ゲノム編集

**遺伝子操作をより安全に**

標的DNAを切断する能力は、CRISPRを代表する特性だ。しかし、Cas9酵素はDNAの2本鎖を切断するためリスクももたらす。遺伝子にそれだけ大きな傷がつくと、細胞は傷を修復する際にミスを犯す可能性があるのだ。このため、より安全性の高い方法で遺伝子を編集する技術の開発が進められている。

そうした方法のひとつが、Cas9酵素を変異させてDNAには結合するものの、それらを切断するハサミは機能させないようにする技術だ。代わりにほかのタンパク質、具体的には遺伝子の発現を活性化させるようなタンパク質を、切断能力を失ったCas9と組み合わせる。これによって遺伝子発現のオンオフを（ときには光や化学シグナルを使って）切り替えるスイッチとして機能させれば、DNAの配列を変更せずにすむ。

この種の「エピジェネティック編集」は、さまざまな遺伝的因子が組み合わさって引き起こされる疾患の治療に役立つ可能性がある。なお、エピジェネティックとは、DNA塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現が制御されることを指す。

17年12月にはソーク研究所の研究チームが、エピジェネティックなシステムをマウスに用いて、糖尿病、急性腎臓病、筋ジストロフィなど、複数の疾患の治療に成果を上げたと[発表している](https://www.salk.edu/news-release/salk-scientists-modify-crispr-epigenetically-treat-diabetes-kidney-disease-muscular-dystrophy/)。これに対し、第1世代のCRISPRは、たったひとつの遺伝子変異というシンプルな原因が引き起こす疾患の治療に最も適している。

このほかハーヴァード大学とブロード研究所は、さらに大胆なCRISPRシステムの改変に取り組んでいる。個々の塩基対を、[一度にひとつの組み合わせずつ編集](https://www.wired.com/story/new-science-could-sharpen-crisprs-gene-editing-scalpel/" \t "_blank)できるようにするのだ。

**自然界に存在しないまったく新しい酵素**

CRISPR-Cas9は通常、DNAのひとつの塩基対を挿入したり削除したりするために、DNAのらせん状の鎖を切断する。だが、この「一塩基編集」と呼ばれる手法では、DNAの鎖を切らずに修正を行うことが[できる](http://www.afpbb.com/articles/-/3148175" \t "_blank)。

それを可能にするには、自然界に存在しないまったく新しい酵素を作製して、「A」と「T」のヌクレオチド対を、「G」と「C」の対へと、化学的に変換できるようにしなくてはならない。この小さな変化は、実に大きな可能性を秘めている。

ハーヴァード大学の化学者で、この研究を手がけた研究室を率いるデイヴィッド・リューは、この変換を行うだけでヒトにおける既知の病原性の[点突然変異](https://ja.wikipedia.org/wiki/%E7%82%B9%E7%AA%81%E7%84%B6%E5%A4%89%E7%95%B0)（1塩基置換）3万2,000種のうち、約半数を修正できると[予想している](https://www.nature.com/articles/nature24644" \t "_blank)。

「誤解しないでいただきたいのは、われわれはヒトでも動物でも、ペトリ皿の上の細胞でも、あらゆるDNAの断片を別の断片に自由に置き換えられるわけではないということです」とリューは述べる。「けれども、そのような段階にあるいまでさえ、われわれには多くの責任が伴います。大きな問題は、現在の研究が今後どれだけ進歩し、またそれらの技術的進歩をどれだけ短期間に社会の利益に還元することができるか、ということです」

**CRISPRに「ブレーキ」をつける**

CRISPRはもともと、細菌の原始的な防衛機構として発達した。その役割は、敵であるウイルスのDNAを探し出し、その配列を完膚なきまでに切り刻むことだ。

言ってみれば、アクセルだけでブレーキがついていないため、特に臨床に応用するには危険が伴う可能性がある。CRISPRが細胞内にとどまる時間が長いほど、本来の標的遺伝子といくらか似ているものを見つけ出し、誤って切断する可能性が高くなる。

このような「[オフターゲット効果](https://wired.jp/2017/07/05/crispr-mutations/)」［日本語版記事］を低減させるため、CRISPRの活性をより厳密に制御するための新たなツールの開発がいくつか進んでいる。

ひとつは、CRISPRを非活性化する小さな分子「[抗CRISPRタンパク質](http://www.natureasia.com/ja-jp/nature/highlights/86706" \t "_blank)」を使うものだ。自然に存在する抗CRISPRタンパク質に関しては、これまでに21種類のファミリーが特定されている。しかし、まだそれらのうちの一部しか、作用の仕組みはわかっていない。

あるものはCas9に直接結合して、Cas9がDNAに結合するのを阻害する。またあるものは、ゲノム上でCas9が占めるスペースを奪う酵素を活性化させる。現在、カリフォルニア大学バークレー校、カリフォルニア大学サンフランシスコ校、ハーヴァード大学、ブロード研究所、およびトロント大学の研究チームが、これら自然のオフスイッチを、プログラム可能な切り替え装置に転換する方法を発見しようと取り組んでいる。

このようなオフスイッチは医学への応用以外に、「遺伝子ドライヴ」の今後の開発にとっても非常に重要なものとなるだろう。遺伝子ドライヴとは、ある生物の個体群に広めたい改変を、速やかに拡散させる遺伝子編集技術だ。

進化の方向を操作できることは、[病気から気候変動に付随する問題まで](https://www.wired.com/2017/04/creating-zika-proof-mosquitoes-means-rigging-natural-selection/)、幅広い解決を目指すうえで強力なツールとなる。実際この技術を使って、マラリアを媒介する蚊を[絶滅させたり](https://www.wired.com/2015/11/gene-drives-explaining-technology-behind-malaria-free-mosquitos/)、有害な外来種を駆除させたりするといったアイデアが検討されている。

しかし自然環境に適用すれば、拡散をコントロールできなくなる可能性があり、それは恐ろしい結果につながりかねない。17年には米国防高等研究計画局（DARPA）が、抗CRISPRタンパク質を用いたオフスイッチを含め、より安全性の高い遺伝子ドライヴの設計を見つける研究に6,500万ドルの資金を提供する計画を[明らかにしている](https://wired.jp/2018/01/26/gene-editing-tech-too-dangerous-to-unleash/)［日本語版記事］。

**新たなCas酵素が発見される可能性**

数十年前から研究が進んできたにもかかわらず、DNAのエラーが人間の疾患を引き起こす仕組みについては、まだ解明されていない部分が多い。どの遺伝子が細胞への指令に関与しているのかはわかっても、指令がどこに伝達され、また途中でどのように翻訳（または誤って翻訳）されるのかを突き止めることは、それよりはるかに難しい。

そこでハーヴァード大学と、CRISPR技術発見者のひとりである[ファン・ジャン](https://www.wired.com/2017/03/mits-crispr-guy-braves-enemy-territory-uc-berkeley/" \t "_blank)が率いるブロード研究所のチームは、DNAではなくRNAを標的とする新たなCas酵素のクラスを対象とした研究を[進めている](http://science.sciencemag.org/content/358/6366/1019" \t "_blank)。

RNAの指令は、細胞がタンパク質を合成する際に直接読み取るものであるため、特定の疾患の遺伝的基盤に関してより多くの情報を含んでいる。また、役目を終えたRNAは分解されるため、RNAに変更を加えることは、急性の炎症や外傷といった短期的な問題の治療に役立つと考えられる。

研究チームが「RNA Editing for Programmable A to I Replacement（プログラム可能なA-to-I置換のためのRNA編集：「A-to-I」はアデノシンがイノシンに置換されること）」、略して「REPAIR」（修復）と呼ぶ[このシステム](https://www.wired.com/story/new-science-could-sharpen-crisprs-gene-editing-scalpel/" \t "_blank)は、今のところ1組のヌクレオチドを変換することしかできない。次のステップは、ほかの11通りの組み合わせについても変換方法を発見することだ。

また、新たなCasも次々と発見されている。例えばブロード研究所のチームは、Casの一種である「cpf1」の特性を評価する研究にも取り組んでいる。cpf1はDNAを切断したあとに、Cas9のような平滑末端を残すのではなく、付着末端（突出末端）を[残す](http://www.jst.go.jp/pr/announce/20160422/index.html" \t "_blank)ため、遺伝子編集の効率向上が[期待できる](https://www.natureasia.com/ja-jp/srep/abstracts/83508)。

また17年2月には、カリフォルニア大学バークレー校のチームが「CasY」と「CasX」を発見したと発表している。このふたつは、これまで発見されたなかで最もコンパクトであり、さらに便利になると見られるCRISPRシステムだ。そして今後も多くの酵素が発見されると見られる。

**どの技術が最も適しているのか**

こうした手法のなかで、CRISPR-Cas9が最良の技術かどうかは、時間が経ってみなければわからない。ある世代の研究者たちを触発した最初の技術、というだけの存在に終わる可能性もある。

「さまざまな用途に対して、どの技術が最も適しているかはまだわかりません。従って現時点では、これらすべてのツールの開発を同時に進めるのが妥当だと思われます」と述べるのは、ミーガン・ホーフシュトラッサーである。CRISPR技術発見者のひとりであるジェニファー・ダウドナの研究室で博士課程を修了し、現在は研究機関「Innovative Genomics Institute」に勤務している。

こうした現行世代の遺伝子編集技術が研究室から外の世界に出て、人間の患者や農作物、または病気を媒介する有害生物などに適用されるようになるには、さらに何年もの研究を要するだろう。ただしその間に「遺伝子編集技術3.0」が登場し、すべてを過去のものにしてしまう可能性もゼロではない。