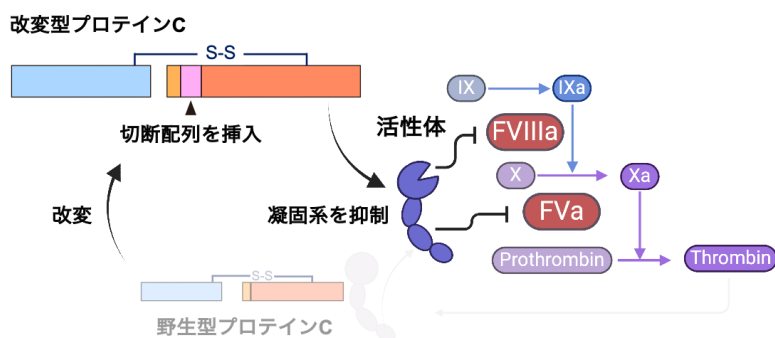


2024年11月13日
自治医科大学
金沢大学
東京大学

新生仔ゲノム編集でプロテインC欠損マウスの治癒に成功

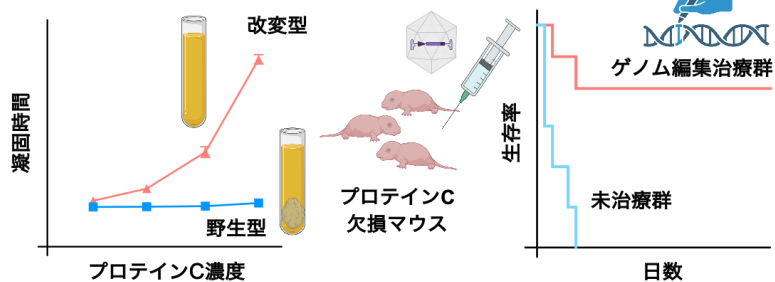
発表のポイント

- ◆抗凝固因子であるプロテインCを活性体として発現させることを可能にした。
- ◆生後死亡してしまうプロテインC欠損マウスを新生仔ゲノム編集によって生存させることに成功した。



凝固系の抑制効果

新生仔ゲノム編集治療



改変型プロテインCを用いたプロテインC欠損マウスのゲノム編集治療

発表概要

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、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻の富樫朋貴大学院生、森下英理子教授、東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻の濡木理教授らは、血中の血栓形成を阻害する（抗凝固因子）プロテインCのアミノ酸配列を改変し、活性体として発現させることを可能にしました。また、CRISPR-Cas9を用いたゲノム編集により、改変型プロテインC配列をゲノムに挿入することで、生後に重篤な血栓症で死亡してしまうプロテインC欠損マウスの治癒に成功しました。

発表内容

〈研究の背景〉

プロテインCは肝臓で産生される生理的な抗凝固因子で、生体内で血栓ができるのを防ぐ凝固系のブレーキとして機能します。プロテインC遺伝子の両アレル（遺伝子）に変異を有する患児は、生後まもなく新生児電撃性紫斑病（注1）という致死的な血栓症を引き起こします。現在、プロテインC欠損症の治療にはプロテインC製剤が使用されますが、半減期が短く、頻繁に静脈注射が必要です。また、生涯にわたり強力な抗凝固療法が必要で、逆に出血合併症のり

スクが高まり、臨床における予後管理が困難です。そのため、プロテインC欠損症を治癒できる画期的な治療法の開発が待たれています。

〈研究の内容〉

今回、自治医科大学、金沢大学、東京大学らのグループは、野生型プロテインCのアミノ酸配列を改変し、機能的な活性化プロテインCを作製しました。改変型プロテインCをアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(注 2)に搭載し、野生型マウスに投与すると、ベクター用量依存性に凝固時間が延長し、プロテインCが標的とする血液凝固第V因子を不活性化することが明らかになりました(図 1)。加えて、病的な血栓モデルの血栓形成を阻害する様子が観察され(図 1)、改変型プロテインCが野生型よりも効率よく凝固反応を抑制することがわかりました。

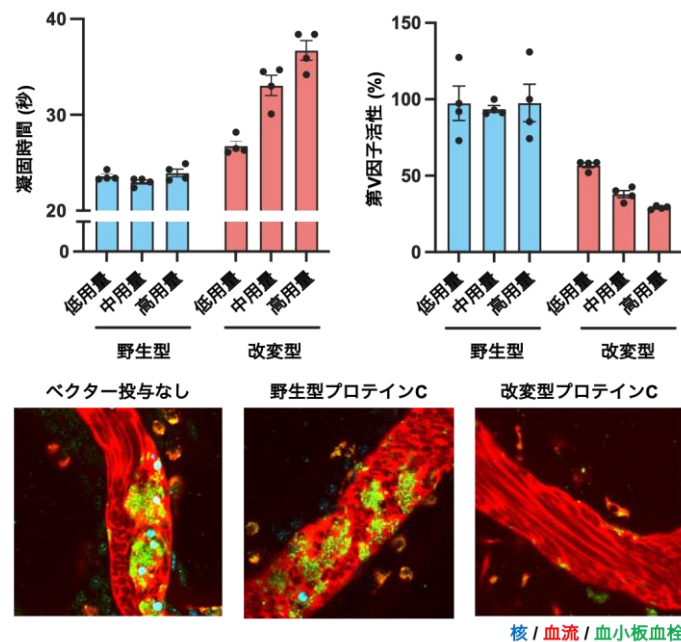


図 1: 改変型プロテインCの凝固抑制効果

さらに、CRISPR-Cas9(注 3)を用いて、肝臓で遺伝子発現が活発なアルブミン遺伝子座に、改変型プロテインC配列を挿入する新生仔ゲノム編集を行い、未治療だと生後に死亡してしまうプロテインC欠損マウスを長期に生存させることに成功しました(図 2)。

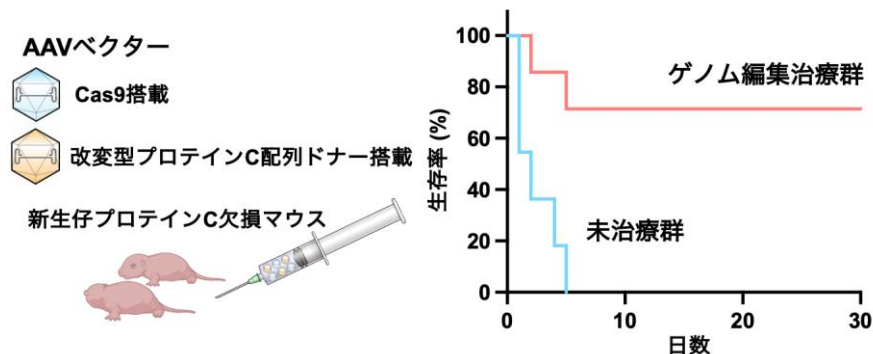


図 2: プロテインC欠損マウスに対するゲノム編集治療

改変型プロテインCをアルブミン遺伝子座に挿入する新生仔ゲノム編集治療は、プロテインC欠損症の治癒を実現できる革新的な治療法として期待されます。

発表者

自治医科大学 医学部 生化学講座 病態生化学部門
遺伝子治療研究センター

富樫 朋貴（聴講生）

大森 司（教授・センター長）

金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 保健学専攻

富樫 朋貴（博士後期課程）

森下 英理子（教授）

東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻

濡木 理（教授）

論文情報

〈雑誌〉 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

〈題名〉 Cure of congenital purpura fulminans via expression of engineered protein C through neonatal genome editing in mice

〈著者〉 Tomoki Togashi, Nemekhbayar Baatartsogt, Yasumitsu Nagao, Yuji Kashiwakura, Morisada Hayakawa, Takafumi Hiramoto, Takayuki Fujiwara, Eriko Morishita, Osamu Nureki, and Tsukasa Ohmori*

(*責任著者)

〈DOI〉 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319460>

〈URL〉 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.123.319460>

研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 非臨床 PoC 取得研究課題「難治性肝疾患に対する画期的な小児ゲノム編集治療の創出」（課題番号：JP24bm1223004 研究代表者：大森 司）、AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「安全な遺伝子治療を目指した万能塩基編集ツールの創出」（課題番号：JP22am0401005 研究代表者：濡木 理）、AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点」（課題番号：JP24bm1323001 研究分担者：大森 司）、AMED エイズ対策実用化研究事業「HIV 関連病態である血友病の豊かな未来を目指した画期的治療法・診断法の創出」（課題番号：JP22fk0410037 研究代表者：大森 司）、AMED「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」（課題番号：JP22ae0201007 研究分担者：大森 司）、先進医薬振興財団（研究代表者：大森 司）、などの支援により行われました。

用語解説

（注1）新生児電撃性紫斑病

プロテインC 遺伝子の両アレル異常の患児に認められる致死的な血栓症で、早期に治療を開始する必要がある。予後管理が難しく、神経学的な後遺症や多臓器不全に陥ることも珍しくない。

（注2）アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター

目的遺伝子を標的細胞に送達するために利用される。治療用の遺伝子やゲノム編集ツールを搭載し、生体内に投与することで、標的とする臓器に目的遺伝子を届けることができる。遺伝子治療に汎用される技術である。

(注3) CRISPR-Cas9

原核生物が外来核酸を分解する獲得免疫システムを応用したゲノム編集ツールである。Cas9とガイドRNAが協働して相補的な2本鎖DNAを特異的に切断する。ガイドRNA配列を変更することで任意のゲノム領域を編集できる。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

自治医科大学 医学部 生化学講座 病態生化学部門

教授 大森 司 (おおもり つかさ)

Tel : 0285-58-7324 E-mail : tohmori@jichi.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

自治医科大学 研究推進課

Tel : 0285-58-7550 E-mail : shien@jichi.ac.jp