

## M20210731\_01\_Cambridge

### 遺伝子治療技術で緑内障や認知症の原因となる損傷を修復する可能性

ケンブリッジ大学の研究者は、動物の研究で、緑内障や認知症など慢性黄斑変性症に起こる損傷の一部を遺伝子治療が修復する可能性があることを示した。そのアプローチは、1つの遺伝子が原因ではない複合的な症状、多遺伝子症における遺伝子治療の潜在的効果を実証している。

遺伝子治療は、欠如したあるいは欠陥遺伝子を健全なバージョンで置き換える。この治療法は、レーバー先天性黒内障、脊髄性筋萎縮症、レーバー遺伝性視神経症を含む多くの神経学的疾患で、ますます一般的になりつつある。しかし、これらの症状の各々は稀であり、一遺伝子性である、つまり単一の欠陥遺伝子が原因。複合的な多遺伝子疾患、大半の神経変性疾患を構成する疾患に対する遺伝子治療の適用は、現在、限定的である。

神経変性疾患の共通点は、軸索輸送の崩壊。これは、ミトコンドリア、脂質およびタンパク質を含む主要分子や細胞「ビルディングブロック」の神経細胞と身体間の移動に関する細胞プロセス。軸索は、電気信号を伝達する長い繊維であり、これにより神経細胞は、他の神経細胞や筋肉と交信することができる。研究者は、中枢神経系の内因性神経突起の強化による軸索輸送の刺激が、損傷神経細胞を修復する方法になり得ることを示唆してきた。

損傷神経細胞の軸索機能改善の2つの候補分子は、脳由来神経栄養因子(BDNF)とその高親和性ニューロトロフィン受容体(TrkB)。

**Science Advances** に発表された研究でケンブリッジ大学の研究チームは、単一ウイルスを使って、これら分子の両方を神経細胞に同時供給することは、どちらかの分子を独自に供給する場合と比較して、軸索成長の刺激に強い効果があることを示している。研

究チームは、軸索輸送低下に関わることが知られている神経変性疾患の2つのモデル、緑内障とタウオパシー(認知症に関連する神経変性疾患)でその考えをテストした。

この研究の筆頭著者、ケンブリッジ大学、Dr Tasneem Khatib は、「神経細胞の軸索は、鉄道システムのように機能する。つまり、細胞が生存し機能するために必要な重要コンポーネントはカーゴである。神経変性疾患では、この鉄道システムが損傷を受け、あるいはブロックされている。協働して効果的に機能することが分かっている2つの分子を置き換えると、どちらかを単独に供給するよりも効果的にこの輸送ネットワークの修復に役立つとわれわれは考えた。まさに、それがわれわれが確認したことである。

この統合アプローチは、遙かに優れた持続的な治療効果につながる。これは、慢性退行性疾患を狙った処置では極めて重要である。

損傷遺伝子を置き換える、あるいは修復する標準的な遺伝子治療アプローチではなく、われわれは脳内のこれらの分子を補完する技術を利用した」。

緑内障は視神経の損傷である。これは、常にではないが、眼の異常な高圧に関連していることがよくある。緑内障モデル実験で、研究チームはトレーサ染料を使って、光に反応する眼と脳の間での軸索輸送が、緑内障で損傷を受けていることを示した。

研究チームは、「ウイルスベクター」(遺伝子治療輸送システム)を使い、ラットの網膜に TrkB と BDNF を供給した。チームは、これが網膜と脳の間での軸索輸送を回復したことを確認した。つまり、眼の動きによって観察されたのである。網膜は、視覚回復の重要な前提条件である光に対する改善された電気反応を示した。

次にチームは、脳内のタウタンパク質の「もつれ」集積、タウオパシーモデルを作るために飼育された遺伝子改良マウスを利用した。タウオパシーは、アルツハイマー病や、前頭側頭型認知症を含む多くの神経変性疾患に見られる。再度、染料の注入が示したのは、眼と脳の間で軸索輸送が低減したこと。さらに、これは、ウイルスベクタを利用することで回復した。



興味深いことに、チームは、マウスの短期記憶に改善見込の予備的証拠も確認した。処置前、研究チームは、物体認識タスクでマウスをテストした。マウスは、Y 形状迷路の出発点に置かれ、2 つのアームの端にある 2 つの同一物体を探索するように放置された。しばらく後、そのマウスは、再び迷路に置かれたが、今度は片方のアームには新しい物体、他方は、重複物体の複製があった。チームは、マウスが各物体を探索して、以前のタスクから、その物体をマウスが覚えていたかどうかを見るために時間を計測した。

このタスクは、ウイルスベクタがマウスの脳に注入された後に繰り返され、結果は、短期記憶のわずかな改善を示唆していた。この特殊研究の結果は、統計的有意性を十分に達成していないが、研究チームは、それが有望であると考えており、その効果を確認するために新たな大規模研究を計画している。