



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