

2016
Aug
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

脊髄小脳失調症 6 型の遺伝子治療：マウスモデルで成功

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) は、小脳の神経細胞が脱落し運動機能に失調をきたす難病です。この度、東洋医学・神経内科学部門の村松慎一特命教授は、米国シカゴ大学神経内科学講座の宮崎雄医師、Christopher M. Gomez 教授らと共同でこの疾患に対する新規の遺伝子治療法を開発しました。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使用して microRNA を神経細胞に導入することにより、SCA6 のモデルマウスにおいて治療効果が得られることを明らかにしました。研究成果は、Science Translational Medicine 誌オンライン版に 2016 年 7 月 14 日、掲載されました。

Q1. 脊髄小脳失調症 6 型はどんな病気ですか？

小脳の神経細胞が徐々に脱落し運動失調を呈する脊髄小脳変性症は、国の指定難病になっています。多系統萎縮症 (MSA-C) と脊髄小脳失調症 (SCA) に分類されますが、SCA は現在までに約 40 の疾患遺伝子と病原性変異が同定されています。いずれも根本的な治療法はありません。脊髄小脳変性症 6 型 (SCA6) は、日本では優性遺伝 SCA の 20~30% を占め SCA3 に次いで多い SCA です。中年以降に発症し、歩行時にふらつく、呂律が回らないなどの症状が増悪します。電位依存性 Ca チャネル $\alpha 1A$ サブユニットの遺伝子 *CACNA1A* 上にある CAG リピート配列が異常に伸長しています。

Q2. 今回の治療法はどのようなメカニズムですか？

2013 年に、シカゴ大学のグループは、*CACNA1A* 遺伝子は $\alpha 1A$ だけでなく、 $\alpha 1ACT$ という転写因子の蛋白質もコードしており、異常に伸長した CAG リピート配列を含む $\alpha 1ACT$ が神経細胞に障害を起こす原因であることを報告しました。今回、この $\alpha 1ACT$ を標的とした新規の遺伝子治療法を開発しました。 $\alpha 1A$ と $\alpha 1ACT$ が *CACNA1A* 遺伝子のメッセンジャー RNA から翻訳される際に、 $\alpha 1ACT$ だけの翻訳を選択的に抑制する miR-3191-5p という microRNA (miRNA) を見出しました。

Q3. どのような実験を行ったのですか？

神経細胞に効率よく遺伝子を運ぶことのできるアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使用しました。まず、伸長した CAG リピート配列を含む $\alpha 1ACT$ 遺伝子を搭載した AAV ベクターをマウスの脳室に注入すると、小脳の Purkinje 細胞の 75% 以上に導入され、運動失調を示す SCA6 モデルマウスが作製できました。次に、このマウスに miR-3191-5p を発現する AAV ベクターを同時に投与すると、小脳の Purkinje 細胞の脱落は減少し運動機能が改善しました。miR-3191-5p は、Argonaute 4 という分子と結合し、翻訳開始因子の eIF4AII と eIF4GII により *CACNA1A* から $\alpha 1ACT$ が翻訳されるのを妨げることも明らかになりました。Ca チャネル $\alpha 1A$ サブユニットの発現は抑制されませんでした。

Q4. 今回の研究の意義と今後の展望を教えてください。

難病の脊髄小脳失調症に対して miRNA により病因蛋白質の産生を選択的に抑制するという新しい遺伝子治療の方法を開発しました。近年、癌、代謝性疾患、炎症性疾患においてさまざまな miRNA の治療可能性が示されてい

ます。私たちは、これまでも、アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート配列の伸長により、運動神経細胞が脱落する球脊髄性筋萎縮症に対しても、AAVベクターを使用してmiRNAを送達する治療が有効なことをモデルマウスの実験で確認しています (Miyazaki Y., et al. Nat Med, 2012)。

私たちの開発した改良型 AAV ベクターは脊髄腔内に投与することにより、サルやブタでも脳と脊髄の広範な領域の神経細胞に遺伝子導入が可能です。現在、このベクターを使用して筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対して RNA 編集酵素の ADAR2 を運動神経細胞に導入する遺伝子治療の臨床開発を進めています。今後、SCA6 に対しても早期に臨床応用を目指します。

