

授賞業績

CRISPR-Casによる
ゲノム編集機構の解明

エマニュエル・シャルパンティエ博士

1968年12月11日生まれ(48歳 フランス)
マックス・プランク感染生物学研究所(ベルリン) 所長

ジェニファー・ダウドナ博士

1964年2月19日生まれ(52歳 米国)
カリフォルニア大学バークレー校 教授

概 要

エマニュエル・シャルパンティエ、ジェニファー・ダウドナ両博士によって2012年に発表されたCRISPR-Casシステムによるゲノム編集は、遺伝子工学の革命的な新技術です。生命科学研究の使いやすいツールとして爆発的に広がったほか、育種、創薬、医療など幅広い分野で応用研究が進んでいます。この技術は、細菌がウイルスなどの感染に対して巧みに防衛する仕組みの解明を通じて誕生しました。細菌は侵入したウイルスのDNAを自らのDNAに取り込んで記憶し、再度の感染の際には相手のDNAを認識すると、RNAのガイドによりCasタンパク質を誘導してこれを切断し、破壊します。この仕組みを利用して、どんな生物においても目的とするDNAを任意の部位で切断し、削除、置換、挿入など自在な編集を可能にしたのがこの技術です。

女性科学者2人が出会って始まった
遠隔地共同研究

CRISPRとはClustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeatsの頭文字をとった略称で、日本語でも「クリスパー」と呼んでいます。細菌のゲノムには、ところどころに25~50塩基からなる回文のような同一配列と、それを挟む短い配列(スペーサー)の繰り返し構造がしばしば見られます。これがCRISPRです。隣接して存在する一連のCas(CRISPR associated)タンパク質をコードする遺伝子などを含めて、CRISPR座位と呼ぶこともあります。

このような繰り返し配列はゲノムの解読が進むとともに多くの細菌や古細菌で認められるようになりましたが、当初その役割は明らかではありませんでした。その後、スペーサー配列が細菌に固有のものではなく、外来のウイルスやプラスミドに由来することが判明すると、CRISPRは細菌が侵入者から身を守る適応免疫を担っていると考えられるようになり、やがてそれが証明されたのです。単細胞の小さな細菌類が巧みな免疫システムをもっていることは大きな驚きをもって迎えられ、どのような仕組みで侵入者を撃退するのかを解明しようと、研究が活発化しました。

この仕組みを明らかにしたのが、シャルパンティエ、ダウドナの両博士です。2人の女性科学者は、2011年3月にプエルトリコで開催された米国微生物学会「細菌におけるRNAレギュレーション」会議で出会い、すぐに共同研究を始めました。

当時、北極圏に近いスウェーデンのウメオ大学に所属していたシャルパンティエ博士は、フランスに生まれ、パスツール研究所で博士号を取得した微生物学者

です。ウィーン大学に小さな研究室を構えていた2000年代はじめ、まだあまり注目されていなかったCRISPRに関心をもち、2009年には化膿レンサ球菌ゲノム上で2つのRNAとCas9タンパク質が、細菌の免疫システムで重要な役割を果たしていることを見いだしていました。遺伝子工学の新技術につながる可能性もすでに念頭にあったといいます。

他方、ダウドナ博士はRNA酵素(リボザイム)の研究によってハーバード大学で博士号を取得し、その後リボザイム結晶の立体構造を明らかにするなど、一貫してRNAの多様な役割を研究してきた構造生物学者です。2002年以来、カリフォルニア大学バークレー校で教授をつとめ、CRISPRが細菌の適応免疫に関係するという仮説を知った2005年頃から、RNAがどのように細菌の防御機能をもたらすのかを明らかにしようと研究中でした。

シャルパンティエ博士と出会ったダウドナ博士は、互いに補い合って共同研究ができると直感したと振り返っています。こうして北欧と米国西海岸という遠隔地を結ぶ両グループの共同研究が始まり、間もなく世界に衝撃を与える成果が誕生することになりました。

そして自在にDNAを書き換える
ゲノム編集技術が生まれた

2人が出会った翌年6月、早速、両博士と共同研究グループは、シャルパンティエ博士が提供した化膿レンサ球菌のDNAを材料に、2つのRNAとこの菌がもつCasタンパク質であるCas9が外来DNAを切断する詳細な仕組みを明らかにしました。仕組みの解明と同時に、この知見が画期的なゲノム編集技術として使えることを示したのです。誰もがあっと驚く成果でした。

細菌に侵入した外来ウイルスなどのDNAは、Cas酵素によって断片化され、スペーサー配列としてCRISPR座位に取り込まれて保存されます。再び同じ侵入者を検知すると、保存しているスペーサーを鋳型に短鎖CRISPR RNA (crRNA)をつくり、crRNAはCasタンパク質の足場になるトランス活性型crRNA (tracrRNA)と複合体をつくり、これがガイド役 (gRNA)になって侵入DNAの相補的な部位にCas酵素を誘導します。

DNA鎖を途中で切断するCas9酵素は2つのDNA切断領域をもち、一方が標的DNAの片方の鎖を、もう一方が反対鎖を、合わせて2本を切断します。切断する目印は侵入DNAの各所にあるPAM (Proto-spacer Adjacent Motif = プロトスペーサー隣接配列)と呼ばれる3塩基ほどの短い配列で、PAMに接して切断が起こります。

研究グループはこの成果を踏まえて、標的のDNA部位に対応するgRNAを設計して合成し、これをCas9とともに細胞に導入すれば、標的DNAのPAMが任意の箇所をいくつでもピンポイントで切断できることを示したのです。

標的DNAの切断箇所は細胞内の修復機構によって再接合しますが、塩基のずれなどが生じる結果、遺伝子が機能を失った状態であるノックアウトが起こります。さらに、切断部位に塩基配列を導入すれば、相同組み換えによる修復が行われて、結果としてこの塩基配列を挿入することができます。

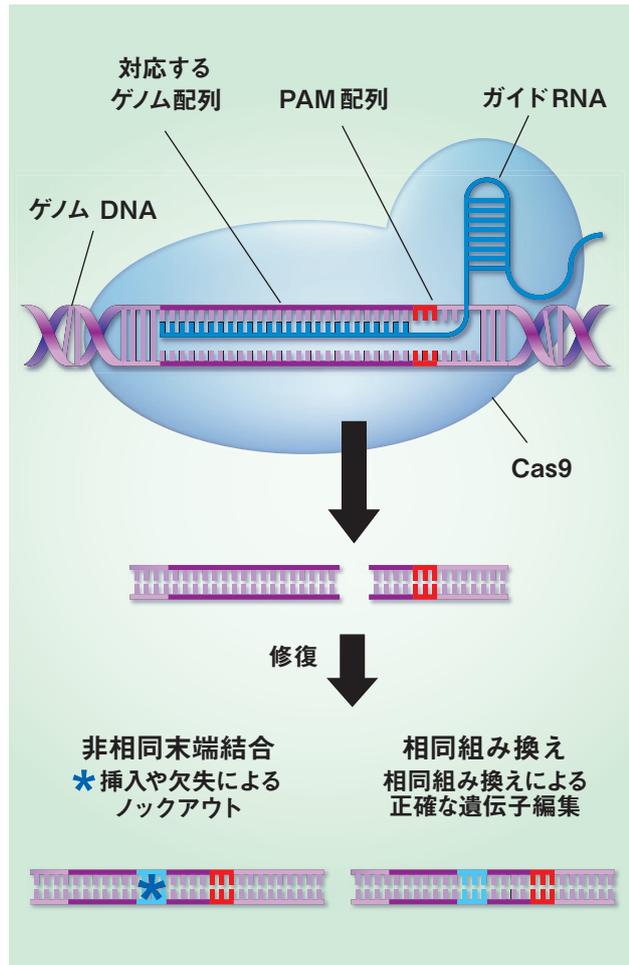
汎用性に富み、精度が高く、高能率のゲノム編集技術の登場に世界中が色めき立ったことは言うまでもありません。すでに知られていたZFN法やTALEN法に比べてはるかに安価で時間をとらず、また圧倒的に容易な新規の技術に多くの研究者が参入し、試行と研究のレースが始まりました。

謎の配列発見から25年 ゲノム編集がもたらす未来とは

細菌DNAの不思議な繰り返し配列がはじめて観察されたのは1987年に遡ります。大阪大学微生物病研究所の石野良純博士らが、大腸菌で奇妙な塩基配列の存在を報告しました。しかし彼らの論文は「その生物学的意味は未知である」と結んでいます。

それから25年、奇妙な配列はあらゆる生物のゲノムを編集できるCRISPR-Cas9技術に育ち、生命科学の広い領域にかつてない技術革新をもたらそうとしています。

CRISPR-Cas9技術については、その後精度をさらに高め使いやすくするなど、多くの改良や技術開発が競って行われています。また、注文に応じてキットが配布され編集サービスが広がるなど、その普及ぶりはめざましいものがあります。



2013年はじめには、哺乳類の細胞でCRISPR-Cas9によるゲノム編集が行われました。今日、ヒト体細胞のゲノム編集は、iPS細胞と組み合わせるなどして臨床応用をめざすところまで進んでおり、農業、畜産分野でも将来性に富んだ試みが活発です。

人類の未来を大きく発展させる可能性をもつゲノム編集技術は、一方で生殖細胞の遺伝子改変や特定の生物の駆除など、倫理的な問題や生態系への悪影響などが心配されます。ダウドナ博士はこうした懸念を早くから指摘し、科学者の話し合いを提案しました。2015年には、全米科学アカデミー主催の「ヒトゲノム編集国際会議」が開催され、研究に一定の歯止めをかける必要が合意されました。慎重に、しかし果敢に、ゲノム編集を応用した科学者たちの挑戦は、両博士の画期的な共同研究からわずか数年で生命科学を大きく変えようとしています。

見事な成果をもたらした共同研究の後、両博士はそれぞれの場で新たな研究に取り組んでいます。マックス・プランク感染生物学研究所の所長に就任したシャルパンティエ博士は、遺伝子治療をめざしてベンチャー企業を設立。ダウドナ博士もベンチャー企業を設立してバイオ企業と提携し、より広い分野への応用を進めるなど、両博士の今後の活躍が注目されます。