

特定の脳細胞タイプにおいて任意 遺伝子を発現させるためのベクター

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科
認知神経生物学分野

教授 上阪 直史

2024年11月19日

従来技術とその問題点

- 遺伝子変異や細胞異常が原因で発症する疾患に対しては、個別化治療の必要性が高まっている。
- 遺伝子治療用ベクターは、これらの問題を解決するための有望なアプローチである。

しかしながら、現在の遺伝子ベクターは細胞特異性をもつベクターは限定的で、副作用の低減が課題である。

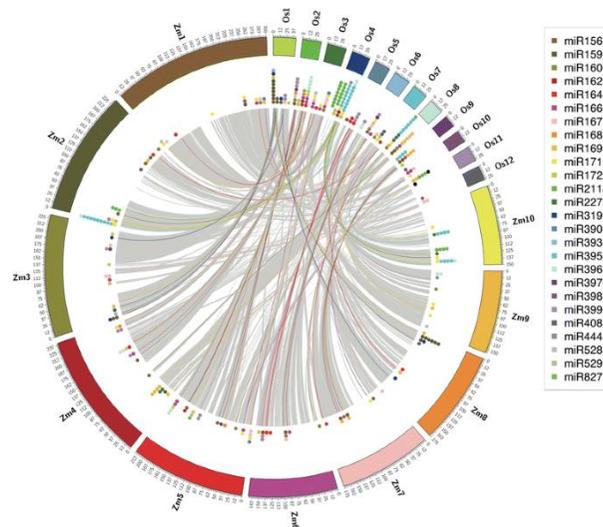
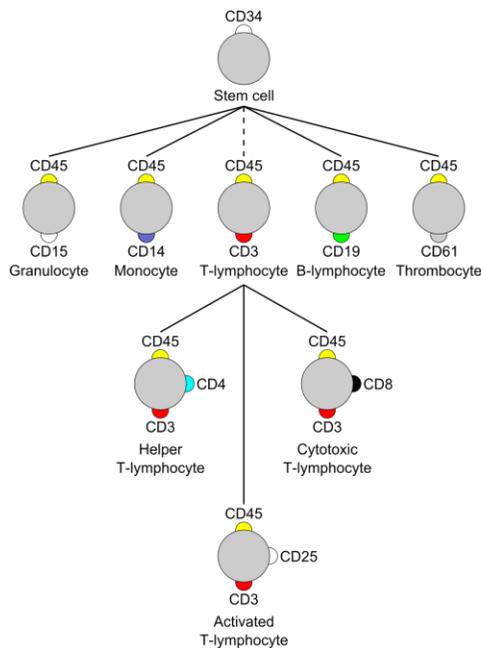
新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術と異なる方法で遺伝子ベクターに多様性をもたせ、細胞特異性を持つベクターを複数開発した。
- 従来、細胞種特異的遺伝子ベクターは限られていたが、今回の技術で多様性が向上できたため、多様な細胞種を標的に遺伝子操作することが可能となった。

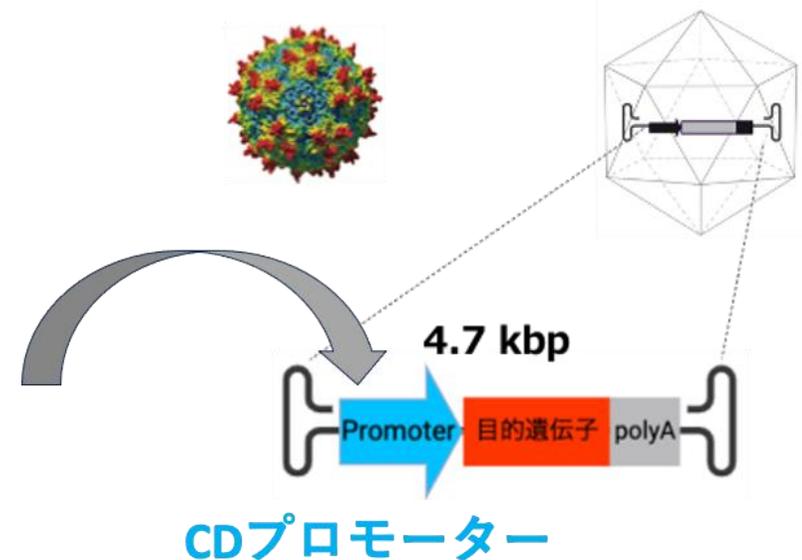
新技術の特徴・従来技術との比較

ベクターに多様性を持たせる
アイデア

多様なCD 遺伝子とmicroRNA



アデノ随伴ウイルスに適用し
多様性を実現！



This article uses material from the Wikipedia article Cluster of differentiation, which is released under the [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

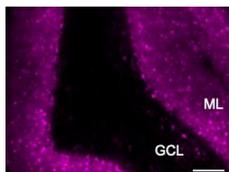
Jiajia Xu, Yuanyuan Li, Yaling Wang, Xinyu Liu & Xin-Guang Zhu
BMC Research Notes, 2017; 10, 108

新技術の特徴

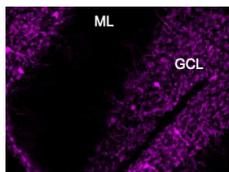
- ・本発明の構成要素1はCDプロモーターを掲載したアデノ随伴ウイルスであり、構成要素2はエンハンサーあるいはmicroRNAのDNA配列である。
- ・構成要素1と構成要素2が組み合わさることにより、細胞種特異性を高めたアデノ随伴ウイルスを実現した。

小脳

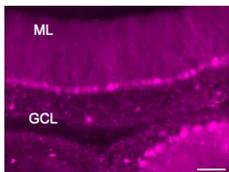
CD68



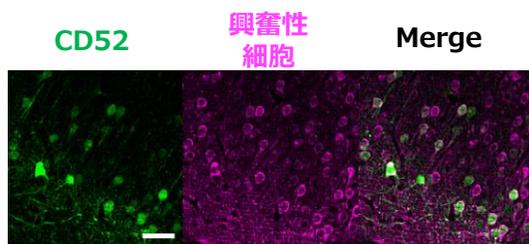
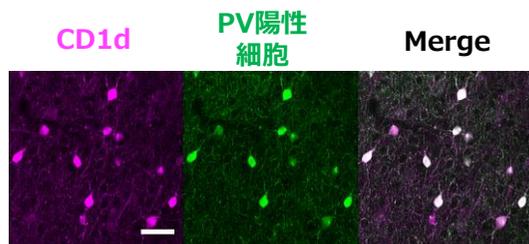
CD9



CD38

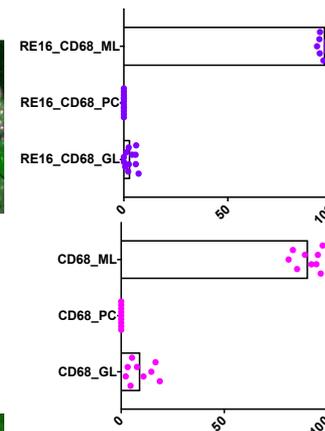
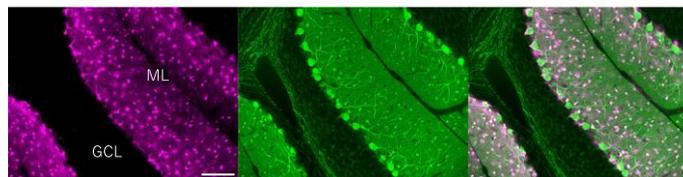


大脳皮質

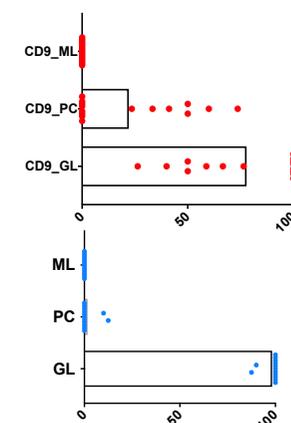
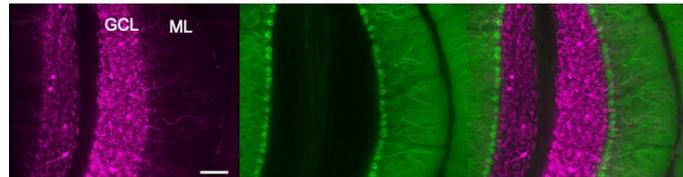


- ・CDプロモーターを搭載したアデノ随伴ウイルスの使用により、小脳や大脳皮質の多様な細胞種に選択的な遺伝子ベクターを開発した。

エンハンサーとCD68の組み合わせ



microRNAとCD9の組み合わせ

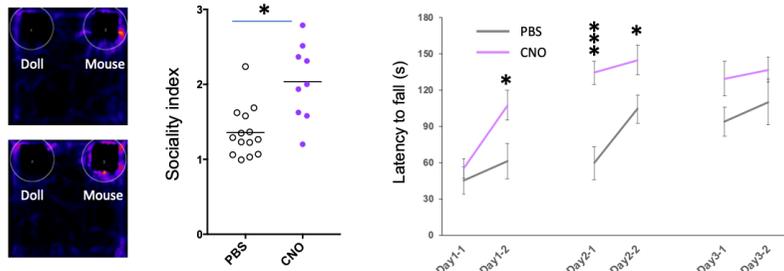


- ・CDプロモーターとともにエンハンサーあるいはmicroRNAを使用することにより、細胞種選択性を強化したベクターを開発した。

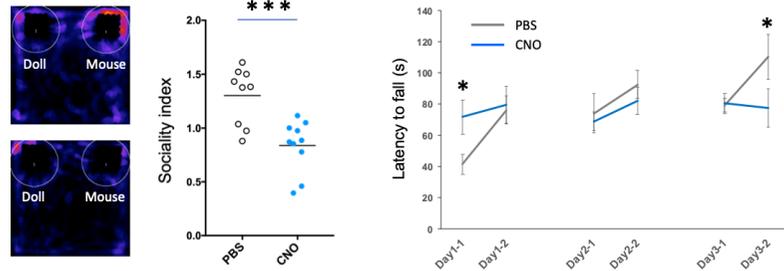
新技術の特徴

- ・特定の細胞種を操作することにより、各細胞種の機能を同定できる利点がある。
- ・さらに、特定の細胞種を操作することにより、疾患により異常となった脳機能を改善できるという利点がある。

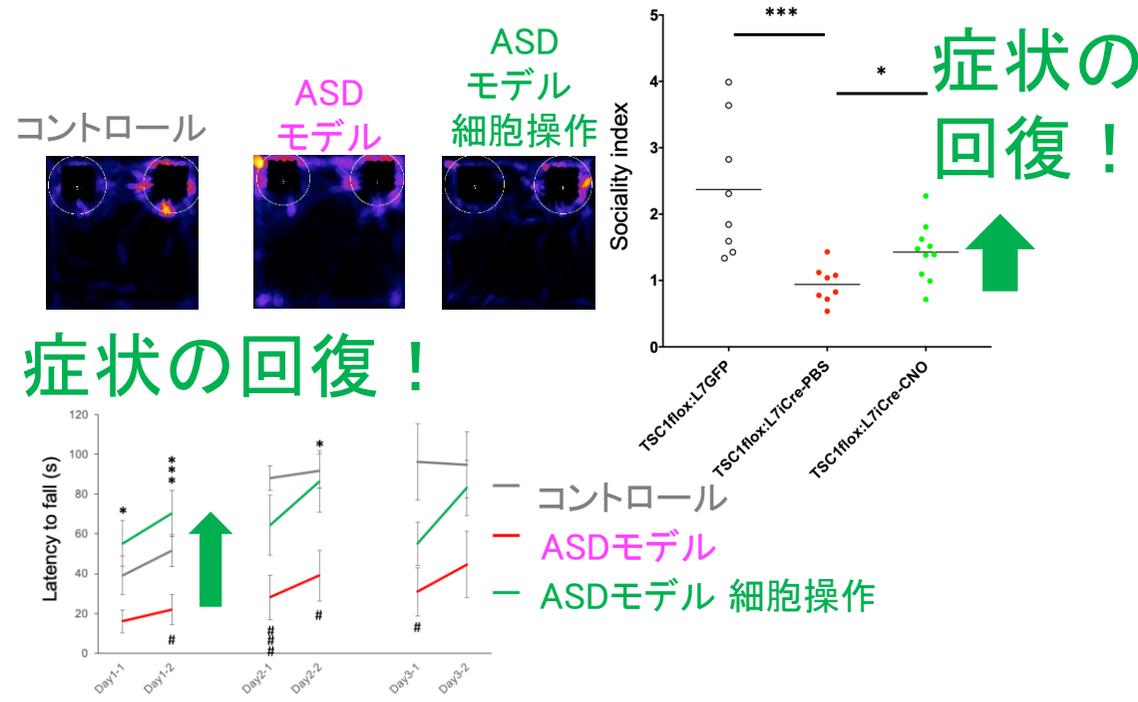
小脳分子層PV陽性細胞の活性化



小脳ゴルジ細胞の活性化



・CDプロモーターを搭載したアデノ随伴ウィルスの使用により、小脳の異なる細胞の機能を同定した。



・自閉スペクトラム症(ASD)モデルマウスで、CDプロモーターを用いた細胞操作により社会性異常や運動異常が改善された。

新技術の特徴・従来技術との比較

	本発明	競合技術1	競合技術2	競合技術3
構成	CDプロモーターとエンハンサーあるいはmicroRNAを用いたアデノ随伴ウイルス	エンハンサーを用いたアデノ随伴ウイルス	レンチウイルス	承認済みのウイルスを用いたベクター
得られる特性	脳細胞種特異性	脳細胞種特異性	脳細胞種特異性	疾患の治療
適用分野	小脳と大脳皮質（他の脳領域や他の臓器にも適用可能性）	大脳皮質（他の脳領域にも適用可能性）	脳細胞	全身
その他	細胞種特異性を持つCDプロモータを複数同定し、脳疾患への応用可能性を示した。	細胞種特異性を持つエンハンサーを複数同定した。	ゲノムに外来の塩基配列が挿入されるため、安全性が問題となる可能性	

想定される用途

- 本技術の特徴を生かし、遺伝子変異や細胞異常を病因とした多くの脳疾患に適用できると考えられる。
- 上記以外に、生命科学の基礎研究者にも広く使用されることが期待される。

実用化に向けた課題

- 現在、マウス脳内において多様な脳細胞への遺伝子操作が可能であり、脳疾患モデルマウスで病態回復するところまで開発済み。しかし、ヒトへの応用の点が未解決である。
- 今後、安全性やヒト細胞への応用について実験データを取得し、脳疾患に適用していく場合の条件設定を行っていく。

企業への期待

- 未解決の安全性については、経験のある企業との連携により克服できると考えている。
- 安全性試験の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、遺伝子ベクターを開発中の企業、脳疾患分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は次世代の脳神経治療が可能のため、個別化医療や遺伝子治療の市場での競争優位性を高めることで、企業に貢献できると考えている。
- 自閉症スペクトラム障害、てんかん、統合失調症などの難治性脳疾患に対する新しい治療法としての応用が期待され、これにより医薬品市場の中でも急成長が見込まれる脳神経治療領域でのビジネス拡大が可能。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 小脳または大脳皮質における細胞において所定の遺伝子を発現させるためのベクター
- 出願番号 : 特願 2023-193935
- 出願人 : 東京医科歯科大学
- 発明者 : 上阪直史、関口真理子

産学連携の経歴

- 2022年-2023年 共同研究実施

お問い合わせ先

東京科学大学
医療イノベーション機構

TEL : 03-5803-4736

E-mail : tlo@tmd.ac.jp