



トピックス

1997年 トピックス委員
(投稿歓迎 各委員まで)

幹 事	金子 嘉信 (阪大・工・応生)		
微生物・生態	森川 正章 (阪大・工・物質・生命)	発酵生産・培養工学	田中 孝明 (新潟大・工・機能材料)
遺 伝	竹川 薫 (香 川 大・農)	酵 素	川本 卓男 (京大・工・合成・生化)
微生物代謝・生化学	神崎 浩 (岡 山 大・農)	環境工学	加藤 純一 (広大・工・発酵)
醸 造	浜地 正昭 (大 関・総 研)	単位操作・培養制御	朴 龍洙 (静岡大・農・応生化)
食 品	木村 幸敬 (京大・農・食工)	細胞工学	岡本 稔 (住 友 製 薬)

バキュロウイルスは遺伝子治療ベクターとなり得るか？

国立予防衛生研究所ウイルス第二部 勝二郁夫

バキュロウイルスは、環状二本鎖 DNA を遺伝子としてもつ昆虫病原ウイルスである。この中で感染した細胞の核内に多角体とよばれる封入体を全細胞タンパクの40-50%に達するほど大量に作る一群のウイルスが核多角体病ウイルス Nuclear Polyhedrosis Virus (NPV) である。テキサス大学の Summers らは夜蛾科のバキュロウイルス (*Autographa californica* NPV) (AcNPV) の多角体遺伝子の強力なプロモーター (ポリヘドリンプロモーター) を利用したきわめて効率の良い発現系の開発に成功した。¹⁾ その発現効率の高さとともに生物学的活性を保持した発現産物が得られることから、近年、分子生物学的研究に広く応用され、多くの成果を得ている。本来、バキュロウイルスは節足動物のみに感染し、宿主域は非常に限定されると考えられ、安全な実験系と考えられてきた。ところが、1995年、ドイツのグループよりバキュロウイルスを用いて哺乳動物の肝細胞に特異的に遺伝子を導入することに成功したという驚くべき報告がなされた。Hofmann らはポリヘドリンプロモーターの代わりに CMV プロモーターをトランスファーベクターに組み込み、その下流にルシフェラーゼ遺伝子を挿入し、組換えバキュロウイルスを作製した。この組換えウイルスが肝細胞に効率よくルシフェラーゼ遺伝子を発現させることを証明したのである。²⁾ この報告を機に、バキュロウイルスが肝細胞をターゲットとした遺伝子治療ベクターとして俄然、注目されるにいたった。

それでは、バキュロウイルスが遺伝子導入できる哺乳動物細胞は肝細胞に限定されるのであろうか？ Hofmann らの報告とは異なり、さらに驚くべきことには、最近の研究で CAG (chicken β -actin promoter + cytomegarovirus enhancer) プロモーター下に外来遺伝子を挿入した組換えバキュロウイルスではヒト肝細胞のみならず、サル腎臓、ブタ腎臓細胞、ヒト子宮頸癌細胞など多くの細胞系で高い発現効率が見られることが明らかとなった。³⁾ 非増殖型ウイルスベクターのうち遺伝子治療ベクターとしてもっとも用いられているアデノウイルスベクターとバキュロウイルスベクターを比較検討したところ、HepG2 細胞では同等以上の高い発現効率が見られることがわかった。AcNPV の遺伝子は 130 kb もあり長大な遺伝子を挿入できる、感染価を高くしても感染細胞への細胞傷害性がきわめて弱く遺伝子の機能を長期観察するのに適しているなどの長所もあり、今後 *in vitro* の実験系として広く普及していくものと思われる。

最近、Sandig らにより *ex vivo* でヒト肝細胞に遺伝子導入することに成功したとする報告がなされた。⁴⁾ 彼らは、バキュロウイルスが血液中の補体により不活化される可能性を指摘しており、肝臓を灌流したのちにバキュロウイルスを感染させると発現がみられることを明らかにした。また、*in vivo* で遺伝子導入を行うためには補体による不活化を克服する必要があると考察している。バキュロウイルスが哺乳動物細胞に感染する機序は未知であり、哺乳動物細胞内でどのような影響を及ぼすか明らかでない。バキュロウイルスが、多くの哺乳動物細胞に感染するのは、何らかの共通の分子を介して感染すると推定されているが、昆虫細胞におけるバキュロウイルスレセプターが同定されていないため今後の研究が待たれるところである。これからは *in vivo* での遺伝子導入、哺乳動物細胞における感染の機序、ウイルス由来の遺伝子の発現の影響などが研究されていくものと思われる。バキュロウイルスを用いた哺乳動物細胞への遺伝子導入の研究はまだ始まったばかりであり、今後、数々の知見が集積され、新しい遺伝子導入の技術として広く応用されていくものと期待される。

- 1) Smith, G. E. *et al.*: *Mol. Cell. Biol.*, **3**, 2156 (1983).
- 2) Hofmann, C. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 10099 (1995).
- 3) Shoji, I. *et al.*: submitted.
- 4) Sandig, V. *et al.*: *Human Gene Therapy*, **7**, 1937 (1996).