

報道関係者各位

2022年8月2日

国立成育医療研究センター

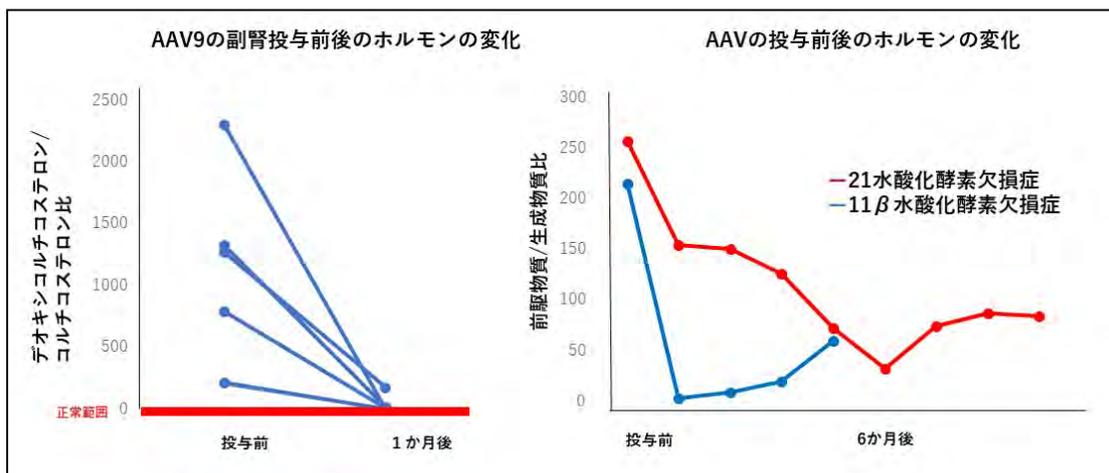
先天性副腎皮質過形成症の新しい遺伝子治療モデルを開発

11β水酸化酵素欠損症に対するモデルは、世界初！

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）内分泌・代謝科の内木康博医長、分子内分泌研究部の深見真紀部長らのグループは、先天性副腎皮質過形成症（CAH）¹の中の1つのタイプである11β水酸化酵素欠損症に対する新しい遺伝子治療モデルを開発しました。これは、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター²を用いたもので、世界で初めてとなる遺伝子治療モデルです。

CAHは、先天的に酵素が欠損していることなどが理由で、副腎皮質でホルモンがうまく作られなくなる遺伝性疾患です。本研究では、その酵素の中で11β水酸化酵素欠損症の患者の線維芽細胞からiPS細胞を作成し、これを副腎皮質細胞に分化させたのちに血清型9型のAAV(AAV9)ベクターを用いて正常な遺伝子を導入しました。すると、副腎皮質細胞での酵素活性を認めました。さらに11β水酸化酵素欠損のモデルマウスを用いて治療効果が長期持続することも確認できました。

本研究成果は、今後のCAHに対する遺伝子治療の発展に大きく貢献するもので、2022年7月15日に米国科学雑誌『Human Gene Therapy』に掲載されました。

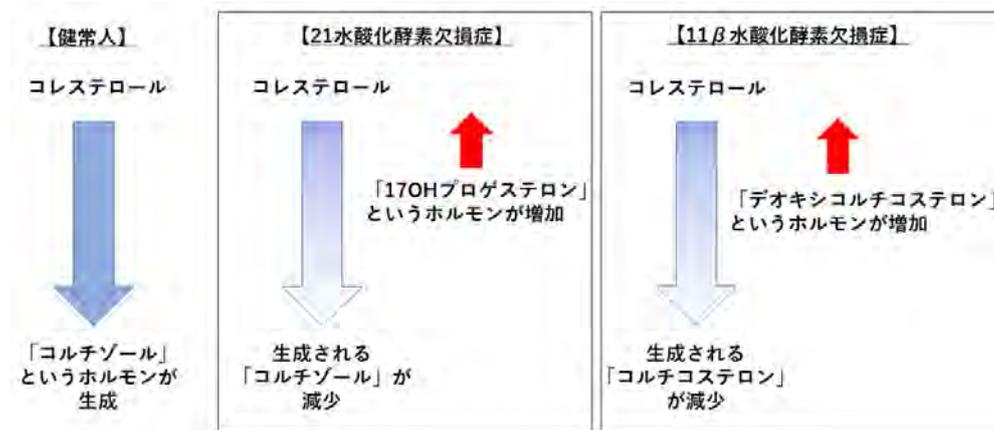


¹ 先天性副腎皮質過形成症 (CAH)：副腎皮質は、生命維持に必要な不可欠な3つのホルモンを作っています。CAHは、酵素の欠損などが理由でこのホルモンを十分に作れなくなる遺伝性疾患で、1.5~2万人に1人が発症する難病に指定されています。低血糖、循環障害、女児外性器の男性化などの症状が見られ、現在の治療法は副腎皮質ホルモンの内服などがあります。

² アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター：ベクターは、治療のための目的遺伝子を細胞の中に届ける「遺伝子の運び屋」です。AAVベクターは、アデノ随伴ウイルスを用いたものを言います。

<プレスリリースのポイント>

- 先天性副腎皮質過形成症（CAH）の新たな遺伝子治療モデルを開発しました。
- 11β水酸化酵素欠損症の患者の線維芽細胞から iPS 細胞を作成し、これを副腎皮質細胞に分化させたのちに血清型 9 型の AAV(AAV9)ベクターを用いて正常な遺伝子を導入したところ、酵素の働きが活発になり本来作られるホルモンが増加しました。
- さらに、11β水酸化酵素欠損のモデルマウス作成し、その副腎に AAV 9 ベクターで遺伝子導入したところ、著しい治療効果と、その効果が長期間にわたり有効であることを確認しました。
- また、CAH の患者の皮膚から線維芽細胞を培養し、AAV2 ベクターを用いて正常な遺伝子を導入することで、失われた酵素活性が回復することを 21 水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症においても認めました。
- 本研究によって、ほぼすべてのタイプの CAH に対して遺伝子治療が可能であることを世界で初めて明らかにしました。



<背景・目的>

CAH は、診断されたらすぐにステロイド薬の投与を開始し、治療は生涯にわたります。ステロイドの副作用が起きないように投与量を調整するのはたいへん難しく、現在もステロイドの副作用の少ない治療を目指して様々な治療方法が開発されつつあります。

2016 年には、CAH で最も多い 21 水酸化酵素欠損症のマウスの筋肉内に、血清型 2 型 AAV (AAV2) ベクターで遺伝子を導入する遺伝子治療を、当センターが世界で初めて成功させました。しかし、ヒトの細胞で効果があるのか？欠損する酵素の種類によって 6 つのタイプがある CAH すべてに対して効果があるのかどうかは明らかになっておらず、その解明が求められていました。

<今後の展望・発表者のコメント>

2016 年の当センターの研究成果をもとに、アメリカでは点滴を用いた独自の方法で CAH に対する遺伝子治療の開発が進み、第 1 相の治験が始まろうとしています。しかし、マウス

の実験結果はアメリカで行われている遺伝子治療の方法では治療効果が短期間に終わる可能性を示しており、当センターが行った筋肉注射による方法がよりよい遺伝子治療法になる可能性があります。

今回、CAHの大多数を占める21水酸化酵素欠損症以外のタイプでも遺伝子治療の可能性を示したことから、今後CAHに対するさらなる遺伝子治療の発展が期待できます。

CAHに対する遺伝子治療が臨床応用できれば、ステロイド薬の量が減らせることで副作用が軽減できたり、万が一飲み忘れがあっても副腎不全をきたさないなど、患者さんにより良いQOLが提供できると考えます。

<発表論文情報>

英文タイトル: AAV-mediated gene therapy for patients' fibroblasts, iPS cells, and a mouse model of congenital adrenal hyperplasia

和文タイトル:『AAVベクターをもちいた先天性副腎皮質過形成症の線維芽細胞、iPS細胞、モデルマウスに対する遺伝子治療』

執筆者: 内木康博¹⁾、宮戸真美²⁾、進導美幸³⁾、堀川玲子¹⁾、長谷川雄一⁴⁾、勝又規行²⁾、高田修治⁵⁾、阿久津英憲⁶⁾、小野寺雅史⁷⁾、深見真紀¹⁾

- 1) 国立成育医療研究センター 内分泌・代謝科
- 2) 国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部
- 3) 国立成育医療研究センター研究所 実験動物管理室
- 4) 国立成育医療研究センター 泌尿器科
- 5) 国立成育医療研究センター研究所 システム発生・再生医学研究部
- 6) 国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター生殖医療研究部
- 7) 国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター

掲載誌: Human Gene Therapy

DOI: 10.1089/hum.2022.005

<特記事項>

本研究は、科学研究費助成事業 基盤C (16K10005, 19K08359)、成育開発費 (2019B-11)、医療研究開発機構研究費 (20bm804017h0001)の研究費を用いて行いました。

参考資料

Naiki Y, et al. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. Endocrine J 3(10):897-904, 2016

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 広報企画室 村上・近藤

電話: 03-3416-0181 (代表) E-mail: koho@ncchd.go.jp