

2025 年 10 月 29 日

報道関係者各位

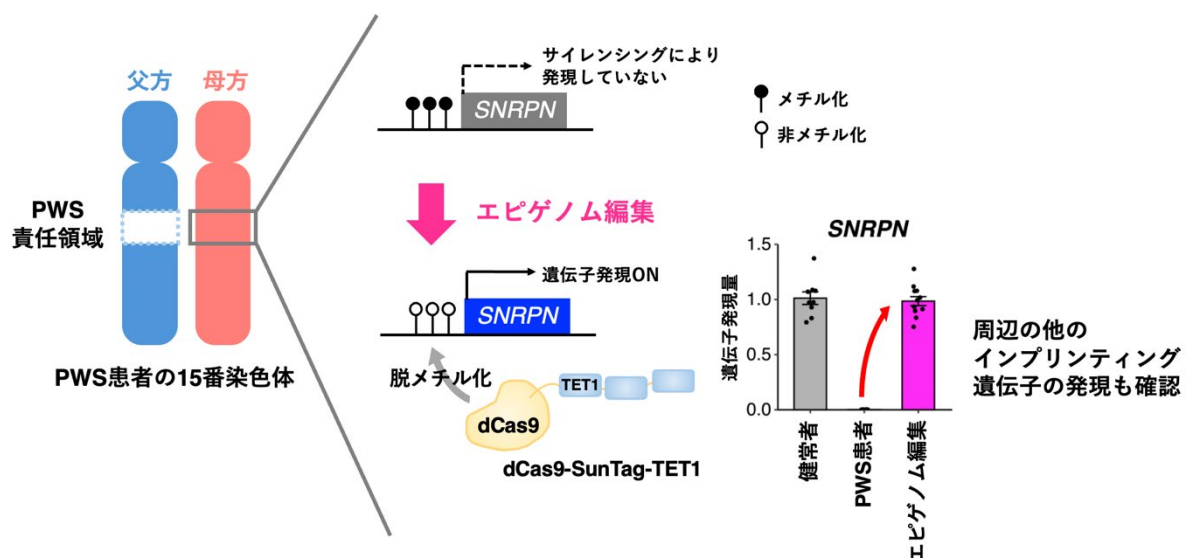
慶應義塾大学
東京医科大学

エピゲノム編集技術によりプラダー・ウィリー症候群の 失われた遺伝子の働きを回復させる方法を開発

—新たな治療戦略に道—

慶應義塾大学再生医療リサーチセンター、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター、東京医科大学小児科・思春期科学分野の共同研究グループ（根本晶沙共同研究員、慶應義塾大学再生医療リサーチセンターの岡野 栄之 センター長/教授、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターの小崎健次郎センター長/教授、東京医科大学 小児科・思春期科学分野の奥野 博庸 講師）は、遺伝性疾患であるプラダー・ウィリー症候群（Prader-Willi syndrome, PWS；注1）の患者由来 iPS 細胞（注2）を用い、改変型の CRISPR/Cas9 システム（注3）を応用したエピゲノム編集によって、失われていた遺伝子の働きを回復させることに成功しました。本研究は、PWS に対して根本的治療法がなかったこれまでの状況を打破し得る、分子レベルでの新しい治療戦略を提示するものです。本成果は他のインプリンティング疾患への応用可能性も示しており、今後の再生医療・遺伝子治療研究に大きな一歩をもたらすものと期待されます。

本研究成果は、2025 年 10 月 28 日（英国時間）に、イギリスの科学雑誌 *Nature Communications* に掲載されました。



図：エピゲノム編集によってPWS患者細胞でサイレンシングされていた遺伝子を活性化することに成功

1. 研究背景

プラダー・ウィリー症候群（Prader-Willi syndrome, PWS）は、染色体 15 番の特定領域にある父由来遺伝子の働きが失われることで発症します。出生直後から筋力低下や発達遅滞が見られ、成長

とともに強い食欲、肥満、ホルモン異常など多彩な症状を呈します。原因は視床下部の機能不全と考えられていますが、根本的な治療法は存在せず、従来は対症療法に限られていました。

患者さんは母方染色体上に同じ遺伝子を保持しているものの、エピゲノム（DNA の化学修飾）により発現が抑制されています。この「サイレンス化」を解除し母方遺伝子を再活性化できれば、病態の改善につながる可能性があります。過去には薬剤によるエピゲノム改変が試みられましたが、効果が限定的で副作用の懸念もありました。そのため、特定遺伝子を精密に制御できる CRISPR ベースのエピゲノム編集が注目されています。

2. 本研究のポイント

今回の研究では、東京医科大学、慶應義塾大学医学部による研究チームが中心となり、PWS 患者さん由来の iPS 細胞を用い、CRISPR/dCas9-Suntag-TET1 システムという最新のエピゲノム編集技術を適用しました。

- DNA の化学修飾（メチル化）を取り除くことで、母方の染色体上の遺伝子を再活性化。
- 母方遺伝子の再活性化に際して、広範な「サイレンス化」の解除がなされていることを網羅的なエピゲノム解析で可視化。
- 視床下部オルガノイドで、広範な「サイレンス化」および遺伝子機能の持続を確認。
※視床下部オルガノイドは、脳の深部にある「視床下部」の特徴を持つ立体構造です。本研究では、エピゲノム編集によって回復させた遺伝子の働きがオルガノイドに分化させた後も持続することが示され、臨床応用に近い環境での有効性が確認されました。
- シングルセル解析により、PWS 特有の異常な遺伝子発現パターンの回復を確認。
- 標的外でのメチル化改変は確認されず、安全性の観点からも有望。

これらにより、世界で初めて「ヒト視床下部モデルにおいて、エピゲノム編集で PWS 関連遺伝子を回復できる」ことが示されました。

3. 今後の展開

今回の成果は、あくまで細胞やオルガノイドを用いた基礎研究段階のものです。しかし、エピゲノム編集技術は薬剤による脱メチル化治療と比べて、特定の遺伝子配列に選択的に働き、長期的な効果が期待できるため、今後は以下の展開が見込まれます。

- **動物モデルや臨床応用への展開**：PWS 特有の症状改善効果の検証。
- **他のインプリンティング疾患への応用**：アンジェルマン症候群や Russel-Silver 症候群などへの治療法開発。
- **安全な遺伝子治療法の確立**：精密かつ長期的効果を有する技術として、患者さんや家族に新たな希望をもたらす。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）や日本学術振興会（JSPS）の支援のもと実施されました。今後、基礎研究と臨床応用の橋渡しを進め、希少疾患の患者さんに還元できる治療法の開発をめざします。

4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム「患者 iPS 細胞由来視床下部-下垂体オルガノイドを用いた Prader-Willi 症候群

の病態解明およびエピゲノム編集を用いた治療戦略の構築」，再生医療実現拠点ネットワークプログラム「神経疾患特異的 iPS 細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究」，難治性疾患実用化研究事業「構造異常・スプライシング異常・メチル化異常の革新的検出系による未診断疾患患者の診断率向上と N-of-1 創薬への導出」、JSPS 科研費 JP22J11876 の研究助成を受けて実施されました。

<参考文献>

Yamada M, Okuno H, Okamoto N, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing. *Eur J Med Genet.* 2023 Feb;66(2):104690. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104690. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36587803.

Okuno H, Nakabayashi K, Abe K, Ando T, Sanosaka T, Kohyama J, Akamatsu W, Ohyama M, Takahashi T, Kosaki K, Okano H. Changeability of the fully methylated status of the 15q11.2 region in induced pluripotent stem cells derived from a patient with Prader-Willi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017 Jul;57(4):96-103. doi: 10.1111/cga.12206. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28004416.

<原論文情報>

英文タイトル : Rescue of imprinted genes by epigenome editing in human cellular models of Prader-Willi syndrome

タイトル和訳 : プラダー・ウィリー症候群のヒト細胞モデルにおけるエピゲノム編集によるインプリンティング遺伝子の機能回復

著者名 : Akisa Nemoto^{1,2,3}, Kent Imaizumi^{1,2,6,7}, Fuyuki Miya⁴, Yuka Hiroi³, Mamiko Yamada⁴, Hirosato Ideno¹, Shinji Saitoh⁵, Kenjiro Kosaki⁴, Hironobu Okuno^{1,2,3,4#}, Hideyuki Okano^{1,2#}

¹ Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan.

² Keio University Regenerative Medicine Research Center, Kawasaki 210-0821, Japan

³ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo 160-8402, Japan.

⁴ Center for Medical Genetics, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan.

⁵ Department of Pediatrics and Neonatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan.

⁶ Present address: Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

⁷ Present address: Stanford Brain Organogenesis, Wu Tsai Neurosciences Institute, Stanford University, Stanford, CA, USA

掲載雑誌 : *Nature Communications*

DOI : 10.1038/s41467-025-64932-8

<用語説明>

注1 プラダー・ウィリー症候群 (Prader-Willi syndrome; PWS) : PWS は、15 番染色体の父方由来遺伝子が働かず発症する先天性疾患で、視床下部の異常により食欲やホルモン分泌に影響します。特定の遺伝子が親由来により働きが決まる「刷り込み (インプリンティング)」の異常が原因です。

注2 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞; iPSC) : 体を構成する細胞 (体細胞) に、特定の遺伝子を導入することによって作出される人工的な細胞。ほぼ全ての細胞種への分化能 (多能性) と、無限増殖能 (幹細胞性) を保持しています。

注3 CRISPR/Cas9 システム : CRISPR/Cas9 システムとは、生物がもつ遺伝子を狙った場所で操作できる最新の技術です。「はさみ」と「ナビゲーション役」を組み合わせ、DNA の特定の位置を正確に切ったり修飾することができます。医療や農業など幅広い分野で、病気の治療や新しい研究に応用が進んでいます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学再生医療リサーチセンター教授・センター長 岡野 栄之

TEL : 044-276-2387, 03-6629-3378

E-mail : hidokano@keio.jp

東京医科大学 小児科・思春期科学分野 講師/慶應義塾大学 臨床遺伝学センター 訪問講師
慶應義塾大学 再生医療リサーチセンター共同研究員 奥野 博庸 (おくの ひろのぶ)

TEL : 03-3342-6111 (内線 5803) FAX : 03-3344-0643

E-mail: okuno.hironobu.6v@tokyo-med.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (向坂)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL : 03-3351-6141 (大学代表)

Email : d-koho@tokyo-med.ac.jp <https://www.tokyo-med.ac.jp/>