

第 14 回健康セミナー

[テーマ] 「遺伝子疾病」その原因と治療法の開発

[講師] コペンハーゲン大学 細胞分子医学科 講師 白石 竹彦

[日時] 2011 年 10 月 6 日 [場所] 在デンマーク日本国大使館多目的ホール

セミナーは、最初、遺伝子 (DNA) の基本的な働き、制御の仕組みについて再確認し、その後、遺伝子治療について、展望と課題について話をした。その内容を以下要約する。

【遺伝子は生命の設計図】

遺伝子とは、生命の維持に必要なタンパク質の設計図のことであり、“配列情報”すなわち文字の並びとして DNA (デオキシリボ核酸) 上に保存されています。その配列は、ATGC という四種類の文字をつかって書かれており、この配列に従ってアミノ酸をつないで (三文字 (コドン) ずつを、一つのアミノ酸に置換していく) いくことで、20 種類のアミノ酸を使ったさまざまなタンパク質が作り出されます。ヒトの遺伝子配列の解析は 2003 年に終了しており (図1)、約 30 億個文字があり、その中には約二万個の遺伝子が (DNA 上に) 飛び飛びに存在していることがわかっています⁽¹⁾。

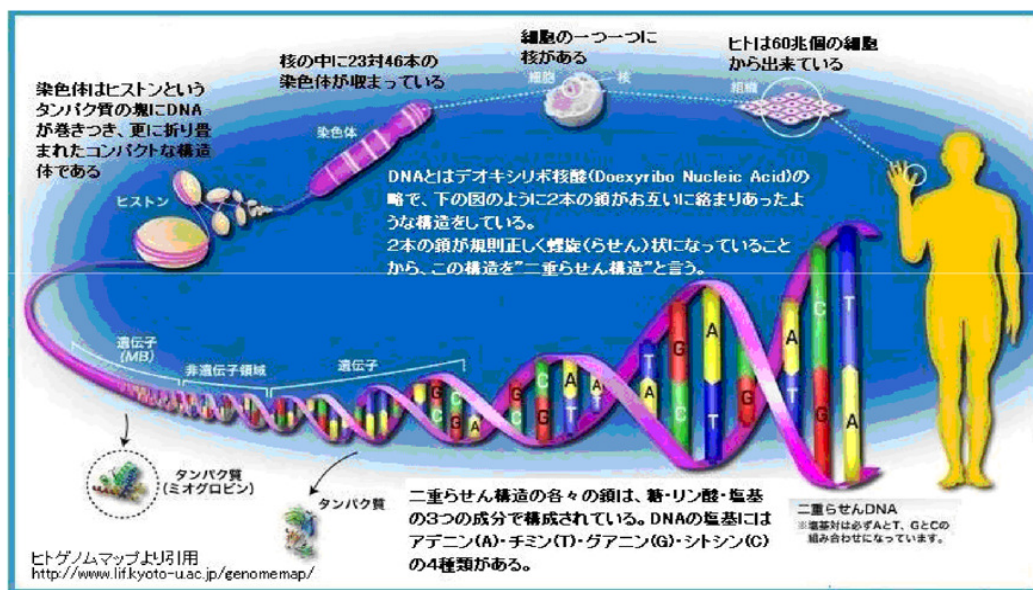


図1 ヒトゲノムの解析結果⁽¹⁾

【一つの遺伝子から複数のタンパク質が作り出される仕組み】

ヒト遺伝子数は約二万とされていますが、その数は他の生物達 (原核生物を含む下等生物も含めて) と比べて多くありません。しかし人をはじめとする (高等) 生物には、同一遺伝子から複数の (機能の) 異なるタンパクを作る仕組みがあり (図2)、その仕組みは、以下の三つの事実によって成り立っ

ています (i) タンパク質が書かれた配列(エクソン)は、タンパク質をコードしない配列(イントロン)によって数箇所区切られ、不連続になっている (ii) タンパク質合成の際に DNA は直接使われず、RNA とよばれる別の物質に配列情報がコピーされ、編集(編集の代表がスプライシング、不要な部分を切り飛ばし、必要部分を繋ぎ合わせる作業)を受けた後に、タンパク合成に使われている。(iii) 一つの遺伝子につき (ii) の RNA 編集の仕方が、複数種類存在している。このしくみによって、ヒトの場合、タンパク質の数は遺伝子数の約 20 倍にも上ることがわかっており、このようにして作り出された複数種類のタンパク質(同一遺伝子由来の)は、より高度な細胞機能調節に役立っていると考えられています⁽²⁾。

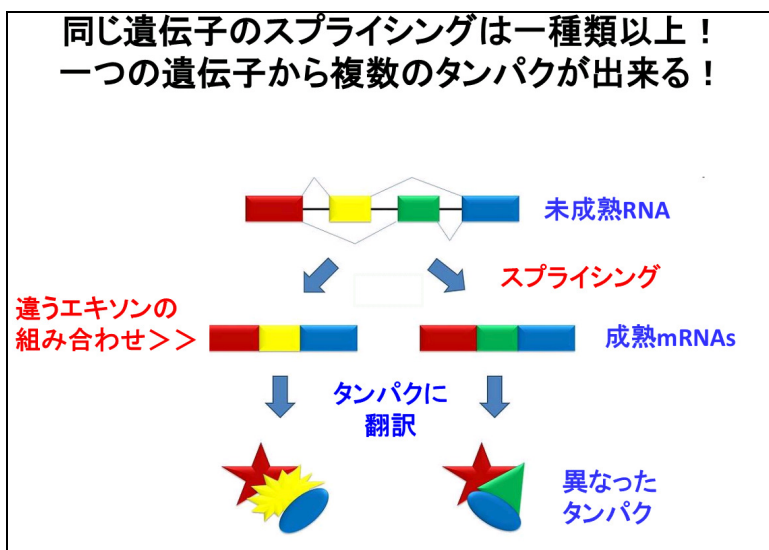


図 2 同一遺伝子から複数のタンパク質ができるしくみ

【遺伝子の発現を調節するスイッチ様の仕組み】

ヒトの身体は、受精卵が細胞分裂することで形成・成長し、成長後も分裂を繰り返すことで維持されています。一つの受精卵に含まれていた遺伝子は、細胞分裂の際に(染色体として)複製された後、2つの細胞に分配されるため、同一人物の細胞(約 60 兆個)は、どの細胞であっても同じ遺伝子配列情報を有しています。しかしながら、発現している遺伝子の量や組み合わせは、同一人物であっても組織あるいは年齢に応じて異なっています。このように、同一の遺伝子配列を有する細胞が、異なる遺伝子発現パターンを示すためには、遺伝子配列以外に遺伝子の発現を調節する仕組みが存在するはずだと考えられてきました。実際に、ヒト細胞をはじめとする高等生物には、遺伝子発現を ON/OFF するスイッチ様のしくみが複数種類(図 3)あり、成長ステージ(分化、成長)や年齢に応じて、遺伝子発現をコントロールしていることがわかってきています⁽³⁾。

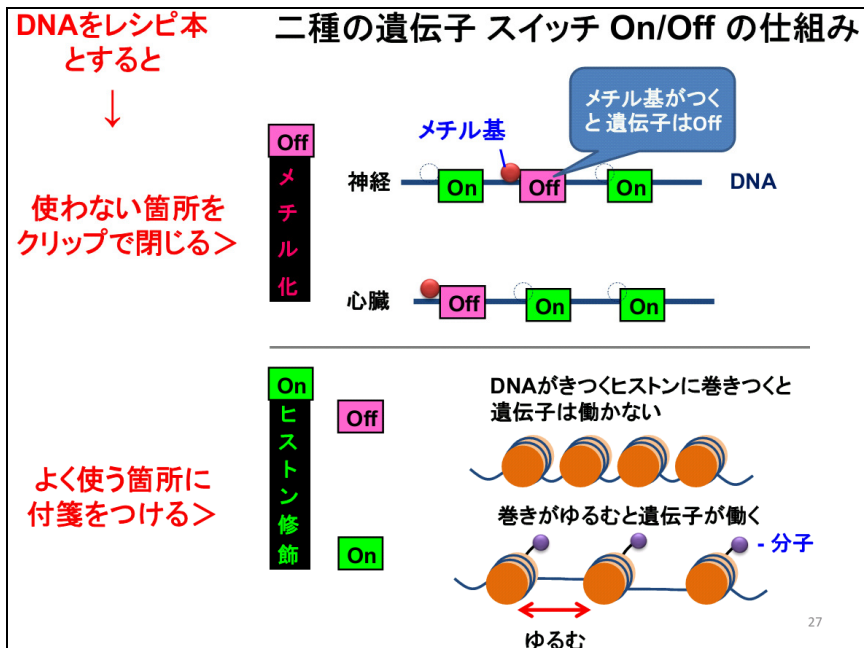


図3 遺伝子発現を On/Off する代表的しくみ

【遺伝子の異常】

遺伝子の異常は、タンパク質の量/質的異常(例: 必要タンパクの過不足、有害タンパク質の過剰生産、機能不全タンパクまたは有害タンパクの生成)につながり、最終的に病気の原因となります。遺伝子異常は、部分的な遺伝子配列の変異(点変異、欠損、挿入)や、染色体の異常(重複、転移等)が主なものですが、その原因は、放射線、紫外線、化学物質とさまざまです。細胞にはDNA損傷を修復する仕組みが備わっており、軽微な損傷の場合は修復されるため問題になりませんが、損傷が激しい場合には、修復しきれないまたは修復エラーが起こる場合があります。致命的な異常の場合、異常細胞は免疫機構により排除されるので通常は問題になりません。ごくまれに有害な損傷を持った異常細胞が生き延びることがあり、この細胞が増殖してきた場合には、各種病気の原因となります。遺伝子異常が病気として発見・診断されるまでにはタイムラグがあり、ガン等の場合 5-20年ほどかかるといわれています。

遺伝子異常からガンになるには 最低数年かかる。

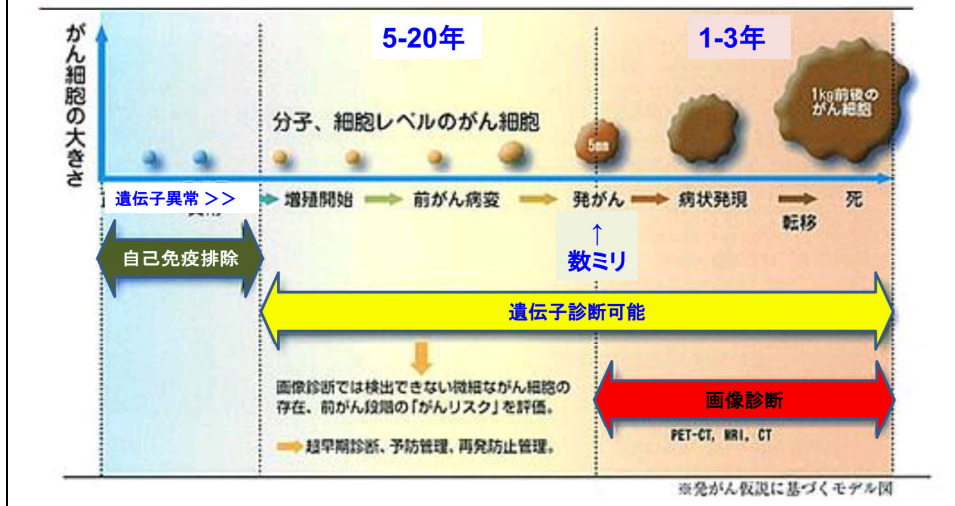


図4 遺伝子異常からガン発生までの時間

【遺伝子治療の方法と問題点。根本的治療の代替法としてのRNAスプライシング編集】

遺伝子治療の対象となる病気は、重大な疾患(ガン等)あるいは単一遺伝子疾患(一つの遺伝子異常が原因)がその主要なものです。必要タンパクが不足(あるいは欠損)している病気の場合、そのタンパク質の発現を回復することが治療となります。発現を回復させるには、正常な遺伝子(DNA)を外から細胞の中まで入れてやる必要があります(体内に取り込まれるだけでは不十分)。効率的な細胞内への移送方法としては、ウイルス粒子を運び屋(ベクター)として使う方法がありますが、この方法は毒性が強く、さらに調製が難しいという問題があります。これに変わる人工的方法は、簡便であり毒性も低く抑えられている反面、効率が低いのが問題です。異常な細胞のみに集積するような仕組み(標的移送)を作ることが出来れば、薬使用量も低くて済み、ひいては副作用を低減出来ることから、高効率かつ選択性を有する方法の開発が、現在盛んに行われています^(5, 6)。

病気の原因が、遺伝子配列の変異、すなわちDNA配列の異常であるなら、異常配列を正常に修復することが治療になります。しかし残念ながら、異常DNAの“狙った場所だけ”を“正確かつ高効率”に修正する方法は実用化されていません(注:実験室レベルで可能な方法は存在しますが、効率がと非常に低く(<1%)、現段階では使い物になりません。また、仮にそういった細胞内で異常を修正する薬(ナノマシン?)が出来たとしても、標的とする細胞すべて(異常細胞、病変部あるいは全身)に薬を届ける必要があり、その移送方法の開発も必要です(図5)。治療が早急に必要とされる病気については、代替として、DNAではなく前述のRNA編集(スプライシング)をコントロールする方法が開発中です。この方法のために必要とされる薬は、比較的小分子(小さい)であるため細胞内移送が比較的容易で、毒性もほとんど無く、免疫反応も引き起こしにくいと考えられています⁽⁶⁾。

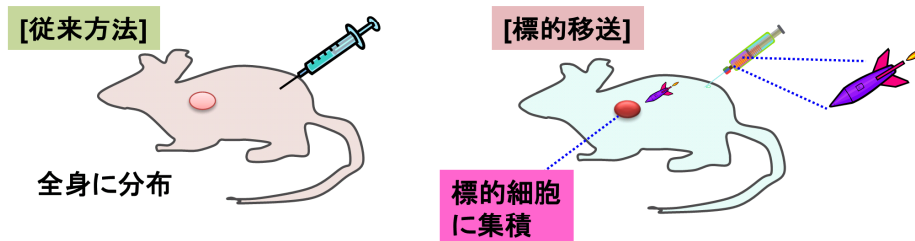
遺伝子治療のその他の問題点

● 発現をコントロールできない

- 成功例はコントロール不要なものだけ。

● 高効率、無毒かつ標的移送が出来る方法が必要

- 欲しい細胞に必要なだけ届ける方法がない



● 薬はある。

狙った細胞だけに高効率で導入できる方法は、使用量を減らし副作用も減らせるので重要。

57

図5 遺伝子治療開発の課題

【遺伝子治療の実際；筋ジストロフィーを例として】

筋ジストロフィー（DMD）は、全身の筋肉（心臓・呼吸筋を含む）が弱っていく進行性の病気であり、患者の多くは30歳を迎えることなく死亡します。X染色体上にあるディストロフィン遺伝子の変異により当該タンパク質が欠損することで発症するため、男児に特有の病気です（3500人に一人の確率）。この遺伝子は、非常に巨大（平均の1000倍）かつ構造が複雑（79個の領域に分かれている）なため、外部から人工的に遺伝子を補う遺伝子治療は困難とされています。そのかわりに、現在開発が進められているのは、RNAの編集すなわちスプライシングを調節して異常部分を切り飛ばす（組み込ませない）ことで、タンパク質発現を回復する方法です。この方法は、人工的DNAを設計（異常部分近傍への結合が必要）した上で合成し、細胞内に導入してやることで、標的遺伝子の異常部位近傍のスプライシングだけを選択的に調節可能です。この方法の問題点として、i) 治療効果維持のためには反復投与の必要がある（本来細胞に存在しない人工的DNAは、時間経過とともに無くなっていく。ii) DNA異常を根本的に直すものではない。iii) 異常部位が多すぎると適用できない。iv) 調節後の読み枠を保つ必要がある（狙った異常配列によっては、調節後の読み枠がずれ、タンパク合成が行われない。ずれる場合は複数の領域を飛ばす必要有）。等の制限はありますが、この治療戦略によって83%の患者が（計算上）治療可能です。現在、二つの研究グループ（オランダとイギリス）によって、13%のDMD患者に適応可能な人工DNA薬の臨床試験が進行中（Phase III/Phase IIb）で、良好な結果（無毒性かつ治療効果がみられる）が得られています。ただ人工的DNAを使った方法には、上記に述べ

た問題点に加え、治療効果が低い臓器(代表的なのは心臓や横隔膜筋で、薬が届かないことが原因)があることから、効率的な全身の筋肉細胞への移送法の開発が必要とされています⁽⁶⁾。

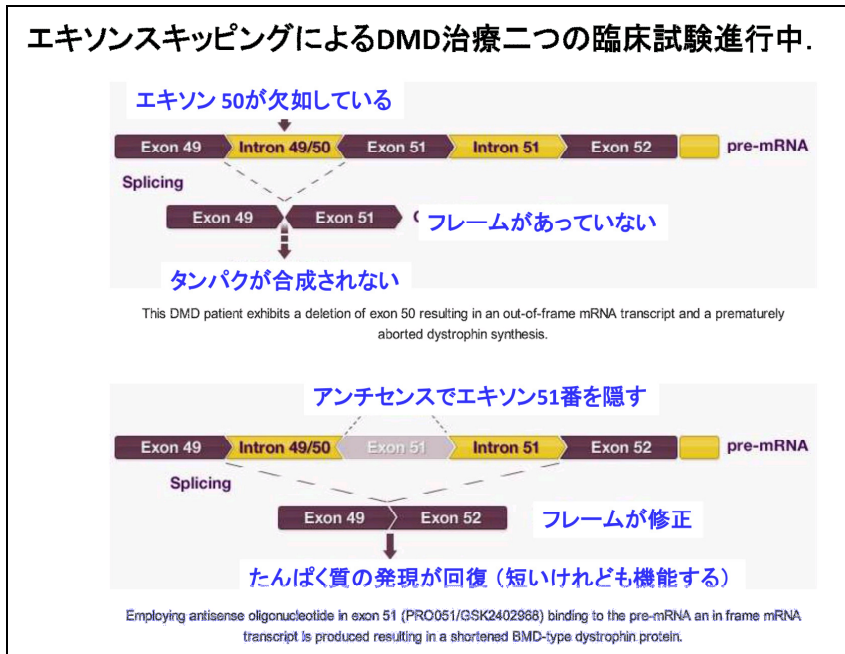


図 6 エキソンスキッピング (RNA 編集の修正) による DMD 治療⁽⁷⁾

【まとめ】

遺伝子治療については実用化されているものは(比較的適用が容易な疾病に)限られており、多くの疾病に対するものは開発途中です。そのうち多くのものは、薬そのもの(あるいは直す戦略)は存在するが、これを治療が必要とされる細胞に届ける方法がないことが、治療薬開発の障害となっています。このことは、効果的かつ部位特異的な移送方法(ドラッグデリバリー)の開発が今後の遺伝子治療開発の鍵となることを示しています。遺伝子治療は(部分的に実用化されているものもあるが)多くの疾病に対するものが依然開発中であり、病気にならないのが一番です。病気にならないためには、免疫力をおとさないことが肝要で、そのためには、ストレスを溜めすぎない(発散する、適度な笑い)ことや、適度な運動をする、栄養バランスのとれた適量の食事を取る等によって、“健康的な生活”をすることが大切です。

＜参考文献＞

- (1) <http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/genomemap/>
- (2) <http://t.caspar.it/ASPicDB/help.php>
- (3) <http://www.cdb.riken.jp/mes/research.html>
- (4) Pathology - Research and Practice 206 (2010) 591-601
- (5) Expert Opin. Biol. Ther. (2009) 9(7)
- (6) Artificial DNA: PNA & XNA 2 (2011) 6-15
- (7) <http://www.prosensa.eu/>