

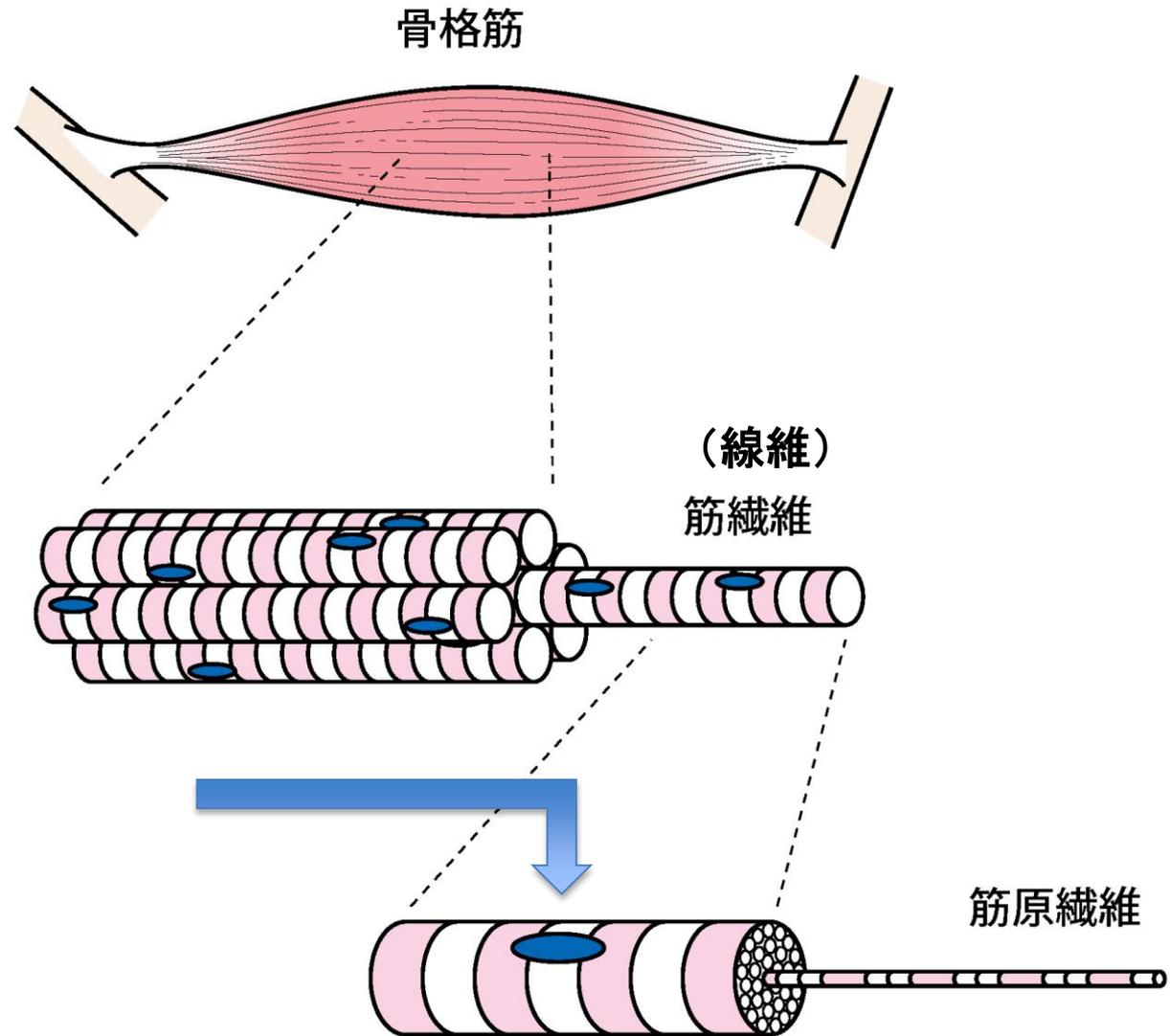
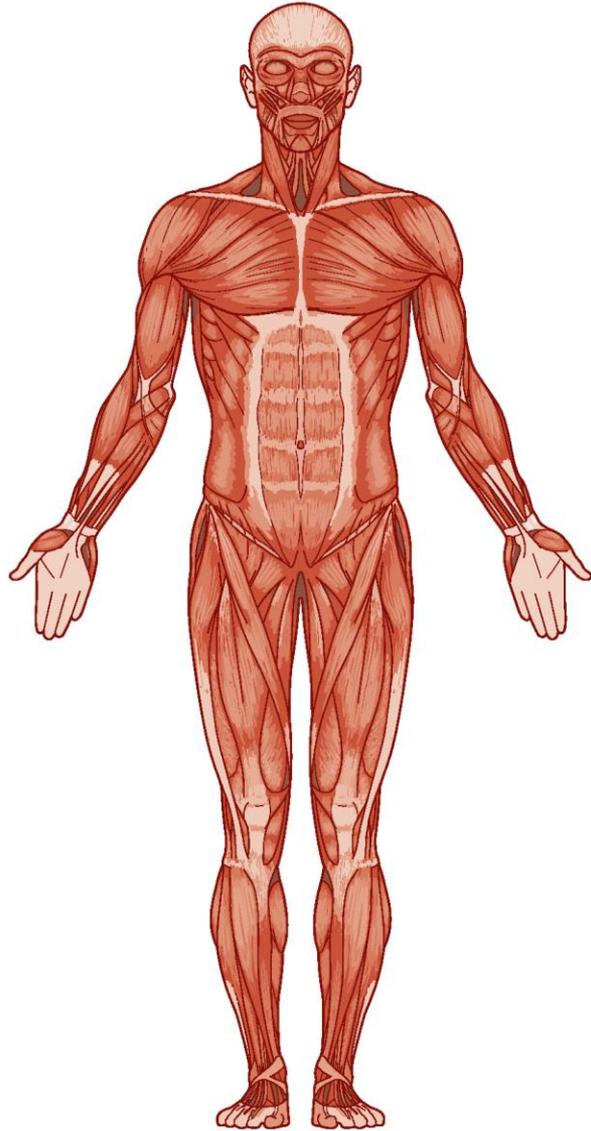
遺伝子診断と遺伝子治療/ ゲノム編集

石 浦 章 一

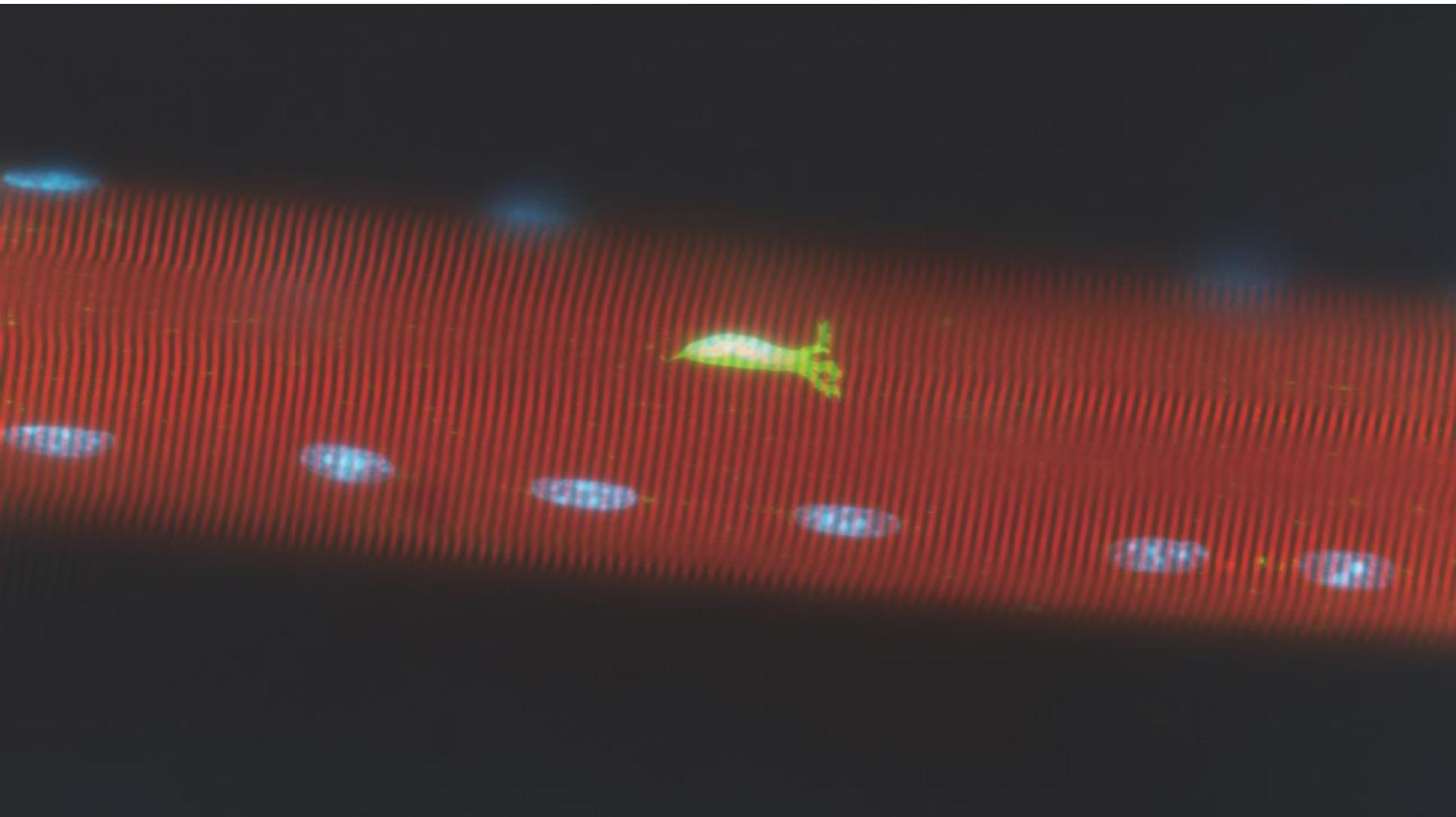
同志社大学特別客員教授

東京大学名誉教授

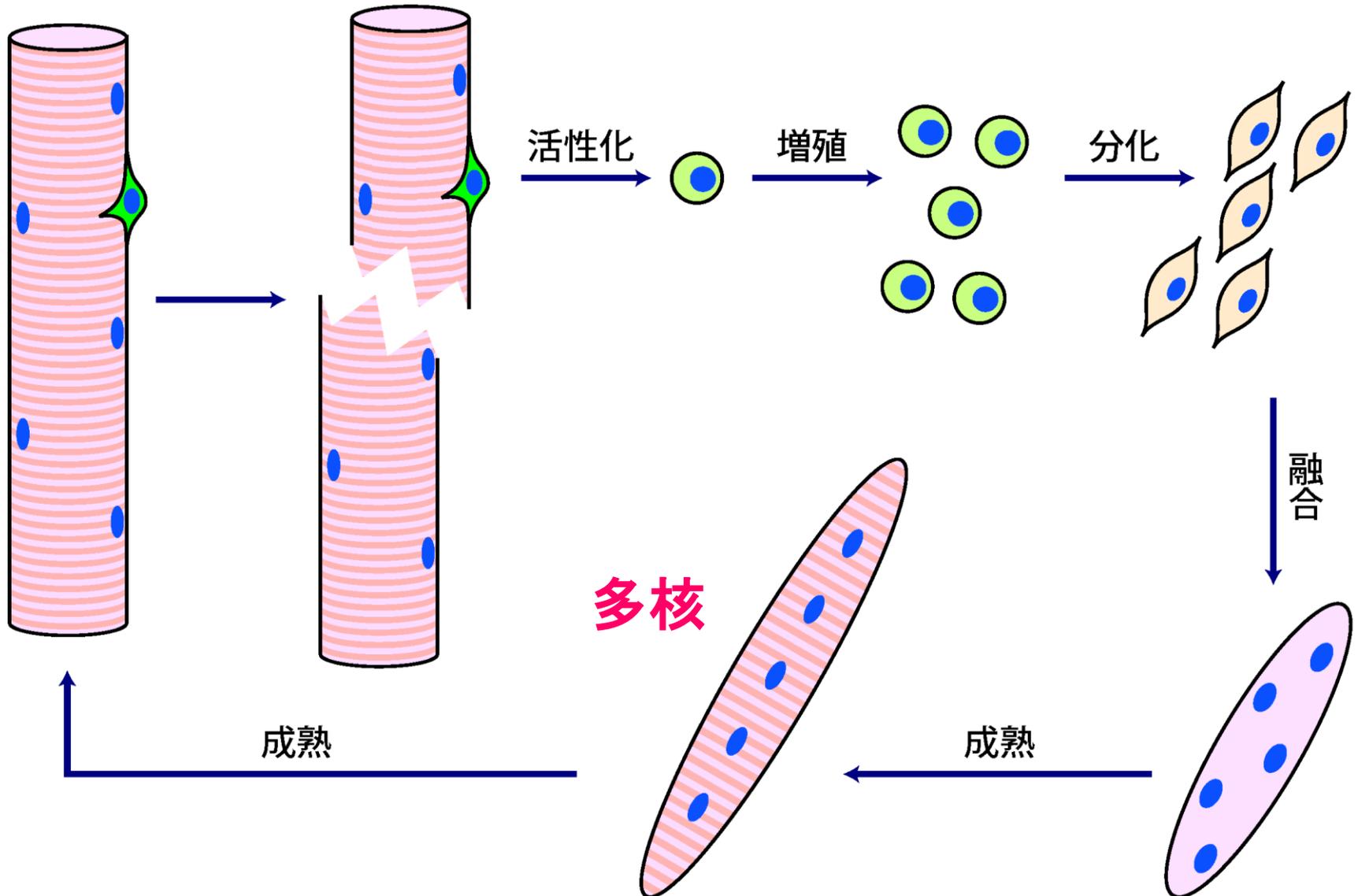
筋肉のつくり



筋衛星(サテライト)細胞



骨格筋の再生



脊髄前角細胞

末梢神経

神経筋接合部

核

神経原性

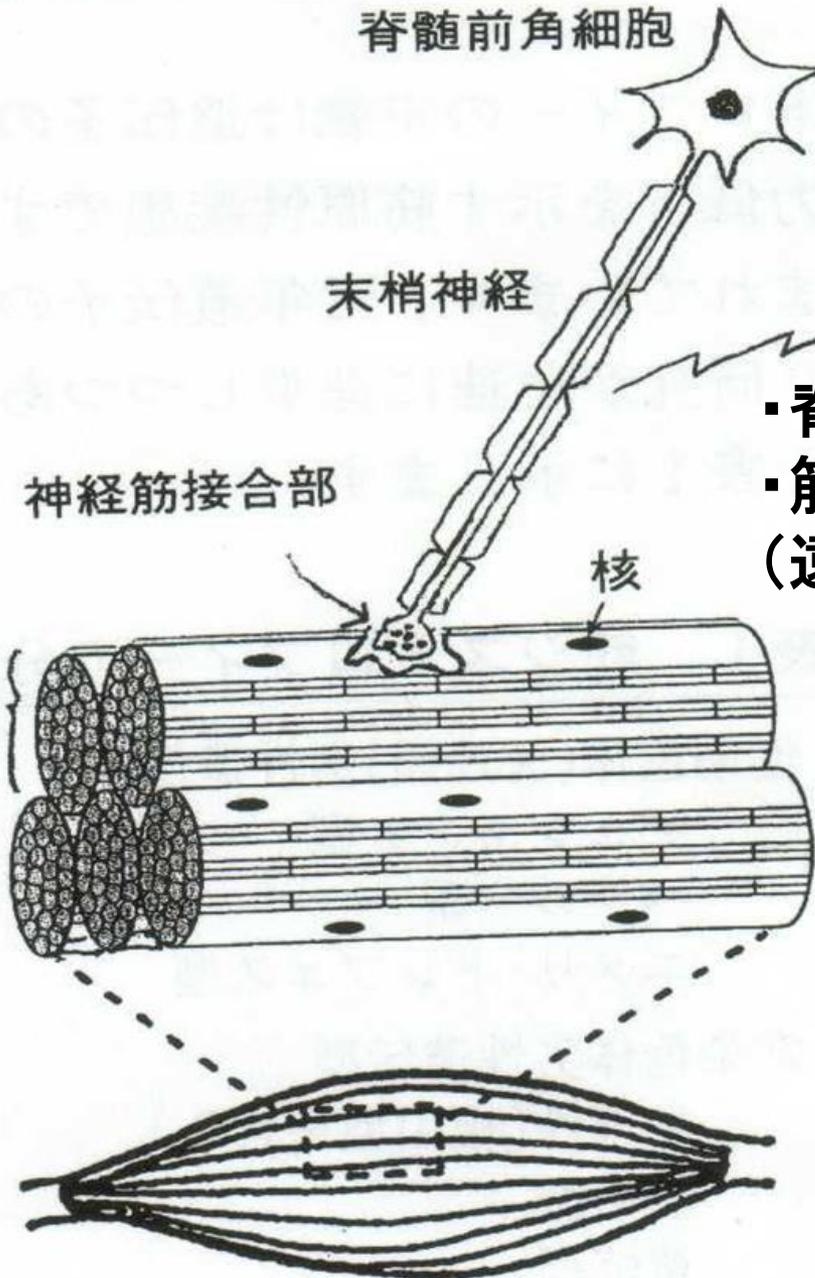
- ・脊髄性筋萎縮症(SMA)
- ・筋萎縮性側索硬化症(ALS)
(遠位筋が強く侵される)

筋原性

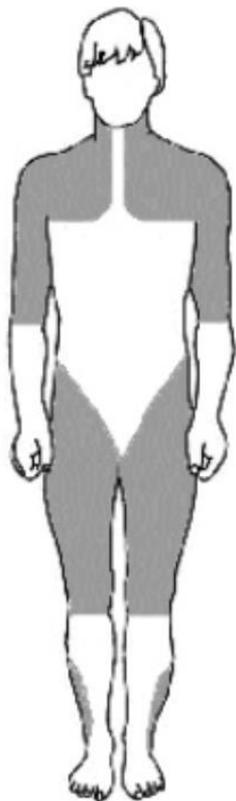
- ・筋ジストロフィー
- ・代謝性筋疾患
(近位筋が強く侵される)

筋細胞 (線維)

骨格筋



筋疾患での萎縮箇所



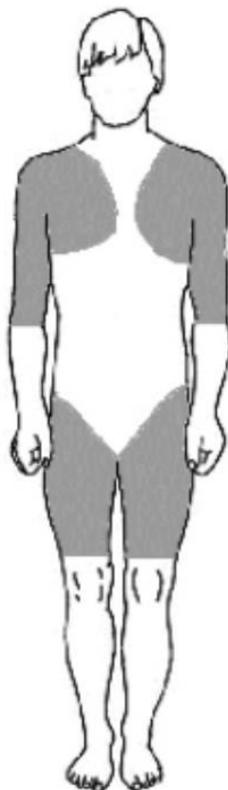
Duchenne and
Becker Types

デュシェンヌ型
ベッカー型



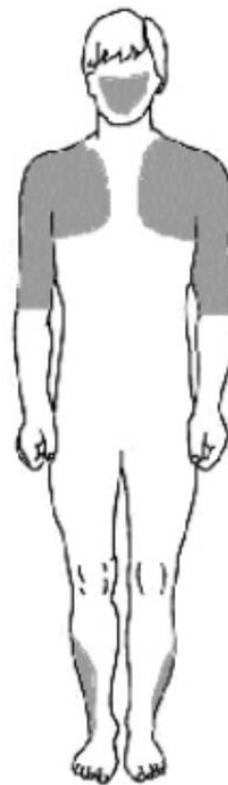
Emery-Dreifuss
Type

エメリー・
ドレイフス型



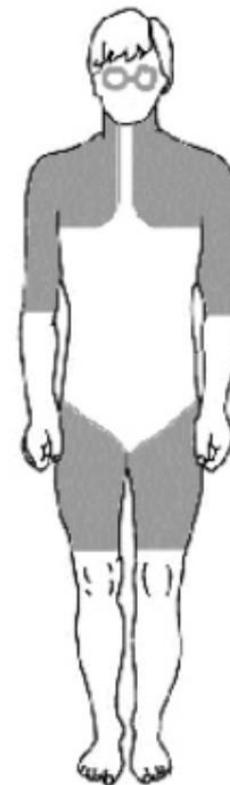
Limb Girdle
Type

肢帯型



Facioscapulo-
humeral Type

顔面肩甲
上腕型



Oculopharyngeal
Type

眼咽頭型



遠位型

筋原性筋萎縮症(ミオパチー)

筋ジストロフィー

先天性ミオパチー

神経原性筋萎縮症

②

・X染色体性
(DMD,BMD)

・ネマリン
ミオパチー

・ALS

③

・先天性
(福山型など)
・肢帯型

・セントラル
コア病

④

・FSHD
・遠位型

・脊髄性
筋萎縮症

⑤

・DM

進行性

@一般的注意

× ・ねたきり

× ・筋トレ(レジスタンス運動)

○ ・適切な体重維持

○ ・リハビリで筋拘縮予防

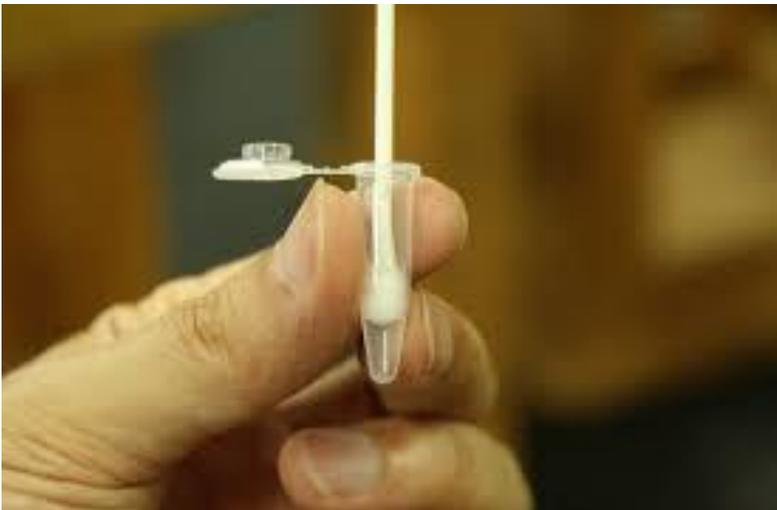
遺伝子診断

口腔粘膜を
麵棒で採取



© Can Stock Photo

それを送って
鑑定する

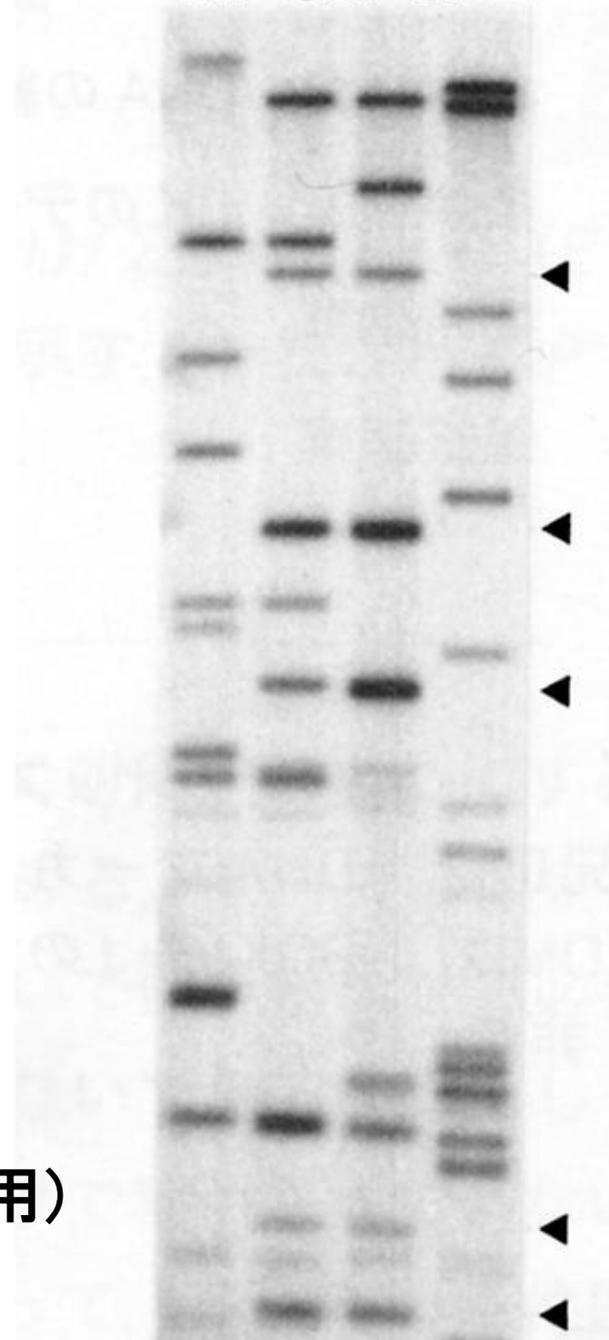


親子鑑定の例

DNAは、

- ・髪の毛
- ・血液
- ・うがいの水
から採取する

M C F1F2



(ヒトの分子遺伝学 第2版より引用)

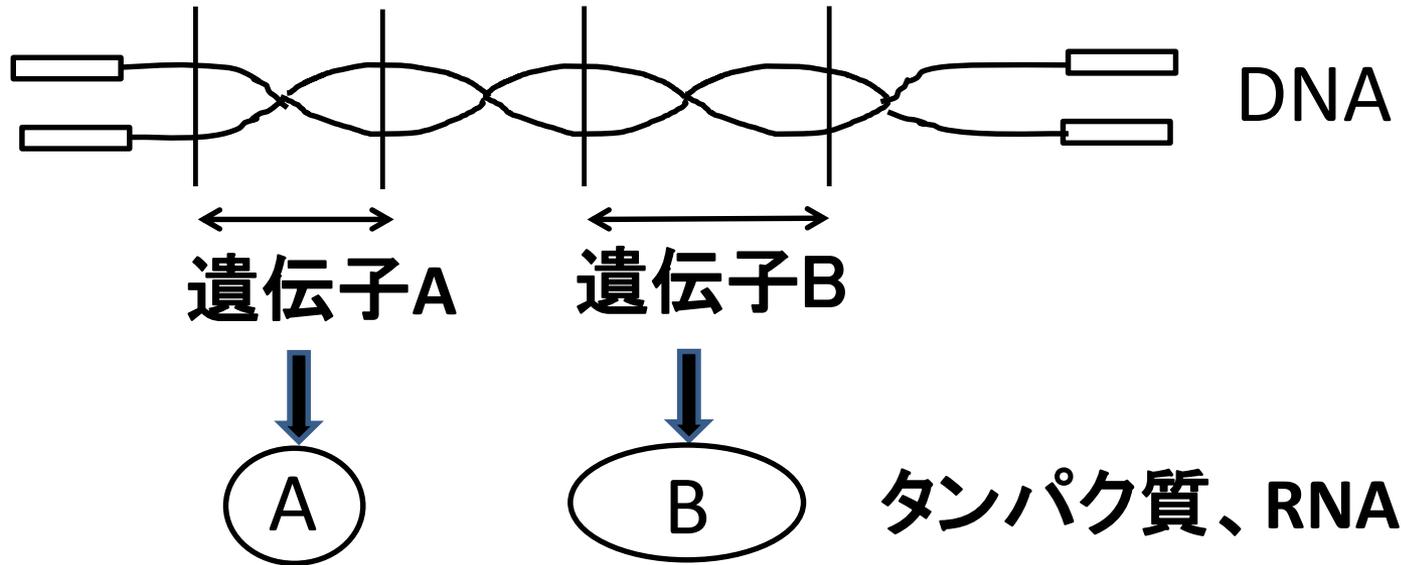
他にも、遺伝子検査でこんなことまでわかる!

項目	解説
祖先のルーツ	約500年前に祖先がどこにいたかも辿れる。典型的日本人顔のT田の母方は、チリなどの南米方面、父方はシベリアや中央アジア出身だった可能性が高い
酒の強さ	お酒を飲むとすぐに顔が赤くなる人はアルコール分解能力がなく、酒に弱い。酒飲みのI田、毎日ウイスキーを5~6杯飲むというT田に、酒に強い遺伝子が
ニコチン依存	タバコに含まれるニコチンへの依存性も遺伝に左右される。喫煙者のK山、H野はじつはニコチン依存性が低く、意志さえあれば苦勞せず禁煙できるはず
食事の量	小食なのか、食べ過ぎてしまう傾向にあるのかも、遺伝的要因が関係。つい夜中に焼き肉を食べに行ってしまうというY沢は、遺伝的にも編集部一の大食漢
ハゲの傾向	男性の薄毛は環境要因より遺伝の影響が強い。23andMeの報告によれば「遺伝的影響は推定で81%」とも。が、薄毛のJ田にハゲ遺伝子は見られなかった
足の速さ	短距離走に適した速筋型の筋肉を持つかどうかも遺伝する。短距離走でインターハイ出場のH野は、世界的に活躍するスプリンターと同じタイプの遺伝子が
ヘロイン中毒の傾向	麻薬の一種であるヘロインへの依存傾向も遺伝子の影響が大きいという。今回検査を受けた編集部の全員に、なんと「ヘロイン中毒性アリ」との結果が……
記憶力	年号や英単語などを丸暗記する能力ではなく、自分が体験したエピソードをよく覚えているか。編集長F田、T田、東大卒のU木はとくに記憶力がいいと出た
目の良さ	近視の傾向があるかどうかは、環境的な影響も大きいですが、遺伝的な影響もある。編集部員では、やはりメガネを愛用しているY沢に近視の遺伝子があった

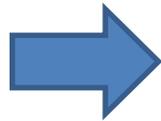
項目	解説
空気が読めるか	言葉を使わなくても相手の気持ちを察することができるか、つまり「空気が読めるか」。編集部で空気が読めるのは「頼みごとは断れない」というY田だけ
失敗からの学習能力	まだ確定的ではないが、失敗から学習できるかどうかに関わる遺伝子も存在する。編集部内では、編集長F田、O野、Y田の3人が「失敗から学べない」傾向
痛みの感度	痛みのレベルを比較することは難しいが、痛みの感度の高さ、つまり「痛がり」の体質かどうかを知ることができる。F田、Y沢、I田、Y田がじつは痛がりだった
胸の大きさ	女性が巨乳かどうかは遺伝的要因が大きいという。見た目どおり編集部の3名の女性には、巨乳遺伝子は見当たらなかった。「これは調べるまでもない」(Y田)
老化のスピード	年齢よりも見た目が老けている、若すぎるという人は、遺伝子が関与していることも。現在24歳のH野が最も老化のスピードが遅いと出た。将来は美魔女か
寿命	長生きできるかは、環境要因が大きいとはいえ、長寿の人に特徴的な遺伝子の研究が進んでいる。編集部ではO野に最も長生きできる遺伝子があった
肥満の傾向	この検査では、9つの肥満に関連する遺伝子を調査。巨漢のK山は、9つのうち6つが標準体型、3つが痩せ型の遺伝子だった。体質的には太りにくいと判明
向いているダイエットの方法	高脂肪食で太りやすい体質か、また、食事制限や運動によって痩せやすい体質かを知ることができる。肥満のK山は、運動するより高脂肪食を控えるべきとか
性ホルモンの強さ	テストステロンなどの性ホルモンのレベルを知ることができる。風俗店に通い詰める自称・性豪のY沢の男性ホルモン値は、なぜか平均より少なめとの結果が

病気の診断以外はほぼ全部インテキ!

? 遺伝子とは



- ・遺伝子はいつでもタンパク質を作るわけではない。
- ・ある特定の時期だけに作られる。



赤ちゃんも高齢者も
同じ遺伝子をもっている

遺伝暗号はmRNAの並び

遺伝子診断
は、これ！

DNA

転写

働いている
遺伝子

mRNA

翻訳

実際つくられて
いるもの

タンパク質

それ自身が
もつ遺伝子

AGTC

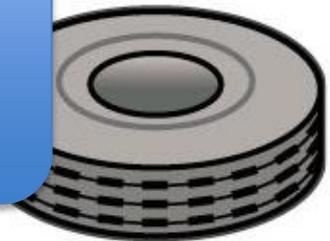
AGUC



設計図

マイクロアレイ、mRNAの
網羅的解析(次世代シー
クエンサー)は、これ！

複写された
設計図の一部



製品

A G
| |
T C

DNA二本鎖

・ ・ AGGCTGATGTTCTCG ・ ・

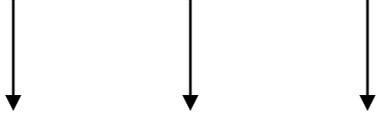
・ ・ TCCGACTACAAGAGC ・ ・

遺伝子を書くときは、情報のある方だけを書く

mRNA一本鎖 (TがUになっている)

AGGCUGAUGUUCUCG ・ ・

タンパク質



遺伝暗号

Met-Phe-Ser-

アミノ酸がつながっていく

きのう ゆりと ばらの はなが さいた とても きれい だった

きのう ゆりと ばらの はなが さいた とても きれい だった

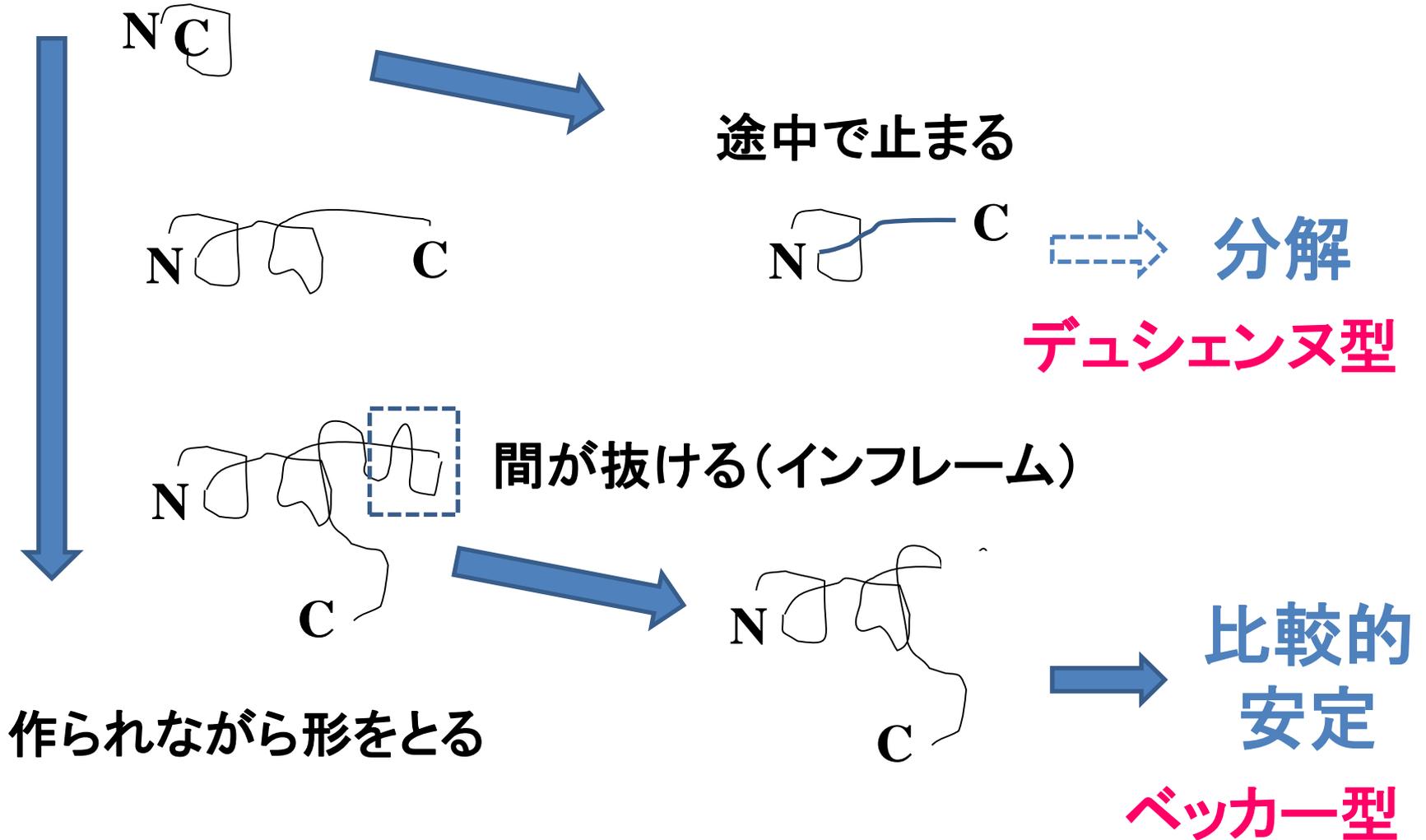
きのう ゆ ばら のはな がさい た とても きれい だった

欠失 「フレームシフト」、「アウトオブフレーム」

きのう ゆ ら のはな がさいた とても きれい だった

欠失 「インフレーム」

身体の中でのタンパク質の作られ方



父



DNA

母



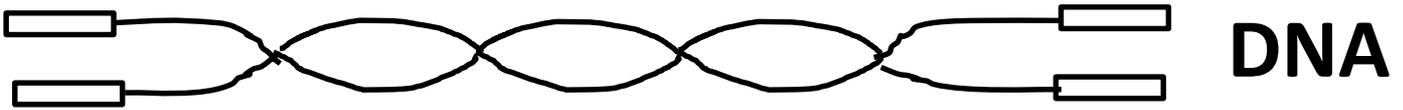
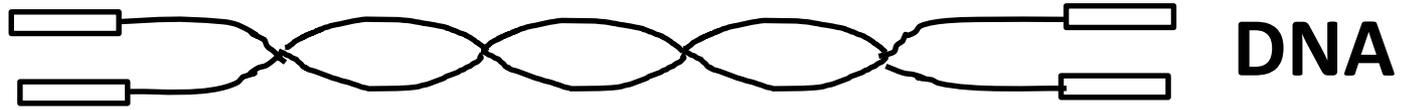
DNA

父

· · AGGCTGATGTTCTGG · ·
· · TCCGACTACAAGACC · ·

母

· · AGGCTGATGTTCTCG · ·
· · TCCGACTACAAGAGC · ·



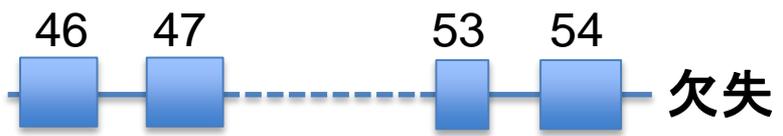
父 · · AGGCTGGATGTTCT**GG** · ·

母 · · AGGCTGGATGTTCT**CG** · ·

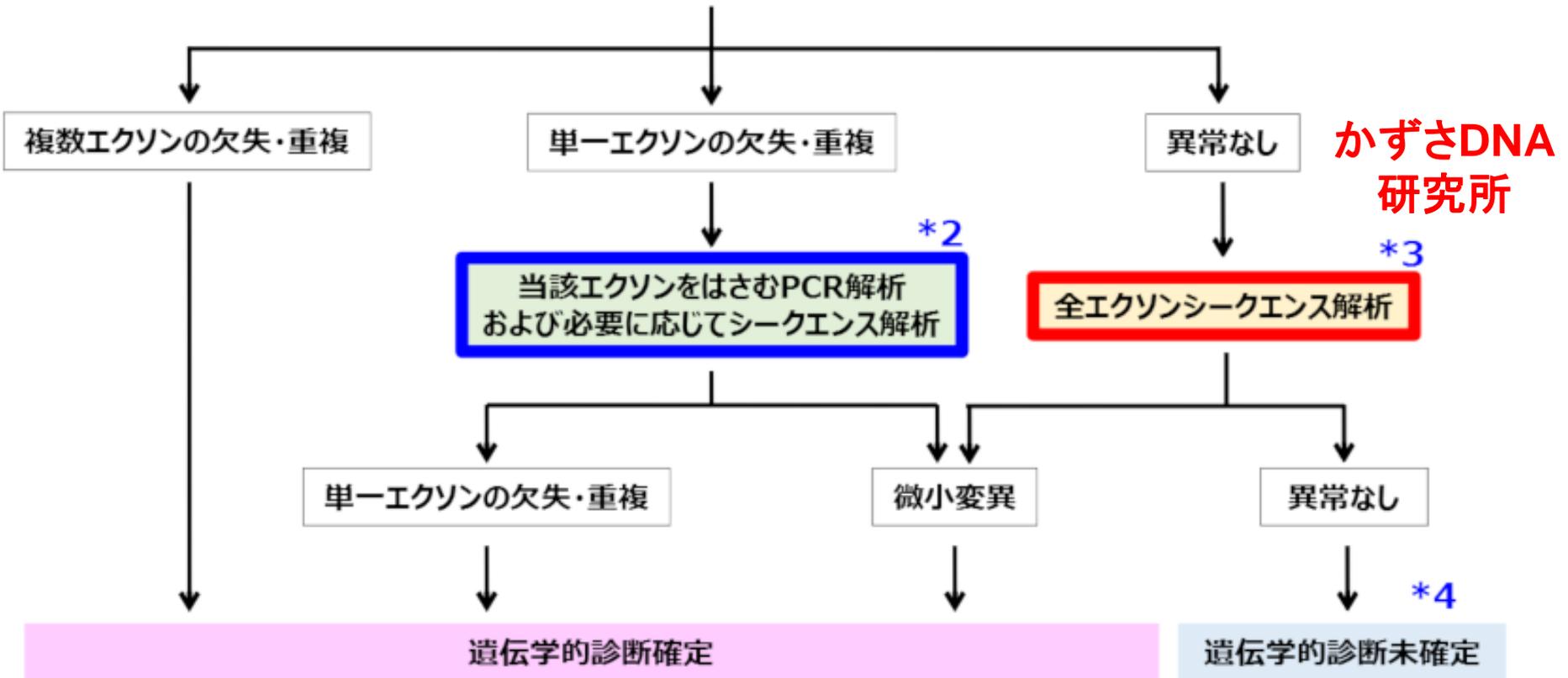
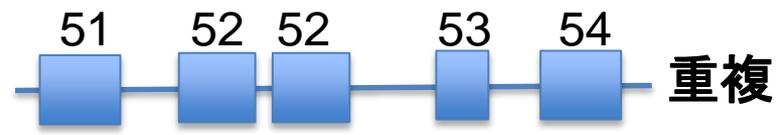
個人差: 500から1000文字に1つの違い



DMDまたはBMDの疑い



DMDまたはBMDの疑い



**かずさDNA
研究所**

最新の分子治療は、いろいろある

1. 遺伝子治療

→ 遺伝子導入

2. 幹細胞治療(効率低)

→ よく似たHLAを持つ人(拒絶を防ぐ)

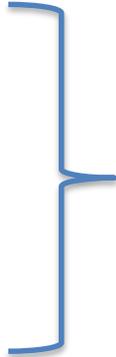
3. iPS細胞治療

→ 患者さん本人の皮膚/遺伝子導入/筋肉

4. 薬物治療

→ 低分子薬物、アンチセンス(エキソンスキップ)、
リードスルー薬、ステロイド

5. ゲノム編集



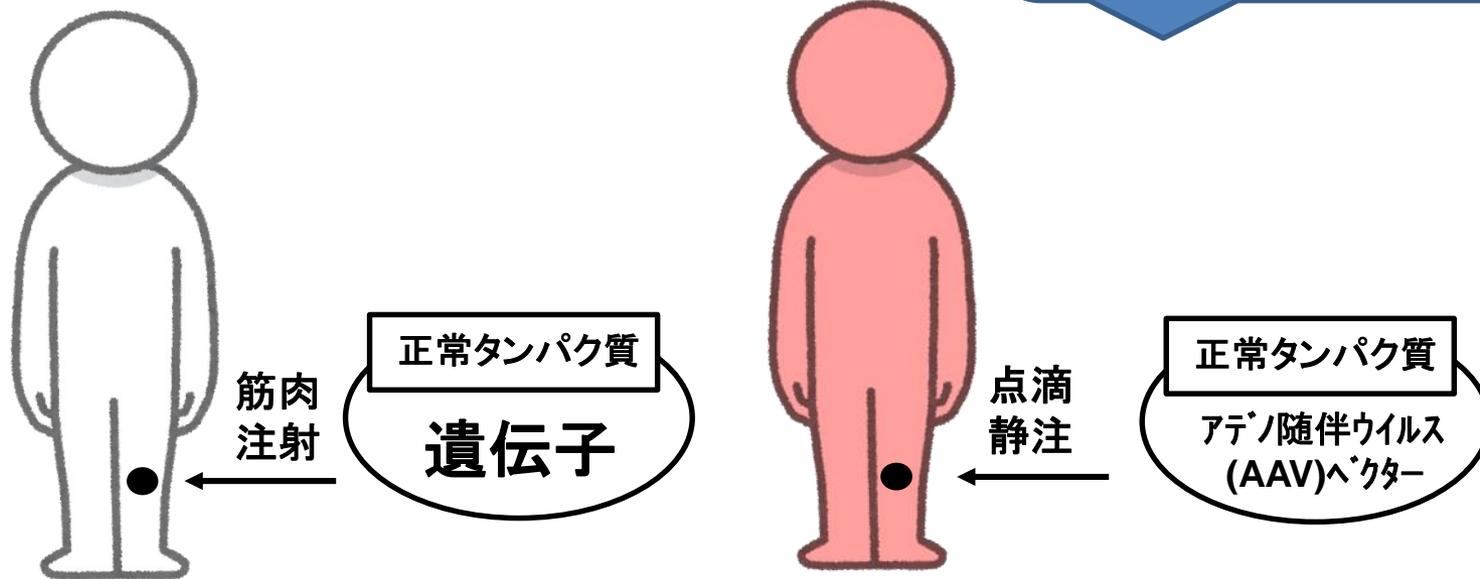
実用化
は先?

遺伝子治療

- 細胞に遺伝子を入れると、そこで足りないタンパク質を作ってくれる
- ウイルス・ベクター(運び屋)を使う

遺伝子治療のやり方

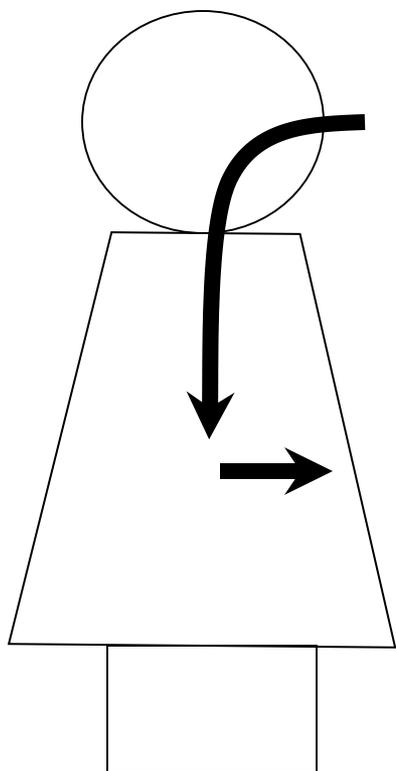
AAV-ジストロフィン
AAV-GNE
AAV-ジスフェルリン



注射した個所でのみ
正常タンパク質が作られる

全身の細胞に感染し
正常タンパク質が作られる

飲み薬の弱点



飲み薬

消化管から
吸収され、
全身組織に

消化されるものはダメ

1. タンパク質医薬 ×

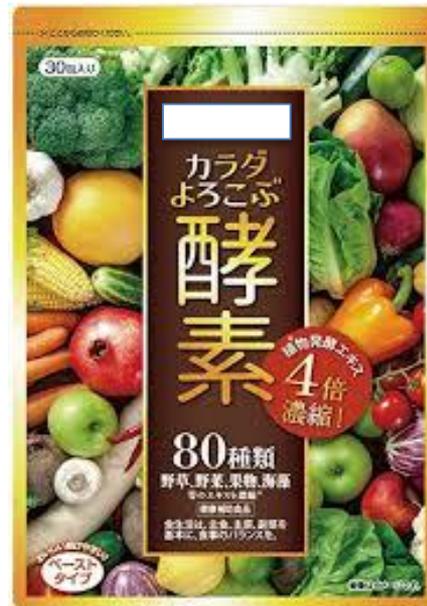
2. アンチセンス ×

3. 遺伝子 ×

4. 低分子化合物 ○

何でも飲み薬になる
わけではない

@「酵素は身体にいい」



全部分解されてアミノ酸になるだけ

ゲノム編集



NOBELPRISET I KEMI 2020
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2020

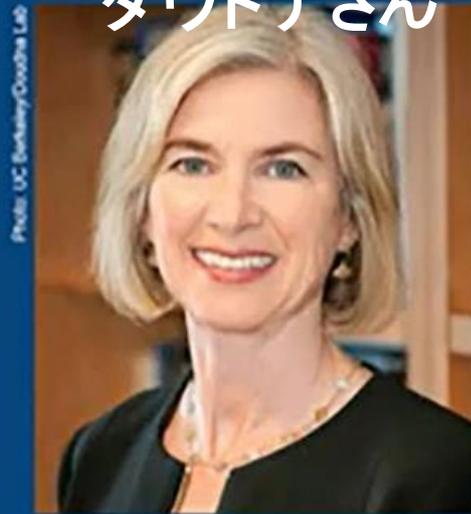


シャルパンティエさん



Emmanuelle Charpentier

ダウドナさん



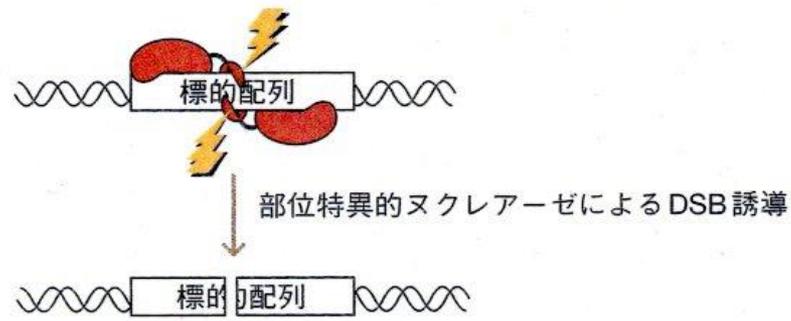
Jennifer A. Doudna

"för utveckling av en metod för genomeditering"

"for the development of a method for genome editing"

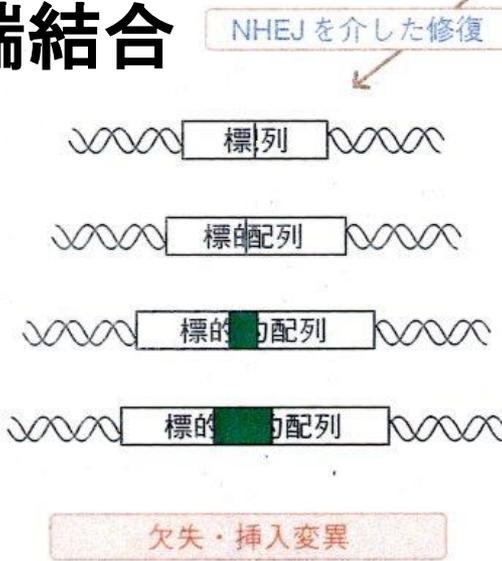
#nobelprize





非相同末端結合 (NHEJ)

削る (ノックアウト)



相同組換え修復 (HDR)

入れる (ノックイン)

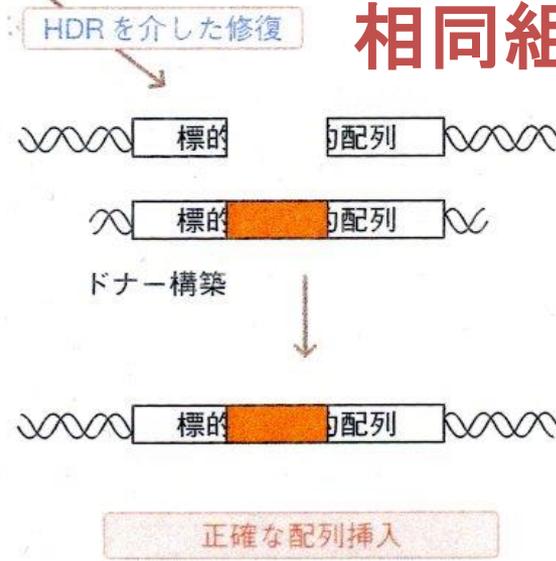


図2 ゲノム編集の原理



遺伝子の書き換え

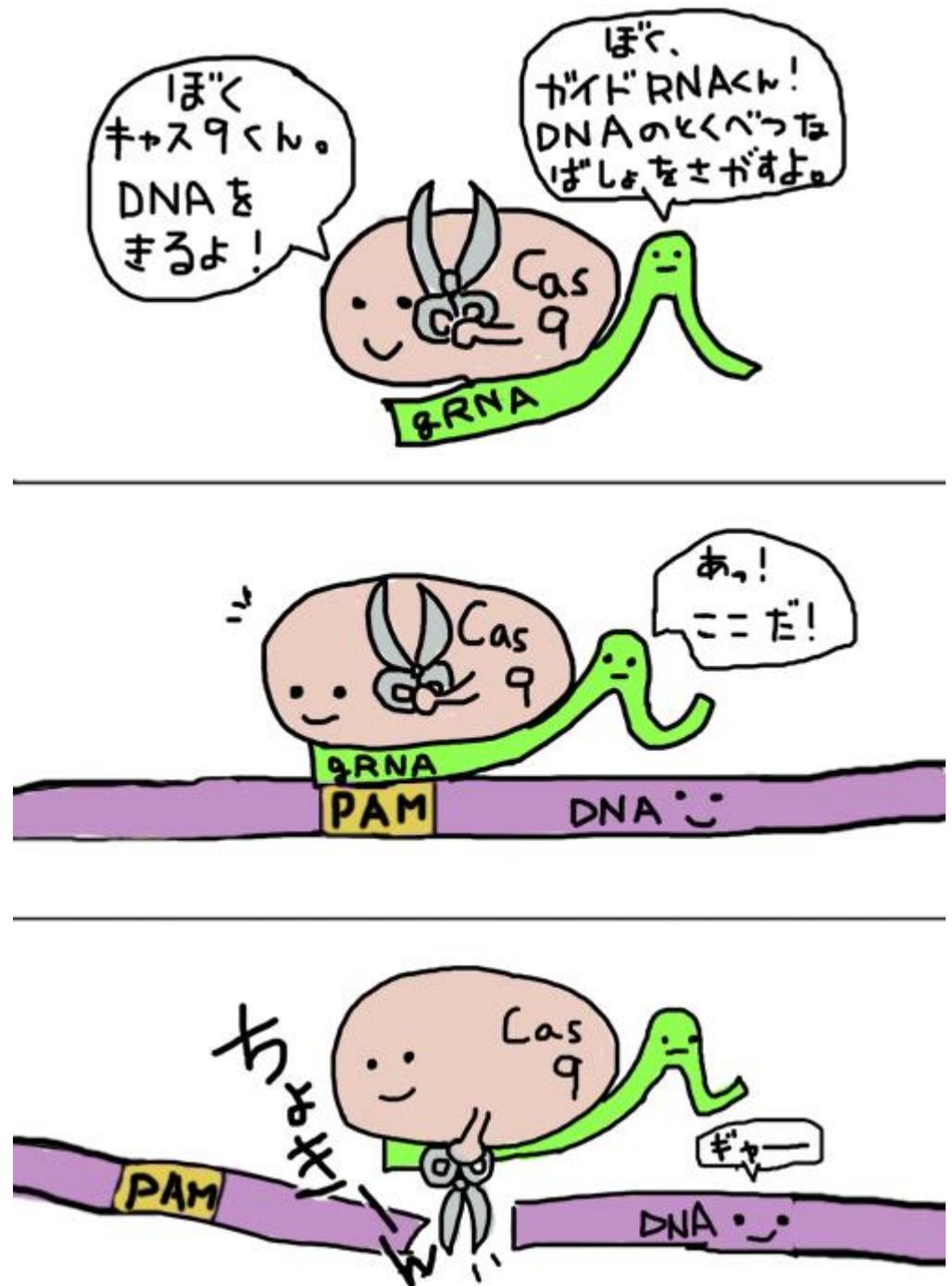


新しい遺伝子を入れているので、遺伝子組換え？

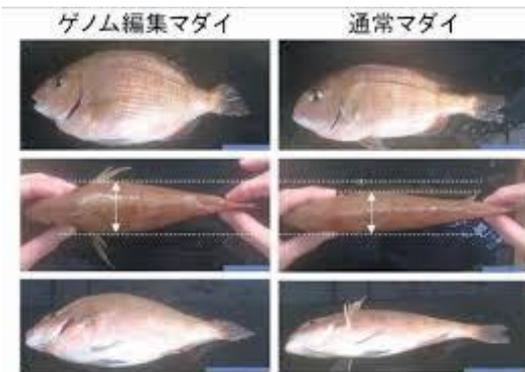
CRISPR/ Cas9 (クリスパー/ キャスナイン)



DNAの決まった
ところを切断
(この発見が鍵だった)



- 身の大きなタイ
- 攻撃性を抑えたサバ
(共食いを防ぐ→生存率が1割から4割)



- GABA入りトマト(血圧を下げる)
- アレルギー物質が少ない卵
- 収穫量が多いトウモロコシ

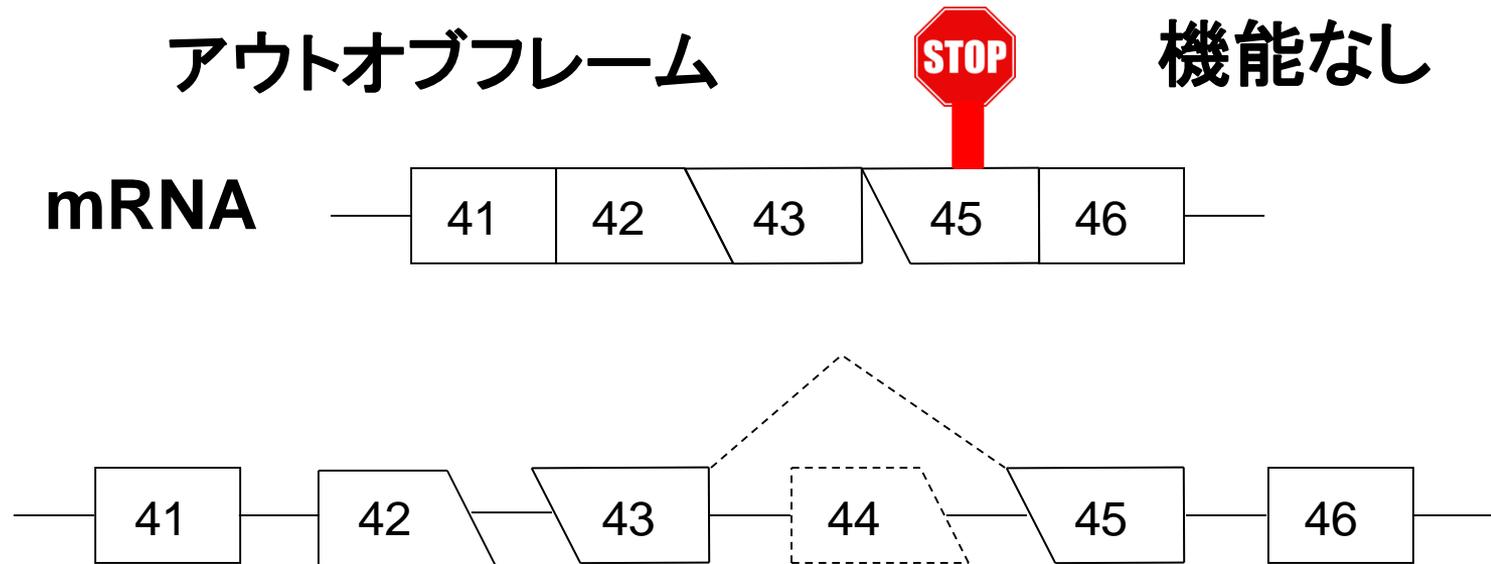


- ビタミン含有イチゴ



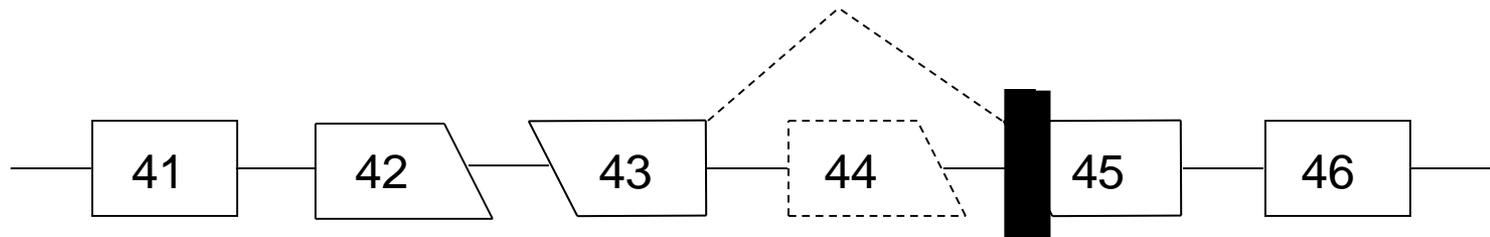
理論的には、筋ジストロフィー症状が改善する

ゲノム編集による遺伝性疾患の治療



ゲノム編集による遺伝性疾患の治療

アウトオブフレーム



ゲノム編集

mRNA



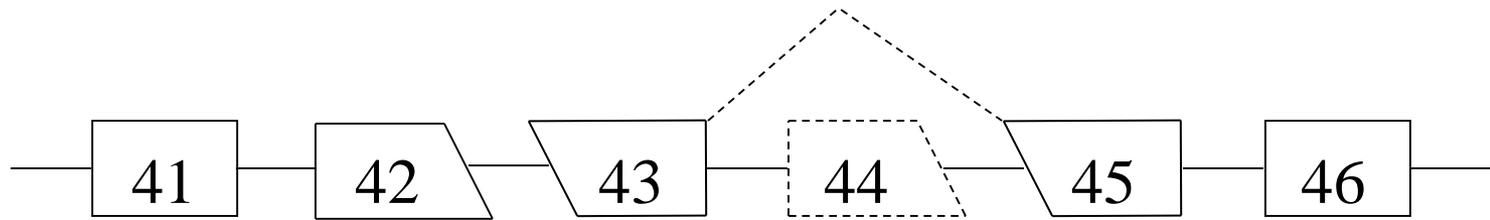
インフレーム

短縮型タンパク質(機能あり)

**理論的には、筋ジストロフィー症状が改善する
(デュシェンヌ型からベッカー型へ)**

ゲノム編集による遺伝性疾患の治療

アウトオブフレーム



ゲノム編集

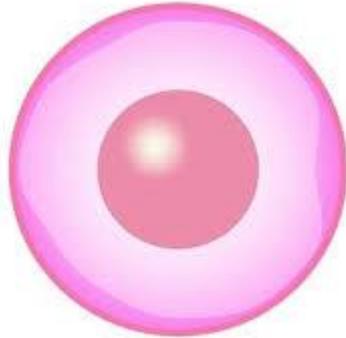
そんなことをしなくても、  を入れてしまえばいい！

**理論的には、筋ジストロフィー症状が改善する
(デュシェンヌ型家系から病気を一掃)**

ゲノム編集を

デュシェンヌ型の場合は、
X染色体が問題なので、
精子ではなく卵をゲノム
編集しなければならない

X



X'

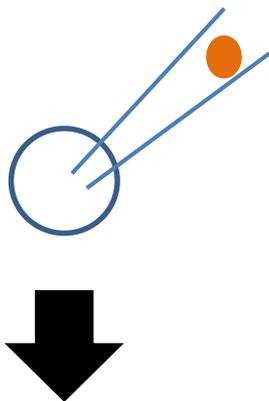


卵

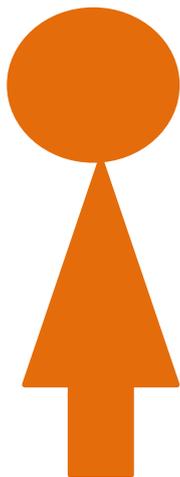


精子

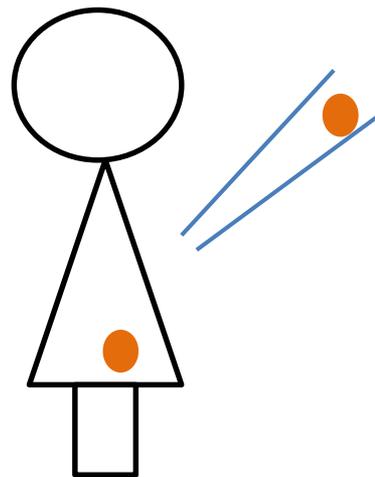
ゲノム編集
した受精卵



日本では受精卵への
ゲノム編集は、基礎
研究のみ

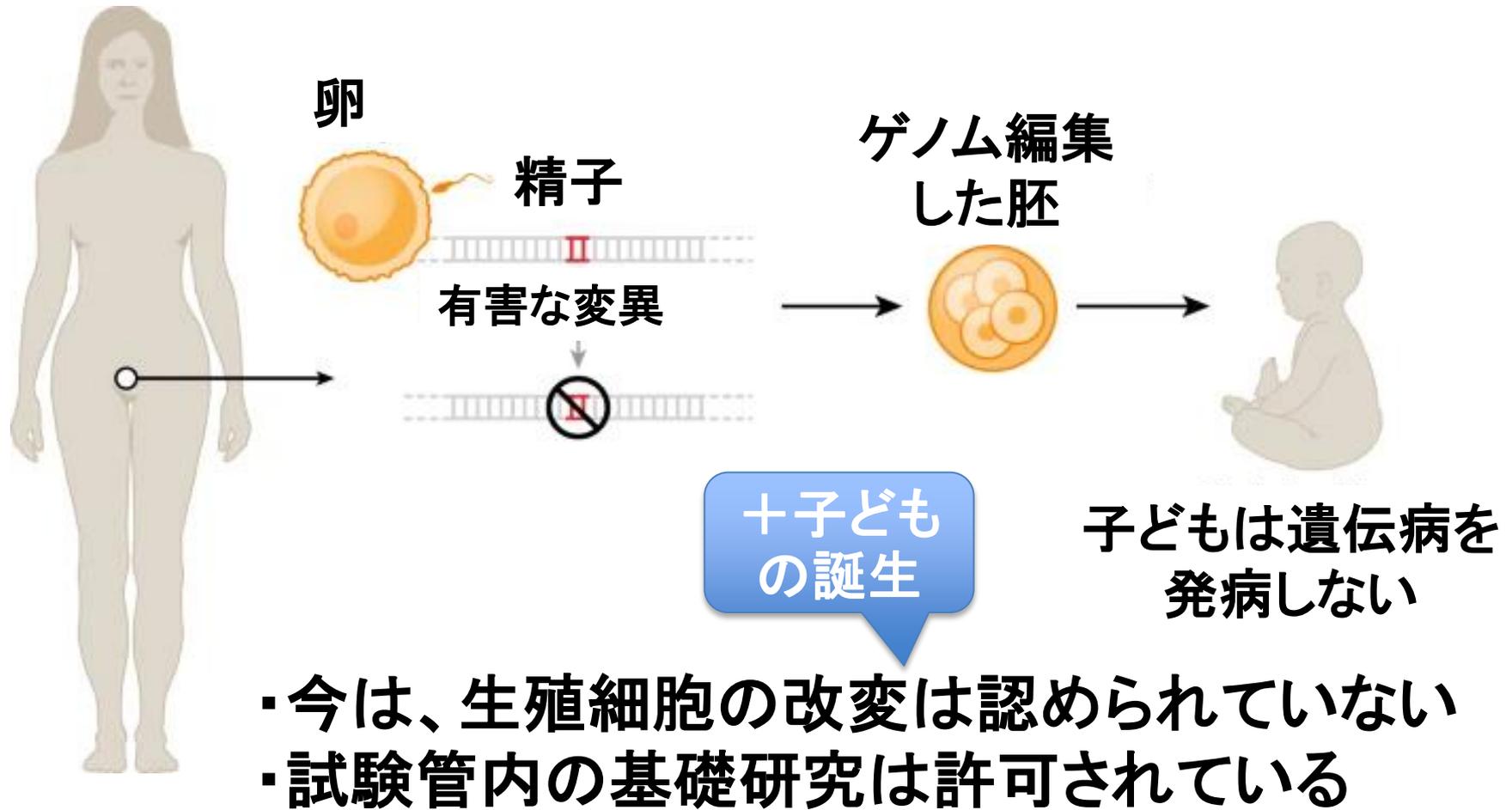


↓
子孫に伝わる
(家系から病気がなくなる)



↓
当人限り

ノーベル賞を受賞したダウドナの図

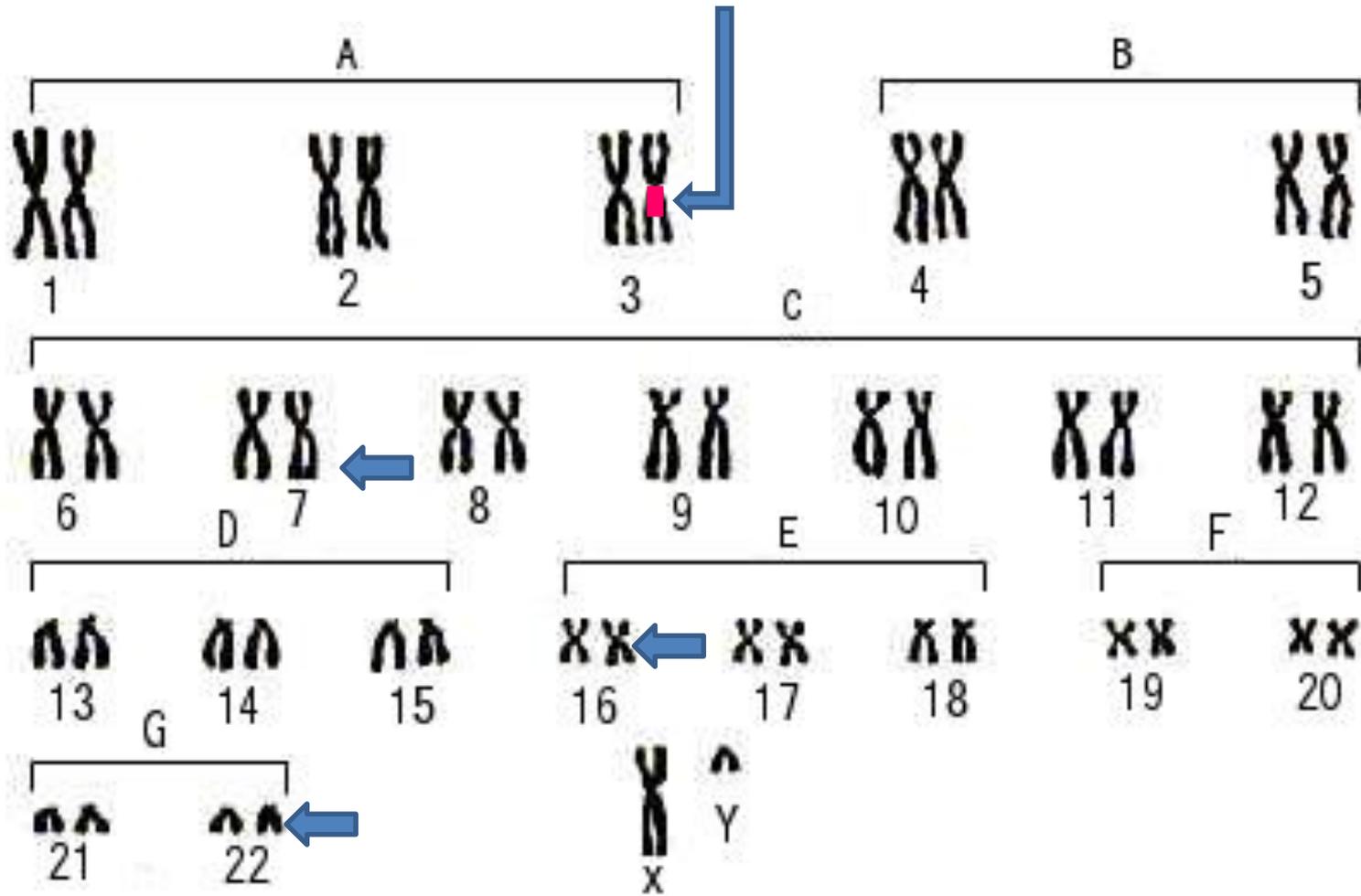


ダウドナ「5～10年後には、可能になるだろう」

(Nature 578, 229, 2020)

問題はオフターゲット効果:

この遺伝子を削りたい



この3箇所も切れた!

筋ジストロフィーの臨床治験

DMD	284件
LGMD	22件
FSHD	44件
GNE,遠位性	16件
Laminopathy	3件

(2020年10月現在)