

第24回シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

4. ウイルスベクターと遺伝子治療

小澤 敬也

【司会】 小澤先生ありがとうございました。それでは質疑応答に入ります。どなたか質問はございますか。では、私の方から1つ質問させていただきます。

先生がお話になったように、造血幹細胞移植や再生医学における遺伝子導入は、大変重要な課題だと私も思っています。ところで、最近、本日は時間がなくてお話になっておられませんが、幹細胞には可塑性がある、すなわちいろいろな組織の幹細胞に変化することができるということが言われています。そうしますと、まず考えなくてはならないことは現在行われつつある造血幹細胞遺伝子治療でも導入幹細胞は他の組織幹細胞になってその組織を変えるという可能性があります。言い換えれば導入遺伝子のバイオディストビューション問題、幹細胞だけにその影響は生涯にわたって持続するわけですから新たな問題として浮び上がってくるわけです。その辺から、造血幹細胞遺伝子治療の研究のあり方などについて今後どのようにあるべきか教えていただきたいと思います。

【小澤】 概念的な話で難しいことですが、今、造血幹細胞、造血といいましょうか幹細胞自体が非常に注目されていて、浅野先生が言われるように、可塑性（プラスティスティー）を持っているということで、一つの幹細胞がいろいろなものになっていくということがあるのです。それで、その造血幹細胞の場合にも、血球系だけではなくて神経細胞や心筋の方の筋肉、血管など、いろいろな細胞になるということがわかってきています。自治医大の循環器のグループも、閉塞性動脈硬化症で血管障害、血管閉塞のある患者さんに、例えばパージャー病などの動脈硬化症で閉塞がある場合、血管の閉塞のある筋肉のところに本人

の骨髄細胞を筋注してやると、血管が再生されてきて非常に効果的だというのが臨床で始まっています。

ですから、造血幹細胞は確かに血球系ではなくていろいろな細胞になれるということがあるのですが、今、おそらく多くの人が考えているのは、やはりそういう必要がある場合に限ってそういう方向に行くであろうということです。おそらく、例えば、正常の筋肉のところにそういう骨髄細胞を打っても何も変化は起こらないのではないかと思います。血管に閉塞があって血流が悪くなり、血管が再生されるのが望まれる状況にある場合に血管を作る方向に造血幹細胞が働くというのがあると思うのです。ですから、かなり予想以上に造血幹細胞というものは賢いようで、いろいろなかたちで治療に応用できる可能性があるのですけれども、異常がなければやみくもにほかの細胞に変わっていくということはないのではないかと思います。

【司会】 どうもありがとうございました。福岡会場から質問があるようです。

【福岡会場】 質問が1つ来ております。小澤先生よろしくお願ひいたします。

（質問） 治療用遺伝子を静脈内投与する場合のターゲティングの方法として、現在最も有望と考えられている方法は何でしょうか。

【小澤】 これも非常に研究上は難しいのですが、ウイルスベクターを使う場合には、エンベロープを改変していくということがいろいろな角度で研究されています。ただ問題は、なかなか人間の知恵がまだ追いつかないところがあって、そういうウイルスのエンベロープなどに少し手を加えると、非常にそのウイルスの力価が落ちるなどの難しい問題が出てくるのです。ですから、もうすぐ実用化ができ

るというわけではありませんが、とにかくそのウイルスの外側に変化を与えることによって、あるいは何かリカンドを付け加えたりすることによって、特定の標的細胞に効率よく接着させるような、そして遺伝子をねらった細胞に入れるような、そういうアプローチがいろいろほかにもありますけれども一番多いのではないかと思います。

【司会】 神戸会場の河先生お願いします。

【神戸会場・河】 直接質問されます。

【質問者】 エストロゲンレセプターを使って遺伝子の発現制御をしようということだと理解しましたが、なぜエストロゲンレセプターを使うのかというところが分かりませんでした。おそらく遺伝子の発現制御だと、テトラサイクリンを使った Tet-on システムや Tet-off システムなどが結構有名だと思いますが、それについて何かアイデアがあればお聞かせいただきたいと思います。

あと、2点程あるのですが、遺伝子を細胞に導入したときに、どうしても導入した部位によってポジショナルエフェクトを受けると思います。遺伝子治療などの場合も同じだと思いますが、遺伝子の発現量がおそらく治療に関して非常に重要な役割を担うのではないかと思います。その辺をどのようにコントロールしていかれようとされているのか、という点が1つ。それと同じような質問ですが、当然、プロモーターからのリークというものが出てしまうと思います。必要でないときに発現を抑えるためにリークを抑えるようなシステムを何かお考えでしたらお聞かせいただきたいと思います。

【小澤】 なかなか難しいのですけれども、そういうリークなどの問題は、Tet-on, Tet-offのような発現で調整する場合の方がかなり大きな問題になると思います。それで、エストロゲン受容体を使ったのは、かなり基礎研究でよく使われているたんぱく質の機能制御法であったという理由で使いました。似たようなア

プローチは、例えばシアトルのグループなどもCID（ケミカルインデュースオブダイマライゼーション）でFKバインディングプロテインを利用してやっていました。そういうダイマライゼーションを誘導して、たんぱく質の機能を活性化するというアプローチでいくつか方法があります。ですから、その一つとしてエストロゲン受容体を使ってみたわけですが、まだまだ、途中でも言いましたようにいろいろな問題があって、ベストの方法ではないのです。ですから、現在もさらに改良すべくいろいろ工夫をしているところです。

それから、レトロウイルスベクターを使うとランダムに入りますから、ポジショナルエフェクト等確かに問題になりますけれども、こういうふうを選択的増幅遺伝子をきかせて発現しているものを集めてくるというのは、一種そういうポジショナルエフェクトの問題を逃れるといいたいまいしょうか、要するによく発現しているポピュレーションをエクスパンドさせることになるわけですので、結果的に、そういうポジショナルエフェクトの問題を回避することができるのではないかと考えています。

【質問者】 もう1つお聞きしたいのですが、よろしいでしょうか。

例えば、発現しすぎてしまって何か問題が起きるといようなことはないのでしょうか。

【小澤】 まだそこまでレベルが達していなくて、もちろん最終的にはそういうより高度のテクノロジーを絡めていかないといけないわけですが、現在のヒトでの遺伝子治療の問題は導入効率や発現レベルが低すぎるところが問題なのです。それでなかなかうまく調整するところまでテクノロジーが追いついていませんので、当面は、あまりそういう発現レベルのことが深刻な問題にならないようなターゲットを対象疾患に選んでいく。例えばパーキンソン病を挙げましたけれども、そういうも

のはむしろ、だらだらドーパミンを作らせた方がいと神経内科の先生も言っています。それと凝固因子の場合も、まだ非常に低いレベルでやっているわけですが、そんなに厳密な発現調節はいらぬのです。ですから、糖尿病などといったものは、よりテクノロジーが進んだ段階で対象になってくるのではないかと考えています。

【質問者】 どうもありがとうございました。

【司会】 まだまだご質問があると思いますが、そろそろ時間がまいりました。小澤先生ありがとうございました（拍手）