

- (gene therapy) -

()¹⁾

30 Click DNA 3 가 40 , 10 . Watson
3,000 가 , 가

(genetherapy)

(stable expression)

1989 5

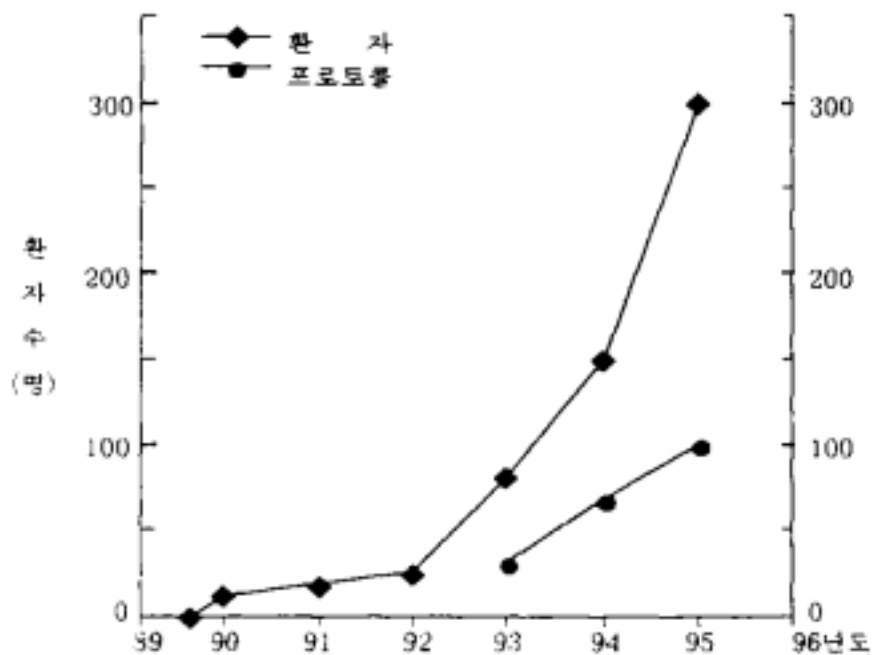
(S. Rosenberg tumor infiltrating lymphocytes)
(marker gene)

M. Blaese(F. Anderson) 1990 9
(adenosine deaminase, ADA) 가 ((servere
combined immuno-deficiency, SCID)) (lymphocytes) ADA

NEO 가 1989 5 22 tumor infiltrating lymphocytes(TIL)
(marking) (genetransfer) 1990 9 4

, 1995 3 100 가
300 가 (1).

2 10 가가 48 가 가
(single gene defect:)



< 1> ()

암	42(63%)
유전병	18(26%)
AIDS	5(8%)
기타**	2(3%)

* 1994년 10월 현재
** 관촬염 등

(1) .

가 가 가 가

AIDS

2가

(marking)

1995 (marking) 20% (2) . 80%

가

1994 10

70% , 11 8 , 3

(liposome) 9 7 , 2

(adeno-associated virus) 1 . DNA

4 . (3) . () ,

DNA 가 가 30 50%

2 ()

RAC에서 허가한 프로토콜*

표시연구	25 (20%)
치료	100 (80%)

* 1995년 12월 현재

3 ()

RAC에서 허가한 프로토콜*

레트로바이러스	67 (73%)
라이포솜	9 (10%)
아데노바이러스	11 (12%)
아데노쿠속바이러스	1 (1%)
기타	4 (4%)

* 1994년 10월 현재

expression) 가 (stable

(delivery system)

ex vivo in vivo 가 .(2). Ex vivo

, In vivo (vector)

ex vivo

가 가 , in vivo

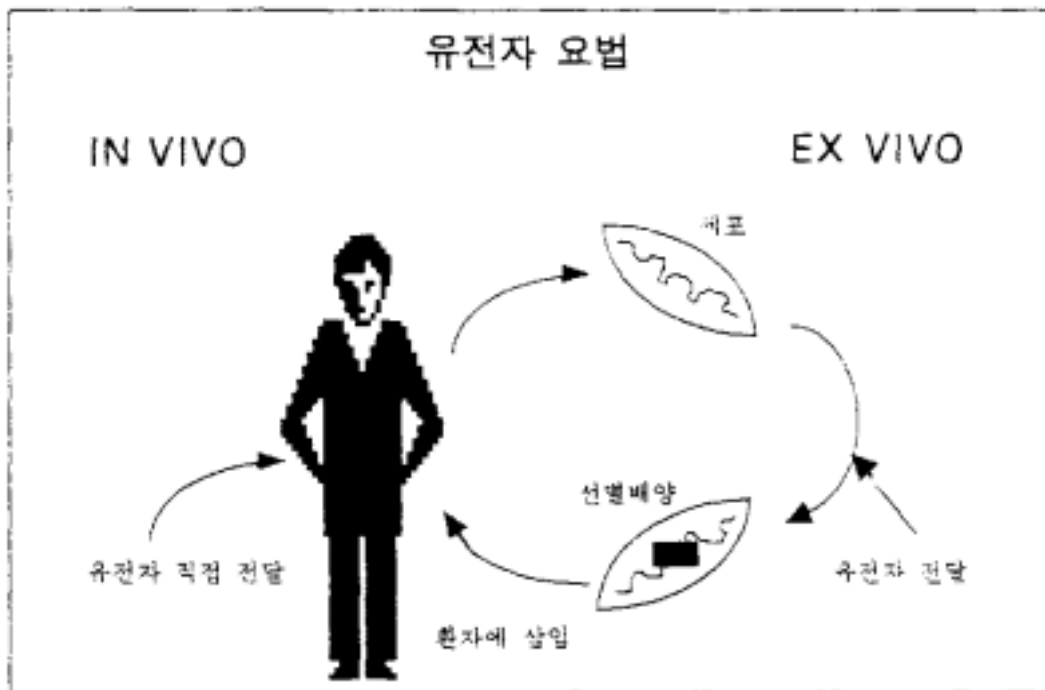
가 가 , 가

가

3 4가 (biological vectors) (physiochemical methods)

calcium phosphate, DEAE-dextran, cationic lipids DNA transfection , cationic lipids

2



DNA injection , electroporation, gold coated DNA particle
 (ballistic guns), microinjection, liposomes (receptor-mediated gene transfer)
 ballistic guns, liposomes
 가
 factor

5mg/ml

DNA

가 (viral vector)
 (106 to 1013 virus particles)
 가 (retroviral vector),
 (adenoviral vector), (adeno-associated viral vector) 3가
 가 (4).

4

특성	레트로 바이러스	아데노 바이러스	헤르페스 심플렉스 바이러스	아데노 부속 바이러스
아래주바이러스	RNA virus	Double-stranded DNA virus	Double-stranded DNA virus	Single-stranded DNA virus
게놈의 크기	9.2 kb	36 kb	152 kb	47 kb
삽입가능 크기	8 kb	3.3 kb	30 kb	4.5 kb
위치	Nuclear	Nuclear	Nuclear	Nuclear
숙주 범위	Dividing only	Dividing, Nondividing	Dividing, Nondividing	Dividing, Nondividing
방법	Ex vivo or direct injection?	Ex vivo or direct injection, aerosolization	Ex vivo, direct injection	Ex vivo or direct injection?
발현기간	Long	Transient	Transient	Long
발현정도	Moderate	High	Moderate	Moderate
안전성 문제	Insertional mutagenesis	Inflammation	Neurovirulence	Insertional mutagenesis?
시험 횟수	100 patients	30 patients	No	Yes

가

7kb vivo 가 , ex

(insertional mutagenesis)

가

2 5 (1011 1012/ml), 가 DNA가

(AAV)

가

(1013ML). 가 4 4.5kb

(vector delivery system)

(Systemic delivery)

factor

(tissue- or organ-specific delivery)

(localized delivery)

(gene marking), (suicidal gene insertion),
(vaccination gene insertion), (gene replacement), (tumor
vaccine) (inherited genetic disorder)
(自死, apoptosis)

가

'가

(, ,)

가

DNA

가

가
(cystic fibrosis), (hemophilia), 가 (familial hypercholesterolemia)
가 , (cancer), (AIDS), (Parkinson's disease),
(Alzheimer's disease), (infectious disease) (germline gene therapy)
5). (somatic
cell gene therapy) 가 가

1990 SCID

(cystic fibrosis) 가

cystic fibrosis transmembrane regulator(CFTR)가

1

1996 1 7,746

(On line Mendelian Inheritance in Man, Mckusick),

(gene replacement)

(oncogene)

(tumor suppressor

gene)

(mutation)

바이러스 벡터의 종류	대상질환	치료유전자	표적질환
헤르페스 바이러스	암	GM-CSF IL-2 IL-2+IFN γ IL-2+TGF- β antisense IL-4 IL-12 TNF INF- γ T-cell receptor MDR-cDNA HSV thymidine kinase (TK) c-fos, c-jun antisense p53+K-ras antisense	Advanced cancer, melanoma, prostate Advanced cancer, brain tumor, melanoma, neuroblastoma, renal carcinoma Prostate cancer Brain tumor Melanoma, advanced cancer Advanced cancer Advanced cancer Melanoma, neuroblastoma Ovary cancer Advanced cancer, breast cancer, lymphoma, ovary Brain tumor, Head and Neck, melanoma, mesothelioma, multiple myeloma, ovary Breast Lung
	감염성 질환	anti-HIV-1 ribozyme CD4-zeta chimeric receptor HIV-1 III B envelope protein Hygromycin phosphotransferase + HSV TK Neomycin phosphotransferase + HSV TK Single chain antibody of anti-HIV-1 gp160 Transdominant Rev/antisense TAR p47 phax cDNA Fanconi anemia complementation group C cDNA	HIV " " " " " " Chronic granulomatous disease Fanconi anemia
	유전 또는 대사성 질환	Glucocerebrosidase Iduronate-2-sulfatase Purine nucleoside phosphorylase cDNA Adenosine deaminase IL-1 receptor antagonist protein cDNA	Gaucher disease Hunter syndrome Purine nucleoside phosphorylase deficiency Severe Combined Immune Deficiency Rheumatoid Arthritis
아데노 바이러스	암	HSV-TK p53	Brain tumor, mesothelioma Colorectal hepatocellular liver metastasis, Head and Neck squamous cell carcinoma, Lung non-small cell
	유전질환	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)	Cytic Fibrosis
AAV plasmid	암	IL-2	Ovary, prostate
AAV	유전질환	CFTR	Cystic fibrosis

10%

가

1995 Recombinant DNA advisory committee(RAC)
 (protocol) 125 , 48
 가 RAC 25
 (marker study) , 100 가 63 protocol
 (, 가) , 1,000
 가

1 , 1 , 가 1 가 , (1997, 2)

가 가 . 1991 12
 , 1995 8 .
 , ,
 , 1 2 가 SCID ADA
 .
 3 4
 ,
 cGMP .
 가 가 Hunter
 , IDS , , , 가 Hunter
 ,
 3 ,
 .
 ,
 peer review 가 .
 ,
 가 (WTO 가 가
 가) .
 『 『 『
 『 『 『
 『 『 『
 『 『 『
 가 가
 가
 가
 가

6

()

질 병	예상환자 수(명)	예상 매출액
• 유전병	2,000,000	\$ 400 million
• 관절병	41,800,000	\$ 3 billion
• 신경계통 질병	2,519,900	\$ 500 million

2,000 3,000

가

가

가

가

5

1/5

10

1996 6 1,500

가

가

200

가

1) (Tel :02-250-3132)