

# 280-am01S

ウイルス遺伝子の発現を抑制可能な新規アデノウイルスベクターの新生仔マウスにおける遺伝子導入特性の解析

○飯塚 俊輔<sup>1</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup>, 立花 雅史<sup>1</sup>, 大橋 一夫<sup>1</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,3</sup> (<sup>1</sup>阪大院薬, <sup>2</sup>医薬健康栄研, <sup>3</sup>阪大MEIセ)

【目的】生後間もなく発症する先天性遺伝子疾患に対する治療法として、新生児への遺伝子治療に期待が集まっている。アデノウイルス (Ad) ベクターは、遺伝子導入ベクターとして様々な特長を有しているものの、Ad 遺伝子が発現することにより搭載遺伝子の長期的な発現が得られないという欠点を有する。一方で当研究室では microRNA を利用して Ad 遺伝子の発現を抑制可能な新規 Ad ベクター (Ad-E4-122aT) を開発し、成体マウスにおいて 300 日以上にわたり搭載遺伝子を高発現させることに成功した。そこで本研究では、新生仔マウスにおける Ad-E4-122aT の遺伝子導入特性を評価し、本 Ad ベクターが新生児遺伝子治療にも有効か検討した。

【方法】Ad ベクターを生後 2 日の C57/BL6 マウスに対し、 $5.88 \times 10^{11}$  infectious unit/kg (5 週齢マウスで  $10^{10}$  IFU/mouse に相当) で眼窩静脈叢より投与した。ルシフェラーゼ発現 Ad ベクター投与 2 日後の各臓器でのルシフェラーゼ発現量を測定した。また、各臓器における Ad ベクターゲノム量、Ad 遺伝子の発現量 (mRNA 量) を定量的 PCR 法により測定した。さらに分泌型マウスアルカリホスファターゼ (mSEAP) 発現 Ad ベクターを用いて血中の mSEAP 量を経日的に検討した。

【結果と考察】新生仔マウスに Ad ベクターを投与したところ、成体マウスと同様に肝臓において最も高いルシフェラーゼ発現ならびに Ad ベクターゲノム量が観察された。Ad-E4-122aT による肝臓中 Ad 遺伝子発現量は、新生仔マウスにおいても従来型 Ad ベクター投与群と比較し、有意に抑制されていた。さらに、血中 mSEAP 発現量に関しても Ad-E4-122aT 投与群で有意に高い値が得られるとともに、繰り返し投与による遺伝子発現の増強が観察された。以上より Ad-E4-122aT は肝臓を標的とした新生児遺伝子治療においても有効であることが示唆された。