



2026年6月26日

国立大学法人 群馬大学

## 難治性てんかんに対する新たな遺伝子治療法を開発 — 抑制性ニューロンを狙う超小型 GAD67 プロモーターを創出 —

### ポイント

- 抑制性ニューロンに高選択的に遺伝子を発現させる超小型 GAD67 プロモーター (cmGAD67) を開発
- わずか 410 塩基対の短い配列で、高い発現効率と細胞種特異性を両立
- AAV ベクターとの組み合わせにより、脳内の抑制性ニューロンを選択的に標的化
- 治療遺伝子 GAD65 を発現させることで、複数のマウスてんかんモデルにおいて発作を抑制
- 難治性てんかんに対する遺伝子治療実現に向けた基盤技術として期待

### 1. 概要

群馬大学未来先端研究機構（群馬県前橋市）の深井悠貴助教、平井宏和教授らの研究グループは、脳の活動を抑える「抑制性ニューロン」だけに遺伝子を働かせることができる新しい遺伝子スイッチ（プロモーター）の開発に成功しました。この技術を利用して、脳内で抑制性神経伝達物質 GABA の産生を高める遺伝子治療を行ったところ、複数のマウスてんかんモデルで発作を大幅に抑制することができました。

現在、薬で十分に発作を抑えられない難治性てんかん患者が日本に 30 万人存在し、新たな治療法の開発が求められています。本研究で開発された超小型プロモーター「cmGAD67」は、抑制性ニューロンを選択的に標的化できるため、副作用を抑えながら治療効果を高められる可能性があります。今後は霊長類での検証を進め、難治性てんかんに対する遺伝子治療の実現を目指します。

## 2. 研究内容の詳細

### 【背景】

てんかんは脳の神経細胞が過剰に興奮することで発作を繰り返す神経疾患であり、世界で約 5,000 万人、日本国内でも約 100 万人の患者がいるとされています。抗てんかん薬によって多くの患者で発作を抑制できますが、約 3 割の患者では薬剤による十分な発作抑制が得られず、「難治性てんかん」と呼ばれています。そのため、新たな治療法の開発が求められています。

近年、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いた遺伝子治療が神経疾患の新しい治療法として注目されています。てんかん発作は、脳内の興奮と抑制のバランスが過剰に興奮側に傾くことが原因であることから、抑制性ニューロンの機能を強化する遺伝子治療が有望と考えられます。

ところが、従来の抑制性ニューロン特異的プロモーターはサイズが大きく、AAV ベクターの限られた搭載容量を大きく消費してしまいます。さらに、発現活性が十分でなく、治療効果を得るために必要な量の治療遺伝子を発現させることが困難でした。このため、小型化と高活性化を両立した新しいプロモーターの開発が重要な課題となっていました。

そこで本研究では、抑制性ニューロンに選択的に遺伝子を強力に発現させる超小型プロモーター「cmGAD67」を開発し、難治性てんかんに対する新たな AAV 遺伝子治療法への応用を検証しました。

### 【研究成果】

研究グループはまず、GAD67(抑制性神経伝達物質である GABA の合成酵素)遺伝子の発現制御領域を詳細に解析し、抑制性ニューロンに選択的な遺伝子発現を誘導する超小型プロモーター「cmGAD67」を開発しました。cmGAD67 はわずか 410 塩基対という短い配列でありながら、従来の抑制性ニューロン特異的プロモーターよりも高い発現活性を示しました。

次に、AAV ベクターを用いてマウス脳内で cmGAD67 の特性を評価したところ、遺伝子発現細胞の 90%以上が抑制性ニューロンであり、高い細胞種特異性が確認されました。また、パルプアルブミン陽性ニューロンやソマトスタチン陽性ニューロンなど、脳内の主要な抑制性ニューロンサブタイプに効率よく遺伝子を発現できることが分かりました。

さらに、GABA の合成酵素である GAD65 を cmGAD67 制御下で発現する AAV ベクターを作製し、複数のマウスてんかんモデルに投与しました。その結果、脳内 GABA 量の増加が確認されるとともに、発作関連脳波活動の低下、発作重症度の軽減、生存率の改善が認められました。また、運動機能や自発行動への明らかな悪影響は認められませんでした。

これらの結果から、cmGAD67 は抑制性ニューロンを選択的に標的化できる有用な遺伝子発現制御技術であり、遺伝子治療によって発作抑制効果を実証したことから、難治性てんかんに対する新たな治療戦略としての有効性が期待されます。

### 【今後の展望】

本研究で開発した cmGAD67 は、小型でありながら高い活性と抑制性ニューロン特異性を兼ね備えており、AAV ベクターを用いた脳疾患の遺伝子治療に幅広く利用できる基盤技術になると期待されます。

研究グループは現在、ヒトへの応用を見据え、マーマセツなどの非ヒト霊長類を用いた検証を進めています。今後は、難治性てんかんモデルにおける有効性および安全性を評価し、臨床応用に向けた研究開発を加速する予定です。

また、脳内の興奮・抑制バランスの異常は、てんかん以外のさまざまな神経疾患との関連も示唆されています。cmGAD67 は抑制性ニューロンを標的とする幅広い遺伝子治療や神経回路研究への応用が期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）脳神経科学統合プログラム（Brain/MINDS 2.0）（JP24wm0625103）、および日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（科研費）の支援を受けて実施されました。また、本研究は群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センターの研究基盤を活用して実施されました。

## 3. 論文詳細

**論文名：** A compact GAD67 promoter enables inhibitory neuron-targeted AAV gene therapy for seizure suppression

**著者名：** Yuuki Fukai<sup>1,2</sup>, Ayumu Konno<sup>1,2</sup>, Nobutake Hosoi<sup>2</sup>, Karin Miyakawa<sup>2</sup>, Ryosuke Kaneko<sup>3</sup>, Hirokazu Hirai<sup>1,2</sup>

1. Gunma University Initiative for Advanced Research, Gunma University, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

2. Department of Neurophysiology & Neural Repair, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

3. Medical Genetics Research Center, Nara Medical University, 840 Shijo-Cho, Kashihara, Nara 634-8521, Japan

**雑誌名：** *Molecular Therapy*

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2026.06.007>

**公開日：** 2026年6月26日（金）深夜0時（日本時間）（米国東部時間6月25日（木）午前11時）

**【関連リンク】**

群馬大学 <https://www.gunma-u.ac.jp/>  
群馬大学未来先端研究機構 <https://www.giar.gunma-u.ac.jp/>

**【本件に関するお問合せ先】**

群馬大学未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター  
TEL : 027-220-7930  
E-MAIL : hirai@gunma-u.ac.jp

**【取材に関するお問合せ先】**

群馬大学研究推進部研究推進課未来先端研究支援係  
TEL : 027-220-8116  
E-MAIL : kk-kensui4@ml.gunma-u.ac.jp (係共通)