

医薬基盤研究所の幹細胞制御プロジェクト(チーフプロジェクトリーダー・水口裕之氏)は、アデノウイルス(A<sub>d</sub>)ベクターによって惹起される自然免疫応答のメカニズムの一端を解明した。A<sub>d</sub>ゲノムから転写される小分子RNA(VA・RNA)によって、インターフェロンの産生が惹起されることを明らかにした。この成果を応用することで、新たな治療用ベクター開発が期待されている。

遺伝子治療にとって重要な研究課題は、治療用遺伝子を効率よく安全に細胞内に送達するためのベクター開発にある。A<sub>d</sub>ベクターは、既存のベ

クターの中では、最も遺伝子導入効率に優れており、遺伝子治療用ベクターとして汎用されている。

しかし、A<sub>d</sub>ベクターを生体内に投与した場合に生じる免疫応答が、副作用となつて問題となっている。今までに、A<sub>d</sub>ベクターによって

クターの中では、最も遺伝子導入効率に優れており、遺伝子治療用ベクターとして汎用されている。

クター(ウイルスゲノムをほぼ全て欠損したA<sub>d</sub>ベクター)や、VA・RNA欠損A<sub>d</sub>ベクターは増殖能が乏しく、ベクターの大量調製が困難という問題点もある。

プロシエクトチームでは、この研究成果から、A<sub>d</sub>による細胞内シグナルの活性化に、RNAが関与している可能性が示唆された。このことから、A

クター(ウイルスゲノムをほぼ全て欠損したA<sub>d</sub>ベクター)や、VA・RNA欠損A<sub>d</sub>作用群では、顕著なインターフェロンの産生低下が観察された。このことから、A

は今後、「VA・RNA欠損A<sub>d</sub>ベクターの大量調製法の開発を行い、副作用の少ないより安全なA<sub>d</sub>ベクターの開発を試みる予定」とすると共に、「この研究は、VA・RNAを発現させることにより、免疫応答をさらに増強することが可能なことも示しており、強力なワクチンの開発のためのアシュバント開発にもつながる可能性がある」とし、さらに研究を進めていく考え。

## アデノウイルス 免疫応答機構を解明

### VA-RNAがIFN産生

### 新たなベクター開発に期待

#### 基盤研チーム

dゲノムから転写されるVA・RNAが、細胞質内で自然免疫受容体に認識され、その後インターフェロンの産生を誘導する可能性が示された。

この研究成果は、VA・RNAを欠損した、より安全な遺伝子治療用ベクターの開発が期待される。しかし、VA・RNAがウイルス複製で重要

惹起させる細胞内のシグナル伝達機構、およびウイルス側の原因因子など、詳細なメカニズムはほとんど明らかになっていない。

まず、ウイルスによる自然免疫活性化シグナルに重要とされる遺伝子(MYD88, IRG-1, Mda5, IPS-1)の欠損マウス由来細胞に、A<sub>d</sub>ベクターを作用

させたところ、RNAウイルスによる免疫応答に関与することが知られているIPS-1遺伝子欠損マウス由来細胞で、A<sub>d</sub>ベクターによるインターフェロン産生が有意に

抑制されていた。免疫応答を惹起するA<sub>d</sub>側の因子としては、ウイルスの殻であるカプシド(ウイルス表面)蛋白質、ウイルスゲノムDNA、およびウイルスの転

されたため、A<sub>d</sub>がコードするVA・RNAに着目し、VA・RNAの自然免疫応答における役割について検討を行った。

VA・RNAを産生しないヘルパー依存性A<sub>d</sub>

そこでプロジェクトチ

に、A<sub>d</sub>ベクターを作用

した。

この研究成果は、VA・RNAを欠損した、より安全な遺伝子治療用ベクターの開発が期待される。しかし、VA・RNAがウイルス複製で重要

は今後、「VA・RNA欠損A<sub>d</sub>ベクターの大量調製法の開発を行い、副作用の少ないより安全なA<sub>d</sub>ベクターの開発を試みる予定」とすると共に、「この研究は、VA・RNAを発現させることにより、免疫応答をさらに増強することが可能なことも示しており、強力なワクチンの開発のためのアシュバント開発にもつながる可能性がある」とし、さらに研究を進めていく考え。

を進めていく考え。