

# 序

遺伝子治療はしばらく停滞していたが、今、再び世界的に脚光を浴びている。開発当初は、オーソドックスな造血幹細胞遺伝子治療に関する研究が進められ、2000年に、遺伝子治療単独での世界初の成功がX連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）の患児で報告された。漸く遺伝子治療法開発の意義がクリアに証明されると沸き返ったが、その造血幹細胞遺伝子治療を受けた患児が次々と白血病を発症し、急ブレーキがかかってしまった。原因究明で、レトロウイルスベクターによる遺伝子導入で生ずる挿入変異が白血病発生の契機となったことが明らかとなり、遺伝子治療自体の安全性が疑問視されるようになった。しかし、2008年頃から、AAVベクターを用いた遺伝子治療で、パーキンソン病、AADC欠損症、レーバー先天性黒内障、血友病、脊髄性筋萎縮症などに対して臨床的有効性が次々と示されるようになり、再び遺伝子治療に対する期待が膨らむようになった。造血幹細胞遺伝子治療もベクターの改良により、白血病の発生はみられなくなっている。さらにレンチウイルスベクターを使うことにより、副腎白質ジストロフィー（ALD）のような中枢神経症状をきたす疾患でも造血幹細胞遺伝子治療の有効性が示されるようになった。また、がんに対する遺伝子治療では、キメラ抗原受容体（CAR）-T細胞療法が大きな発展を遂げている。特に、CD19-CAR-T細胞療法がB細胞性腫瘍（白血病やリンパ腫）に対して驚異的な治療効果を発揮し、大手製薬企業やベンチャー企業が競ってこの分野に参入することになった。

欧米では、2012年にAAVベクター製剤のグリベラがリポタンパク質リパーゼ欠損症に対して承認され、2016年にはADA欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療が承認された（ストリムベリス）。2017年には、CD19-CAR-T細胞療法が再発難治性の白血病やリンパ腫に対して承認された（キムリア、イエスカルタ）。また同年、網膜疾患に対するラクスターナが承認された。さらに、2019年には、 $\beta$ -サラセミアに対するジントゲロ、脊髄性筋萎縮症に対するゾルゲンスマの承認など、遺伝子治療商業化の勢いが世界的に本格化してきている。最近のトピックスとなっているゲノム編集技術の遺伝子治療への応用も急速に進展しており、さまざまな戦略の臨床試験もすでにはじまっている。

以上のように、遺伝子治療の実用化研究が驚くべき勢いで発展、活発化してきており、本増刊号はその歴史的経緯から最新動向まで、要領よく把握できるような構成となっている。学生、若手の研究者や医師、企業の開発関係者など、遺伝子治療に関心のある多くの皆さんに有用な情報を提供できるものと確信している。

2019年12月

小澤敬也