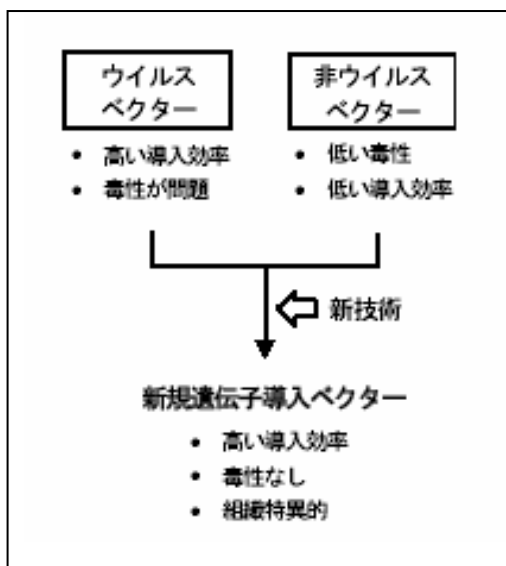


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-7. 遺伝子工学
小項目	1-7-3. 遺伝子導入

概要（200字以内）

遺伝子導入ベクターは、ウイルス由来と非ウイルス由来に大別される。ウイルス由来ではレトロウイルスが有名で、遺伝子導入効率は高いが、ランダムなヒトゲノムへの挿入の問題がある。その点、非ウイルス由来ベクターでは、ウイルスに基づく危険性はないものの、遺伝子導入の効率の点で問題がある。さらにゲノムへの挿入ができないので、どうやって分裂細胞に安定に維持させるかという問題がある。遺伝子治療等遺伝子導入は実際面でも重要な分野であるが、未だ完全なベクターは開発されていない。



現状と最前線

遺伝子導入用のベクターは、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、ウイルスが有する、ヒトへの感染力を利用したもので、その中で、ゲノムに遺伝子を導入できるレトロウイルスが最も有望と考えられてきた。幅広い感染能力及びヒトゲノムに目的遺伝子を組み込むことができるので、分裂する細胞にも安定に維持・発現させることができるからである。しかしながら、そのランダムな遺伝子挿入から予想されるようにヒト遺伝子の破壊あるいはヒト遺伝子の発現の異常を起こすことが問題となると考えられた。実際フランスで行なわれた遺伝子治療で、11人中2名が遺伝子挿入に基づく遺伝子発現の異常により白血病様の症状を誘導させるに至り、現在レトロウイルスを用いた臨床試験は中止に追い込まれている。ヒトゲノム上の問題のない箇所に特異的に目的遺伝子を導入できる技術が開発されれば、レトロウイルスベクターが持つ感染能力の高さからも最も現実的な方法ではないかと考えられる。

これに対し、非ウイルス由来のアプローチは非常に多様で、マイクロインジェクション、エレクトロポレーションや化学的な手法がある。最も研究されているのは化学的な手法で、その中でもリポソームが最もよく研究されている。塩基性ポリマーの開発が盛んに行われているが、サイの制御が難しく、遺伝子導入効率の大幅な改善はなされていない。その問題の解決の

ため、プラスミド存在下でウイルスと同じサイズに自己組織化する化合物が報告されており一定の成果を挙げている。その他には、プラスミドの非共有結合的な塩基性修飾や、バクテリオファージの応用例などが報告されている。バクテリオファージは大腸菌に感染するウイルスであり、環状1本鎖DNAがコートタンパク質で覆われている。このままではヒト細胞内へ侵入できないが、ファージのコートタンパク質にEGFのようなリガンドを融合させて、ファージ表面にリガンドを提示させることにより、細胞表面のレセプターとの相互作用により、エンドサイトーシスを介して細胞内へ遺伝子導入されることが報告されている。ファージの特徴は、特定のリガンドだけでなく、ペプチドライブラリーをファージ表面に提示させることが可能である。実際、そのライブラリーをマウスの尾の静脈に注射し、特定の組織に集積するファージを単離することにより、組織特異的な遺伝子導入ベクターが作製可能なことが報告され、注目されている。いずれにせよ、非ウイルス的なアプローチの欠点は、遺伝子導入効率の低さである。また人工的なものなので、抗原性の問題をクリアーする必要がある。

以上、望まれる遺伝子導入ベクターの性能としては、以下のようにまとめられる。

1. どのような細胞でも効率よく遺伝子を導入
2. 安定に導入遺伝子を維持
3. 抗原性も含め毒性がない
4. 組織特異性を有する

DNA結合タンパク質にインテグラーゼを融合させて、位置特異的に遺伝子を挿入する人工酵素の開発が試みられており、これが実現されれば、ウイルスベクターとの組み合わせで、理想的なベクターができるかもしれない。また、染色体外で複製・維持されるウイルス由来の複製起点が知られているので、この複製起点を非ウイルスベクターに組み込むことにより、分裂細胞でも安定に維持されるベクターの作製が可能ではないかと考えられる。現状では、実際に使用できるベクターは開発されていないが、遺伝子の発現が十分でないために苦しんでいる患者はたくさん居り、この分野での技術的な進歩は実際面でも非常に重要で、合成化学者から医者まで幅広い分野での研究協力が欠かせない。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 導入効率の改善：すべての細胞に100%の効率で
 - 位置特異的にゲノムに遺伝子を挿入する方法の開発
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 広義な意味での無毒なベクターの開発
 - 組織特異的遺伝子導入ベクターの開発

キーワード

ウイルスベクター、非ウイルスベクター、エンドサイトーシス、リポソーム、バクテリオファージ

(執筆者： 世良貴史)