

29【P2】Ⅱ-341

脊髄、神経節における弱毒単純ヘルペスウイルスベクターのウイルス遺伝子発現様相
○黒川 昌彦¹, 佐藤 仁志¹, 吉田 与志博¹, 黒崎 邦和¹, 山村 淳一², 白木 公康¹(
富山医薬大医,²金沢医大)

【目的】これまで中枢神経疾患に対する遺伝子治療ベクターとして、免疫存在下でも脊髄前角神経細胞に長期間外来遺伝子 (beta-galactosidase, beta-gal) を発現できる複製可能な弱毒単純ヘルペスウイルス (HSV) (betaH1) を開発し、筋萎縮性側索硬化症などの遺伝子治療に本ベクターが利用できる可能性を示した。今回、本ベクターの安全性を評価するため、脊髄、神経節での本ベクターの HSV 遺伝子発現、増殖状態を解析した。【方法】BetaH1 の beta-gal 遺伝子挿入近辺部の塩基配列を決定した。betaH1 をラット右腓腹筋内接種あるいは右側腹部への皮内接種後、経日的に脊髄、脊髄後根神経節における beta-gal、HSV 抗原、mRNA 発現様相を免疫組織染色法、in situ hybridization 法を用いて検討した。ブラック法により脊髄での感染性 HSV の検出を試みた。【結果と考察】Beta-gal 遺伝子は、UL55 遺伝子プロモーター領域の下流で、LAT 遺伝子下流領域に続く形で存在し、筋内接種後 7 日、1、3 および 10 ヶ月で脊髄前角神経細胞に beta-gal mRNA を検出した。このため、UL55 プロモーターが脊髄で機能し、beta-gal が長期に発現したと考えられた。また、筋内接種後、脊髄で HSV 後期蛋白 gC、さらに、gCmRNA の発現を認めたが、神経節では接種 2 ヶ月で beta-gal と gCmRNA は検出できなかった。一方、皮内接種後 2 ヶ月では、脊髄で beta-gal、gC とそれらの mRNA が検出できたが、神経節では gC 蛋白質はほとんど検出できなかった。いずれの接種方法でも脊髄に感染性 HSV は認められなかった。これらの結果、脊髄での潜伏感染は、神経節とは異なる可能性が示唆された。また、増殖性の面から中枢神経疾患に対する遺伝子治療ベクターとして本ベクターが適していると考えられた。