

第46回日本泌尿器科学会中部総会シンポジウム II

「Molecular urology : Gene therapy の現状と展望」

—司会にあたって—

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉 田 修

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

守 殿 貞 夫

MOLECULAR UROLOGY: THE PRESENT SITUATION
AND PROSPECTS OF GENE THERAPY

Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Sadao KAMIDONO

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

We discuss the current status and views of human gene therapy for urological cancer. The genetic causes of many hereditary diseases have been identified as a result of the remarkable advancement of genetic engineering, and the molecular mechanisms of these diseases have also been clarified. The concept is that it is possible to treat diseases at the genetic level by replacing abnormal genes or restoring lost genes when the causative abnormal genes involved have been identified at the deoxyribonucleic acid level.

In this Symposium "Current status and views of human gene therapy", we invited contributive clinical physicians and researchers in the first line of gene therapy in the United States. In addition, young Japanese urologists researching basic gene therapy were invited to participate. Japanese urologists who often treat malignant tumors should aggressively pursue a treatment method in the new field of gene therapy for cancer in Japan. We are expecting the Symposium to yield significant findings.

(Acta Urol. Jpn. 43: 805-807, 1997)

Key words: Urologic cancer, Molecular urology, Gene therapy

最近の遺伝子工学の著しい進歩によって、多くの遺伝病の原因遺伝子が同定、単離され、それらの病態の分子機構も明らかにされつつある。原因となる遺伝子異常が DNA レベルで明らかにされれば、この異常遺伝子を修復したり、欠損遺伝子を補充すれば、遺伝子レベルでの治療を行えるとの概念が最近の遺伝子治療のブームの契機となった。

遺伝子治療は夢の治療法として今最も注目されている一方、遺伝子进行操作することによって不安も残されている。日本における遺伝子治療はスタートしたところであるが、難治性尿路生殖器悪性腫瘍を多く扱う泌尿器科医は、癌の遺伝子治療に積極的に取り組むべきである。

わが国の遺伝子治療ガイドラインでは、本治療法は「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人の体内に投与する事」と定義されてい

る。つまり遺伝子レベルでの直接的な治療、すなわち遺伝子操作に基づいた治療が遺伝子治療である。遺伝子の欠陥を有する細胞に正常遺伝子を補充するタイプ。あるいは異常な遺伝子産物が病態を引き起こしている場合には、その発現を抑える遺伝子を導入することにより、特定の細胞機能を強化する方法が考えられる。遺伝子を導入する方法には、その運び手となる運搬役、つまりトラックと、その荷台の荷に相当する遺伝子が重要な役目を果たす。現在多くの研究者は、この二つの課題を中心に研究を行っている。

遺伝子治療の最初の臨床研究は1989年、NIH の Rosenberg らによる癌浸潤リンパ球への neomycin 耐性遺伝子導入による遺伝子標識についてである¹⁾

その後、1990年に行われた ADA 欠損症についての最初の遺伝子治療を経て、去年までに136件の遺伝子治療に関する臨床プロトコールが NIH の組み換え

Table 1. Human Gene Therapy Clinical Protocols

Category	No. of Protocol
Gene Therapy	109
Cancer	69
Immunogene therapy	43
Suicide Gene therapy	13
Tumor supressor gene therapy	4
Chemoprotection	4
Antisense	3
Other	2
Monogenic diseases	23
Infectious disesses	14
Other disesses/disorders	3
Gene marking	27
Total gene transfer protocols	136

Table 2. Human Gene Therapy Clinical Protocols of Urologic Malignancies

Principal Investigator (Site)	Gene	Vector	Target cells	Disease
Rosenberg (NCI)	TNF	Retro	Cancer cells	Advanced cancer including renal cell carcinnoma
Rosenberg (NCI)	IL-2	Retro	Cancer cells	Advanced cancer including renal cell carcinnoma
Gansbacher (MSK)	IL-2	Retro	Cell lines	Renal cell carcinnoma
Simons (Johns Hopkins)	GM-CSF	Retro	Cancer cells	Renal cell carcinnoma
Vogelzang (Chicago)	HLA-B7	Lipo	Cancer cells	Renal cell carcinnoma
Simons (Johns Hopkins)	GM-CSF	Retro	Cancer cells	Prostate cancer
Gansbacher (MSK)	IL-2 and IFN-r	Retro	Cell lines	Prostate cancer

DNA 諮問委員会 (RAC) と米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得ており (Table 1), これまでに約 1000 人の人が米国で遺伝子導入を受けている。プロトコルの対象は ADA 欠損症に代表される先天性疾患, AIDS そして癌が主体である²⁾

泌尿器科領域の癌に対しても多くの研究, いくつかのプロトコルの提出, 承認がなされており, 臨床治療に入っているものもある (Table 2)。

遺伝子治療において, 遺伝子を細胞に導入する際の遺伝子運搬体としては, レトロウイルスベクター, アデノウイルスベクター, アデノ随伴ウイルスベクター, リポソーム等が実用化されており, その他の導入方法の検討, 開発, そして導入効率の改善についても研究が進められている³⁾ 安全性に関しては, 現在臨床で使われているウイルスベクターに増殖性ウイルスが混在している恐れはまずないとされている。また, レトロウイルスベクターの染色体へのランダムな組み込みに伴う発癌も, これまでのところ報告されていない^{3, 4)}

現在最も用いられているベクターはレトロウイルスベクターであるが, 長所, 短所があり目的に応じて使い分けられている。レトロウイルスベクターは染色体に組み込まれ, 抗原性は低い, 非分裂細胞には導入できず, また導入効率も十分とはいえないベクターである³⁾ アデノウイルスベクターは高力価のベクターが調整可能で, 導入効率も高く, 非分裂細胞にも導入できるが, 染色体に組み込まれないために繰り返し投与が必要であり, また抗原性がある^{3, 5)} このようにベクターには長所, 短所があり, 現在それらを改善すべく研究が進められている。

治療に使う遺伝子としては現在多くのものが用いられている。本シンポジウムでは IL-2, GM-CSF, IFN- γ , HSV-TK, p53, p21, p16 を利用した遺伝子導入実験および治療について報告された。Dr. Chung は前立腺癌に対する遺伝子治療に対する基礎研究のための実験モデルの開発とその治療目標について, Dr. Simons は転移性腎細胞癌と前立腺癌に対する GM-CSF を用いた遺伝子治療の臨床応用へ

現状

について報告した。日本からは、ヒト前立腺癌細胞に対するアデノウイルスベクターを用いての遺伝子治療の臨床応用 (後藤), 前立腺癌, 膀胱癌細胞株に対する Poxvirus の prototype と IL-2 を用いての抗腫瘍効果 (川喜田), マウス膀胱癌細胞株に対する IFN- γ 遺伝子導入の基礎的研究 (橋村), 各種の非ウイルスベクターによる膀胱粘膜への *in vivo* 遺伝子導入法 (杉村) について報告した。

難治性尿路生殖器悪性腫瘍に対する遺伝子治療の現状と問題点, さらには今後の方向性が示されたと考えている。これらの報告は今後の臨床応用への普及が期待されるが, 未だ多くの解決すべき難問が山積されている。

最後に, この機会を与えていただきました第46回日本泌尿器科学会中部総会会長, 大阪市立大学泌尿器科岸本武利教授にあらためて厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, et al.: Gene transfer into humans-immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* **323**: 570-578, 1990
- 2) 後藤章暢, 守殿貞夫: 遺伝子治療. *神緑会学術誌* **12**: 206-207, 1996
- 3) 島田 隆: 遺伝子導入の方法論—何が問題か—. *医のあゆみ* **175**: 603-607, 1995
- 4) 片岡寛章, 河野 正, 井出久満, ほか: 泌尿器科領域の癌における遺伝子治療の現状. *西日泌尿* **58**: 337-342, 1996
- 5) 瀬戸口靖弘: アデノウイルスベクター 遺伝子治療と予防, 臨床診断医学 6. 古庄敏行編. PP43-65, 診断と治療社, 東京, 1995

(Recieved on August 21, 1997)

(Accepted on October 13, 1997)