



NewsLetter

2017
July
特別号

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

CRISPR/Cas9 による血友病治療にマウスで成功 ゲノム編集による先天性疾患治療技術開発

病態生化学部門、実験医学センター、遺伝子治療研究部、分子病態研究部、神経内科学部門、再生医療研究部、東京大学の研究グループは、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 に対する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。

研究代表である生化学講座病態生化学部門の大森司教授に研究の概要を伺いました。

Q1. 血友病とはどのような病気ですか？

血友病には A と B があり、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。国内に約 1,100 名の患者様が、この疾患で苦しんでいます。治療には凝固因子製剤が用いられますが、凝固因子製剤の半減期は短く、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。また、用いる凝固因子製剤も高額であり、医療経済学的にも疾患の根本的な治療が望まれています。

Q2. ゲノム編集と遺伝子治療は違うのですか？

血友病 B にはアデノ随伴ウイルスベクター (AAV ベクター) による遺伝子治療が一定の効果が得られることが報告されています。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。これらの手法は、異常遺伝子は、そのまま正常の凝固因子を肝臓から発現させる手法です。ゲノム編集とは、患者のもつ異常遺伝子自身を修復する究極の遺伝子治療ともいえるでしょう。

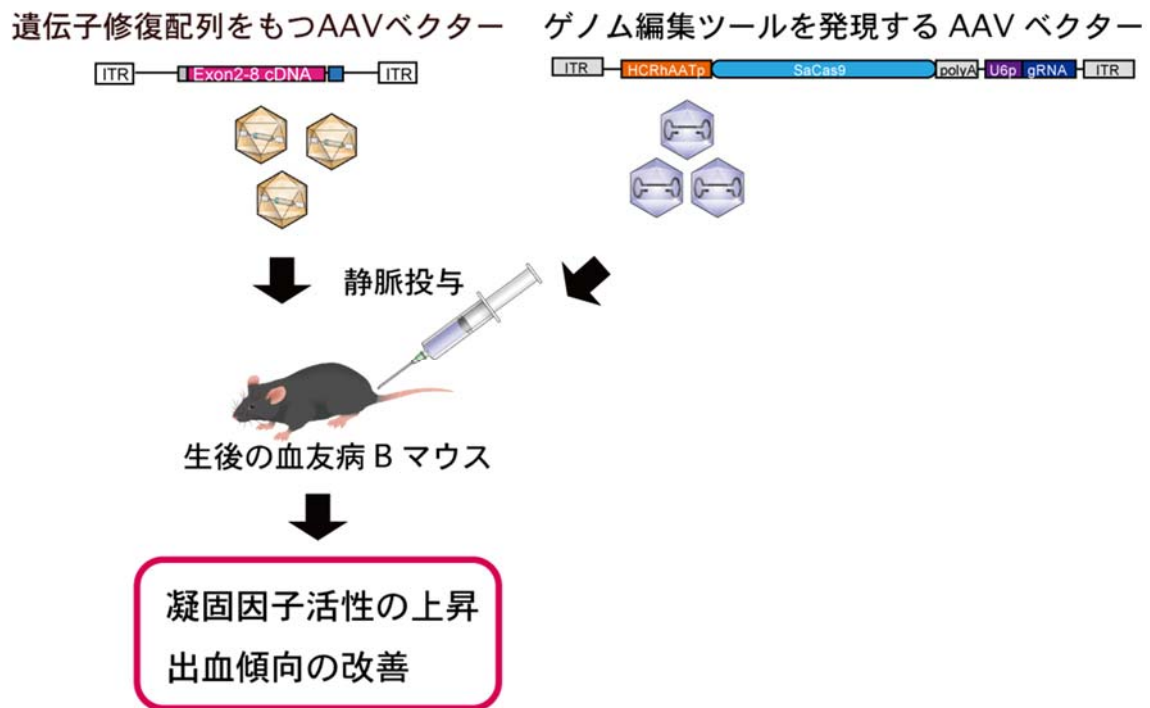
Q3. ゲノム編集はどのように行うのですか？

ゲノム編集は特定の遺伝子部位に二本鎖 DNA を切断するヌクレアーゼにより切断することにより (double strand break: DSB)。生体内で DSB には 2 つの修復機構が働き、これにより標的遺伝子の破壊や修復が生じます。DSB を引き起こす手法としては Zinc-finger nuclease, TALEN, CRISPR/Cas9 が知られていますが、CRISPR/Cas9 は RNA により標的遺伝子を決定できるため、より簡便に遺伝子操作が可能です。簡便な故、受精卵への Cas9 の導入により様々な遺伝子改変動物・植物が作られています。一方で、ヒト受精卵への改変は現段階で倫理的、安全性の問題があるため、疾患の治療には、その原因となる特定の臓器にゲノム編集の道具 (ツール) を運ぶ必要があります。

Q4. 今回はどのような成果が得られたのですか？

今回は凝固因子産生部位である肝実質細胞に AAV ベクターを用いてゲノム編集ツールを発現させ、ベクター投与のみで生きた血友病 B マウスでの肝実質細胞の第 IX 因子ゲノム編集に成功しました (図)。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。AV 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。本手法は、これまで通常の AAV ベクターを用いた遺伝子治療では困難であった乳幼児期での根本治療を可能にする可能性。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。

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: 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 濡木 理) により得られた成果です。



【発行】 自治医科大学 大学院 医学研究科 広報委員会
地域医療オープン・ラボ