

PRESS RELEASE (2025/12/11)

## 新しい RNA 編集技術「RECODE」を開発

～狙った RNA の C を U へ正確に変換。動物細胞とマウスで作動を実証～

### ポイント

- ① RNA 上で変異を修復することができれば安全に様々な疾患の治療が可能性になる。しかしながら、特に既存の C から U への書き換え技術は変換効率が低い。
- ② 生体内で狙った 1 塩基の RNA 配列を変換する技術を開発した。従来のものより高効率で間違いが少ない。
- ③ 今後、実際の疾患の治療のための開発を進めていくことで新しい遺伝子治療プラットフォーム技術となることが期待される。

### 概要

生き物の体は、設計図である DNA と、その設計図を読み出したコピーである RNA を使って働いています。どちらも A・C・G・U (T) という「文字」の並びで情報を持っており、たった 1 文字の違いが病気の原因になることもあります。こうした“誤字”を狙って直すことができれば、病気の理解や治療に大きく役立ちます。しかし、細胞の中で目的の 1 文字だけを正確に置き換えるのは簡単ではありません。

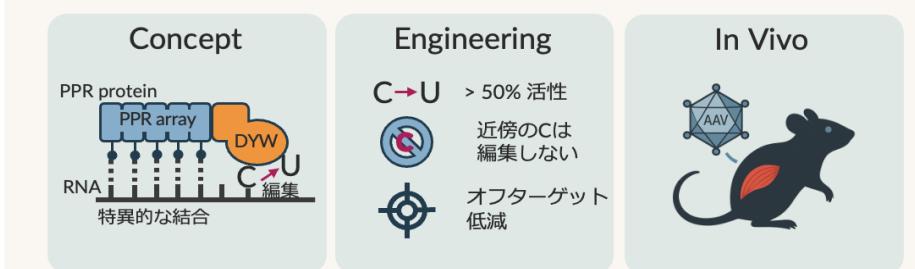
今回、九州大学大学院農学研究院の中村崇裕 教授とエディットフォース株式会社の研究員らの研究グループは植物で見つかった仕組みをヒントに、RNA 上の C という文字を U に置き換える新しい方法「RECODE」を開発しました。RECODE は、標的となる RNA の並びを読み取ってピタリと結合する“読み取り部品（PPR タンパク質、※1）”と、結合した場所の C を U に変える“編集部品（DYW ドメイン）”をひとつのたんぱく質として設計したものです。特徴は、ガイド RNA のような別の補助分子を使わず、この設計たんぱく質だけで指定した 1 か所を C→U に変えられる点にあります。

ヒト培養細胞で試したところ、狙った場所の 1 文字だけを選んで書き換えられることが確かめられました。さらに、アデノ随伴ウイルス (AAV) という運び屋に RECODE を載せてマウスに投与した実験でも、筋肉などの組織で RNA 編集(※2)が実際に起こることを確認しました。つまり、設計した分子が細胞だけでなく、生きた個体の中でも働くことを示せた、という点が大きな前進です。

RECODE は、近くに並ぶ別の C を巻き込みず、狙った C だけを選んで U に変える設計を指向しています。また、DNA（設計図そのもの）は触らず、RNA（そのコピー）だけを一時的に書き換えるため、必要に応じて元に戻る“可逆性”という利点があります。今後は、思わぬ場所での書き換え（オフターゲット）をできる限り避ける技術の確立や、体内での長期的な挙動など、医療応用に向けた評価をさらに進めています。

本成果は、2025 年 12 月 8 日（月）に学術誌『Nucleic Acids Research』に掲載されました。

### RECODE : RNA Editing for C-to-U with an Optimized DYW Enzyme



## 【研究の背景と経緯】

単一塩基レベルで生体分子情報を制御する技術は、疾患の原因解明から治療応用、産業利用に至るまで広範なインパクトを持ちます。なかでも RNA は、DNA に比べて一過性で可逆的に扱えることから、安全性や柔軟性の面で介入対象として注目されています。しかし、細胞内で狙った座位だけを高精度に置換し、かつ望まない編集を最小化することは容易ではありません。既存の RNA 塩基編集技術は有用である一方、標的配列の設計制約、近傍塩基の巻き込み、体内投与時の作動実証などに課題が残っていました。

私たちは、植物で自然に観察される C→U 型 RNA 編集と、それを担う PPR (Pentatricopeptide repeat) タンパク質 - DYW ドメイン(※3)に着目しました。PPR は配列認識をモジュール的に設計できる可能性があり、適切に最適化すれば、狙った RNA に選択的に結合させることが理論上可能です。本研究では、この生物学的原理を工学的に再構成し、ガイド分子を用いずに特定の C のみを U に置換できる“設計可能な”RNA 編集技術を実現することを目標としました。

## 【研究の内容と成果】

本研究ではまず、PPR モジュールの配列認識に基づき、標的 RNA 配列に合わせて人工 PPR を設計する手法を確立しました。続いて、編集反応を担う DYW ドメインについて活性と特異性の向上を目的に改良を重ね、PPR による配列認識と DYW ドメインによる化学変換を一体化したエディター「RECODE (RNA Editor for C-to-U with an Optimized DYW Enzyme)」を構築しました。RECODE はガイド RNA を必要とせず、設計したタンパク質のみで標的 RNA に結合し、指定した座位の C を U へと高効率に置換します。

培養細胞における検証では、複数の標的配列に対して安定して編集活性が得られ、設計原理の汎用性が示されました。また、編集座位の近傍に存在する他の C が不必要に置換されにくいことを確認し、狙った座位の選択性を担保できることを示しました(図1)。さらに、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いた体内投与実験により、マウス個体の筋組織などで高い効率で RNA 編集が生じることを実証しました(図2)。これらの結果は、RECODE が細胞内ののみならず生体内の環境でも作動しうること、そして設計—検証—応用へとつながる技術基盤として機能することを示しています。デリバリーや発現制御を含む設計の工夫により、ベクター搭載や組織指向性といった実装上の要請にも対応可能である点が、本技術の実用性を支える重要な特徴です。

以上のことから、本技術は従来の塩基改変技術に比べ、次の点で優れています。

- RNA 編集効率が高い
- 様々な RNA 配列に適用できる
- 標的近傍の塩基を誤って編集しない
- 目的外の RNA 編集 (オフターゲット) を低減できる
- AAV に搭載でき、マウスなどの動物個体にも適用可能

## 【今後の展開】

今後は、単一塩基変異に起因する疾患の治療や新しい育種技術への応用に結び付くことが期待されます。医療応用の場合は特にオフターゲットの網羅的評価や安全性プロファイルの拡充が重要であり、今後の大きな課題となります。このような新しい遺伝子治療技術基盤をできる限り早く確立しひとつでも多くの疾患が治療できるような技術にするため研究開発を進めていきます。

## 【参考図】

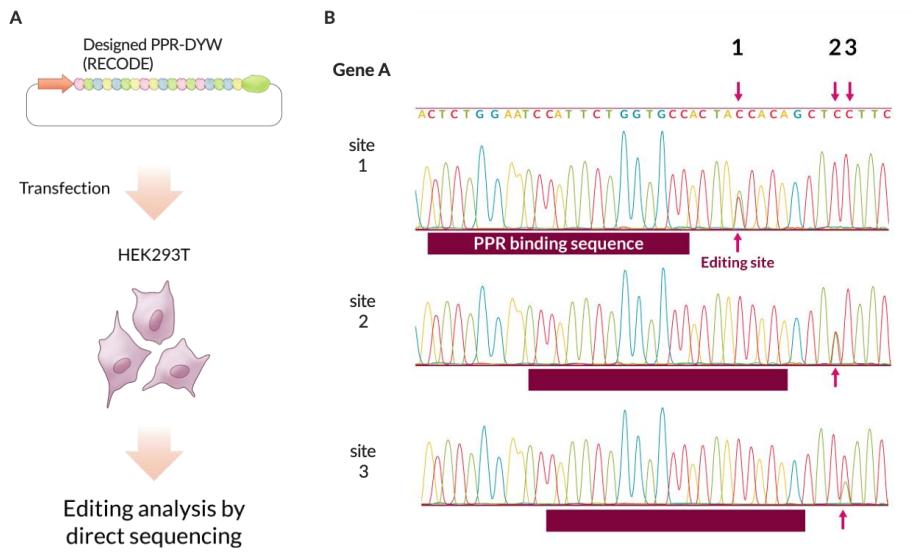


図1 ヒト細胞でのRNA編集実証

A. デザインした RECODE タンパク質の遺伝子をプラスミド DNA に搭載し HEK293T 細胞(ヒト細胞)へ導入、その後標的的 RNA 配列を解析することで狙った一塩基を書き換えることができるか検証した。 B. Site1, 2, 3 をそれぞれ標的編集位置とするように RECODE タンパク質をデザインした。それぞれのサイトでのみ RNA 編集(波形の重なり)が認められ狙った部位の塩基配列を置換できることが実証された。

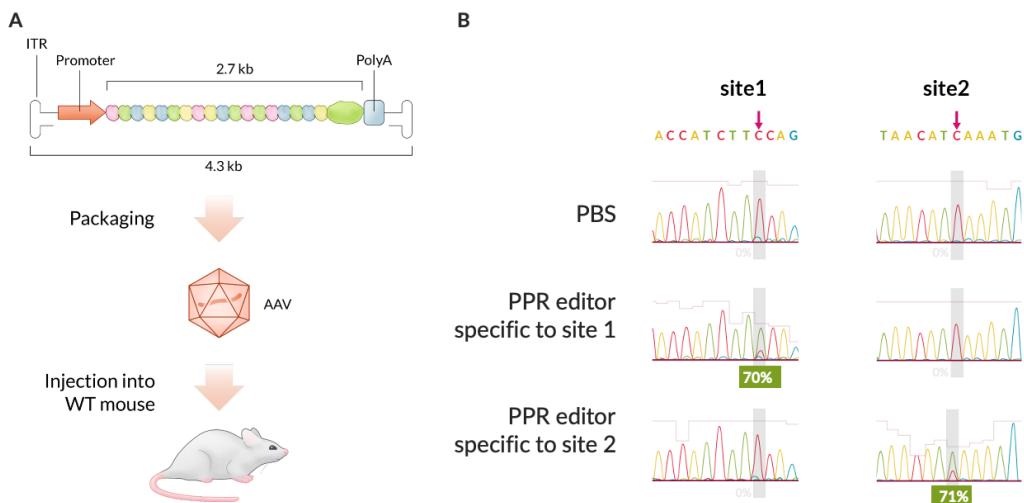


図2 マウスでのRNA編集実証

A. デザインした RECODE タンパク質の遺伝子を AAV (※4)に搭載しマウスへ全身投与した。2ヶ月後、大腿筋などの組織での標的的 RNA 配列を解析することで生体内でも機能するか検証した。B. それぞれの PPR-DYW タンパク質が標的とする位置で高い RNA 編集効率が認められた(site1, site2)。

## 【用語解説】

(※1) PPR タンパク質

PPR(Pentatricopeptide repeat)タンパク質は、植物で見つかった RNA 結合タンパク質。

(※2) RNA 編集

RNA 上の特定塩基を、酵素により別の塩基へ置換する現象。

(※3) DYW ドメイン

植物の RNA 編集を司る PPR タンパク質に保存されている RNA 編集酵素部位の名称。D(アスパラギン酸)Y(チロシン)W(トリプトファン)のアミノ酸配列を持つ。

(※4) AAV

効率よく目的の組織・臓器に遺伝子を届けるためのアデノ随伴ウイルスベクター。

## 【論文情報】

掲載誌：Nucleic Acid Research

タイトル：RECODE: A programmable guide-free C-to-U RNA editing tool

著者名：Mizuho Ichinose, Masaru Ohta, Yasuka Shimajiri, Yumi Akaiwa, Izumi Nakamura, Miki Shimamoto, Ryo Makinoda, Soichi Ozaki, Takayuki Tamai, Nana Maekawa, Minori Tonomoto, Takahiro Nakamura, Yusuke Yagi, Bernard Gutmann

D O I : 10.1093/nar/gkaf1309

## 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 教授 中村崇裕 (ナカムラ タカヒロ)

TEL : 092-802-4721 FAX : 092-802-4721

Mail : tnaka@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

エディットフォース株式会社 管理部

<https://www.editforce.co.jp/contact/>