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當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決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患者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待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,

1995)、Arno Karlen の *Plague's Progress* (Orion, 1995) と Christopher Wills の *Plagues* (Diane, 1996) がある。そして Mark Walters の *Six Modern Plagues* がこのほど出版された。

本書では、最近頻繁になった感染症流行の原因である人間の生態と行動の根本的变化について掘り下げ、清新な感じを受ける。また本書には、「微生物を征服する」、「包囲されている」、「反撃する」といった闘争的な常套句は見られない。著者は、個々の事例から一つの根本的な教訓を引き出している。つまり人類が生活様式、環境破壊、長距離にわたる人的交流や食糧の生産方法を変え続けていく限り、速いペースで遺伝を続ける微生物界に繁栄の機会を与えている、という教訓だ。微生物の生き残りへの欲求は、人類と同じくらい強く、生き残り術に関しては人類よりも微生物の方がかなり経験を積んでいる。

著者は、過去30年間に人類を襲った数十種類の感染症の中から、最近流行した6つの感染症を選んだ。最近の疫病はかなり速いスピードで出現したわけで、それは周知の通りだ。このような感染症の大流行は、現代人が自然界やそこに住みつく微生物をどれほど混乱させ、現代人と自然界や微生物との間にいかに相互作用があったかを物語っている。著者は環境保全医学研究の第一人者 Peter Daszak の言葉を引用している。「新たに発生した感染症の背後には、人類が引き起こした環境の変化がほぼ必ず存在している。それが感染症を引き起こし、あるいは深刻化させたのだ」

本書で取り上げた感染症には、最近米国内で発生した4種類の感染症が含まれている。ライム病、ハンタウイルス肺症候群、西ナイル熱、そして最も最近になって発生した狂牛病(牛海綿状脳症、BSE)だ。このほかにも、抗生物質耐性があるサルモネラ DT104 と HIV/AIDS が取り上げられている。この6種類すべては、「人類が自らのすみかである自然界を不注意によって破壊したことで思いがけない結果が生じた、という寓話になっている」と著者は言う。サルモネラ DT104 やその他数多くの抗生物質耐性菌は、家畜の詰め込み飼育を強化するため抗生物質を無分別に使用したために発生した。しかし米国政府は、既得権や市場経済重視の姿勢から、この畜産農家の慣行を規制することに及び腰だった。

狂牛病は、1986年に英国でウシの奇怪な感

染症として出現した。虐殺されたヒツジやウシを原料として加工された肉骨粉が、餌のタンパク分を補うためにウシに与えられていたことから、この感染症の原因がウシの共食いであったことが後になって判明した。ウシの脳内では、異常なタンパク質分子(プリオン)が、その特異な折りたたみ構造を他の正常なプリオンに及ぼすことで神経損傷を引き起こす。またプリオンは牛肉を食べた人間にも影響を与え、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を起こす。この人間の病気の症例数は、現在のところ約130例で、BSEに感染して処分されるウシの数(数百万頭)より数桁少ない。

本書は、環境科学、臨床医学、三面記事と社会時評の間のバランスがうまくとれた記述になっている。そのスタイルは明らかにアメリカ的で、各章が「タイム」誌のような構成で、それぞれの感染症の典型例を個人の事例として説明している。例えば、苦境にある英国の酪農家、慢性消耗病にかかったシカの肉を食べて狂牛病の近縁種を発症した米国のシカ専門の猟師、HIVに感染したアマンディーンという名のチンパンジー、サルモネラ DT104 感染で死の淵にあるバーモント州の畜産農家、フリズビー場近くの低木に潜んでいたダニによってライム病を発症したニュージャージー州の大学生などが紹介されている。

本書では、具体的な規範のような提言は示されていない。むしろ著者は、微生物の日和見感染を増進させるような根本的な生態過程の解明が進めば、「人間の健康を左右することが多い生態系の一体性を回復させることによって」問題の原因解消に取り組むことができるのではないか、と論じている。

本書と対照的なのが、Elinor Levy, Mark

Fischetti 共著の *The New Killer Diseases* (Crown, 2003) だ。表紙から判断すると、この本は明らかに「人間対病原体」の観点で書かれている。また裏表紙には次のように記されている。「家庭、職場や公共の場など、私たちの身の回りでは、細菌やウイルスがものすごい速さで進化を続けている。そして私たちの身を守る最も強力な手段ですら、その勢いに圧倒されてしまう危険にさらされている。最近発生している疾患による脅威は、これまで人類が直面してきた数々の脅威と同じ程度に手ごわい」。大きな課題は、「微生物の軍隊を撃退すること」のようだ。

The New Killer Diseases には、こうした言い方が随所に出てくる。例えば、「病原体との戦いで私たちが直面する邪悪な脅威には、海外から潜入してきた致死率の高い細菌が含まれる」といった具合だ。『殺し屋』ウイルスは、どこにでも潜んでいる点で細菌と同じだが、狡猾さでは細菌の上手をいく」という記述もあるが、これは微生物の意図を誤解している。微生物は、それ自身の生き残りと生殖能力を高めることだけに関心があり、人類に害を与えようとしているわけではない。

この本では、最近の感染症の流行が明瞭に示され、三面記事や臨床現場での不気味な話がたくさん載っている。だが、感染症が今日の世界ですます急速に発生し、蔓延している理由は説明していない。その点については、この Walters の新刊書を読んでもらいたい。■

評者の **Tony McMichael** は、オーストラリア国立大学、国立疫学・集団衛生学センター (the National Centre for Epidemiology and Population Health, The Australian National University, Canberra, ACT 0200, Australia) に所属している。

essay concepts

種の絶滅の今昔物語

化石記録と現代のデータをつかえば、生物学的な絶滅とその結果について、より深い理解がえられるだろう。

原文: *Extinction: past and present* Nature Vol.427(589)/12 February 2004; www.naturejpn.com/digest

David Jablonski

絶滅は自然の摂理である。かつて生きていた種の99%以上が絶滅の憂き目に

見た。「余分な」種が消えても誰も意に介さないだろう。だが、もっと大規模な消失、たとえば、個体群全体や共通の祖先から進化した生