

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2023C-13						
研究開発課題名	マウス受精卵 Multiplex genome editing による希少疾患バリエント同時導入						
分類*	<input checked="" type="checkbox"/> ①	<input type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input type="checkbox"/> ④	<input type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥	<input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S		
主任研究者	所属	分子内分泌研究部					
	役職	特任研究員					
	氏名	福井由宇子					
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日						

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者の QOL 向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

・本研究課題は、新規疾患原因ヘテロ接合型変異候補の病的意義の迅速 *in vivo* 検証のため、マウス受精卵に対する multiplex genome editing を行う挑戦的萌芽的研究である。今年度の導入目標変異は *CHD7* 有害 variant のない患児 6116 (男児) で検出した有害性が想定される 4 つの substitution variants であった。詳しくは、*BCL9L* missense (CADD_phred score 28.6)、*KIF11* 遺伝子 missense (CADD_phred score 25.2) の有害ヘテロ接合型バリエント、および *RNF215* missense (CADD_phred score 31)、*SALL3* missense (CADD_phred score 25.0) の有害ホモ接合型バリエントである。バリエント導入マウスの F1 世代マウス作成を行い、同時に、複数遺伝子の *BCL9L*, *RNF215*, *SALL3* 同時 missense 変異導入も試みた。

・導入目標のバリエントの導入マウスは全て得ることができた。*KIF11*:p.I333V (heterozygous) 導入変異は胎生致死のため、難航したが、2024年3月 F1 マウス(雌) 1匹を得た。一方、*BCL9L* missense, *RNF215* missense, *SALL3* missense の同時変異同時導入 F0 マウスでは、48匹中4匹で、3遺伝子同時変異導入が、48匹中8匹で、2遺伝子同時変異導入が認められたが、目指す複数の missense 変異は同一個体では得られなかった。その結果、患者の示す鼻閉、外耳奇形、胃食道逆流、感音性難聴、小精巣、LH、FSH 値の低下などの表現型解析を行なうことが可能となった。

- 患児主治医へ臨床情報のヒアリングを行なった。
- 主任研究者は研究全体を統括した。