

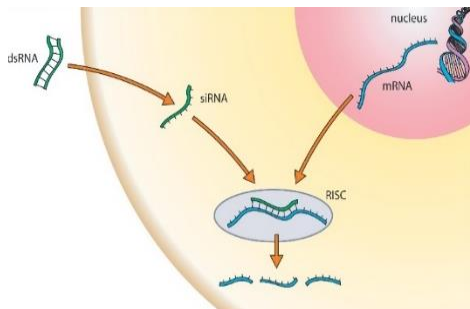
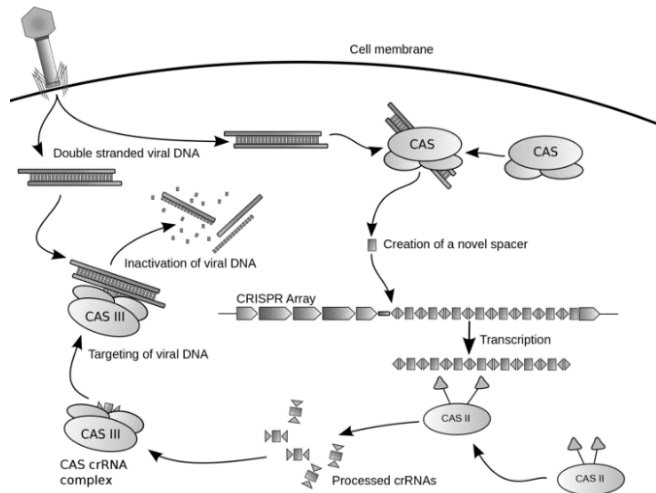
真正細菌の免疫系・CRISPR/CAS と RNA 干渉

ー 恐るべきクリスパーの遺伝子編集能力ー

2016.9

ヒトなど真核生物は細菌やウイルス感染に対処するため、ケモカインで誘導される白血球の働きや（**自然免疫**）リンパ球が異物認識し抗原として提示された分子配列に対し T 細胞や B 細胞が遺伝子組み換えを行って抗体を産生する仕組み*（**獲得免疫**）を持つ。T-Cell 受容体を多種類の外敵に対するシステムに発展させた種が適者生存したとも考えられる。ヒトの敵である真正細菌（原核生物）も生物であるからウイルス

スやファージ、プラスミドなどの外来生物（というより遺伝子）による感染の脅威に有効な対策ができたものが適者生存したとしても不思議はない。1987 年阪大の石野良純は大腸菌遺伝子配列に **CRISPR****（**Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat**、**クリスパー**）という回文構造（対称塩基配列）を含む数十塩基対の反復配列で、原核生物における一種の獲得免疫系として働く座位があるのに気付いた。さらにその近傍に **CRISPR-associated (CAS) 遺伝子群** が存在することが示された。この遺伝子配列は真正細菌の 4 割、古細菌の 9 割に見出されている。ファージなど外来の遺伝子は 30 塩基対長ほどに切断され **CRISPR 座位** に挿入されて真正細菌の**免疫記憶**となる。細菌はこの遺伝子配列から相補配列を持つ RNA を合成し、これで蛋白合成を阻害する。



ヒトなど真核生物では **2 本鎖 RNA (ds-RNA)** は正常では出現せずウイルス増殖やトランスポゾン移動時に出現するので、細胞はこれを**危険物と認識して分解する機構を持つ**。これは **RNA 干渉 (RNAi) *****と命名された外来 RNA の抑制機構で、RNAi 利用医薬品の開発競争が始まっている。**真核生物の RNAi と原核生物の CRISPR/CAS** は

どちらも核酸による外来遺伝子抑制機構であるが、反応に関わる酵素や二本鎖 RNA の開裂の有無、塩基長などから明確に区別される。近年 RNA 塩基配列が数十シーケンス判明すれば **CRISPR/CAS 系** を使って遺伝子の一部を簡単に組み換える技術が確立し、この方法を使って哺乳類の遺伝子編集が盛んに行われている**。**遺伝子組み換えは利根川進が解明したように、真核生物の普遍的獲得免疫機構である**。昔は仔牛を殺して胃の酵素を使って作ったチーズは、現在ほぼ 100% 遺伝子組み換え酵素で生産される。しかし遺伝子組み換えが安易に行われると予想できない危険をもたらす可能性があり、十分な配慮が必要。

*利根川進（1987）、STAP 事件では「Oct4 陽性細胞の T 細胞受容体遺伝子に **TCR 再構成が検出された**」はずが、直後に小保方、笹井、丹羽の連名で「**8 クローンの STAP 幹細胞を調査、いずれにおいても TCR 遺伝子再構成が認められなかった**」と発表、STAP 幹細胞が分化した体細胞由来である証拠が無いことが判明。(Nature Protocol Exchange. May 5, 2014.) **現在ノーベル賞最有力。 ***Fire, Mello (2006) RNAi でノーベル賞、通常 double strand の RNA は無い。