

## テーマ: 遺伝子改変ゴーシェ病サルモデルの開発

### ■ 背景

ゴーシェ病はライソゾーム加水分解酵素の1つglucocerebrosidase (GBA)の活性低下・欠損により発症する先天代謝異常症であり、国内の患者数は150人程度と推定されている。ゴーシェ病は1番染色体上のGBA遺伝子の変異により生じ、多種類のGBA遺伝子変異が報告されている。

症状のうちで全身・骨症状はイミグルセラゼなどの酵素補充療法(ERT)がある程度効果を示すが、神経症状へはほぼ効果がない。これは酵素はタンパク製剤であり、中枢移行性が極めて低いことに起因する。従って、神経症状の改善が喫緊の課題である。

これまでマウスを用いた非臨床試験が実施されてきたが、マウスでは神経症状に対する有効性を正しく評価することは難しい。新薬開発において、神経症状の改善効果を評価するためには、ヒトと脳の構造がより近いサルのゴーシェ病モデルが必要と考えられる。

	I型(非神経型)	II型(急性神経型)	III型(亜急性神経型)
患者比率(日本/欧米)	37%/94%	28%/1%	35%/5%
発症時期	幼少期～成人	乳児期	乳児期～成年
神経症状	—	けいれん、後弓反張など	異常眼球運動、振戦・けいれんなど
ERTの有効性	+	—	—
予後	良好	不良	良好～不良

### ■ 現在の状況

本学は本邦有数のカニクイザルの人工繁殖拠点であるだけでなく、これまで多くの遺伝子改変サルを生み出すなど高い技術力を持つ。CRISPR-Cas9によるGBA遺伝子のノックアウトの最適化およびIII型ゴーシェ病で最も多い変異(L444P)を導入したGBA遺伝子のクローニングを完了している。

今後は、①GBA遺伝子をノックアウトした受精卵へL444P変異GBA遺伝子を導入し、L444P変異カニクイザルを作成、②経時的に変異サルから採取した細胞のGBA活性を測定、③行動薬理的に観察してモデルの妥当性を検証していく予定である。

### ■ 共同研究

- 本モデルは中枢移行性に優れるERTやシャペロン開発に当たり、行動薬理面から有効性を確度高く評価できることが期待できるため、研究早期からの協働を希望しています。
- 開発化合物の評価や共同での特許出願など様々なご要望に対応可能です。

### ■ 生命科学講座生物学ホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbio/index.html>