技術フォーサイトセンター室

＜事務局よりお願い＞

ﾀｰｹﾞｯﾄ・狙い・ﾒｯｾｰｼﾞ(1頁目)と骨子(2、3頁目)の3頁をセットで提出願います。

阿部　裕

戦略研レポート「2021年注目すべき技術」スケルトン（検討会：2020年12月3日）

**タイトル案**：『第三世代ゲノム編集技術　プライム編集』

1. **ターゲット（想定読者）**

《必須》三井物産役職員(対象営業部、海外店等を具体的に記入)：

ヘルスケア・サービス事業本部

ニュートリション・アグリカルチャー事業本部

ゲノム編集技術CRISPR-Cas9やその他のゲノム編集技術に関心のある役職員

1. **執筆の狙い（3行程度／何のために執筆、発信するのか／三井物産への貢献点は）**

＜選択＞A．想定読者が知識として知っておくべきこと

CRISPR-Cas9が登場してからゲノム編集技術に関する研究開発が飛躍的に進み、様々なゲノム編集の技術が開発されている。その中でも、ハードルが高い人間の遺伝子治療などに適用可能と考えられる「**プライム編集**」について情報発信を行う。

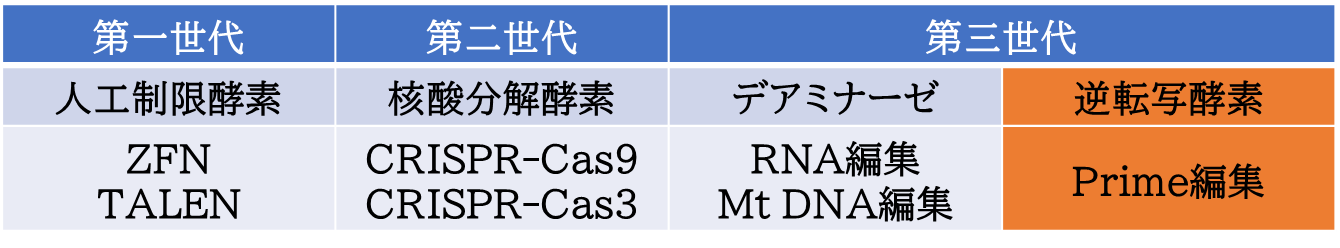
1. **メッセージ（想定読者に何を伝え、何に気づかせたいのか。3点迄にまとめる。）**

* **「ゲノム編集技術＝CRISPR-Cas9」**ではない。ゲノム編集には色んな技術が存在する。

1996年に世界で初めてのゲノム編集が登場した。**ZFN（Zinc-Finger Nuclease）**である。2010年には**TALEN（Transcription Activator-Like Effector Nuclease）**が登場し、2012年にはCRISPR-Cas9が世界を席巻した。その後も研究開発が進められ、今までのゲノム編集では克服できなかった欠点を是正する技術が2019年に登場した。**プライム編集（Prime Editing：PE）**である。

* プライム編集は、CRISPR-Cas9以後、ゲノム編集の研究開発が進められた中でも、一番有力な技術と考えられている。プライム編集は、独創的な遺伝子改編手法により、意図しない遺伝子改変を引起さずに確実に遺伝子を編集することが可能であることから、**遺伝子治療に適用されうる技術として期待**されている。本レポートでは、プライム編集の概要と遺伝子治療への適用についての最新の動向に関する情報を提供する。

1. **骨子**（各項目に見出しを付け、●に内容を簡潔に説明のこと。それぞれの●は3行程度、骨子全体で1ページ以上2ページ以内(1ページのみは不可)とすること。文章全体の流れ、起承転結に留意。）
2. **プライム編集（Prime Editing：PE）**

* ゲノム編集技術は、人工制限酵素を利用する第一世代（ZFNやTALEN）、核酸分解酵素を利用するCRISPRなど第二世代を経て、デアミナーゼや逆転写酵素を使う第三世代の時代を迎えようとしている。本レポートでは、第三世代のゲノム編集技術に属する**プライム編集**の概要と、有望な活用分野として遺伝子治療への適用に就いて説明を行った後、今後の展望に就いて述べる。
* プライム編集は、CRISPR-Cas9のようにDNA二本鎖を一度に切断せず、DNAの片方の1本鎖だけを切る**Cas9ニッカ―ゼ（Cas9n）**と言う人工酵素を利用して編集する技術である。（1本鎖だけを切断することで免疫機能の発現を抑制できる）プライム編集は、1本鎖だけを切断した後、編集したい情報をDNAに転写するために、**逆転転写酵素（Reverse Transcriptase；RT）**を利用する。逆転写酵素は、その名の通り、セントラル・ドグマとは逆に**RNAの情報をDNAに転写する酵素**である。プライム編集は、**Cas9n**と**RT**に**RNA**を合体させた複合体 **pegRNA（Prime Editing Guide RNA）を合成**して、正確無比にゲノムを書換える技術である。
* プライム編集は、2019年10月21日、Natureに論文掲載された気鋭の技術で、MITのブロード研究所（Broad Institute of Harvard and MIT）の開発である。論文によれば、プライム編集の技術開発と共に、検証としてヒト細胞を利用した遺伝子疾患（鎌状赤血球症、ライソゾーム病、ヒト・プリオン病）に係る遺伝子のゲノム編集を試行し成功している。この試行研究の分析と評価を経て、ヒトの疾患に関連する既知の遺伝的変異の最大89％をプライム編集で修正可能であると報告している。
* 上記のようにプライム編集の活用分野で一番期待されているのは「遺伝子治療」である。次節において遺伝子治療の現状と課題を示した後、プライム編集（などゲノム編集技術）の活用可能性について説明を行う。

1. **有望な活用分野　–　遺伝子治療**

* 遺伝子治療は、遺伝子に異常があるために発症する疾病の治療を行う医療技術である。当初大いに期待されていた技術であるが、2002年以降に行われた、造血幹細胞遺伝子治療において患者が次々と白血病を発症する事態に陥り、遺伝子治療は一時停滞した。しかし、2010年以降、臨床試験において成功事例がでるようになり、更に遺伝子改変されたT細胞によるがん療法「**遺伝子改変T細胞療法（CAR-T）**」が登場するに至り遺伝子治療が再び脚光を浴びるようになっている。そして現在、ゲノム編集を遺伝子治療に適用した臨床研究が行われている。
* CRISPRの医療分野における利用もlow hanging fruitsは限定的で、疾患対象となっているのは、眼、血液、肝臓に限定されている。眼や肝臓は、Cas9＆ガイドRNAを送達しやすく、特に眼に関しては治療効果が顕れると眼が実際に見えるようになるという効果が得られるので、分かり易い。血液の場合にも、血球を直接取出して遺伝子編集を施せるので、Cas9＆ガイドRNA複合体の巨大分子を送達する必要がない。また、T細胞受容体を遺伝子改変し、免疫力を高めるCar-T治療は、米国、中国で行われ有為な治療効果を得ている。しかし、これら、医療分野におけるゲノム編集は、ノックアウトや非相同修復による遺伝子挿入が殆どで、一塩基のみの変異による遺伝子病などの治療など遺伝子疾患については、Cas9の欠点を超えるという大きなハードルが幾つも存在する。

CRISPRの医療分野における利用もlow hanging fruitsは限定的で、疾患対象となっているのは、眼、血液、肝臓に限定されている。眼や肝臓は、Cas9＆ガイドRNAを送達しやすく、特に眼に関しては治療効果が顕れると眼が実際に見えるようになるという効果が得られるので、分かり易い。血液の場合にも、血球を直接取出して遺伝子編集を施せるので、Cas9＆ガイドRNA複合体の巨大分子を送達する必要がない。また、T細胞受容体を遺伝子改変し、免疫力を高めるCar-T治療は、米国、中国で行われ有為な治療効果を得ている。しかし、これら、医療分野におけるゲノム編集は、ノックアウトや非相同修復による遺伝子挿入が殆どで、一塩基のみの変異による遺伝子病などの治療など遺伝子疾患については、Cas9の欠点を超えるという大きなハードルが幾つも存在する。

代表的なものには、Cas9＆ガイドRNA複合体の小型化がある。前述のように分子量が大きいいため、そもそも治療したい組織に送達できない問題がある。リボソームやウイルスなどにCas9＆ガイドRNA複合体を送達する技術開発がないと医療分野での利用拡大は、限定的とならざる負えない。またCas9が機能するタイミングを調節する技術、非相同修復だけでなく、効率的に相同組換えを行える技術が必要である。Cas9＆ガイドRNA複合体を利用する第二世代のゲノム編集技術では、これらのハードルを越えることは困難であると考えられている。

* このプライム編集の利用目的として研究グループが狙っているのは遺伝病の治療です。ヒトの疾患に関わる遺伝子変異を適切に修正し、遺伝病を治療するためには、このように正確で副生成物の少ない方法の開発が求められているからです。プライム編集はまだ極めて新しい技術であるため、植物の品種改良に適用するためには細胞や生物の種類に応じた酵素やpegRNAの最適化が必要で、これらのツールを編集したい細胞・組織へどうやって送り込むのかといった課題もありますが、将来の発展が期待される技術です。
* 中国では、プライム編集を利用した稲の遺伝子改変を行っている。中国のグループがイネにプライム編集を試みた論文が2020年4月8日に公開[[1]](#footnote-1)されました。それによると、思い通りの配列に編集できた効率は0-31%と遺伝子の部位によって大きく異なりましたが、プライム編集はイネのゲノム編集においても自由度の高い利用価値のあるツールであると報告しています。

1. **今後の展望**

* Prime 編集は、2019年に発表された技術であり、Cas9をDNA2重鎖切断酵素から1本鎖切断酵素に変換し、さらに逆転写酵素との融合タンパク質として発現させる方法です。Prime編集におけるgRNAは、pegRNAと呼ばれ、Cas9によって切断された片方の鎖に挿入するための任意の配列を持っています。これによって2重鎖の片方の鎖のみを最初に切断し、編集を行うことができます。従来のCrispr/Cas9システムではターゲットサイトの2重鎖切断が起きるため高確率で変異が導入され、オフターゲット効果が懸念されてきましたが、この方法ではまず片方のみが修飾されるためオフターゲットが減り、さらにゲノムへの遺伝子ノックインも同時に行えるという利点があります。
* ヌクレアーゼを用いたゲノム編集治療、特に第3世代のCrispr/Casシステムを用いたものは、まだまだ実際に治療として利用される段階には至っていませんが、活発な基礎研究が行われることで有効な治療法へと結びつく可能性も高まっていると考えられます。当社のコラムでも何度か登場している次世代シーケンサーや、Single cell 解析など技術の革新によってゲノムの機能についての情報量が膨大に増えてきています。病気のメカニズムの解明と治療法の開発が急ピッチで進んでいますので、常に新たな情報に目を光らせ、開発の一助を担うべく努力してまいります。

1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590346220300262>　 [↑](#footnote-ref-1)