

DNA1本鎖切断(ニック)により相同染色体間組換えを誘導する遺伝子修正法とニックによる欠失誘導法○中田 慎一郎^{1,2}, 富田 亜希子², 笹沼 博之³, 荻 朋男⁴¹大阪大学高等共創研究院, ²大阪大学大学院医学系研究科, ³東京都医学総合研究所, ⁴名古屋大学環境医学研究所**Gene correction by nicks-induced interhomolog recombination and genomic deletion induced by multiple nicks**○Shinichiro Nakada^{1,2}, Akiko Tomita², Hiroyuki Sasanuma³, Tomoo Ogi⁴¹Institute for Advanced Co-Creation Studies, Osaka University, ²Graduate School of Medicine, Osaka University, ³Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁴Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

遺伝性難治疾患の新しい治療法として、CRSPR/Cas システムを利用したゲノム編集が期待されている。編集効率の観点から手法としてノックアウトやノックイン、治療戦略としては免疫細胞療法のように細胞を治療薬のように用いる手法が先行している。ゲノム編集を遺伝子疾患の治療に用いる場合、ゲノム編集を実施した細胞のゲノム恒常性が大きな問題となる。DNA2本鎖切断(DSB)に起因する数bp程度の挿入欠失変異、大規模な欠失、染色体構造異常、クロモソリプシス、外来性DNAのランダムインテグレーションはゲノム変化を起こす代表的な問題である。

我々はゲノム編集に伴う目的外変異の発生を可能な限り抑制するため、DSBも外来性DNAも用いない手法が必要であると考えた。その一つの手法が、ゲノムに複数のニックを発生させて相同染色体間の組換えを誘導し、ヘテロ接合体変異を修正する手法である。一般的にニックは組換えを誘導せず、また、体細胞では相同染色体間組換えは極めてまれだと考えられている。このようなことから実現困難かと予想されたが、現時点までに我々は予想以上の効率でニックによる相同染色体間組換えを誘導することに成功した。また、特定領域の柵状にも成功した。

今回は、本手法の特徴、ゲノム編集の正確性について、さらに、疾患変異修正の成功例についてご紹介したい。