

ヒト受精胚におけるゲノム操作研究の現状 2026年

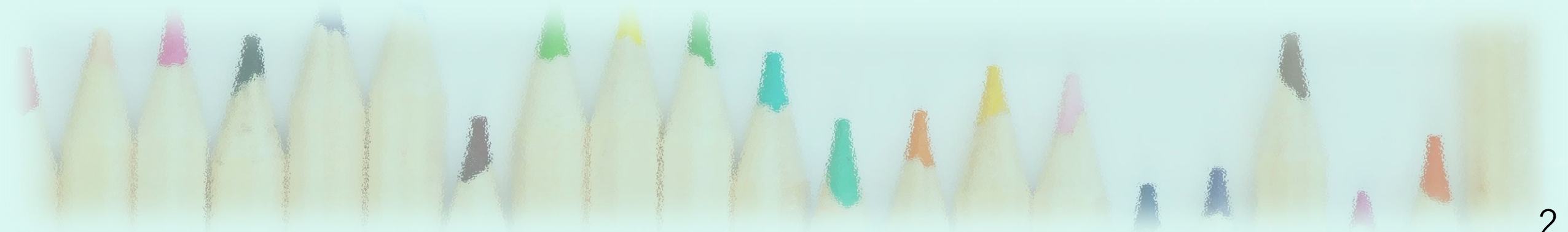
本日の内容

1. ゲノム編集技術

-ヒト受精胚におけるゲノム操作研究の概要

2. ヒト受精卵と発生

3. 最近のヒト受精卵に対するゲノム編集研究



ゲノム編集技術



CRISPR/Cas9

- ・ DNA二本鎖切断
- ・ 欠失・挿入 (indel)
- ・ HDRによる遺伝子挿入

Base editing

- ・ DNA二本鎖切断を伴わない
- ・ 1 塩基置換

Prime editing

- ・ DNA二本鎖切断を伴わない
- ・ 塩基置換・小規模な挿入・欠失

ゲノム編集技術

CRISPR-Cas9 + HDR template

Base editing

Prime editing

ヒト受精胚研究の 世界の現状は？

ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究の動向

所属	研究目的	遺伝子	胚の種類,数	研究概要	報告
中国① 中山大学	・ヒト受精胚へのゲノム編集 効率の確認 ・遺伝性難病予防目的	【HBB】 βサラセミア症原因遺伝子	3PN胚 86個	3前核胚に対しCRISPR/Cas9を用いてβサラセミア原因遺伝子（HBB）を欠損（ランダム変異導入）	2015.4 <i>Protein cell</i>
中国② 広州医科大学	・ヒト受精胚へのゲノム編集 効率の確認 ・疾患予防(HIV感染予防)	【CCR5】 HIVの感染受容体遺伝子	3PN胚 213個	3前核胚に対し、CRISPR/Cas9を用いてHIVの感染受容体遺伝子（CCR5）を欠損（ランダム変異導入）	2016.4 <i>J Assist Reprod Genet</i>
中国③ 広州医科大学	・ヒト受精胚へのゲノム編集 効率の確認 ・遺伝性難病予防	【HBB】 【G6PD】 グルコース6リン酸欠損症（溶血性貧血）原因遺伝子	新規作成胚 HBB:10個 G6PD:10個	βサラセミア症又はグルコース6リン酸欠損症患者の配偶子を用いて、受精胚を新たに作成し、CRISPR/Cas9のゲノム編集の修復効率を検証	2017.6 <i>Mol Genet Genomics</i>
中国④ 広州医科大学	・ヒト受精胚への1塩基編集 技術（BE3）の検証	【RNFB2】 E3 ユビチリナーゼ RING2	3PN胚 25個	3前核胚に1塩基編集技術（BE3）を用いて編集効率を検証	2017.10 <i>Protein cell</i>
中国⑤ 上海交通大学	・ヒト受精胚への1塩基編集 技術（BE3等）の確認	【HBB】，【FANCF】， 【DNMT3B】	3PN胚 49個	3前核胚に1塩基編集技術（BE3等）を用いて編集効率を検証	2017.10 <i>Protein Cell</i>
中国⑥ 中山大学	・ヒト受精胚への1塩基編集 技術（BE3）の検証 ・遺伝性難病予防	【HBB】	人クローン胚 35個	βサラセミア患者の人クローン胚を作成し、1塩基置き換えるゲノム編集（塩基編集）技術（BE3）を用いて原因遺伝子（HBB）の変異の修復を検証	2017.11 <i>Protein cell</i>
中国⑦ 上海科技大学	・ヒト受精胚への1塩基編集 技術（BE3等）の検証 ・遺伝性難病予防	【FBN1】 マルファン症候群原因遺伝子	新規作成胚 46個	マルファン症候群患者由来精子とICを受けて入手した未成熟卵をin vitroで成熟させたものを顕微授精させ、1塩基編集技術（BE3等）により原因遺伝子（FBN1）の修復を検証	2018.11 <i>Mor Ther</i>
中国⑧ 中国科学院神经科学研究所	・ヒト受精胚へのTild- CRISPR法の確認	【OCT4】，【GATA6】	3PN胚	ヒト胚への効率、精密な遺伝子編集法Tild-CRISPR（targeted integration with linearized dsDNA-CRISPR）を開発し改変効率を検証	2018.5 <i>Dev Cell</i>
中国⑨ 合肥医科大学	・ヒト受精胚へのゲノム編集 効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYBPC3】 肥大型心筋症原因遺伝子	3PN胚	3PN胚を用いて、CRISPR/Cas9による二本鎖DNA切断のメカニズムを検証。	2018.6 <i>Mol Reprod Dev</i>
中国⑩ 中国科学院神经科学研究所	・ヒト受精卵、新規作成胚、 2細胞期および4細胞期胚割 球への1塩基編集技術（BE3 等）の確認	【HBB】，【OCT4】， 【EMX1】，【MUT】	3PN胚、新 規作成胚、 2および4 細胞期胚	受精卵、新規作成胚、受精胚の割球に1塩基編集技術（BE3）を用いて編集 効率を検証	2019.5 <i>Genome Biol</i>
中国⑪ 広州医科大学	・ヒト受精胚への1塩基編集 技術（BE3）の検証	【TTR】，【ALDOB】， 【COL9A2】，【PRE65】， 【KCNJ11】	3PN胚 93個	3前核胚に1塩基編集技術（BE3等）を用いて編集効率を検証	2019.9 <i>Mol Ther Nucleic Acids</i>



ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究の動向



所属	研究目的	遺伝子	胚の種類,数	研究概要	報告
米オレゴン健康科学大⑫	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYBPC3】	新規作成胚 145個	肥大型心筋症患者の精子と正常な卵子から新たに受精胚を作成。受精胚を作成する際、同時にゲノム編集することによる修復効率化の検証	2017.8 <i>Nature</i>
イギリス フランス・ クリック 研究所⑬	不妊、初期発生の理解に資する発生学研究	【OCT4】	前核期胚 37個	受精胚や胚性幹細胞で特異的に発現している遺伝子（OCT4）を欠損させて、受精胚の発生における役割を解析	2017.10 <i>Nature</i>
米コロンビア大⑭	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【EYS】 網膜色素変性症原因遺伝子	新規作成胚	CRISPR/Cas9のゲノム編集の修復効率を検証 オフターゲット効果によりindelさらには、染色体レベルの欠損が認められた	2020.12 <i>Cell</i>
イギリス フランス・ クリック 研究所⑮	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認	【OCT4】	前核期胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2021.6 <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>
米オレゴン健康科学大⑯	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYH7】 【MYBPC3】	新規作成胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2023.3 <i>Nat Commun</i>
ベルギー ゲント大学⑰	・初期胎盤発生の分子機序解明	【TEAD4】	前核期胚	ゲノム編集に成功し、TEAD4の機能はマウスと異なることが示唆された	2022.7 <i>Hum Reprod</i>
ベルギー ゲント大学⑱	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認	【PLCZ1】	新規作成胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2023.8 <i>Mol Ther</i>
イギリス ケンブリッジ大⑲	・ヒト初期胚発生における転写因子NANOGの機能評価	【NANOG】	新規作成胚	一塩基置換技術でヒト胚におけるNANOGの役割を明らかにした。一方で、モザイク編集が多い。あくまでも基礎研究で、臨床応用や遺伝性ゲノム編集の安全性を示す研究ではない。	2026 <i>Nature</i>
米コロンビア大⑳	・ヒト受精胚での塩基置換技術の適応性とゲノム動態解析	【PCSK9】 【HBG1/HBG2】	新規作成胚	ヒト新規胚作成過程で一塩基置換を効率がよく実施できる条件を見出した。	2026 <i>bioRxiv</i>

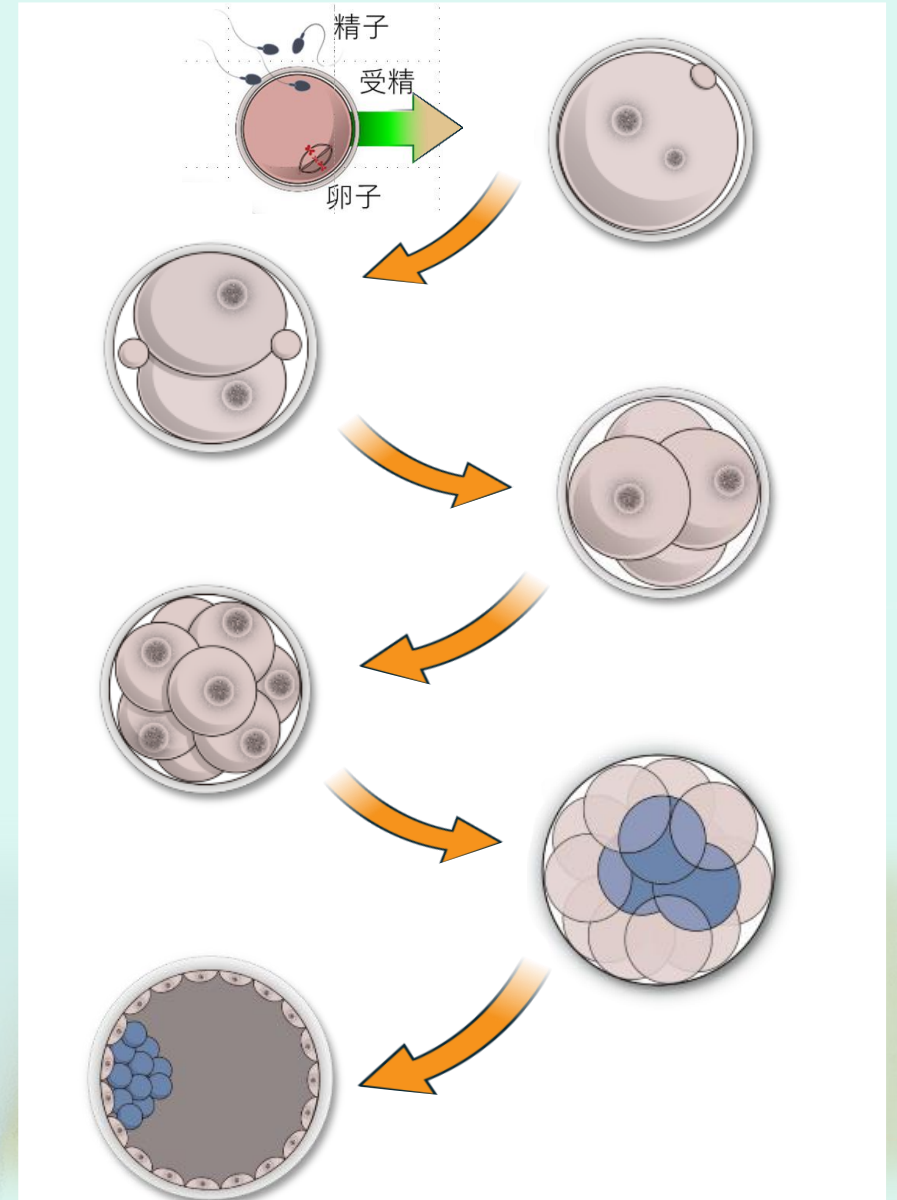
本日の内容

1. ゲノム編集技術

-ヒト受精胚におけるゲノム操作
研究の概要

2. ヒト受精卵と発生

3. 最近のヒト受精卵に対する ゲノム編集研究



ヒト初期胚発生におけるクローン動態と細胞系譜の形成

LETTER

doi:10.1038/nature21703

Somatic mutations reveal asymmetric cellular dynamics in the early human embryo

Young Seok Ju^{1,2}, Inigo Martincorena¹, Moritz Gerstung^{1,3}, Mia Petljak¹, Ludmil B. Alexandrov^{1,4}, Raheleh Rahbari⁵, David C. Wedge^{1,6}, Helen R. Davies¹, Manasa Ramakrishna¹, Anthony Fullam¹, Sancha Martin¹, Christopher Alder¹, Nikita Patel¹, Steve Gamble¹, Sarah O'Meara¹, Dilip D. Giri¹, Torril Sauer⁸, Sarah E. Pinder⁹, Colin A. Purdie¹⁰, Åke Borg^{11,12,13}, Henk Stunnenberg¹⁴, Marc van de Vijver¹⁵, Benita K. T. Tan¹⁶, Carlos Caldas¹⁷, Andrew Tutt^{18,19}, Naoto T. Ueno²⁰, Laura J. van 't Veer²¹, John W. M. Martens²², Christos Sotiropoulos²³, Stian Knappskog^{24,25}, Paul N. Span²⁶, Sunil R. Lakhani^{27,28,29}, Jörunn Erla Eyfjörð³⁰, Anne-Lise Børresen-Dale^{31,32}, Andrea Richardson³³, Alastair M. Thompson³⁴, Alain Viari³⁵, Matthew E. Hurles⁵, Serena Nik-Zainal¹, Peter J. Campbell¹ & Michael R. Stratton¹

Ju YS, et al., ***Nature*** 2017

RESEARCH

NEURODEVELOPMENT

Different mutational rates and mechanisms in human cells at pregastrulation and neurogenesis

Taejeong Bae,¹ Livia Tomasini,² Jessica Mariani,² Bo Zhou,³ Tanmoy Roychowdhury,¹ Daniel Franjic,⁴ Mihovil Pletikos,⁴ Reenal Pattni,³ Bo-Juen Chen,⁵ Elisa Venturini,⁵ Bridget Riley-Gillis,⁵ Nenad Sestan,^{4,6} Alexander E. Urban,³ Alexej Abyzov,^{1*} Flora M. Vaccarino^{2,4,6*}

Bae T, et al., ***Science*** 2018

Article

Clonal dynamics in early human embryogenesis inferred from somatic mutation

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03786-8>

Received: 22 November 2020

Accepted: 29 June 2021

Published online: 25 August 2021

Seongyeol Park^{1,2,10}, Nanda Maya Mali^{3,10}, Ryul Kim^{1,10}, Jeong-Woo Choi^{3,4}, Junehawk Lee⁵, Joonoh Lim¹, Jung Min Park^{3,4}, Jung Woo Park⁵, Donghyun Kim^{3,4}, Taewoo Kim¹, Kijong Yi¹, June Hyug Choi⁵, Seong Gyu Kwon⁵, Joo Hee Hong⁵, Jeonghwan Youk¹, Yohan An¹, Su Yeon Kim¹, Soo A Oh¹, Youngoh Kwon⁵, Dongwan Hong⁶, Moonkyu Kim⁷, Dong Sun Kim³, Ji Young Park⁸, Ji Won Oh^{3,4,8,11} & Young Seok Ju^{1,2,11}✉

Park S, et al., ***Nature*** 2021

ヒト成人・胎盤の体細胞変異系譜解析から

「2細胞期由来の二つの細胞系譜は、将来の身体へ不均等に寄与する可能性が示された」

ヒト初期胚発生におけるクローン動態と細胞系譜の形成

受精卵 → 初期胚 → 成人の複数組織

2細胞期由来の二つの細胞系譜は、
将来のからだへ均等に寄与するとは限らない

ヒト体細胞モザイクの起点：2細胞期割球寄与の不均衡

Article

The first two blastomeres contribute unequally to the human embryo

Cell

Sergi Junyent,^{1,7} Maciej Meglicki,^{2,7} Roman Vetter,^{4,5} Rachel Mandelbaum,³ Catherine King,² Ekta M. Patel,¹ Lisa Iwamoto-Stohl,² Clare Reynell,¹ Dong-Yuan Chen,¹ Patrizia Rubino,³ Nabil Arrach,⁶ Richard J. Paulson,³ Dagmar Iber,^{4,5} and Magdalena Zernicka-Goetz^{1,2,8,*}

¹Division of Biology and Biological Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

²Department of Physiology, Development and Neuroscience, University of Cambridge, Cambridge CB2 3EG, UK

³Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Southern California, Los Angeles, CA 90033, USA

Junyent S, et al., *Cell* 2024

Junyent S, et al., *Cell* 2024

ヒト体細胞モザイクの起点：2細胞期割球寄与の不均衡

ヒト初期胚の研究から

「ヒト2細胞期の2つの割球は、将来の身体を形成する
エピブラストへ不均等に寄与する」

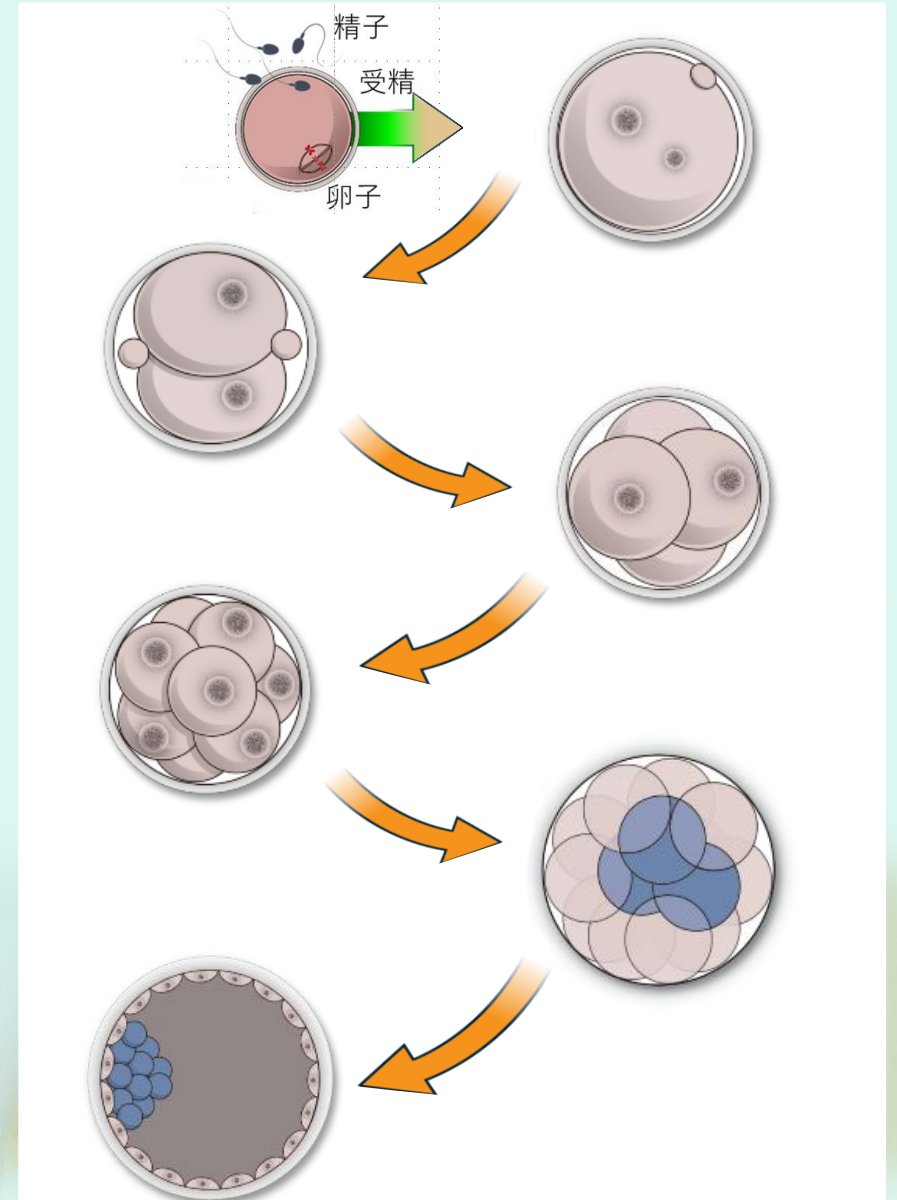
本日の内容

1. ゲノム編集技術

-ヒト受精胚におけるゲノム操作
研究の概要

2. ヒト受精卵と発生

3. 最近のヒト受精卵に対する ゲノム編集研究



ヒト受精卵ゲノム編集による変異誘発

所属	研究目的	遺伝子	胚の種類,数	研究概要	報告
米オレゴン健康科学大⑫	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYBPC3】	新規作成胚 145個	肥大型心筋症患者の精子と正常な卵子から新たに受精胚を作成。受精胚を作成する際、同時にゲノム編集することによる修復効率化の検証	2017.8 <i>Nature</i>
イギリス フランス・ クリック 研究所⑬	不妊、初期発生の理解に資する発生学研究	【OCT4】	前核期胚 37個	受精胚や胚性幹細胞で特異的に発現している遺伝子（OCT4）を欠損させて、受精胚の発生における役割を解析	2017.10 <i>Nature</i>
米コロンビア大⑭	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【EYS】 網膜色素変性症原因遺伝子	新規作成胚	CRISPR/Cas9のゲノム編集の修復効率を検証 オフターゲット効果によりindelさらには、染色体レベルの欠損が認められた	2020.12 <i>Cell</i>
イギリス フランス・ クリック 研究所⑮	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認	【OCT4】	前核期胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2021.6 <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>
米オレゴン健康科学大⑯	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYH7】 【MYBPC3】	新規作成胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2023.3 <i>Nat Commun</i>
ベルギー ゲント大学⑰	・初期胎盤発生の分子機序解明	【TEAD4】	前核期胚	ゲノム編集に成功し、TEAD4の機能はマウスと異なることが示唆された	2022.7 <i>Hum Reprod</i>
ベルギー ゲント大学⑱	・ヒト受精胚へのゲノム編集効率の確認	【PLCZ1】	新規作成胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2023.8 <i>Mol Ther</i>
イギリス ケンブリッジ大⑲	・ヒト初期胚発生における転写因子NANOGの機能評価	【NANOG】	新規作成胚	一塩基置換技術でヒト胚におけるNANOGの役割を明らかにした。一方で、モザイク編集が多い。あくまでも基礎研究で、臨床応用や遺伝性ゲノム編集の安全性を示す研究ではない。	2026 <i>Nature</i>
米コロンビア大⑳	・ヒト受精胚での塩基置換技術の適応性とゲノム動態解析	【PCSK9】 【HBG1/HBG2】	新規作成胚	ヒト新規胚作成過程で一塩基置換を効率がよく実施できる条件を見出した。	2026 <i>bioRxiv</i>

「修復」でなく「消失」：ヒト胚ゲノム編集で高頻度の染色体脱落

Article

Allele-Specific Chromosome Removal after Cas9 Cleavage in Human Embryos

Cell

Michael V. Zuccaro,^{1,2,8} Jia Xu,^{3,8} Carl Mitchell,² Diego Marin,³ Raymond Zimmerman,³ Bhavini Rana,^{3,4} Everett Weinstein,¹ Rebeca T. King,¹ Katherine L. Palmerola,⁵ Morgan E. Smith,¹ Stephen H. Tsang,^{2,6} Robin Goland,¹ Maria Jasin,⁷ Rogerio Lobo,⁵ Nathan Treff,^{3,4} and Dieter Egli^{1,2,5,9,*}

¹Department of Pediatrics and Naomi Berrie Diabetes Center, Columbia University, New York, NY 10032, USA

²Columbia University Stem Cell Initiative, New York, NY 10032, USA

³Genomic Prediction Inc., North Brunswick, NJ 08902, USA

⁴Department of Molecular Biosciences, Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ 08854, USA

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY 10032, USA

⁶Departments of Ophthalmology, Pathology & Cell Biology, Columbia University, New York, NY, 10032, USA

⁷Developmental Biology Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, 10065, USA

Zuccaro MV, et al., *Cell* 2020

Cas9切断後の「遅延したインデル形成」が ヒト胚の異数性とモザイク性を促進

Delayed indel formation after Cas9 cleavage promotes mosaicism and aneuploidy in human embryos

bioRxiv

Robles A, Sung J, Jerabek S, Talukdar J, Marin D, Xu J, Treff N, Egli D. (May 10, 2025)

PN 12h=late S-phase, 編集効率 24%

PN 16h=G2 phase, 編集効率 63%

編集（修復）は予想以上に遅く、DNA複製（S期）が終わった後に起きている

MYBPC3, CCR5, HBBなど、異なる遺伝子をターゲットにした場合の結果

どの遺伝子でも, InDel, Segmental aneuploidyが起きている

Cas9切断後の「遅延したインデル形成」が ヒト胚の異数性とモザイク性を促進

Delayed indel formation after Cas9 cleavage promotes mosaicism and aneuploidy in human embryos

bioRxiv

Robles A, Sung J, Jerabek S, Talukdar J, Marin D, Xu J, Treff N, Egli D. (May 10, 2025)

PN 12h=late S-phase, 編集効率 24%

PN 16h=G2 phase, 編集効率 63%

編集（修復）は予想以上に遅く、DNA複製（S期）が終わった後に起きている

MYBPC3, CCR5, HBBなど、異なる遺伝子をターゲットにした場合の結果

どの遺伝子でも, InDel, Segmental aneuploidyが起きている

割球間のモザイクは高い確率で起こり、完全に回避することは難しい。

- ・Cas9によるDNA切断後の修復は、DNA複製後まで遅延する。
- ・修復が最初の細胞分裂をまたぐため、割球ごとに異なる編集結果と染色体異常が生じ得る。

受精卵で塩基編集を達成

“Base editing reveals an essential role for NANOG in human embryogenesis”

Kathy K. Niakan. (June 25, 2026)

NEWS | 25 June 2026

‘Edited’ human embryos reveal secrets of our development – and fuel ethical debate

Ethical discussions are urgently needed as genome-editing science advances, some researchers say.

By [Heidi Ledford](#)

研究目的

- ・ヒト初期胚において、転写因子 NANOG がどのように多能性維持と胚盤葉上層（エピブラスト）形成に関与するかを、機能的に検証した研究。
- ・従来のCRISPR/Cas9ではDNA二本鎖切断に伴う染色体異常や大規模欠失が問題となるため、**アデニン塩基編集**（ABE8e）を用いた。

成果

- ・NANOGは、ヒト胚における多能性エピブラストの形成と維持に必須である。
- ・NANOGを失うと、細胞はエピブラストになれず、原始内胚葉（卵黄のう）や胎盤系の細胞へ分化する。
- ・マウスと異なる制御機構があることが判明。

ヒト胚の塩基編集について

- ・明らかな染色体欠失は非常に低い頻度。
- ・CRISPR-Cas9で問題となる標的染色体の異数性や大規模損傷は、非常に少ない。
- ・特にホモ接合変異胚は少数。モザイク編集が多く、栄養外胚葉生検の遺伝型が胚全体を完全には反映しない可能性がある。

受精卵で塩基編集を達成

“Efficient base editing and development in human embryos without chromosomal alterations”

Dieter Egli. (June 1, 2026)

Efficient base editing and development in human embryos

bioRxiv

without chromosomal alterations

Stepan Jerabek^{1,2}, Jimin Kim¹, Julie Sung¹, Chanju Jung³, Marcos Iuri Roos Kulmann^{4,5},
Melisa Isado¹, Hong-Su Jang^{6,7}, Meng Li⁸, Sakshi Bhatele¹, Michelle Kappy⁹, Shuangyi
Xu¹, Gue-Ho Hwang¹⁰, Jia Xu¹¹, Diego Marin^{11,12}, Jae-Sun Woo⁷, Sangsu Bae^{3,13,14},
Nathan Treff^{11,15} & Dieter Egli^{1,9,16}✉

研究目的

・DNA二本鎖切断を伴わないアデニン塩基編集が、ヒト胚で効率的に使えるかを検証した。標的遺伝子は、PCSK9, HBG1/HBG2。

成果

- ・編集試薬を投与するタイミングで編集効率、モザイク率が大きく異なる。
- ・染色体異常や大規模欠失は抑制

ヒト胚の塩基編集について

- ・標的塩基そのものは高効率・高均一に編集できても、それに付随するバイスタンダー編集・オフターゲット編集がモザイク状に残る限り、個々の胚がどのような遺伝的組成を持つか正確に予測・検証できない。
- ・一部の細胞（将来どの組織になるか不明）に予期せぬ変異が入っている可能性を排除できない。
- ・gRNA設計に強く依存するため、変異ごとに毎回異なるリスクプロファイルの検証が必要になる。

結 語

- ・**ヒト2細胞期の二つの割球は、将来の胎児側組織へ均等に寄与しない**

将来のエピブラスト／胎児側組織への寄与は2細胞期の時点ですでに不均衡が生じている。

- ・**ヒト受精卵では、内在性のDNA複製ストレスが認められる**

ヒト胚は細胞周期チェックポイントが本質的に弱く、DNA複製ストレスや損傷があっても分裂を停止できずに進行してしまう。

マウス胚とは発生動態や修復応答が異なる。

- ・**ヒト受精卵にCas9で切断（DSB）を入れることで、分節異数性（Segmental Aneuploidy）や染色体脱落といった大規模なエラーが高率に誘発**

Cas9による切断後の修復（インデル形成）は、DNA複製（S期）の後まで遅延して発生。

- ・**アデニン塩基編集では、Cas9切断に伴う大規模な染色体損傷は低減した**

一方で、オンターゲット編集効率、bystander edit、オフターゲット編集、indel、染色体異常（large deletion, segmental aneuploidy）などの課題は残る



ご静聴ありがとうございました



国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development