

レンチウイルスベクターを用いたGM1 ガングリオシドーシスの遺伝子治療法



背景（ニーズ・従来技術・課題）

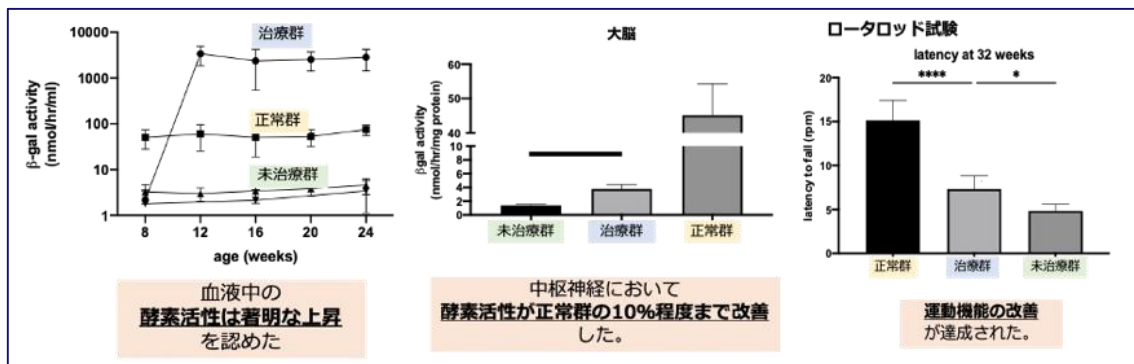
GM1ガングリオシドーシスは常染色体劣性の遺伝病であり、糖脂質の末端β-ガラクトース結合を加水分解する酵素β-ガラクトシダーゼ(β gal)の欠損により発症します。患者の中枢神経系においてGM1ガングリオシド等が蓄積することで、重症なタイプでは神経機能の急速な低下を伴って早期に発症し3歳までに死亡しますが、現在有効な治療法は存在していません。遺伝子治療法は、患者さん自らの細胞に処理をして欠損のある遺伝子の機能を補う治療法です。欠損しているβ galを患者さんの体内で産生できるようになれば、β galが正常に機能し症状を抑えることが可能になると考えられます。



東京慈恵会医科大学
小児科学講座
角皆 季樹

研究概要（課題の解決方法・結果・従来技術に対する優位性）

我々は、レンチウイルスベクター(LV)に強力なMNDプロモーターとβ gal遺伝子を組み込んだ遺伝子治療システムを開発し、GM1ガングリオシドーシスモデルマウスを用いて効果を検討しました。8週齢のマウスから抽出した造血幹細胞に治療用遺伝子を搭載したLVを感染させ、それらの細胞を、自身の造血幹細胞を持たない疾患モデルマウス(8週齢)に投与し、血液や各臓器でのβ galの活性やその影響を評価しました。未治療群ではβ galの活性が低く、GM1ガングリオシドが大量に蓄積して運動障害が生じます。これに対し治療群では、β galの活性上昇およびGM1ガングリオシドの蓄積減少がみられ、32週において運動機能の改善も見られました。本手法により、これまで治療が困難であった中枢神経症状をはじめとするGM1ガングリオシドーシスの症状に対する治療効果が期待されます。



血液中の
酵素活性は著明な上昇
を認めた

中枢神経において
酵素活性が正常群の10%程度まで改善
した。

運動機能の改善
が達成された。

用途

- GM1ガングリオシドーシスに有効な治療法
- 他の先天代謝異常症を含む遺伝病への本治療法の応用

実用化に向けた課題／研究者の希望

- 臨床応用に向けた安全性の評価
- 遺伝子治療薬として提供するための企業との共同研究

◆キーワード

- GM1ガングリオシドーシス
- 遺伝子治療
- レンチウイルスベクター

◆特許・関連文献

- 特願2021-167873
- Tsunogai et al. Molecular therapy. Methods & clinical development. 2022. 25. 448.