

遺伝子組換え技術からゲノム編集へ

常務理事 池上 正人



今年の日本国際賞に、ゲノム編集の革新技術「クリスパー・キャス9 (CRISPR/Cas9)」を共同開発した米カリフォルニア大学バークレー校のジェニファー・ダウドナ教授と独マックス・プランク感染生物学研究所のエマニュエル・シャルパンティエ所長が選ばれた。この2人はノーベル生理・医学賞の最有力候補ともいわれている。

クリスパー・キャス9を用いれば、ゲノム上の遺伝子をピンポイントで書き換えること（編集）が出来るとして注目を浴びている。ゲノムに遺伝子を挿入したり、特定の遺伝子の働きを停止したりする遺伝子組換え技術は1970年ごろ開発され、その方法によって「組換えワクチン」や「有害物質を分解する機能を導入した微生物」や「組換え作物」などが開発された。しかし、遺伝子組換え技術では、ゲノム中の挿入したい領域に遺伝子を導入したり、切断したい領域を切断したりする事は出来なかった。一方、クリスパー・キャス9を用いれば、様々な生物で、ゲノム中で切断したい領域を切断したり（遺伝子ノックアウト）、導入したい領域に遺伝子を導入したりする（遺伝子ノックイン）ことが容易にできる。

細菌はウイルスに感染したときにそのウイルスに対抗するために、獲得免疫機構（外来DNAの排除機構）を備えている。細菌のゲノム上にはクリスパー領域、その上流にはクリスパー関連遺伝子群が存在し、その内の1つが外来DNA（ウイルスDNA）中のPAM配列という特定の短い配列を認識し、その上流数十塩基対を切り取り、自身のクリスパー領域に挿入する。挿入された配列はこのクリスパー領域からpre-crRNA（プレクリスパーRNA）としてリピート配列と共に転写されたあと、リピート配列が切断されたcrRNAとなり、crRNAと1部相補的な小分子であるtracrRNA（trans-activating crRNA）、キャス遺伝子群の1つで2本鎖切断酵素であるキャス9と複合体を形成する。この複合体が標的の外来DNA（ウイルスDNA）を認識し切断、除去する。外来DNA（ウイルスDNA）の認識にはPAM配列が必須であり、これらをクリスパー/キャスシステムと呼び、これより2回目以降の感染を防御している。クリスパー・キャス9は、元来細菌が有する獲得免疫機構をゲノム編集へ応用したものである。ゲノム編集では、crRNAとtracrRNAを1分子のガイドRNA（gRNA）として作製し、gRNAとキャス9の2種類の発現あるいは導入によって内在の遺伝子を破壊する。

京都大と近畿大のグループは、クリスパー・キャス9によりマダイの受精卵の筋肉が増えるのを抑制するミオスタチンというタンパク質の遺伝子を破壊した。この受精卵からふ化したマダイを2年間飼育したところ、普通のマダイより筋肉がよく発達、体重が約2割増えたという。産業技術総合研究所などは昨年ゲノム編集を用いて卵白に含まれるアレルギー物質を持たないニワトリを開発した。このニワトリの卵でワクチンを製造すれば、ア

レルギーによる副作用が起きにくいと期待されている。さらに、エイズやB型肝炎の治療にゲノム編集の使用が検討されており、薬より有望視されている。

植物の場合には、同じゲノムを複数コピー持っているものが多いため（これを倍数体という）、これまで遺伝子組換え技術による遺伝子操作が難しかった。しかしクリスパー・キャス9は、複数遺伝子を同時にターゲットにできる特徴があり、植物ゲノム編集に向くとされている。化学大手の米デュポンがクリスパー・キャス9による農作物の育種研究に本格的に乗り出し、干ばつに強いトウモロコシや収量が多い小麦の研究を始めている。徳島大のグループはモデル植物（シロイムナズナ）を用いて気孔（水分の蒸散に関与）の開閉にかかわっているタンパク質遺伝子を破壊したところ、気孔が閉じたままになり、乾燥した環境でも水分を失わず発育した。乾燥に強い植物の開発につながる実験である。天然毒素ソラニンの産生を抑制したジャガイモや受粉なしに実をつける単為結実性、日持ち性、高糖度の三拍子が揃ったトマトの開発研究が進められている。このようにゲノム編集で遺伝子を破壊することにより作られた農作物が遺伝子組換え生物の範疇に入るかどうかの議論がなされている。

ゲノム編集は、生命そのものを改変する技術であるため、ゲノム編集を利用した農作物や医学的応用についての安全性の議論が始まっている。中でもヒトの受精卵や生殖細胞にこの技術を用いることの是非である。2015年4月には、中国の中山大学の研究グループがクリスパー・キャス9を用いてヒト受精卵をゲノム編集したとの論文を発表し、生命倫理についての国際的な議論を呼んだ。実際に行われたのは、不妊治療クリニックから提供された3倍体のヒトの受精卵（1つの卵子に2つの精子が入ったもので正常には生育しない）を用いて、ゲノム編集により変異ベータグロブリン遺伝子を正常な遺伝子に修正する実験であった。問題は異常な受精卵とはいえ、受精卵を用いてゲノム編集が行われたことである。さらに問題は、イギリスで出版されている「ネイチャー」とアメリカで出版されている「サイエンス」に倫理的理由でリジェクトされたが、中国の学術専門誌にアクセプトされ、発表された。しかし今年（2017年）2月にはアメリカ科学アカデミーは、将来的には、病気の治療の選択肢がない場合には、ヒト受精卵のゲノム編集の実施を容認するとし、今年8月にはアメリカで初めてオレゴン健康科学研究チームによってヒトの受精卵を用いて心臓病（肥大型心筋症）の原因遺伝子のゲノム編集を実施され、ネイチャー電子版に発表された。

わが国では、2016年4月に政府の有識者会議がヒト受精卵おゲノム編集についての見解をまとめ「編集した受精卵を母胎に戻す臨床応用は禁止する。」という声明を発表した。ただ不妊治療や難病の治療法の開発につながるとして、基礎研究に限って認めるとした。昨年12月にはアメリカで医療応用のあり方を探る初の国際学会が開かれ、ゲノム編集を生殖目的で使用すべきでないとの声明を発表した。ただ基礎研究のために受精卵をゲノム編集することは容認された。

ゲノム編集を用いた疾患治療の1つの例としてエイズの治療について説明する。エイズ

は HIV（ヒト免疫不全ウイルス）が CD4 陽性リンパ球細胞やマクロファージという免疫細胞に感染することにより、免疫不全に陥る病気である。HIV が CD4 陽性リンパ球細胞に侵入する際、CD4 と CCR5 という 2 つの受容体に結合してから細胞内に侵入し、その後増殖する。他方、CCR5 に先天性の変異がある人は、HIV に感染しないことが知られている。そこで、患者の自己 CD4 陽性リンパ球細胞の CCR5 の遺伝子をゲノム編集で破壊し、患者に戻すことにより、HIV に抵抗性を持たせようとするもので、現在臨床試験が実施されている。

その他ムコ多糖症 I 型や肺がんなどの医療の研究が、大学、研究機関や大手企業を中心に進められており、多くの期待が寄せられている。

東北大学名誉教授