ野生

型ウイルスが相同組換えにより生じることを防ぐため、不要のウイルス遺伝子を削除し、ベクター粒子産生に必要なウイルス遺伝子を三つ以上のプラスミドに分けてベクターを発現させることや、安全性を高めた SIN ベクターの使用などが行われている。なお、野生型の HIV は CD4 陽性細胞にしか感染しないため、感染に關与するエンペローブタンパク質を、広範な細胞に感染できる水泡性口内炎ウイルスのエンペローブタンパク質 (VSV-G) などに変更したシュードタイプウイルスがよく用いられる。

レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬は開発初期の段階といえるが、最近、X 連鎖副腎白質ジストロフィー (ALD) の治療で目覚ましい成果が報告された。ALD は遺伝子の異常により進行性脱髄を引き起こし、短期間で植物状態になるという重篤な遺伝性疾患であるが、HIV ベクターで造血幹細胞に正常遺伝子を導入して小児の患者にもどしたところ、治療を受けた 2 名とも症状の進行停止が確認されたという<sup>4)</sup>。また、 $\beta$  サラセミアという遺伝性の貧血症でもレンチウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療で効果が認められている。レンチウイルスベクターも染色体に組み込まれるため挿入変異の可能性はあるが、これまでがん化は確認されていない。

### 25.3.5 プラスミドベクター

プラスミドベクターは、大腸菌などの細菌のなかで宿主染色体とは独立して自律複製可能なプラスミドを利用したベクターである。数 kbp の小型の環状二本鎖 DNA からなり、目的遺伝子、目的遺伝子の発現調節に關与するプロモーター/エンハンサーや poly A 付加シグナルなどの調節配列、プラスミドの複製に不可欠な複製起点、プラスミド選択用マーカー遺伝子などから構成される (図 25.4)。プラスミドベクターによる遺伝子導入には、おもに Naked DNA 法と化学的導入

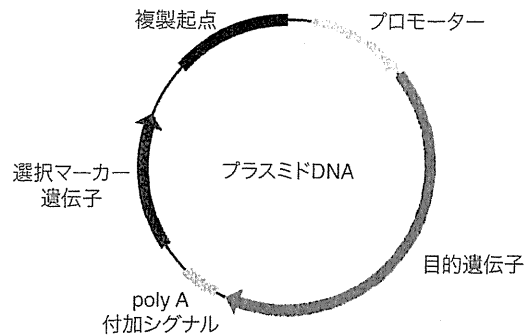


図 25.4 プラスミドベクターの構造 (例)

法が用いられている。Naked DNA 法はプラスミドベクターを組織に直接投与する方法で、簡便で安全性が高いという利点があり、おもに骨格筋などへの遺伝子導入に用いられる。化学的導入法は、遺伝子導入効率や安定性を上げるために、リポソームやポリマーなどと複合体を形成して細胞に取り込ませる方法である。プラスミドによる遺伝子導入効率は低く、遺伝子発現は一過性であるが、ウイルスベクターと比べて安全性上の懸念が低い遺伝子治療薬として開発されている。プラスミドベクターのうち、抗原の発現による免疫誘導を目的とするものは DNA ワクチンとも呼ばれる。

遺伝子治療薬としては、血管新生作用を示す血管内皮成長因子 (VEGF) を発現するプラスミドベクターが、2011 年にロシアではじめて承認された。適応症は重症下肢虚血を含む末梢動脈疾患である (表 25.1)。臨床開発後期の製品であるベベルミノゲン ペルプラスミドも、血管新生作用のあるヒト肝細胞増殖因子 (HGF) を発現するプラスミドベクターである。重症虚血肢を適応症として 2008 年に遺伝子治療薬として国内ではじめて承認申請がだされたが、臨床試験を追加実施するため 2010 年に申請は取り下げられた。投与法は筋肉内への直接投与である。一方、*velimogene aliplasmid* はプラスミドと脂質、*amolimogene bepiplasmid* はプラスミドとポリマーの複合体で、いずれも免疫誘導を目的とする遺伝子治療薬として開発中である (表 25.1)。

### 25.3.6 その他のベクターおよび遺伝子導入法

ウイルスベクターには上記以外にもさまざまなウイルスが用いられている。国内で開発中のものに、日本で同定されたセンダイウイルス由来のベクターがある。センダイウイルスベクターは細胞の核内に入らず、細胞質で遺伝子発現を行うというユニークな特徴をもつ RNA ベクターで、挿入変異の恐れがなく、非分裂細胞にも遺伝子導入可能で高い遺伝子発現が得られるという利点がある<sup>5)</sup>。また、一過性に増殖して強力な免疫誘導能をもつワクシニアウイルスやポックスウイルスベクターは、がん免疫遺伝子治療薬として開発されている。ワクシニアウイルスは、天然痘ワクチン(生ワクチン)として長年用いられてきた安全性の高いウイルスで、高い免疫誘導能をもつ。この性質を生かして抗腫瘍ワクチンとしての開発が行われている。また、ウイルスではなく細菌をベクターとして用いる方法も検討されている。サルモネラ菌やピフィズ菌などの嫌気性細菌は、静脈内投与により固形腫瘍内部の嫌気的環境に集まる性質

をもつことから、腫瘍へのターゲティング能をもつベクターとして開発が行われている<sup>6)</sup>。

## 25.4 がんに対する遺伝子治療薬開発の動向

遺伝子治療の対象疾患の6割以上を占めるがんに対して、従来の遺伝子治療薬では十分な有効性が得られていない。十分な抗腫瘍効果が発揮できないのは、遺伝子導入されたがん細胞への限定した効果に留まることや、殺がん効果が弱くがん細胞の増殖性が勝ってしまうことが原因と考えられている。そこで、従来のがん遺伝子治療の欠点を克服するさまざまな試みが行われている。

### 25.4.1 増殖性ウイルス

従来の非増殖性ウイルスベクターは、その効果が感染細胞に限定されることから、腫瘍溶解性ウイルスなどの増殖性ウイルスの利用が検討されている。腫瘍溶解性ウイルスは、正常細胞では増殖

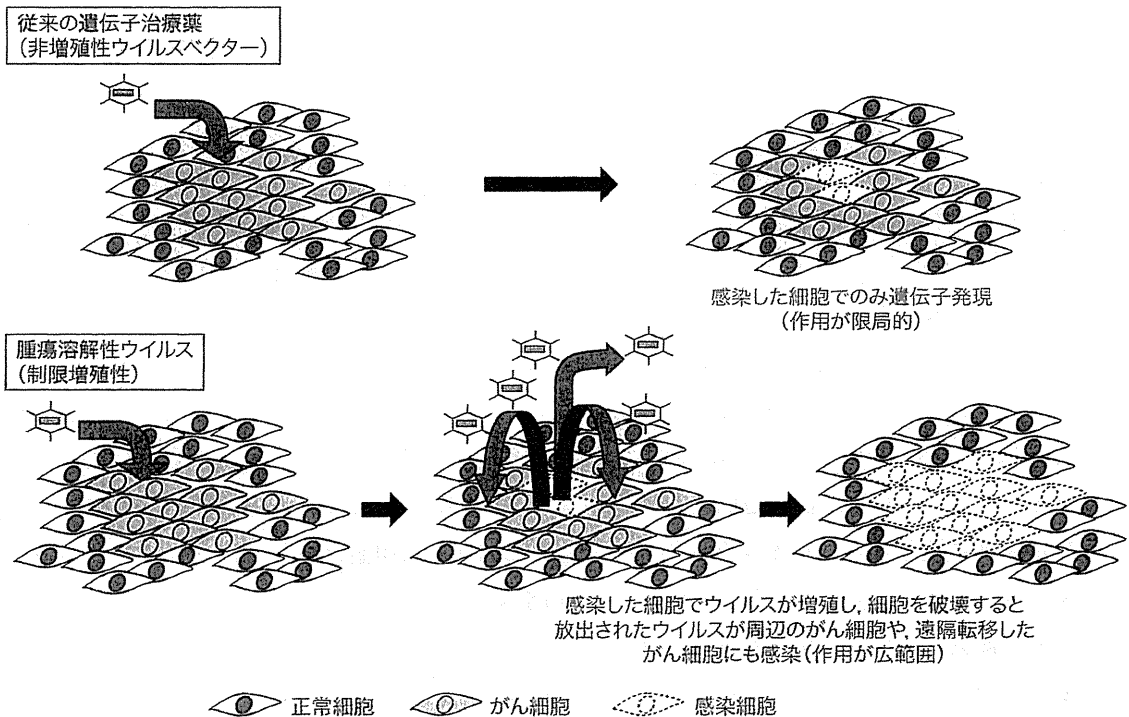


図 25.5 非増殖性ウイルスベクターと腫瘍溶解性ウイルスの作用の違い

できず、標的とするがん細胞内で特異的に増殖可能なウイルスで、細胞内で増殖して細胞を破壊・死滅させるのみならず、その際放出されたウイルスは、周辺のがん細胞や遠隔転移したがん細胞にも感染して高い抗腫瘍効果が得られると期待されている(図 25.5)。腫瘍溶解性ウイルスには腫瘍で特異的に増殖する野生型ウイルスや弱毒化ウイルスを利用したものや、ヘルペスウイルスやアデノウイルスなどの病原性をなくし、特定のがん細胞で増殖するように遺伝的に改変したものが用いられる。さらに治療用遺伝子を搭載して抗腫瘍効果を高めたものも開発されている。医薬品としては、中国で腫瘍溶解性アデノウイルスが承認されている(表 25.1)。また、*talimogene laherparepvec* は、免疫賦活化能のある顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を搭載した腫瘍溶解性ヘルペスウイルスで、転移性メラノーマ、頭頸部がんを適応として開発中である(表 25.1)。メラノーマを対象とする Phase III 臨床試験では良好な成績が得られ、承認申請が予定されている。

#### 25.4.2 遺伝子改変 T 細胞による遺伝子治療

がんの免疫療法は、がん細胞に対する抗腫瘍免疫を誘導する治療法で、がん遺伝子治療でもさまざまな方法で試みられてきたが、これまで十分な効果は得られていない。これに対して、*ex vivo* 遺伝子導入により、患者の末梢血 T 細胞を抗腫瘍免疫の中心となるがん細胞特異的な細胞傷害性 T 細胞(CTL)に改変する遺伝子治療が最近活発に行われている。CTL に導入する遺伝子には、がん抗原特異的な T 細胞受容体遺伝子、またはキメラ抗原受容体遺伝子が用いられている。キメラ抗原受容体とは、がん抗原に対する単鎖抗体と T 細胞受容体のシグナルドメインとのキメラ分子で、CTL でキメラ抗原受容体が発現すると、がん抗原を認識して CTL が活性化される(図 25.6)。遺

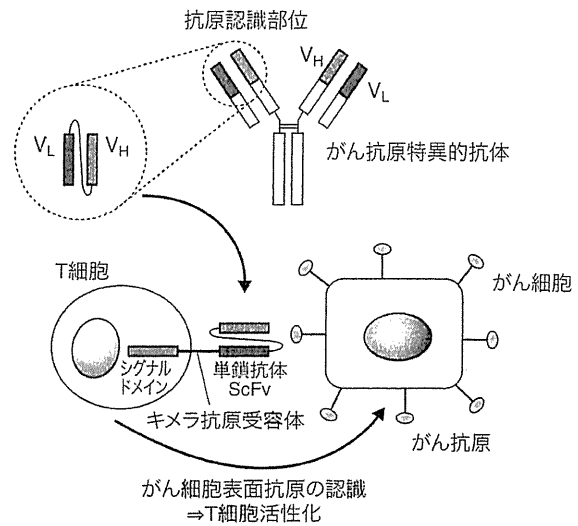


図 25.6 キメラ抗原受容体を導入した改変 T 細胞遺伝子治療

伝子導入にはレトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターが用いられる。

最近、B 細胞白血病の遺伝子治療において、B 細胞抗原である CD19 を認識するキメラ抗原受容体遺伝子をレンチウイルスベクターにより導入した遺伝子改変 T 細胞の投与により、3 名中 2 名で完全寛解が認められたというきわめて有望な成果が報告された<sup>7)</sup>。まだ初期の臨床試験結果ではあるが、今後が注目される。

### 25.5 遺伝子治療薬の品質・安全性確保上の問題点

遺伝子治療薬に特有の品質・安全性確保上のおもな問題点を表 25.3 にまとめた。挿入変異については 25.3.1 項でも述べたが、低頻度でも染色体に組み込まれる可能性のあるベクターでは挿入変異の可能性は否定できない。また、生殖細胞の遺伝的改変は禁止されているが、遺伝子治療薬の投与により、生殖細胞に遺伝子が意図せずに組み込まれて次世代に影響を及ぼす可能性があり、非臨床での評価が重要である。ウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルスでは、製造時や投与後に組換



表 25.3 遺伝子治療薬の品質・安全性確保上のおもな問題点

・挿入変異による発がんの可能性
・生殖細胞への遺伝子導入の可能性
・ウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルスに野生型ウイルスや分子変異体が混入する可能性
・ウイルスやベクターの体外への排出による第三者への感染の可能性

えにより増殖能のある野生型ウイルスや分子変異体が生じる可能性があり、組換えが起こりにくい製造法の工夫とともに、十分な特性解析・品質評価が求められる。さらに、遺伝子治療薬を投与した患者から感染性のあるベクターやウイルスが分泌物や排泄物により体外に排出され、第三者に感染するリスクについても考慮する必要がある。

## 25.6 おわりに

遺伝子治療薬はいまだ安全性や有効性が十分に確立されたものではなく、世界でも承認品目はわずかである。しかし本章で紹介したように、臨床での有効性が認められる例が次つぎと報告され、今後は実用化される品目も増えると予想される。

2012年、アメリカ遺伝子治療学会は、今後5～7年で遺伝子治療薬が実用化される可能性のある疾患として、レーバー先天性黒内障、ADA欠損症、血友病、X-SCID、パーキンソン病、加齢黄斑変性、副腎白質ジストロフィー、サラセミア、EBウイルスリンパ腫、メラノーマの10の

疾患を公表した。これらの疾患に対する遺伝子治療薬は大手製薬企業が開発中のものも複数含まれており、近い将来、遺伝子治療薬の本格的な実用化が期待される。また、現在は安全性の問題からほかに治療法のない疾患が開発の中心であるが、たとえば酵素補充療法でバイオ医薬品を生涯にわたり投与し続けなければならないような疾患では、1回の投与で長期間の遺伝子発現が期待できる遺伝子治療薬はメリットが大きく、開発が待たれる。一方、動物実験レベルでは、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (zinc finger nuclease) という人工酵素を用いて血友病モデルマウスの異常遺伝子の修正に成功したとの報告<sup>8)</sup> や、ヒト人工染色体を用いてウイルスベクターに搭載できない巨大なジストロフィン遺伝子を幹細胞に導入し、筋ジストロフィーモデルマウスの運動機能回復に成功したとの報告<sup>9)</sup> など画期的な成果が得られており、遺伝子治療薬開発は今後さらなる展開も期待される。

### 参考文献

- 1) 小澤敬也, *Drug Delivery System*, **22**, 643 (2007).
- 2) Maguire AM et al., *Lancet*, **374**, 1597 (2009).
- 3) 村松慎一, *医学のあゆみ*, **237**, 247 (2011).
- 4) Cartier N et al., *Science*, **326**, 818 (2009).
- 5) 飯田章博, *ウイルス*, **57**, 29 (2007).
- 6) 藤森 実, *Drug Delivery System*, **23**, 560 (2008).
- 7) Kalos M et al., *Sci Transl Med*, **3**, 95 (2011).
- 8) Li H et al., *Nature*, **475**, 217 (2011).
- 9) Tedesco FS et al., *Sci Transl Med*, **3**, 78 (2011).

