

スタージ・ウェーバー症候群の新規治療法の開発

プロジェクト 責任者

奈良県立医科大学 医学部 生理学第二講座

講師 坂野 公彦

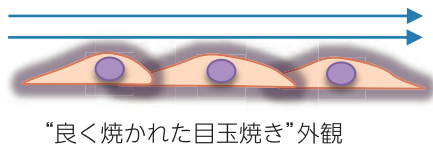
プロジェクト概要

血管はすべての臓器に存在し、常に血液の流れ刺激（すり応力）に晒されています。今回私たちは、異常血管が顔面皮膚や脳表面に生じるスタージ・ウェーバー症候群という難病において、この流れ刺激に対する血管内皮細胞の反応性に異常があるために病気が生じるという新規メカニズムを発見しました。

具体的には、正常の血管内皮細胞では、スムーズな流れ刺激が起きると細胞質に対する細胞の核の出っ張りが引っ込んでいく（“良く焼かれた目玉焼き”の外観）のに対し、**疾患の血管内皮細胞では、細胞質に対して核の出っ張りが存続してしまい（“レアに近い目玉焼き”外観）、流れが細胞にぶつかりやすくなり、細胞の挙動の異常が生じ内皮のバリア機能が悪化する、**ということを発見しました。この病気のメカニズムは、スタージ・ウェーバー症候群以外の血管の疾患にも関与している可能性が高いと考え、研究を進めています。

正常の血管内皮細胞

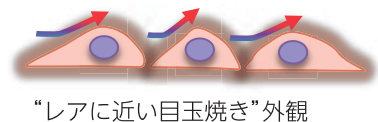
- バリア機能強化
- 血管内皮細胞の安定化



生理的な層流刺激により、
血管内皮細胞は休止し、安定化する

スタージ・ウェーバー症候群の血管内皮細胞

- バリア機能の悪化
- 血管新生
- NOTCHシグナルの低下



細胞レベルの形の異常により、
層流に対し正しく反応できず
血管内皮の炎症や増殖が生じやすくなる

1. 塩基編集技術による修復
2. バリア回復化合物選定



私たちは、このスタージ・ウェーバー症候群に対して、2つの治療法開発を行っています。1つ目は、疾患の原因である**GNAN1遺伝子における変異を元通りに修復する治療法（塩基編集）**です。疾患変異以外のアミノ酸に全く影響を与えない画期的な効果があるため、特許出願中です。2つ目は、上記の細胞の異常な挙動を抑え、**バリア機能を回復させる薬剤**を開発しています。バリア機能をスクリーニングできるシステムを用いてドラッグリポジショニングを行うことで薬剤を選定します。後者の開発を進めることで、同じ機序で発症する数多くの血管疾患の有効な治療法に繋がることが期待されます。

対象疾患：スタージ・ウェーバー症候群

特許情報：ゲノム編集治療については基本特許出願済（特願 2025-169895）・薬物治療については未出願

技術の特徴：疾患変異に対するゲノム編集治療・血管内皮バリア機能を改善させるドラッグリポジショニング

市場性および開発における課題：スタージ・ウェーバー症候群は希少難病（本邦約 1,000 人程度）だが、生涯に渡る治療期間が必要である。非臨床 POC 取得後に、臨床 POC を取得するための企業サポートが必要。

Targeting Endothelial Flow Maladaptation for the Treatment of Sturge-Weber Syndrome

Principal Investigator

Department of Physiology II, Nara Medical University

Lecturer, Kimihiko BANNO, M.D., Ph.D.

Project Outline

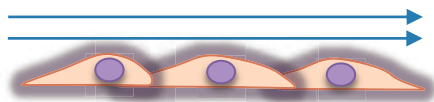
Blood vessels are present in all organs and are constantly exposed to shear stress from blood flow. In this study, we discovered a novel mechanism underlying Sturge-Weber syndrome (SWS), a rare disease characterized by abnormal blood vessels in the facial skin and on the surface of the brain. We found that the disease arises from impaired endothelial adaptation to shear stress.

In normal vascular endothelial cells, when stimulated by smooth blood flow, the nuclear protrusion becomes embedded within the endothelial surface; in contrast, in diseased vascular endothelial cells, this protrusion persists, making the cells more susceptible to impact from the flow. This leads to abnormal cell behavior and a deterioration of the endothelial barrier function. The identified mechanism represents **a potentially broad therapeutic target for vascular disorders characterized by endothelial flow maladaptation**, extending beyond Sturge-Weber syndrome.

Wild-type endothelial cells

Physiological laminar flow sensing leading to quiescent endothelium

↑ Barrier integrity
↑ Arterial/stalk identity



“Well-done sunny-side-up” appearance
(nucleus embedded)

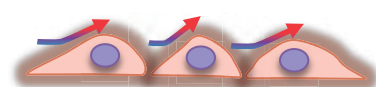
1. **Base editing**
2. **Chemical compound screening to improve barrier integrity**



SWS endothelial cells

Maladaptation to laminar flow at cellular level

↓ Barrier integrity
↑ Tip cell identity
↓ NOTCH



“Medium-rare sunny-side-up” appearance
(nucleus moderately embedded)

Two therapeutic approaches for SWS.

1. Base editing that precisely corrects the pathogenic GNAQ mutation without altering other amino acids.
2. Drug repositioning to identify compounds that suppress endothelial maladaptation and restore barrier integrity using a functional barrier-screening platform.

Target disease: Sturge-Weber syndrome

Patent information: Genome editing therapy (Japanese Patent Application 2025-169895)

Technical features: Genome editing therapy targeting disease mutations; drug repositioning to improve vascular endothelial barrier function under shear stress.

Marketability and challenges in development: Sturge-Weber syndrome is a rare intractable disease (approximately 1,000 patients in Japan), but requires lifelong treatment. After obtaining non-clinical POC, corporate support is needed to obtain clinical POC.