

ID No.	1010
研究課題名	ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の前臨床試験
研究代表者	大橋 十也 (東京慈恵会医科大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	大津 真 (東京大学医科学研究所・准教授) 小林 博司 (東京慈恵会医科大学・准教授) 嶋田 洋太 (東京慈恵会医科大学・助教) 樋口 孝 (東京慈恵会医科大学・助教) 和田 美穂 (東京慈恵会医科大学・大学院生)
研究報告 本研究の目的はムコ多糖症II型(MPS II)の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法を開発する事である。ムコ多糖症II型はIduronate-2-sulfatase(IDS)の欠損によりグリコサミニグリカンが全身に蓄積する疾患である。骨病変、中枢神経病変、心病変（心筋、弁）などを呈する医疾患である。現在、酵素補充療法が主に現在行なわれているが毎週の酵素補充が必要なこと、中枢神経系、骨への効果が限定的である事が大きな問題点である。我々は、この点を克服すべく造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発を行なっている。造血幹細胞を標的としたレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療はモデルマウスの中枢神経系に効果がある事を既に明らかにしている。ただし、この場合はウイルスプロモーターを用いて強力にIDS遺伝子を発現させ、この効果が確認出来た。今回の研究は臨床応用に向けて使用するレンチウイルスベクターの最適化を行なう研究を行っている。現在3つのウイルスベクターを構築し（特許の関係で詳細は省く）モデルマウスを用いて比較検討している。現在、3つのベクターを使用して遺伝子治療は全て終了し経過を観察しているところである。 またもう1つのモデルマウスとしてヒト造血幹細胞が移植可能なマウスを作成した。NOG マウス（NOD/scid マウスと数種のサイトカインレセプター共通ドメインであるIL-2 レセプターγ鎖ノックアウトマウスを掛け合わせた）の受精卵で CRISPR/Cas9 の方法により IDS 遺伝子をノックアウトしたマウスを得た。本マウスにおいては IDS 活性が低下し各組織にグリコサミニグリカンが蓄積していることを明らかにした。現在ワイルドタイプの CD34 陽性細胞の移植ならびに、CD34 陽性細胞を標的とした ex vivo 遺伝子治療を開始している。	