

【目的】アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは末梢静脈からの投与でも効率的に遺伝子を導入できるため、様々な臓器を標的とした遺伝子治療用ベクターとして有望視されている一方、肝臓に集積することも知られている。そのため、肝障害マーカーなどを指標に安全性試験を行っている。AAV ベクターは、非病原性であると言われていたものの、AAV ベクターを投与された患者によっては、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が顕著に増加すること、肝炎状態において肝臓のシトクロム P450 (CYP) の発現量が減少することが報告されている。しかしながら、AAV ベクター感染時における肝薬物代謝能の評価は行われていない。本研究では、AAV ベクター感染時における肝細胞の薬物代謝酵素発現量および活性が変動するのか評価する。

【方法】CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、P450 オキシドレダクターゼ (POR)、UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 を高発現したゲノム編集 HepG2 細胞に、各 Green Fluorescent Protein (GFP) 発現 AAV ベクターを 1.0×10^5 vg/cell で感染させた。AAV ベクター感染 4 日後、リアルタイム PCR、薬物代謝実験を実施した。

【結果】AAV ベクター感染後の肝細胞マーカー発現量を解析した。肝細胞マーカーである α -フェトプロテイン (AFP)、アルブミン (ALB) 発現量は、mock 群と 2、8、9 型 AAV ベクター感染群の間で顕著な変化はなかった。次に、インターフェロンシグナル応答について評価するために、*interferon stimulated gene (ISG) 15*、*ISG56*、ミクソウイルス抵抗性タンパク質 A (*MxA*) 遺伝子発現量を解析した。ゲノム編集 HepG2 細胞における *ISG15*、*ISG56*、*MxA* 発現量は、2、8、9 型 AAV ベクター感染による変化はなかった。

次に、AAV ベクター感染後のゲノム編集 HepG2 細胞における薬物代謝酵素発現量および活性について評価した。臨床で使用されている医薬品代謝に大きな役割を果たす CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、UGT1A1 発現量および活性を評価することとした。まずは、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、UGT1A1 発現量を解析した。2、8、9 型 AAV ベクター感染による CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、UGT1A1 発現量に顕著な変化はなかった。CYP1A2、2C9、2C19、2D6、UGTs 活性においては、遺伝子発現量の結果と一致して、2、8、9 型 AAV ベクター感染による活性の変化はなかった。一方で、CYP3A4 活性は、2、8、9 型 AAV ベクター感染により、低下傾向を示した。以上の結果より、ゲノム編集 HepG2 細胞において 2、8、9 型 AAV ベクター感染により、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、UGT1A1 発現量に顕著な影響は与えないものの、CYP3A4 活性を阻害する可能性が示唆された。

ゲノム編集 HepG2 細胞における AAV ベクター感染後の CYP3A4 発現量および活性

