

# 高精度遺伝子修正法の開発

高等共創研究院／医学系研究科 細胞応答制御学

教授 中田 慎一郎

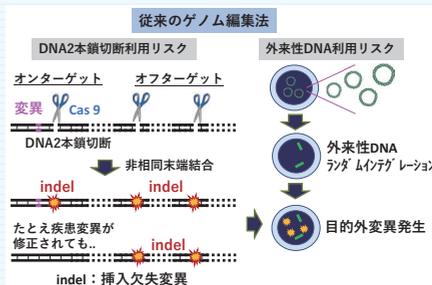


## ▶ 特徴・独自性

CRISPR/Casシステムの発見は、ゲノム操作技術に革命的な進歩をもたらした。ゲノム上の狙った場所にDNA2本鎖切断を発生させ、鋳型DNAを用いて計画通りにゲノム配列を書き換えることができる。この技術は遺伝性疾患の変異遺伝子修正に有用であり、新たな遺伝子治療法として期待されている。

遺伝性難治疾患の治療に本技術を応用した場合、遺伝子操作を行った細胞は生涯にわたり体の一部を形成することになる。目的外の遺伝子変異の発生は、発がんや細胞機能異常の潜在的なリスクとなるため、遺伝子操作の正確性はゲノム編集技術を医療応用する際の重要ポイントとなる。

本研究では、既存のゲノム編集法のツールであり、かつ、目的外変異発生源である「DNA2本鎖切断」「外来性DNAドナー」「Cas以外のDNA修飾酵素」を一切利用しない新しい遺伝子修正法を開発している。本手法を用いた、ゲノム操作により、目的外変異の発生を顕著に抑制できることが実証されてきている。



従来のゲノム編集法では目的外変異発生のリスクが高い

### 問題点

### 解決手段

- |  |               |
|--|---------------|
| 1. Cas9 オンターゲット indel                            | ① 2本鎖切断を用いない  |
| 2. Cas9 オフターゲット indel                            |               |
| 3. 外来性DNAランダムインテグレーション                           | ② 外来性DNAを使わない |
| 4. Cas9以外の酵素による目的外変異 (Base Editor, Prime Editor) | ③ Cas9以外使わない  |
- ①③を満たす高精度遺伝子編集法: TN法・SNGD法
- ①②③を満たす高精度遺伝子修正法: N-IHR法を開発した

既存手法の問題点を解決した高精度遺伝子編集・修正法

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

疾患遺伝子修正技術は、根本治療法が存在しない遺伝性難治疾患に対して新しい治療法を提供できる魅力的なツールである。既存法と較べて安全性が飛躍的に上昇し、リスクが低く効果の高い治療法として本遺伝子修正技術を提案し、多様な遺伝性疾患の治療に役立させていきたい。また、農産物の品種改良への応用なども模索したい。



特許

PCT/JP2019/031117:ゲノム編集された細胞を製造する方法  
特願2016-141482:ゲノム編集方法

論文

Nakajima K, Zhou Y, Tomita A, Hirade Y, Gurumurthy C.B, Nakada .S. Precise and efficient nucleotide substitution near genomic nick via noncanonical homology-directed repair. Genome Research, 28(2) 223-230, 2018

参考URL

<http://www.bcr.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード ▶▶▶ 遺伝子治療、遺伝子修正、ゲノム編集、CRISPR/Cas

研究分野以外の関心分野・テーマ 農作物における品種改良