

国産ゲノム編集CRISPR-Cas3 mRNA-LNPによる安全なin vivo遺伝子治療

ATTR-CM心アミロイドーシスの非臨床PoC取得に成功！

(Ishida *et al. Nat Biotechnol* 2026)

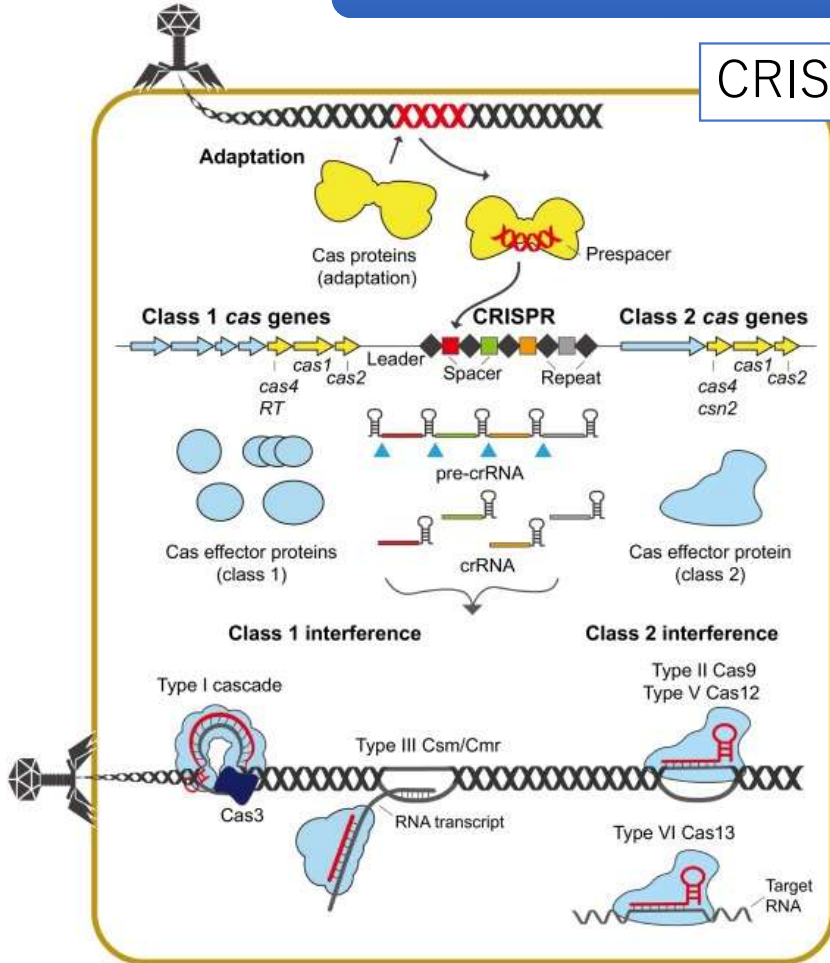
東京大学 医科学研究所 先進動物ゲノム研究分野

教授 真下 知士

2026年2月5日

CRISPR/Cas9によるゲノム編集

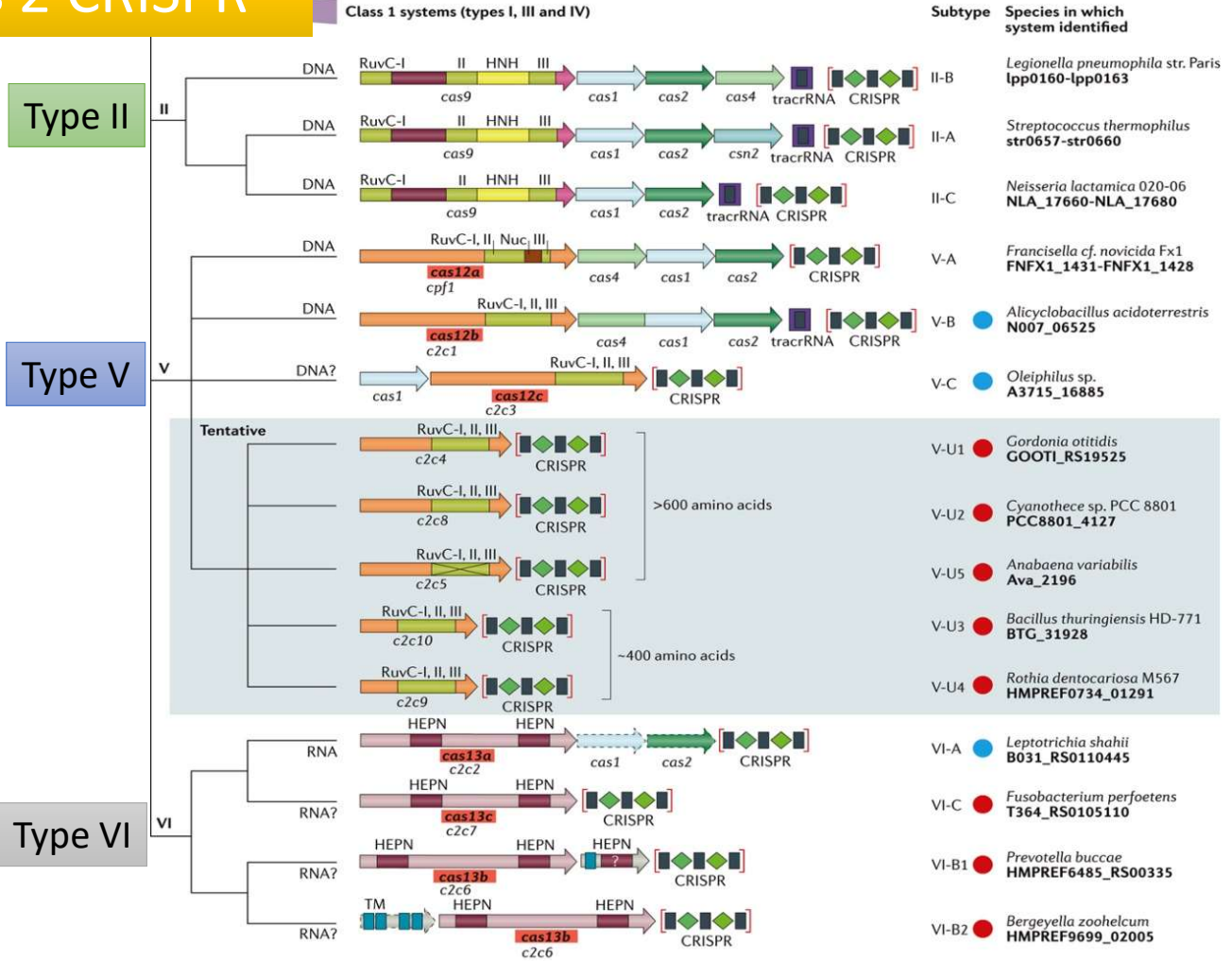
CRISPR/Casシステム



Lee et al. Trends in Biochem Sci7, 464-76, 2022

- ✓ 1987年、CRISPRが大阪大学微生物学研究所 中田篤男(現大阪大学名誉教授)、石野良純(現九州大学教授)らにより発見！
- ✓ 2007年、CRISPRが細菌・古細菌の獲得性免疫であることを発見！
- ✓ 2012年、Emmanuelle Charpentier、Jennifer Doudnaらがゲノム編集技術として利用！
- ✓ 2013年、細胞や動物の遺伝子改変に成功！
- ✓ **2020年、ノベル科学賞！**
- ✓ 2023年、FDAが**CASGEVY**を医薬品承認！

Class 2 CRISPR



Cas9

Cas12

new Cas12

Cas13

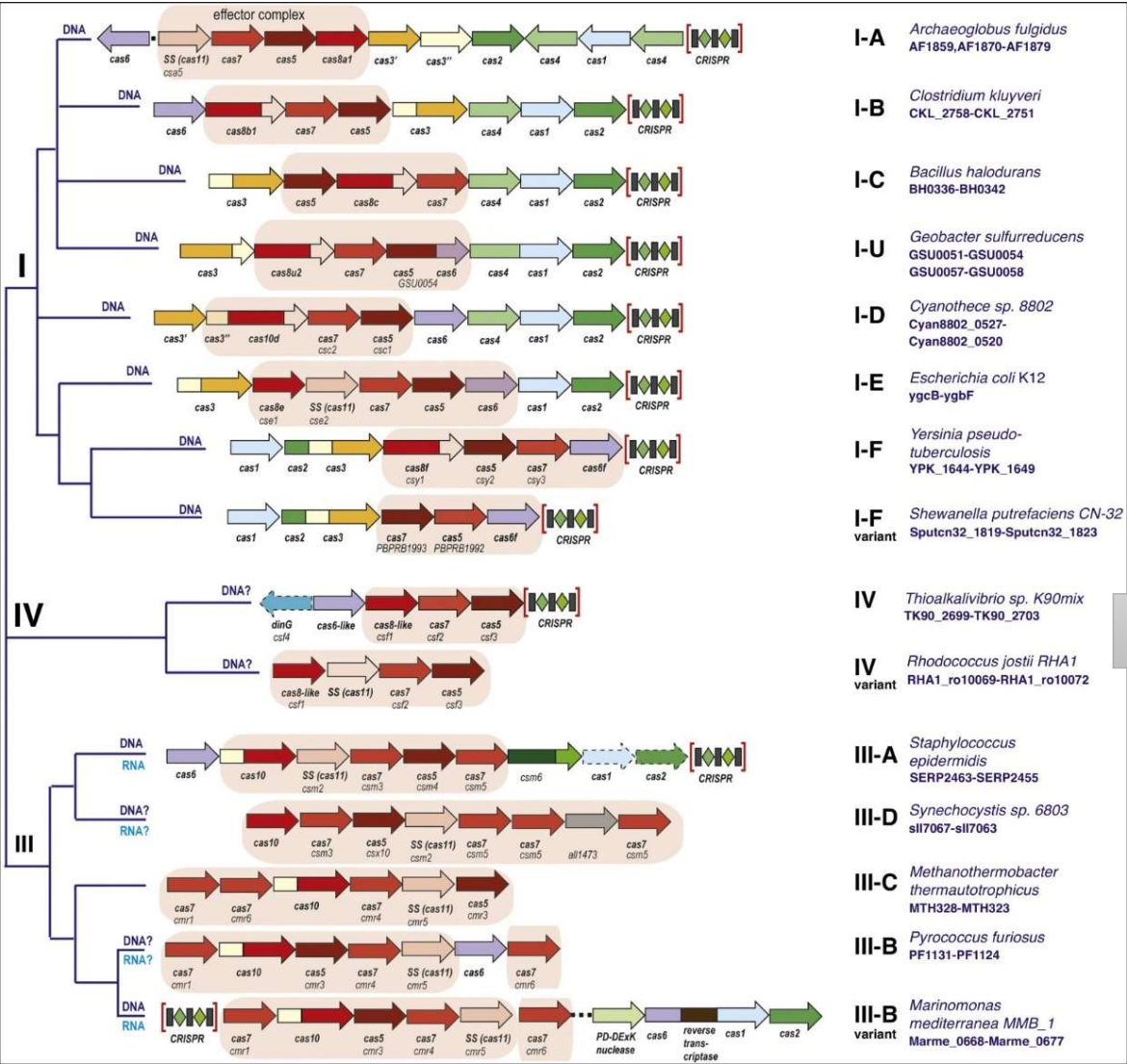
Nature Reviews Microbiology 15, 169–182 (2017)

Class 1 CRISPR

Type I

Type IV

Type III



- I-A *Archaeoglobus fulgidus*
AF1859, AF1870-AF1879
- I-B *Clostridium kluyveri*
CKL_2758-CKL_2751
- I-C *Bacillus halodurans*
BH0336-BH0342
- I-U *Geobacter sulfurreducens*
GSU0051-GSU0054
GSU0057-GSU0058
- I-D *Cyanotheca sp. 8802*
Cyan8802_0527-
Cyan8802_0520
- I-E *Escherichia coli* K12
ygcB-ygbF
- I-F *Yersinia pseudo-tuberculosis*
YPK_1644-YPK_1649
- I-F variant *Shewanella putrefaciens* CN-32
Sputcn32_1819-Sputcn32_1823

- IV *Thioalkalivibrio sp. K90mix*
TK90_2699-TK90_2703
- IV variant *Rhodococcus jostii* RHA1
RHA1_ro10069-RHA1_ro10072

- III-A *Staphylococcus epidermidis*
SERP2463-SERP2455
- III-D *Synechocystis sp. 6803*
sll17067-sll17063
- III-C *Methanothermobacter thermautotrophicus*
MTH328-MTH323
- III-B *Pyrococcus furiosus*
PF1131-PF1124
- III-B variant *Marinomonas mediterranea* MMB_1
Marme_0668-Marme_0677

Cas3

No scissors?

Cas6

CRISPR-Cas3ゲノム編集

特許第6480647号

*Nat Commun.*10(1):5302, 2019

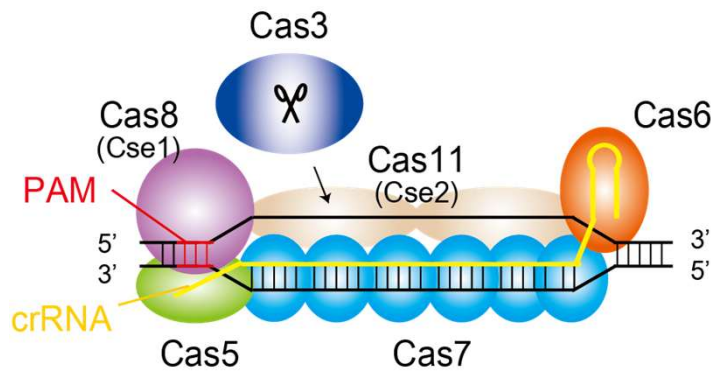
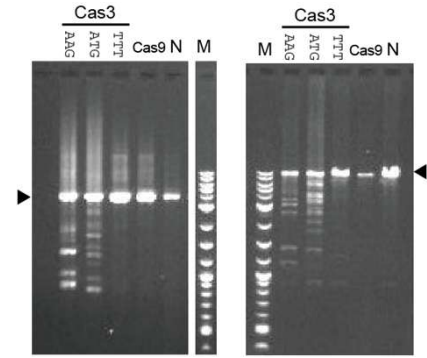
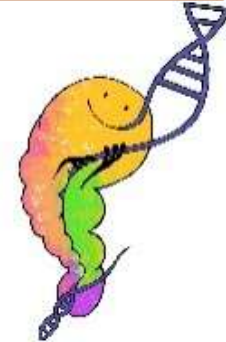
ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13226-x>

OPEN

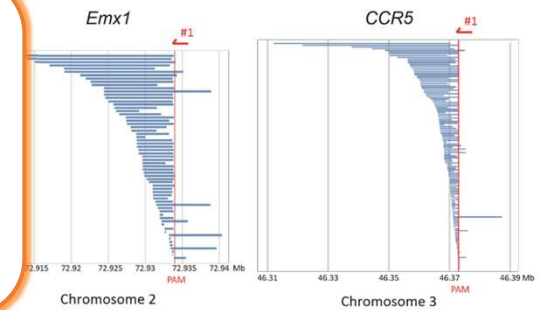
CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells

Hiroyuki Morisaka^{1,2,11}, Kazuto Yoshimi^{3,4,11}, Yuya Okuzaki^{5,11}, Peter Gee⁵, Yayoi Kunihiro³, Ekasit Sonpho⁴, Huaigeng Xu⁵, Noriko Sasakawa⁵, Yuki Naito⁶, Shinichiro Nakada⁷, Takashi Yamamoto⁸, Shigetoshi Sano², Akitsu Hotta^{5*}, Junji Takeda^{1,9*} & Tomoji Mashimo^{3,4,10*}



CRISPR-Cas3の特徴

1. 大規模ゲノム欠失!
2. オフターゲット変異なし
3. FTO (国産ゲノム編集技術)



Recognition seq (Longer than that of Cas9 gRNA!)

PAM + ○○○○○○×○○○○○×○○○○○×○○○○○×○○○○○×○○

Potential PAM : AAG (+ TAG, AAC, GAG, AGG, ATG)

CRISPR-Dx (Diagnostics)

新型コロナ迅速診断キット

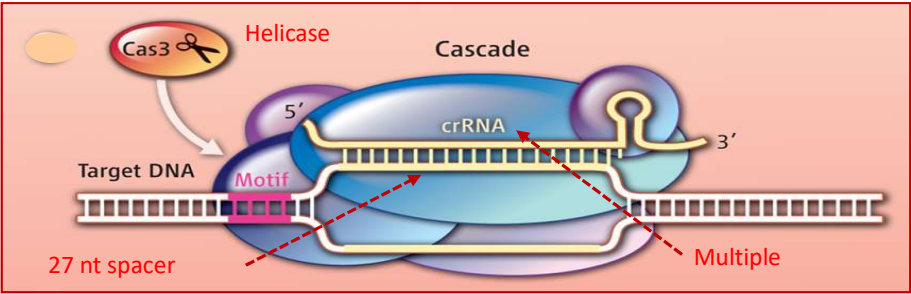
特許第6940086号

iScience. 25(2):103830, 2022

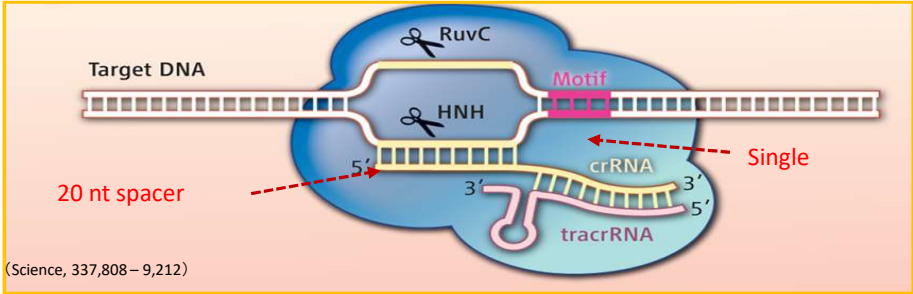
CRISPR-Cas3

CRISPR-Cas3 vs Cas9

CRISPR-Cas3



CRISPR-Cas9



class	Class 1 type I	Class2 type II
nuclease	Cas3 (strong helicase and nuclease)	Cas9 (endonuclease of blunt-ended DSB)
PAM	AAG, ATG	NGG (SpCas9)
spacer	27 nt	20 nt
targeting	large deletions (hundreds to thousands bp)	small indels (1 to dozens bp)
patent	Osaka university	Broad vs UC Berkeley, others

CRISPR-Cas3ゲノム編集の基盤特許！

CRISPR-Cas3 基本特許

平成29年6月8日（出願日）、大阪大学 竹田潤二、森坂広行、吉見一人、真下知士
DNAが編集された真核細胞を製造する方法、および当該方法に用いられるキット
特願2017-113747、特願2018-554598、PCT/JP2018/022066、特許第6480647号、特許7301332号（2023年7月13日）、特許第7430358号（2024年2月21日）、ユーラシア特許（特許番号040859号）、韓国特許（特許番号10-2541398号）、米国特許11807869号（2023年11月7日）、中国特許番号110770342号（2023年11月17日）、欧州 EP3636753（2024年4月3日）シンガポール10202402066S（2024年7月12日）など



Japan

ATTR-CM Cas3 mRNA-LNP 治療特許

2024年6月24日（出願日）、東京大学 真下知士、石田紗恵子、吉見一人
修飾された crRNAを含むCRISPR-Cas3系
特願2024-101553、PCT/JP2025/022624（2025年06月24日）

Cas3 mRNA 効率的なゲノム編集法

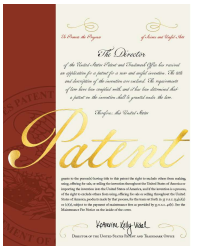
2024年3月22日（出願日）、東京大学、名古屋大学 真下知士、吉見一人、阿部洋、阿部奈保子
CRISPR-Casシステム、標的DNAを編集する方法、標的DNAが編集された細胞を製造する方法、標的DNAを検出する方法、及びキット
特願2024-47341、PCT/JP2025/010957（2025年3月21日）

遺伝子診断法CONANの基盤特許

令和2年1月24日（出願日）、大阪大学、C4U株式会社 真下知士、吉見一人、渋谷里美
試料中の特定のDNAを検出する方法
特願2020-010216、PCT/JP2021/002372、特許第6940086号（2021年10月22日）、米国（12460271、2025年11月4日）、シンガポール（11202251335Y、2025年11月12日）



Korea



USA



Europa



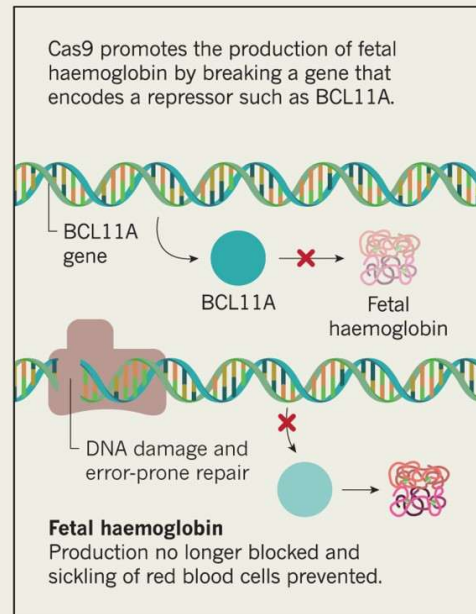
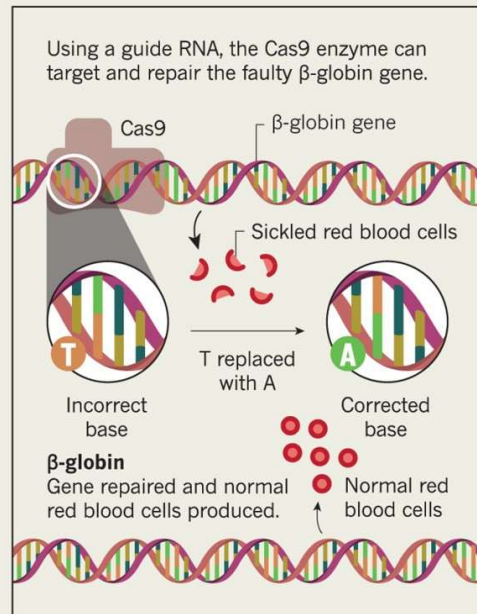
China

BRIEF REPORT

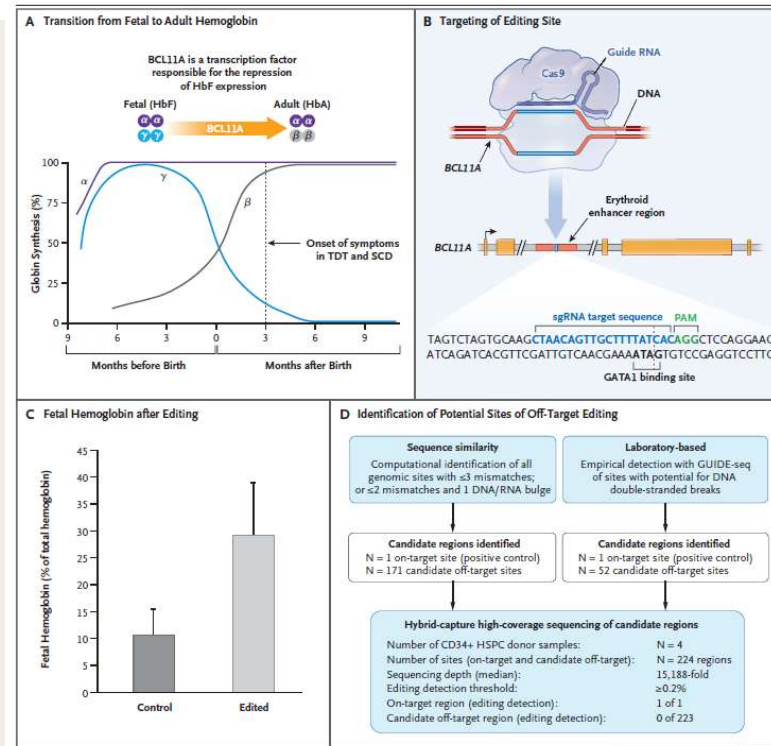
CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia

GENE EDITING WITH CRISPR

CRISPR-Cas9 gene editing is helping to tackle sickle-cell disease in two ways.



Ex vivo gene therapy



「新規ゲノム編集技術を用いた次世代CAR-T細胞療法の開発」

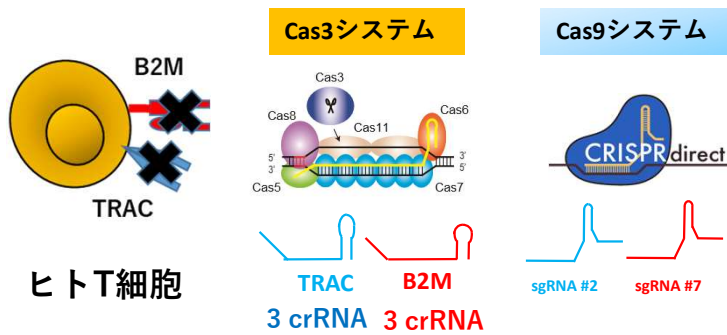


国産ゲノム編集技術CRISPR-Cas3による ヒトT細胞でのHLA・TRACノックアウト

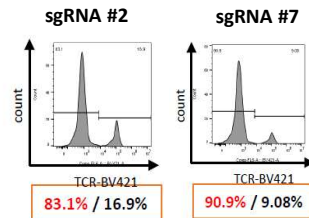
東京大学 医科学研究所
THE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE
THE UNIVERSITY OF TOKYO



1. ヒトT細胞でのCas3 Cas9ゲノム編集の条件検討

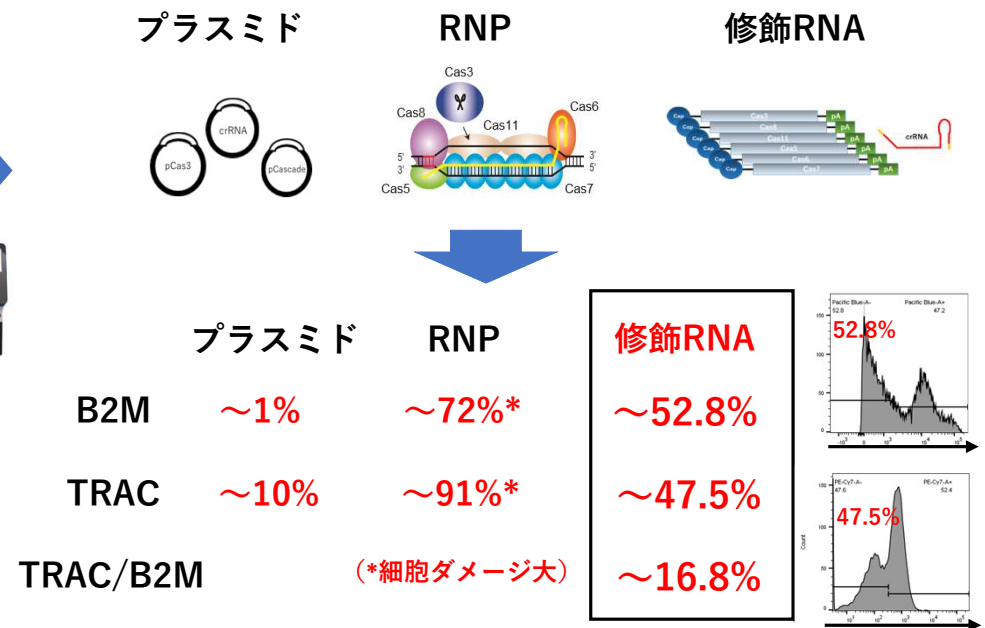


- T細胞への導入条件検討
- KO効率の評価法確立



(Fujii *bioRxiv* 2025)

2. プラスミド、RNP、修飾RNAによるゲノム編集



CRISPR-Cas3によるゲノム編集 (B2M 53%、TRAC 48%) を達成!

In vivo gene therapy



再生・細胞医療・
遺伝子治療プロジェクト

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（再生・細胞

医療・遺伝子治療研究開発課題（非臨床PoC取得研究課題）

「CRISPR-Cas3 mRNA-LNPモダリティによる安全なin vivoゲノ

CRISPR-Cas9 in vivoゲノム編集治療！

△編集治療基盤の構築

RESEARCH SUMMARY

CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis

Gillmore JD et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2107454

CLINICAL PROBLEM

In transthyretin amyloidosis, misfolded transthyretin (TTR) protein accumulates, primarily in the nerves and heart, and is ultimately fatal. Current therapies reduce amyloid formation through repeated infusions that can have serious adverse effects or require infusion premedications. These treatments slow but do not stop disease progression.

CLINICAL TRIAL

Study Design: An open-label, phase 1 clinical study evaluated the safety and pharmacodynamic effects of NTLA-2001, a CRISPR-Cas9-based in vivo gene-editing therapy targeting TTR in human hepatocytes, in adults with hereditary transthyretin amyloidosis and polyneuropathy with or without cardiomyopathy.

Interventions: 6 patients received a single intravenous infusion of NTLA-2001 at a dose of either 0.1 or 0.3 mg per kilogram of body weight.

RESULTS

Efficacy: At 28 days after infusion, TTR levels were reduced from baseline with both doses; the reduction was greater with the larger dose.

Safety: Adverse effects occurred in 3 patients and were mild.

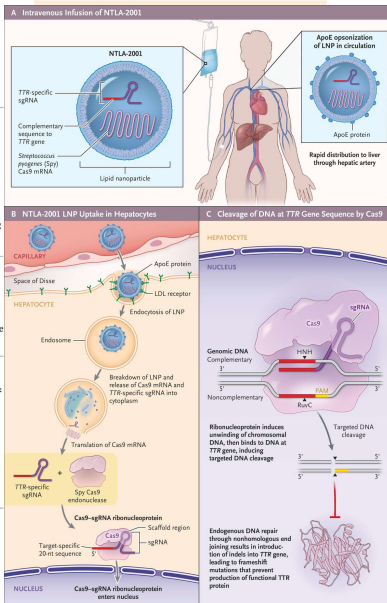
LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

Further study is required to understand the following:

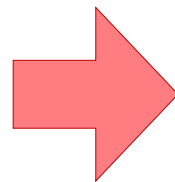
- The duration of TTR reduction after a single infusion of NTLA-2001 at the doses used in this study and at higher doses
- Clinical outcomes in these 6 patients and in larger trials
- Whether other adverse effects, including off-target gene editing, occur in the longer term

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial

JD Gillmore N Engl J Med
2021;385:493-502



Cas3 編集特性を
活かした治療！



AMED非臨床
PoC取得

東京大学 医科学研究所
THE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE
THE UNIVERSITY OF TOKYO

The diagram shows a mouse model for ATTR amyloidosis. The mouse is labeled 'ATTRアミロイドーシス' (ATTR amyloidosis). It is shown receiving an intravenous (iv) injection of mRNA-LNP (Cas3 or Cas9). The diagram also shows a 3D molecular model of the TTR protein structure.

CRISPR-Cas3 in vivoゲノム編集
TTRモデルマウス

CRISPR-Cas3 mRNA-LNPによる
in vivoゲノム編集治療法の開発

ATTRアミロイドーシス

疾患概念・原因

アミロイドが全身に沈着し臓器障害をきたす

- ✓ 遺伝性ATTR (ATTRv) アミロイドーシス
- ✓ 野生型ATTR (ATTRwt) アミロイドーシス

主な臨床症状

- ✓ 心筋症 (ATTR-CM)
- ✓ ポリニューロパチー (ATTR-PN)
- ✓ 手根管症候群

予後

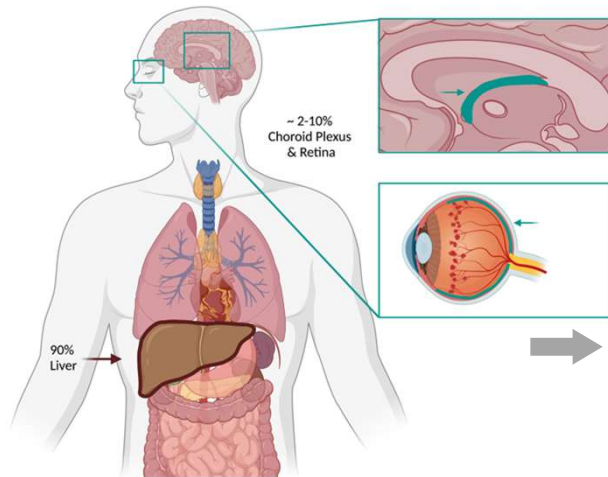
ATTR-CM診断からの予後は約3.5年



ATTR-CM

ATTR-PN

心筋に沈着したATTRアミロイド



Dohrn et al., Neurol Res Pract, 2021

ゲノムDNA

mRNA

TTR遺伝子の変異により四量体が不安定になり、単量体に解離

アミロイド線維化が促進

TTR遺伝子

遺伝子発現

TTR四量体

TTR単量体

TTR単量体のミスフォールディング分解

アミロイド沈着

遺伝子治療

核酸医薬

タファミジス

患者数と予後 *ATTR amyloidosis*

50000 worldwide¹ **830** Japan²

ATTRv amyloidosis patients

- 1 Glob Cardiol Sci Pract 2023; 2023(1) : e202304
- 2 アミロイドーシスに関する調査研究. 平成27年度総括研究報告書. 2016: 31-43.
注) 「心アミロイドーシス診療ガイドライン 2019, 日本循環器学会等」では世界の患者数を約10000人と推計

10 years³ (*early onset V30M*, 発症からの平均余命)

7 years³ (*late onset V30M*, 発症からの平均余命)

2-3 years³ (心症候主体症例, 発症からの平均余命)

ATTRv amyloidosis patients, early onset V30M

- 3 心アミロイドーシス診療ガイドライン 2019, 日本循環器学会等

500K worldwide¹ **3000** Japan²

ATTRwt amyloidosis patients

- 1 Glob Cardiol Sci Pract 2023; 2023(1) : e202304
- 2 難病情報センターHP、難病医学研究財団
* 高齢者に非常に多い疾患であり診断されていない潜在患者が多数存在
** 80歳以上の剖検症例のうち12%にATTRwtの沈着を認めた (Mod Pathol 2011)

3.5 years³ (確定診断からの生存期間の中央値)

ATTRwt amyloidosis patients

- 3 心アミロイドーシス診療ガイドライン 2019, 日本循環器学会等

予後 : **ATTRv-PN > ATTR-CM**

ATTR-CM競合薬 (日米欧での承認品目)

商品名	一般名	会社名	分類	化学修飾等	DDS等	承認国・年	標的	適応	投与経路	ATTR-CM ²⁾ (v and wt)
Onpattro オンパットロ	patisiran	Alnylam	siRNA	2'-OMe	注射剤 ²⁾	US/EU2018 JP 2019	TTR mRNA	ATTRv-PN	静脈内 (1回/3週)	FDAは効能追加申請を却下した(2023.10.09)。Alnylam社は、patisiranの適応拡大を追求せずにvutrisiranの開発に注力する方針。
Amvuttra アムヴトラ	vutrisiran	Alnylam	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	注射剤 ³⁾	US/EU2022 JP 2022	TTR mRNA	ATTRv-PN	皮下 (1回/3ヵ月)	25 mg/回 (自己注射・在宅投与不可)
						US/EU2025 JP 2025		ATTR-CM		
Vyndaqel ビンダケル	Tafamidis meglumine	Pfizer	低分子	-	Capsule	EU 2011 JP 2013	TTR T4 結合部位	ATTRv-PN	経口 (1回/日)	1 cap (20 mg) /回
						JP 2019		ATTR-CM		4 cap (80 mg) /回
Beyonttra ⁴⁾ ビヨントラ	Acoramidis	BridgeBio Bayer Alexion	低分子	-	Tablet	US 2024 EU 2025 JP 2025	TTR T4 結合部位	ATTR-CM	経口 (2回/日)	2 cap (356 mg/cap) /回

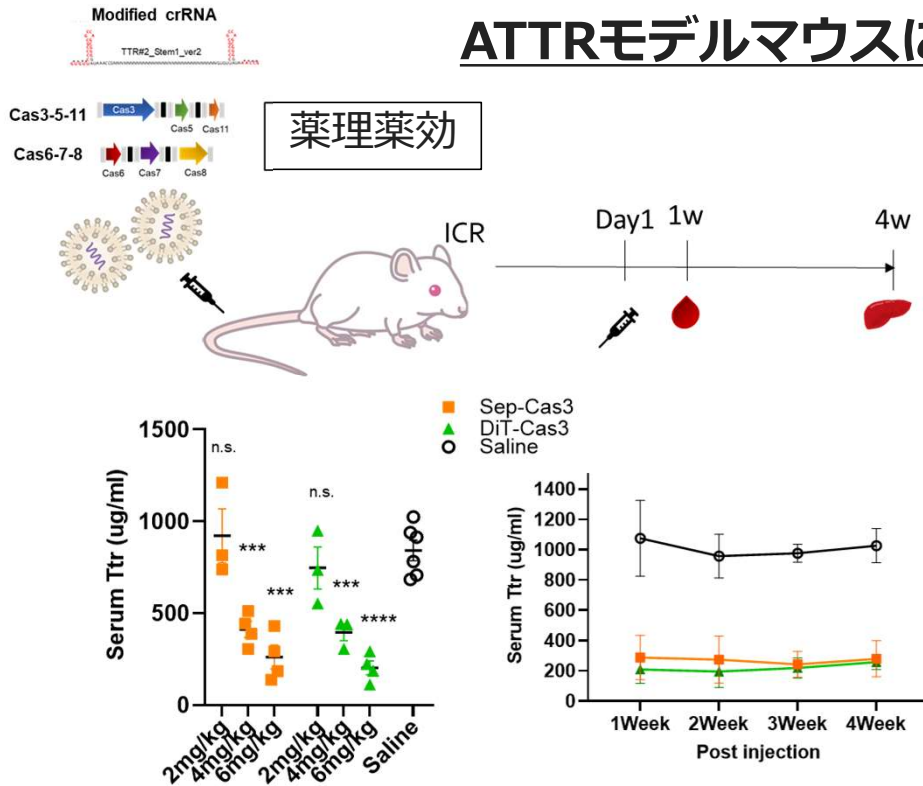
1) 従来型ASO製剤 (GalNAc修飾なし) 2) LNP製剤 3) GalNAc-conjugate製剤 4) US販売名: Attruby ATTR-CMの中心的な治療薬 (現時点では、承認年が早いビンマックを中心とした処方展開様相)

開発品目	分類	開発企業	開発段階	備考
NTLA-2001	TTRゲノム編集	Intellia/Regeneron	P3試験 進行中	・点滴静注 ・単回投与での根本的治療 (TTR産生抑制)
Eplontersen (製品名 Wainua)	アンチセンス	Ionis/AstraZeneca	P3試験 進行中	・皮下注射、1回/月 (4週) ・自己注射可能
NI006	抗TTR抗体	Neurimmune / AstraZeneca	P1b/2試験 進行中	・点滴静注、1回/月 (4週) ・心臓に沈着したアミロイドを除去

**TTRゲノム編
集治療**
↓
**単回投与での
根本的治療**



トランスサイレチン型アミロイドーシスATTRの非臨床PoC取得

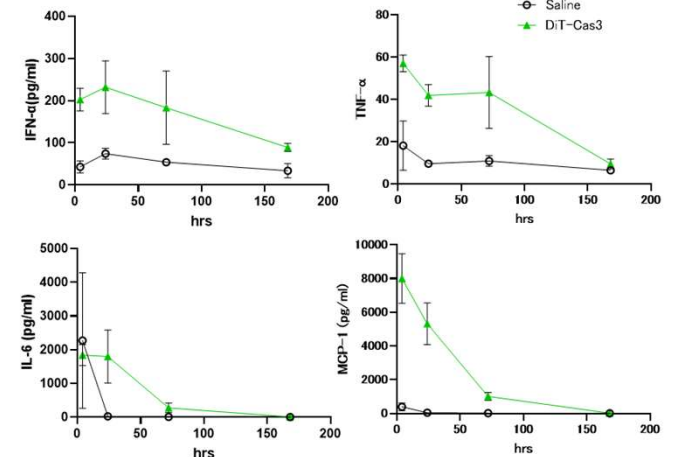


- 血中TTRの約80%減少を確認！
- 1回投与で長期効果が持続！

ATTRモデルマウスにおける in vivoゲノム編集

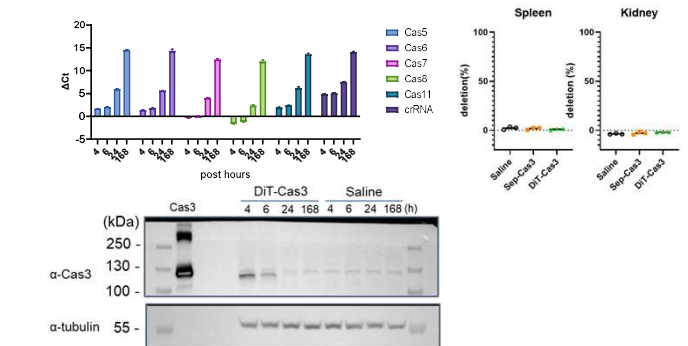
安全性

血中サイトカインは、約1週間で正常に！



薬物動態

Cas3 mRNA タンパクは、すみやかに肝臓から消失！他臓器にも変異無し！



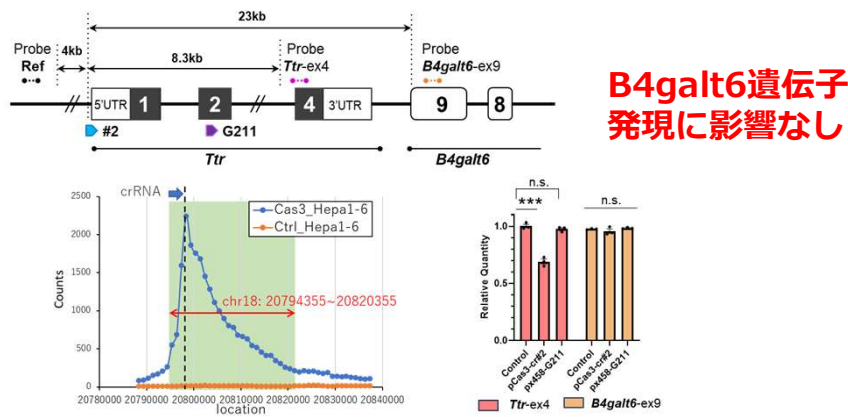
(Ishida et al. *Nat Biotechnol* 2026)



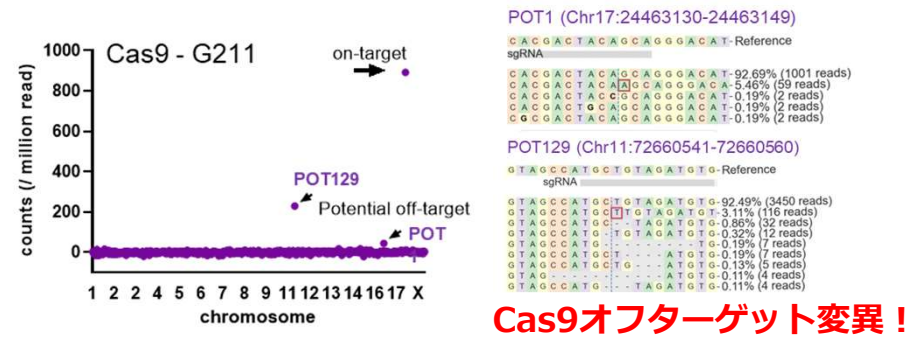
トランスサイレチン型アミロイドーシスATTRの非臨床PoC取得

CRISPRゲノム編集によるオフターゲット変異解析

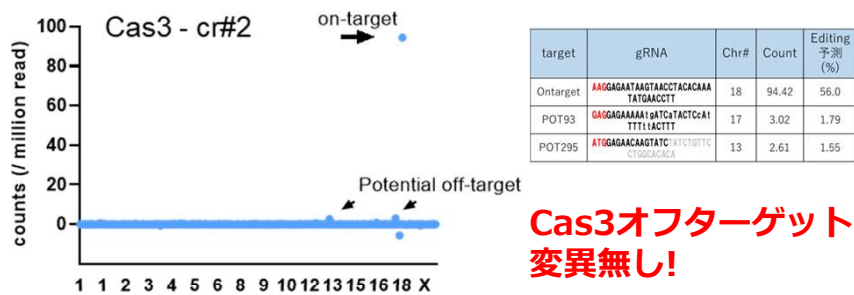
Cas3による大規模切断による影響 (LD)



Cas9オフターゲット解析 (POT)

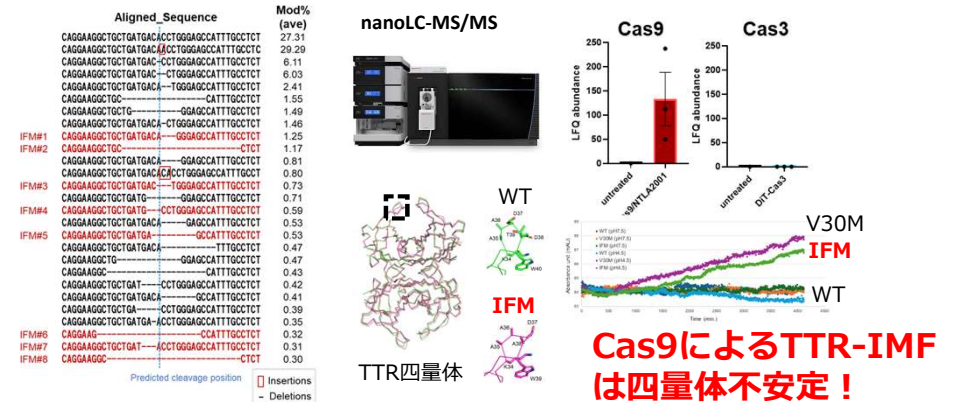


Cas3オフターゲット解析 (POT)



(Ishida et al. Nat Biotechnol 2026)

Cas9によるin-frame変異 (IFM)



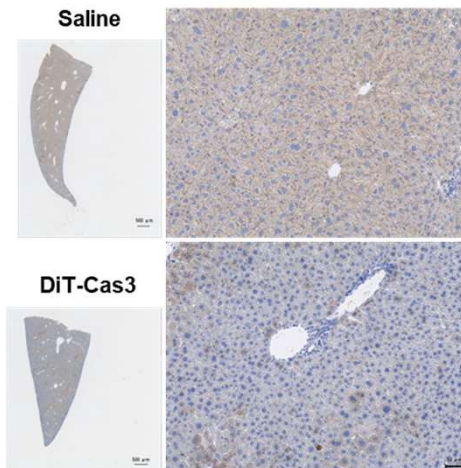
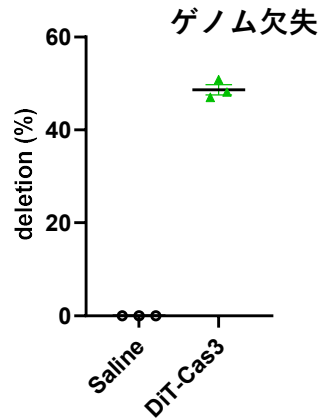
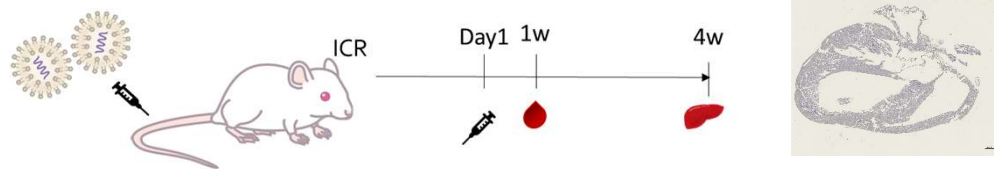


トランスサイレチン型アミロイドーシスATTRの非臨床PoC取得

ATTRモデルマウスにおける in vivoゲノム編集

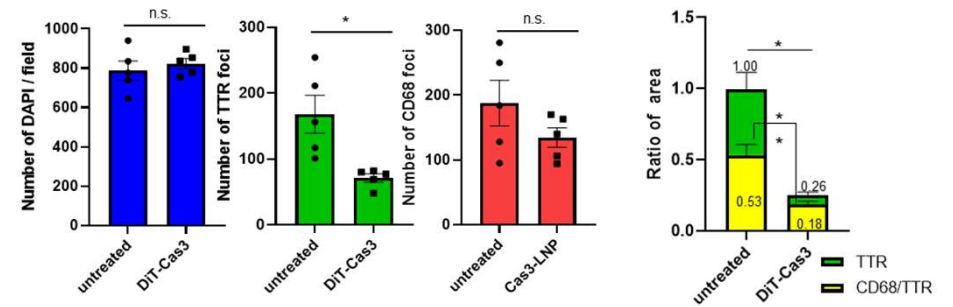
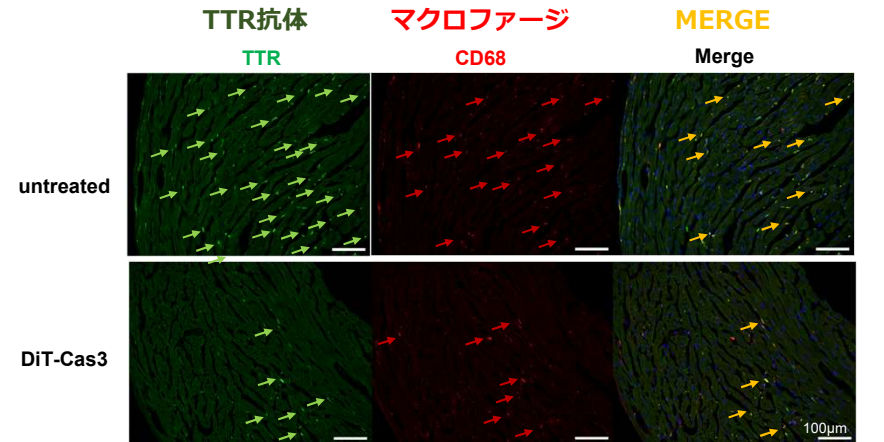
薬理薬効

高齢マウス (8ヵ月齢) 投与 → 心臓 (10ヵ月齢)



Cas3投与マウス肝臓

TTR抗体

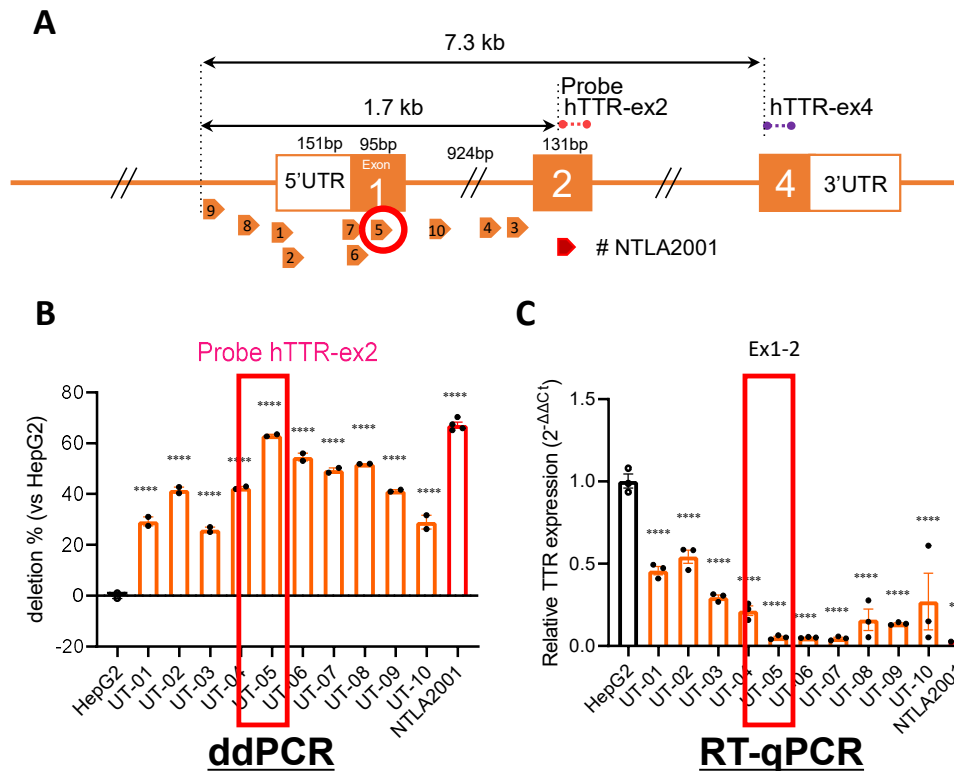


Cas3 in vivo治療による心臓TTR凝集の除去!

(Ishida et al. *Nat Biotechnol* 2026)

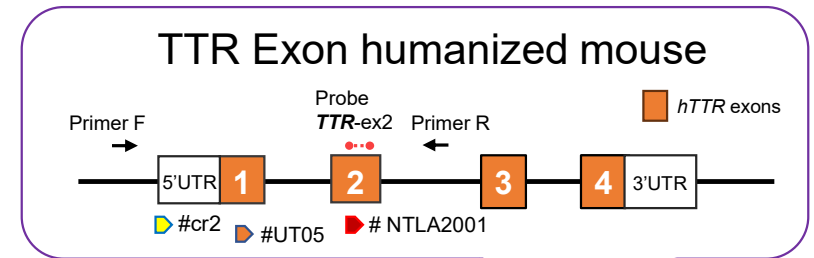
トランスサイレチン型アミロイドーシスATTRの非臨床PoC取得

ヒトHepG2細胞における *in vitro* ゲノム編集

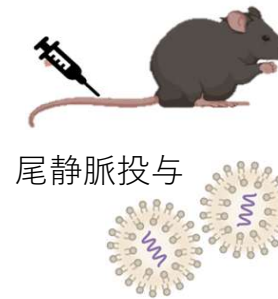


(Ishida *et al. Nat Biotechnol* 2026)

ヒト化マウスにおける *in vivo* ゲノム編集

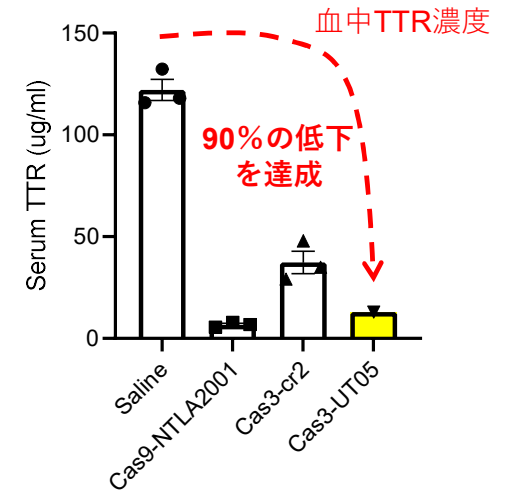


ヒトTTRタンパク発現マウス



Cas9-NTLA2001 (2mg/kg)
Cas3-crRNA#2 (6mg/kg)
Cas3-UT0501 (6mg/kg)

投与1週間後ELISA



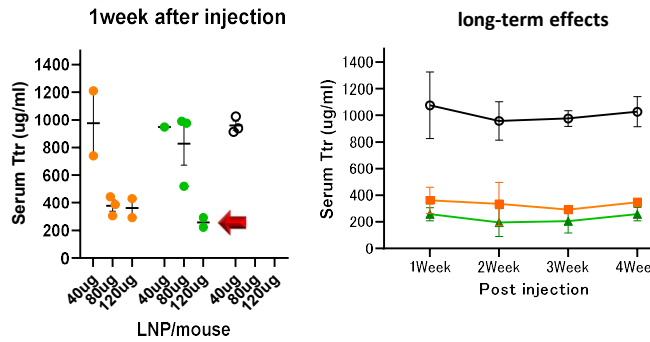
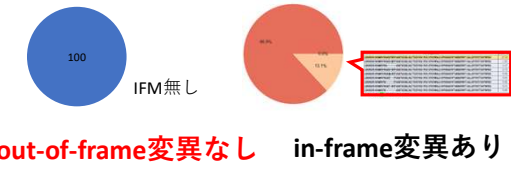
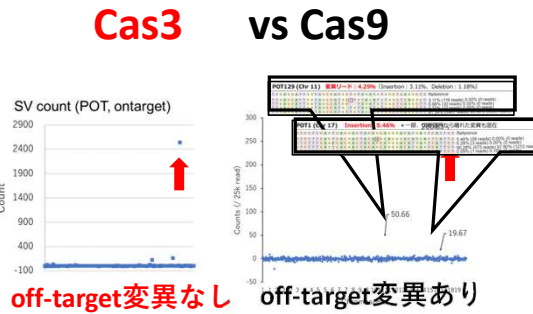
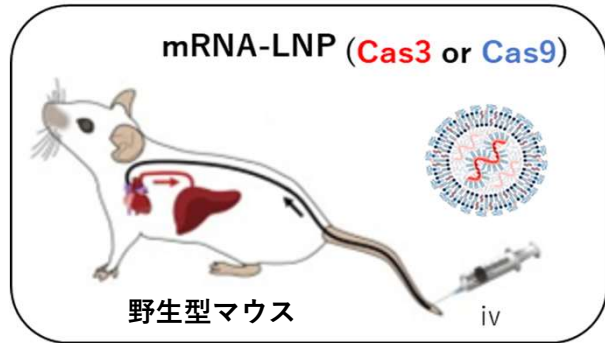
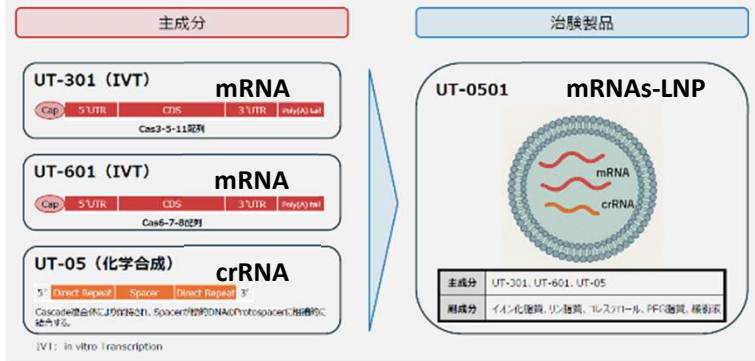
ATTR-CMを対象としたCRISPR-Cas3 mRNA-LNP in vivo遺伝子治療法の開発



再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム
(非臨床PoC取得研究課題)
「CRISPR-Cas3 mRNA-LNPモダリティによる安全な
in vivoゲノム編集治療基盤の構築」

Cas3 mRNA-LNP製剤

UT-0501の構成



Cas9同様、血中TTR~90%減！

(Ishida et al. Nat Biotechnol 2026)

日本、韓国、
欧州、USA、
中国などで
特許登録！

Cas3
優位性！



品質製造

- ・国内CDMOとUT-0501製造開始
- ・PMDA相談
- ・非臨床CRO募集！

ATTR-CM臨床試験（第I相）

- ・信州大学医学部病院（関島教授）
- ・東大拠点病院（AMED橋渡し研究）
- ・PMDA相談

大手製薬企業支援募集！！

お問い合わせ先

- 真下 知士（ましもともしじ）
東京大学医科学研究所 先進動物ゲノム研究分野
〒108-8639 港区白金台4-6-1
<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/animal-genetics>

- 東京大学TLO
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
産学連携プラザ3階
TEL: 03-5805-7661
<https://todaitlo.com/contact>

