

PRESS RELEASE

2025 年 10 月 24 日

自治医科大学

北海道大学

徳島大学

京都府立医科大学

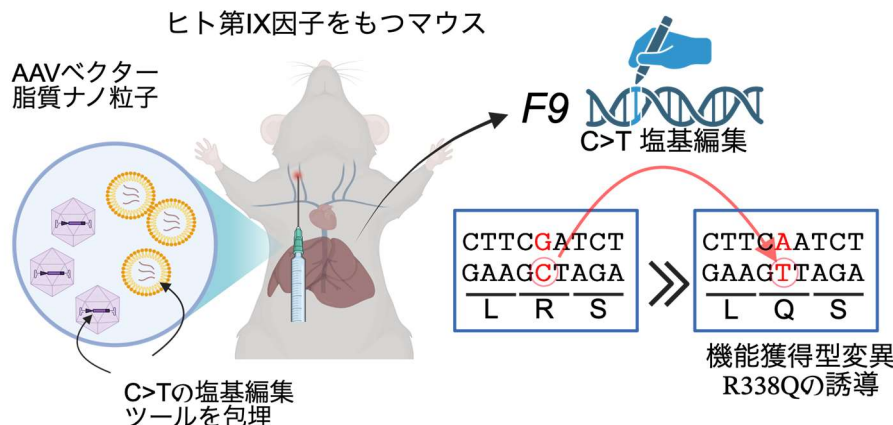
東京大学

遺伝子を“修復”から“強化”へ

～塩基編集技術を用いた血友病 B に対する新しいゲノム編集治療～

発表のポイント

- ◆ゲノム編集技術である塩基編集を用いて、ゲノム上の血液凝固第 IX 遺伝子に機能獲得型変異を導入し、マウス血友病 B モデルの血液凝固第 IX 因子活性を著明に増強した。
- ◆疾患の原因となるバリエントを修復する従来の塩基編集とは異なり、タンパク質の機能を高める新しい遺伝子治療戦略を実証した。
- ◆塩基編集ツール mRNA を脂質ナノ粒子で送達させ、機能獲得型変異を生体で誘導できることを示した。



Created in <https://BioRender.com>

機能獲得型変異を誘導する血友病 B に対するゲノム編集治療のコンセプト

発表概要

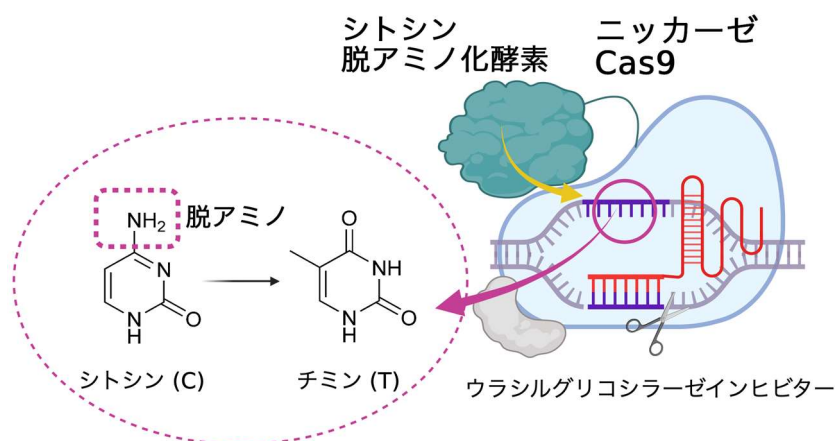
自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門・遺伝子治療研究センターの Nemekhbayer Baatartsogt 助教、柏倉裕志准教授、大森 司教授、北海道大学大学院薬学研究院の 佐藤悠介准教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）の 石田竜弘教授、京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学の 星野 温講師、東京大学大学院理学系研究科の 濡木 理教授らの研究グループは塩基編集技術を用いて、ヒト血液凝固第 IX 因子遺伝子（F9）に機能獲得型変異を誘導し、生体内での血液凝固第 IX 因子活性を高めることに成功しました。この結果、複数のヒト血友病 B 患者由来のバリエント（注1）をもつモデルマウスにおいて、血液凝固第 IX 因子活性の上昇と出血傾向の改善が確認されました。本研究は、疾患の原因となるバリエントを「元に戻す」従来の遺伝子修復型治療を超え、タンパク質機能を意図的に強化するという新しい治療パラダイムを提示しました。この戦略は、血友病 B のみならず、他の遺伝性疾患にも応用できる可能性があります。

発表内容

〈研究の背景〉

血友病 B は、血中に存在する血液凝固第 IX 因子遺伝子の欠損または機能低下により発症する出血性疾患です。従来の治療は、血液の中に不足する凝固因子タンパク質を補充する治療でしたが、半減期が短く、生涯治療が必要です。最近ではアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター (注2) を用いた遺伝子治療薬が欧米で承認され、1 回の投与で長期に効果が得られることが知られています。一方、これらの治療は機能的な凝固因子遺伝子を、生理的な産生部位である肝臓の細胞に届ける、いわば遺伝子補充療法であり、小児の肝臓のように増殖を繰り返すと、その治療効果が減弱していきます。また、AAV ベクターの投与後には高力価の抗 AAV 抗体が生じ、再投与が困難です。

そこで注目されているのが疾患の原因となるバリエーションを直接修復する個別化ゲノム編集治療です。特に最近では特定の塩基を書き換える塩基編集やプライム編集という技術が注目されています。ゲノム編集ツールである Cas9 (注3) に脱アミノ化酵素を結合させ、ゲノム DNA を C から T、または A から G へ書き換える技術が塩基編集です。(注4)。ごく最近、米国において塩基編集を用いて尿素回路異常の患者さんへの遺伝子修復型治療が行われました (N Engl J Med 2025;392:2235-2243)。特定の患者さんの疾患の原因となるバリエーションに対して個別化ゲノム編集治療を行うことは理想的ですが、数多く存在するバリエーションにすべての薬剤を用意することは現実的ではありません。そこで、本研究では、タンパク質機能を高める遺伝子改変を体内で実現することで、より多くの患者さんに適応できる治療法を目指しました。そのために、AAV ベクターに加えて脂質ナノ粒子 (注5) で塩基編集ツールを肝臓に送達する技術も用いました。

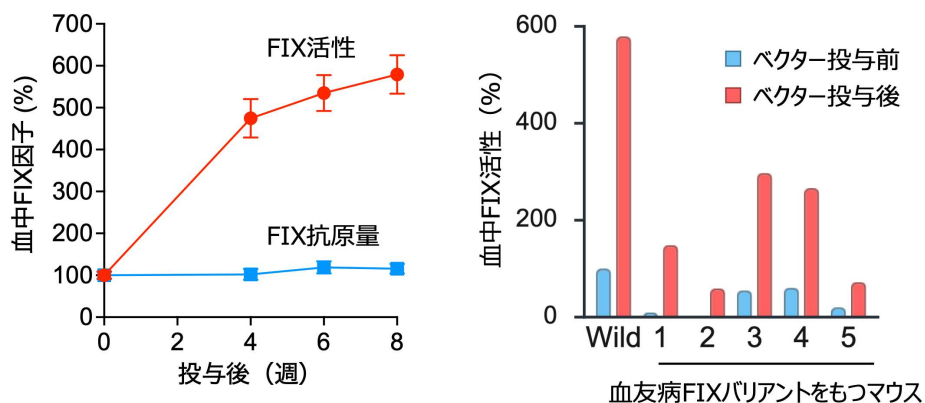


Created in <https://BioRender.com>

シトシン塩基編集の機序

〈研究の内容〉

本研究では血液凝固第 IX 因子タンパク質の R338 部位に注目しました。この部分のマイナス鎖の C を T に書き換えると R338Q が誘導できます。R338Q は Shanghai バリエーションとして家族性血栓症を引き起こすことが知られています。種々の C>T 置換が可能な塩基編集ツールの中から血液凝固第 IX 因子 R338Q を効率的に誘導する組み合わせを見出し、実際にヒト細胞において 60%以上の効率で C>T 置換が誘導でき、種々の血友病 B 患者由来のバリエーションをもつ細胞株の血液凝固第 IX 因子活性が上昇しました。さらにヒト血液凝固第 IX 因子を発現するノックインマウスを樹立し、塩基編集ツールを発現させる AAV ベクターを投与すると、血液凝固第 IX 因子の抗原量は変化しないものの、活性が約 5~6 倍増強しました (下図)。この効果は、通常の AAV ベクター-遺伝子治療が適応とならない新生仔マウスや複数の血友病 B 患者由来のバリエーションを有するノックインマウスでも確認できました (下図)。さらに、塩基編集ツールの mRNA と標的配列のガイド RNA を包埋した脂質ナノ粒子をノックインマウスに投与しても同様の効果が得られ、またこの場合には再投与が可能でした。



ヒト血液凝固第 IX 因子ノックインマウスでの機能獲得型変異誘導による凝固因子活性の上昇

〈研究の重要性〉

本研究では、塩基編集において疾患の原因となるバリエーションを修復する個別化ゲノム編集治療ではなく、ゲノム上の血液凝固第 IX 遺伝子に機能獲得型変異を誘導することで、複数の血友病 B の治療を可能にしました。本手法は塩基編集ツール mRNA を脂質ナノ粒子で送達し、一過性のゲノム編集ツールの発現によって、ゲノム DNA を書き換えることが可能であり、永続的な効果が期待されるだけでなく、AAV ベクター遺伝子治療の課題でもあった小児への適応、および再投与の可能性が開けるものです。また、この治療戦略は、血友病 B だけでなく、他の遺伝性疾患にも応用できる可能性があります。

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

Nemekhbayar Baatartsogt (助教)

柏倉 裕志 (准教授)

大森 司 (教授・センター長)

北海道大学 大学院薬学研究院

佐藤 悠介 (准教授)

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 (薬学域)

石田 竜弘 (教授)

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

星野 温 (講師)

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〉Blood

〈題名〉Therapeutic base editing to generate a gain-of-function F9 variant for hemophilia B

〈著者〉Nemekhbayar Baatartsogt, Yuji Kashiwakura, Takafumi Hiramoto, Rina Ito, Rikako Sato, Yasumitsu Nagao, Hina Naruoka, Haruka Takata, Morisada Hayakawa, Khishigjargal Batjargal, Tomoki Togashi, Atsushi Hoshino, Taro Shimizu, Yusuke Sato, Tatsuhiro Ishida, Osamu Nureki, and Tsukasa Ohmori*

(*責任著者)

〈DOI〉<https://doi.org/10.1182/blood.2024027870>

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(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))「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」(研究代表者:大森 司)、AMED 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・遺伝子治療研究中核拠点)「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」(研究分担者: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」(研究代表者:濡木 理)、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」(研究代表者:大森 司)「血友病が抱える課題の解決を目指した新規治療法・診療体制の創出」(研究代表者:大森 司)、内藤記念科学振興財団(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) バリエント:参照配列とは異なる遺伝子の変化を示す。疾患の原因となることもあれば、ならないこともある。以前は“変異”と呼ばれたが、患者さん、家族にネガティブな印象を与えやすいため、バリエントとカタカナで表記することが多くなっている。今回は患者由来の遺伝子変化は“バリエント”、ゲノム編集によって変化させたものを“変異”として区別した。
- (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。遺伝子を搭載し、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) 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。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。
- (注4) 塩基編集:Cas9 が 2 本鎖 DNA を切断しないようにし、そこに脱アミノ化酵素を結合させることで、ガイド RNA と相補的な DNA 配列の一部を C から T、または A から G に書き換えることができる。
- (注5) 脂質ナノ粒子:新型コロナウイルスワクチンにも用いられた技術。mRNA などを細胞に届けられる技術。mRNA の送達によりゲノム編集ツールの一過性の発現が可能。

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:tohmoni@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