

生物系



脊髄小脳変性症の遺伝子治療法開発に動物実験で成功

群馬大学大学院医学系研究科教授 平井 宏和

【研究の背景】

病気が発症したときに、遺伝子を調べることで、「あなたは遺伝子のこの部分に異常があるので病気になったのですよ」と診断することが可能になりつつあります。このような例として、脊髄小脳変性症が挙げられます。

脊髄小脳変性症は、国指定の難病で根治療法はありません。日本には約2万人の登録患者がいますが、そのうち約4割は遺伝性です。遺伝性の大部分の患者は、遺伝子変異により小脳を中心とする神経細胞に毒性の凝集塊が蓄積することで発症します。

そのため、多くの研究者が凝集塊を分解できれば治療につながるのではないかと考えていました。

しかし、この検証には小脳の神経細胞に極めて効率的に凝集塊を分解する遺伝子を導入することが必要となるため、誰も成功しておらず、本当に治療法となり得るのかは不明でした。

【研究の成果】

まず、小脳神経細胞に変異した脊髄小脳変性症原因遺伝子を発現するモデルマウスを作出しました。マウスは、よろよろとした歩行、すなわち顕著な運動失調を示しました。また、その小脳は萎縮しており、神経細胞内には凝集塊が存在し、樹状突起の伸長障害が認められました。

一方、東京薬科大学の柳茂教授らは、CRAGというたんぱく質がこの凝集塊を分解することを報告していました。

そこで、CRAG遺伝子を搭載したレンチウイルスベクターを作成して、モデルマウスの小脳に接種してみたところ、8週後には大きく運動失調が改善しました(図1)。小脳を観察すると、CRAGの発現した領域に一致して神経細胞内の凝集塊が著しく減少し(図2)、さらに樹状突起が伸びはじめていました。

【交付した科研費】

平成19-23年度 若手研究(S)「ウイルスベクターを用いたレスキューマウス作出による遺伝子機能解析法確立とその応用」

平成17-18年度 萌芽研究「小脳プルキンエ細胞特異的薬剤誘導性ポリグルタミン産生マウスの作出と解析」

【今後の展望】

今回の成果により、遺伝性脊髄小脳変性症が治療できる可能性がいつそう高まりました。今後、サルの実験を経て遺伝子治療として臨床応用されることが期待されます。また、今回用いたような疾患モデルマウスにウイルスベクターを用いて遺伝子導入し、病気の原因や新しい治療法を探る手法は世界中に広まると思われます。

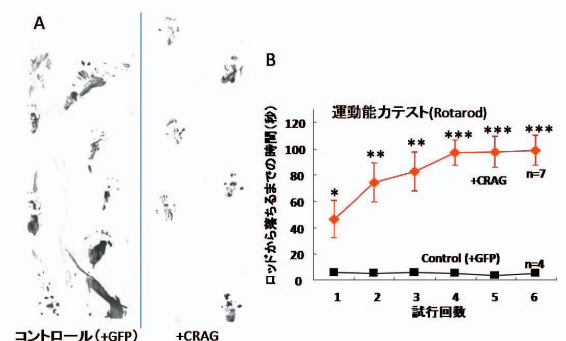


図1 小脳神経細胞へのCRAG発現による運動失調の改善
(A) GFPを発現させたモデルマウスの足跡(左)とCRAGを発現させたモデルマウスの足跡(右)
(B) 運動能力テスト(Rotarod)の成績

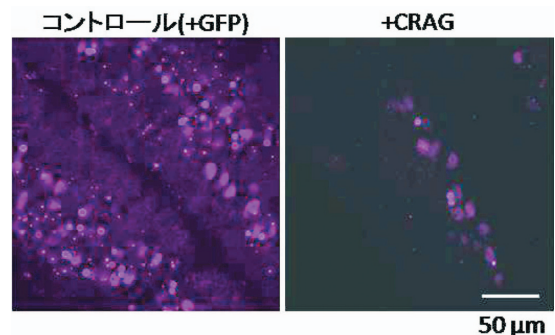


図2 CRAG発現による脊髄小脳変性症モデルマウスの小脳神経細胞内凝集塊の減少。左はGFPを発現させたコントロール