

【プレスリリース】

新規小児神経疾患に対する世界初の遺伝子治療研究に成功 ～希少疾患の治療法開発に向けた大きな一歩～

◆本件のポイント

- ・全く治療法のない希少小児神経疾患である乳児期発症神経変性症（CONDCA）に対して、疾患モデルマウスを用いた世界初となる遺伝子治療研究を行いました。
- ・ウイルスベクターを用いた遺伝子治療によって、CONDCA 疾患モデルマウスの神経細胞の変性と運動機能障害の抑制に成功しました。
- ・本研究成果は、米国科学雑誌「Molecular Therapy」に掲載されました。



運動障害により転倒した
CONDCA モデルマウス

◆本件の概要

島根大学医学部生理学講座の桑子賢一郎准教授、医学部附属病院病理部の荒木亜寿香准教授らの研究チームは、重度の小脳失調および認知機能障害などを呈する乳児期発症神経変性症（childhood-onset neurodegeneration with cerebellar atrophy : CONDCA）の治療法の開発のために、マウスを用いた遺伝子治療研究を行いました。

本研究では、まず、最新の生体内ゲノム編集技術^{（注1）}を駆使して CONDCA 疾患モデルマウスを作製し、さらに、治療用の遺伝子をマウス脳内に運ぶためのツールであるアデノ随伴ウイルス [adeno-associated virus (AAV)] ベクター^{（注2）}を構築しました。そして、この AAV ベクターを用いた CONDCA マウスに対する遺伝子治療により、運動制御に重要な小脳神経細胞の変性・脱落と運動機能障害を抑制することに成功しました。この結果は、CONDCA の世界初の治療法開発に向けた大きな一歩になると期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌「Molecular Therapy」オンライン版で 2025 年 8 月 2 日に公開されました。

◆ 研究背景・成果

<背景>

CONDCA は米・独・仏の合同研究グループによって 2018 年に初めて報告された重篤な遺伝性小児神経変性疾患です。本疾患は主に乳児期に発症し、病名の通り、小脳萎縮による運動障害を特徴とし、さらに、認知機能障害や発達遅延などを呈します。また、CONDCA 患者は発育期に死亡することも少なくありません。CONDCA は、細胞骨格の修飾酵素 Cytosolic carboxypeptidase 1 (CCP1)^{（注3）}をコードする *AGTPBP1* 遺伝子の変異に起因することが知られていますが、これまで CONDCA の治療法開発のための研究はほとんどなく、実際、有効な治療法はまだ存在していません。



＜研究成果＞

CONDCA は、疾患遺伝子変異によって CCP1 タンパク質の機能が消失あるいは低下することで発症すると考えられていました。

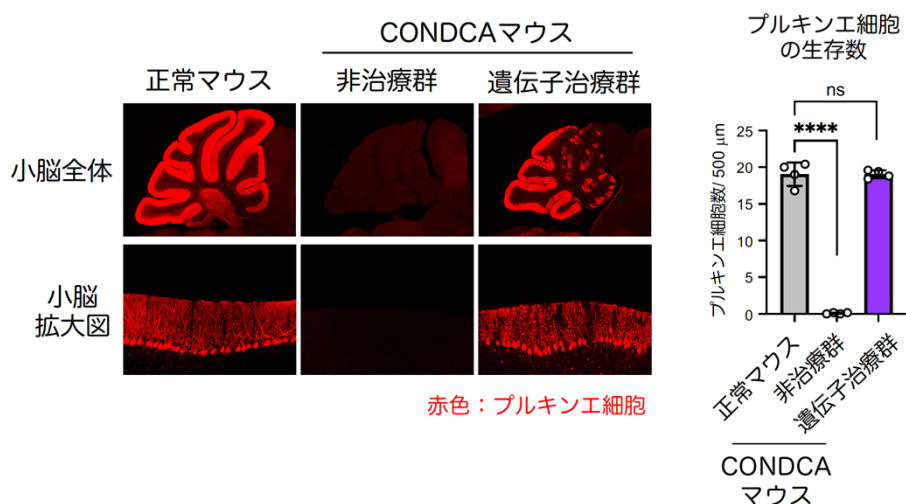
そこで、本研究チームは、まず、生体内ゲノム編集技術によって *AGTPBP1* 遺伝子を欠失させた CONDCA 疾患モデルマウスを作製しました。そして、このマウスは、CONDCA 患者と同様に、小脳機能に必須の神経細胞（プルキンエ細胞）が生後発育期に変性して脱落し（図1：非治療群）、また、顕著な運動障害（図2：非治療群）を呈することがわかりました。

次に、これらの小脳病変を指標に AAV ベクターによる遺伝子治療の効果を検証することにしました。当初、研究チームは AAV ベクターによって全長型の CCP1 を CONDCA マウスの神経細胞に発現させて失われた機能を補填する戦略を検討しました。しかし、AAV ベクターに搭載できる外来遺伝子サイズには制限があり、*AGTPBP1* 遺伝子はその制限を大きく超えていました。そこで、まず、酵素活性に不要な部分を削った“小型”の CCP1 タンパク質を同定し、さらに、その小さな CCP1 を簡便な静脈注射によって脳内全域の神経細胞に発現させることができる AAV ベクターを構築しました。

そして、発症前の CONDCA 新生仔マウスに、上述の CCP1 を発現する AAV ベクターを経静脈投与し、プルキンエ細胞の生存と運動機能を調べました。その結果、CONDCA マウスでみられるプルキンエ細胞の著しい脱落が大きく抑制されていることが明らかになりました（図1：遺伝子治療群）。さらに、CONDCA マウスが呈する小脳失調症状である歩行中の転倒やよろめきの回数が、遺伝子治療によって劇的に減少することもわかりました（図2：遺伝子治療群）。

以上のことから、AAV ベクターを用いた遺伝子治療が CONDCA の治療法として有用である可能性が初めて示されました。

図1 AAV 遺伝子治療による小脳プルキンエ細胞の変性抑制効果

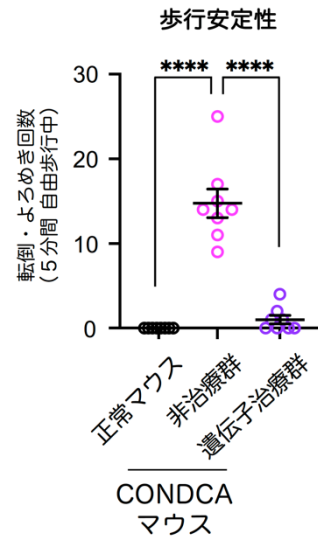


CONDCA マウスの新生仔に AAV ベクターを用いた遺伝子治療を行い、生後6週目に小脳組織切片を作成してプルキンエ細胞の生存数を調べた。非治療群ではほぼ全てのプルキンエ細胞が変性して脱落していたが、遺伝子治療群では多くの細胞が生存していた。

図2 AAV 遺伝子治療による 運動機能障害の改善効果

CONDCA マウスの新生仔に AAV ベクターを用いた遺伝子治療を行い、成体となった生後 4 ヶ月目に運動機能を調べた。

非治療群では、自発運動中（自由歩行）の安定性が著しく低下して転倒などが頻繁に観察されたが（冒頭の写真参照）、遺伝子治療群ではその症状が大幅に改善された。



＜研究の意義・今後の展開＞

本研究により、CONDCA に対する遺伝子治療の有用性が初めて示されました。この成果は、本疾患の今後の治療戦略の基盤として非常に重要な知見になると考えられます。

一方、今回の遺伝子治療では CONDCA マウスの自発運動中の安定性が向上しましたが、すべての運動機能が改善したわけではありません。また、CONDCA のもう一つの主症状である認知機能障害については評価がなされていません。したがって、今後は AAV ベクターの改良や投与方法の検討とともに、他の症状についても治療効果を調べていくことが重要になります。これらの課題を克服できれば、CONDCA の治療が実現し、患者さんの病態を大きく緩和できると期待されます。

◆ 用語解説

(注1) ゲノム編集技術

ゲノム中の狙った領域の遺伝情報を特異的に“書き換える”ことができる革新的な技術。CRISPR-Cas9 システムなどがよく知られ、2020 年ノーベル化学賞の受賞対象となった。本研究では、マウスの受精卵を体外に取り出すことなく、生体内で直接ゲノム編集を行う最新技術を適用して CONDCA 疾患モデルマウスを作製した。

(注2) アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター

特定細胞に効率よく遺伝子導入できる安全性の高いウイルスで、遺伝子治療のベクター（運び手）として広く利用されている。AAV の遺伝子配列内に治療用遺伝子を組み込み、生体内で目的とするタンパク質をつくらせることで、疾患の原因となる遺伝子異常を補うことが可能になる。

(注3) CCP1

細胞のかたちづくりなどに必須の細胞骨格構成因子チューブリンを修飾（脱グルタミル化）する酵素で、その機能異常は細胞内の物質輸送などに障害をもたらすことが報告されている。



人とともに 地域とともに

島根大学

SHIMANE UNIVERSITY

論文情報

論文名 AAV-based gene therapy ameliorates neurological deficits in a mouse model of childhood-onset neurodegeneration with cerebellar atrophy (CONDCA)

著者 和田 博子¹ #、濱 徳行^{2,4} #、長谷川 孝一² #、高椋 智恵¹、吉田 三恵子²、小村 弥佳¹、荒木 亜寿香³ *、桑子 賢一郎² *
(¹島根大学医学部病理学講座（器官病理学）、²島根大学医学部生理学講座（神経・筋肉生理学）、³島根大学医学部附属病院病理部、⁴現所属：山陽女子短期大学臨床検査学科）（# 筆頭著者、* 責任著者）

掲載誌 Molecular Therapy (Cell Press)

◆本件の連絡先

〈研究に関すること〉

島根大学 医学部 生理学講座（神経・筋肉生理学）

桑子 賢一郎（くわこ けんいちろう）

TEL： 0853-20-2116

E-mail： kuwako@med.shimane-u.ac.jp

研究室 URL： <https://kuwako-lab.net>

〈報道に関すること〉

島根大学医学部 総務課企画調査係（担当：勝部）

Tel：0853-20-2531 Mail：mga-koho@office.shimane-u.ac.jp