

アルツハイマー病の新しい遺伝子治療実験に成功

血管からの投与で症状が回復

2013年3月18日プレスリリース

人格が破壊されていく深刻な認知症“アルツハイマー病”は、老化に伴い誰もがかり得る病気だ。発症の引き金は、脳内にアミロイドβペプチド(Aβ)というタンパク質断片が蓄積し、凝集・沈着してアミロイド斑(老人斑)ができることだ、と考えられている。Aβの蓄積は、ほとんどの人で40歳前後から始まり、老化とともに進み、アルツハイマー病患者ではさらに加速

する。

2001年、理研脳科学総合研究センター(BSI)神経蛋白制御研究チームの西道隆臣チームリーダー(TL)と長崎大学の岩田修永教授(元 BSI同チーム副TL)たちは、ネプリライシンがAβを分解する主要な酵素であることを突き止めた。

現在、脳疾患における遺伝子治療では、頭蓋骨に小さな穴を

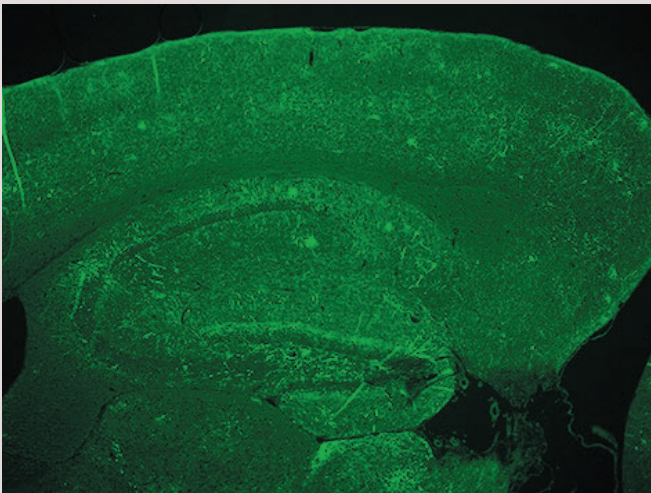


図1 導入したネプリライシンの発現

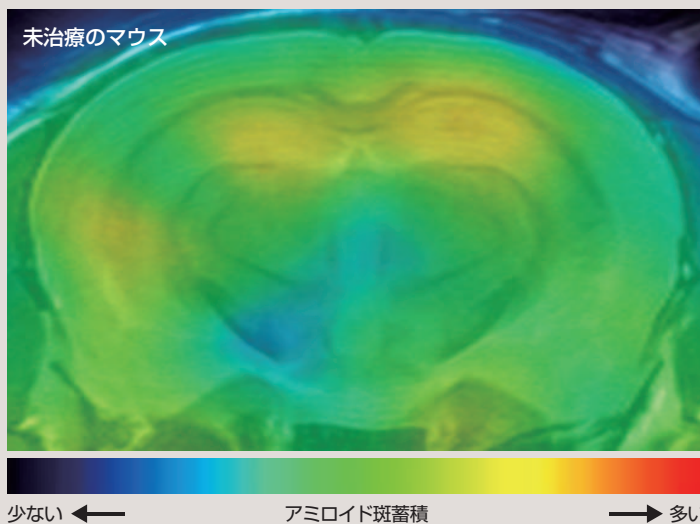
ネプリライシン遺伝子を欠損したマウスの血管内にウイルスベクターを投与したところ、脳内の広範囲でネプリライシンが発現した(緑色のシグナル)。遺伝子を導入しないと緑色のシグナルはまったく検出されない。



遺伝子治療したマウス

図2 遺伝子治療によるアミロイド斑蓄積の減少効果

マイクロPETとアミロイド親和性化合物を用いて非侵襲的にマウス脳内のアミロイド斑の蓄積量を観察したところ、未治療のマウス(不活性型ネプリライシン遺伝子を導入したアルツハイマー病モデルマウス)に比べて、遺伝子治療を行ったマウスは、アミロイド斑の蓄積が50%近く減少していた。



開け、治療効果が期待される遺伝子を運ぶ“ウイルスベクター”を、脳組織に直接注入する方法が行われている。しかし、外科的手術が必要な上に、脳の広い領域に遺伝子を導入することが難しいという課題があった。

今回、西道TLらは、注射器で血管内に投与することで、脳内の神経細胞だけで遺伝子を発現させるウイルスベクターの開発に成功。このウイルスベクターにネプリライシン遺伝子を組み込んで、マウスに投与する実験を行った。

まず、ネプリライシン遺伝子を欠損させたマウスにウイルスベクターを投与したところ、脳の広範囲でネプリライシンが発現していることを確認（図1）。次にアルツハイマー病モデルマウスに投与したところ、アミロイド斑の蓄積が50%近く減少し

た（図2）。さらに、この遺伝子治療を行ったマウスの学習・記憶機能をテストしたところ、野生型マウスと同等のレベルにまで回復していた。

西道TLは、「このウイルスベクターを迅速かつ大量に生産する技術の開発や安全性の問題を解決できれば、若年で発症するタイプも含め、すべてのアルツハイマー病に対する根本的な予防・治療法になる可能性があります。また、アルツハイマー病以外の中枢神経系疾患に対する遺伝子治療にも応用できると考えています」と展望を語る。

（執筆：立山 晃／フォトンクリエイト）

