



2026 年 9 月 7 日

各 位

会 社 名 株式会社トランスジェニックグループ
代表者名 代表取締役社長 福 永 健 司
(コード番号 2342 東証スタンダード)
問合せ先 取 締 役 船 橋 泰
<https://transgenic-group.co.jp/contact/>

独自開発の「TTR エクソンヒト化マウス」で末梢神経を含む多臓器への TTR 沈着を確認 — ATTR アミロイドーシスの病態解明と創薬研究への活用に期待 —

当社及び当社連結子会社の株式会社トランスジェニックは、熊本大学生命資源研究・支援センター、富山大学大学院医学薬学研究部及び神戸大学医学部附属病院との共同研究により、当社グループが開発した「TTR エクソンヒト化マウス」※¹において、回腸、腎臓及び末梢神経（坐骨神経）※²への TTR（トランスサイレチン）※³沈着を確認しましたので、お知らせいたします。

本研究成果は、2026 年 8 月 19 日付で学術誌「Advances in Neurology and Neuroscience」に掲載されました。

1. 研究の背景

遺伝性 ATTR アミロイドーシス※⁴は、TTR 遺伝子の変異に伴い TTR タンパク質が不安定化し、アミロイド※⁵として組織に沈着することで、末梢神経や心臓などに障害を引き起こす進行性の疾患です。病態の解明や治療法の開発には、ヒト TTR の発現と組織沈着を適切に評価できる動物モデルが重要となります。

従来のヒト TTR 導入マウスでは、導入遺伝子のコピー数や挿入位置による発現量の変動、マウス由来 TTR との混合四量体の形成などが課題となっていました。当社グループのエクソンヒト化技術は、マウス遺伝子のイントロン及び発現制御領域を維持し、タンパク質をコードするエクソン部分をヒト配列に置き換えるものです。本モデルでは、マウス本来の遺伝子発現制御の下でヒト TTR の挙動を解析できます。

2. 本研究の主な成果

本研究では、遺伝性 ATTR アミロイドーシスに関連する Val30Met 変異※⁶を導入し、正常型同士 (V30/V30)、変異型同士 (M30/M30)、正常型と変異型 (V30/M30) の 3 種類のマウスを作製しました。

上記マウスを SPF 環境下で飼育し、26 週齢及び 52 週齢で回腸及び腎臓を、52 週齢で坐骨神経を解析し、以下の結果を得ました。

末梢神経への TTR 沈着を確認

従来のマウスモデルでは再現が難しかった末梢神経への TTR 沈着が、52 週齢の坐骨神経で確認されました。末梢神経障害は本疾患の主要な病態の一つであり、本モデルの重要な特徴と考えられます。

遺伝子型により異なる沈着パターンを確認

回腸及び腎臓では、M30/M30 マウスの沈着が V30/V30 及び V30/M30 マウスより少ない結果となりました。TTR 沈着が単純に変異型の有無だけでは決まらないことが示唆されました。

成熟アミロイド形成前の沈着過程を捉える可能性

TTR 陽性沈着は認められた一方、特殊染色では成熟したアミロイド線維は検出されませんでした。観察された沈着は、非線維性又はアミロイド形成前段階の TTR 沈着と考えられます。これは従来の報告と一致するもので、マウスをコンベンショナルな環境で飼育しないとアミロイド線維としては沈着しません。逆に言えば、非線維性の TTR 沈着から線維性のアミロイド沈着への要因を解析できる優れたモデルであることを示唆しています。

3. 本研究の意義

本研究は、生理的な発現制御を維持した **TTR** エクソンヒト化マウスにおいて、末梢神経を含む複数組織の **TTR** 沈着を評価できることを示したものです。組織ごとに沈着の程度や分布をスコア化することで、遺伝子型や週齢による違いを比較することも可能となりました。

特に、成熟したアミロイド線維が形成される以前の沈着過程を研究できる可能性は、病態形成の初期段階の解明や、**TTR** 沈着の抑制を目指す治療候補の評価において意義があると考えられます。

また、血中 **RBP4** (レチノール結合タンパク質 4) ※⁷ の解析及び補助的な分子シミュレーションから、**RBP4** が **TTR** を安定化する生体内因子として働く可能性も示唆されました。

4. 今後の展開と創薬支援事業への活用

当社グループは、エクソンヒト化マウス技術を用いた疾患モデルの開発を進めております。今回の成果を踏まえ、ヒト **TTR** を標的とする核酸医薬や遺伝子治療、**TTR** 安定化を目的とする治療候補などについて、組織沈着に対する作用を評価する非臨床研究への活用可能性を検討してまいります。

なお、本研究に用いたエクソンヒト化マウス技術につきましては、2026 年 4 月に米国特許査定を受けております (2026 年 4 月 22 日付「「エクソンヒト化マウス」に関する米国特許査定のお知らせ」)。

今後も、モデルマウスの作製・提供、共同研究及び非臨床試験を通じて、疾患メカニズムの解明と治療法開発に貢献し、付加価値の高い創薬支援サービスの充実を図ってまいります。

本件が当期の連結業績に与える影響はございませんが、今後、開示すべき事項が生じた場合には、速やかにお知らせいたします。

◆掲載論文

掲載誌：Advances in Neurology and Neuroscience, 9(3), 1-17 (2026)

掲載日：2026 年 8 月 19 日

論文タイトル：TTR Exon-Humanized Mice as a Model for Genotype-Dependent Transthyretin Deposition: Supportive Evidence for RBP4 as a Natural Stabilizer

著者：Zhenghua Li, Hideki Kanazashi, Yuya Murakami, Rie Fujikawa, Naoko Matsushita, Toru Takeo, Aki Sugano, Mika Ohta, Yutaka Takaoka and Kenichi Yamamura

◆ご参考

※1 エクソンヒト化：

マウスの遺伝子構造や発現制御領域を維持しながら、タンパク質をコードするエクソン部分をヒト配列に置き換える技術です。

※2 坐骨神経：

腰から下肢に伸びる末梢神経で、体内で最も太い神経です。遺伝性 **ATTR** アミロイドーシスにおける末梢神経障害の評価に用いられます。

※3 **TTR**：

主に肝臓などで作られ、甲状腺ホルモンや **RBP4** の運搬に関わるタンパク質です。4つの分子が集まった四量体として存在します。

※4 遺伝性 **ATTR** アミロイドーシス：

TTR 遺伝子の変異により、**TTR** が不安定化して組織に沈着する遺伝性の疾患です。末梢神経障害を主な症状とするものは、家族性アミロイドポリニューロパチー (**FAP**) と呼ばれます。

※5 アミロイド：

タンパク質が本来とは異なる構造をとって集まり、線維状になって組織に蓄積したものです。線維になる前の段階の集合体は非線維性沈着と呼ばれます。

※6 **Val30Met** 変異：

TTR の 30 番目のアミノ酸がバリン (**Val**) からメチオニン (**Met**) に置き換わる変異です。遺伝性 **ATTR** アミロイドーシスの代表的な原因変異の一つで、患者の多くは正常型と変異型を一つずつ持つヘテロ接合型です。

※7 **RBP4** (レチノール結合タンパク質 4)：

ビタミン A (レチノール) を血液中で運ぶタンパク質です。通常は **TTR** と結合した状態で存在

し、TTR と結合していないものは腎臓から排出されやすいことが知られています。

○関連リリース

「エクソンヒト化マウス」に関する米国特許査定のお知らせ（2026 年 4 月 22 日付）

以上



September 7, 2026

TRANSGENIC GROUP INC.
(Code No.2342 TSE Standard Market)

Notice Regarding Confirmation of TTR Deposition in Multiple Organs Using Uniquely Developed "TTR Exon-Humanized Mice"

TRANSGENIC GROUP INC. ("TG GROUP") hereby announces that, TG Group and Transgenic Inc., a consolidated subsidiary of TG Group, have confirmed the deposition of TTR (transthyretin)^{*3} in the ileum, kidney, and peripheral nerve (sciatic nerve^{*2}) in "TTR exon-humanized mice"^{*1} developed by TG group. This research result was obtained through the collaborative study involving Institute of Resource Development and Analysis at Kumamoto University, the Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences at University of Toyama, and Kobe University Hospital.

The result of this study was published in the academic journal "Advances in Neurology and Neuroscience" on August 19, 2026.

1, Background of this study

Hereditary ATTR amyloidosis^{*4} is a progressive disease. Mutations in TTR gene destabilize TTR protein, causing it to deposit in tissues as amyloid^{*5} and thereby damage the peripheral nerves, heart, and other organs. Animal models capable of appropriately assessing human TTR expression and tissue deposition are crucial for the elucidation of disease mechanisms and therapeutic development.

Conventional human TTR-transgenic mice have various problems, such as fluctuation of expression levels depending on transgene copy number and insertion site, and the formation of hybrid tetramers with mouse-derived TTR. TG Group's exon humanization technology makes it possible to replace protein-coding exon regions with human sequences while retaining mouse gene's introns and expression control regions. Therefore, this model allows for the analysis of human TTR behavior under the control of endogenous mouse gene expression.

2, Key findings of this study

In this study, we introduced Val30Met mutation^{※6} associated with hereditary ATTR amyloidosis into TTR exon-humanized allele and generated three types of mice: wild-type (V30/V30), homozygous mutant (M30/M30), and heterozygous (V30/M30).

After raising these mice in SPF environment, the ileum and kidneys were analyzed at 26

and 52 weeks of age, and the sciatic nerve was analyzed at 52 weeks of age, yielding the following results.

- TTR deposition in peripheral nerves
TTR deposition in peripheral nerves was confirmed in the sciatic nerves of this model at 52 weeks of age, although difficult to reproduce in conventional mouse models. Since peripheral neuropathy is a key pathological feature of this disease, it is considered a significant characteristic of this mouse model.
- Deposition patterns varying by genotype
M30/M30 mice showed less deposition in the ileum and kidney than V30/V30 and V30/M30 mice. This result suggests that TTR deposition is not determined solely by the presence or absence of the variant type.
- Potential for analyzing the deposition process prior to mature amyloid formation
While TTR- deposits were observed, mature amyloid fibrils were not detected by special staining. The observed deposits are considered to be non-fibrillar or pre-amyloid TTR deposition. This is consistent with previous reports; unless mice are raised in conventional environment, deposition as amyloid fibrils does not occur. These findings suggest TTR exon-humanized mice as a useful model for analyzing the factors involved in the transition from non-fibrillar TTR deposits to fibrillar amyloid deposits.

3, Significance of this study

This study demonstrated that TTR deposition in multiple tissues, including peripheral nerves, can be evaluated using TTR exon-humanized mice maintaining physiological expression control. By using this technology, it became possible to compare differences based on genotype and age by scoring the degree and distribution of deposition in each tissue.

In particular, the research on the deposition process prior to the formation of mature amyloid fibrils is considered meaningful for elucidating the early stage of pathogenesis and for evaluating therapeutic candidates aimed at inhibiting TTR deposition.

Furthermore, analyses of blood RBP4 (retinol-binding protein 4) and supplementary molecular simulations suggested that RBP4 may function as an endogenous factor that stabilizes TTR.

4, Future development and application to drug discovery support business

TG GROUP promotes the development of disease models using exon-humanized mouse technology. Based on these results, we will explore the potential application in non-clinical studies designed to evaluate the effects of oligonucleotide therapeutics targeting human TTR, gene therapies, and therapeutic candidates aimed at TTR stabilization regarding tissue deposition.

A patent on “exon-humanized mouse technology” used in this study has been granted in the United States of America in April, 2026. (please refer to our press release “Patent on

“Exon-Humanized Mouse Technology” has been Granted in USA”, published on April 22, 2026)

TG GROUP will further contribute to elucidating disease mechanisms and developing therapies through the production and provision of mouse models, collaborative research, and non-clinical studies, while striving to enhance high-value-added drug discovery support services.

This matter is not expected to have a material impact on the business result or financial performance for the fiscal year 2026; however, we shall notify as soon as we identified matters requiring disclosure.

◆Published article

Journal: Advances in Neurology and Neuroscience, 9(3), 1–17 (2026)

Publication date: August 19, 2026

Title: TTR Exon-Humanized Mice as a Model for Genotype-Dependent Transthyretin

Deposition: Supportive Evidence for RBP4 as a Natural Stabilizer

Author: Zhenghua Li, Hideki Kanazashi, Yuya Murakami, Rie Fujikawa, Naoko

Matsushita, Toru Takeo, Aki Sugano, Mika Ohta, Yutaka Takaoka and Kenichi Yamamura

◆Reference

^{*1} Humanization of exon

This is a technology that replaces protein-coding exon regions of mouse with human sequences while preserving the gene structure and expression control regions of mouse.

^{*2} Sciatic nerve

The sciatic nerve is a peripheral nerve that extends from lower back to lower extremity, and is the thickest nerve in the body. It is used to assess peripheral neuropathy in hereditary ATTR amyloidosis.

^{*3} TTR

TTR is a protein produced primarily in the liver, and is involved in the transport of thyroid hormone and RBP4. It normally exists as a tetramer composed of four molecules.

^{*4} Hereditary ATTR amyloidosis

Hereditary ATTR amyloidosis is a disease in which mutations in TTR gene destabilize TTR, causing it to deposit in tissues. Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is characterized primarily by peripheral neuropathy.

^{*5} Amyloid

Amyloid is a fibrous protein that aggregates after adopting a structure different from its original one, and deposits in tissues. Aggregates at the stage preceding fibril formation are referred to as non-fibrillar deposits.

^{*6} Val30Met mutation

This is a mutation in which 30th amino acid of TTR is replaced by methionine (Met) instead of valine (Val). It is one of the representative causative mutations of hereditary ATTR amyloidosis, and the majority of patients are heterozygotes, possessing one normal allele and one mutant allele.

^{*7} RBP4 (retinol-binding protein 4)

RBP4 is a transport protein for retinol (vitamin A) in the blood. It is known that RBP4/retinol complex normally exists bound to TTR, whereas the unbound form is easily excreted by the kidneys.

◆ Related press release

" Patent on "Exon-Humanized Mouse Technology" has been Granted in USA" released on April 22, 2026

Contact for inquiries and additional information :
TRANSGENIC GROUP INC.
Yutaka Funabashi, Director
<https://transgenic-group.co.jp/contact/>