



2026年4月23日

報道関係 各位

川崎医科大学
徳島大学
安田女子大学
自治医科大学

【研究発表】

難治性小児神経疾患に対する新規遺伝子治療法を開発
～改変型酵素を用いた治療戦略の有効性・安全性を前臨床で実証～

【概要】

ライソゾーム病は、ライソゾーム酵素の遺伝的欠損により基質が細胞内に蓄積し、進行性の臓器障害や神経症状を引き起こす難治性疾患群です。なかでもGM2 ガングリオシドーシスに分類されるテイ・サックス病 (Tay-Sachs disease) およびサンドホフ病 (Sandhoff disease) は、乳児期に発症することが多く、重篤な中枢神経症状を呈しますが、現在も根本的治療法は確立されていません。これらの疾患は、GM2 ガングリオシドの分解に必須な β -ヘキササミニダーゼ A (HexA) というライソゾーム酵素の欠損を原因としています。

川崎医科大学の北風圭介助教、徳島大学大学院の大西恭弥博士後期課程学生(当時)、辻大輔助教(現 安田女子大学講師)、伊藤孝司教授(現 徳島大学名誉教授・自治医科大学客員教授)らの研究グループは、自治医科大学の村松慎一客員教授などと共同で、改変型 HexB (modHexB) をコードするアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた新規遺伝子治療法を開発しました。本研究では、サンドホフ病モデルマウスへの脳室内投与により酵素活性の回復と GM2 の減少を認め、運動機能の回復および生存期間の延長を確認しました。さらに、カニクイザルおよびラットを用いた前臨床試験により、中枢神経系への広範な遺伝子導入と良好な安全性を示しました。この成果は、GM2 ガングリオシドーシスに対する新たな遺伝子治療戦略の有効性と安全性を示すものであり、将来的な臨床応用への展開が期待されます。

本成果は、2026年4月23日に「Cell Reports Medicine」にオンライン掲載されました。

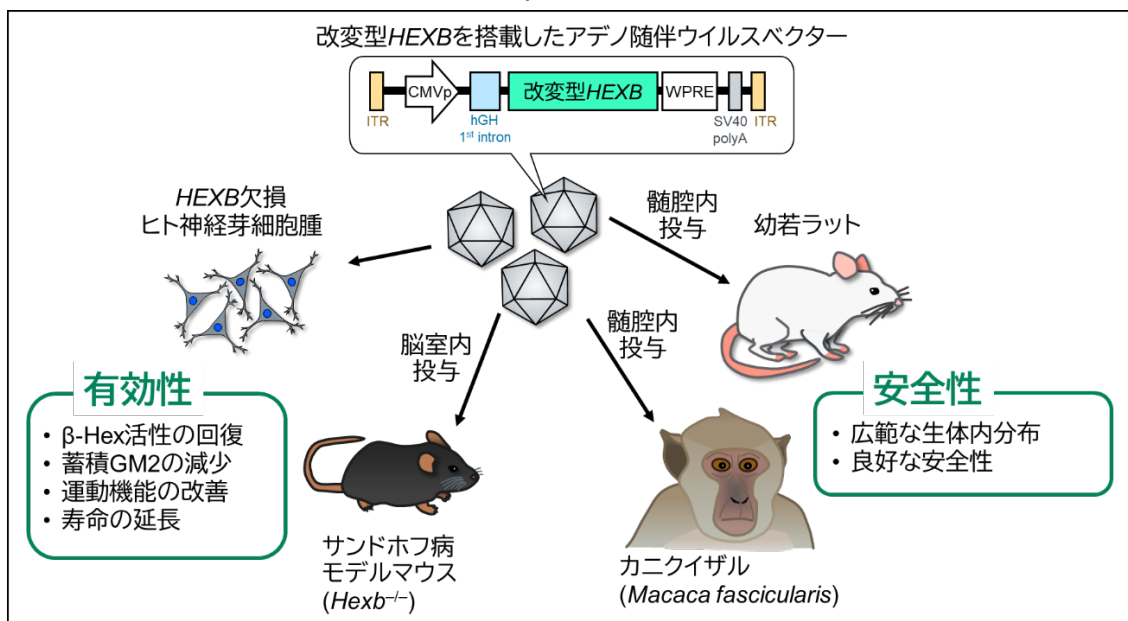


図. 研究成果の概要

改変型 HEXB を搭載した AAV ベクターの有効性をサンドホフ病モデルマウスで実証した。さらに、カニクイザルおよびラットを用いて、広範な生体内分布と良好な安全性を示した。

【ポイント】

- ・ 改変型 *HEXB* を搭載した AAV ベクターによる遺伝子治療戦略を開発した
- ・ ヒト神経芽細胞腫やサンドホフ病モデルマウスへの投与により、有効性を確認した
- ・ モデルマウスにおいて、既存の遺伝子治療アプローチよりも高い治療効果を示した
- ・ カニクイザルやラットへの髄腔内投与により生体内分布と安全性を確認した

【研究の背景】

GM2 ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素である HexA の機能低下により、神経細胞内に GM2 ガングリオシドが蓄積することで発症する重篤な神経変性疾患です。代表的な疾患として、テイ・サックス病およびサンドホフ病が知られており、多くは乳幼児期に発症し、進行性の中枢神経障害を呈します。現在、根本的な治療法は確立されていません。近年、AAV ベクターを用いた遺伝子治療が有望な治療戦略として注目されていますが、HexA は α サブユニット (*HEXA*) と β サブユニット (*HEXB*) からなるヘテロ二量体酵素であるため、2 遺伝子を同時に発現させる必要があり、遺伝子サイズや発現効率等の課題がありました。このことから臨床応用に資する新たな戦略が求められています。

【成果の概要】

本研究グループは以前に *HEXB* に *HEXA* 由来のアミノ酸配列を一部導入した「*modHEXB*」を作成しています。本研究では *modHEXB* 遺伝子をチロシン変異型 AAV9 ベクターに搭載した AAV9/3-*modHEXB* (開発番号 GT0005X) を作製し、単一遺伝子で HexA 様活性を発揮できる新たな遺伝子治療戦略を検討しました。

サンドホフ病モデルマウスに AAV9/3-*modHEXB* を脳室内投与した結果、脳内の広範な領域で HexA 活性の回復が認められ、GM2 の蓄積が顕著に減少し、神経炎症が抑制されました。さらに、運動機能の改善ならびに生存期間の延長が確認され、従来の *HEXB-P2A-HEXA* バイシストロニックベクターと比較して、優れた治療効果を示しました。加えて、カニクイザルおよびラットを用いた生体内分布・安全性試験を実施し、脳および脊髄の広い領域で *modHexB* の分布が確認され、治療に関連する明らかな毒性所見は認められませんでした。

【今後の展開】

本研究は、単一遺伝子で機能的な HexA 活性を持つ *modHEXB* を用いることで、有効かつ安全な新たな遺伝子治療戦略を示しました。本成果は、難治性小児神経疾患であるテイ・サックス病やサンドホフ病に対する新たな治療法開発に繋がることが期待されます。今後は、臨床試験を見据えた製造体制の整備を進めていくとともに、患者家族会と協力しながら真に必要な治療法の確立に向けて取り組んでいきます。

【発表雑誌】

雑誌名 : Cell Reports Medicine

論文タイトル : AAV-based gene therapy with modified *HEXB* confers lasting therapeutic benefits in GM2 gangliosidosis models
(改変型 *HEXB* を用いた AAV 遺伝子治療は、GM2 ガングリオシドーシスモデルにおいて持続的な治療効果を示す)

著者名 : 北風圭介[#]、大西恭弥[#]、辻大輔、渡邊綾佑、加守虹穂、片貝祐子、柴田宏昭、吉沢創太、伊藤美加、滝野直美、村松慎一、伊藤孝司^{*}
([#]は共同筆頭著者、^{*}は責任著者)

DOI 番号 : [10.1016/j.xcr.2026.102762](https://doi.org/10.1016/j.xcr.2026.102762)

【謝辞】

- 本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
- ・産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
「中枢神経症状を伴うライソゾーム病に対する遺伝子治療法開発」
 - ・産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
「中枢神経症状を伴うガングリオシドーシスの遺伝子治療法開発」
 - ・橋渡し研究戦略的推進プログラム
「前臨床・臨床試験を踏まえた、中枢神経症状を伴うライソゾーム病の遺伝子治療法開発」
 - ・橋渡し研究戦略的推進プログラム
「神経難病 GM2 ガングリオシドーシスの遺伝子治療法開発」
- の支援を受けました。

〈用語説明〉

- ・ アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター
遺伝子治療に広く用いられているウイルスベクター。本研究では、中枢神経系への遺伝子導入効率が高い血清型 9 (AAV9) のチロシン残基をフェニルアラニン残基に変異させた AAV9/3 ベクターを使用した。
- ・ ITR (Inverted terminal repeat, 逆方向末端反復配列)
AAV ゲノムの両端に存在する配列。AAV ベクターにおいては、2 つの ITR に挟まれた遺伝子配列が AAV 粒子内にパッケージングされ、体内へ送達される。
- ・ CMVp (サイトメガロウイルス由来プロモーター)
様々な細胞種で強い遺伝子発現を誘導できる調節配列。神経細胞においても安定かつ高レベルに目的遺伝子を発現できるため、遺伝子治療研究で広く用いられている。
- ・ hGH 1st intron (ヒト成長ホルモン遺伝子の第 1 イントロン)
イントロン介在増強 (intron-mediated enhancement) と呼ばれる作用により、mRNA の産生や翻訳の効率を高め、タンパク質発現量を増加させる。
- ・ WPRE (ウッドチャック肝炎ウイルス由来転写後制御配列)
mRNA の核外輸送や安定性を向上させる調節配列で、目的タンパク質の発現効率を向上させる。遺伝子治療ベクターでも広く利用されている。
- ・ SV40 polyA (SV40 由来ポリ A 付加シグナル)
遺伝子の転写を正確に終了させ、mRNA の末端にポリ A 配列を付加するための配列。mRNA の安定性を高め、効率的なタンパク質発現を支える。
- ・ バイシストロニックベクター (Bicistronic vector)
1 つのベクター内に 2 つの遺伝子を搭載し、同時に発現させるよう設計されたベクター。本研究で比較対象とした *HEXB-P2A-HEXA* ベクターでは、P2A 配列を介して *HEXB* と *HEXA* の 2 遺伝子を同時に発現させることができる。
- ・ 髄腔内投与 (Intrathecal administration)
脳脊髄液中に直接薬剤や遺伝子治療ベクターを投与する方法。脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療薬ゾルゲンスマの髄腔内投与が米国食品医薬品局 (FDA) に承認され、その有効性と安全性が確立されつつある。

<研究に関する問い合わせ先>

川崎医科大学 薬理学教室

助教 北風 圭介(きたかぜ けいすけ)

TEL:086-462-1111

e-mail: kitakaze@med.kawasaki-m.ac.jp

<報道に関する問い合わせ先>

川崎医科大学 事務部庶務課

TEL:086-462-1111 FAX:086-464-1019

e-mail: d_gakujutu@med.kawasaki-m.ac.jp

徳島大学 蔵本事務部薬学部事務課総務係

TEL:088-633-7246 FAX:088-633-9517

e-mail: isysoumu3k@tokushima-u.ac.jp

安田女子大学 企画部

TEL:082-878-9980 FAX:082-878-8408

e-mail: kikaku.box@yasuda-u.ac.jp

自治医科大学 大学事務部研究推進課

TEL:0285-58-7550 FAX:0285-40-8303

e-mail: shien@jichi.ac.jp