

## “Genome design technology based on PODiR system”

~~~実治療への利用を目指した正確な次世代ゲノム編集法~~~



**間世田 英明**

国立研究開発法人

産業技術総合研究所

バイオメディカル研究部門



**Date / Time : Dec 24<sup>th</sup> (Fri.), 2021 / 16:30-18:00**  
**Venue : 第1講義室**

次世代sequencerの開発により、10万円程度で、ヒト一人のゲノム配列をたった一日で決定できる時代となり、5年後には更に1/10程度となるものと推定されている。医療においては近い将来、ゲノム配列から、個人の体質や性格、疾病のリスクや疾病発症の原因等を明らかにするといったゲノム医療の実現が夢物語でなくなってきている。現在、日本を含めいくつかの国において、急速に個人や種々の疾病患者のゲノム配列の決定がなされてきており、命に関わる重大の疾病の原因となる遺伝子の変異や遺伝子の発現特性などの蓄積が進み、今後発症早期から適切な治療の機会を患者に提供することが可能になっていくものと思われる。

一方ゲノム配列決定技術の進歩は、上述のような早期診断を可能とするだけでなく、その治療法や薬の開発にも革命をもたらしている。発症の原因となっているタンパク質や代謝カスケードの遮断、あるいは正常化を促す様な従来型の薬の開発は、低分子薬であれバイオ医薬品であれ、莫大な時間と労力とコストが嵩んでいた。しかし、疾病原因遺伝子が特定できることで、薬のターゲットそのものが、タンパク質からDNA(遺伝子発現)やRNA(転写産物)となり、そのターゲットを認識するために核酸(核酸医薬品や遺伝子治療薬)を利用できることから薬の分子設計が圧倒的に容易となっている。そんな中、2013年に発表されたCRISPR-Cas9ゲノム編集法は、いままで困難であったターゲット遺伝子の配列そのものの改変を非常に容易にし、上述の核酸による治療を更に次のステージに押し上げた。改変に当たっては、改変したい配列に対応するガイドRNA(gRNA)とそこを切断し改変を促すCas9タンパク質を、何らかの方法でターゲット細胞・遺伝子に届けるだけである。しかし、CRISPR-Cas9を含むゲノム編集技術を真に実治療に利用していくにはoff-targetの問題やCas9に対する抗体が産生されるなど、クリアしなければならない問題が多々存在している。演者らは感染症の原因菌が抗生物質に対して耐性を獲得する際、ゲノムに新たに遺伝子を作り出すという極めて奇異な機構: 自己ゲノム編集機構(PODiRシステム←申請者が命名)を利用し、耐性化していることを世界で初めて発見し、その機構がなんとヒトを含む生物全般にあることを実験的に実証した。さらに、その機構をmimicし利用することで、人為的にゲノムの任意の箇所を意図した配列にデザイン通りに編集できることを明らかにし、全く新規のコンセプトの国産のゲノム編集法: ST法を開発した。本法は極めて正確なゲノム編集が可能であり、*ex vivo*は当然のこと、個体(*in vivo*)においても遺伝子治療が可能になる可能性を秘めている。そこで、この演題では、PODiR法からST法までの技術革新とその可能性について紹介したい。