

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		革新的な新規ゲノム編集技術の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of innovative genome editing method			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) スズキ	名) ケイチロウ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	鈴木	啓一郎	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Suzuki	Keiichiro	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大阪大学高等共創研究院・特命教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>近年、CRISPR-Cas9 と呼ばれる人工ヌクレアーゼの登場により、ゲノムの標的遺伝子を操作する『ゲノム編集』技術が急速に進歩し、生命科学研究に革命をもたらした。しかしながら、標的配列を任意の配列に改変できる「相同組換え法」は、細胞周期に依存したDNA修復機構を利用しており、分裂の盛んな細胞にしか用いることができない欠点があった。このため、多くの細胞が分裂を止めた非分裂細胞からなる生体内では、直接ゲノムの狙った部位に遺伝子を挿入することが非常に困難であった。こういった背景の中研究代表者は、生きたマウス・ラットの脳・筋肉など成体の大部分を構成する非分裂細胞にてゲノム上の標的配列を改変する世界初のゲノム編集技術「HITI」の開発に成功した (Suzuki et al, Nature 2016)。当該技術を応用することで、遺伝性疾患である網膜色素変性症のモデルラットの原因変異を網膜内で直接修復し、視覚機能障害の治療効果が得られた。一方で、その遺伝子修復効率は 3-4%程度と低く、標的組織が限定的であることが大きな問題であった。</p> <p>これらの課題を克服するため、本研究では、様々な組織での遺伝子修復効率を同時に検討した。具体的には、病的に全身で老化が促進する早老症モデルマウスに対して、静脈注射を介した全身性のゲノム編集治療を試みた結果、一度の治療で様々な非分裂組織での遺伝子修復に成功し、老化の表現型の緩和、短縮した寿命を延長できることを確認した (Suzuki et al, 投稿中)。さらに原理的な観点からゲノム編集技術を改変することで、HITI 法による遺伝子ノックイン効率を 2-3 倍程度改善することに成功した。</p> <p>以上の結果から、HITI 法を改良することで、基礎生物学のみならず様々な疾患に対する新規ゲノム編集ツールとなりうる可能性を示す事ができた。</p>					
キーワード FA	ゲノム編集	HITI	CRISPR-Cas9		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード* TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Targeted genome editing via engineered nucleases, particularly the CRISPR-Cas system, is revolutionizing biomedical research and holds tremendous potential for gene therapy. However, despite these advantages, CRISPR-Cas based gene-editing therapies are still in their infancy. One reason is that current genome-editing tools cannot efficiently target post-mitotic cells, which constitute most cell types of the adult body. Previously, I reported a robust and efficient non-homologous end joining (NHEJ)-based homology-independent targeted integration (HITI) method, which is an effective tool for *in vivo* targeted transgene integration in both proliferating and post-mitotic cells (Suzuki et al, *Nature* 2016). HITI is superior to the conventional targeted gene knock-in method, namely homology-directed repair (HDR), which can only be used in dividing cells. As proof of concept, HITI was used to restore visual function in a rat model of retinitis pigmentosa (RP) by targeted insertion of the functional exon 2 of the *Mertk* gene to correct the deletion that causes RP. However, the low efficiency of HITI-mediated gene correction is still inappropriate for treating a number of genetic defects.

In the current study, to see the rescue of disease phenotypes in multiple organs, I systemically treated a mouse model of premature aging. Correcting the disease-causing mutation *in vivo* ameliorated aging-related phenotypes in multiple organs simultaneously, highlighting the potential of this HITI methodology for a broad range of *in vivo* genome-editing applications.