



## 安全な遺伝子治療の実現へ：相同組換えを最大化する次世代ゲノム編集プラットフォーム

野村 渉 大学院医系科学研究科 薬学分野 創薬標的分子科学 教授

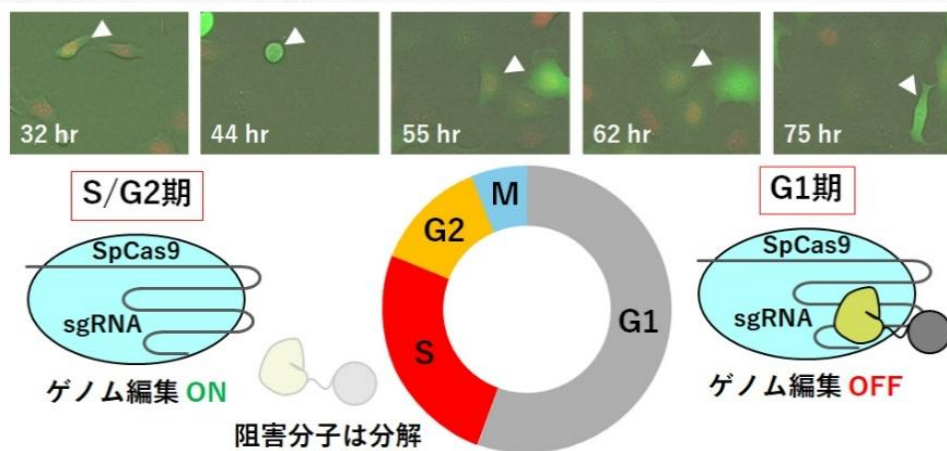
現在、クリスパー・キャス（CRISPR-Cas）を中心としたゲノム編集技術はめざましい発展を遂げ、鎌状赤血球症などの遺伝性疾患に対する臨床応用が実現しています。この技術の本質は、32億塩基対に及ぶ膨大なヒトゲノム配列の中から、標的となる特定の塩基配列を極めて高い特異性で切断することにあります。しかし、標的と類似した配列を誤って切断する「オフターゲット作用」の抑制や、意図した配列に書き換える「相同組換え」の効率向上といった課題が依然として存在します。

標的切断後の修復には、ランダムな変異（indel）が生じやすい機構と、ドナー遺伝子を用いて正確に修復する「相同組換え」の2種類があります。後者はより安全かつ精密な編集が可能ですが、細胞周期のうちS期とG2期でしか活発に働かないという特性があります。対して、indel変異を招く修復はG1期を含め全周期で起こりやすく、これがオフターゲット作用のリスクにも繋がっています。

私たちの研究室では、この細胞周期の特性に着目し、「細胞周期依存型ゲノム編集技術」の研究に取り組んでいます。具体的には、クリスパー・キャスの活性を阻害する「アンチクリスパー」分子に、G1期にのみ核内へ集積するタンパク質「Cdt1」を融合させた制御分子を利用します。これにより、不正確な修復が優位なG1期では編集活性を抑制し、相同組換えが優位となるS/G2期にのみゲノム編集を機能させることに成功しました（図）。この戦略により、相同組み換えの効率向上とオフターゲット作用の抑制という、二つの課題を同時に解決しました。

本手法の最大の利点は、体内の各細胞が異なる周期にある状態でも、個々の細胞の周期に合わせてゲノム編集活性が自律的に制御される点にあります。薬剤などによる制御が困難な体内（in vivo）での直接的な治療において、正確性と安全性を劇的に向上させる、他にはない手法です。元来、クリスパー・キャスは細菌の免疫機構であり、アンチクリスパーはそれに対抗するファージの武器として進化してきました。この組み合わせは無数に存在するため、本技術は多様なシステムへ汎用的に適用できる可能性を秘めています。

昨今の創薬・医療分野では核酸やペプチド、mRNA技術、そして高度なデリバリー技術や厳格な製造管理（GMP）への対応を含め、バイオモダリティへの深い理解が求められています。私たちは、革新的な研究を通じて次世代の医療に貢献するとともに、こうした最先端のバイオ医薬に精通した人材の育成にも尽力してまいります。



### <注釈>

「細胞周期依存型ゲノム編集技術」の概要と蛍光観察技術を用いた編集機構のライブセルイメージング。アンチクリスパー分子の局在と発現量を蛍光標識により追跡。細胞周期の進行に伴い、蛍光の消失（S期移行による分解）と再出現が繰り返される様子が確認されており、ゲノム編集のON/OFFが各細胞の周期と完全に連動していることを実証している。