新型コロナウイルスとゲノム編集

真下 知士 教授
Tomoji Mashimo
東京大学医科学研究所
実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野／システム疾患モデル研究センター ゲノム編集研究分野
Division of Animal Genetics, Laboratory Animal Research Center / Division of Genome Engineering, Center for Experimental Medicine and Systems Biology, Institute of Medical Science, the University of Tokyo

● 2020 年ノーベル化学賞 CRISPR-Cas9

米カリフォルニア大学バークレー校のジェニファー・ダウドナ博士と，フランス出身で独マックスプランク研究所のエマニュエル・シャルパンティエ博士のお二人が 2020 年のノーベル化学賞を受賞された。
個人的には，5 年前に奈良で開かれたゲノム編集の国際会議でシャルパンティエ博士とお話しする機会を得た。シャルパンティエ博士は仏パスツール研究所で学位を取られたが，かつて私もパスツール研究所に留学しており，共通の話題や友人の話で盛り上がった。今回，先行技術 ZFN，TALEN ではなく CRISPR-Cas9 がノーベル賞に選ばれたのは，この技術がいかに簡便，効率的，誰にでも使える技術として広く普及し，生命科学の新しい扉を開く革命的な技術として評価されたからであろう（**文献 1**）。これまでの遺伝子編集に関連するノーベル賞受賞課題（**表 1**）を見てみると，制限酵素，シークエンス，PCR，ES 細胞などが選ばれており，今回の結果は当然といえる。

表 1　遺伝子編集に関連する過去のノーベル賞課題

年　度	受賞者	理　由	ノーベル賞
1962	J.D. Watson, F. Crick, M. Wilkins	DNA 二重らせん構造の発見	医学・生理学賞
1965	F. Jacob, A.M. Lwoff, J. Monod	遺伝子発現制御機構の解明，オペロン説	医学・生理学賞
1969	M. Delbrück, A. Hershey, S. Luria	ウイルス複製機構，DNA 遺伝情報	医学・生理学賞
1978	D. Nathans, H.O. Smith, W. Arber	制限酵素，分子遺伝学の基盤	医学・生理学賞
1980	P. Berg, W. Gilbert, F. Sanger	遺伝子工学の基礎，シークエンス	化学賞
1993	K.B. Mullis, M. Smith	PCR 法，部位特異的突然変異法	化学賞
2007	M. Capecchi, M. Evans, O. Smithies	ES 細胞での相同組換え，遺伝子改変マウス	医学・生理学賞
2012	J. Gurdon, S. Yamanaka	成熟細胞のリプログラミング，iPS 細胞	医学・生理学賞
2020	E. Charpentier, J. Doudna	ゲノム編集手法，CRISPR-Cas9	化学賞

● 新型コロナウイルス迅速診断薬

ノーベル賞を受賞したダウドナ博士は，CRISPR-Cas システムのゲノム編集技術を農業，産業，医療分野だけでなく，核酸検出ツール，遺伝子診断ツールに利用できると述べている。
CRISPR-Cas システムの多くは，標的とする二本鎖 DNA を切断する際に，近くにある一本鎖 DNA を非特異的に切断する。この特徴を活かして，ウイルス感染者の唾液由来 DNA に，CRISPR と一緒に蛍光レポーター（一本鎖 DNA）を入れると，PCR 装置を使わずに短期間で感度よくウイルスを検出することができる。また高額な蛍光検出器を使わなくても，ストライプ試験紙で簡単に陰性陽性判定ができることが報告された（**文献 2**，**文献 3**，**図 1**）。さらに，一度に複数の検体を対象にするパネル技術と組み合わせることで，網羅的な感染ウイルスの検出，核酸だけでなく細菌やタンパク質などの検出も可能となり，環境中の核酸モニタリング技術としても注目されている。

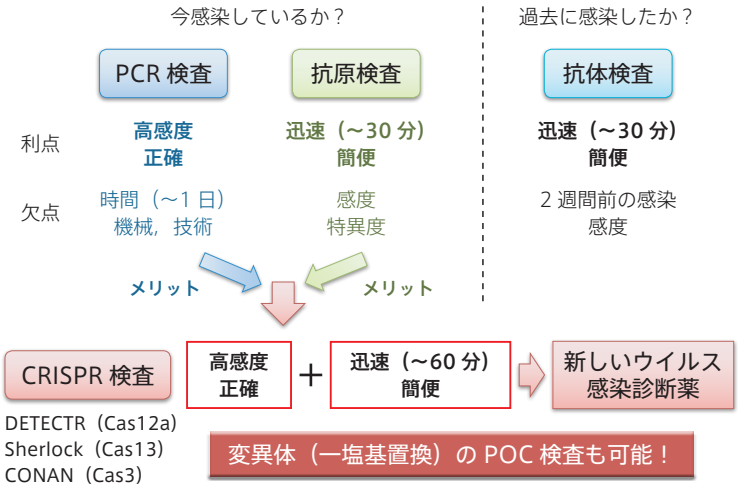

図 1　新型コロナウイルス感染の臨床現場即時検査（POCT）として，CRISPR 診断の利用が期待されている。

この“CRISPR 診断（CRISPR-Dx）”は，Cas12a や Cas13 などで可能であり，ダウドナ博士らが立ち上げたベンチャー企業 Mammoth Bioscience 社（https://mammoth.bio），ジャン博士らが立ち上げた Sherlock Bioscience 社（https://sherlock.bio）が，新型コロナウイルスの迅速診断薬を開発している（**文献 4**，**文献 5**）。前者の DETECTR BOOST SARS-CoV-2 キットは米国検査機関を中心に，後者の Sherlock CRISPR SARS-CoV-2 キットは IDT 社（Integrated DNA Technologies 社）を通して米国内で販売している。
我々も日本発のゲノム編集ツール CRISPR-Cas3 がターゲット DNA 特異的に結合して，非特異的に一本鎖 DNA を切断することを発見した（**CONAN**：Cas3 Operated Nucleic Acid detectioN と命名）。この CONAN 法によって，唾液から新型コロナウイルスを感度良く検出できることを報告している（**文献 6**）。現在，ベンチャー企業 C4U 株式会社（http://www.crispr4u.jp）によって，新型コロナウイルス迅速診断薬としての開発が進められている。CRISPR-Dx は，感度，特異度の高さから一塩基変異を判別することができ，新型コロナウイルス変異体の検出も可能である（**図 1**）。

● CRISPR の過去・現在・未来

我々は，2009 年に ZFN を使ってラット受精卵でゲノム編集を行うことにより，遺伝子改変ラットの作製に成功した（**文献 7**）。当時はあまりゲノム編集に興味を示す研究者も少なかったが，2011 年に広島大学 山本卓 教授らと一緒に岡崎基礎生物学研究所で第一回ゲノム編集研究会を行ったのを覚えている。参加者全員がこの技術のすばらしさを認識して，ノーベル賞に値する研究だと語り合っていた。この研究会から，2016 年に日本ゲノム編集学会（http://jsgedit.jp）が設立され，毎年ゲノム編集の研究者が集まって最先端の研究成果や技術の発表，情報交換が続いている。今年 2021 年は，九州大学 中村崇裕 大会長により 6 月 16～18 日に開催される（https://www2.aeplan.co.jp/ge2021）。
現在，ゲノム編集研究は，様々な生物におけるゲノム編集の適用にとどまらず，より安全で，より正確なゲノム編集技術の開発，遺伝子 DNA を直接編集しないエピゲノム編集に移っている。さらに，ゲノム編集技術を使った遺伝子治療，医療応用，診断薬も研究開発や臨床治験も進んでいる。今後，ゲノム編集を使った医療や診断薬，あるいは生命科学における新しい発見に，再びノーベル賞が与えられるかもしれない。

東京大学医科学研究所 実験動物研究施設の皆様
（前列左から 3 人目が真下先生）

文献

1. Jinek M. *et al. Science*, **337**（6096）: 816～821, 2012.
2. Chen J.S. *et al. Science*, **360**（6387）: 436～439, 2018.
3. Gootenberg J.S. *et al. Science*, **356**（6336）: 438～442, 2017.
4. Broughton J.P. *et al. Nat. Biotechnol.*, **38**: 870～8744, 2020.
5. Patchsung M. *et al. Nat. Biomed. Engineering*, **4**:1140～1149, 2020.
6. Yoshimi K. *et al. medRxiv* preprint, 2020.
7. Mashimo T. *et al. PLoS One*, **5**（1）: e8870. 2010.

「ゲノム編集 2021 特別号」 表紙ストーリー

ここは DNA が漂う不思議な海の上の研究所。
潜水艇 Cas9 号を使って，海中の DNA にゲノム編集を施そうとしているようです。
期待に胸を膨らませる研究者たち。その成果やいかに…！