



# RNA編集技術を用いた 難病治療法開発の世界的な現状



慶應義塾大学  
再生医療リサーチセンター  
特任准教授  
森本 悟

# 本日の話題

## 1. 広義の遺伝子治療

総論（ゲノム編集技術の現状と課題）

## 2. RNA編集治療

①総論（現状と課題、疾患iPS細胞モデルの活用例）

②日本を含めた世界の動向（現状と課題）

# 本日の話題

## 1. 広義の遺伝子治療

総論（ゲノム編集技術の現状と課題）

## 2. RNA編集治療

①総論（現状と課題、疾患iPS細胞モデルの活用例）

②日本を含めた世界の動向（現状と課題）

# 広義の遺伝子治療

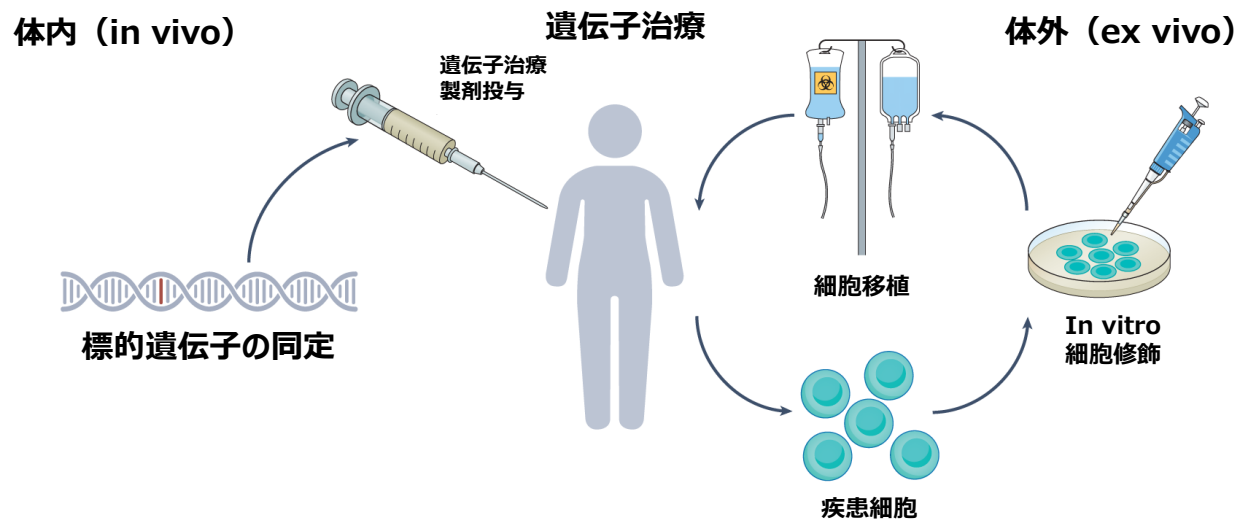
## DNAやRNAを外から補充・付加・編集する治療法

### 治療の実施方法

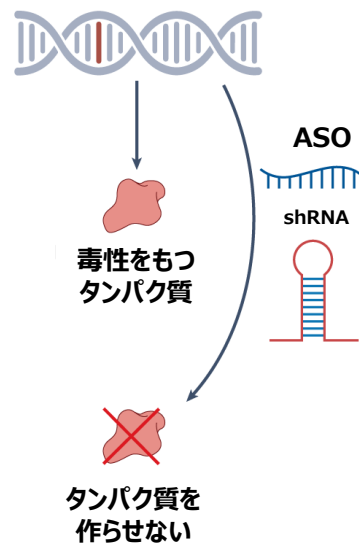
- ・体内 (in vivo) 遺伝子治療  
(DNA/RNAを組み込んだベクターの投与)
- ・体外 (ex vivo) 遺伝子治療  
(DNA/RNA導入細胞の投与)

### 治療方法 (作用メカニズム)

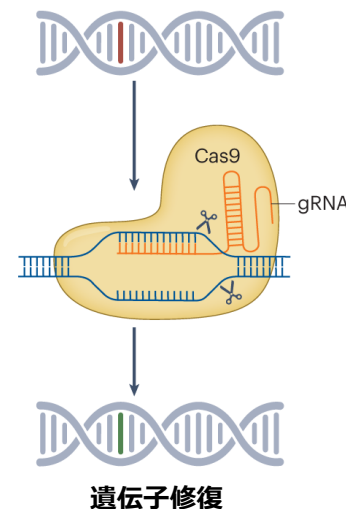
- 1) 毒性を持つタンパク質を産生するDNA/RNAを抑制する  
(ASO, shRNA. etc)  
⇒ALSに対するASOであるTofersen (2023年FDA承認)
- 2) 異常なDNA/RNAを編集し、正常化する (ノーベル賞受賞技術であるCRISPR system)  
⇒鎌状赤血球症/ $\beta$ サラセミアに対するex vivoゲノム編集治療 (2023年MHRA承認)
- 3) DNA/RNAを細胞に導入することで、不足するタンパク質を補充する (過剰発現)  
⇒SMAに対するAAV9を用いた、正常SMN遺伝子の過剰発現 (2020年PMDA承認)



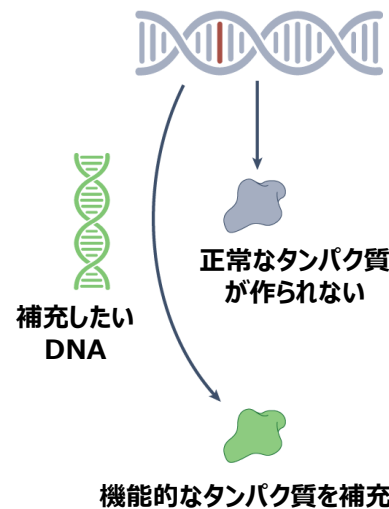
### 遺伝子発現抑制



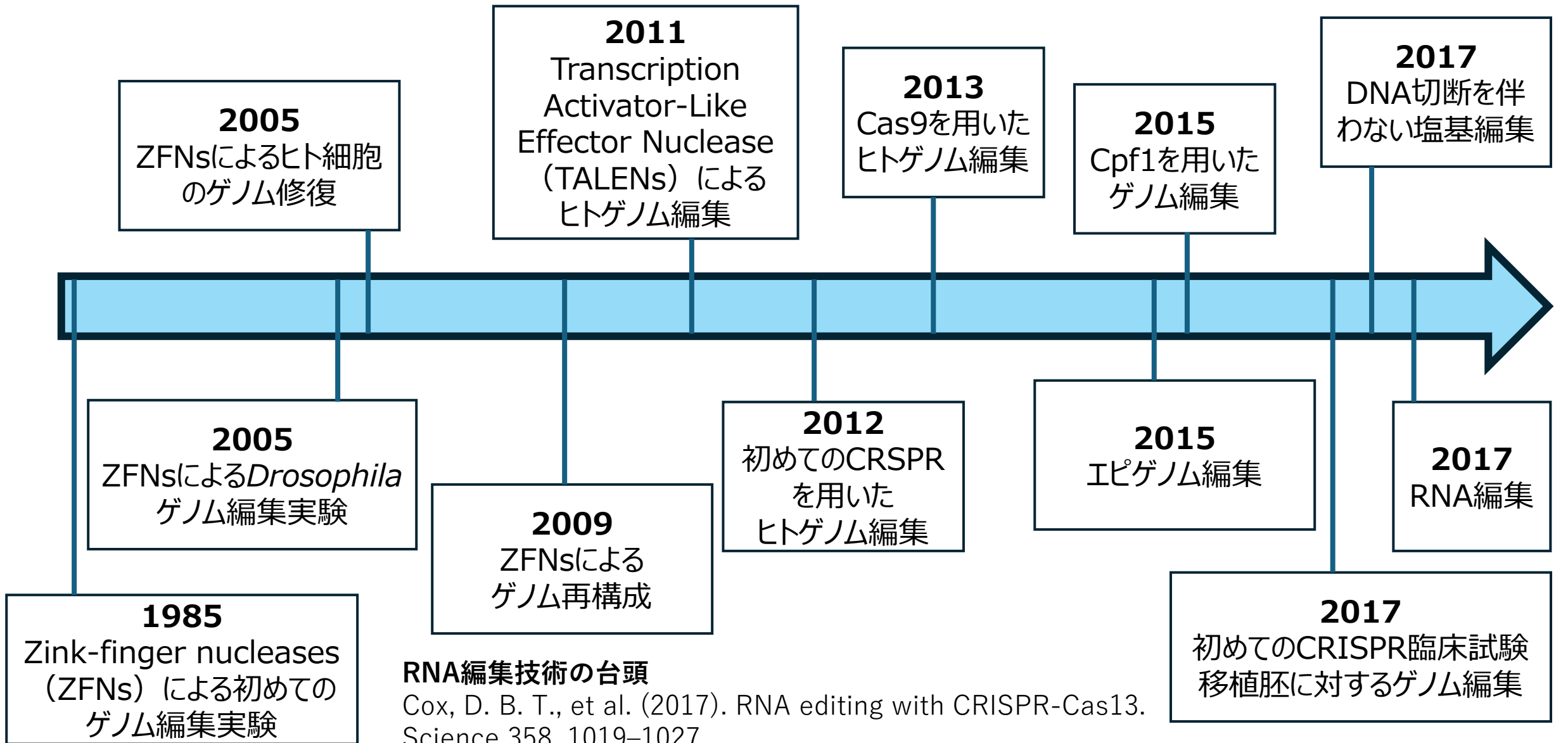
### ゲノム編集



### 遺伝子補充



# DNA/RNA編集技術開発のこれまで



## RNA編集技術の台頭

Cox, D. B. T., et al. (2017). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science* 358, 1019–1027.

# DNA編集治療やその治験の課題

## DNA編集治療

### 世界の開発動向

Ex vivoでのDNA編集治療が2023年に英国で承認  
(Vertex Pharmaceuticals社は治験患者の腫瘍発生、死亡、他の有害事象を含む安全性について、15年間追跡する。)  
**CRISPR2.0世代**：Prime editing (double strand breakの回避) やCRISPR指向性インテグラーゼを利用した巨大配列の置換

### 技術的課題

オフターゲット変異リスク  
染色体の切断に伴う転座のリスクや意図しない配列の挿入リスク  
導入・修復効率が低い (治療効果との兼ね合いで基準を判断)  
送達時のサイズ問題 (single AAV パッケージ等)

### 制度的課題

再生医療等製品に対する臨床研究法, 遺伝子治療等指針, カルタヘナ法の適用 (in vivo治療)  
欧米における競合知財 (開発段階から事業化を想定した特許戦略が必要)  
特にCRISPR-Cas9における複数の特許等  
アカデミアにおける医師主導治験実施に関する様々なハードル (支援体制)  
専用の大規模公的資金制度  
米国：NIH Somatic Cell Genome editing (SCGE) (1億9,000万ドル) (現在、Phase 2)  
EU：Horizon Europe (欧州)

### 医療経済的課題

CASGEVYは米国での治療費用は患者1人あたり約3億円⇒希少疾患以外への適応に障壁

# 本日の話題

## 1. 広義の遺伝子治療

総論（ゲノム編集技術の現状と課題）

## 2. RNA編集治療

①総論（現状と課題、疾患iPS細胞モデルの活用例）

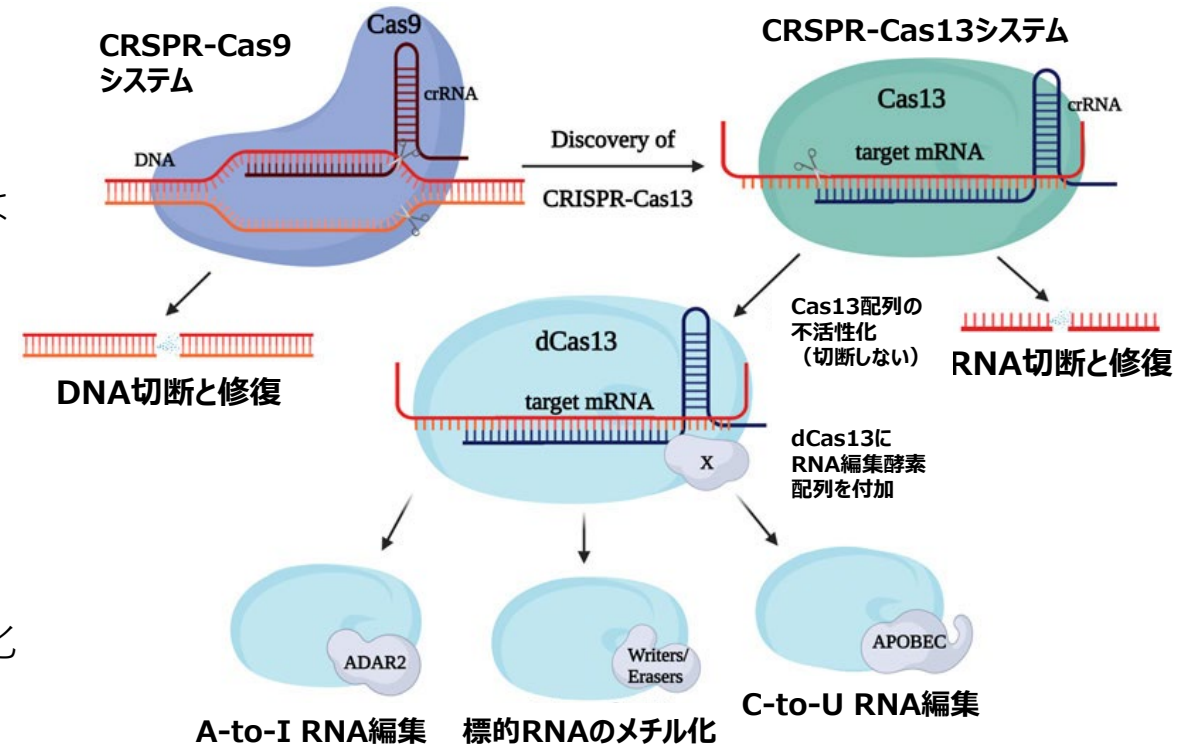
②日本を含めた世界の動向（現状と課題）

# RNA編集技術

- RNA編集には、(1) A-to-I編集、(2) C-to-U編集、(3) 挿入、(4) 削除 (欠失) など複数のパターンがある
- ヒトの生体において、最も高頻度に行われているRNA編集は **A-to-I RNA編集**

• A-to-I RNA編集とは、**内在性のRNA編集酵素**である2本鎖RNA特異的アデノシンデアミナーゼ (Adenosine Deaminase Acting on RNA: **ADAR**) という酵素によって、RNA上のアデノシン (A) を脱アミノ化して、イノシン (I) に置換する編集

• タンパク質へ翻訳される際、mRNA上のイノシン (I) は化学構造が類似しているグアノシン (G) として認識されるため、A-to-I RNA編集はA-to-Gゲノム編集と同じ意味を持つ



出典 Front Genet. 13, 834413, 2022

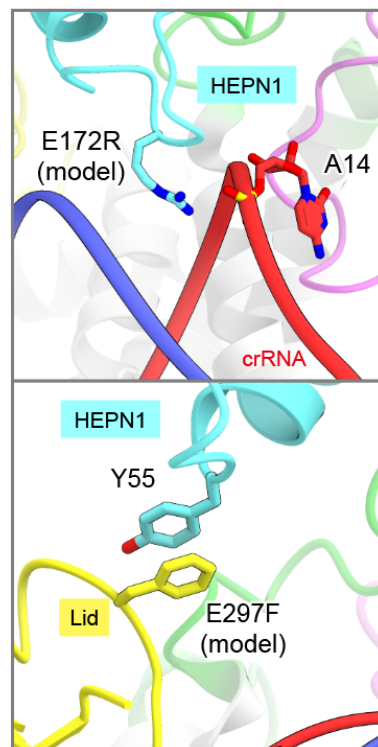
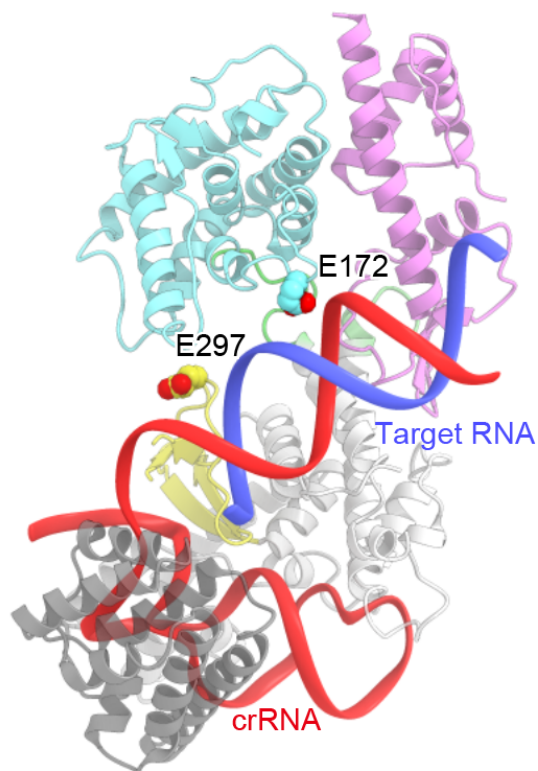
CRISPR-Cas9を用いたゲノム編集が、**DNAの塩基配列を改変する機構**であるのに対し、CRISPR-Cas13を含むRNA編集は、ヒトに内在する酵素 (ADAR等) で**RNAの塩基配列を改変する機構**。つまり、RNA編集はヒトに内在する酵素を使った**一過性のRNA改変**であり、創薬応用に際しては、**免疫原性やオフターゲットのリスクなどが比較的低い**とされている。特にCas13 system等はPAM配列不要のため、**標的を比較的自由に決められる**。



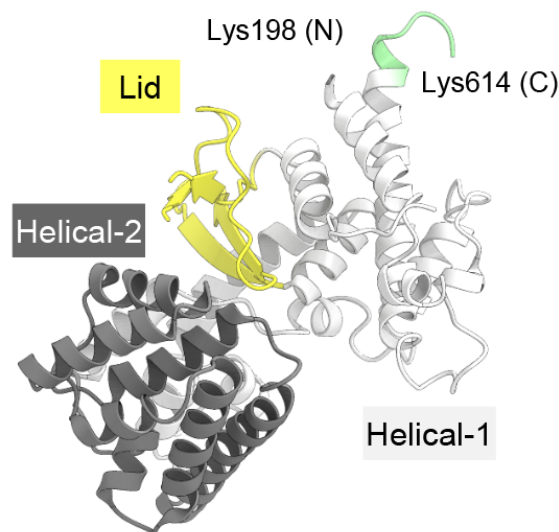
# RNA編集技術の進歩（本邦発）

標的RNAの認識に不要だと考えられたHEPN nuclease domainを削除した**miniCas13bt3**が、より高いRNA編集効率を示した（東京大学 濡木理教授らの成果、特許出願済）。**コンストラクトの小型化により、送達面でも大きなアドバンテージとなる。**

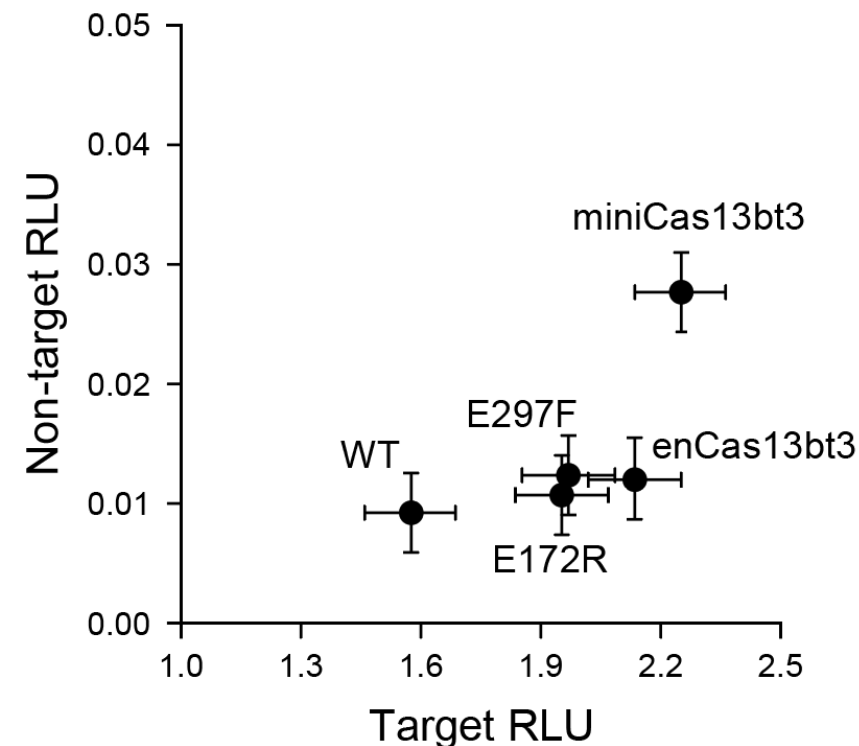
enCas13bt3



miniCas13bt3



mRNA editing



関連する開発技術基盤：孤発性疾患を標的としたRNA編集治療薬の開発に対して、動物モデルでは再現困難な孤発性疾患モデルとして、ヒトiPS細胞を用いる戦略も進行している

# 疾患特異的ヒトiPS細胞を用いた孤発性疾患モデル

難病患者の大部分を占める孤発性疾患の真のモデル化はこれまで不可能であった

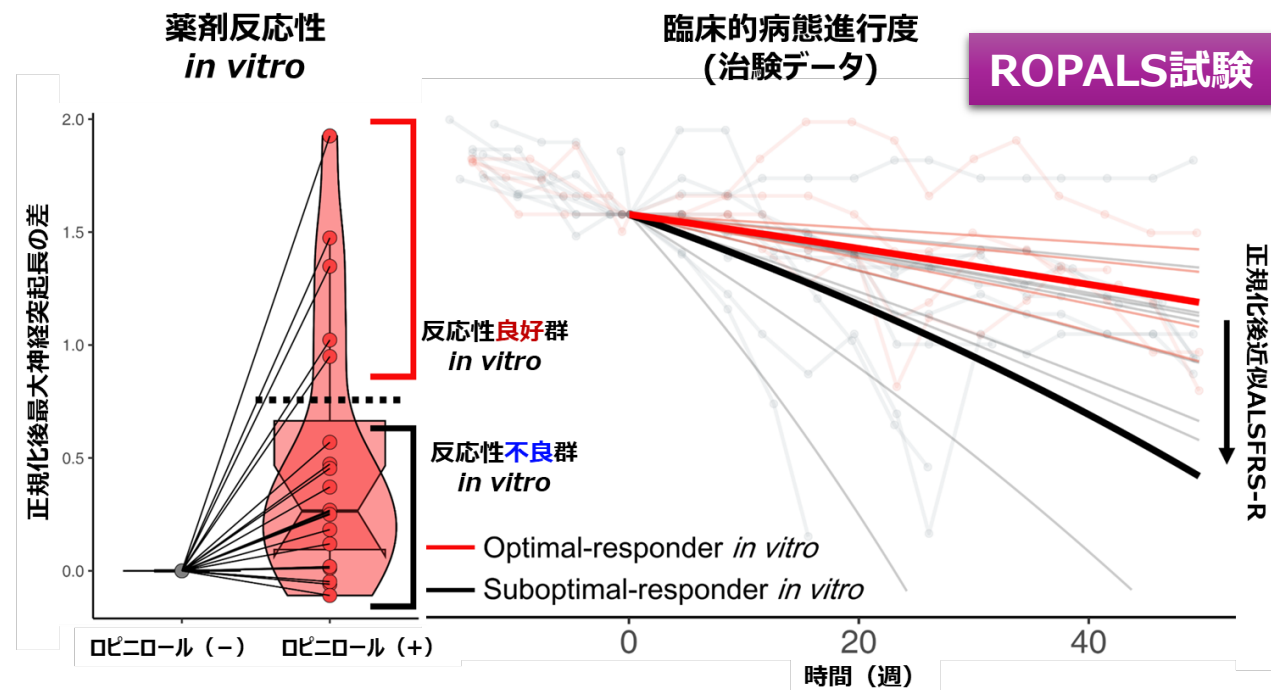
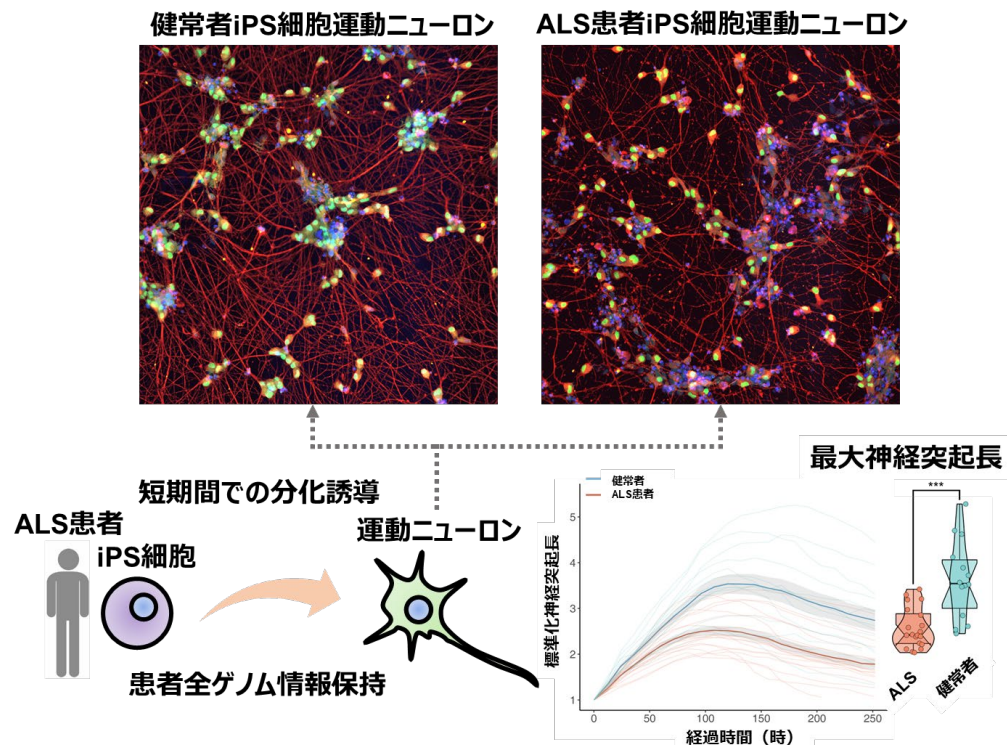
iPS細胞を用いた孤発性疾患のモデル化や創薬応用は本邦が世界をリードしている

疾患特異的ヒトiPS細胞の発明により、孤発性患者の病態を再現することが可能になった

ヒトiPS細胞が、患者全ゲノム情報を保持していることが病態再現の重要なカギである

ヒトiPS細胞の表現型は、由来患者の臨床情報やゲノム情報を反映している

臨床情報やゲノム情報付随ヒトiPS細胞を病態解明やRNA編集治療等の薬剤評価に用いることが重要



患者由来iPS細胞が患者自身の治療反応性を規定した

# RNA編集治療開発の世界動向

- ・ 2019年10月 スイスAtlas Venture社は、RNA編集療法の開発を手掛ける米Korro Bio社を設立
- ・ 2020年7月 米Oregon Health & Science大学（OHSU）が、Rett症候群モデルマウスを用いて、変異修復目的に、RNA編集が有用であることを示す（Cell Reports誌）
- ・ 2021年8月 **スイスRoche社**が、RNA編集の創薬基盤技術やアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターの基盤技術を持つ米Shape Therapeutics社と提携（アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患を対象に治療法開発を目指す方針）
- ・ 2021年9月 **米Eli Lilly社**が、RNA編集の創薬基盤技術を有する米ProQR Therapeutics社と提携
- ・ 2022年10月 **米Ascidian Therapeutics社**が、ABCA4関連網膜症を対象とするリードプログラムの臨床試験実施申請（IND）を表明
- ・ 2023年8月 米Amber Bio社が、1回の治療でキロベース単位の多重RNA編集を実行するプラットフォームを開発用に2600万ドル（約37億円）を調達
- ・ **2023年9月** 米Wave Life Sciences社が、 $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損症（AATD）の適応で開発中のRNA編集オリゴヌクレオチド医薬（WVE-006）について、**RNA編集治療として初めてとなる臨床試験実施申請（CTA）**を提出
- ・ **2024年1月** 米Ascidian Therapeutics社が、ABCA4関連網膜症のRNAエキソン編集療法（ACDN-01）について、臨床試験実施申請（IND）が米食品医薬品（FDA）に了承され（ファストトラックに指定）、**第1/2相臨床試験（STELLAR試験）を2024年上期に開始**する方針

世界的な競争は、DNA編集技術のみならず、すでにRNA編集領域でも苛烈を極める

# RNA編集治療の具体例①

## A. Base editing (一塩基置換)

### 一度に一文字 (塩基) ずつ編集

- ・ GalNAc修飾 (肝臓送達のため) A-to-I RNA editing oligonucleotides (AIMers)
- ・ 米Wave Life Sciences社 (株式会社新日本科学が関連) は、 $\alpha 1$  アンチトリプシン欠損症 (AATD) (SERPINA1 Z allele (rs28929474(T))保有: G→A) を治療するための一塩基編集治療上記核酸を開発。
- ・ 本疾患は、汚染された空気やその他の刺激物の吸入によって引き起こされる損傷から肺を保護するタンパク質であるAATの肝臓での産生が減少。
- ・ 当該製品は、内在性のADAR 酵素をリクルートし、AAT 生成に影響を与える変異を修正するオリゴヌクレオチド。これにより、正常なタンパク質が高レベルで発現可能に (肝細胞内の標的mRNAの約50%を編集、治療効果に十分とされる。 ) 。
- ・ 臨床試験は2023年12月に英国とオーストラリアで始まり、今後この薬の安全性やその他の特徴を評価。

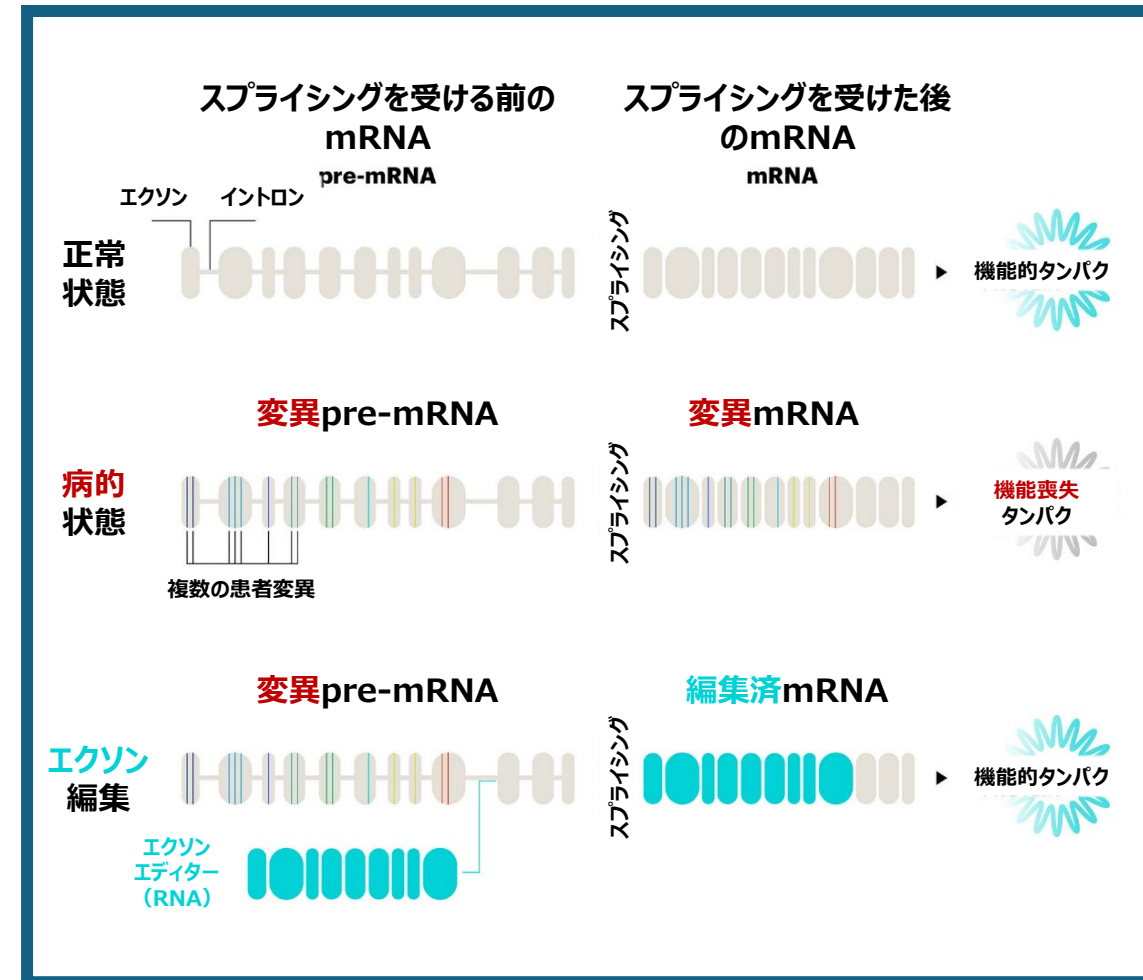
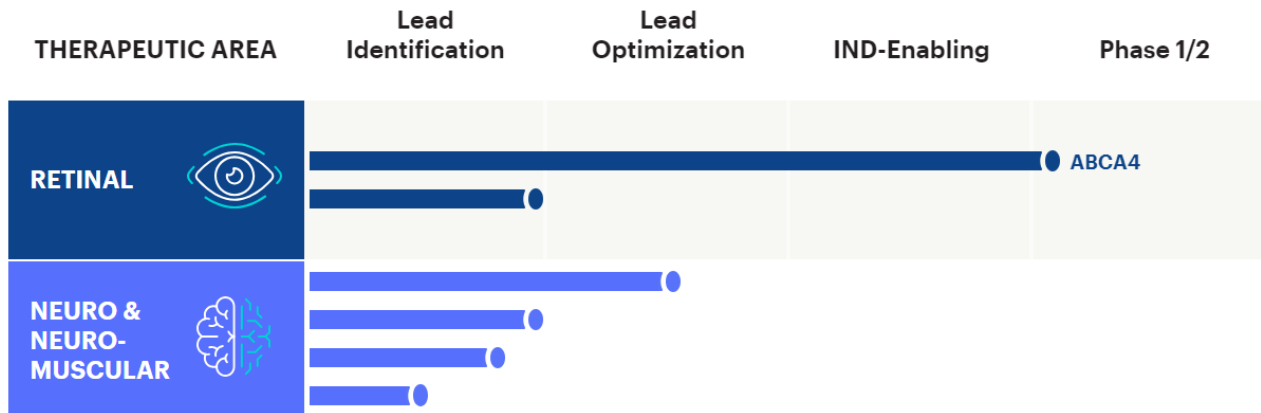
Program	Discovery	Preclinical	Clinical	Rights	Patient population (US & Europe)
<b>RNA EDITING</b>					
<b>WVE-006</b> SERPINA1 (AATD)				<b>GSK exclusive global license</b>	<b>200K</b>
Multiple undisclosed				<b>100% global</b>	-

# RNA編集治療の具体例②

## B. RNA exon editing (RNAエクソン編集)

### 一度に段落全体 (エクソン) を編集

- ・1文字だけではなく、RNA分子内の何千もの遺伝子文字列を一度に変更可能。
- ・米Ascidian Therapeutics社等は、RNAスプライシングプロセスを活用して、変異を含むエクソンを除去し、正常なエクソンに置換する技術を使用（一つの分子で、一度に22個/50個のエクソンを置換）。AAV送達。
- ・単一遺伝子における複数の変異により視力喪失を引き起こすStargardt disease（錐体杆体変性症・網膜色素変性症）治療のためのexon editorの臨床試験を米国FDAが承認。



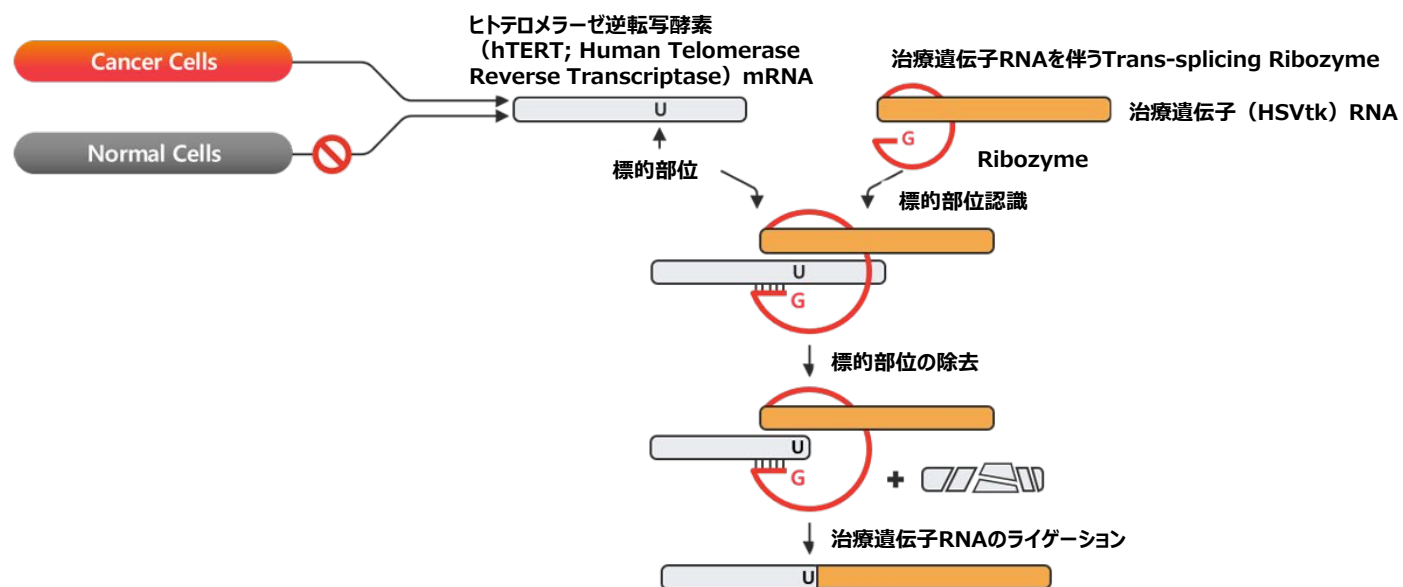
# RNA編集治療の具体例③

## C. Trans-splicing Ribozyme (RNAスプライシング操作)

### 細胞自体のスプライシング機構に依存しないスプライシング技術 (リボザイムの活用)

- ・ mRNAの標的領域でスプライシングを誘導できるRNA分子である天然リボザイムを使用。
- ・ 韓国Rznomics社は、腫瘍細胞内のmRNAを切断し、細胞死を誘導する毒素を生成するタンパク質に翻訳されるRNA配列である致死性カーゴを挿入するようにリボザイムを設計。
- ・ この治療用分子は、腫瘍の増殖に関連するRNA配列を置き換える。
- ・ 搭載アデノウィルスで腫瘍内投与。

Product Candidate	Target Indication	開発ステージ			
		Discovery	Pre-clinical	フェーズ1	フェーズ2
RZ-001 ⊕	Hepatocellular carcinoma	[Progress bar from Discovery to Phase 1]			
RZ-001_immune therapy combination ⊕	Hepatocellular carcinoma	[Progress bar from Discovery to Phase 1]			
RZ-001_radiation therapy combination ⊕	Glioblastoma	[Progress bar from Discovery to Phase 1]			
RZ-001(GBM) ⊕	GBM	[Progress bar from Discovery to Phase 1]			
RZ-002 ⊕	Glioblastoma	[Progress bar from Discovery to Phase 1]			
RZ-003 ⊕	Alzheimer	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]			
RZ-004 ⊕	Retinitis Pigmentosa	[Progress bar from Discovery to Phase 1]			
RZ-005 ⊕	Rett syndrome	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]			
New platform ⊕	-	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]			



# 本邦のRNA編集治療の現状と課題

## 【本邦の現状】

2022年3月より、自治医科大学附属病院と遺伝子治療研究所の共同により、ADAR2発現AAVベクター髄腔内投与による孤発性筋萎縮性側索硬化症遺伝子治療の第I/II相臨床試験が開始。2024年02月に終了予定。  
⇒ようやく本邦でも、RNA編集治療の黎明期を迎えている。

## 【本邦の課題】

参考 第3回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会 資料1-2  
東京大学医科研：藤堂具紀先生、杏林大学：福原浩先生

### 1. 基盤研究とTR（トランスレーショナル・リサーチ） 専門家育成の重要性

### 2. DNA/RNA治療開発・TR拠点病院の必要性

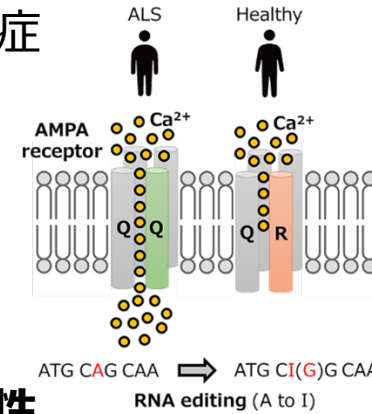
・ DNA/RNA治療と再生医療を実践する病院、遺伝子治療の治験製品製造施設、研究倫理そしてTRに精通した専門家チームが揃うことが重要

### 3. 規制と制度のハードル

・ 薬機法の再生医療等製品に対応して、「再生医療等製品」の臨床研究は、in vivo DNA/RNA治療も含めて再生医療等安全確保法に一本が望ましい  
・ 国際競争で不利にならない制度環境

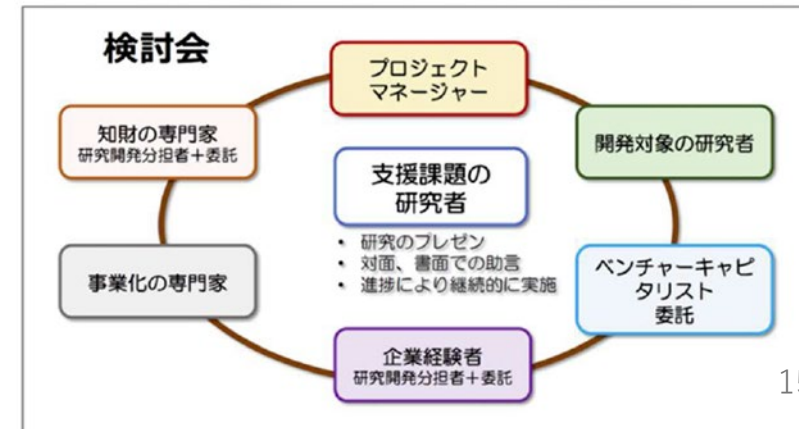
### 4. 研究開発の初期段階からの知財戦略とパートナー企業探索

\* AMEDが再生・細胞医療・遺伝子治療開発における知財と事業化の支援課題を設定。知財や事業化計画に関して、メール相談窓口、継続的支援、教育機会の提供。



ALS 遺伝子治療の治験始まる 患者への投与は国内初

2023年4月26日 20時35分



# 総括

遺伝子治療の中で、**RNA編集治療**というのはまさに黎明期であり、本邦ではブルーオーシャンの領域

遺伝子治療

DNA編集は、**CRISPR2.0世代**を迎え、安全性含む技術の向上が図られているものの、**転写後修飾**等カバーが不十分な領域が存在する

DNA治療

RNA治療

**RNA編集技術**は、ヒトの設計図を書き換えないため安全性が高く、ADAR2等内在性因子とCRISPRとの組合せも可能（**臨床ゲノム情報付随孤発性iPS細胞モデルの有用性と活用**）

発現抑制

過剰発現

編集

本邦にもリーダブルチームが存在し、競争力のある創薬分野

エクソン編集

スプライシング操作

Prime editing

一塩基編集