

先天性疾患に対する*in vivo*遺伝子治療、ゲノム編集治療

(1) 改変型AsCas12f

(2) 血友病Bに対するユニバーサル塩基編集技術

自治医科大学 医学部 生化学講座病態生化学部門
教授 大森 司

2026年2月5日

(1) 改変型AsCas12f

ベクター搭載サイズ制約を突破する超小型・高活性な 「国産」ゲノム編集プラットフォーム

Hino T., *et al.*, *Cell* 2023; 186: 4920-4935.

自治医科大学 医学部 生化学講座病態生化学部門
教授 大森 司

2026年2月5日

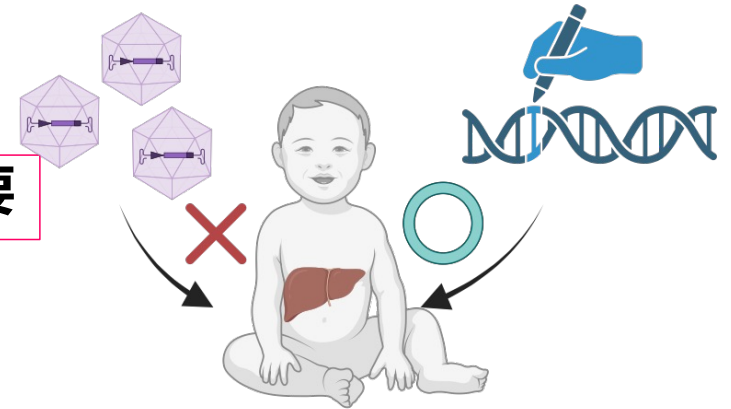
背景と概要

AAVベクター遺伝子治療を阻む「制約」



難治性疾患にはゲノム編集治療が必要

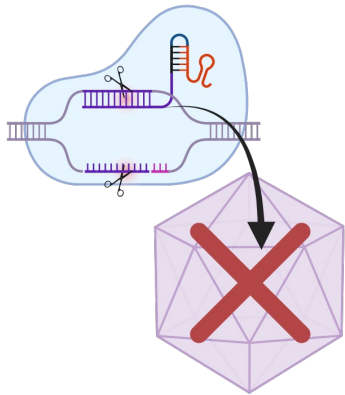
AAVベクターは細胞増殖で効果が減弱



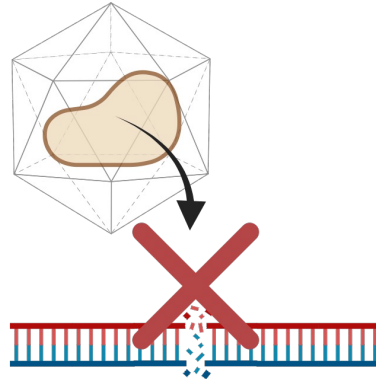
図はBioRender.comにて作成

ゲノム編集ツールを臨床応用するための壁

Cas9: 大き過ぎ



Cas12f: 活性弱



図はBioRender.comにて作成

「小型 + 高活性」
を満たすゲノム編集技術が存在しなかった



今回の発明

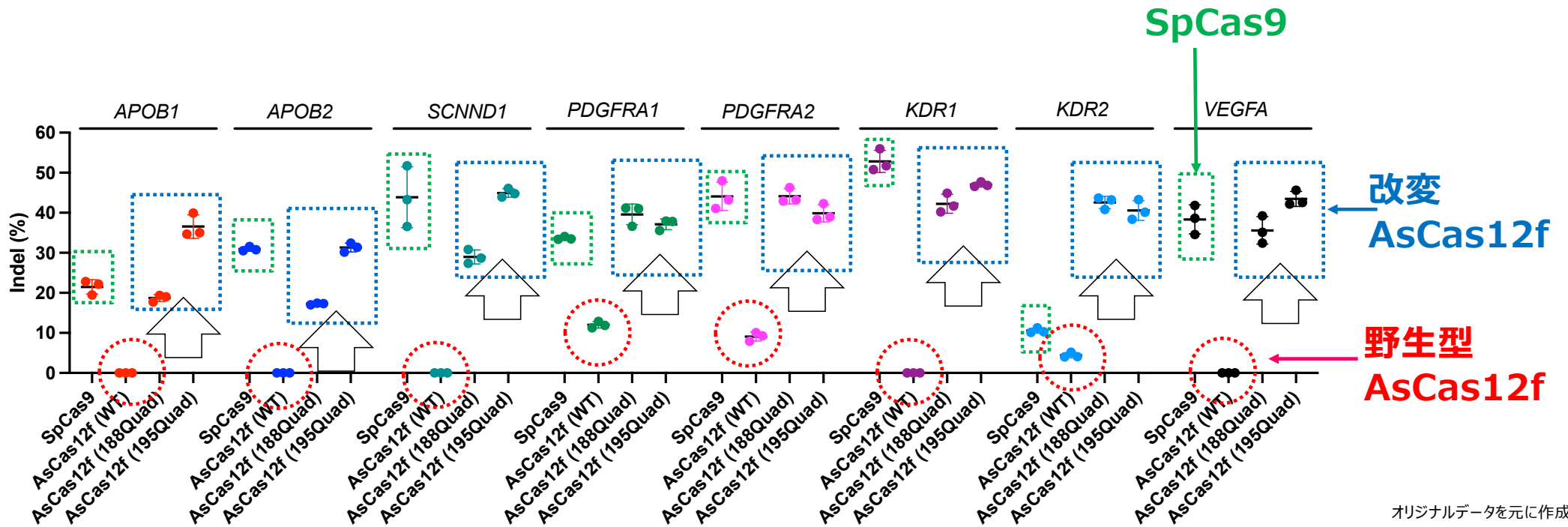
改変AsCas12f (enCas12f)
超小型 (AAV搭載が余裕で可)
Cas9/Cas12a級の編集効率

技術の内容 (1)

Cas12f活性は弱いという常識を覆し、実用レベルの編集活性を達成

In vitro のゲノム編集活性

HEK293細胞にプラスミドトランスフェクションを行いゲノム編集活性を検出



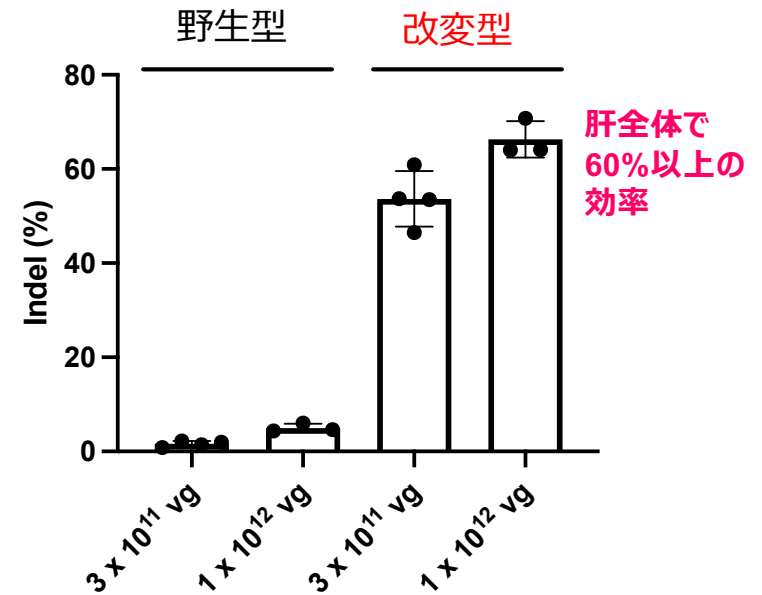
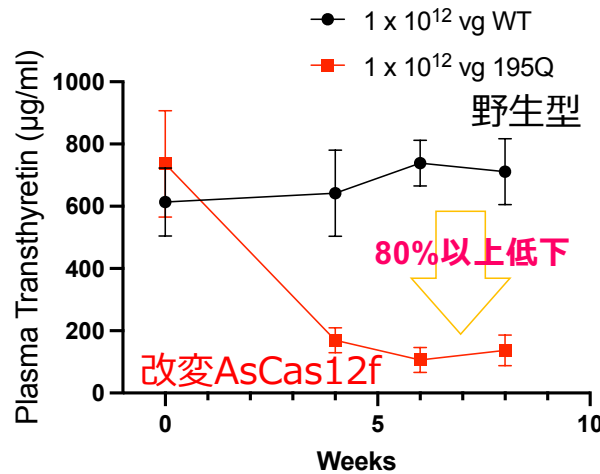
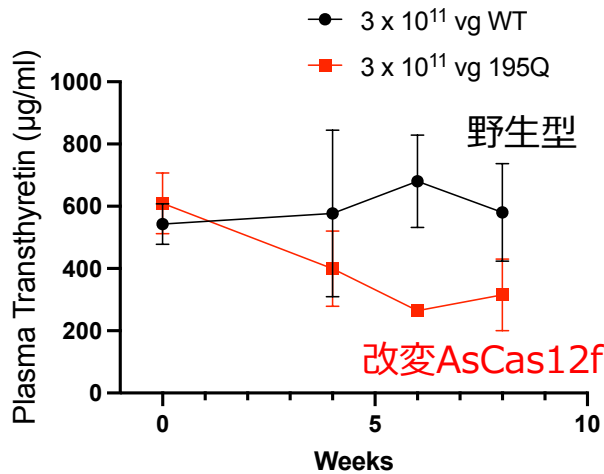
オリジナルデータを元に作成

技術の内容 (2)

改変Cas12fは容易にAAVベクターに搭載でき、 マウス個体レベルで臨床的意義のあるゲノム編集効果を達成

トランスサイレチン遺伝子座のノックアウト治療

野生型C57BL/6マウスにAsCas12f搭載AAV8ベクターを投与し、経時的に血漿トランスサイレチンを測定。
投与後のマウス肝臓でのゲノム編集活性



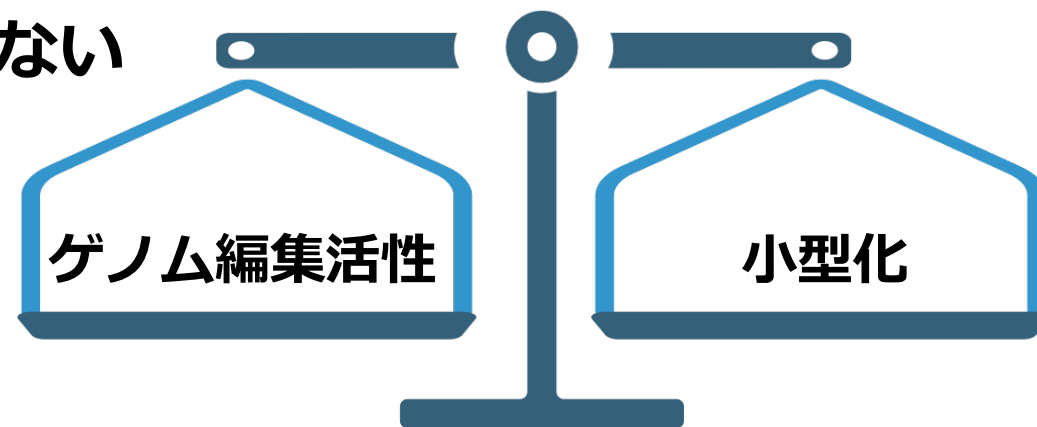
Hino T., et al., *Cell* 2023; 186: 4920-4935.
のオリジナルデータをもとに作成

従来技術とその問題点

- SpCas9：最大シェアの標準酵素で、高活性だが巨大（～1368aa）でgRNAと単一のAAV搭載不可。
- SaCas9：やや小型（～1053aa）でAAV搭載可能だが、PAM制約が厳しく汎用性が低い。
- Cas12a：Cas9とは異なる切断機構を持ち高精度だが、依然サイズが大きくAAV単一搭載不可。
- 野生型AsCas12f：超小型（422aa）でAAV搭載容易だが活性が極めて低い。

Casの小型化に伴うトレードオフ

本発明は小型と高活性を両立できない
という常識に挑み、これを打破



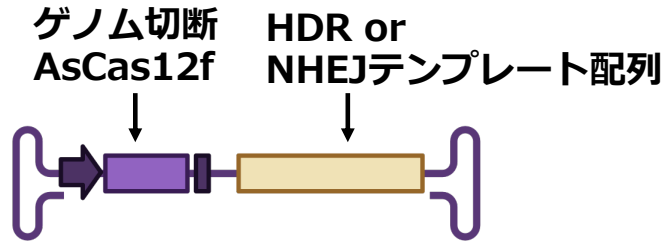
強力なゲノム編集活性と小型化を両立させた「国産」ゲノム編集ツール

新技術の特徴・従来技術との比較

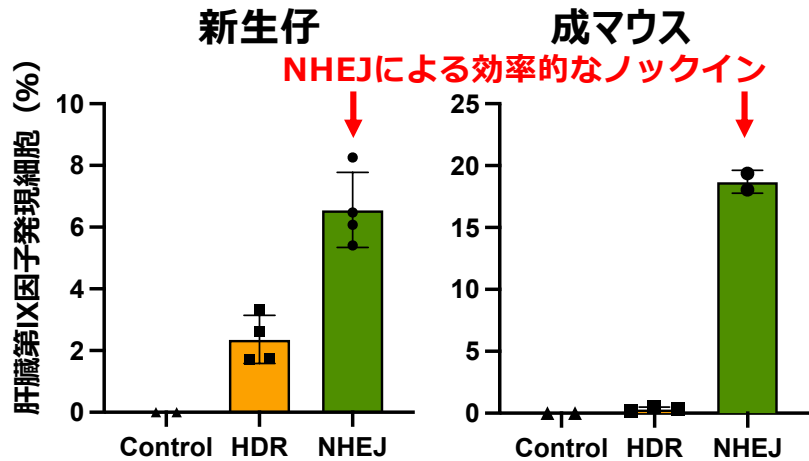
	本発明	SpCas9	SaCas9	Cas12a	野生型 AsCas12f
サイズ(aa)	422	1,368	1,053	1,307	422
単一AAVへの搭載	◎	X	△	X	◎
In vivo活性	◎	◎	○	◎	X
HDRノックイン	◎	X	X	X	X
特徴・課題	小型・高活性・Cas9 非依存・in vivoで有 効な国産ゲノム編集 ツールとして有望	高活性だが AAV容量超過、 特許依存の問題	やや小型だ がPAM制約 強く、汎用 性低、特許 依存の問題	切断精度高い が容量制約あ り、特許依存 の問題	小型だが活性が極 めて弱い

関連特許 (1) 新たな発明

非相同組換え(NHEJ)によるノックイン



血友病Bマウスにベクター投与

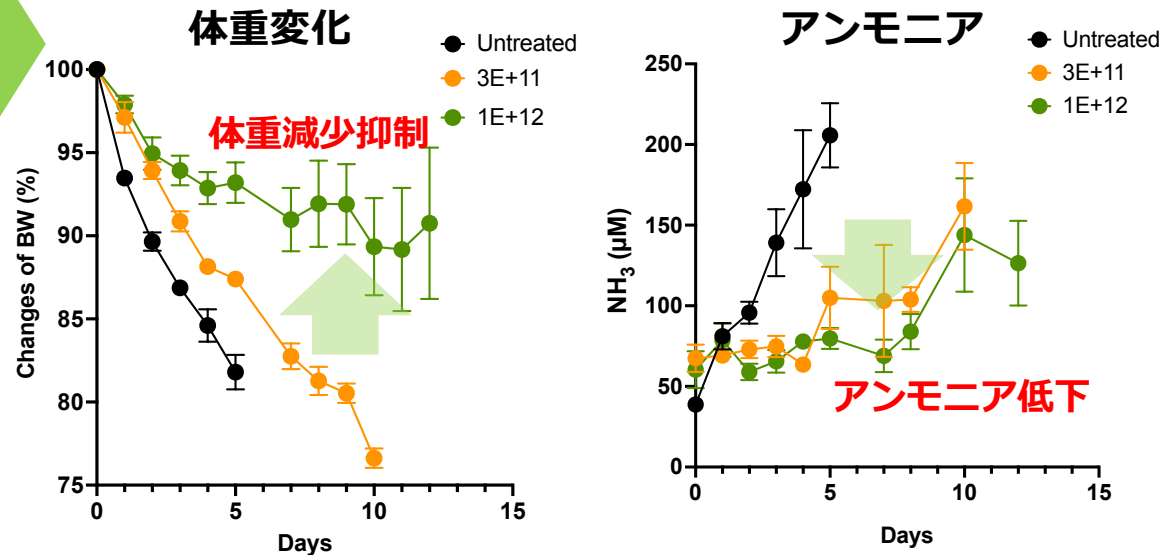
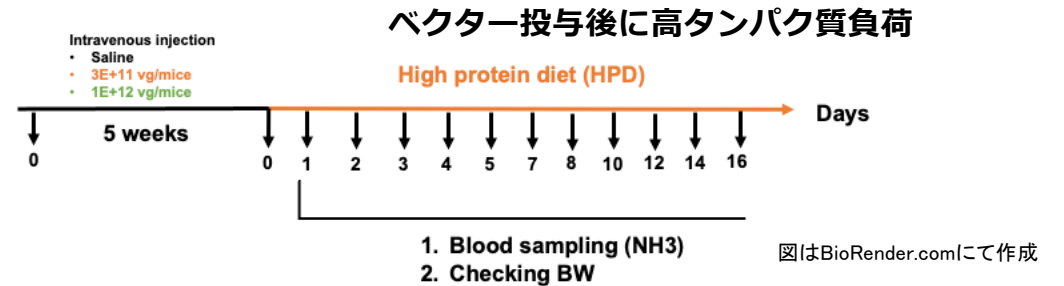


特願2024-073679

Batjargal K. and Togashi T., et al. *BioRxiv* 2025.07.30.667771

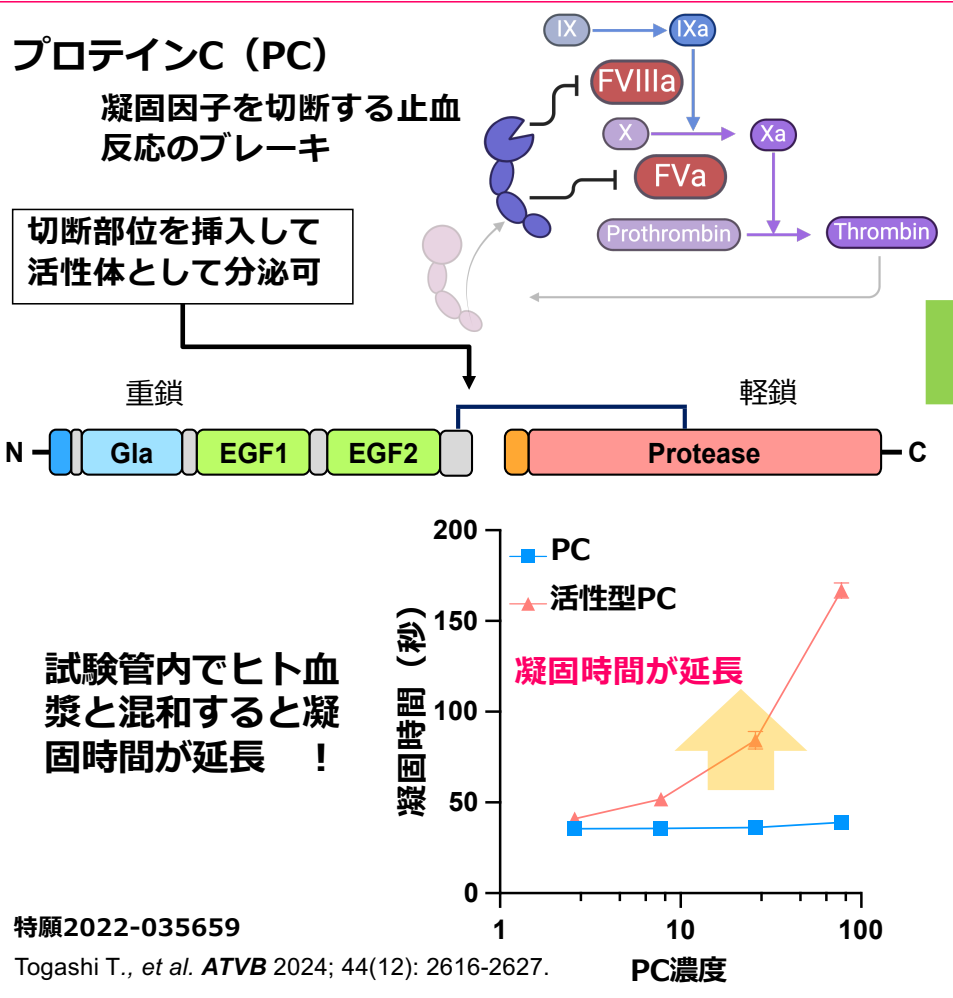
単一AAVベクターのノックインゲノム編集で、OTC欠損マウスの表現型の改善に成功!

OTC *spf/spf* (自然発症OTC低下マウス)

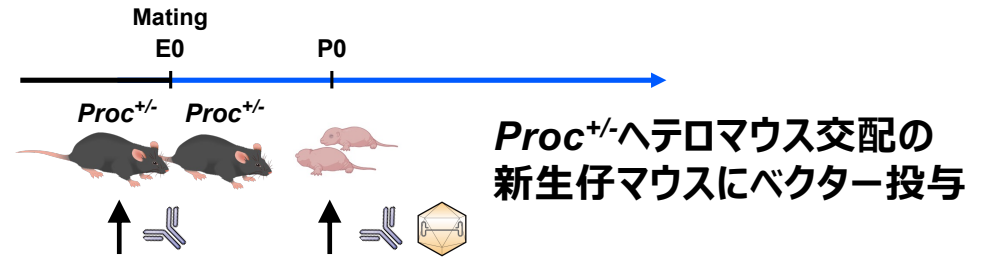


Batjargal K. and Togashi T., et al. *BioRxiv* 2025.07.30.667771

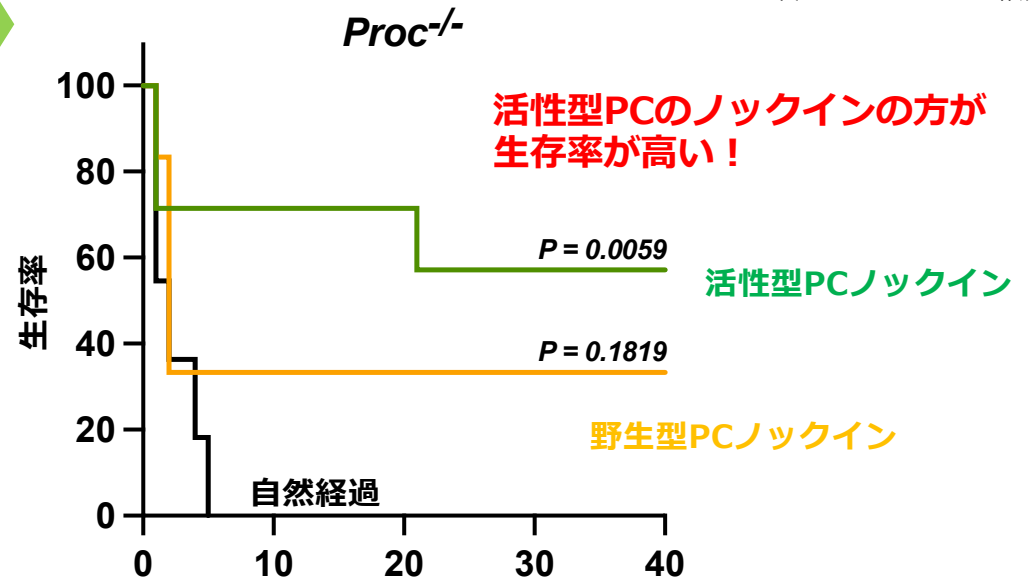
関連特許 (2) 関連する発明



単一AAVベクターのノックインゲノム編集で、致死的なPC欠損マウスの生存に成功!



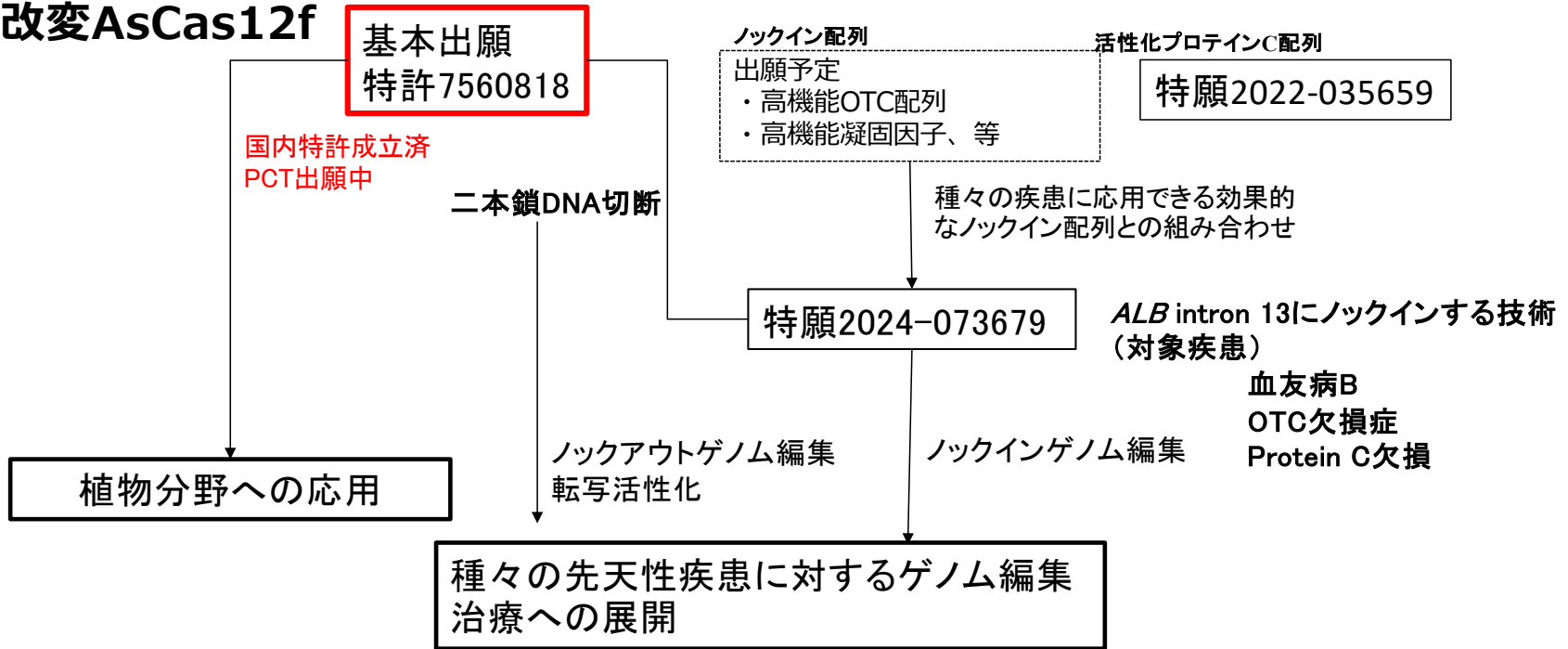
図はBioRender.comにて作成



Batjargal K. and Togashi T., et al. *BioRxiv* 2025.07.30.667771

関連特許との関連・想定される用途 国産ゲノム編集ツールとしての期待

改変AsCas12f



- ・本発明は、単一AAVベクターによる *in vivo* ゲノム編集およびノックイン技術に関する関連特許と密接に連携するものであり、国産ゲノム編集ツールとして独立した技術基盤を形成する。
- ・海外特許に依存しない自由度の高い研究開発および事業化が可能となり、医療・創薬・農業など多様な分野への展開が期待される。

想定される用途

本発明は、医療応用を主軸としつつ、農業・産業分野へも展開可能な国産ゲノム編集プラットフォームである。

① 医療応用（主用途）

【*in vivo* ゲノム編集治療（肝臓中心）】

<進行中・重点適応>

- ・致死性新生児疾患（ノックイン）：OTC欠損症、プロテインC欠損症

<展開可能適応>

- ・血友病B（ノックイン）：臨床的に確立した治療閾値を有するモデル疾患。
- ・高脂血症などの肝代謝疾患やトランスサイレチンアミロイドーシス（ノックアウト）

【非肝臓疾患（将来展開）】筋疾患、心疾患、中枢神経疾患

【*ex vivo* 医療応用】iPS細胞編集、造血幹細胞、免疫細胞（CAR-T / CAR-NK）

② 産業応用

【農業・植物分野】

- ・植物ウイルスベクターによるゲノム編集
- ・耐病性・高収量形質の付与
- ・非GMO改良への応用

【産業バイオ】

- ・発酵生産菌の改良、生物製剤生産細胞の最適化、高効率・低コスト生産への応用

実用化に向けた課題

【技術的課題】

本技術は基礎的な編集エンジンとしては確立している一方、臨床・製品化を見据えた標準化および適応拡張が今後の主要課題である。

- 1) sgRNA最適化、ALBイントロンKIの効率化、LNPへの応用は進行中
- 2) AAV単一ベクターノックイン技術の“横展開”が未確立～肝臓以外の組織（筋・心筋・中枢）への編集～
- 3) 大型動物PoCの体系化が不足：ヒト臨床試験を想定した非臨床PoCの取得

【事業化・社会実装での課題】

事業化モデルの確立、知財・規制対応、ならびに十分な資金・実装体制の構築が今後の主要課題である。

- 1) 知財：海外出願とその権利化及びそれに係る維持費用（現状、JSTの海外出願支援に依存）
- 2) 非臨床試験：非臨床パッケージの不足・ベクター製造スケールアップ・品質保証の標準化
- 3) 市場調査・FTO調査：各種疾患における本製品のポジショニングを明らかとし、侵害調査が必要
- 4) 事業化モデルが未確立
- 5) 国産ゲノム編集プラットフォームとしての体制構築が未整備
- 6) 社会実装に必要な大型資金が不足（ベンチャー創設、技術移転、導出などがこれから）

社会実装への道筋

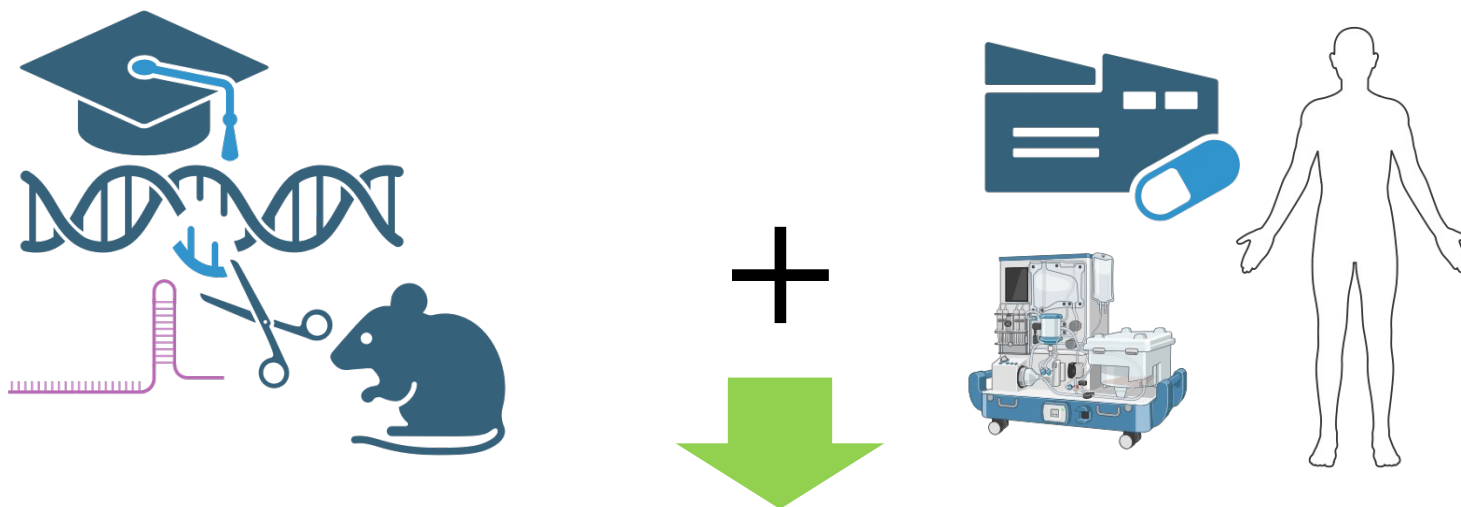
時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	<ul style="list-style-type: none"> 基本設計が完了（高活性 enAsCas12f の確立） マウス疾患モデルでの表現型の取得 	<ul style="list-style-type: none"> 基礎特許の整理、国内外出願基盤の整備
現在~2027年	<ul style="list-style-type: none"> sgRNA最適化（植物/哺乳類双方） ALBイントロンKIの高効率化 脂質ナノ粒子への応用 ベクターの安全性評価 ブタ疾患モデル（肝疾患モデル）で非臨床POC取得 	<ul style="list-style-type: none"> パートナー企業との交渉・共同研究準備 技術移転 or ベンチャー創設の検討 AMED等のアカデミア主導非臨床支援プログラムへの採択準備
3年後	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療用製造プロセス設計（GMP前段階） GLP毒性試験（げっ歯類/非げっ歯類） 初期投与量評価（法規制に必要な根拠作成） 肝臓以外（筋・心）への適応拡大 	<ul style="list-style-type: none"> 企業共同研究導入レベルまで昇華 PMDA先端医療相談パッケージ整備 薬効・安全性データを“規制当局仕様”で提示できる状態へ
6年後	<ul style="list-style-type: none"> GMP製造（スケールアップ） 臨床用バッチの安定供給 第1相試験デザイン（希少疾患を対象） 他肝疾患モデルでの疾患POC取得 	<ul style="list-style-type: none"> 肝希少疾患での第1相試験計画書作成 事業領域の拡大と企業アライアンス強化 厚労省/PMDAと治験開始に向けた調整
10年後	<ul style="list-style-type: none"> 疾患治療効果の臨床的検証 希少疾患での第1相試験の実施、次相設計 	<ul style="list-style-type: none"> 社会実装へ向けた薬事戦略の構築 事業化・上市に向けた体制づくり

企業への期待

本技術の社会実装に向け、資金提供および製造・臨床開発を担う企業と、基礎技術を高度化する研究側が役割分担し、共に実装を進めるパートナーを求めている。

アカデミア：編集エンジンおよびノックイン技術の中核とする技術革新、および適応拡大

企業：製造・臨床・薬事・事業化を主導



図はBioRender.comにて作成

国産ゲノム編集プラットフォームの充実と拡張、及び社会実装

企業への貢献、PRポイント

改変Cas12fを基盤とする“国産ゲノム編集プラットフォーム”を企業と共に創り上げたい。
本技術は、遺伝子治療・農業・産業バイオまで幅広く応用可能で、企業の研究開発を大きく前進させる即戦力となる。

- 本技術は、超小型で高活性な国産ゲノム編集酵素（enAsCas12f）として、企業が開発中の遺伝子治療・作物改良・細胞製品に迅速に応用できる。
- 本技術の導入にあたり必要な追加実験（ターゲット妥当性・編集効率・安全性）を行うことで科学的な裏付けの提供が可能。
- 本格導入にあたり、企業内での運用に必要な技術指導・実験手順を標準化し、共同研究体制の構築を行うことで企業が自社内で本技術を継続的に活用できる体制構築を支援する。

本件に関する知的財産権

発明の名称：エンジニアリングされたタンパク質

発明者：濡木理、仲川綾哉、大村紗登士；木瀬孔明；星野温、日野智博、的場聖明；大森司；雑賀啓明、土岐精一、石橋和大

出願人：国立大学法人東京大学[30%]、
京都府公立大学法人[30%]、
学校法人自治医科大学[20%]、
国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構[20%]

出願番号：特願2023-137565 (2023-08-25 出願)
特願2024-065568 (2024-04-15 出願)
PCT/JP2024/030010 (2024-08-23 出願)

発明の名称：活性化プロテインC配列

発明者：大森 司、富樫 朋貴、早川 盛禎、鴨下 信彦、
柏倉 裕志、平本 貴史、バータルツォグト ネメフバヤル

出願人：学校法人自治医科大学[100%]
出願番号：特願2022-035659 (2022-03-08 出願)
PCT/JP2023/008880 (2023-03-08 出願)

指定国移行：米国

発明の名称：核酸導入用ベクター、及び核酸導入方法

発明者：大森 司、早川 盛禎、柏倉 裕志、バータルツォグト
ネメフバヤル、バトジャラガル ヒシギジャラガル、富樫 朋貴

出願人：学校法人自治医科大学[100%]
出願番号：特願2024-073679 (2024-04-30 出願)
PCT/JP2025/016408

(2) 血友病Bに対するユニバーサル塩基編集技術

1つの薬剤で複数の変異に対応しうるゲノム編集治療

Baatartsogt N., et al., *Blood* 2026;147(4):458-470

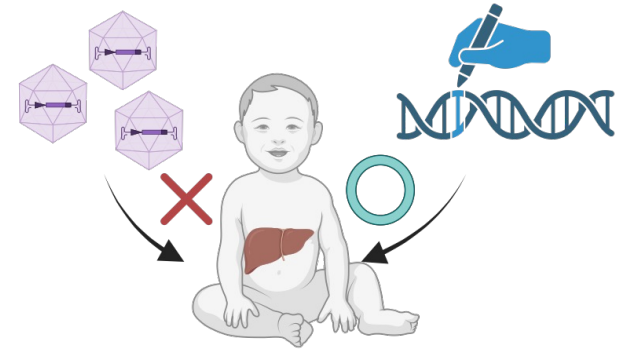
自治医科大学 医学部 生化学講座病態生化学部門
教授 大森 司

2026年2月5日

背景と概要

血友病に対するAAVベクター遺伝子治療

小児適応なし
再投与不可
中和抗体+では適応外

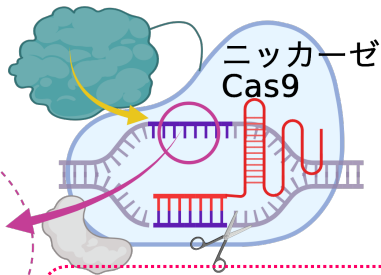


図はBioRender.comにて作成

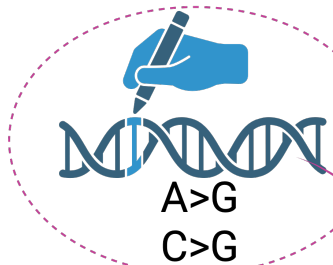
ゲノム編集治療のポテンシャル

塩基編集

脱アミノ化酵素

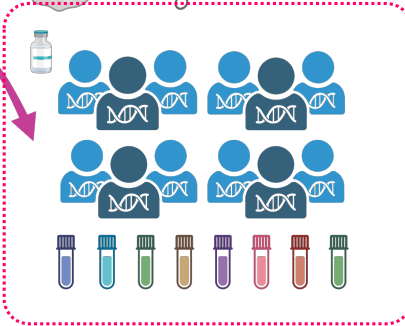


ニッカーゼ
Cas9



A>G
C>G

二本鎖DNAを切断せずに書き換えが可能



図はBioRender.comにて作成

血友病Bの遺伝子変異は単一塩基の異常が最多

60%以上が塩基編集で治療可能
究極のテーラーメイドゲノム編集

個別に治療薬を用意することは現実的にはハードルが高

今回の発明

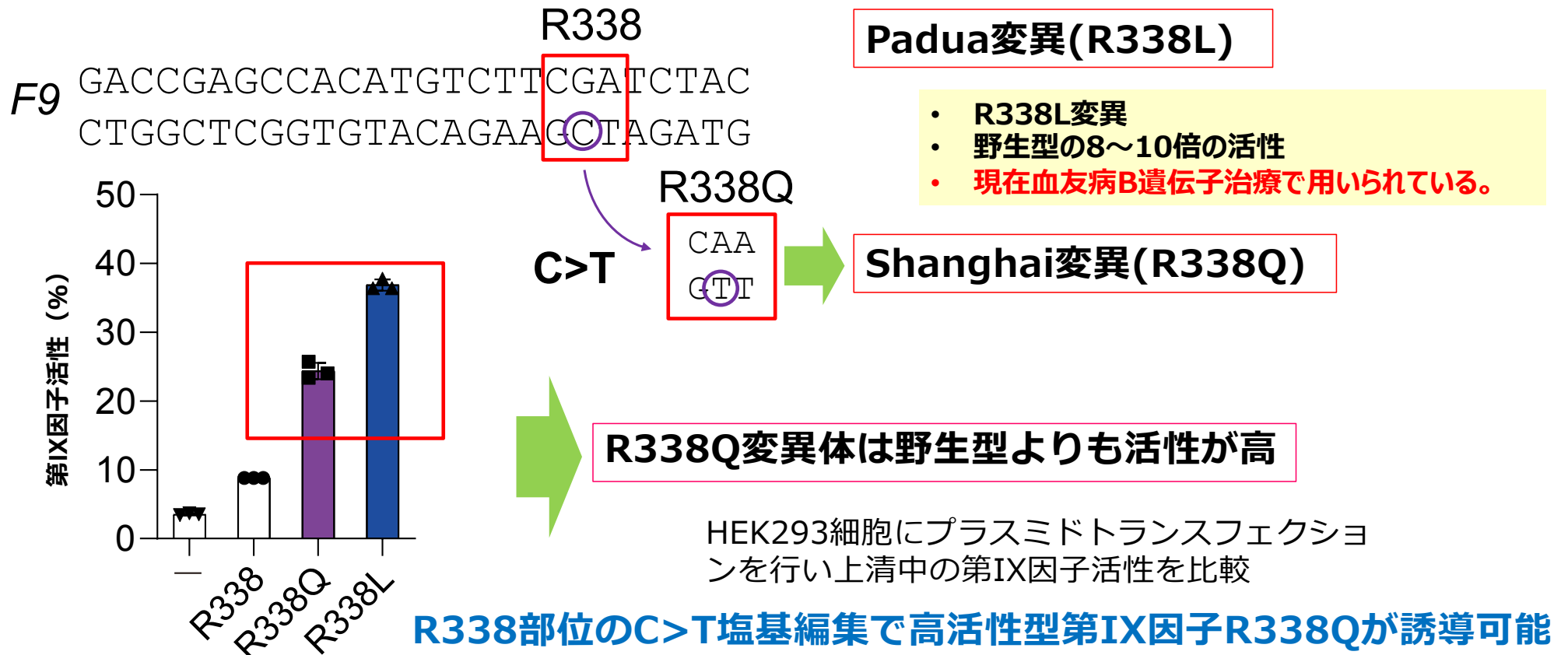
1つの薬剤で様々な血友病Bに対応できる塩基編集技術

Mutation	Number	Ratio
Point mutation	4,151	89.1
A>C	71	1.5
A>G	294	6.3
A>T	69	1.5
C>A	111	2.4
C>G	89	1.9
C>T	1,061	22.8
G>A	1,410	30.3
G>C	172	3.7
G>T	273	5.9
T>A	121	2.6
T>C	363	7.8
T>G	117	2.5
Deletion	406	8.7
Duplication	60	1.3
Indel	22	0.5
Insertion	14	0.3
Complex	4	0.1
Total	4,657	100

Hiramoto T, et al., *Communications Medicine* 2023; 3: 56.

技術の内容 (1)

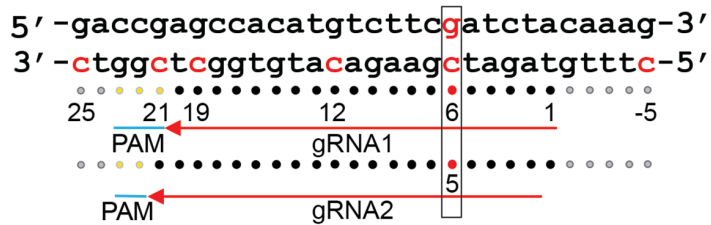
塩基編集によるGain-of-Function誘導による治療コンセプト



技術の内容 (2)

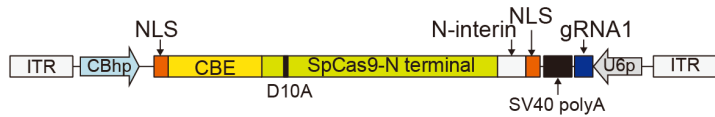
細胞レベルで効率的な標的部位のC>T誘導が可能

2種類のgRNAを設計しgRNA1を選択

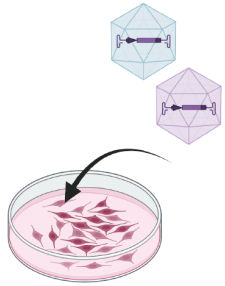
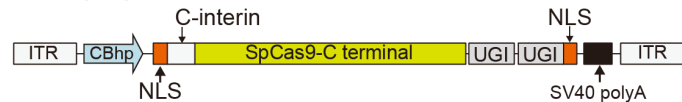


AAVベクターで塩基編集ツールの細胞への送達

AAV6-CBhp-CBE-SpCas9-N-intein

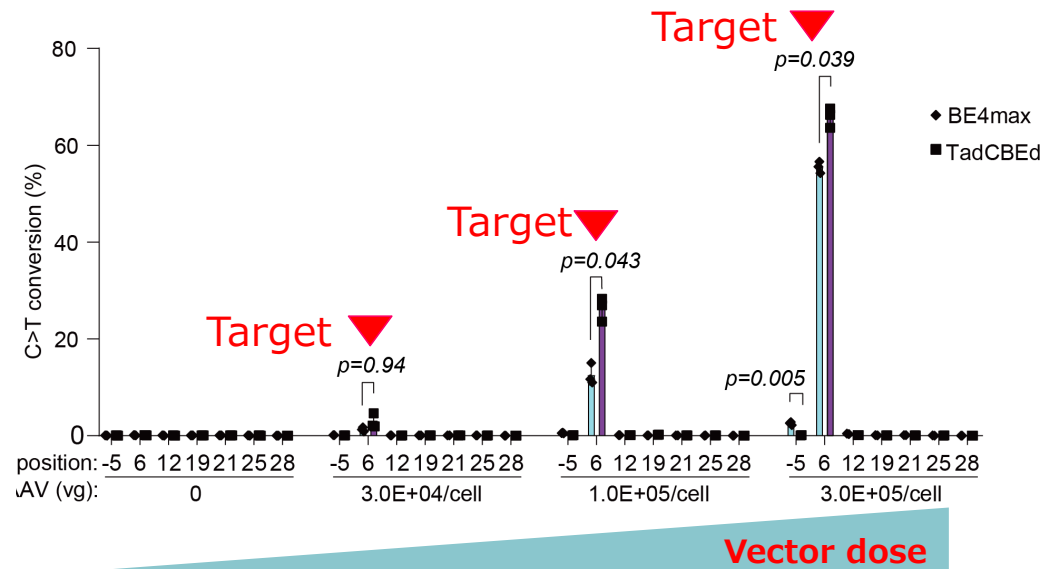


AAV6-CBhp-SpCas9-C-intein-UGI



図はBioRender.comにて作成

細胞レベルで60~70%以上のC>Tを達成!



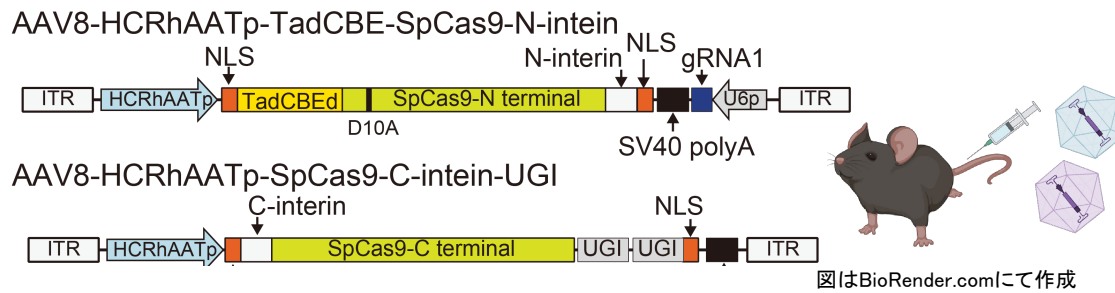
Bystanderは殆どなし

Baartartsogt N., et al., *Blood* 2026;147(4):458-470

技術の内容 (3)

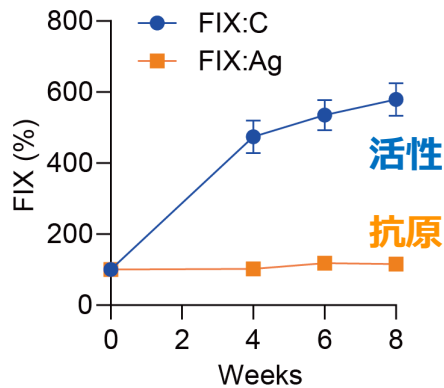
ヒト第IX因子をもつノックインマウスで凝固第IX因子活性が上昇!

AAVベクターでゲノム編集ツールを送達

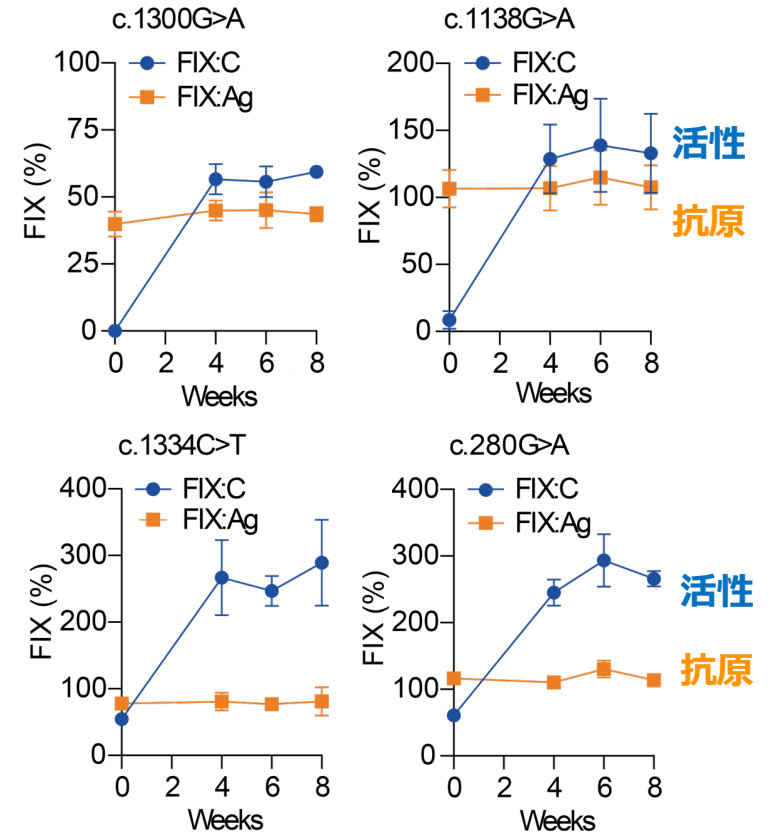
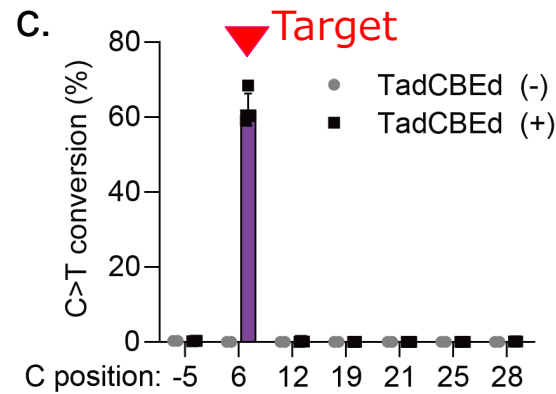


複数の疾患モデルマウスで凝固因子活性が上昇!

治療後凝固因子活性上昇!



肝で60%の編集効率

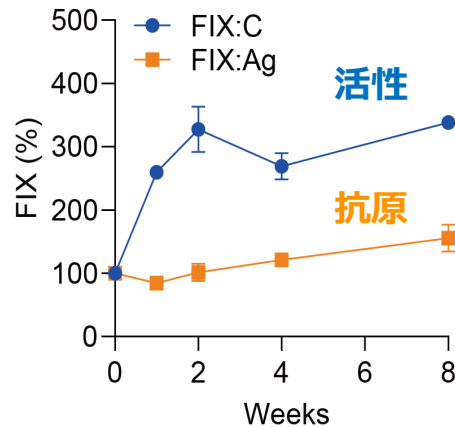
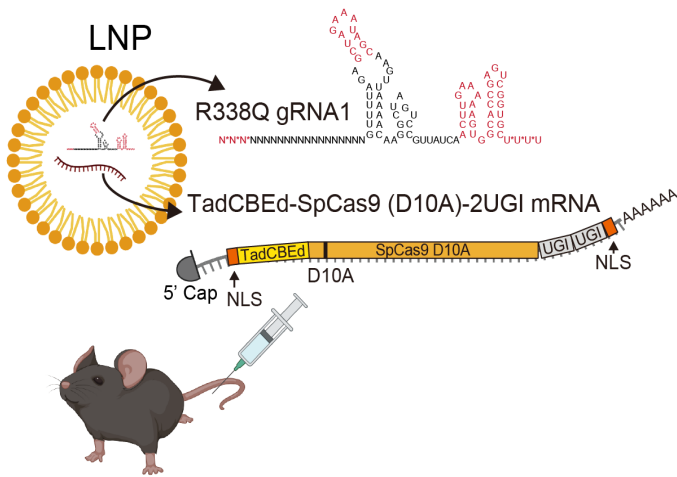


技術の内容 (4)

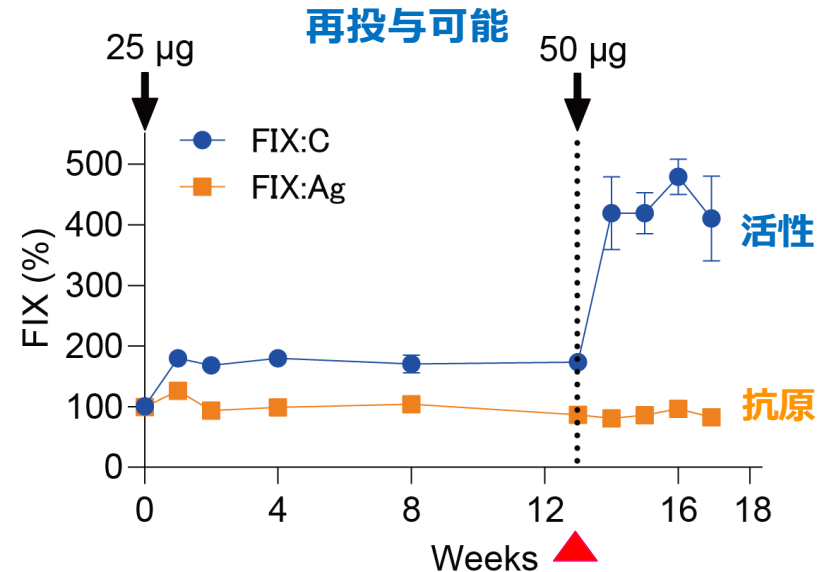
LNPによるmRNA送達でも同様の治療が可能!

LNPでゲノム編集ツールを送達

治療後凝固因子活性上昇!



図はBioRender.comにて作成



再投与により更に治療効果UP!

Baatartsogt N., et al., *Blood* 2026;147(4):458-470

既存のAAVベクター遺伝子治療の弱点を克服するポテンシャル

小児適応

再投与可

AAVの免疫原性

中和抗体に左右されない

製造が容易

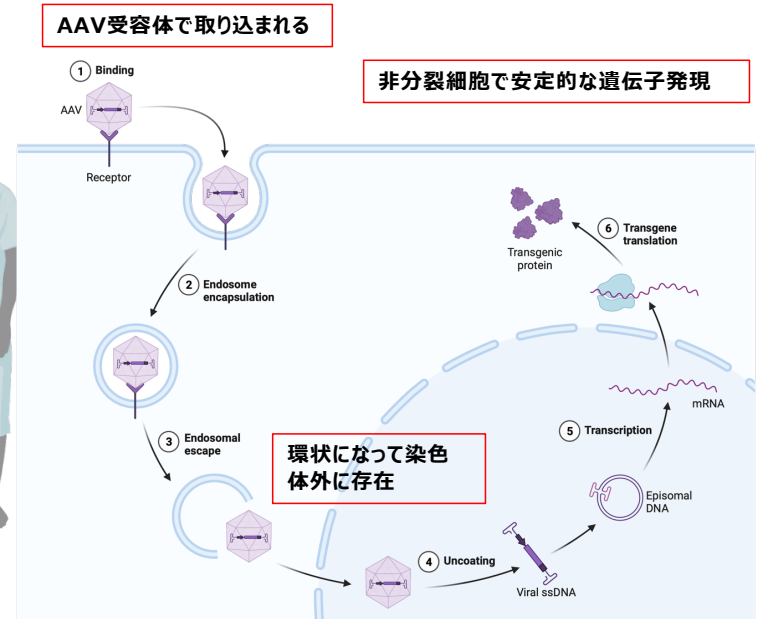
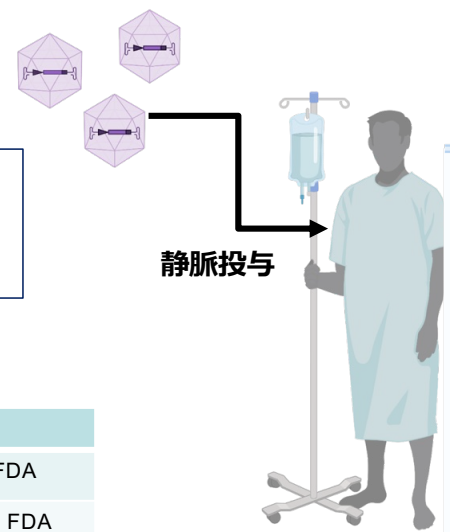
従来技術とその問題点

AAVベクター遺伝子治療

- AAVベクターにヒトFIX遺伝子を導入し、外来遺伝子由来の凝固因子を発現させる。
- 外来DNAのエピソーマル発現に依存する。

1回の投与で数年は治療効果が持続する。

Name	Serotype	Dose (gc/kg)	
Etranacogene Dezaparvovec	AAV5	2×10^{13}	EMA, FDA
Fidanacogene Elaparvovec	Spark100 (Rh74Var)	5×10^{11}	Canada, FDA



図はBioRender.comにて作成

AAVベクターの課題

- AAV遺伝子は細胞増殖に伴い希釈されるため、小児への適応が困難
- 中和抗体が治療を阻害
- 投与後に抗体が産生されて不可
- AAVの免疫原性
- 治療効果に大きな個人差
- ベクター製造の困難さ



LNPを用いた本技術で解決

新技術の特徴・従来技術との比較

	本技術	競合技術 1 AAVベクター遺伝子治療	競合技術 2 ノックインゲノム編集
構成	<ul style="list-style-type: none"> ・ R338Q変異を誘導するgRNA ・ 塩基編集ツール (CBE) ・ 送達系 (LNPまたはAAV) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトFIX (R338Lなど) cDNAを搭載したAAVベクター 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヌクレアーゼ (Cas、TALEN) (+gRNA) ・ AAVベクターに搭載したドナーDNA
得られる特性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 内因性F9遺伝子座を編集 ・ 一塩基変異 (C>T) ・ GOF型FIX (R338Q) 誘導 ・ 高い特異性と編集効率 ・ DSBを伴わず安全 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外来cDNA発現によりFIXを供給 ・ R338L変異型などによる高活性化 ・ 一過性発現 (エピソーム) 	<ul style="list-style-type: none"> 新規配列挿入 (ノックイン) ・ 内在遺伝子座制御下で発現可能 ・ 染色体DNAのDSBが必須
適用分野	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特に軽症～中等症の血友病B ・ 複数のF9変異型に共通適用 ・ 中和抗体陽性例、小児例にも期待あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中等症～重症の血友病B ・ 中和抗体陰性成人に限定 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 理論上全変異対応可
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ gRNAの汎用性：1種類で多数の変異に対応可能 ・ LNP使用時は反復投与も可能 ・ エピソーマルではなく遺伝子本体の改変で持続効果あり ・ 抗原が発現している遺伝子変異が適応となり、抗原が欠失 (ナンセンス変異など) は適応外 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一部のAAVベクターが染色体ゲノムに挿入しゲノム毒性を引き起こすリスクが懸念されている ・ 再投与ができない ・ 肝障害が生じるリスク ・ 小児では治療効果の持続が困難 ・ 免疫反応・ベクター濃度の制約あり ・ すでに欧米で上市 	<ul style="list-style-type: none"> ・ DSBによる染色体再編成・欠失のリスク ・ 低効率 ・ 左記のAAVベクター固有のリスクを含む ・ 再投与できない

想定される用途

- ・複数の血友病B患者に共通適用できる“普遍型治療”
- ・小児・AAV中和抗体保有者でも治療可能(LNP投与)
- ・遺伝子治療が届かない患者層へ展開可能

実用化に向けた課題

【技術的課題】

- ・適応患者の同定手法の確立
- ・LNP組成、投与量の最適化
- ・持続性の確認(特に小児治療)
- ・大型動物での安全性・治療効果のPoC取得

【事業化・社会実装での課題】

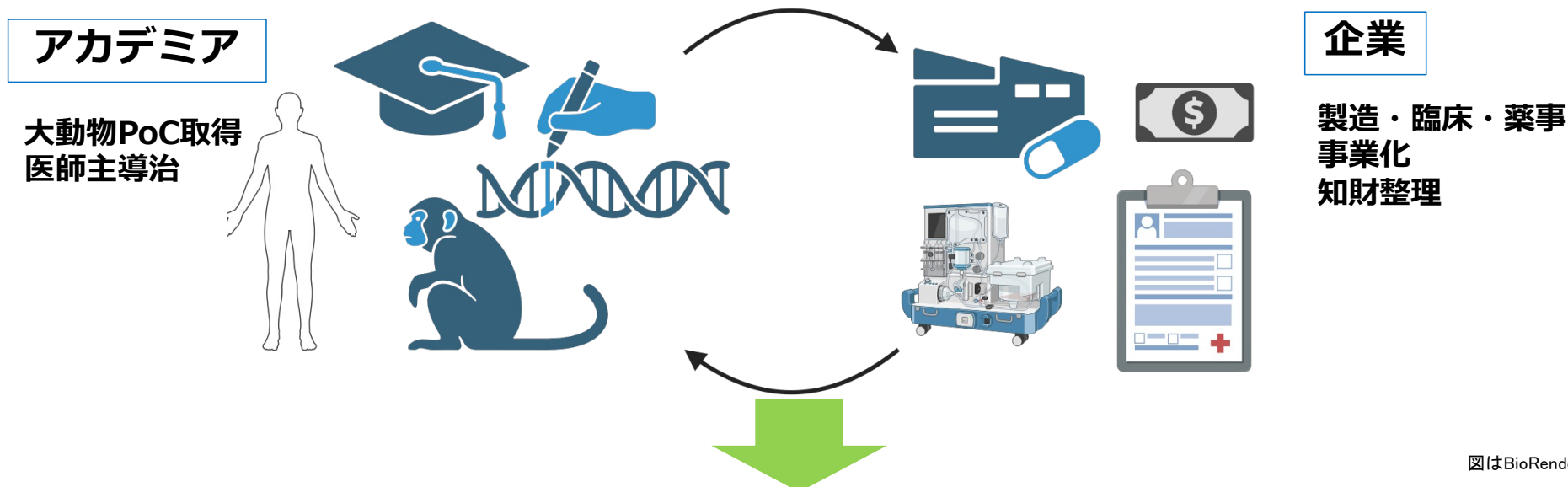
- ・知財整理
- ・GMP製造
- ・資金調達
- ・社会受容性、倫理的な受容性

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	<ul style="list-style-type: none"> ・基本設計が完了 ・マウスでの疾患PoC取得 	<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果の発信、国内外出願基盤の整備
現在~2027年	<ul style="list-style-type: none"> ・大型動物での安全性・PoC取得 ・幼若動物での編集持続性評価 ・反復投与の安全性と効果検証。 ・製造方法（LNP）最適化 	<ul style="list-style-type: none"> ・パートナー企業との交渉・共同研究準備 ・GLP試験準備 ・AMED等研究費獲得 ・知財整理（FTO）、並びにライセンスの必要性の評価
3年後	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子治療用製造プロセス設計（GMP前段階） ・GLP毒性試験（げっ歯類／非げっ歯類） ・ヒト臨床試験の至適用量の設定 	<ul style="list-style-type: none"> ・PMDA先端医療相談パッケージ整備 ・GMP製造にむけた企業投資の獲得
6年後	<ul style="list-style-type: none"> ・GMP製造（スケールアップ） ・臨床用バッチの安定供給 ・第1相試験デザイン 	<ul style="list-style-type: none"> ・第1相試験計画書作成 ・事業化モデルの確立 ・国際展開の事業案
10年後	<ul style="list-style-type: none"> ・疾患治療効果の臨床的検証 ・希少疾患での第1相試験の実施、次相設計 	<ul style="list-style-type: none"> ・社会実装へ向けた薬事戦略の構築 ・事業化・上市に向けた体制づくり

企業への期待

- 1) 本技術は実用化にはLNP製造・安全性評価・技術移転・資金協力を強みを持つ企業との連携を強く希望する。
- 2) 本技術は、既存の Cas9 系編集酵素を基盤として構成されているため、実用化にあたっては Cas9 に関する既存特許との関係整理が必要となる。



図はBioRender.comにて作成

アカデミアの発想力と企業の実装力の融合による社会実装の加速

企業への貢献、PRポイント

本技術は、普遍型・安全型 Base Editing による新規血友病B治療を実現し、企業の研究開発を加速させる“即導入可能な国産ゲノム編集プラットフォーム”として大きく貢献できる。

【企業の研究開発スピードを大幅に加速できる技術基盤】

- ・ 複数のF9変異に一種類のgRNAで対応できる“普遍型治療
- ・ 既存の肝臓を標的としたのLNP医薬品との技術統合が可能

【アンメットメディカルニーズへのアクセスを提供】

- ・ AAV遺伝子治療が使えない患者（中和抗体陽性者など）へ適用可能
- ・ 小児患者への適応可能
- ・ 再投与が可能

本件に関する知的財産権

発明の名称：ポリヌクレオチド、ベクター、血友病B治療用組成物、脂質ナノ粒子、細胞生成方法、及び血友病B治療方法

発明者：大森 司、 柏倉 裕志、
バータルツォグト ネメフバヤル

出願人：学校法人自治医科大学[100%]

出願番号：特願2024-194443 (2024-11-06 出願)

お問い合わせ先

自治医科大学
研究推進課 知的財産管理係

T E L 0285-58-7576
e-mail hatsumei@jichi.ac.jp