

かずさDNA研究所ニュースレター 第54号
発行日 平成28年1月15日 (年4回発行)
企画・編集/公益財団法人かずさDNA研究所 広報・社会連携チーム
ニュースレターは以下のサイトからも閲覧できます。
<http://www.kazusa.or.jp/j/information/newsletter.html>
[配信登録：ニュースレターの発行をメールでお知らせします。]

公益財団法人 かずさDNA研究所
〒292-0818 千葉県更津市かずさ鎌足2-6-7
TEL : 0438-52-3900 FAX : 0438-52-3901
<http://www.kazusa.or.jp/>
E-mail : nl-admin@kazusa.or.jp

かずさDNA研究所



新春のご挨拶
大石道夫 理事長

特集：微生物遺伝資源の保存
NBRC 鶴海泰久 センター次長

研究紹介：ゲノム編集技術の進歩

P02. 活動報告

千葉市未来の科学者育成プログラムに参加
君津中央病院附属看護学校でのDNA出前講座

P12. おもしろライフサイエンス

妊娠中の喫煙によるDNAの変化

P13. どんなゲノム こんなゲノム

1000人ゲノム計画

P14. 遺伝子ってなんだろう？

ゾウはがんになりにくい？

P16. 挑戦！あなたもゲノム博士

54

2016 JAN



かずさDNA研究所理事長 大石道夫

新年明けましておめでとうございます。

早いもので、当研究所が「世界初のDNA解析を専門に行う研究所」として開所してから21年が過ぎました。この間のDNA研究の飛躍的な進展により、食料、医療や環境など私たちが直面するさまざまな問題を解決するための有効な手段が提供されつつあります。

特にDNA解析技術の発展により、さまざまな生物の遺伝情報を容易に入手できるようになり、本格的な「DNAの時代」が目前に迫っています。

私たちもDNA解析を含む先端ゲノム解析技術を駆使し、実用植物のゲノム解析や品種改良の技術開発、免疫・アレルギー疾患の克服のための研究開発などを行っていますが、近年は、研究成果の社会還元を目指して、疾患遺伝子解析等の社会資本的活動、分析受託等の産業支援活動、産官学連携のハブとしての役割、将来を担う若い人たちへの理科教育支援や県民の方へのDNA普及活動など幅広い活動を展開しています。

昨年は、かずさDNA研究所発ベンチャーが設立されましたが、当研究所の研究成果の普及や研究活動の活性化のために、このベンチャー企業の活動を支援していきます。

本年も所員一同で研究の推進と社会貢献に努めて参ります。今後とも変わらぬご支援をどうぞよろしくお願いいたします。

見学者13万人達成

11月14日、平成6年の研究所開所からの見学者の累計が13万人を突破しました。当日は土曜日でしたが、分子生物学実験講座を受けるために、朝6時に茨城県をバスで出発したスーパーサイエンスハイスクール指定校の茨城県立緑岡高校の19名の皆さんの中で、同校2年生の栗田竜輔さんが13万人目となりました。

予想もしないサプライズに、皆さん笑顔で喜んでいましたが、「食肉のDNA鑑定」の実験には真剣な眼差しで取り組んでいました。



表紙の写真

当研究所の隣にある「製品評価技術基盤機構のバイオテクノロジーセンター」には、生物遺伝資源の保存施設、開発施設と長期保存施設の3つの建物があります。色鮮やかな紅葉を前に平成14年に開所した生物遺伝資源保存施設を撮影。(撮影：平成27年12月7日)



千葉市未来の科学者育成プログラムに参加

11月29日、日曜日にもかかわらず、11名の中高生がQiball（きぼーる）にある千葉市科学館に集まってくれました。千葉市教育委員会では、「科学都市ちば」の実現に向けて科学教育に力を入れ、平成24年度よりこの育成プログラムを展開しています。「科学に高い興味をもつ中高生に高度な科学技術を体験させ、未来の科学者を目指す意欲を高めること」を目的として、年間を通して10回以上の講座に参加できる複数のコースがあります。今回、「生命・医療系コース」の1つの講座を担当しましたが、皆さんから「とても楽しかった、ためになった」との感想をいただきました。



君津中央病院附属看護学校でのDNA出前講座

千葉県南部の基幹病院である君津中央病院（木更津市）には附属看護学校があります。専門的知識・技術を身につけた社会に貢献できる看護師を育成するために、看護に必要な幅広い教育内容を含む基礎、専門や実践分野からなる3年間のカリキュラムが用意されています。遺伝子の変異と疾患に関する研究が世界中で進む中、DNAに関する知識をより深めていただくため、12月16日と17日で、61名の生徒さんに「お酒に強いかわいかな」を調べる遺伝子解析を体験していただきました。



問題4

「組み換えDNA技術により危険な生物が作られる可能性はないか」と研究者自らが懸念し、28ヶ国から専門家が集まり、遺伝子組み換えに関するガイドラインを議論したカリフォルニア州の都市名が付いた会議は何でしょうか？



- A: ロサンゼルス会議 B: サンディエゴ会議
C: サンフランシスコ会議 D: アシロマ会議

問題5

2015年にノーベル賞を受賞した大村智博士は、ゴルフ場の近くの土から発見した放線菌から寄生虫病の治療薬を開発しました。ある環境に棲息する複数の未知の微生物のゲノム配列をまとめて解読する方法は何と呼ばれるのでしょうか？



- A: モノゲノム解析 B: メタゲノム解析
C: テトラゲノム解析 D: デカゲノム解析

問題6

メタゲノム解析でヒトの腸内に棲む細菌のゲノム配列を解読して、ヒトの健康に役立つようという研究が進んでいます。ヒトの腸にはどのくらいの細菌がいるのでしょうか？



- A: 100兆個 B: 1兆個 C: 100億個 D: 1億個



開所記念講演会開催結果

昨年10月24日（土）にかずさアカデミアホールの会議室202で開所記念講演会が行われ、336名の参加者を前に、当研究所から副所長と室長の2名が講演をしました。

「DNAとたどるイチゴの謎」

講師：磯部 祥子（室長）

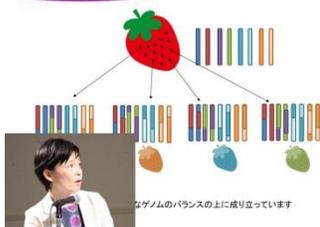
食用イチゴは、約200年前にオランダで作出され、日本には明治初年頃に入ってきました。その後、多くの品種が開発され、日本国内の農業産出額では、コメ、トマトに続いて第3位です。

食用イチゴを含む栽培種の多くは、複数のゲノムのセットを持ち、食用イチゴは八倍体です。複数のゲノムを持つことで、植物の形が大きくなり環境の変化や病気にも強くなる傾向にあります。

当研究所では、2013年に食用イチゴと5種類の野生種の全ゲノム配列を解析し、その結果を利用した育種法の開発を行っています。国産初の種子から作るイチゴ（千葉F-1）

など、千葉県で育成された品種の紹介もありました。来場者には、観賞用イチゴの種が配られました。

イチゴの謎③ イチゴの品種改良



「遺伝子検査って何？：見えてきた課題と未来」

講師：小原 収（副所長）

2001年にヒトゲノムが解読されて以降、解析に必要なコストは年々低くなっており、今では10万円で一人分が解析できます。ゲノムが解析された人が増えるに従って、ゲノムにある個人間の配列の違いの情報が蓄積されています。このように多くの人から得た統計情報から、病気や能力などの予測が可能になるかという、まだ分からないことの方が多い状況です。

ただし、新生児で発症する病気の多くは遺伝的要因によるものがほとんどで、遺伝子検査が病気の診断や治療方法の決定に役立ちます。当研究所では、国内外の臨床医の

先生とのネットワークを通じて、そのような病気の遺伝子検査に取り組んでいます。

原発性免疫不全症ネットワークの構築

- 2006年度～共同研究開始
- 厚生労働省「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」（以下、研究会）
- 遺伝子検査アレルギーマスターセンター（RCMI）
- 国内最大規模の基礎免疫学研究施設
- かずさDNA研究所
- 国内最大規模のゲノム解析

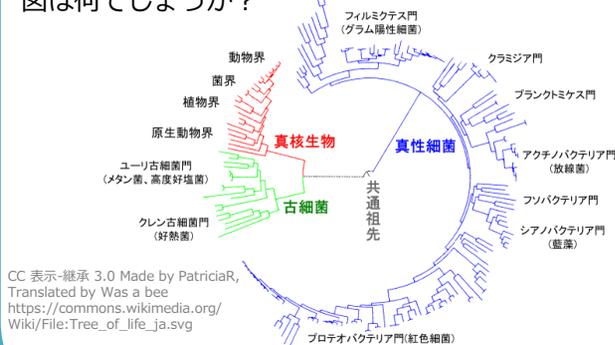


挑戦！あなたもゲノム博士

このコーナーではゲノムに関するクイズを出題します。答えはかずさDNA研究所のHPに掲載。
(<http://www.kazusa.or.jp/j/information/newsletter.html>)

問題1

異なる生物でも遺伝子の塩基配列やタンパク質のアミノ酸配列の並び方に似たところがあります。その比較をもとに生物の類縁関係を示した図は何でしょうか？



CC表示-継承 3.0 Made by PatriciaR, Translated by Was a bee https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tree_of_life_ja.svg

A: 系統樹 B: 家系図 C: 路線図 D: 関係図

問題2

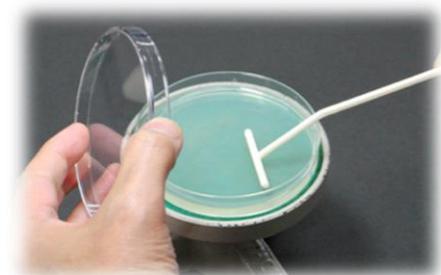
DNAに生じる変異が、環境に適応しているかどうかによって選択されて、その仲間（生物集団）に広がるという進化を説明する「自然選択説」を唱えたのは誰でしょうか？



A: メンデル B: ワトソン C: クリック D: ダーウィン

問題3

組み換えDNA技術は、ある生物由来のDNA断片を切り出し、ベクターDNAに結合させ、大腸菌など別の生物に導入して複製させる技術ですが、開発されたのはいつ頃でしょうか？



A: 2013年 B: 1993年 C: 1973年 D: 1953年

研究所を見に来ませんか？

「科学技術週間」に合わせた一日公開

日時：4月23日（土）10時～15時

会場：（公財）かずさDNA研究所

内容：所内見学、研究紹介ミニセミナー等

定員：200人（申込多数抽選）

申込方法：研究所のホームページからお申し込み

みください（<http://www.kazusa.or.jp>）



イベント等の報告

<産学官連携>

- ❖ 10月14-16日(水-金)：世界30ヶ国の750社以上のバイオ産業企業が集まる**BioJapan2015**に参加（パシフィコ横浜）

<http://www.kazusa.or.jp/j/information/events/2015/151016.html>

- ❖ 11月18-20日(水-金)：全国の農林水産・食品分野の研究を行う機関が集まる**アグリビジネス創出フェア2015**に参加（東京ビッグサイト）

<http://www.kazusa.or.jp/j/information/events/2015/151120.html>

- ❖ 12月1-4日(火-金)：分子生物学に関わる研究者が年1回集まり研究成果を発表する**BMB2015**に参加（神戸ポートアイランド）

<http://www.kazusa.or.jp/j/information/events/2015/151204.html>

<その他> *KDRI:かずさDNA研究所に於いて実施

- ❖ DNA出前講座

10月14日(水)：富津市立天羽東中学校

11月2/5/10/13日(月/木/火/金)：津田沼高等学校

12月9日(水)：富津市立佐貫中学校

12月15日(火)：千葉明徳中学校

12月22日(火)：千葉北高等学校

1月8/12-15日(金/火-金)：検見川高等学校

- ❖ 分子生物学講座

12月16/17日(水/木)：君津中央病院附属看護学校

- ❖ 公民館出張講座

11月7日(土)：君津市立清和公民館、小学生

- ❖ 生命科学講座

11月14日(土)：茨城県立緑岡高等学校（KDRI）

12月5日(土)：君津市立君津中学校（KDRI）

- ❖ DNA実験体験ツアー（KDRI）

11月18日(水)：千葉大学遺伝カウンセラーコース

- ❖ バイオインフォマティクス実習

12月24日(木)：木更津高等学校

- ❖ イベント

11月29日(日)：千葉市未来の科学者育成プログラム

（千葉市科学館）

特集：微生物遺伝資源の保存

かずさDNA研究所の北隣に、独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）のバイオテクノロジーセンター（NBRC）があります。ここでの重要な業務のひとつが生物遺伝資源の保存と提供で、有用な微生物や微生物DNAの収集・維持・管理・分譲を行っています。今回は、バイオテクノロジーを用いた研究開発やその産業利用に欠かせない微生物遺伝資源について、NBRCの次長、鶴海先生にお話を伺いました。

微生物遺伝資源とは？

味噌、醤油や酒など伝統的な日本の発酵食品をつくるには、微生物の力が欠かせません。トイレや台所からの排水を浄化槽の中できれいに行っている主役も微生物です。2015年にノーベル生理学・医学賞を受賞した北里大学の村松博士が見つけた微生物からは、多くの人々を盲目症から救った寄生虫駆除剤が開発されました。また、工業製品の原料になる有用物質を微生物につくらせる研究も進んでいます。このように、食料、環境、医療や産業などにおいて重要な役割を果たす微生物を含め、同定・未同定の微生物や遺伝子全てを「微生物遺伝資源」と呼んでいます。

製品評価技術基盤機構（NITE）とは？

NITEは、経済産業省所管の独立行政法人で、現在、世界最大級の生物遺伝資源保存施設を有する「バイオテクノロジーセンター」の他に、化学物質の安全な使用を支援する「化学物質管理センター」、製品事故防止のために情報を発信する「製品安全センター」、日本工業規格（JIS）の試験所などを認定する「認定センター」、大型蓄電池やファインバブルなど新たな技術の試験評価手法や標準の開発を行う「国際評価技術本部」の5つの部門において、国民生活の安全と持続的な経済発展の基盤を支えています。

Q：NBRCが設立された経緯を教えてください。

A：1993年に発効された生物多様性条約（CBD）がきっかけです。それまで万人の共有財産と考えられていた生物遺伝資源が、原産国の権利として認識されるようになりました。そこで、大学や研究機関でそれぞれに保存されていた微生物遺伝資源をまとめて収集・保存して産業に活かすと共に、国内機関の海外資源の利用を手助けする中核的機関が必要になりました。NITEは1993年から微生物のゲノム解析を行っており微生物の知見をもつ機関であったことから、2002年、NITEの中にNBRCが開所されました。業務としては、上記の他、特許微生物の寄託、カルタヘナ法の執行・支援、バイオ解析技術の応用、微生物の産業利用促進など様々な業務を行っています。

現在、NBRCには73名の常勤職員がおり、うち43名がかずさ地区で勤務しています。

Q：どのような微生物を保存しているのですか？

A：約8万株を保有しています。うち3万株は種レベルまで同定されたもので、糸状菌（カビの仲間）と細菌が1万ずつ、残りは酵母、放線菌ですが、古細菌や微細藻類といった幅広い種類を扱っているのが特徴です。この中には、財団法人発酵研究所（IFO）から移管された1万5千株が含まれます。他の5万株は属レベルまで同定された、スクリーニング材料として提供しているもので、国内由来と海外由来が半分ずつです。

微生物の保存は、OECD（経済協力開発機構）の勧告に沿って、乾燥標本と凍結（-80℃、もしくは液体窒素）標品など、1つの微生物について複数の形で行っています。

微生物の収集は、国内外の研究者が論文を出す際にNBRCへ微生物を預ける「寄託」と、NBRCの研究者自らが自然界から微生物を分離することにより行っています。NBRCではエネルギー、健康、環境浄化の分野の中から、ユーザーニーズを反映した収集戦略を立てて



Credit: Christopher.Michel

ゾウはがんになりにくい？

がんはある細胞の遺伝子に変異が入って細胞分裂のコントロールができず細胞が異常に増えてしまう病気です。遺伝子に変異が入る頻度が同じだとしたら、ヒトより100倍も細胞の数が多いゾウは、がんになるリスクが高いのでしょうか？ゾウの死因を調べたところ、そのようなことはありませんでした。ゾウはその大きさにもかかわらず、50から70歳の寿命があり、がんになる頻度もヒトの半分から5分の1です。

なぜゾウががんになりにくいのか？長年の疑問に答えるひとつの興味ある答えが出ました。アフリカとアジアのゾウのゲノム配列を調べた結果、p53というがん抑制遺伝子の数がヒトでは両親からもらったひと組（2コピー）であるのに対して、ゾウでは20組（40コピー：38コピーは元のp53遺伝子から作られたmRNA由来の遺伝子）もありました。

ヒトのがんのおよそ半分にはp53遺伝子の変異が認められ、p53が機能しないとがんになります。p53はDNA損傷の見張り役として働き、DNAに損傷があるときにはDNA修復の命令を出し、損傷の度合いにより細胞の分裂を中止したり、細胞を自滅するようにします。

ゾウの細胞に人為的に変異を誘発させると、DNAの損傷を修復することなく、細胞を自滅に追い込みました。これが細胞をがん化させないひとつの手段かもしれません。

2015年10月8日 J. Am. Med. Assoc.

2015年11月24日 Preprint at bioRxiv



1000人ゲノム計画

1000人ゲノム計画は、個人間の塩基配列の違いを調べるために2008年1月に始まった国際プロジェクトで、対象者は世界中の異なる26の民族グループから選ばれています。2012年には第一弾として、1092人分のゲノムが報告されましたが、その後も次世代シーケンサーを活用し、計2504人分を解析しています。

今回の解析で、新たに4000万ヶ所（累計8000万ヶ所）の違いが見つかりました。個人同士では約500万ヶ所、塩基配列レベルでは約2000万塩基が違っているのだそうです。ただし、違いのほとんどは極めて稀な変異で、特定の集団内で多くの人々が共有するような変異はそれほど多くありません。

アミノ酸レベルの変異は1万ヶ所以上あり、150-180ヶ所の変異では作られるタンパク質の長さが短くなっていました。また、遺伝子発現を調節する領域の変異が50万前後あり、個人の特徴はタンパク質の構造変化もさることながら、その多くは遺伝子発現の小さな差の集まりで決まると考えられます。

現在も、世界各国で10-100万人単位の個人ゲノムの解析がされており、今後は、形質や疾患とゲノム上の変異を関連づける解析が中心となっていくこととなります。研究が進むと、病気の早期発見や予防につながると期待されています。

2012年10月28日 Nature オンライン版

2015年10月1日 Nature オンライン版



NITEバイオテクノロジーセンターにて[木更津市] 鶴海次長（前列右）と、地域連携事業を進めている高橋室長（前列左）、山口主任（後列右）と竹内主任（後列左）

微生物の収集を行っています。

NBRCが保存している微生物は、JIS（日本工業規格）や日本薬局方の法定試験の指定株として、民間企業が製品を開発する際の抗菌/抗カビ効果試験などで利用されます。他にも、同定のための参照用や研究開発材料として提供されています。

Q：微生物保存における東日本大震災からの教訓はありますか？

A：震災では、古くからある醸造企業の建物が倒壊・流出するなどの直接的被害のほか、大学などの研究機関が保存する多くの生物遺伝資源が長期間の停電により死滅しました。

そこで、経済産業省の施策として生物遺伝資源のバックアップ体制を整備するために、生物遺伝資源長期保存施設を2015年に竣工しました。今後、国内各地からの菌株の預け入れが増えるものと思われます。

Q：微生物遺伝資源に関する国際的な取組みは行われていますか？

A：設立の経緯でも少しお話ししましたが、国内の大学・研究機関、企業が海外から生物遺伝資源を入手する際には、様々な手続きが必要となります。NITEでは、アジア各国との共同事業を通じて、国内の研究者による海外微生物遺伝資源の利用を支援しています。2004年にはアジア地域の11ヶ国と共に「微生物資源の保全と持続可能な利用のためのアジア・コンソーシアム（ACM）」を設立し、現在、13ヶ国23機関で活動しています。

<http://www.acm-mrc.asia/>

地域連携事業

NITEは、平成27年度の行政執行法人への移行に合わせて、微生物遺伝資源の利用促進を図るため産業連携推進課地域連携室を立ち上げ、微生物を利用した地方創生への取組を支援する活動を行っています。

近隣では、2015年4月から君津市の「きみつ食の彩りプロジェクト」に協力して、君津市の特産品である、カラーという花から酵母などの微生物を探索しています。プロジェクトでは、分離した酵母を使ったパンや味噌、日本酒、ヨーグルトなどの特産品を作り出すことにより地域の活性化を目指しています。

国内の微生物保存施設

国内の主な微生物保存施設には、日本微生物資源学会のメンバーである下記の23機関があります。

略号	機関名と特徴
AHU	北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門菌株保存室 ●約3,000種の微生物の保存・分譲●糸状菌を多く保有
ATU	東京大学大学院農学生命科学部応用生命工学専攻
FFPRI	国立研究開発法人森林総合研究所森林微生物研究領域 ●木材や種子などの分析・鑑定
FMRC	鳥取大学農学部附属菌類きのこ遺伝資源研究センター ●国産木材腐朽性の野生きのこを形成する菌株を収集・保存
GTC (GIFU)	岐阜大学大学院医学系研究科病原微生物遺伝子資源保存センター ●約6,000株のナショナルバイオリソース公開株 (NBPR) やDNAを分譲
HUT	広島大学大学院先端物質科学研究科 分子生命機能学専攻微生物遺伝資源保存室 ●発酵・醸造や微生物学・微生物工業に関する非病原性の微生物株の寄託・保存●約1,400株のうち約830株は分譲可能
IFM	千葉大学真菌医学研究センター ●病原真菌や放線菌やDNAの分譲
IID	東京大学医科学研究所感染症国際研究センター病原微生物資源室 ●標準的病原細菌の分与
IMRG	群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設 ●臨床分離菌及び薬剤耐性菌の系統的保存●薬剤耐性菌の菌株
ISU	石巻専修大学理工学部基礎理学科
JCM	国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター微生物材料開発室 ●微生物の系統保存●細菌(約10,200株)、古細菌(約460株)、真菌(約5,000株)が提供対象
NBRC	独立行政法人製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンター ●約80,000株の微生物を保存●公益財団法人発酵研究所から譲渡された15,000株を含む
NEKKEN	長崎大学熱帯医学研究所 ●ナショナルバイオリソースの病原性原虫の収集・保存・提供
NIAS (MAFF)	独立行政法人農業生物資源研究所微生物遺伝資源部門 ●食料・農業に係る微生物遺伝資源の保存・維持管理●微生物遺伝資源を登録は約30,000点
NIES	国立研究開発法人国立環境研究所微生物系統保存施設 ●微細藻類、原生動物、および絶滅危惧藻類の系統保存(約2,600株)
NIG	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所系統生物研究センター原核生物遺伝研究室 ●大腸菌の網羅的変異株 東京農業大学菌株保存室
NRIC	●乳酸菌を4,500株以上を収集・保存●発酵食品や醸造食品に関係する酵母やカビ、食品変敗や汚染に関わる微生物●約1,500株を菌株カタログで公開
OUT	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻
RIB	独立行政法人酒類総合研究所微生物研究室 ●酒類などの分析・鑑定
RIFY	山梨大学大学院総合研究部附属ワイン科学研究センター ●ワインに関する微生物学的並びに醸造学的な基礎研究
RIMD	大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター 病原微生物資源室 ●病原性微生物の寄託・分与
TAMA	玉川大学学術研究所菌学応用研究センター ●糸状菌および野生きのこの分布と採集・分離収集・培養法の開発
TIMM	帝京大学医真菌研究センター ●病原真菌株の収集

07 http://www.jsMrs.jp/member_collection.html



妊娠中の喫煙によるDNAの変化

妊娠中の母親の喫煙は、生まれてくる子供の健康に悪影響をもたらします。出生体重の減少などのように、その影響がすぐに現れなくても、長期的には生まれてくる子供の肥満、2型糖尿病、高血圧や神経行動学的な異常につながるという報告があります。

スペインの研究チームは、妊娠中の喫煙が子宮内の胎児に影響するかどうかを調べるために、20組の母親と新生児を対象に、その母の血液を使ってゲノム全体のDNAのメチル化(5-メチルシトシン)について解析しました。結果、喫煙する母親としない母親から生まれた新生児の間に、25個の遺伝子についてDNAメチル化の、統計上有意な著しい違いがあり、喫煙をする母親から生まれた新生児において、その多くでDNAメチル化の頻度が高くなっていました。逆に、ゲノム全体のメチル化を比較すると、喫煙をするグループの方が著しく低くなっていました。

DNAのメチル化とは、DNAの塩基にメチル基と呼ばれる小さな分子(1つの炭素と3つの水素原子からなる)が結合することですが、遺伝子の近傍がメチル化されると、その遺伝子の発現が低くなったり高くなったり変化して健康に影響する可能性があります。

DNAのメチル化のパターンは体の組織によって異なる可能性がありますが、研究が進めば疾患などを事前に見つける新たなバイオマーカーになるかもしれません。

2015年1月27日 J. Transl. Med. オンライン版

ゲノム編集技術による改変例

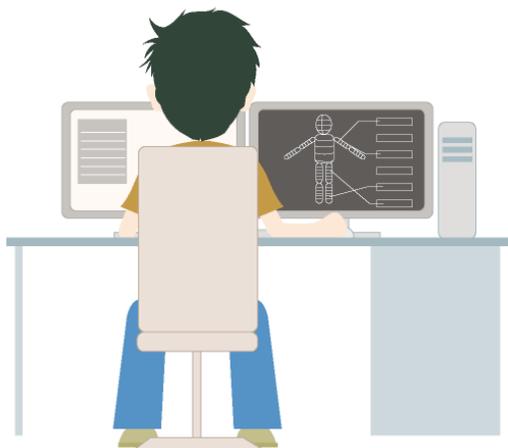
近年、急速に進んだゲノム編集技術の実用化を目指した研究の一例をご紹介します。

- バイオ燃料（油）を大量に作る藻類：TALEN法でデンプン合成に関与する遺伝子を破壊し、油脂合成に必要な遺伝子を高発現するように改変。
- 芽の毒性を低くしたジャガイモ：TALEN法で毒性がある化合物の合成に関与する遺伝子を破壊。
- 耐病性を持つイネ：TALEN法で免疫応答に関わる遺伝子を改変。
- マラリアを媒介しない蚊：CRISPR/Cas9法でマラリア原虫に対する抗体を作る遺伝子を導入。
- ヒトでHIVや白血病の治療のために「他の細胞を敵と認識する遺伝子」を欠失させた骨髄（造血幹細胞）を移植した臨床研究：TALEN法で非自己認識に関わる遺伝子2個を破壊など。

ゲノム編集でヒトの受精卵を操作する

—どう思われますか？

2015年4月に、中国の研究者らがヒト受精卵にゲノム編集を行ったと発表したのを受けて、様々な議論が行われています。ヒト受精卵への応用は、病気の治療などに効果が期待できる一方、希望通りの外見や能力を持たせる「デザイナーベビー」誕生の可能性もあります。12月1-3日に行われたゲノム編集の国際サミットを終え、米英中が「現時点ではヒトの生殖細胞を改変して治療に使うのは無責任だ」としながらも、「妊娠させないことを前提に、ヒト受精卵を使ったゲノム編集の基礎研究を容認する」とする声明を発表しました。

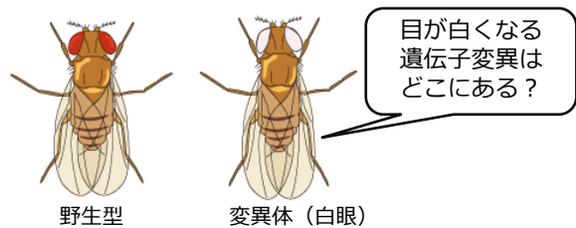


生命の設計図であるゲノムDNAを自在に切り貼りする「ゲノム編集」技術が急速に発展しています。その技術開発の歴史と共に最近の進捗についてをご紹介します。

ゲノムを改変する

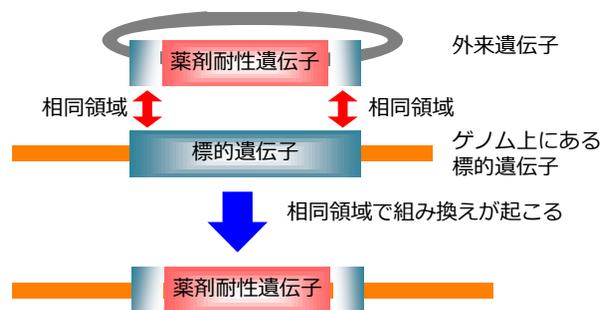
遺伝子の働きを調べるために、遺伝子を働かなくして表われる現象（表現型）を観察する研究は古くから行われていました。

高校生物の教科書に出てくる、メンデル（エンドウ）やモーガン（キイロショウジョウバエ）たちは、自然にできた変異や、放射線で人為的に突然変異を誘発したものを研究に利用していました。ただ、思いのままに変異を導入することや、どこに変異が入っているかを見つけることは大変難しかったのです。



遺伝子ターゲティング法の開発と遺伝子組み換え生物の誕生

1970年代に誕生したDNAクローニング技術を利用して、内在性の遺伝子を外来性の遺伝子（主に薬剤耐性遺伝子）と相同組み換えにより置き換える、遺伝子ターゲティング法が開発されました。1989年にはこの方法でマウスの標的遺伝子が破壊され、作製されたマウスはノックアウトマウスと呼ばれました。



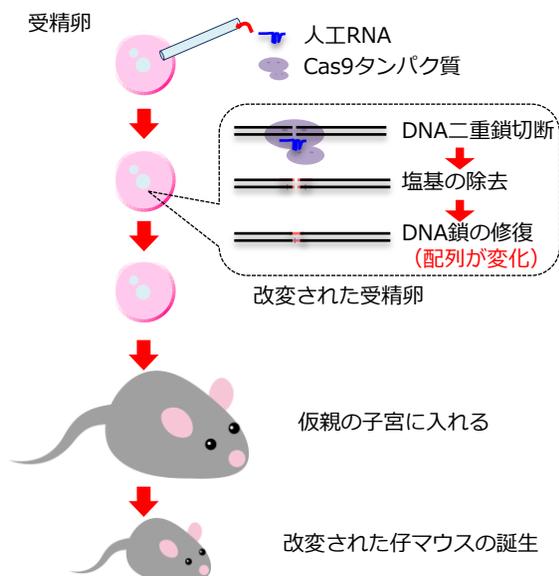
条件付き変異導入法の開発

遺伝子によっては変異を入れると、胚が成体まで成長できないことがありました。そこで、特定の組織で遺伝子をオン/オフすることができる、部位特異的組み換え酵素Cre/loxPを使った条件付き変異導入法が1987年に開発され、1996年にはマウスに適用されました。実験動物の適切な科学上の利用に配慮することは当然ですが、様々な変異マウスが作られています。

実験を始めてからノックアウトマウスを解析できるようになるまでに、およそ1～2年かかります。そこで、いくつかの研究機関が協力してすべての遺伝子を網羅的にノックアウトして人類共通の財産にしようという国際ノックアウトマウスプロジェクトが始まり、日本では、理化学研究所を中心に行われています。

かずさDNA研究所では、当所で開発した新規部位特異的組み換え酵素、VCre/VloxP、SCre/SloxPシステム（ニュースレター37号で紹介）を用いたゲノム配列変更の受託解析を行っています。

CRISPR/Cas9による遺伝子破壊と導入



受精卵にCas9タンパク質と人工RNAを注射すると、人工RNAがゲノム上の相補的な配列を持つ部分に貼り付き、Cas9によってDNAの二重鎖が切断されます。細胞のDNA修復機構により、切断末端の塩基が除去され変異が入った形でつなぎ合わされます。

こうして変更された受精卵を仮親の子宮に入れ、受胎させると、変更された仔マウスが誕生します。

人工RNAと同時に、外来遺伝子を入れると、相同組み換えにより、切断部位に外来遺伝子を挿入することもできます。

エンドヌクレアーゼを用いたゲノム編集

様々な研究の中から、配列特異的にDNAの二重らせんを一度に切断するエンドヌクレアーゼ（核酸分解酵素）が発見され、それを利用したゲノム編集技術が開発されるようになりました。

DNAを切断する酵素の種類

第一世代：ZFN：ZFNとよばれるDNA結合人工ドメインとFokIヌクレアーゼで構成。

第二世代：TALEN：植物病原体由来のDNA結合人工タンパク質とFokIヌクレアーゼで構成。

第三世代：CRISPR/Cas9：化膿レンサ球菌のCas9ヌクレアーゼと切断配列を特定する人工RNAで構成。

CRISPR/Cas9法は、2012年にヒト培養細胞でゲノム編集ツールとして機能することが示されました。ZFNやTALENのように、人工タンパク質を『設計』することなく、受精卵にCas9タンパク質とDNA切断部位を特定する人工RNAを発現させるだけで、内在性の遺伝子を改変することができます。標的を決めれば実験系を簡単に構築できることから、瞬く間に普及しました。現在は、様々な試薬メーカーからキットが販売されており、切断部位の決定から約1ヶ月でノックアウトマウスを作製することができます。更なる効率の向上や様々な応用を目指して、改良競争が行なわれています。

CRISPRとCas9の発見

CRISPRは、細菌のゲノム上にある反復配列領域で、1987年に大阪大学の石野博士らが大腸菌の遺伝子を解析する過程で発見しました。その後、多くの細菌に存在している、外来遺伝子に対する免疫機構の一部であることが解明されましたが、そのしくみについてはよく分かっていませんでした。

ダウドナ博士とシャルパンティエ博士は、細菌の免疫のしくみを研究していて、レンサ球菌で、入ってきたウイルスDNAをCas9タンパク質が切ること気がつきました。また、CRISPR領域の転写産物（crRNA）が切断部位へのガイド役をしていることも分かりました。博士らは、このしくみを応用すればいろいろな生物のDNAを操作できると考えて、CRISPR/Cas9システムを開発しました。