



NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2013
June
特別号

アルツハイマー病の遺伝子治療：動物モデルで成功

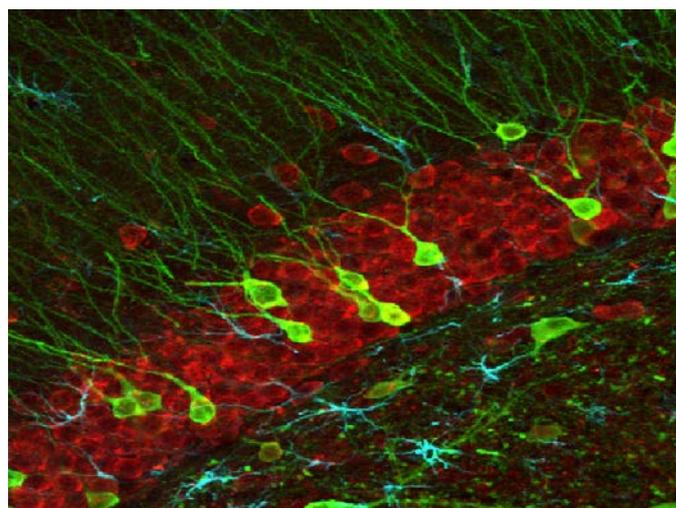
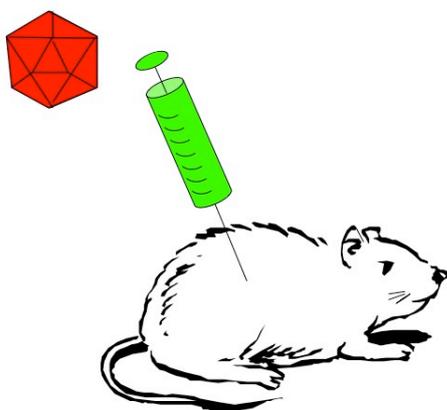
自治医科大学 内科学講座（神経内科学部門）の村松慎一特命教授に伺いました。

Q1. 今回の遺伝子治療はどのように働くのですか？

アルツハイマー病は、85歳以上の4人に1人が罹患する神経変性疾患です。脳内にアミロイドβペプチド(Aβ)が蓄積しシナプス機能の阻害や神経細胞変性に至ると考えられています。このAβを分解するネプリライシン(neprilysin)という酵素の量は、加齢やアルツハイマー病の進行とともに減少するので、脳内のネプリライシン活性を増強すれば症状を緩和できると推察されます。そこで、ウイルスベクターを使用してネプリライシンの遺伝子を神経細胞で発現させることにより、Aβを減らす方法を考えました。

Q2. 血管内投与型ベクターとは何ですか？

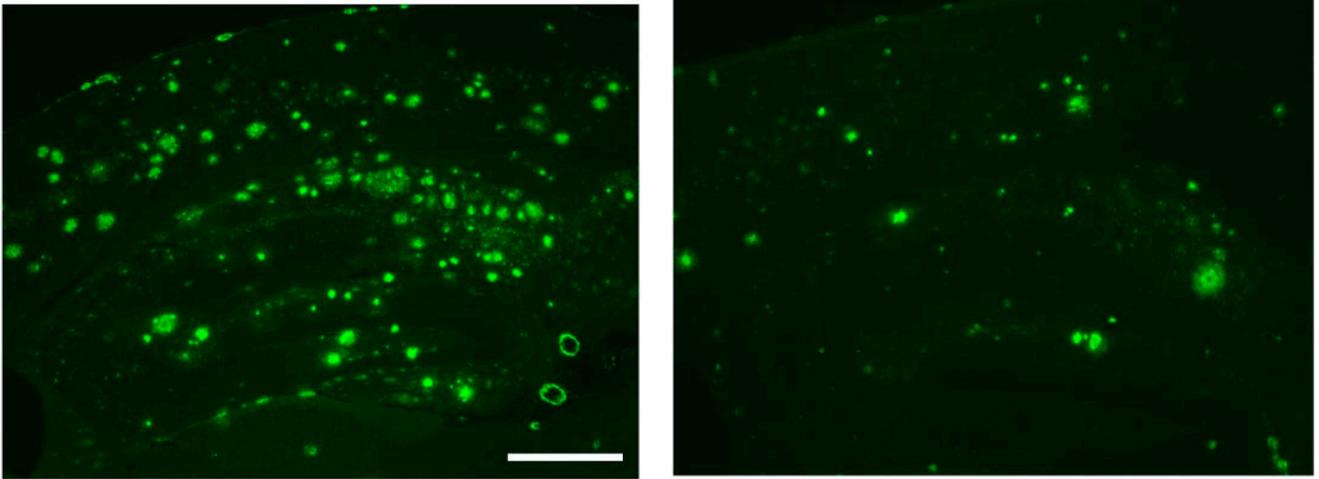
効率よく神経細胞に遺伝子を導入する方法としてアデノ随伴ウイルス(AAV)由来のベクターが有力です。自治医大では、これまでにパーキンソン病に対してドパミン合成系酵素の遺伝子を搭載したAAVベクターを定位脳手術により脳内に直接注入する遺伝子治療を実施してきました。しかし、直接注入する方法では、脳の広範な領域の神経細胞にベクターを送達することは困難です。そこで、末梢血管から血液脳関門を越えて脳内に入り神経細胞だけに遺伝子発現をもたらすAAVベクターを開発しました。



図の説明：マウスの血管内に蛍光緑色蛋白(GFP)の遺伝子を搭載したAAVベクターを投与した。4週間後の海馬の組織像。多数の神経細胞でGFPが発現している。

Q3. どのような実験を行ったのですか？

ネプリライシン遺伝子を搭載した血管内投与型 AAV ベクターをアルツハイマー病モデルマウスに投与して遺伝子治療の効果を検討しました。5 か月後に、空間学習・記憶能力を評価するモーリス水迷路試験を行ったところ、野生型マウスのレベルまで認知機能が回復していました。海馬や大脳皮質のネプリライシン活性は対照群に比較し 1.5 倍に上昇し、アミロイドの蓄積レベルも 35%減少しました。また、神経毒性が強いとされる A β オリゴマーの量も 20%近く減少していることが明らかとなりました。



図の説明：マウス海馬の A β に対する免疫染色。活性型ネプリライシン遺伝子を搭載した AAV ベクターを投与したマウス（右図）では、対照（左図）に比べて A β の量が減少した（Scientific Reports 3:1472, 2013 より転載）

Q4. 臨床応用は可能ですか？

これまで、中枢神経疾患の遺伝子治療では定位脳手術による局所への注入が行われてきました。今回、開発に成功した AAV ベクターは、簡便な末梢血管への投与により広範な脳領域の神経細胞に治療遺伝子を送達できる革新的な技術です。マウスだけでなく、より大型のカニクイサルでも脊髄腔内投与によって脳と脊髄の神経細胞に遺伝子導入可能なことを確認しており、ヒトでも実現可能と考えます。今後 5 年程度を目標に臨床応用を目指しています。