



自治医科大学
Jichi Medical University



東京大学 大学院
理学系研究科・理学部
SCHOOL OF SCIENCE, THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

■解禁時間

平成 29 年 6 月 23 日（金）18 時/日本時間

ゲノム編集による先天性疾患治療技術開発

CRISPR/Cas9 による血友病治療にマウスで成功

自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門の大森司教授を中心とする研究グループは、CRISPR/Cas9 とアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いて、血友病 B マウスのゲノム編集による治療法を開発しました。当研究は、先天性出血性疾患である血友病治療に新たな治療法を提供するものであり、その研究成果は専門英文誌の Scientific Reports（オンライン版）に掲載されました。

【概要】

血友病は血液凝固第 VIII、または第 IX 因子の遺伝子異常による出血性疾患です。出血予防に小児期から、週に 1-3 回の血液凝固因子製剤の注射が必要です。血友病の原因遺伝子が修復できれば、小児期から持続的な治療効果が期待できます。CRISPR/Cas9 の開発により、ゲノム編集技術は急速に広がっていますが、細胞や受精卵レベルでの編集は容易なものの、生後の特定の臓器を狙ったゲノム編集は困難でした。本研究では CRISPR/Cas9 とアデノ随伴ウイルスベクター（AAV ベクター）を利用し、生後の血友病 B マウス（第 IX 因子欠損）の異常遺伝子の修復に成功しました。

AAV ベクターで凝固因子産生部位である肝臓特異的にゲノム編集のための CRISPR/Cas9 のツールを発現させることができ、ベクターを投与するだけで、マウス肝細胞のゲノム編集が可能となりました。本手法は、生まれたばかりの血友病 B マウスでも効果をもとめ、成長と共に AAV ベクターの発現が減少しても、ゲノム編集の効果は長期間持続しました。本手法は、これまで困難であった乳幼児期での遺伝子治療を可能にします。特に小児期における注射の必要性がなくなることは、患者様にとって、まさに福音となると思います。また、AAV ベクターを用いた手法は効率よくゲノム編集のツールを目的の臓器に運ぶこともできるため、他の疾患への応用も可能です。

本研究は、自治医科大学と東京大学の研究グループと共同で行われました。なお、本件は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）感染症実用化研究事業（エイズ対策実用化研究事業）で採択されている研究（研究代表者：自治医科大学医学部 大森 司）、および AMED 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業（研究代表者：東京大学大学院理学系研究科 濡木 理）により得られた成果です。

広く一般の皆さまにもお知らせしたく、報道についてご協力いただければ幸いです。

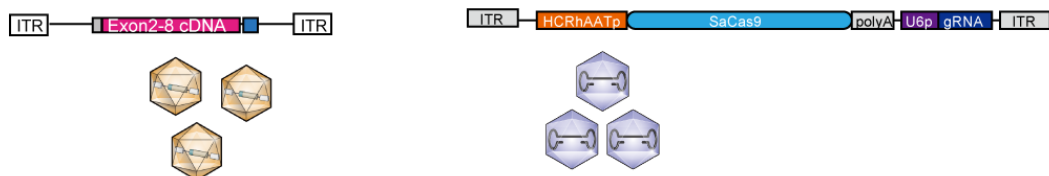
AAV ベクターを用いた血友病 B ゲノム編集治療

【背景】血友病 B は血液凝固第 IX 因子の遺伝子異常による出血性疾患です。小児期から、週に 1-2 回の血液凝固因子製剤の注射が必要です。遺伝子治療の開発が進んでいますが、現行の遺伝子治療は血友病の原因遺伝子を修復するものではありません。また、現行の血友病に対する遺伝子治療法は、肝臓細胞が増殖する乳幼児・小児期での適応が難しいと考えられています。血友病の原因遺伝子が修復できれば、小児期から持続的な効果が期待できます。CRISPR/Cas9 の開発により、ゲノム編集技術は急速に広がっていますが、細胞や受精卵レベルでの編集は容易なものの、生後の特定の臓器を狙ったゲノム編集は困難でした。

【結果】本研究では CRISPR/Cas9 とアデノ随伴ウイルスベクター (AAV ベクター) を利用し、生後の血友病 B マウスの異常遺伝子修復に成功しました。AAV ベクターで肝臓特異的にゲノム編集のための CRISPR/Cas9 のツールを発現させることができ、ベクターを投与するだけで、マウス肝細胞のゲノム編集が可能となりました。本手法は、生まれたばかりの血友病 B マウスでも効果をもとめ、成長と共に AAV ベクターの発現が減少しても、ゲノム編集の効果は長期間持続しました。

【今後の期待】AAV ベクターは安全性が高いベクターと考えられており、血友病を始めとした様々な疾患で、世界で 150 を超える臨床研究が行われております。我々も、AMED の支援を受け、国内発となる血友病遺伝子治療のプラットフォームの構築を進めています。本手法は、これまで困難であった乳幼児期での遺伝子治療を可能にします。特に小児期における注射の必要性がなくなることは、患者様にとって、まさに福音となると思います。Cas9 のオフターゲットや免疫原性の問題などがクリアできれば、技術的にはヒトへの応用が可能です。今後は、ゲノム編集効率を上げ、霊長類などでの検証を行い、1 日でも早く臨床応用に歩を進めたいと考えています。

遺伝子修復配列をもつ AAV ベクター ゲノム編集ツールを発現する AAV ベクター



↓ 静脈投与

↓

生後の血友病 B マウス

凝固因子活性の上昇
出血傾向の改善

【研究内容に関するお問い合わせ先】

自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門
大森 司

〒8329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
Tel : 0285-58-7324 Fax : 0285-44-2158
E-mail : tohmori@jichi.ac.jp

【事業に関するお問い合わせ先】

日本医療研究開発機構 戦略推進部 感染症研究課
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1
Tel : 03-6870-2225 Fax : 03-6870-2243
E-mail: kansen@amed.go.jp