

再生・細胞医療・遺伝子治療 実現加速化プログラム
(再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(非臨床 PoC 取得研究課題))
研究開発課題評価(令和 6 年度実施)
中間評価結果報告書

研究開発課題名	Pompe 病の根治を目指した新規遺伝子治療法の開発研究
代表機関名	東京慈恵会医科大学
研究開発代表者名	小林 博司 教授

1. 研究概要

ポンペ病(糖原病Ⅱ型)はグリコーゲンの代謝不全で発症する糖原病の中で唯一ライソゾーム病(LSD)に分類され、ライソゾームに局在する酵素(酸性 α グルコシダーゼ、以下 GAA)の機能不全が原因で起こる疾患である。臨床病型として全身骨格筋力の低下によるフロッピーインファント、呼吸筋低下、進行性肥大型心筋症を特徴とする乳児型(古典型)、骨格筋・呼吸筋の低下を主体とする遅発型に分類される。2007 年に GAA の組換え製剤、マイオザイム®が承認され、これによる酵素補充療法(ERT)により乳児型の生命予後が劇的に改善し、更に筋への取り込みが改善した製剤ネクスピアザイム®も開発されているが、長期効果・機能予後には課題が残っている。

本研究者はこれまで発現遺伝子 GAA を組込んだレンチウイルスベクターを新生児モデルマウスに静注することで全身の筋組織のグリコーゲン蓄積の軽減を確認し(Kyosen et al. Gene Ther 2010)、更に患者由来線維芽細胞(Nishiyama et al. Genet Metab. 2012)、iPS 細胞(Sato et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2015)などを用いた基礎研究に取り組んできた。近年、トランスフェリン受容体(TfR)に対する抗体(TfRAb)を融合した酵素が脳血液関門を通過し中枢神経系の機能改善に有意な効果があるとする報告が為されているが、同時に同受容体を通して筋組織への移行性も格段に改善しているとされる。そこで本研究者らは本研究開発課題において、TfRAbを融合した GAA 酵素蛋白を発現するレンチウイルスベクターを構築し、これを用いて造血幹細胞(HSC)を標的とした ex vivo gene therapy を施行することで GAA の長期発現と筋組織・中枢神経への移行の大幅な改善を可能にし、現状の酵素補充療法(ERT)の限界を克服、更に通常の GAA 搭載レンチウイルスベクターによる遺伝子治療を上回る効果をも期待できる HSC を標的とした遺伝子治療の開発につながる非臨床 PoC 取得研究を実施する。

2. 評価結果

本研究開発課題では、通常の GAA 単独発現遺伝子を組み込んだレンチウイルスベクターと比較して、トランスフェリン受容体抗体融合 GAA 遺伝子(T-GAA 遺伝子)では細胞外活性が10倍以上に上昇する点に着目し、T-GAA 遺伝子をレンチウイルスベクターに搭載して造血幹細胞に遺伝子導入する画期的遺伝子治療を目指している。これまでの研究開発により、造血幹細胞で最適なプロモーターとして MND を選択し、TfR と融合させた GAA を用い、ポンペ病モデルマウスにおいて心臓、大腿四頭筋、腓腹筋での GAA 活性の上昇を確認している。この成果などから、研究計画に沿って概ね順調に進捗していると評価された。

有効性評価はこれまでに進められているが、今後、呼吸筋、心筋等の筋肉の生理学的な機能評価の実施も必要と考えられる。残された研究項目を着実に進めると同時に、臨床を見据えて、長期安全性確

認、規制対応、製造に関する諸課題などの検討への着手が期待される。企業と早い段階でしっかり連携を行い、効果的に研究を進めていくことが望まれる。