

再生・細胞医療・遺伝子治療 実現加速化プログラム
(再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題 (非臨床 PoC 取得研究課題))
研究開発課題評価 (令和7年度実施)
中間評価結果報告書

研究開発課題名	CRISPR-Cas3 mRNA-LNP モダリティによる安全な in vivo ゲノム編集治療基盤の構築
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	真下 知士

1. 研究概要

本研究では、国産の CRISPR-Cas3 と mRNA-LNP デリバリー技術を組み合わせ、トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTR)、筋強直性ジストロフィー1 型 (DM1)、フックス角膜内皮ジストロフィー (FECD) に対する新たな in vivo 遺伝子治療の非臨床 PoC 取得を目指す。Cas3 は Cas9 と異なる作用機構を持ち、長鎖リピート配列を大規模に欠失可能で、オフターゲット変異が少ないという特長をもつ。これらの利点を活かし、①Cas3 による高い特異的・大規模欠損編集の実証、②高翻訳効率かつ高品質な mRNA の製造、③肝臓・眼・筋肉を標的とした LNP による組織特異的デリバリー技術の確立を進める。さらに、各疾患において、患者由来細胞およびヒト化モデルマウスを用いた安全性・有効性評価に加え、ロングリードシーケンスや RNA foci 解析等を通じた病態解明を進める。これにより、非臨床段階での PoC を獲得し、国産かつ国際競争力のある in vivo 遺伝子治療技術の社会実装を見据えた研究開発基盤を確立する。

2. 評価結果

ATTR、DM1、FECD の3つの対象疾患それぞれの標的遺伝子・細胞組織に対応する CRISPR-Cas3 mRNA-LNP プラットフォームを構築し、モデル細胞における効率的かつ安全な Cas3 ゲノム編集法の確立、RNA foci・蛋白凝集の消失、モデル動物では血中酵素活性や標的細胞での凝集消失、各疾患病態の回復等の治療効果を検証する計画であり、おおむね順調に進捗している。ATTR について、肝臓デリバリー、モデル細胞、動物における高効率ゲノム編集、TTR 減少、オフターゲット安全性等が確認されている。今後、ATTR ヒト化モデルマウスでの再現性や、治療効果を病態の改善で示すことなどを通して、CRISPR-Cas3 系を用いたゲノム編集治療法の優位性を示すことが期待される。堅牢な非臨床 PoC 取得に向けて、mRNA-LNP の最終製剤の製造安定性、量産適性等についても検討していくことが望まれる。