

単一遺伝性疾患及び多因子性疾患におけるゲノム編集治療技術の開発

廣瀬 淳¹, 中村 惇², ○鈴木 啓一郎^{1,2,3}¹大阪大学大学院基礎工学研究科, ²大阪大学大学院生命機能研究科, ³大阪大学高等共創研究院Development of *in vivo* genome editing therapy technology for monogenic and complex diseasesJun Hirose¹, Jun Nakamura², ○Keiichiro Suzuki^{1,2,3}¹Graduate School of Engineering Science, Osaka University, ²Graduate School of Frontier Bioscience, Osaka University, ³Institute for Advanced Co-Creation Studies, Osaka University

突然変異が原因となり生体機能に多大な影響を及ぼすがんや遺伝病など遺伝子疾患は10,000種以上存在すると推測されているが、現状で有効な治療法は少なく、対症療法が主である。近年の生命科学技术の発展により自由に細胞を加工することが可能となり、これまで成し得なかった創薬開発や根治療法の確立が期待されている。特に近年のゲノム編集技術の発展により、遺伝性疾患の原因変異を根本から修復治療することが理論上可能となった。本講演では、我々が以前開発した生体内ゲノム編集技術 HITI (Homology-Independent Targeted Integration) 法を用いた治療基盤技術について紹介する。本技術の特徴としては、従来法では不可能であった脳や筋肉を含む様々な非分裂組織で標的配列に対して数 kb の外来 DNA を自由に組み込む事が可能となった点である。実際に、*Mertk* 遺伝子変異を有する網膜色素変性症モデルラットの網膜内で、疾患の原因遺伝子変異を HITI 法により直接修復を行なった結果、視覚障害の部分的な回復が見られた。また、静脈注射を介して全身でゲノム編集治療を行うことで、*Lmna* 遺伝子内に優性突然変異を有する早老症モデルマウスで見られる老化現象の緩和や、短縮した寿命を延長することに成功した。このように、単一遺伝性疾患モデル動物において病因遺伝子変異を根本から修復することが可能となった。さらに最近では、肥満症や糖尿病など遺伝的要因と環境的要因の相互作用で発症する多因子性疾患の治療応用を目指したゲノム編集治療法を開発しており、その成果についても報告したい。