



2022年2月21日

各 位

会 社 名 株式会社トランスジェニック
代表者名 代表取締役社長 福永 健司
(コード番号 2342 東証マザーズ)
問合せ先 取 締 役 船 橋 泰
(電話番号 03-6551-2601)

エクソンヒト化マウスに関する研究成果を
『Biochemical and Biophysical Research Communications』に論文発表しました

当社が開発した遺伝性疾患家族性アミロイドポリニューロパチー（全身性アミロイドーシス※¹の一種）に関与する TTR エクソンヒト化マウスに関する研究成果の論文が、Biochemical and Biophysical Research Communications に発表されましたので、お知らせいたします。

[Biochemical and Biophysical Research Communications](#)

[599 \(2022\) 69-74](#)

[TTR exon-humanized mouse optimal for verifying new therapies for FAP](#)

Zhenghua Li ^{a,b,e}, Hideki Kanazashi ^c, Yoshimi Tokashiki ^c, Rie Fujikawa ^c,
Ayaka Okagaki ^c, Sho Katoh ^c, Kenta Kojima ^c, Kyoko Haruna ^c, Naoko Matsushita ^c,
Tomo-o Ishikawa ^c, Hong Chen ^{d,*}, Kenichi Yamamura ^{b,e,*},

^aDepartment of Histology and Embryology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

^bInstitute of Resource Development and Analysis, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan

^cBiosafety Research Center, Kobe 650-0047, Japan

^dDepartment of Pulmonary and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

^eTransGenic, Inc. Fukuoka 810-0001, Japan

【発表論文の概要】

家族性アミロイドポリニューロパチー (Familial amyloidotic polyneuropathy: FAP) はトランスサイレチン (transthyretin: ヒトでは TTR、マウスでは Ttr の遺伝子記号です) 遺伝子の点突然変異によって引き起こされます。

これまでは、病態解析や治療法の検証のために、マウスの Ttr 遺伝子の翻訳開始点にヒト TTR の cDNA を挿入したマウスを作製していましたが、これらの方法で作製されたマウス

はヒト TTR の発現レベルが正常の 5%以下と低すぎるため、病態解析には威力を発揮しましたが (Li et al. Lab. Invest. 98:512-524, 2018)、治療法の検証には使用できない欠点がありました。そこで、遺伝子発現レベルを正常にすることを目的として、マウスゲノム上の Ttr 遺伝子の、エクソン部分のみをヒトの配列、イントロン部分はマウスの配列にすることを試みました。この試みを実現するため、トランスサイレチン遺伝子のエクソンはヒトの配列、イントロンはマウスの配列を持つ合計約 14kb のドナーベクター^{※2}を作製し、上流側と下流側の 2カ所に guide RNA を設定し、ゲノム編集^{※3}技術を用いて、ES 細胞での相同組換えを行った結果、TTR 遺伝子のエクソンのみをヒト化したマウス「TTR エクソンヒト化マウス」の作製に成功したものであり、塩基配列を確認したところ、エクソンはヒトの配列、イントロンはマウスの配列であることを確認いたしました。本 TTR エクソンヒト化マウスは、当社独自のエクソンヒト化技術 (国際特許出願済み WO/2020/240876) に基づき作製されてモデルマウスです。

そして、この TTR エクソンヒト化マウスでの発現の組織特性は、マウス Ttr 遺伝子と全く同じであること、また血清中のヒト TTR の量も野生型マウスでのマウス TTR の量とほぼ同じであることが示されています。

なお今回は、TTR 遺伝子の全長が 9kb 以下であることから 20kb まで挿入できるプラスミドベクターで行うことができましたが、もっと大きな遺伝子についても、45kb まで挿入できるコスミッドベクターや 400kb まで挿入できる人口酵母染色体用いれば、同様のエクソンヒト化マウスを作製できると考えられ、ヒト疾患の治療法、特に遺伝子治療の検証に極めて有用なエクソンヒト化マウスを作製できると考えられます。

なお、2022 年 1 月 27 日リリースの『東京大学医科学研究所先進動物ゲノム研究分野及び C4U 株式会社との TTR エクソンヒト化マウスを用いた遺伝子改変実験に関する共同研究契約締結のお知らせ』及び 2022 年 2 月 2 日リリースの『TTR エクソンヒト化マウスを用いた遺伝子治療実験の検証』は、本 TTR エクソンヒト化マウスを用いての研究になります。

当社は、本論文発表においてエクソンヒト化技術の有用性を示すとともに、他の遺伝病の遺伝子治療実験に有効なエクソンヒト化モデルマウスの作製受託あるいは共同開発を推進していきたいと考えております。

◆ご参考

※1 全身性アミロイドーシス

線維構造をもつタンパク質であるアミロイドが全身臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患です。

※2 ベクター

ベクターとは、目的の遺伝子や DNA、RNA を細胞に導入する遺伝子改変の際に、外来

遺伝物質を細胞に人為的に運ぶための DNA または RNA です。

※3 ゲノム編集技術

ゲノム編集技術とは、DNA 切断酵素と人工的にデザインした RNA などを細胞に導入しゲノムの局所を線テク的に切断、改変する技術です。

以上