

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)神経研究所モデル動物開発研究部の工藤もろこ、テクニカルフェロー、シディケシアン・ウーフェル研究員、科関和彦部長、京都大学霊長類研究所神経科学部門統合脳システム分野の井上謙一助教、高田昌彦教授らの共同研究グループは、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いて、小型霊長類であるコモンマーモセットの痛覚神経へ選択的に遺伝子を導入することに成功した。

2021年

# ウイルスベクター使い 痛覚神経へ遺伝子導入

末梢の感覚神経は、痛みだけでなく、運動や温度など多くの感覚を伝える細胞が混在している。従って慢性疼痛治療のために感覚神経の活動を抑えると、運動や皮膚感覚などの機能に副作用がでる。特にAAVはタイプに依りて異なった組織に対する指向性を持つ。その一つAAV6は、齧歯類において痛覚神経に指向性があることが分かっていたが、ヒトを含めた霊長類では不明であった。

研究グループは、マーモセットの感覚神経細胞に遺伝子導入を行うため、蛍光タンパク遺伝子であるGFPを組み込んだAAVベクターを座骨神経に注入した。先行研究との比較のため、齧歯類のラットに対しても同様の実験を行った。実験では、AAV6と、比較対象として触覚や筋感覚に指向性のあるAAV9を用いた。

その結果、目的どおり感覚神経細胞に遺伝子導入されていることが確認された。また、標的組織以外への遺伝子導入について調べたところ、ベクターを注入した部位より遠位の脊髄や注入周辺の筋肉では、ベクターの導入量は非常に少なく、神経組織への高い選択性が確認された。

次に、感覚神経細胞におけるAAV6およびAAV9それぞれの指向性を確認したところ、AAV6に關しては、マーモセットもラットと同

## 成功でマーモセットと京大NCNP

様に無髄神経細胞に指向性を持っていなかったが、AAV9に關しては、有髄神経細胞に指向性を持つラットとは異なり、マーモセットでは指向性がみられなかった。また、病理学的検査を行ったところ、炎症性細胞の浸潤などは認められず、AAVの毒性による影響はほとんどないことが分かった。

さらに、感覚神経細胞の情報の伝達先である脊髄においても、AAV6およびAAV9それぞれの指向性を確認した。脊髄でも、感覚神経細胞と同様に、AAV6はマーモセットもラットも無髄線維に指向性を持っていた。一方、AAV9に關しては、ラットでは有髄線維に指向性を持っていただけに對し、マーモセットでは、無髄線維に指向性を持つ傾向がみられた。この結果、マーモセットに關して、AAV6を選択すると、痛覚神経に選択的に遺伝子を導入することが可能であることが示された。

関部長の話「今回の方法を用いた治療薬の無髄神経へのデリバリーと治療効果が実証されれば、ヒトを対象とした治療研究に発展させることができます。また、AAV6のほかに、様々な末梢神経細胞に選択的な遺伝子導入を霊長類において実現する研究、例えば、皮膚感覚や筋感覚の認知など、基本的な脳神経の動作原理を解明する重要な研究手法の開発も行っていきます」