

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	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
代表機関名	自治医科大学
研究開発代表者名	大森 司

1. 研究概要

本研究は、致死的な先天性肝疾患に対し、臓器移植に代わる新生仔期ゲノム編集治療の確立を目指すものである。代表課題では、マウスおよびブタを用いて、ゲノム編集ツール・送達法（AAV/脂質ナノ粒子[LNP]の最適化）と *Alb* 座位などへのノックイン効率の検証を行い、非臨床 PoC を取得する。疾患モデルとしてプロテイン C (PC) 欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症に注力し、マウス・ブタで表現型の改善を指標に治療効果を評価する。並行して、AAV やタンパク質の改変を DMS・構造解析で進め、効果的な送達と標的化を実現する。さらに、新生仔期に適した LNP の組成・安全性も多面的に検証し、最適化された製剤を大動物実験に展開する。基礎から非臨床応用まで一貫した体制で、小児に適用可能な革新的遺伝子治療の基盤を構築する。

2. 評価結果

疾患モデル動物を用い、DMS 技術・立体構造解析による AAV ベクターや高機能型タンパク質の機能改変、新生仔肝に効率的に送達可能な LNP の最適化・安全性評価など多面的な技術開発を進めており、基礎データを着実に積み上げている。これまでに、モデルマウスでの AAV による遺伝子編集、mRNA 療法の効果が認められており、OTC 欠損症、PC 欠損症のモデルブタの作出も進んでいる。ブタ疾患モデル評価についてはまだ課題が多く残されており、今後、AAV や LNP の基礎研究を抑制してでも、本事業の期間内にモデルブタでの非臨床 PoC 取得に向けて、ブタでの効果的なゲノム編集効率が得られるように注力することが望まれる。