

脳神経系難病のための細胞種特異的アデノ随伴ウイルスベクターの開発

神経科学およびその関連分野

研究者所属・職名 : 医学系研究科・教授

ふりがな ひらい ひろかず

氏名 : 平井 宏和

主な採択課題 :

- [基盤研究 \(B\) 「ミクログリア特異的アデノ随伴ウイルスベクターの開発と神経変性疾患治療への応用」 \(2024-2025\)](#)
- [基盤研究 \(B\) 「血液脳関門透過AAVベクターを用いたレット症候群の遺伝子治療とMeCP2機能解析」 \(2018-2020\)](#)

分野 : 神経科学一般関連、病態神経科学関連

キーワード : 神経変性疾患、遺伝子治療、ウイルスベクター、AAV、細胞種特異的プロモーター

課題

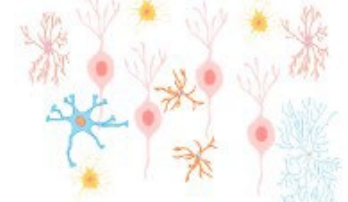
●なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

近年、難病の脊髄性筋萎縮症 (SMA) が遺伝子治療で治せる病気になったように、ウイルスを利用して遺伝子を体内に届ける治療法が大きく進歩している。しかし、アルツハイマー病や自閉症などの脳の病気では、神経細胞だけでなく、ミクログリアやアストロサイトといったさまざまな細胞が関わっている。そのため、「どの細胞に遺伝子を届けるか」がとても重要となる。ところが現在の技術では、狙った細胞だけに正確に遺伝子を働かせることは簡単ではない。本研究では、特定の細胞だけを選んで遺伝子を届けて、その細胞だけで働く新しいウイルスベクター (AAV) の開発を目指した。

●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

我々は、特定の細胞でだけ働く「スイッチ」の役割をするDNA配列を設計し、さらに、血液から脳へ入りやすくする工夫を加えたウイルスと組み合わせることで、目的の細胞に効率よく遺伝子を届ける技術を開発した。思い通りに遺伝子が働かないことも多く、条件を一つ一つ確かめながら改良を重ねる必要があった。

脳にはいろんな細胞が存在



狙った細胞でだけ遺伝子発現



図1 新しいウイルスベクターの開発

脳神経系難病のための細胞種特異的アデノ随伴ウイルスベクターの開発

神経科学およびその関連分野

研究成果

● どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

私たちはこれまでに、抑制性ニューロン、アストロサイト、ミクログリアといった、脳内で異なる役割を担う細胞を**選択的に狙って遺伝子を働かせる技術**を開発した。

まずレット症候群の研究では、「MeCP2」というタンパク質がどの細胞で重要なのかを検証した。その結果、アストロサイトでは大きな異常は見られなかったが、ニューロンで過剰に働かせると社会行動に変化が生じることが分かった。この成果は、**病気の原因を細胞レベルで明らかにできることを示している**。

さらに、脳の免疫細胞であるミクログリアに特異的に遺伝子を届ける技術を大きく改良した。特にこれまで難しかった大脳皮質において、ミクログリアへの遺伝子発現の精度を約10%から90%以上へと高めることに成功した。また、血液から脳へ入れるウイルスと組み合わせることで、**静脈からの注射だけで脳内ミクログリアに遺伝子を届けられることも示した**。これは将来の治療応用に向けた重要な一歩となる。さらに、この技術を使ってミクログリアの活動を生きたまま観察することにも成功した。

これらの成果により、**脳の特定の細胞を選び、その働きを操作・観察できる時代が現実のものとなりつつある**。



図2 開発したミクログリア標的 AAVベクター

今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

この技術により、脳の病気を細胞ごとに詳しく調べたり、特定の細胞の働きを回復させたりすることが可能になる。将来的には、アルツハイマー病や自閉症、てんかんなどに対して、**必要な細胞だけを標的にした精密な遺伝子治療**につながる事が期待される。

我々は、脳の難病が「治せる病気」になる未来を目指して研究を続けている。

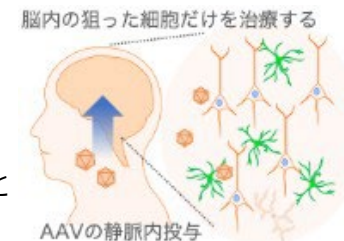


図3 将来のAAV治療のイメージ