

ゲノム編集時代の幕開け

京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
特任准教授 真下 知士

‘ゲノム編集’という言葉が最近よく耳にする。ゲノム編集とは、文章を編集するように、ゲノムの遺伝子情報を自由に編集することである。なぜ、今こんなにも、ゲノム編集が取り上げられるのか。新しい人工ヌクレアーゼ：ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、TALエフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、CRISPR/Casの登場により、ヒト培養細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞、さらには、いろいろな植物、動物個体で、自由に遺伝子を改変できるようになった。今回、疾患モデル通信に寄稿するにあたり、私がこれまで行ってきたラット研究と、このゲノム編集技術について、紹介したい。

私は、京都大学農学部を卒業後、京都大学大学院人間環境学研究科の家森幸男教授にお世話になった（写真1）。博士課程の研究テーマは、高血圧自然発症ラット（SHR）・脳卒中易発症ラット（SHRSP）で、高血圧や脳卒中の遺伝子を見つけようというものであった。当時のラット研究は、マイクロサテライトというゲノム上の遺伝マーカーを利用することで、病気の遺伝子を探すという量的形質遺伝子座（QTL）解析が主流であった。研究室で家森先生と顔を合わせるといつも、「遺伝子は見つかりましたか？」と聞かれた。家森先生は、遺伝的素因がわかれば、環境要因を変えることで、病気を発症前に抑えられるという‘予防医学’を目指されていた。

残念ながら遺伝子は見つからなかったが、無事学位を修得後、フランス、パスツール研究所のジョンルイ・ゲネ博士（写真2）のもとでマウス遺伝学を学んだ。マウスでは、これまでやってきたQTL解析で原因遺伝子を見つけるフォワードジェネティ



写真1：家森幸男教授（右から2番目）と筆者（1番右）



写真2：ジョンルイ・ゲネ教授（左から3番目）と筆者（左から2番目）

○目次

巻頭言	P1
理事会報告	P3
お知らせ	P6

クス(順遺伝学)よりも、ES細胞を使って遺伝子を破壊(ノックアウト)あるいは改変(ノックイン)するリバースジェネティクス(逆遺伝学)が主流であった。病気の遺伝子を破壊することで、個体レベルで遺伝子の機能や病態を調べることができる。この方法は、マウスでは簡単にできたが、ラットを含むマウス以外の実験動物では、ES細胞がないために、利用ができなかった。



写真3：芹川忠夫教授(右から4番目)と筆者(右から2番目)

京都大学に戻って、医学研究科附属動物実験施設の芹川忠夫教授(写真3)のもと、国内外のさまざまなラット系統を収集・保存・提供するナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」に参画した。帰国早々、ラットでも逆遺伝学をやりたいと考えて、化学変異原ENUを用いて遺伝子に点突然変異を与えるENUミュータジェネシス法により、遺伝子変異ラットの作製に成功した。しかしながら、ENU法は狙った遺伝子を改変する効率が悪く、これではES細胞に勝てないと思った。

その頃、転写因子ジンクフィンガーとDNAヌクレアーゼを融合した人工制限酵素ZFNにより、培養細胞、線虫、ゼブラフィッシュなどで遺伝子改変ができるという報告があった。この技術は使えると思い、早速、ラットに試したところ、簡単にノックアウトラットができた。さらに、より簡単なTALEN、CRISPR技術により、ノックアウトだけでなく、ヒト病気のSNP変異や染色体異常を起こすノックインラットも作ることが可能となった。これら‘ゲノム編集’技術により、ようやく、ラットでも逆遺伝学が可能となった。

ゲノム編集技術は、ラットだけではなく、ウサギ、ブタ、サルなどさまざまな実験動物に利用され、まさに実験動物学を変えた。また、病気や寒さに強い植物、牛や羊などの品質改変など農林水産業・食品産業への期待も高まっている。さらに、iPS細胞等の再生医療や、直接、遺伝子治療としての利用も検討されている。将来的には、ゲノム編集技術により、高血圧や脳卒中の遺伝子治療が可能になる時代が来るかもしれない。

私自身は、ラットでのさらなるゲノム編集を目指している。アルジャーノンというラット(写真4)をご存じだろうか。作家ダニエル・キイスの「アルジャーノンに花束を」に出てくるラットは、手術により優れた知能・記憶能力を持つようになった。ゲノム編集技術を使えば、このような賢い遺伝子を持ったラットを作ること、夢ではないと考えている。ゲノム編集技術の発展は、今、始まったばかりである。

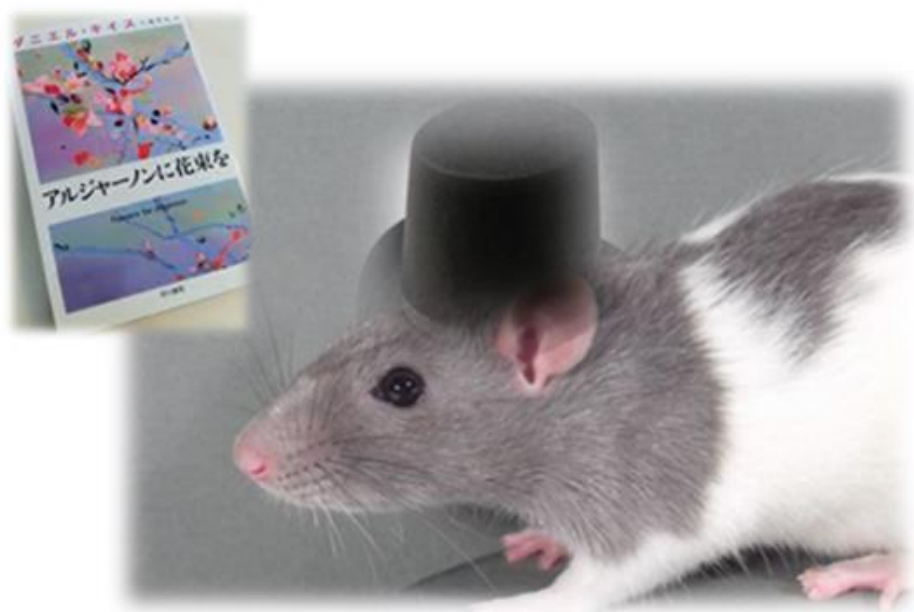


写真4：アルジャーノンラット？