

2020
ノーベル化学賞

ゲノム編集ってなに??



What is genome editing?

2020年のノーベル化学賞は「ゲノム編集手法の開発」により、エマニュエル・シャルパンティエ博士と、ジェニファー・ダウドナ博士の2名に授賞が決まりました。

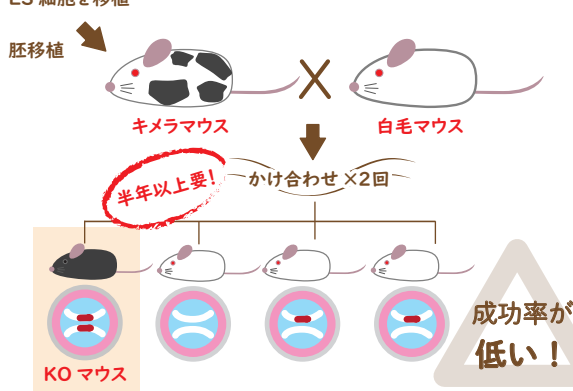
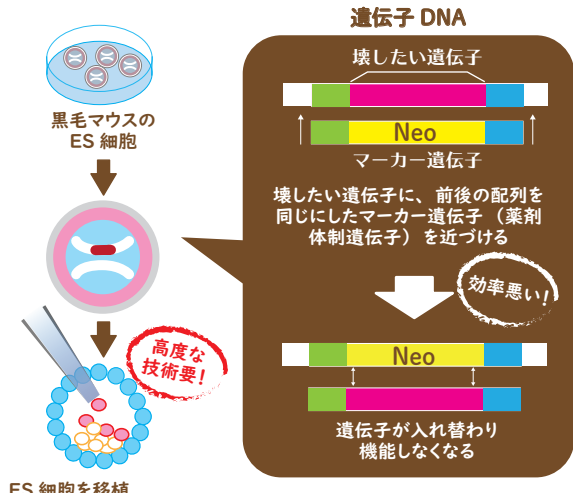
そもそもゲノム編集ってなに？それまで使用されていた遺伝子改変方法との違いから問題点まで解説します。

ゲノム編集とは・・・

ゲノム編集技術とは、狙った遺伝子を改変できるシステムです。遺伝子を改変する「遺伝子組み換え技術」は以前から研究に用いられてきましたが、自由度や正確性が限られていました。ゲノム編集技術は従来の技術よりも段違いの速度と効率で遺伝子操作を可能とします。これまで作製に何年も時間がかかっていた遺伝子破壊マウス (KO マウス) も非常に短い時間で作製できるようになりました。

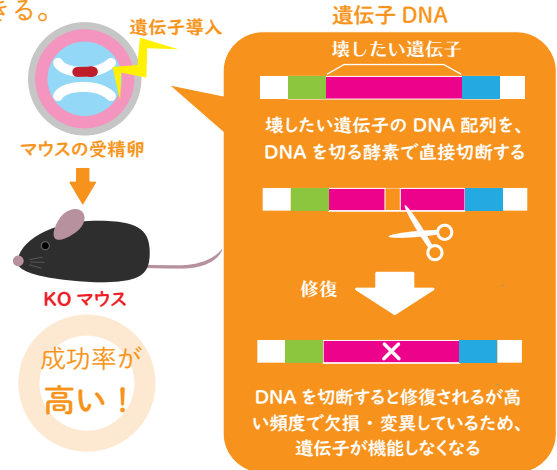
相同組換えによる KO マウス作製 (従来法)

目的の遺伝子を壊すための複雑な DNA 構築をあらかじめ細胞外で行う。この DNA を細胞内に導入し、相同組換えを誘導する。相同組換えの効率は非常に低く、目的の変異体を見出すのは労力と時間が必要。



ゲノム編集技術による KO マウス作製

DNA を切断する酵素を受精卵に導入し、目的の遺伝子に直接アクセスして遺伝子を壊す。標的となる配列は、自由度高く選択することが可能である。また、遺伝子に直接操作を行えるため、効率よく遺伝子を改変できる。



ゲノム編集技術の問題点

Problem 1

狙った遺伝子とは異なる遺伝子が改変されてしまう可能性があり、注意深い確認が必要です。また、正確性も 100% とは言い切れず、失敗の許されない医療への応用には、技術的課題の解決が待たれます。

Problem 2

ゲノム編集技術は、もともと生物が持っている DNA 切断酵素を用いるため、自然界で起こる変異と同様の変異で遺伝子改変を可能とします。これは、遺伝子組み換え生物等を用いる際の規制措置を定めたカルタヘナ議定書 (※1) の規定対象外となってしまいます。ゲノム編集技術は既に様々な植物、動物への応用研究が進んでおり、新たな取扱い上の国際的合意が必要とされています。

※1 カルタヘナ議定書

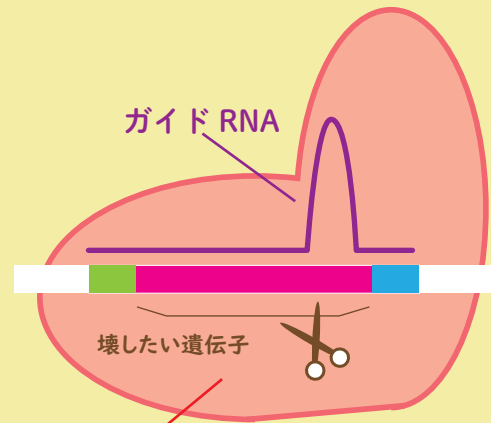
生物多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等を用いる際の規制措置を定めた法律。現在、日本を含む 196 の国等が加盟している。

カルタヘナ法では、規制対象を「現代のバイオテクノロジーの利用により得られる、新しい遺伝物質の組合せを有するあらゆる生きている生物」としている。DNA 切断酵素によるゲノム編集技術は、DNA の切断と修復による変異導入であり、「新しい遺伝子の組合せ」を持たない。

ゲノム編集にもっとも多く用いられている

CRISPR-Cas9 システム

「CRISPR」とは、大腸菌がもつ特徴的な反復配列で、1987年に**本研究所の中田・石野らが世界で初めて発見**しました。更にその後、ウイルスなど外来性のDNAを切断して身を守る細菌の免疫システムであることが明らかになりました。狙ったDNA配列を切断できるこのシステムを、ゲノム編集にも応用可能であると再発見したのが米国のJ. ダウドナ博士とE. シャルパンティエ博士です。この研究報告は2012年にScience誌に掲載されました。1987年の発見当時にはゲノム編集に応用されることは想定されていなかったでしょう。**二十年以上の時を経て、科学技術の発展に大きく貢献することになった研究成果**ともいえます。



Cas9

ガイド RNA が「壊したい遺伝子」の場所を見つけ出し、それに導かれた DNA 切断酵素 Cas9 がその場でゲノム切るシステムです。

ゲノム編集技術により得られた研究成果

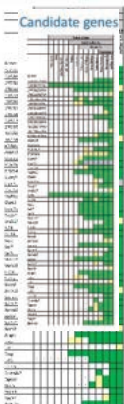
細胞や分子レベルの解析を行う前に、 個体レベルでの遺伝子解析を可能に

通常、生物学研究では着目した遺伝子について、組織での発現パターンや培養細胞などによる分子生物学的・細胞生物学的解析を行い、その後に生体での機能を確認すべく遺伝子改変マウスを作製する、というプロセスで研究が進められます。従来の遺伝子改変マウス作製法では、KO マウス作製には数百万のコストと年単位の長い期間が必要でした。

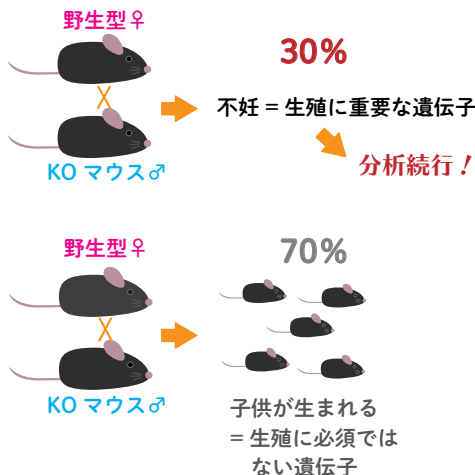
これに対し、本研究所遺伝子機能解析分野では、分子生物学的・細胞生物学的解析に費用と時間をかけてから KO マウスを作製するのではなく、まずゲノム編集技術を用いて作製した動物モデルで、生体での重要性を確認してから解析をすすめる研究報告をしました。

CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集技術では、数十万円のコストと月単位の期間で KO マウス作製が可能です。これは低コスト・短期間で遺伝子改変が可能なゲノム編集技術ならではの戦略です。

候補遺伝子



ゲノム編集で KO マウスを作成



研究では、精巣に特にたくさん発現する遺伝子であっても、生殖能力に必須ではない遺伝子が7割もあることが示されました。今後の解析にはこの7割を除いた3割に着目して進めることで、研究に費やすコストや時間を大きく節約することができます。