

遺伝子治療

自治医科大学内科学講座神経内科学部門*
 東京大学医科学研究所遺伝子・細胞治療センター** 村松 慎一

KEY WORDS

- アデノ随伴ウイルス
- 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素
- 血液脳関門

はじめに

遺伝子導入用ベクターの技術革新が進み遺伝子治療に期待が高まっている¹⁾。体外法では、レトロウイルスベクターの改良とともに、レンチウイルスベクターの応用が広がり染色体への挿入に伴う原癌遺伝子の活性化のリスクが軽減した。難治性の白血病や悪性リンパ腫に対するキメラ抗原受容体T細胞(chimeric antigen receptor T cell; CAR-T)遺伝子治療が発展している。また、体内に直接、治療用遺伝子を導入するベクターとしては、全身の種々の組織を標的とし得るアデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus; AAV)ベクターが主流となり、パーキンソン病、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase; AADC)欠損症、血友病、脊髄性筋萎縮症の治療で好成績が報告されている。

I. AAVベクター

AAVは、1965年に培養細胞の試料中にアデノウイルスと共存する新種のウイルスとして発見された²⁾。非病原性のため当初は研究者も少なく、2型AAVのわずか4.7kbの一本鎖DNAゲノムの塩基配列が同定されたのは1983年であった³⁾。その後、ゲノム両端の繰り返し配列を残し、その間にプロモーター、目的遺伝子のcDNA、poly(A)配列からなる発現カセットを挿入したDNAを、長径25nmの外殻に含む遺伝子導入用ベクターが開発され、1990年代から徐々に応用が広がった。現在は、霊長類のAAVだけでも100以上のゲノム型が分離されており、外殻のアミノ酸の種々の改変も行われている⁴⁾。血管や髄腔に投与することにより、脳と脊髄の広範な領域に遺伝子を送達することが可能な改変型AAVベクターなども開発され⁵⁾、遺伝子治療の対象が格段に広がった。

Gene therapy for Parkinson's disease.

Shin-ichi Muramatsu
 (特命教授*, 特任教授**)

SAMPLE