

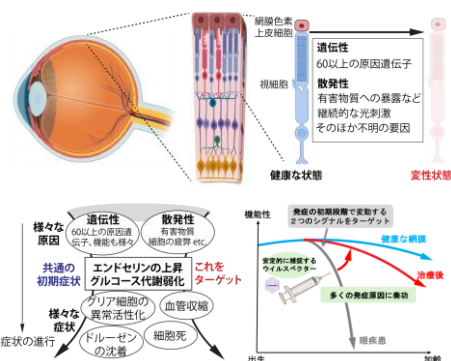
## 遺伝性眼難病に共通する遺伝子治療を実現し、健康寿命を延伸

網膜色素変性症とは、眼内、特に網膜における細胞変性に起因する疾患の総称で、国内における失明原因の第2位の眼疾患である。発症原因は散発性および遺伝性があり、60種類以上の遺伝子変異が確認されている。しかし、各原因ごとに個別の治療法を考案することは極めて困難であり、また各原因の患者数も少ないため、これらの疾患は「希少疾患」や「難病」と見なされる。現在、変異遺伝子の正常版を導入する「遺伝子治療」や、幹細胞から分化させた機能細胞を患部に導入する「再生医療」が開発されているが、いずれも高価であり、適用範囲が限定的である。

### 研究内容

#### 網膜疾患の初期状態を捕捉する遺伝子治療

我々はこれまでに、多くの症例に共通して変動が認められる特定の遺伝子2つに着目している。これらは、神経炎症とグルコース代謝に関与するシグナル因子で、網膜色素変性症をはじめとする各種網膜疾患に共通する病態メカニズムの存在を示唆するものである。そこで、これらの因子を網膜内において長期間にわたり持続的に発現させることが可能なアデノ随伴ウイルス（Adeno-Associated Virus; AAV）を開発し、その量産化技術の確立を進めている。これは、発症原因を問わない普遍的な遺伝子治療につながるものである。加えて、本技術の適用範囲を他の網膜疾患へも拡大し、多種類の網膜難病に対して高い汎用性と低コストで治療を提供可能な新たな治療法の確立を目指している。



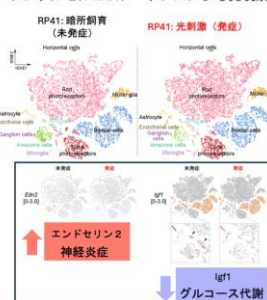
高い汎用性を持つ遺伝子治療を低コストで実現

### 成果

#### 網膜疾患の初期に共通して変動する遺伝子を捕捉

我々は網膜色素変性症を発症するモデルマウスを用い、発症初期における遺伝子発現の変動をシングルセルRNAシーケンスにより解析した。その結果、エンドセリン2の遺伝子が異常惹起され、IGF1の発現が低下していることが明らかとなった。さらに、エンドセリン阻害剤の投与およびIGF1の補充により、これらの遺伝子発現の不均衡を是正すると、網膜変性の進行が抑制され、視細胞機能が回復することが確認された。加えて、これらの遺伝子発現の変動は、特定の単一の遺伝子変異に限定されるものではなく、複数の異なる遺伝子変異においても、視細胞変性の初期段階で共通して認められる現象であることが示された。これらの知見は、網膜色素変性症に共通する標的の同定につながるものである。

シングルセルRNAシーケンスによる発現解析



ポセンタン (エンドセリン4) + AAV-Igf1 (IGF1)

RP41の発症初期

網膜電図 (ERG) による機能評価

野生型

RP41

RP41 + ポセンタン + AAV-IGF1

機能回復

発症初期に変動する遺伝子を探索し、治療標的を同定

### 未来像

- ▶ 網膜色素変性症に対する、原因を問わない新規治療剤の開発
- ▶ 希少網膜疾患に対する汎用性の高い新規治療剤の開発

### Keywords

希少網膜疾患、シングルセル遺伝子発現解析、遺伝子治療、エンドセリン、グルコース代謝

担当者：笹井紀明

連絡先：メディルクス研究センター

medilux@ml.naist.ac.jp