

も検出された)、深部低周波地震が観測されても何も起きない例ははるかに多い。結局、富士山の震動をどう解釈するかには不確かさがともなう。

防災科学技術研究所で火山噴火を予測する研究計画を率いている鷓川元雄・固体地球研究部門副部門長は、「説得力のあるモデルは提案されていない」と話す。しかも、富士山の深部低周波地震の波形はとりわけ複雑のため、地震を起こすマグマの移動が複雑でモデル化が難しい。地震計の増設は効果があるだろうが、地震の頻度は以前の低いレベルに戻ってしまったので、結果を出すには時間が必要だろう。

藤井らは、ボーリング調査で得られた円筒形試料の最初の分析結果を5月に発表する準備をしている。安養寺のグループも、同じころにハザードマップを完成させるだろう。しかし、「今回のハザードマップは、これまでに担当したものの中で最も不確実なものになり

そう。噴火がどこに起こり、どんな種類の溶岩がどんな速度で流れるか。これらはすべて、予測がきわめて難しい」と安養寺は話す。

富士山の美しさをたたえる人たちにとって、富士山を揺り動かしているマグマがなにか「悪の力」のように聞こえたとしたら、それは少し間違っている。美しい対称性を見せる富士山の形が絶え間ない浸食作用にもかかわらず保たれてきたのは、過去10万年にわたって側面に積もった500立方キロのマグマのおかげだ。だが今では、その地下には災害が起きる危険性が潜んでいる。オーストラリア国立大学(キャンベラ)の地球化学者 Richard Arculus は「もしマグマが動けば、富士山の一部は崩れ始めるだろう。それは文化的には悲しいことかもしれないが、すべての火山の運命なのだ」と話している。

David Cyranoski はネイチャーのアジアパシフィック特派員

遺伝子治療の将来

臨床試験のリスクと効果のバランスをどう取るか。

原文: *The future of gene therapy* Nature Vol.427(779-781)/26 February 2004; www.naturejpn.com/digest

Marina Cavazzana-Calvo, Adrian Thrasher and Fulvio Mavilio

遺伝子治療には、通常の治療法がまず見つかからないような重度遺伝性疾患を治療できる可能性がある。1990年代後半、パリ、ロンドンおよびミラノに拠点を置く筆者らのグループは、珍しい免疫障害(重症複合免疫不全症: SCID)の小児患者の治療を開始した。最初の患者で治療に成功したことを2000年と2002年に初めて発表したときには^{1,2}、大きな反響があった。残念ながらこの盛運は2002年末、フランスで治療を受けていた10例中2例が白血病様の症状を呈したことによって暗転することとなった³。

いずれの患者も、欠損遺伝子の修復では、ベクターとして知られる「不活化」レトロウイルスに治療用遺伝子が組み込まれた。続いて、各患者から採取した骨髓幹細胞をこのベクターに「感染」させてから血中に戻し、通常の免疫細胞へと増殖させようとした。その後、このウイルスがDNAに自己を組み込む能力が、発

がん遺伝子の活性化をももたらすものであることがわかった。

白血病が報じられるや否や、これほど高い確率でがんを引き起こす可能性がある治療法の採用に懸念の声が上がった。新しい治療法を開発しようとする者すべてにとって、もちろん患者の安全性は最優先課題である。だが、遺伝子治療のリスクと効果を慎重に分析せず、感情論でその将来を決められてしまうとすれば、それは残念なことだ。

白血病の症例は、研究者や規制当局者、一般市民にかなり大きな関心と呼んだ。欧米規制当局の反応はさまざまだった。試験の実施基準を見直し、患者のインフォームドコンセントを得る手順の改訂を臨床医に求めた国もあれば、レトロウイルスを使用する試験全般を凍結する国もあった。英国では臨床試験が差し止められることはなかったが、イタリアで2003年中に遺伝子治療を承認された例は、生命に切迫した危険がある患者の治療に限られた。質の低い報道や研究者からの懐疑論、規制当

局者のさまざまな反応がない交ぜになって、遺伝子治療は明らかに退潮に追い込まれた。

現在の「遺伝子治療ががんを引き起こす」という社会感情や、厳しい規制の影響が予測不可能なことによって、研究者は新たな臨床試験を始めようという気がなえているし、投資家とバイオテクノロジー業界も遺伝子治療研究から足が遠のいている。業界大手では2003年、研究を中止した企業(ジーンセラピー社、米国メリーランド州)とレトロウイルス以外に活路を求めた企業(セルジェネシス社、米国カリフォルニア州)があった。これは残念である。企業の投資がなければ、遺伝子治療が最終的に真価を発揮することは困難だからだ。

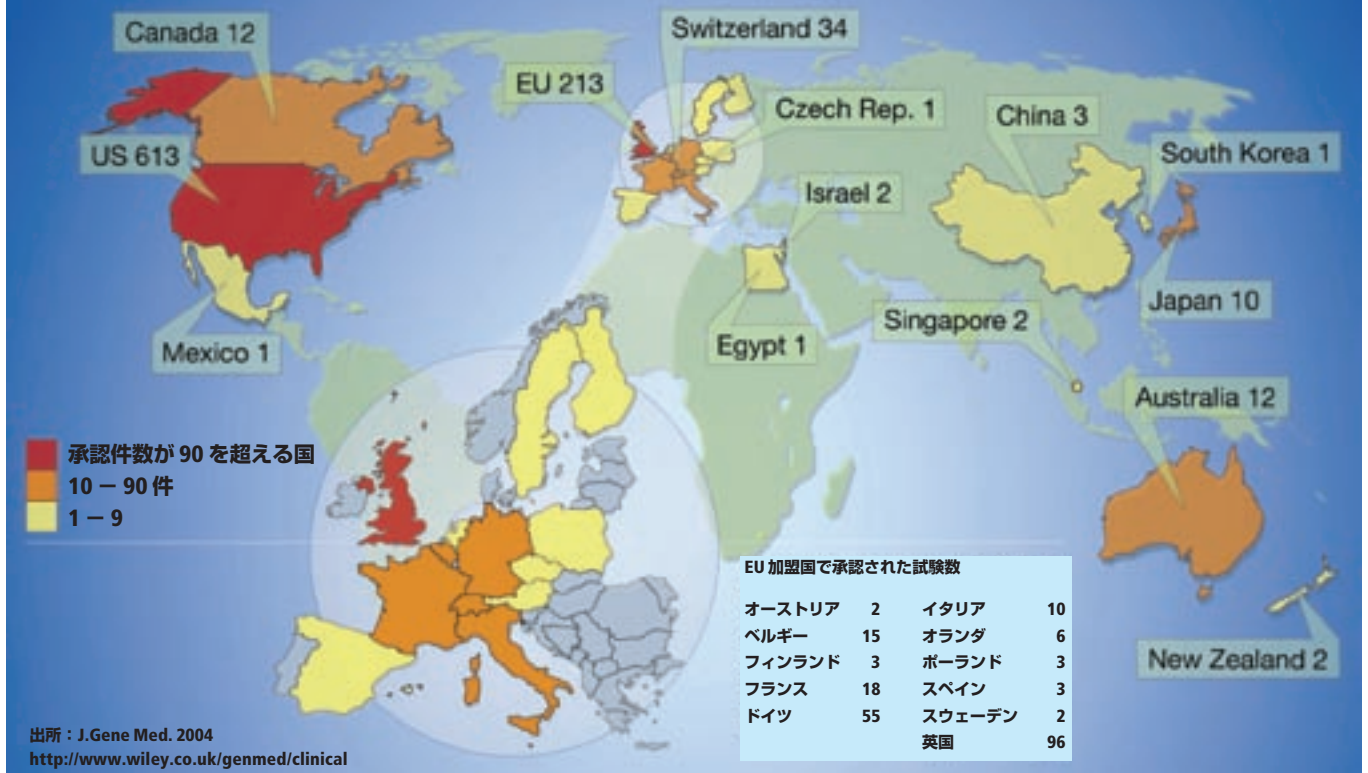
なにが可能で、何をすべきなのか。研究者として、私たちは危機から学び、生じてくる問題の解決策をみ出している。だが、遺伝子治療の将来への信頼を回復させるのは困難な作業であろう。議論の多くはもはや、科学的な問題でもない。私たちが望むのは、遺伝子治療がほかのあらゆる試験的治療法とも同じ目で見られ、同じように取り扱われることであり、それは失敗ばかりでなく成功にも目を向けてほしいということである。

成功例

SCID は免疫系の発達に関する珍しい遺伝性障害であり、生後1~2年以内で死に至る例が多い⁴。イタリアの治療例はアデノシンデアミナーゼ欠損(ADA-)SCID患者で、これはDNA代謝に不可欠な酵素が欠損している病気だ。英仏の治療例はX-SCID患者で、これはX染色体上のある遺伝子の欠損によるものである。いずれの疾患も、適合度が完全なドナーからの骨髓移植が最適の治療法だが、適用可能な患者は3例中1例にも満たない。完全なドナーが見つからない患者の場合は、適合不完全ドナーからの移植による生存の見込みが全体75%、重度免疫学的合併症発症リスクが15~20%、回復せずに死亡するリスクが20~30%ある⁵。

1990年代前半、ADA- SCIDの遺伝子治療試験では部分寛解が得られたのみであったが、これは患者幹細胞への遺伝子導入に問題があったためである。しかし、近年はベクターも細胞移植技術も進歩し、SCIDでは両タイプとも良好な治療結果が得られるようになった^{1,2}。パリ、ミラノおよびロンドンでこれまでに治療を受けたSCID患者18例中、免疫機能の再形成で一命

承認された遺伝子治療の試験数



を取り留めた患者が17例あり、最高5年間生存している。いずれの患者も現在生存中である。

失敗例

初めて遺伝子治療が奏効したと思われた症例による楽観論は、白血病2例の報で落胆に変わった。悪性細胞の遺伝子解析を行った結果、この2例とも、小児白血病を引き起こすLMO2というがん遺伝子にレトロウイルスベクターが組み込まれ、LMO2が活性化されたものであることがわかった。がん遺伝子が活性化したことはただ単に悪性化の原因となっただけではなく、悪性化を実際に引き起こした可能性がきわめて高いと考えられる³。

白血病が起きたのが驚きだった理由の一つは、前臨床試験で当該療法を実施した動物にがんの形跡が全く認められなかったことである。また、遺伝子導入によってがん遺伝子が活性化される可能性が常に考慮されていたにもかかわらず、ヒトを対象に多数の遺伝子組換え血液細胞を用いる臨床試験が10年以上行われてきたなかで、がん遺伝子活性化は観察されていなかった⁶。X-SCID患者が悪性細胞を生ずるリスクが明らかに高い(15%)こ

とは、X-SCIDに特定のリスク因子があることを示唆しており、ひとつの可能性として治療用遺伝子によってがん遺伝子が活性化されることが考えられる^{3,7}。この問題には今後の研究が必要である。

折り合いをつける

白血病を発病した患者には、遺伝子組換え幹細胞が特に大量に投与されていた。投与量は重要な問題である。機能している遺伝子へのレトロウイルス導入の起こりやすさと、ヒトゲノム中の推定がん遺伝子数に関する知見をもとに、最近の解析では、遺伝子組換え細胞には危険な導入パターンをもつものが最高で1万個に1個あるとみられている⁸。

この推定値は実際の臨床データに照らして確認する必要があるが、細胞を大量に投与するほど、潜在的に悪性な細胞が投与される可能性は高まる。この可能性によって、まさに医学倫理的なジレンマが生じる。遺伝子治療の有効性は、使用技術の効率が低いために何年もの上まらないままであった。SCID試験では、遺伝子導入効率と細胞移植効率を向上させることで事態を打開した。この効率を後退

させれば副作用のリスクは低下するかもしれないが、奏効率はまず確実に低下するであろう。このような方法では、リスクと効果の現実的なバランスはあるのだろうか。

白血病症例が発生した後、各国の研究者と規制当局は臨床試験の中止を求めた。一時的な中断の後、期待される効果がリスクにまさることを前提として、試験の再開を認めた国が多かった。がん遺伝子活性化の問題がない安全な新ベクターの開発と、さらに適切なリスク評価を可能とする前臨床試験の積み重ねが必要だという主張した向きが多かった。こうした考え方は否定しがたい。研究、特に新ベクターの設計は進展させなければならない。だが、研究はえてして長い年月がかり、最適な動物モデルであっても患者の治療で生じうるリスク因子をすべて予見することなど決してできない。このことは、まさにX-SCIDの例が物語っている。

その一方、ある治療法ではほとんどの患者を救命できるし、その治療法以外には助からない患者もいれば、あってもリスクがきわめて高い場合もある。ほかのあらゆる治療法と同じく、遺伝子治療にも副作用があり、これは克服しな

なければならない。白血病のリスクがあるにしても、SCIDには遺伝子治療が不適合骨髄移植に対してはるかに優れており、リスクと効果の大小を正当に評価することこそが、遺伝子治療の適用を決定する認定基準でなければならない。最終的に実際のリスクを評価するには、患者多数の参加による臨床試験を実施する必要がある。臨床試験の遅れは、遺伝子治療の完全な可能性評価を妨げて効果的な治療法としての開発を遅延させ、ひいては患者の優れた治療法を受ける権利を侵害するものとなる。

リスクの予測と監視

患者への投与前後に遺伝子組換え幹細胞を分析する技術があるがゆえに、今後の臨床試験の実施方法を定めることが複雑になっている。この分析法を利用すれば、悪性細胞の投与を予防できるだろうと言われてはいる。現時点で欧米の規制当局はこうした監視態勢を求めておらず、世論の方向性も定まっていない。この「分子レベルの監視」を行えば、臨床研究者が有用な情報を得て、患者のリスクを低下させることができるのだろうか。

すでに触れたように、潜在的に危険な遺伝子導入パターンは、いかなる遺伝子組換え細胞検体にも存在する可能性がある。あいにく、分子の解析は破壊検査である。したがって、移植前の全検体検査を主張する声もあるが⁹、これは技術的に不可能である。というのも、遺伝子組換え幹細胞は一つひとつが固有のものであり、10%を採取して分析しても残りの90%に関する情報が得られないからだ。また、細胞が悪性化する原因に関する知見が増えないことには、例えばある特定の遺伝子導入パターンの検出が必ず白血病につながると言える証拠もない。遺伝子導入パターンが潜在的に危険な細胞から悪性細胞が生ずるのを妨げる要因は多数あり⁸、患者や病態によって危険度は大きく異なる。

現実的には、分子レベルの監視は臨床試験の追跡期間に実施することが可能と考えられる。この分析によって、潜在的な有害事象の発現頻度を推定することが可能となり、以後の臨床試験でリスクが正しく評価されるようになるであろう。

フランスのX-SCID患者では、定期的に採取した血液検体の遡及的分析によって、患者血液中で悪性細胞クローンがどのように増殖したかが明らかにされた³。これは、白血病の原

因と発病に関するさまざまな知見をもたらした。だが、個別患者のがんの予測と診断に必要な十分な情報は、遺伝子導入パターンの監視からは得られない。診断に関しては、増殖細胞クローン単独ではがんを示すものとはならず、ほかの臨床所見も必要なのだ。

このため私たちは、分子レベルの監視を義務づけることは白血病リスクの大幅な低下につながらず、遺伝子治療の臨床試験を実施する施設に余計な負荷がかかることになると考える。その代わりとして、幹細胞遺伝子治療を受ける全患者の骨髄および血液検体を保管する規則を作り、いつでも遡及的分析ができるようにすることを提言したい。

規制の統一

規制当局の反応がまちまちであったことで、遺伝子治療を取り巻く環境はきわめて不確実なものとなった。国ごとに異なる規則が複雑な網の目のように絡み合い、多施設臨床試験の計画と実施は難しくなっている。欧州内、そして欧米間で早急に法律を統一することが必要である。米国食品医薬品局(FDA)と欧州医薬品審査庁(EMA)が本件について対話を行っているが、見通しは立っていない。

EMAは正式には早期臨床試験を管轄しておらず、欧州各国は本件に関する自国の権限を放棄することに抵抗している。EMAの遺伝子治療専門家部会は、がん関連リスクの正確な情報提供と、規制方法に関する実際的な提案の面で、優れた業績を上げている¹⁰。しかし、欧州各国が遺伝子治療規制に関する意思決定プロセスを統一するための方策を迅速に

採らない限り、FDAとEMAのいかなる合意も、研究者と企業、そして究極的には患者が希望している実効性をもつことはないであろう。

レトロウイルスは現在、幹細胞に安定的に遺伝子を導入し、SCIDなどの生命を脅かす疾患を治療することができる唯一の臨床ツールである。レトロウイルスベクターの臨床使用を決定する場合にも、適切な規制と指針を作成する場合にも、実行可能性と安全性、それに有効性の合理的な均衡を見出すことは間違いなく不可欠である。 ■

筆者のMarina Cavazzana-Calvoは、ネッカー病院の免疫・小児血液科 (the Immunology and Pediatric Haematology Unit, Hospital Necker, 75743 Paris, Cedex 15, France) に所属している。共同執筆者は、Adrian Thrasherが小児保健研究所 (the Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK)、Fulvio Mavilioがサンラファエロ病院科学研究所 (Istituto Scientifico H. San Raffaele, Via Olgettina 58, 20132 Milano) およびモデナ大学生物医科学部 (the Department of Biomedical Sciences, University of Modena, Via Campi 287, 41100 Modena, Italy) に所属している。

1. Cavazzana-Calvo, M. *et al. Science* **288**, 669–672 (2000).
2. Aiuti, A. *et al. Science* **296**, 2410–2413 (2002).
3. Hacein-Bey-Abina, S. *et al. Science* **302**, 415–419 (2003).
4. Fischer, A. *Lancet* **357**, 1863–1869 (2001).
5. Antoine, C. *et al. Lancet* **361**, 553–560 (2003).
6. Bonini, C. *et al. Nature Med.* **9**, 367–369 (2003).
7. Dave, U. P., Jenkins, N. A. & Copeland, N. G. *Science* **303**, 333 (2004).
8. Baum, C. *et al. Blood* **101**, 2099–2114 (2003).
9. Williams, D. A. & Baum, C. *Science* **302**, 400–401 (2003).
10. <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

謝辞

本稿で述べた意見は、フランス、イタリアおよび英国でのSCID遺伝子治療の開発と実施に携わった研究者および臨床医、特にAlessandro Aiuti, Claudio Bordignon, Alain Fischer, Salima Hacein-Bey-Abina および Maria Grazia Roncarolo が共有しているものである。

疫病が続々と登場するのは人間のせい?

私たち人間こそが、死の危険を伴う新たな感染症の流行の原因を作り出している。

原文: *Emerging epidemics*

Nature Vol.428(19)/4 March 2004; www.naturejpn.com/digest

Six Modern Plagues: And How We are Causing Them

by Mark Jerome Walters

Island Press: 2003. 206 pp. \$22

Tony McMichael

「疫」という言葉には、深遠で歴史を思わせる響きがあり、聖書の香りすら漂ってくる。歴史家William McNeillが1976年に

発表し、大きな足跡を残した *Plagues and Peoples* では、過去数千年の間に発生し蔓延したさまざまな感染症が人類の文化、人口構成や交流パターンに変化をもたらした様子を探究している。その後、疫病に関する書物がいくつも出版され、注目すべきものとしては Laurie Garrett の *The Coming Plague* (Virago,