

## Genetic Aspects of Haemophilia Therapy – Full Translation

### 遺伝子治療：血友病コミュニティにとって夢か現実か？

#### Gene therapy: reality or myth for the global bleeding disorders community?

K. Kelley, I. Verma and G. F. Pierce

New England Biolabs, Inc., Beverly, MA, USA; Salk Institute for Biological Studies, San Diego, CA, USA; and Selective Genetics Inc., San Diego, CA, USA

**要約：**最近、米国において幅広い遺伝子導入技術を網羅した5種類のヒト遺伝子治療の臨床試験が開始された。これまで *in vivo* および *ex vivo* の双方の試験が実施され、標的となり得るさまざまな臓器や組織が検討されてきた。この初期ヒト臨床試験の結果から、安全かつ有効な遺伝子治療が一般的に実施できるようになるまでには、未だ多くの検討事項が残されていることが示された一方で、現時点で残されている諸々の課題が克服不可能なものではないことを示す有力なエビデンスが得られていることも明らかとなった。一部の患者においては、重大な副作用もなく、わずかではあるが循環血中の凝固因子レベルの上昇が認められており、遺伝子治療が血友病患者の治療に有益であることが立証された。未だ不明な点は、遺伝子治療が実際の治療に用いられるこ

とが可能になった際に、全世界の血友病患者がこの恩恵に与えられるかどうかの問題である。遺伝子組換え型製剤そして高純度濃縮製剤での我々の経験からいえることであるが、全世界の血友病患者の大多数にとって、技術の進歩は必ずしもケアの改善を約束するものではなかった。実際、技術が進歩し現状の薬品製造過程に新しい工程が導入されることにより、治療の地域的格差がより拡大する可能性がある。現状において十分な治療を受けられずにいる人々が遺伝子治療をより容易に利用できるようにするために、ワクチン生産モデルの改良を検討すべきである。

**Key words：**血友病、ウイルスベクター、プラスミド、アデノ関連ウイルス、アデノウイルス、遺伝性疾患

#### 緒言

1998年の後半、米国マサチューセッツ州ケンブリッジの Transkaryotic Therapies, Inc. (TKT) が血友病A患者を対象とした *ex vivo* におけるトランスフェクション技術の第I相試験を開始し、これにより血友病に的を絞った最初のヒト遺伝子治療臨床

試験の幕が開けられることとなった<sup>(1)</sup>。これに引き続き、血友病Aを対象とした2つの臨床試験と血友病Bを対象とした2つの試験(ヒトを対象)が開始された<sup>(2)</sup>。現時点では、これらの研究のいずれにおいても遺伝子治療で血友病が治癒することを示す有力な証拠は得られていないが、期待できることを示唆する徴候そして証拠がこれらの研究や関連した研究で得られていることも事実である。実際、関連した研究では遺伝子治療が血友病の治癒への鍵を握っていることを支持する有力な結果が得られている<sup>(3-6)</sup>。

先述の5つの臨床試験(Table 1)では第VIII因子

Correspondence: Glenn F. Pierce PhD MD, PO Box 675486, Rancho Santa Fe, CA 92067, USA.  
Tel.: +1 858 354 4561; fax: 858 259 3107;  
email: gpierce@selectivegenetics.com

*Haemophilia* (2002), 8, 261-267  
©Blackwell Publishing Ltd.

**Table 1.** Haemophilia gene therapy clinical trials: February, 2002.

Sponsor	Started	Type of haemophilia	Treatment method	Status
Transkaryotic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA	December 1998	A	<i>Ex vivo</i> / plasmid vector*	Completed Phase I trial; may initiate Phase II trial in 2002-3
K High/M Kay Avigen, Inc., Alameda, CA, USA	June 1999	B	<i>In vivo</i> / adeno-associated viral vector / muscular injection	Completed Phase I trial; decision on next phase postponed until results of liver-directed trial are available
Chiron Corporation, Emeryville, CA, USA	June 1999	A	<i>In vivo</i> / retroviral vector / intravenous infusion	Trial terminated. No future plans reported
Avigen, Inc. Alameda, CA, USA	June 2001	B	<i>In vivo</i> / adeno-associated viral vector /hepatic artery infusion targeting liver	Conducting Phase I trial
GenStar Therapeutics, San Diego, CA, USA	June 2001	A	<i>In vivo</i> /adenoviral vector/ intravenous infusion targeting liver	Conducting Phase I trial

\* *Ex vivo* methods involve isolating cells from the patient, introducing DNA containing the factor VIII gene into the cells and re-implanting them into the patient. With the *in vivo* methods, DNA containing the factor gene is injected or infused into the patient and taken up by cells within the patient.

(FVIII) または第IX因子 (FIX) 遺伝子の伝搬にレトロウイルスベクターやアデノ関連ウイルス (AAV) ベクター, アデノウイルスベクター, 非ウイルス性プラスミドベクターなどの幅広いベクター技術が用いられている。さらに, さまざまな細胞や組織が治療標的として検討されている。5件のうち3件では, FVIIIおよびFIXの本来の合成器官である肝臓を標的としている。残りの2件では, 骨格筋細胞および皮膚線維芽細胞に形質導入している。

興味深いことに, 5件のうち4件の臨床研究では循環血中のFVIIIおよびFIXのレベルの上昇を示すいくつかの証拠が得られており, さまざまな細胞または組織でFVIIIまたはFIX遺伝子の導入や, 関連する転写および蛋白の翻訳の検出が可能であることが示唆されている。AAVを直接肝臓に送り込んだ残りの1件の研究で得られた有効性に関するデータは現時点では未だ発表されていない。最も克服困難な問題は, 形質導入した細胞が新たに合成された因子を十分に循環血中に分泌する能力をもつか否かという点である。また, 長期的安全性を考えた場合, 制御可能な(スイッチをオンにしたりオフにしたりできる)プロモーターなど, さらに改善を要する点は多いと考えられる<sup>(7)</sup>。

これらの研究でこれまでに得られている結果を

Table 2に要約した。ほとんどの研究において一部の患者で出血エピソードの減少が報告されているが, この種の非コントロール試験ではプラセボ効果が極めて出やすく, 治療の有効性が凝固因子の増加よりもむしろ心理的要因や前向き思考などにより影響されやすい。より科学的に測定可能な基準を用いた検討においてこれまでに報告されている最も高い凝固因子レベルは, TKT試験の1例で一過性に認められた4%である<sup>(1)</sup>。これまでの研究で検出されている凝固因子レベルの上昇はいずれも持続的なものではなく, どれだけ高い凝固因子レベルが達成可能であるか, またそれらのレベルが時間的にどの程度維持可能であるかという2つの疑問は未だ未解決である。これらの初期の臨床成績は, 血友病マウスおよび血友病イヌを用いたいくつかの研究で得られたデータにより強く支持されている<sup>(8-10)</sup>。いずれの動物においても, さまざまなベクターならびにさまざまな送達方法により, 生涯にわたって(マウスでは1年以上)または3年以上にわたって(イヌ) FVIIIそしてFIX欠乏症の治療効果が認められている。例えば, イヌの肝臓または骨格筋にAAV-FIXを送達した試験では, 数匹のイヌにおいて治療レベルの凝固因子値が数年間にわたり持続した<sup>(8, 9)</sup>。しかしながら, これらの動物実験では重大な毒性も発見され,

Table 2. Clinical results of haemophilia gene therapy: February, 2002.

Sponsor	Type of haemophilia	Safety results/regulatory actions	Efficacy results
Transkaryotic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA	A	No significant side effects; trial suspended for brief period by host institution for 'general review'	Several patients reported decreased bleeding/factor usage. Levels as high as 4% recorded. Increases lasted up to 1 year
Avigen, Inc., Alameda, CA, USA	B	No significant side effects; trial suspended briefly when unusual results were reported in unrelated animal experiments using similar (AAV) vector	Several patients reported decreased bleeding/factor usage. Increases up to 1% reported
Chiron Corporation, Emeryville, CA, USA	A	One patient tested positive for traces of vector in semen. Result reported to be false positive/ experimental error	Several patients reported decreased bleeding/factor usage. Sporadic, isolated increases detected at low levels
Avigen, Inc. Alameda, CA, USA	B	First patient tested positive for vector in semen. No other effects or symptoms noted. Trial suspended to re-evaluate significance of positive semen sample; allowed to resume with careful monitoring for vector in semen. Trial reinstated December 2001	No efficacy data released
GenStar Therapeutics, San Diego, CA, USA	A	First patient had elevated liver enzymes and transient clotting dysfunction. Suspended to review these effects, allowed to resume at lower dosage	First patient had reported increase in factor trial level to 3%. Levels of approximately 1% reported for several months

結果的に臨床試験への進行を遅らせることとなったが<sup>(11)</sup>、一方では非ウイルス性プラスミドなどの新しいベクターについても検討されるようになった<sup>(12, 13)</sup>。

これまでに米国で実施された臨床試験はいずれも米国食品医薬品局 (FDA) の規定に準じた第 I 相試験である (FDA は、この種の試験では、たとえ用いる用量が有意な治療効果をもたらさないことが明らかであったとしても、基本的には毒性と安全性を検討するようデザインされたものでなければならぬと規定した)。National Hemophilia Foundation (NHF) とその一部である Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) は、注意深くかつ十分な証拠に基づいて臨床研究に進むポリシーを支持している<sup>(14~17)</sup>。いずれの研究においても何らかの副作用や規制上の問題が生じているが、全体的に安全性に関しては優れた成績が得られている。先述したように、これらの初期の研究は有効性ではなく安全性を検討するようデザインされていたことを考慮すると、一部の患者でわずかあるいはいくらかの凝固因子レベルの上昇がみられたことは非常に明るい材料とい

えよう。

これらの臨床研究では確かに有望な成績が得られてはいるが、遺伝子治療全体としては、未だ明確な最初の“成功”を待っている状態である。遺伝子治療が近い将来必ず現実のものとなることは極めて多くのデータにより支持されてはいるが、これらがいかなる疾患そして障害を完全に治癒させ得るかについては未だ疑問である<sup>(18)</sup>。血友病は、次のような理由で遺伝子治療の原理を証明するのに最も適した疾病といえる — ① 低レベルの凝固因子の発現で治療効果が得られる (例えば、正常値の 5 ~ 10% の凝固因子レベルが達成されれば“治癒”と考慮される)、② 凝固因子は循環血中に放出されるだけでなく、嚢胞性線維症や筋ジストロフィーとは異なり細胞内での機能は必要とされない、③ 凝固因子が血友病を治癒させることは 30 年以上にわたる補充療法で証明されているが、他の疾患 (例えば、アルツハイマー病) では根底にある障害が明らかにされていない、④ 凝固因子はインスリンなどとは異なり、正確な代謝調節を必要としない、⑤ 血友病はシンプル

な単一遺伝子異常による疾患であり、現在のベクター系で容易に検討可能である。

血友病コミュニティにとってさらに重大な疑問は、近い将来遺伝子治療が実際に利用可能になったとしても、果たして全世界の血友病患者がこの恩恵に与れるのか、あるいは大多数の患者にとって未だ手の届かぬ“夢の治療”になってしまうのか、という点である。すなわち経済的、規制上、あるいは供給上の制約で多くの患者が遺伝子治療を利用できないことになるのではないかという疑問である。遺伝子治療は、これが現実に利用できるようになった時に科学的現実として認知されるであろうが、重要なことはこれが全世界の血友病患者に利用可能となって初めて“夢の治療”ではなくなるということである。

### 遺伝子組換え型凝固因子製剤からの教訓

科学的現実と社会的現実の大きなギャップは、遺伝子組換え型製剤および高純度血漿由来濃縮製剤の歴史を振り返れば一目瞭然である。今日においてこれらの製品はほとんどの先進国において標準的治療薬であるが、開発途上国のほとんどでは未だ手の届かぬ存在である。遺伝子組換え型製剤は1992年に導入され、待ったなしの状態にあった我々に安全性と有効性を約束し、見事にそれに応えた<sup>(19,20)</sup>。以降、遺伝子組換え型製剤はまたたく間に多くの先進国において標準的治療薬となり、今日では米国およびEUにおける凝固因子製剤市場の約60～80%、カナダに至ってはほぼ100%を占めるようになった。

当初、この治療薬は近い将来手頃な価格で大量に供給できるようになるであろうと見込まれていたが、現実的にはこれは未だ遠い先の夢のごとくである<sup>(21)</sup>。当初の高価格は、そのほとんどが新しい技術を必要としたこの治療薬の研究・開発コストそして新たな工程のための設備の導入コストに帰するものである。当初は、生産量の増加そして処理工程の改善により、経時的に製造コストが下がることが期待されていた。しかしながら、このコストはこれまでのところ全般的に上昇しており、しばらくはこの傾向が続きそうである。さらに、製造側が見積もって計

画した生産能力が需要を完全に下回り、この問題と規制上の問題が相まって供給不足が生じ、ほとんどの先進国を含めてこの治療薬の入手が脅かされ、何らかの妥協が迫られる結果となった<sup>(22)</sup>。現在の状況において、製造側に迫られている主なものは生産量の増大と最大限の安全性確保であり、コスト削減やアクセシビリティの改善については二の次となっている状態である<sup>(23)</sup>。

これには数多くの理由があるが、遺伝子治療の利点を考える上で特に2つの要因について注意深く検討する必要がある。第一に、遺伝子組換え型製剤のコストは市場の要因によって直接的に決定されるのではなく、保険会社や行政の償還額に、より影響される。むろん医療費償還制度は、これが導入可能な国において凝固因子製剤をはじめとする他の高額な治療薬および診療を提供する方法として非常に有効であるが、同時にこれは世界の大多数の国々にとって支持しがたい市場価格を間接的に設定する原因となっている。世界血友病連合(WFH)の報告によると、濃縮製剤が仮に1単位当たり0.30ドルという低価格で提供可能であったとしても、基本的治療を行うために患者1人当たりにかかる年間コストは最低でも9,000ドルであり、多くの国々で支払い可能な限度額をはるかに超えている<sup>(21)</sup>。

第二の重大な要因は、先進国においては安全性への配慮が開発途上国に比べてはるかに優先され、この安全性の重視が同時に凝固因子製剤の製造コストを上昇させ、一方で、純度は低いが価格も安い代替品の開発や生産を抑制してしまうことである。非常に安全性の高い製品が容易に入手可能な先進国でこのような方針が採られることは極めて当然のことである。しかし一方では、多くの研究者が、先進国がより安全性の高い製剤の開発に成功すればするほど、開発途上国ではいかなる安全性の製品であれ、ますます入手が困難になると考えている。例えば、遺伝子組換え型製剤の市場占有率が先進国で高まるにつれ、市場占有率が低下している中間純度製剤などの代替品を製造している製薬会社は分画施設などのそれまで使用していた施設の維持や新たな施設への投資に消極的になると考えられる。WFHは、開発途上国における濃縮製剤の供給を改善するためには、こ

これらの投資が必要不可欠であることを強調している。これらの分画施設が維持され製造された血漿由来製剤を活用することにより、これらの工程は促進され、開発途上国で需要がある限り凝固因子製剤の供給が可能となるであろう。

重要な点は、遺伝子組換え型製剤が導入されて以来この10年間で先進国においてはこの治療薬は大きな利益をもたらしたが、開発途上国における血友病治療には極めて限られたインパクトをもたらしたにすぎなかったことである。遺伝子組換え型製剤が一部の地域ですますます成功を収めるにつれ、低～中間純度濃縮製剤などの安価な代替薬へのアクセサビリティはますます低下し、長期的かつ世界規模的に考えれば、これらの成功は状況を悪化させる危険性がある。

## 地球規模での遺伝子治療の展望

遺伝子治療は、遺伝子組換え型製剤で我々が経験した先述の地球規模での失敗を是正するのであろうか、あるいはこれを繰り返すのであろうか？ これまでに得られているデータでは、遺伝子治療においても先進国 vs. 開発途上国の二極化が続くことが示唆されている。このような早期の段階では、この分野に取り組んでいるいずれの事業者も遺伝子治療の費用や、それらが市場に導入されるか否か、また導入されるとすればそれがいつ頃になるのか、については全く見込みが立っていない。しかしながら、現在臨床開発段階にある工程は、少なくとも初期の段階では高額になりそうである。第一に、現在研究されているウイルスベクター、すなわち修正アデノウイルスベクターおよびAAVベクターは、広く一般に利用できるような規模で増殖させることが困難である。第二に、これらは全く新しい技術であるため、遺伝子治療の臨床開発の道のりは長いことに加えて高コストであり、しかも当局による多くの規制がこれらの技術の市場導入に要する時間と費用を増大させている。第三に、血友病遺伝子治療の研究に現在取り組んでいる事業者はいずれも比較的小規模なバイオテクノロジー関連の会社であり、これに成功すれば、これらの事業者にとって遺伝子治療は数少ない

市販製品のなかの1つになるような会社である。したがって、いずれの事業者にも遺伝子治療の開発に費やした費用を回収するため、そして将来の研究開発にかかるコストを確保するために、これまでの投資に対して最大限のリターンを得なければならないというプレッシャーがかかっている。

高純度遺伝子組換え型製剤および血漿由来製剤の現在の市場は全世界で20億ドルを超えると推定されており、先に述べたように、この価格が世界の血友病患者の75%の血液製剤へのアクセサビリティを阻んでいる重大因子である。患者の立場からすれば、遺伝子治療により高純度濃縮製剤のコスト面での障害が克服できれば非常に有益であるが、現実的には血友病遺伝子治療の開発に取り組んでいる事業者はこの既存市場を1つのパイとみなし、より多くの利益を得たいと考えているであろう。遺伝子組換え型製剤のときと同様に、遺伝子治療においても先進国では安全性と有効性が注目され、それによりもたらされる経済的影響や価格についてはほとんど注目されていない。血液製剤への遺伝子組換え技術の導入は極めて画期的なことで、先進国における薬品市場の環境の中で大きなインパクトをもたらしたのは事実であるが、開発途上国においてはほとんど無視し得るインパクトをもたらしたにすぎなかった。現在十分な治療が受けられない、あるいは全く受けられない状態にある血友病患者が全世界で25万人ほどいるが、これらの患者にとって遺伝子治療は最も期待できるものであるかもしれない。しかしながら、これを達成するには、新しい技術だけではなく、開発やマーケティング、流通への新しいアプローチも検討する必要がある。後天性免疫不全症候群(AIDS)の流行から我々は重大な教訓を学ぶことができる。すなわち、開発途上国におけるエイズ薬物療法へのアクセサビリティの現状は、社会政策と企業方針とが共通の目標に向かわず結果的に失敗した1つの例である<sup>(24)</sup>。

## 解決策

全世界的に遺伝子治療を利用可能にするための方法を見いだすことは極めて困難である。近年の医薬

品の歴史を振り返ってみても、開発途上国において重要な治療薬へのアクセサビリティが十分に達成された例はほんの数例である。その1例はそのユニークさから特筆に値するが、Merck & Co. (米国) は回旋糸状虫症が流行していたアフリカのある地域にこの感染症の治療用に、駆虫薬のイベルメクチン (Mectizan) を大量に生産して寄付した。この試みと遺伝子治療とが特に関連するかというと、ほとんど関連しないようにも思えるが、いずれにせよこの試みは成功した。Merck社はこの薬を開発し、最も効果的な利用法を見いだしてはいたが、現地での感染者が誰一人として治療費を払えないという状況に直面した。そこでMerck社は、アフリカ諸国の政府や米国政府に対して低価格でのこの薬剤の買い取りを交渉したが不成功に終わり、結局、当時Merck社のCEOであったRoy Vagelosは、これらの製品をそっくり寄付するという大胆な選択を下したのである。

こうした経緯が遺伝子治療で再び繰り返されることは次のような理由からあり得ないであろう。

- (1) Merck社は世界でも最大規模かつ最も成功を収めている製薬会社の1つであり、同社にとってイベルメクチンは特にメジャーな製品ではなかったのに対し、遺伝子治療の開発を進めている会社はいずれも小規模なバイオテクノロジー会社であり、遺伝子治療の開発で得られる収益に大きく依存している。
- (2) イベルメクチンの場合、研究および開発の完了後、実際の生産に要したコストは最小限で済んだ。
- (3) Merck社が寄付した薬剤は容易に貯蔵、流通、投与が可能で、長期的に効果が持続するものであったのに対して、遺伝子治療の有効期間は現時点では不明である。

このように、遺伝子治療の流通と投与法はイベルメクチンほど直接的ではないと考えられる。実際に、現在検討されているプロトコルの1つ (TKT社により開発されている最初の血友病遺伝子治療プロトコル) では、各患者から皮膚線維芽細胞を分離し、それらの細胞に遺伝子を導入した上で一定期間実験室でその細胞を培養し、さらに詳しく調べてからその細胞を外科的に患者に再移植するという、時

間がかかって高度に専門的な手技が必要とされる<sup>(1)</sup>。このように複雑な工程を必要とする遺伝子治療が安価に提供されることはまずあり得ないであろう。

遺伝子治療が全世界的に利用可能となるか否かは、安価で安定的そしてシンプルな製造工程、容易な流通手段、容易な治療手技、効果の持続性などを確立できるか否かにかかっている。言い換えれば、ワクチンと同じようなアプローチが必要とされる。過去の経験を振り返れば、世界保健機関 (WHO) が先頭に立ち、業界や各国の公的機関、民間団体が一致協力して世界中に多数のワクチンを普及させることに成功し、地球規模で効果的に天然痘を撲滅し、ポリオの脅威が全世界から一掃される日も近い。このようなミッションを成功させるためには、先に述べたような低コスト、長期的効果、そして容易な治療手技の実現が重要な鍵を握っている。また、血友病などの疾患そして遺伝子治療などの治療法に対して政治的バックアップはこれまでのところほとんどみられていないが、これも重要な要素である。

10～20年に1回投与すればよい製品に比べると、年に2～3回繰り返し投与しなければならない遺伝子治療を、地球規模で利用可能にするのは非常に困難である。持続的反応を得る上での重要因子が何であるかは未だ明らかになっていないが<sup>(4, 5, 7, 10, 18)</sup>、次の2つの仮説が挙げられている — ① ゲノムに組み込まれるベクター (例えばレンチウイルス、そして可能性としてはあるがAAV) は、エピソームの状態に留まり細胞の染色体に組み込まれないベクター (例えば、アデノウイルスやほとんどの非ウイルスベクター) に比べて著明に長く持続する可能性が高い、② 線維芽細胞 (好ましくは幹細胞) のような生存期間の長い細胞に組み込まれたベクターは、より成熟していて生存期間が短い細胞に組み込まれたベクターよりもかなり長く持続する。

肝細胞でさえ数日ごとに1%の割合で補充されているため、全肝細胞が少なくとも年に1回は入れ替わっていると考えられる。ベクターは細胞分裂の際に失われる可能性があるため、遺伝子が希釈され、循環血中の凝固因子蛋白が次第に減少することが考えられる。ベクターが全身のすべての組織に存在する幹細胞に安定した状態で組み込まれていれば、幹

細胞のすべての子孫には新しい遺伝子が組み込まれ、分化した細胞がもはや複製されず死に絶えた場合でもなお組織中で増殖し、蛋白を合成することができる。したがって、幹細胞を標的としてベクターを安定した状態で組み込むための研究は、全世界のより多くの血友病患者に遺伝子治療を提供する上で大きな利益をもたらすであろう。

もう1つの重要な問題はベクターの入手源である。市販のものを利用しなければならない場合は、コスト面での圧力が強くなる。しかしながら、持続的“治療”をもたらすワクチンモデルに従うとすると、公的衛生機関や大学が既にFDAにより承認され得るワクチン製品を開発している。非営利組織が血友病治療のためのベクターを製造すれば、同様の製品を営利企業が製造した場合に比べて極めて低価格でこれらを提供することが可能になるであろう。

## 今後の展望

地球規模で遺伝子治療を利用可能とするためには、幾つかの条件を満たさなければならない。第一に、全世界の地域共同体が、それぞれの地域において遺伝子治療が利用可能となるよう要求する方針を固め、「現在十分な治療を受けられない状態にある世界の血友病患者の75%の人達も他の患者と同様に遺伝子治療が利用できるようになるまでは遺伝子治療は成功したとはいえない」というメッセージを世界に明確に伝えなければならない。第二に、研究者と民間の調査会社とがより密に連携し、現在遺伝子治療を開発している企業に対し、世界規模でのアクセスという概念を彼らの開発プランおよびマーケティングプランに織り込んでもらえるよう説得するべきである。第三に、開発途上国での遺伝子治療の普及を妨げている経済的問題や供給上の問題に特に焦点を当てたこれまでにない研究・活動への資金供給またはこれらを育成するための方法を見いだす必要がある。米国をはじめとする先進国で商業的に開発されたプロセスが今後も開発途上国の人々にとって手の届かないものとして留まるのであれば、開発途上国にとってより実現可能な代替法を確立する必要があるであろう。代替法とは、すなわち遺伝子治療の開発にお

いてワクチンモデルの適用を今以上に検討することである。

これまでに述べてきたように、遺伝子治療を開発し、かつそれを世界中の血友病患者が利用できるようにするためには非常に多くの障害があり、これは極めて困難な課題である。しかしながら、遺伝子治療は、個々の出血エピソードに対する一時的治療とは異なり、より大きな可能性を秘めており、また、遺伝子治療は全世界の血友病患者を治療する上で中～長期的に最良の手段であることを理解することは重要であり、何とか努力してやりとげるモチベーションを高めるものである。遺伝子治療がいかに開発され、いかにマーケティングされるかに影響を与え得る機会は今しかない。方向を変えさせることができる人々がいるとすれば、それらは実験室や会議室、行政府でこうした問題に取り組む立場にある研究者、臨床家、患者そしてその支援者である。遺伝子治療の世界規模での普及が達成されるか否かは、これらの人々の肩にかかっている。

## References

- 1 Roth DA, Tawa NE Jr, O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1735–42.
- 2 Kay MA, Manno CS, Ragni MV *et al.* Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 2000; **24**: 257–61.
- 3 Miller DG, Stamatoyannopoulos G. Gene therapy for hemophilia. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1782–4.
- 4 Chuah MK, Collen D, VandenDriessche T. Gene therapy for hemophilia. *J Gene Med* 2001; **3**: 3–20.
- 5 High KA. Gene therapy: a 2001 perspective. *Haemophilia* 2001; **7** (Suppl. 1): 23–7.
- 6 Gura T. Hemophilia. After a setback, gene therapy progresses ... gingerly. *Science* 2001; **291**: 1692–7.
- 7 Thompson AR. Gene therapies for the hemophilias. *Mol Ther* 2000; **2**: 5–8.
- 8 Snyder RO, Miao C, Meuse L *et al.* Correction of hemophilia B in canine and murine models using recombinant adeno-associated viral vectors. *Nat Med* 1999; **5**: 64–70.
- 9 Herzog RW, Yang EY, Couto LB *et al.* Long-term correction of canine hemophilia B by gene transfer of blood coagulation factor IX mediated by adeno-associated viral vector. *Nat Med* 1999; **5**: 56–63.

- 10 Balague C, Zhou J, Dai Y *et al.* Sustained high-level expression of full-length human factor VIII and restoration of clotting activity in hemophilic mice using a minimal adenovirus vector. *Blood* 2000; **95**: 820–8.
- 11 Gallo-Penn AM, Shirley PS, Andrews JL *et al.* Systemic delivery of an adenoviral vector encoding canine factor VIII results in short-term phenotypic correction, inhibitor development, and biphasic liver toxicity in hemophilia A dogs. *Blood* 2001; **97**: 107–13.
- 12 Miao CH, Thompson AR, Loeb K, Ye X. Long-term and therapeutic-level hepatic gene expression of human factor IX after naked plasmid transfer *in vivo*. *Mol Ther* 2001; **3**: 947–57.
- 13 Ferber D. Gene therapy. Safer and virus-free? *Science* 2001; **294**: 1638–42.
- 14 MASAC. MASAC Recommendations for Conducting Gene Therapy Clinical Trials in Persons with Bleeding Disorders, 2001. URL: <http://www.hemophilia.org/programs/masac/masac/masac120.htm>.
- 15 Kelley KC. Hemophilia treatment. An introduction to gene therapy. *Haemophilia* 2000; **6** (Suppl. 1): 110–4.
- 16 Faust SP. Desire and need: understanding hemophiliacs' participation in gene therapy trials. *Mol Ther* 2001; **4**: 2–3.
- 17 Lusher JM. Gene therapy for hemophilia A and B. Patient selection and follow-up, requirements for a cure. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 572–5.
- 18 Pfeifer A, Verma IM. Gene therapy: promises and problems. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; **2**: 177–211.
- 19 Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1773–9 [Erratum *N Engl J Med* 2001; **345**: 384].
- 20 Ragni MV. New-generation recombinant factor concentrates: bridge to gene therapy. *Haemophilia* 2001; **7** (Suppl. 1): 28–35.
- 21 O'Mahoney B. *Plasma-derived and Biotech Products: What is the Future of Haemophilia Therapy?* World Federation of Hemophilia, 1999.
- 22 MASAC. MASAC Guidelines for the Management of Factor VIII Therapy. Prophylaxis, and Immune Tolerance Induction During the Current Shortage of Recombinant Factor VIII, 2001. URL: <http://www.hemophilia.org/programs/masac/masac/masac114.htm>
- 23 *Proceedings of the Second WFH Global Forum on the Safety and Supply of Hemophilia Treatment Products, Montreal, February 2002.*
- 24 Verma IM. Pharma + profits = continued AIDS epidemic. *Mol Ther* 2001; **3**: 419.