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。

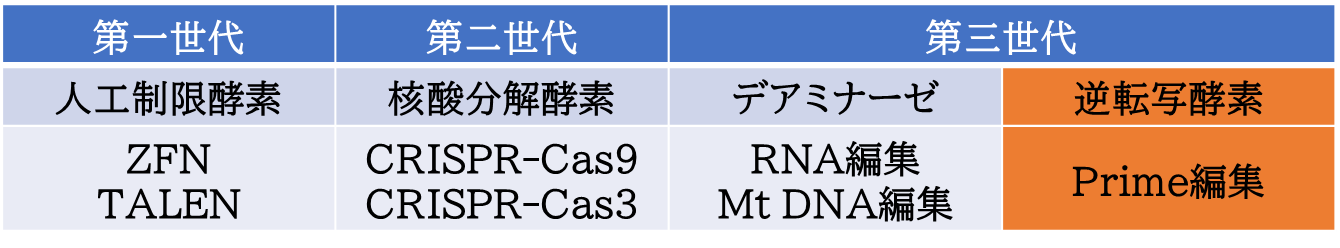
1. **メッセージ（想定読者に何を伝え、何に気づかせたいのか。3点迄にまとめる。）**

* **「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た。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。
* 医療分野におけるゲノム編集は、特定の遺伝子を無意味な遺伝子配列に編集して、**機能破壊（ノックアウト）**したり、異常な遺伝子を修復する、若しくは意図的した遺伝子に**置換（ノックイン）**したりする技術として利用されている。米国立衛生研究所（NIH）の**ClinicalTrials.gov**に登録されている臨床試験（Gene Editingで検索）は約50[[1]](#footnote-1)で、その試験内容はノックイン／ノックアウトなど遺伝子挿入である。遺伝子病のほとんどは一塩基のみの変異によるものが殆どであり、本来期待されているゲノム編集の臨床試験とはなっていない。また、CRISPR-Cas9など遺伝子を切断して編集する場合には、意図しない遺伝子改変（オフターゲット）の懸念もあり、本格的な遺伝子治療に踏み出せないのが現状である。
* プライム編集は、上記にあるような従来のゲノム編集の課題を克服しうる技術として注目されている。ノックイン／ノックアウトは勿論のこと、一塩基編集も可能である。プライム編集以外にも、一塩基編集が可能なゲノム編集や、遺伝子を化学的に変化させて間接的に遺伝子を操作する**エピゲノム編集**などもあるが、機能が限定されており、ゲノム編集に求められる編集手法に柔軟に対応できるプライム編集の自在性が評価されている。
* また、プライム編集を開発したMITの研究グループは、最初から遺伝子治療に利用することを意図しており、既述の通り、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している。また、MITの研究グループとは違うチームが、複雑なpegRNAを設計と最適化を迅速に行える**「Prime Design」**と言うITツールを開発して無償公開しており、プライム編集の利活用を促進する環境も整えられつつある。[[2]](#footnote-2)
* プライム編集はまだ新しい技術ではあるが、研究グループは、既に**プライム編集の改良版の開発（PE2とPE3）**を行っており、本格的な遺伝子治療に向けた改善を施している。特に、pegRNAは、確実にゲノムを編集するがために複数の生体物質を組合わせているが故にCRISPR-Cas9分子の倍の大きさとなっており、この分子をどのようにターゲットとする細胞や疾患部位に送り込むかについて取り組んでいる。着実に遺伝子治療に向けた研究開発が行われている。

1. **今後の展望**

* プライム編集は、中国で稲の遺伝子改変に利用したとの論文が発表（2020年4月8日公開[[3]](#footnote-3)）され、稲のゲノム編集において自由度の高い利用価値のあるツールであると報告されるなど、他の産業分野では利用が始まっている。医療分野での利用に就いては、技術以外に規制や知的財産や治療に要するコストなど越えなければならないハードルはあるものの、プライム編集の登場により、ヒトの疾患を根治することを目標にした遺伝子治療に向け一筋の光明がさしている。今も遺伝子病に苦しむ患者と家族にとって福音となりうる技術が登場している。

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=gene+editing&cntry=&state=&city=&dist>=　 [↑](#footnote-ref-1)
2. Prime Designの他には、Prime Editing Design Tool（旧名称：Primeedit）とpegFinderがある。 [↑](#footnote-ref-2)
3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590346220300262>　 [↑](#footnote-ref-3)