

2022 年 2 月 9 日(水)

Treatment of skeletal and non-skeletal alterations of Mucopolysaccharidosis type IVA by AAV-mediated gene therapy

Bertolin J, Sánchez V, Ribera A, Jaén ML, Garcia M, Pujol A, Sánchez X, Muñoz S, Marcó S, Pérez J, Elias G, León X, Roca C, Jimenez V, Otaegui P, Mulero F, Navarro M, Ruberte J, Bosch F.

Nat Commun. 9;12(1):5343, 2021

アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを介した遺伝子治療によるムコ多糖症IVA型の骨格系および非骨格系の治療

ムコ多糖症IVA型(MPSIV)は、ライソゾーム内でケラタン硫酸を分解するために必要なN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ酵素(GALNS)の欠損が原因で生じる先天性疾患である。骨格・歯科関連の症状として、短胴型小人症、鳩胸、脊椎後弯(突背)側弯、外反膝(X脚)、関節過伸展、矮小歯、エナメル質菲薄が、非骨格系の症状として、閉塞性肺障害、聴力障害、心弁膜症がみられる。この疾患は、3歳以降に発見されるが、進行性疾患のため、成人期には特に重症化しやすい。

現在、酵素補充療法が行われているが、骨格や心エコーの改善はできず、また病態の進行を完全に阻止することはできない。したがって、より強力に酵素補充するための新たな治療法として酵素補充遺伝子治療が検討されている。しかし、現在使われているモデルマウスは、骨格症状を欠いているため治療効果の判断が困難である。

したがって、本論文は骨格症状を表現型として示す新たなモデル動物の作製および治療遺伝子GALNSを発現するよう構築したAAVベクターを静脈内投与することで治療が可能かどうか解析することを目的とした。

CRISPR / Cas9システムを使用し、*Galns*遺伝子のエクソン11に重症型で最も頻度が高いc.1156C>T変異を導入することで、骨格症状を表現型として示すMPSIVラットの作製に成功した。また、AAV9-CAG-GALNSを静脈内投与した結果、延命効果、成長異常の改善、骨の石灰化不全の改善、関節軟骨の正常化、心拍数の正常化など骨格系、非骨格系ともに症状の改善が確認された。

今回の論文で新たに作製されたMPSIVラットは、今後のMPSIV治療研究に大いに貢献する可能性があり、またAAV9-CAG-GALNSの静脈内投与はMPSIVの新規治療法として期待できる。

論文紹介者: 東京歯科大学薬理学講座講師 高橋 有希