

脳梗塞の遺伝子治療

大星 博明 井林 雪郎

要旨: 近年、動脈硬化性心血管病に対する遺伝子治療の臨床的な有効性が示されつつあるが、われわれは脳血管や脳室壁への遺伝子導入による脳血管障害への有用性を検討している。成長因子midkineは脳虚血後の遺伝子導入でも脳梗塞縮小効果と抗apoptosis作用を示し、また、炎症シグナルを抑制するアプローチも有望である。今後ベクターシステムのさらなる開発によって、遺伝子治療が重篤な脳梗塞に対する新規治療として発展することが期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2004, 44: 233-235)

Key words: gene therapy, brain infarction, adenovirus, interleukins, apoptosis

序言

先天性疾患に対する根本治療として開発されてきた遺伝子治療であるが、悪性腫瘍へと対象が拡大し、さらに心血管病などのcommon diseaseにおける難治性病態に対する応用が期待されている^{1,2)}。一方、わが国の死因の第3位を占め、寝たきりおよび要介護患者の主要原因疾患である脳血管障害に対しても、近年遺伝子治療の導入に関する研究が進められている。われわれは脳梗塞を対象として臨床応用を念頭に置いた遺伝子治療の研究を行っており、その成績と今後の展望について述べる。

脳血管への遺伝子導入

脳血管障害の遺伝子治療における課題はベクターの導入方法である。組織および動脈に対する血管内投与法は、ベクター導入時の血流遮断を考慮すると、脳血管での適用には特に注意を要する。われわれは血管周囲にベクターを導入する方法、すなわち、perivascular approachを試みており、頸動脈弁は良い治療対象であろう。また、頭蓋内脳血管に対してはくも膜下腔からのアプローチを検討しており³⁾、脳槽内へのベクター投与により脳表の血管およびその周囲組織への遺伝子導入が可能である。本法での導入遺伝子発現は主として血管の外膜側であるが、血管反応性の改善などの治療効果が期待でき⁴⁾、動脈硬化などの病的血管に

おいても有効性が認められる^{4,5)}。

虚血脳組織への遺伝子導入

従来の脳虚血病態への遺伝子導入の研究では、主に脳組織に直接遺伝子導入ベクターを注入する方法が多く試みられ、bcl 2 やhsp72, GDNFなどの保護効果が報告されている。しかしながら、本法では遺伝子導入で救済される範囲が限局される問題点を有している。また、従来の報告では脳虚血発症前に治療遺伝子を脳内に導入することで効果を得たものが多く、臨床応用を図るには虚血発症後の遺伝子導入により有効性を発揮させる必要がある。われわれは脳虚血侵襲後にアデノウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行った場合の導入遺伝子発現と虚血レベルの相関を検討しており⁶⁾、虚血中心部における導入遺伝子の発現は十分ではなく、導入遺伝子の発現閾値は虚血前値の約40%の脳血流レベルであることを認めている。

成長因子による遺伝子治療

脳組織への直接導入に比し、分泌シグナルを有する遺伝子産物を脳室壁へ導入する戦略は、脳脊髄液を介して脳の広範囲に対して治療効果が期待でき、中枢神経疾患に対する遺伝子治療として有効な方法のひとつと考えられる。

われわれは、抗apoptosis作用を有する新規成長因子midkineの遺伝子導入の治療効果を検討しており⁷⁾、虚

血開始90分後の遺伝子導入であっても脳梗塞の縮小と神経細胞のapoptosisの減少を認める成績を得ている。他の成長因子による虚血後投与の有効性も示唆されており、今後の脳梗塞急性期の治療法としての発展が期待されている。

抗炎症遺伝子治療

脳梗塞病巣の増悪過程における炎症性シグナルの重要性が近年注目されている。インターロイキン1(IL-1)やTNF α , MCP-1などの炎症性サイトカイン・ケモカインやEセレクトリン・ICAM-1などの接着因子の発現は虚血後1日をピークとして認められ、好中球や単球などの白血球細胞浸潤の惹起と併せて、脳梗塞巣の増大に寄与することが明らかにされている。therapeutic time windowの観点からも、これらの炎症シグナルは脳梗塞病態の良い治療標的となると考えられる。われわれは抗炎症サイトカインであるIL-10の遺伝子導入による脳保護効果を検討しており、脳虚血後90分の時点での導入であっても、著明な脳梗塞縮小効果が認められた。また、強力な単球・マクロファージの走化因子であるMCP-1のdominant negative遺伝子の導入によっても脳梗塞縮小効果を認めている⁸⁾。IL-1のノックアウトマウスでは脳梗塞巣が著明に小さくなるとの成績や、IL-1受容体拮抗物質の遺伝子導入によって脳梗塞が縮小するとの報告などからも、炎症シグナルを標的とする抗炎症遺伝子治療は臨床的にも有効な脳梗塞治療となる可能性がある。

今後の展望

現在行われている心血管系遺伝子治療の臨床試験では、アデノウイルスベクターやプラスミド単独を遺伝子導入の方法として用いているものが多い。ウイルスベクターでは炎症反応やmutagenesisなどへの対策が必要であるが、心血管系を対象とした遺伝子治療に関しては現時点で重篤な副作用の報告はない。しかしながら、今後もより安全な遺伝子導入法の開発に向けた研究が必要である。

脳血管障害を対象とする遺伝子治療としては⁹⁾、今後血管新生療法の検討も進むであろう(Fig. 1)。ただし、脆弱な血管の出現は脳出血発症の懸念があり、注意深い検討が必要である。また、近年研究の進展が著

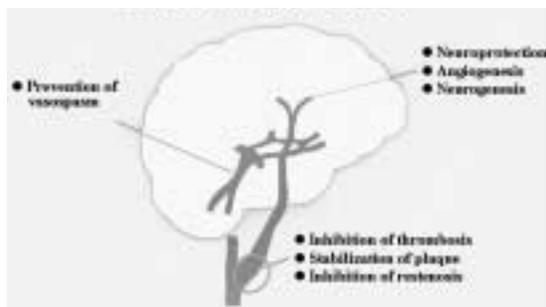


Figure 1 Potential targets of gene therapy in stroke.

しい neurogenesis の誘導にも遺伝子導入の技術は応用されており、新たな遺伝子治療の戦略として今後の発展が期待される。

文 献

- 1) Abbott A: Genetic medicine gets real. *Nature*, 2001, **411**: 410–412.
- 2) Isner JM: Myocardial gene therapy. *Nature*, 2002, **415**: 234–239.
- 3) Ooboshi H, Welsh MJ, Rios CD et al: Adenovirus-mediated gene transfer in vivo to cerebral blood vessels and perivascular tissue. *Circ Res*, 1995, **77**: 7–13.
- 4) Ooboshi H, Toyoda K, Faraci FM et al: Improvement of relaxation in an atherosclerotic artery by gene transfer of endothelial nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 1752–1758.
- 5) Ooboshi H, Rios CD, Chu Y et al: Augmented adenovirus-mediated gene transfer to atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 1786–1792.
- 6) Ooboshi H, Ibayashi S, Takada J et al: Adenovirus-mediated gene transfer to ischemic brain: Ischemic flow threshold for transgene expression. *Stroke*, 2001, **32**: 1043–1047.
- 7) Takada J, Ooboshi H, Ago T et al: Postischemic gene transfer of midkine protects against focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, **23** (suppl): 368.
- 8) Kumai Y, Ooboshi H, Takada J et al: Postischemic gene transfer of dominant negative monocyte chemoattractant protein-1 protects against focal brain ischemia in rats. *Stroke*, 2004, **35**: 275.
- 9) Heistad DD, Faraci FM: Gene therapy for cerebral vascular disease. *Stroke*, 1996, **27**: 1688–1693.

Gene Therapy in Brain Infarction

Hiroaki Ooboshi and Setsuro Ibayashi

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Key words: gene therapy, brain infarction, adenovirus, interleukins, apoptosis

Cerebrovascular disease is the leading cause of disabilities in Japan. Gene transfer technique may be applicable to the treatment of cerebrovascular disease. Cerebral blood vessels could be targeted by gene transfer with perivascular approaches. Post-ischemic gene transfer is effective in attenuation of experimental brain infarction using anti-apoptotic or anti-inflammatory genes, such as midkine, IL-10 and dominant negative MCP-1. Thus, it is reasonable to expect that gene therapy has great potential against brain infarction. (J Jpn Coll Angiol, 2004, **44**: 233–235)