

News Release

2026 年 10 月 9 日

京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)



神戸大学



徳島大学
TOKUSHIMA UNIVERSITY

神戸大学

徳島大学

SOD1 遺伝子変異を一塩基単位で修正

— 家族性 ALS を対象に iPS 細胞で塩基編集とプライム編集を最適化 —

ポイント

- 家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）^{注1)}の原因となる SOD1 遺伝子^{注2)}の 2 種類の変異（G93A 変異、L126S 変異）について、変異した塩基だけを正常な配列へ戻すゲノム編集法を検討した。
- 患者さん由来 iPS 細胞^{注3)}などを用いて 2 種類の変異の修正方法の条件比較を行い、プライム編集^{注4)}と塩基編集^{注5)}を使い分けて変異アレル^{注6)}を修正した。
- 解析した予測オフターゲット編集^{注7)}候補部位において、意図しない編集は検出されなかった。
- SOD1 タンパク質の正常な働きを損なうことなく、病気の原因となる変異を修正する、将来の遺伝子治療開発に向けた基盤となる成果である。

1. 要旨

今村恵子（京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)、理化学研究所バイオリソース研究センター（理研 BRC））、西田敬二（神戸大学先端バイオ工学研究センター）、クヌート・ウォルツェン（CiRA）、和泉唯信（徳島大学大学院医歯薬学研究部）、井上治久（CiRA、理研 BRC）らの研究グループは、家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）の原因となる SOD1 遺伝子変異を一塩基単位で修正する方法を、ヒト iPS 細胞を用いて検討しました。

ALS は、筋肉を動かす運動ニューロンが徐々に失われる難治性の神経疾患です。ALS の約 10% は遺伝性の家族性 ALS で、日本では SOD1 遺伝子の変異が主要な原因の一つとなっています。変異型 SOD1 タンパク質の量を減らす治療法の研究が進む一方、正常な SOD1 タンパク質には細胞を守る働きがあるため、原因となる変異だけを修正して正常な機能を保つ方法が望まれています。

研究グループは、家族性 ALS の原因として知られる、SOD1 遺伝子の 2 種類の変異（G93A 変異、L126S 変異）を対象に、それぞれの変異に適したゲノム編集法を選びました。G93A 変異には、書き換えたい配列を指定できるプライム編集を用い、複数の設計を比較した結果、ヒト iPS 細胞で約 10% の修正効率を得ました。L126S 変異には、一つの塩基を別の塩基へ変換する塩基編集を用い、患者さん由来 iPS 細胞で編集酵素とガイド RNA の組み合わせを比較した結果、約 26% の変異アレルを修正できました。

今後は、ALS に関連する細胞の異常が改善するかを調べ、また、安全性も十分に検証していく必要があります。

この研究成果は、2026 年 9 月 30 日に国際科学誌「*BMC Medical Genomics*」にオンライン掲載されました。

2. 研究の背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、脳や脊髄にある運動ニューロンが徐々に失われ、手足や呼吸に必要な筋肉が動かしくくなる病気です。ALS の約 10% は家族内で発症する家族性 ALS で、SOD1 遺伝子の変異はその主要な原因の一つです。日本では、家族性 ALS の約 30% を SOD1 遺伝子変異が占めると報告されており、本研究では、G93A 変異と L126S 変異の正常化を試みました。G93A 変異は、SOD1 タンパク質を構成するアミノ酸配列の 93 番目がグリシン（G）からアラニン（A）に変わり、L126S 変異は、126 番目のロイシンが、セリンに変わる変異です。その結果、タンパク質が変異し、ALS の発症につながります。

SOD1 遺伝子から作られる SOD1 タンパク質は、通常、細胞を酸化ストレスから守る働きを担います。しかし、特定の変異をもつ SOD1 タンパク質は神経細胞に有害な性質を獲得し、運動ニューロンの変性につながると考えられています。そのため、変異型 SOD1 タンパク質の産生を抑える核酸医薬などが開発されています。一方、SOD1 タンパク質の正常な働きを失うこと自体が運動機能に影響する可能性も報告されており、変異型だけを修正し、正常な SOD1 タンパク質の働きを保つ治療戦略には重要な意義があります。従来の CRISPR-Cas9 によるゲノム編集では、DNA の二本鎖を切断して修復を促します。これに対して、塩基編集とプライム編集は、DNA を二本鎖切断せずに塩基配列を書き換えられる技術です。ただし、変異の種類や周囲の DNA 配列によって、利用できる編集法や効率が異なります。そこで研究グループは、ヒト iPS 細胞を用いて多数の設計を比較し、SOD1 遺伝子の変異ごとに適した編集条件を選び出しました。

3. 研究結果

1) G93A 変異をプライム編集で約 10% 修正

G93A 変異は、現在の一般的な塩基編集では直接修正できない種類の塩基変化です。そこで研究グル

ープは、修正後の配列情報を組み込んだガイド RNA (pegRNA) とプライム編集酵素を用いました。G93A 変異をもつヒト iPS 細胞で、標的を認識する配列や DNA 合成の開始に必要な配列の長さが異なる複数の pegRNA を比較しました。最適な組み合わせでは、変異の約 10% を正常配列へ修正でき、標的周辺に明らかに余分な塩基置換は認められませんでした (図 1)。

さらに、ヒト SOD1 遺伝子の G93A 変異をもつ ALS モデルマウス由来 iPS 細胞でも同じ編集条件を試したところ、ヒト iPS 細胞と同様に約 10% の修正効率を示しました。これにより、選択した編集設計が異なる細胞系でも機能することが確認されました。

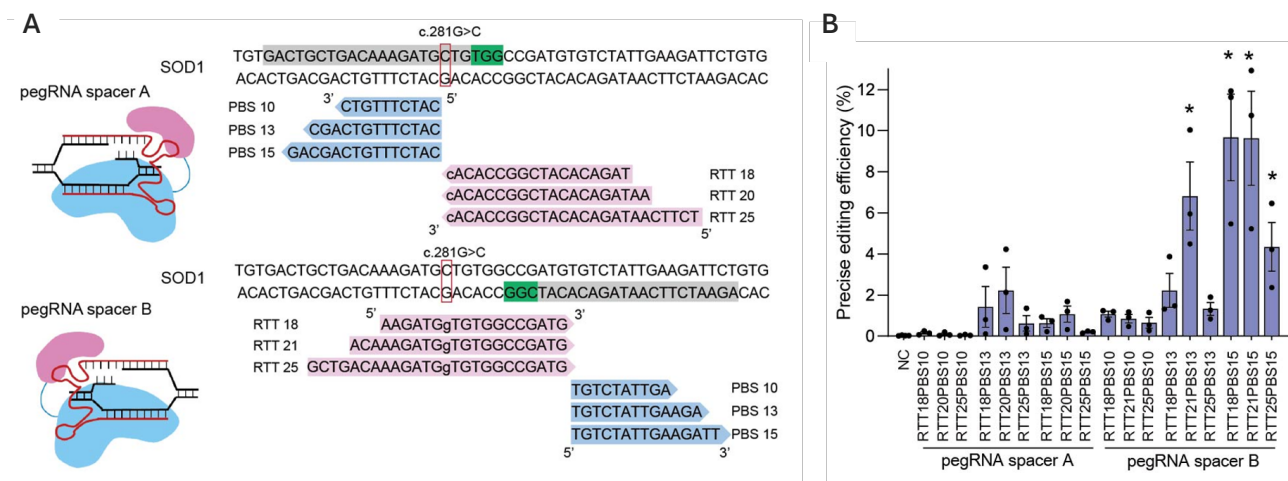


図 1 プライム編集により SOD1 遺伝子の G93A 変異を修正

- A. プライム編集を行うための配列候補。
 B. 遺伝子編集効率のスクリーニング結果。複数の pegRNA 設計を比較し、最適な条件で約 10% の修正効率を得た。

2) L126S 変異を塩基編集で約 26% 修正

L126S 変異は、塩基編集によって変異箇所のシトシン塩基を正常配列へ戻すことができる種類の変異です。研究グループは、患者さん由来 iPS 細胞を用い、3 種類の塩基編集酵素 (BE4、YE1、AID2S) と 2 種類のガイド RNA を組み合わせて比較しました。その結果、BE4 とガイド RNA 2 の組み合わせが最も高い効果を示し、変異アレルの約 26% を正常配列へ修正しました (図 2)。

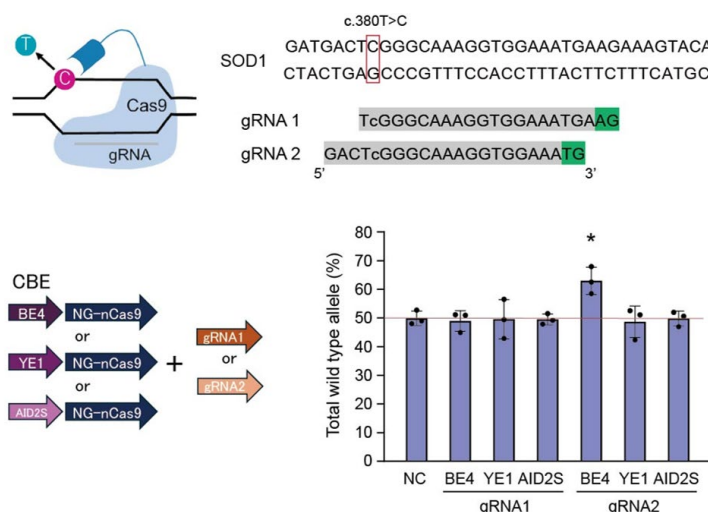


図 2 塩基編集により SOD1 遺伝子の L126S 変異を修正

3 種類の塩基編集酵素と 2 種類のガイド RNA を比較し、BE4 とガイド RNA 2 の組み合わせで最も高い修正効率を得た。未編集細胞では正常型と変異型の割合がほぼ 50% ずつであり、正常型の割合が約 13% 増えたことから、変異アレルの約 26% が修正されたと算出した。

3) 予測されたオフターゲット候補部位を評価

ゲノム編集では、標的以外の似た配列が意図せず書き換えられるオフターゲット編集が課題となります。研究グループは、コンピューターで予測した候補部位を次世代シーケンサーで解析しました。今回調べた候補部位では、プライム編集と塩基編集のいずれについても、未編集細胞の背景レベルを超える編集は検出されませんでした。ただし、今回の解析ですべての可能性を除外できるわけではなく、臨床応用にはより包括的な安全性評価が必要です。

1. まとめ

本研究では、家族性 ALS の原因となる 2 種類の SOD1 遺伝子変異について、変異の配列に合わせてプライム編集と塩基編集を使い分け、ヒト iPS 細胞を用いて有効な編集条件を選び出しました。原因変異そのものを修正する方法は、変異型 SOD1 タンパク質の有害な作用を減らしながら、正常な SOD1 タンパク質の働きを保てる可能性があります。また、患者さん由来 iPS 細胞を用いることで、実際の遺伝的背景の中で治療候補を比較・最適化できることを示しました。今後は、編集した iPS 細胞から運動ニューロンを作製し、病気に関連する細胞の異常が改善するかを確認する必要があります。さらに、オフターゲット編集を含む安全性を検証することが、臨床応用に向けて重要と考えられます。

2. 論文名と著者

○ 論文名

Mutation-specific correction of SOD1 in familial ALS using prime and base editing in human induced pluripotent stem cells

○ ジャーナル名

BMC Medical Genomics

DOI: 10.1186/s12920-026-02492-6

著者

Keiko Imamura^{1,2,3}, Kayoko Tsukita^{1,2}, Shin Yoshioka⁴, Aya Okusa^{1,2}, Hitoshi Mitsunobu⁴, Knut Woltjen¹, Keiji Nishida⁴, Yuishin Izumi⁵, Haruhisa Inoue^{1,2,3,*}

*: 責任著者

○ 著者の所属機関

1. 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
2. 理化学研究所 バイオリソース研究センター (BRC) iPS 創薬基盤開発チーム
3. 理化学研究所 革新知能統合研究センター (AIP) iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム
4. 神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科
5. 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 医学域 医科学部門 臨床神経科学分野

6. 本研究への支援

本研究は、以下の支援を受けて実施しました。

- 日本医療研究開発機構 (AMED)
 - ー 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム
「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点」
「SOD1 変異 ALS に対する遺伝子編集治療法の開発」
- iPS 細胞研究基金

7. 用語解説

注1) 家族性筋萎縮性側索硬化症 (家族性 ALS)

ALS は運動ニューロンが徐々に失われ、筋力低下や呼吸障害などが進行する神経疾患。約 10% は遺伝的要因が明らかな家族性 ALS とされる。

注2) SOD1 遺伝子

活性酸素を処理して細胞を酸化ストレスから守る酵素を作る遺伝子。SOD1 遺伝子の一部の変異は家族性 ALS の原因となる。

注3) iPS 細胞

皮膚や血液などの体細胞に特定の因子を導入して作製する、多様な細胞へ変化できる細胞。患者さんの遺伝的特徴を保ったまま病気の研究や治療候補の評価に利用できる。

注4) プライム編集

DNA の標的部位を片鎖だけ切り、逆転写酵素と設計したガイド RNA を利用して目的の配列を書き込むゲノム編集技術。塩基編集より多様な置換や小さな挿入・欠失に対応できる。

注5) 塩基編集

DNA を構成する文字に相当する塩基を、DNA の二本鎖を切断せずに別の塩基へ変換するゲノム編集技術。変換できる塩基の組み合わせや標的配列には制約がある。

注6) アレル

父母から受け継いだ同じ遺伝子のそれぞれの型。変異アレルとは、病気に関連する変異を含む遺伝子の型を指す。

注7) オフターゲット編集

ゲノム編集で、本来の標的以外の似た DNA 配列が意図せず書き換えられること。治療応用では詳しい安全性評価が必要となる。