



東桜コンピテンシー「①ビジョン」について ～その13～

①「ビジョン」

数年～数十年単位の中長期的な目標として、望ましい社会や理想とする自分の姿を思い描く力。

2020年のノーベル賞・・・残念ながら3年連続の日本人受賞とはなりませんでした。

「医学生理学賞」はC型肝炎ウイルスを発見した米国立衛生研究所のハービー・アルター名誉研究者ら米国とカナダの3人に、「物理学賞」はブラックホールの研究で成果をあげたロジャー・ペンローズ英オックスフォード大学名誉教授ら欧米の3人に贈られることになりました。

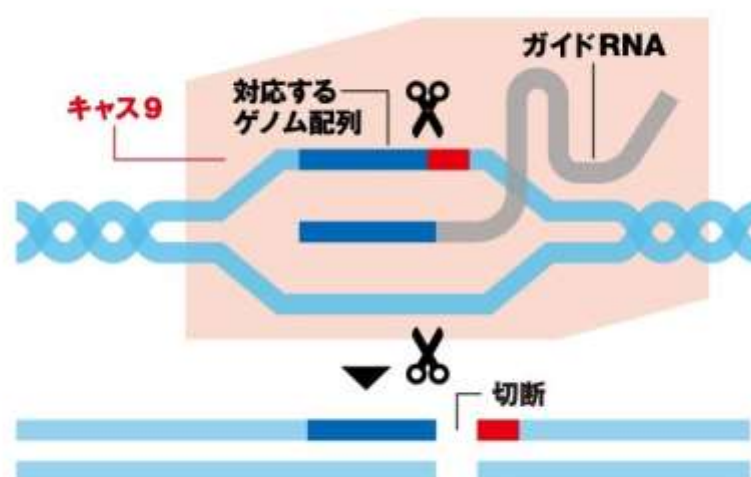
そして、「化学賞」は、「クリスパー・キャス9」と呼ばれるゲノム編集技術の開発に贈られることになりました。生徒諸君の中には「クリスパー・キャス9って何？」という人も多いことだと思います。概要をまとめてみましたのでここで紹介しましょう。

今年の「ノーベル化学賞」は「クリスパー・キャス9(CRISPR - Cas9)」

今年の「ノーベル化学賞」は、全遺伝情報（ゲノム）を効率良く改変できる「ゲノム編集」で画期的な技術を生み出したドイツ・マックスプランク研究所のエマニュエル・シャルパンティエ教授（51）と米カリフォルニア大バークレー校のジェニファー・ダウドナ教授（56）に贈られることになりました。

2人が開発し2012年に発表した「クリスパー・キャス9

（CRISPR - Cas9）」と呼ばれる技術は、遺伝子（DNA）を自在に加工・編集するゲノム編集技術のひとつ。加工する遺伝情報の居場所を探し出す「ガイドRNA」と、DNAを切断するハサミ役の酵素「キャス9」からできています。



これを細胞の核に注入すると、ガイドRNAが、DNA上の遺伝情報を見つけ出し、カス9がその場所でDNAを切断し、遺伝子を働かないようにしたり、遺伝子の情報を書き換えたりするのです。

ワープロでの文章編集は（1）検索機能で文字列を見つけ出し（2）その部分をカットしたり、別の文字列をペースト（貼り付け）したりします。**CRISPR – Cas9**は、これと同じ事をDNAに対して行っているのです。ガイドRNAが検索機能付きの文字列で、カス9がカット機能ということです。

遺伝子治療や創薬、農作物の品種改良等の分野で急速に普及する CRISPR – Cas9

CRISPR – Cas9は、従来の手法に比べ、精度が高く、格段に扱いやすく、さらに低コストで実験できるため、がんなどの遺伝子治療や創薬、農作物の品種改良等の分野で急速に普及し、応用が進んでいます。

身のつきやすい肉厚の鯛や筋肉隆々の牛、ストレス緩和や血圧の上昇を抑える成分として知られるγ（ガンマ）-アミノ酪酸（GABA）を多く含むトマトなどなど・・・**CRISPR – Cas9**によって作り出された農産物等を扱ったニュースを見たことがある人は多いのではないのでしょうか。

ちなみに、肉厚の鯛はミオスタチンという遺伝子の機能を欠損させたものです。ミオスタチンは、筋肉細胞の増加や成長を止めるブレーキの役割をしている遺伝子です。したがって、これが壊れると筋肉がどんどん増えるというわけです。

一方、外見や能力を操作する「デザイナーベビー」につながる懸念もあります。中国の研究者が、2018年に、この技術でエイズウイルス（HIV）に感染しないよう遺伝子改変した受精卵を操作し、双子を誕生させたと公表。批判を受けました。

ウイルス撃退のために細菌が備えていた免疫システムにヒント

2人が「生命科学に革命的なインパクトを与えた」と言われるほどの新技術を開発できたのは、もともと細菌がウイルスから身を守る免疫システムを研究する中で、細菌に「はさみ」を使ってウイルスの遺伝子を切る仕組みがあり、これがゲノム編集に使えることを発見したからです。このはさみが「Cas」と呼ばれる酵素です。ウイルスに攻撃されるとCasがDNAを切り取り、細菌はその情報を「クリスパー」と呼ばれるDNAの領域に記憶します。同じウイルスが侵入してきたら、記憶と一致するウイルスの遺伝子を切断できるという仕組みです。

この仕組みを応用しDNAの中のねらった遺伝子を改変するのが**CRISPR – Cas9**ということです。

源流に日本人の発見

技術の源流には日本人の発見があります。

CRISPR – Cas9 の技術の基礎となる DNA の塩基の繰り返し配列を最初に発見したのは、九州大学の石野良純教授です。石野さんは、1986 年、大阪大学微生物病研究所で大腸菌の塩基配列を調べていたところ、DNA をつくる 4 種類の塩基（AGCT）のうち 29 個の組み合わせが「CGGTTTA…CGGTTTA…」と何度も繰り返していることに気づきました。（東桜学館では、高校 1 年生で、DNA は A（アデニン）、G（グアニン）、T（チミン）、C（シトシン）の 4 つの塩基のいずれかが並んだものであることを学習します。）

そして、翌 87 年に石野さんらは論文を発表しました。ただ、この発見はメインのテーマではなかったため、偶然見つけた繰り返し配列については「生物学的な意味がまったくわからない」としめくくったそうです。その後、同様の繰り返し配列が多くの細菌に存在することがわかり、2002 年、「クリスパー」と呼ばれるようになりました。

名称前半のクリスパーとは、**CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)** の略語で、「細菌」の「遺伝子 (DNA) に繰り返し現れる配列」のことです。

一方、**CRISPR – Cas9** の「9 (ナイン)」にはどのような意味があるのでしょうか。CRISPR の塩基配列の近くにある遺伝子である **Cas (CRISPR – associated protein)** には、細菌によってさまざまな種類があり、9 番目に見つかった Cas であるため、**Cas9** と呼ばれているそうです。

オフターゲット変異とは何か？

CRISPR – Cas9 は、従来の手法に比べ、精度が高い技術であることは先に述べました。しかし、それが 100%かというところとは言えません。

つまり、ゲノムの狙っていないところを切断してしまうこともあるのです。それを「オフターゲット変異」と呼んでいます。

通常、1 つの遺伝子は数百から数千の塩基対で構成されています。CRISPR はその中でも特定の 20 塩基にくっつくように設計されています。ところで、CRISPR が狙う 20 塩基の配列ってどれくらいの確率でゲノム上に存在するのでしょうか？

塩基は A、T、G、C の 4 種類ありますから、4 分の 1 の確率で存在するものが 20 個連続するなら……。4 分の 1 の 20 乗、つまり 1 兆分の 1 よりも低い確率で

存在する配列を狙える、ということです。

1 兆分の 1 の確率で存在する配列にくっつき、その先をハサミが切る。これが、ゲノムの狙ったところを切る、という意味です。しかし、20 塩基中 1 塩基とか 2 塩基が違ふ、という程度によく似た塩基配列があると、間違ってくっつき、その先の DNA を切って変異させる場合がある。それがオフターゲット変異です。

オフターゲット変異が起きる可能性はゼロではありませんが、ゲノム情報が解読されている生物をゲノム編集する場合には、ゲノムの中に、狙った部位の塩基配列と同じ配列や似た配列がないか事前に調べ、同じ配列が別の遺伝子にある場合は、その配列を用いたゲノム編集は断念するなどの対策が講じられているそうです。

急速に進む ゲノム研究

最後に、DNA の発見やゲノム解析の歴史を簡単に振り返ってみます。

1866 年にメンデルが「遺伝の法則」を発表。その少し後、1869 年に J.F.ミューセルが細胞核を研究する過程で「核酸」を発見しました。

さらに、1952 年、A.D.ハーシーと M.チェイスが T2 ファージを用いて「DNA」が遺伝物質であることを直接的に確認し、翌 1953 年には、J.ワトソンと F.クリックが「DNA (デオキシリボ核酸) の二重螺旋構造」を明らかにしました。

そして、1995 年、生物で初めて真正細菌の全ゲノムが解読され、その後、2003 年、ついに約 30 億塩基対の「ヒトゲノム」が解読されました。

CRISPR – Cas9 という画期的な技術が開発されたのが 2012 年とすると、この 20 年足らずの間に、ゲノムに関する研究が急速に進展したことを改めて感じます。8 年前に見つけ出されたばかりの最先端技術である **CRISPR – Cas9**。今後、人々の幸福のため、有効に活用されていくことを期待したいと思います。

(引用・参考文献等)

朝日新聞 GROBE+ (2018). 遺伝子を自在に書き換える「クリスパー・キャス9」とは. <https://globe.asahi.com/article/11645903>

農林水産技術会議(2019). ゲノム編集技術 あなたの疑問に答えます.

https://www.affrc.maff.go.jp/docs/anzenka/genom_editting.htm

令和2年(2020年)11月