

生物系

ヒト人工染色体技術によるデュシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子治療に向けて

鳥取大学大学院医学系研究科 教授 **押村光雄**



研究の背景

筋ジストロフィーは、筋萎縮と筋力低下が進行していく遺伝性の筋疾患です。中でも最も頻度の高いのがデュシャンヌ型筋ジストロフィー(DMD)。ジストロフィン遺伝子(Dys遺伝子)の異常で起こります。出生男児3500人に1人が罹患し、小学生くらいから車いす生活を強いられます。これまで遺伝子治療には、数Kb程度の遺伝子サイズを扱う技術はありましたが、Dys遺伝子は全長2.4Mb(MbはKbの千倍)にも及びます。我々は21世紀COEプログラム革新的な学術分野「染色体工学技術開発の拠点形成」において、巨大な遺伝子を体内細胞へ導入する「ヒト人工染色体ベクター」を開発しました。不要な遺伝子を含まず構造が明らかで、細胞及び個体で安定なため勝手に癌化したり、予測できない作用を示すことがありません。

研究の成果

ベクターとは“治療薬”として使う遺伝子を体内細胞へ運ぶためのDNAやRNAでできた容器です。従来から大腸菌の中に存在する数Kb程度の円形のDNAなどが用いられてきま

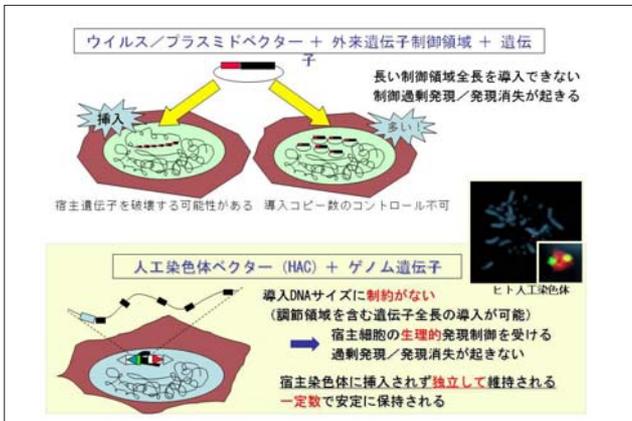


図1 HACベクターの利点。従来の遺伝子導入ベクターにはない、多くの特徴を持っている。

したが、患者の染色体内に組み込むため、遺伝子を傷つける可能性がありました。一方Dys遺伝子を搭載した人工の染色体ベクター(DYS-HACベクター)は患者の遺伝子を壊すことなく新しい染色体として組み込みます。マウスES細胞にこのベクターを組み込みDys遺伝子が発現するキメラマウス作製に成功しています。さらに、再生医療へと応用が期待されているヒト間葉系幹細胞でも長期間安定に遺伝子発現が維持されることが明らかとなりました。遺伝子治療後もDys遺伝子が脱落しないことが予想されます。また、遺伝子を組み入れた細胞から、あらゆる細胞への分化能力を持ったiPS細胞の作製にも成功しました。各患者由来の幹細胞ができるため、他者由来の細胞を移植する際に起きる拒絶反応の問題がなくなります。

今後の展望

今後は遺伝子発現量の増幅、遺伝子修復済み自己幹細胞の効率的な増幅、移植方法の改良などを行うことで、DMDの自己細胞による遺伝子治療を出来るだけ早く実現したいと思っています。

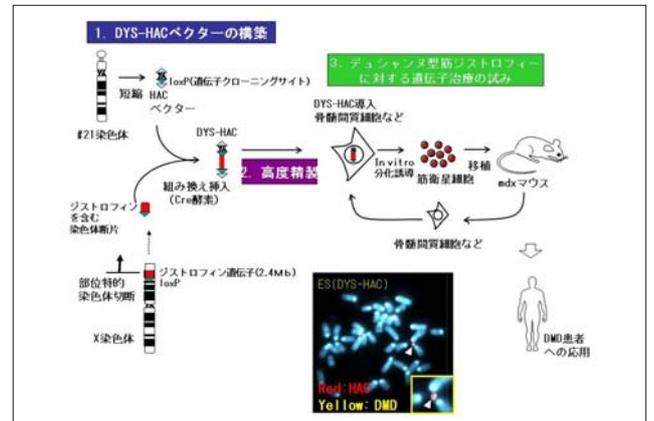


図2 DMD遺伝子治療の全体像。写真はマウスES細胞に導入されたDYS-HACベクターを示す。マウス染色体(青色)の中にDYS-HAC(赤色および黄色)が独立に存在していることが示される。

関連する科研費

平成18-20年度 基盤研究(B)「デュシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子治療を目指したヒト人工染色体ベクターの作製」
平成21-23年度 基盤研究(A)「自己由来幹細胞とヒト人工染色体ベクターを用いた筋ジストロフィー遺伝子治療」