

2020/12/16 (水)
易しい科学の話

2020年のノーベル化学賞 ゲノム編集のすごさ

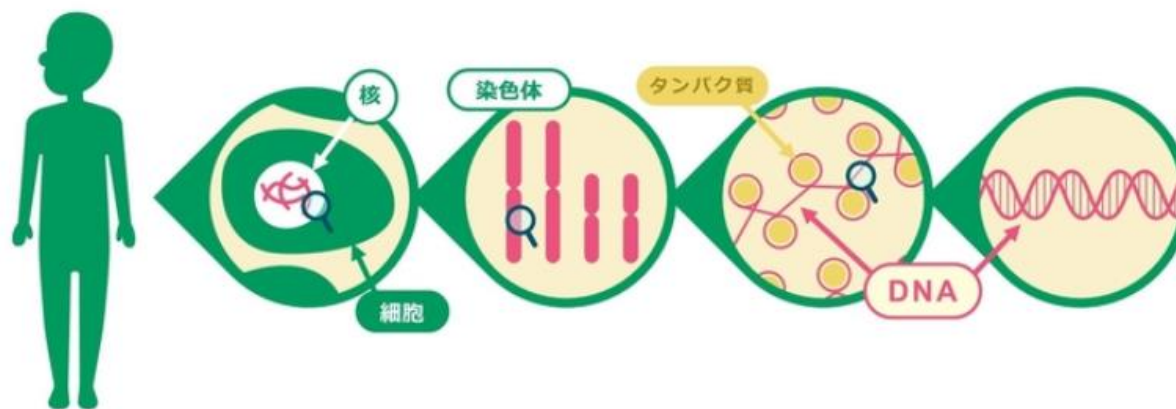
吉岡 芳夫

ゲノムとは？

- バイオテクノロジーの発達により，現在では遺伝子の本体であるDNAの塩基配列を直接調べられるようになった。
- しかも，ひとつの生物が持っているすべての塩基配列がつぎつぎに明らかにされつつある。
- 持ち運ぶ全遺伝子の数をもっとも少ないのがウイルスである。
- ウイルスは、自己複製と物質交代のうちで自己複製だけを行ない，物質交代はウイルスが感染する宿主（人間など）の助けをもっぱら借りている。
- ウイルスは，遺伝子の特殊なカプセルだと考えるのがよい。

人間のゲノム

- ひとりの人間を構成する細胞は非常に数が多いが、それらはすべてただひとつの受精卵という細胞に起源を持ち、その全遺伝子は父親の精子と母親の卵に由来する2セットで構成されている。
- このように、人間の細胞は通常2セットの遺伝子を持っていて「二倍体」であるが、減数分裂を経て生じる精子と卵は1セットしか持っていない「一倍体」である。
- このような1セットがヒトでは「ゲノム」に対応する。これを「ヒトゲノム」と呼ぶ。
- ヒトでは、これら2セットのゲノムは、22対の常染色体と1対の性染色体に分かれて収められている。
- 各染色体は一本のきわめて長いDNAのひもで成り立っており、その全長は、一個の細胞にあるDNAだけでも一メートルを越える。
- 細胞内ではこれらの長いDNAが次々とくるまって、コンパクトな構造になっている。
- ヒトゲノムは塩基数にして約30億個もある。



人間でいうと、細胞の核の中に染色体があり、そこに折りたたまれているのがDNAです。
図：科学コミュニケーター三澤作成

[【詳報】化学賞 分子からひも解く「ゲノム編集」 | 科学コミュニケーターブログ \(jst.go.jp\)](https://www.jst.go.jp/blog/2015/04/20150423-01/)



特別講演「ゲノム編集が切り拓く新たな時代」宮岡 佑一郎氏

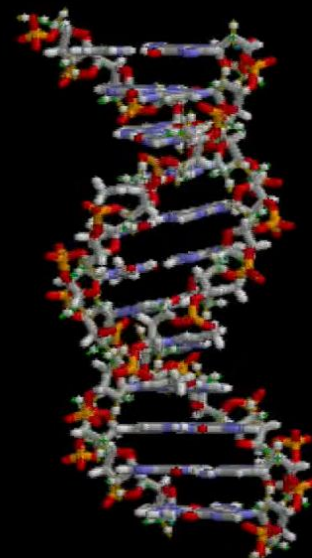
ゲノム：全遺伝情報セット

後で見る 共有

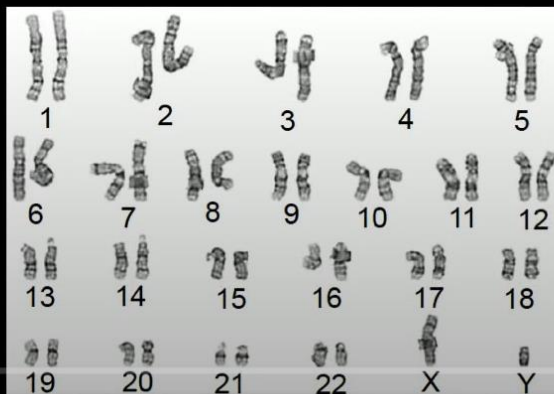
DNA二重らせん構造の発見：遺伝子の実体→分子生物学



Watson & Crick 1953



塩基対：A-T, G-C



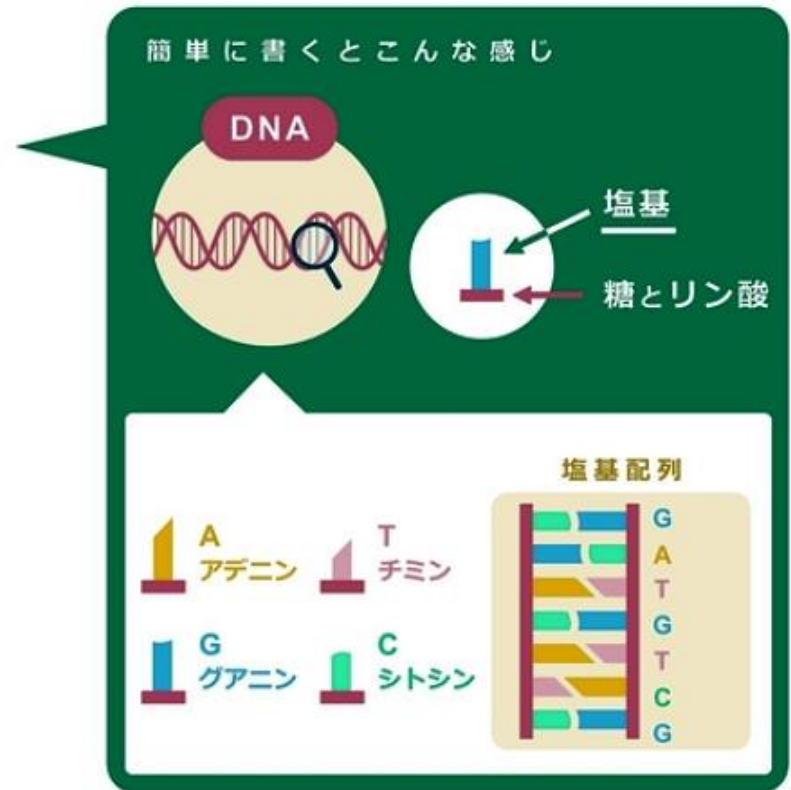
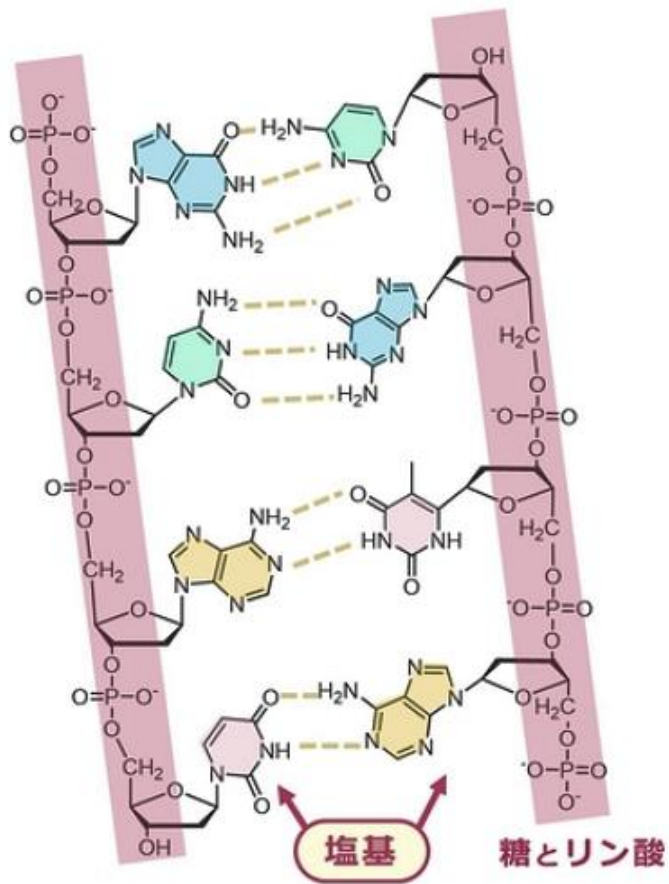
ヒトゲノム：30億塩基
(3,000,000,000塩基)

全画面モードの終了 (f)

その他の動画

6:17 / 55:31

YouTube



DNAは糖とリン酸、4つの塩基からできており、A：アデニンとT：チミン、G：グアニンとC：シトシンがそれぞれ対をなすため、はしごの構造をつくることができます。



アミラーゼの情報を持った9033個の塩基配列 (AMY1A amylase alpha 1A (salivary) [*Homo sapiens* (human)])

CTTCTCAATATCAGCACTGGATTGTAGAACTTGTGCTGATTTTGGCCTGGCATTCAAGTTAACTCTTCC
CCTTGGTATCTGTACATACTTTGATGTACAGTGTTTAGTACACGTGGCTTGGTCACTTCATGGCTAAAAA
CGTGCTTGTGGAAGACAAGTCTGGCTTGGTGAAGTCTGTGTGGTCAGCAGTCTCTGATCCGTGCAGGGTAT
TAATGTGTCAGGGCTGAGTGTCTGAGATTTATCTAGAGGCTGGGAAGGGCTCCTGAACCAGTTGTTTCC
GTCTTGTCCGGTCTGTCAGGGTTGGAAAGTCCAAGCCATAGGACCCAGTTTCCTTCTTAGCTTACGTTAT
CTACCAGAGCACCGTGGGCTGTTACTTGCCCTTGAGTTGGAAGCGGTTTCGCATTTATACCGGTAAATGTAT
TCATCCTTTTAATTTATGTAAAGTTTTTTAGTATGCAATTCCTCGATCTTTTAAGAGTTGACAACAAATTT

⋮

GCATATGGGTTTTCTTCTTAATGAGACTTCACTGCTTAGGGTTCTAAACATAAAGTTATGCTGTTTATT
TGTGTTAGTCTGTATTCTTGATTTTCATTGTTTTGAAGTTAAATCTGAAATTTTATTTTACAGGACATTTT
CTTAACTTTGCAAACCTGGTCTTCCCTGCTGGCACATACTGTGATGTCATTTCTGGAGATAAAATTAATGG
CAACTGCACAGGCATTAAATCTACGTTTCTGATGATGGCAAAGCTCATTTTTCTATTAGTAACTCTGCT
GAAGATCCATTTATTGCAATTCATGCTGAATCTAAATTTGAAAATTTAAATTTAAATGCAAATCCGCAA
GCA

通常



グルタミン酸



鎌状赤血球症



バリン

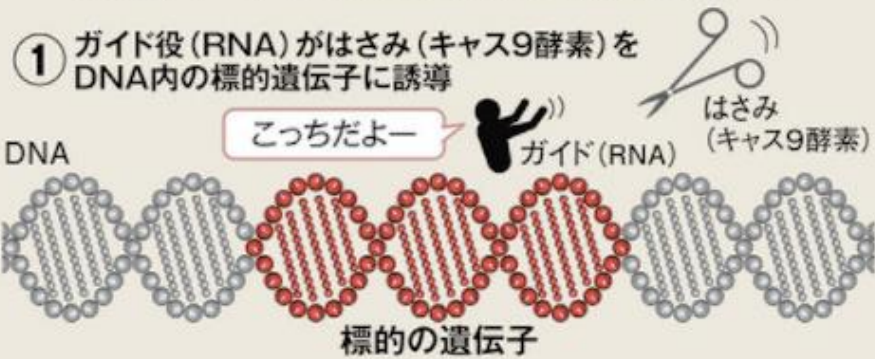


鎌状赤血球症 図原案：科学コミュニケーター-廣瀬

たった一つの塩基の違いで、赤血球がすぐ壊れる鎌状の赤血球になってしまう。

遺伝子を自由に書き換える

クリスパーカス9によるゲノム編集のイメージ



PIXTA

遺伝子の「ハサミ」にノーベル化学賞

- シャルパンティエ氏は、致命的な敗血症を引き起こす細菌ストレプトコッカス・ピオゲネスを研究していた際、免疫システムにある未知の分子が**DNA**を「切断」することを発見した。
- 彼女は、すぐにダウドナ氏と共同研究を始め、細菌の遺伝子のハサミを試験管の中に再現した。
- **DNA**には、細胞に何をすべきかを伝える何万ものコード化された命令が含まれている。
- クリッパー・キャス9の優れているのは、**DNA**を適切な場所で切断するだけでなく、エラーが忍び込まないように接合点を修復できる点だ。
- クリッパー・キャス9はいまや、生化学や分子生物学の研究室で広く使われるツールとなっている。

授賞理由

- 2人は「細菌」の免疫の仕組みを利用して、ゲノムと呼ばれる生物の遺伝情報の、狙った部分を極めて正確に切断したり、切断したところに別の遺伝情報を組み入れたりすることができる、「**CRISPR-Cas9**」（クリスパー・キャスナイン）と呼ばれる「ゲノム編集」の画期的な手法を開発したことが評価された。
- 「**CRISPR-Cas9**」はそれまであった「ゲノム編集」の方法に比べて簡単で効率がよく、より自在に遺伝情報を書き換えることができることから、すでに作物の品種改良などのほか、がんの新しい治療法の開発や新型コロナウイルスの研究に用いられている。

「ゲノム編集」日本人研究者の発見がもと

- ゲノム編集の手法、「CRISPR-Cas9」（クリスパー・キャスナイン）は、日本人研究者が**1980**年代に大腸菌で見つけた**DNA**の塩基配列がもとになっている。
- 大阪大学名誉教授の中田篤男さん（**90**）と九州大学教授の石野良純さん（**63**）のグループは大阪大学で研究を行っていた時、大腸菌の**DNA**で同じ配列が**5**回繰り返されているのを見つけ**1987**年（昭和**62**年）に論文として発表しました。
- 当時は繰り返し現れる配列が何を意味するのか分かっていなかったが、その後、この論文をもとに、ヨーロッパの研究者が、この配列が外から侵入するウイルスなどの「外敵」を認識して攻撃する免疫の仕組みに関わっていることを突き止めた。

CRISPR配列発見秘話

[中田 篤男名誉教授に聞く「CRISPR配列発見秘話」 | RIMD'S \(りむでいーず\) 研究者たちの素顔 | 大阪大学微生物病研究所 RIMD 文部科学省共同利用・共同研究拠点 \(osaka-u.ac.jp\)](#)



左から当時ともに研究をしていた品川 日出夫名誉教授、中田 篤男名誉教授、岡田 正人所長（微生物病研究所所長室にて）

早・安・楽で世界を席卷

ゲノム編集ツールの変遷

	ツール名	発明年	コストと必要日数
第1世代	ZFNs	2003	5500 ^{ドル} / 22日
第2世代	TALENs	2009	360 ^{ドル} / 10日
第3世代	クリスパーキャス9	2012	30 ^{ドル} / 5日

*コストはヌクレアーゼ(DNAを分解する酵素)1対当たり

*2017年時点。米アーク社の資料を基に日興アセットマネジメント作成

第1世代より
必要日数は約4分の1、
コストは約180分の1に

生命倫理の専門家「リスクを評価する仕組みを」

- 生命倫理が専門の北海道大学の石井哲也教授は、「今回のノーベル賞は、受賞するべくして受賞したものだと考えている。
- ただ、ゲノム編集の技術には、意図していない遺伝子の改変が起きるなどのリスクがあることが指摘されている。
- 食品の品種改良や医療への応用など健康に関わる技術になっている以上、このリスクをしっかりと評価する仕組みを国内、あるいは国際的に作ることが求められていると思う。
- また、中国で行われたようなゲノム編集の技術を使って受精卵の遺伝子を操作して実際に赤ちゃんを誕生させるなどの行為は禁止するべきだ」と話している。

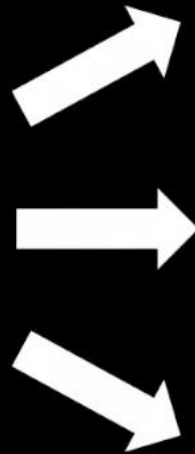
- ゲノム編集とは？図や動画でわかりやすく簡単に原理や倫理的問題を解説 CRISPRCas9(クリスパーキャスナイン)とは (darwin-journal.com)

特別講演「ゲノム編集が切り拓く新たな時代」宮岡 佑一郎氏 - Bing video

ゲノム編集とは？

ゲノムDNA配列を自分の意のままに変更すること

CGTAGTCCGGTGAG
CCGGTCACTCTCCC
CGAGGTCCCACACT



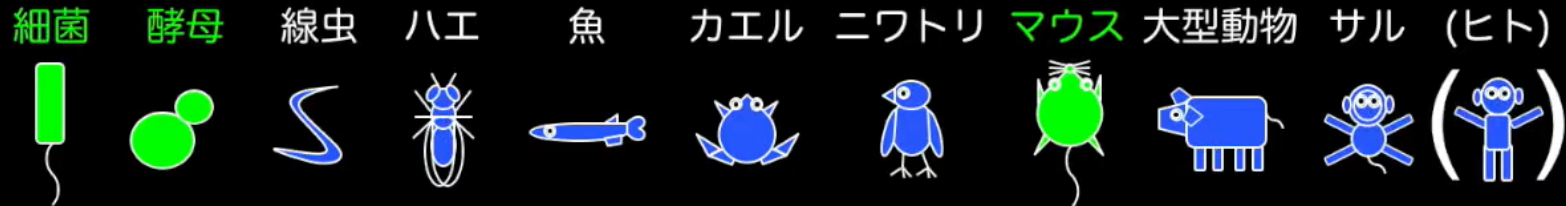
CGTAGTCCGGTGAG
CCGGTCTCTCTCCC
CGAGGTCCCACACT

CGTAGTCCGGTGAG
CCGG-----CTCCC
CGAGGTCCCACACT

CGTAGTCCGGTGAG
CCGGTCAAAAAAA
AAAAAACTCTCCC
CGAGGTCCCACACT

前ゲノム編集時代：遺伝子ターゲティング

自在なゲノムDNA配列改変は、一部の生物種では以前から可能だった



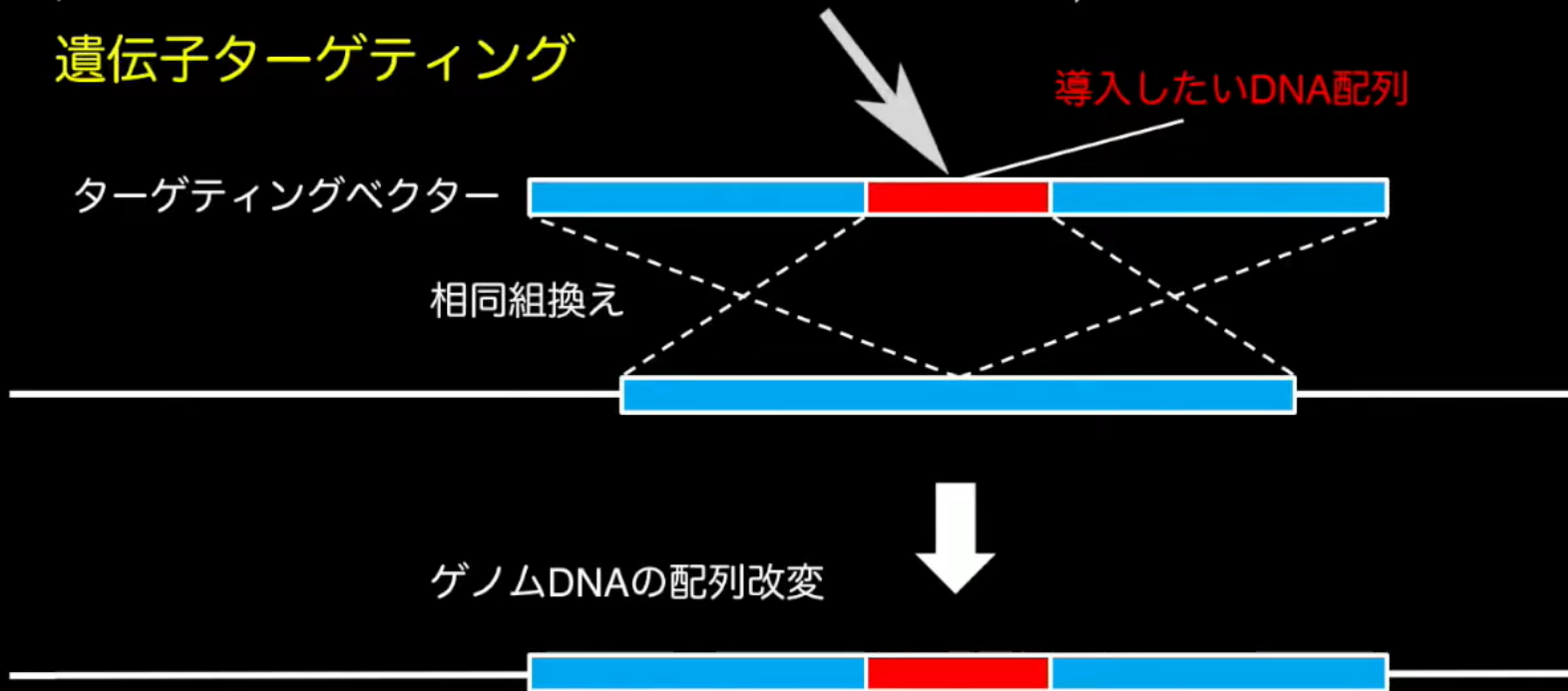
遺伝子ターゲティング

導入したいDNA配列

ターゲティングベクター

相同組換え

ゲノムDNAの配列改変

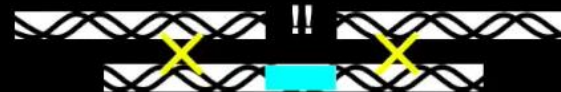


Homology-Directed Repair (HDR)

ゲノムDNA



DNA二重鎖切断



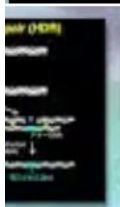
ドナーDNA

Homology-directed
Repair (HDR)



導入されたDNA

HDRによってゲノムの
選択した領域を自在に
編集することができる



ゲノムDNAを切断する酵素は？



DNAを切断する酵素といえば、制限酵素

EcoRI

▼
...GAATTC...

...CTTAAG...
▲

6塩基配列を認識
 $4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4 = 4096$

ヒトゲノムは30億塩基
ゲノムはこま切れに

ゲノムDNAを切断する酵素は？



DNAを切断する酵素といえば、制限酵素

EcoRI

▼
...GAATTC...

...CTTAAG...
▲

6塩基配列を認識
 $4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4 = 4096$

ヒトゲノムは30億塩基
ゲノムはこま切れに

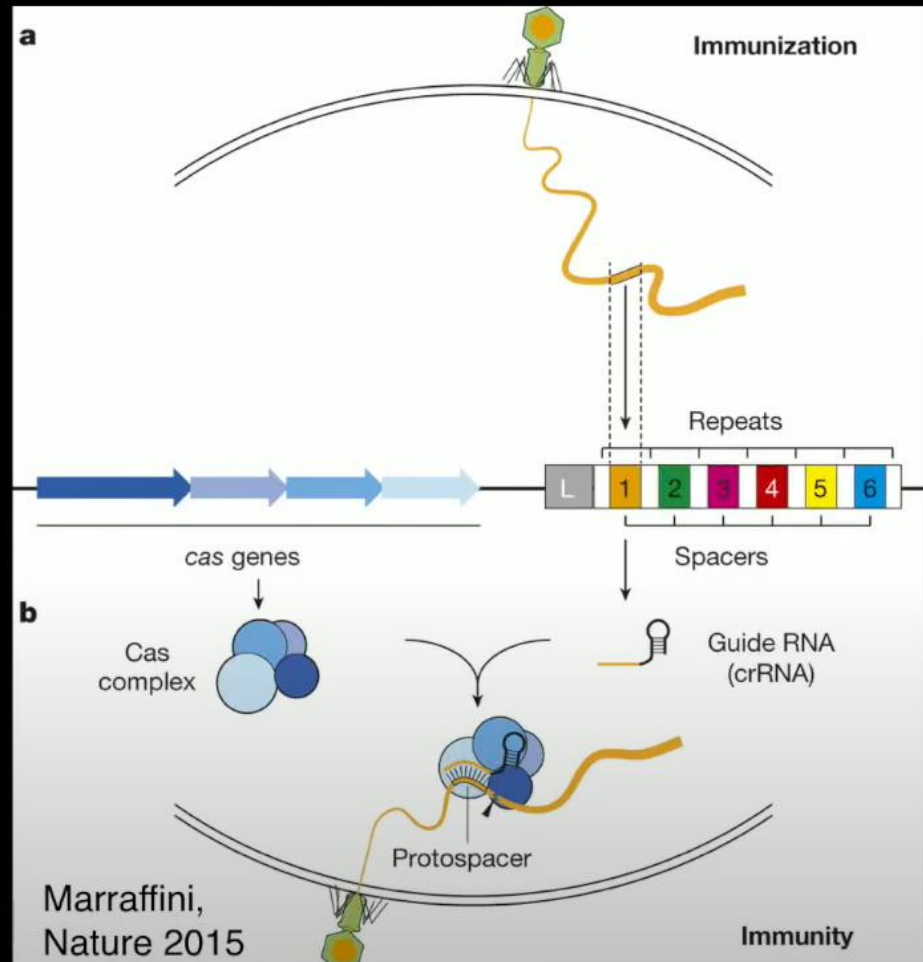
CRISPR/Cas9とは

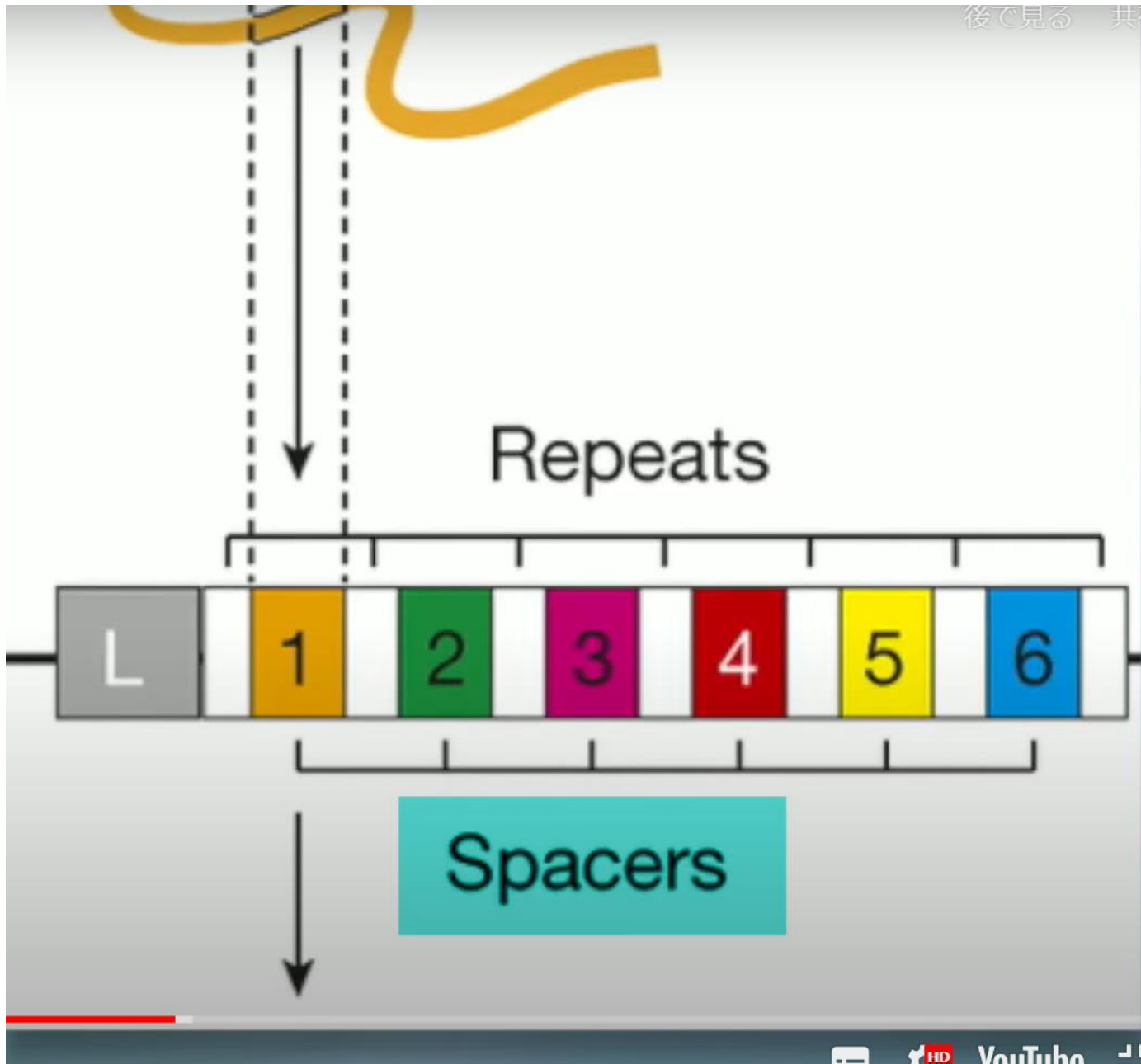
CRISPR:
Clustered Regularly
Interspaced Short
Palindromic Repeats

古細菌、細菌のゲノム中の
繰り返し配列のこと

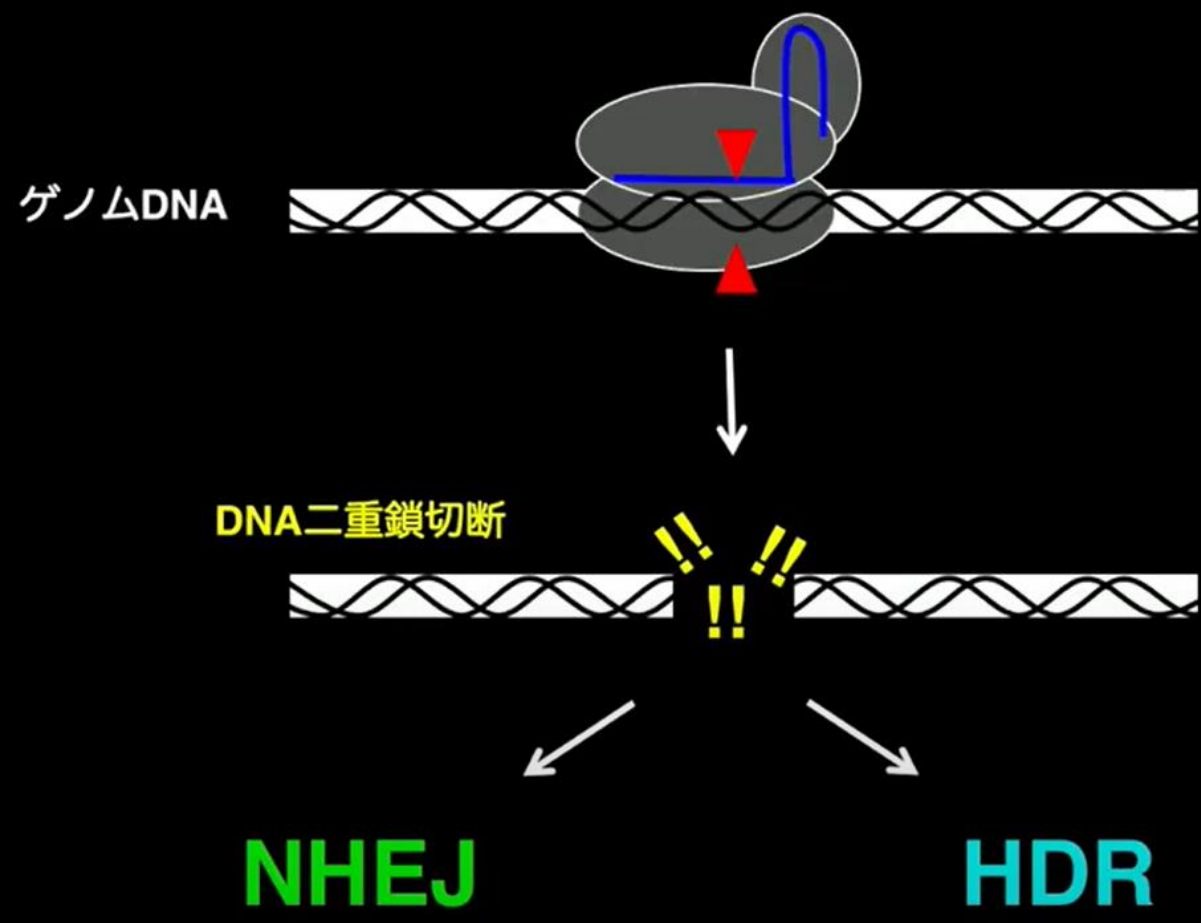
Cas
CRISPR Assoiated
Proteins

CRISPR配列の
近くにあるタンパク質





gRNAにより標的を定め、Cas9で切断



科学コミュニケーターと楽しむ

ノーベル賞

「遺伝子」をめぐる

終わらない旅



なんでその研究が？

生理学医学賞



[「遺伝子」をめぐる終わらない旅～科学コミュニケーターと楽しむノーベル賞2020 - YouTube](#)

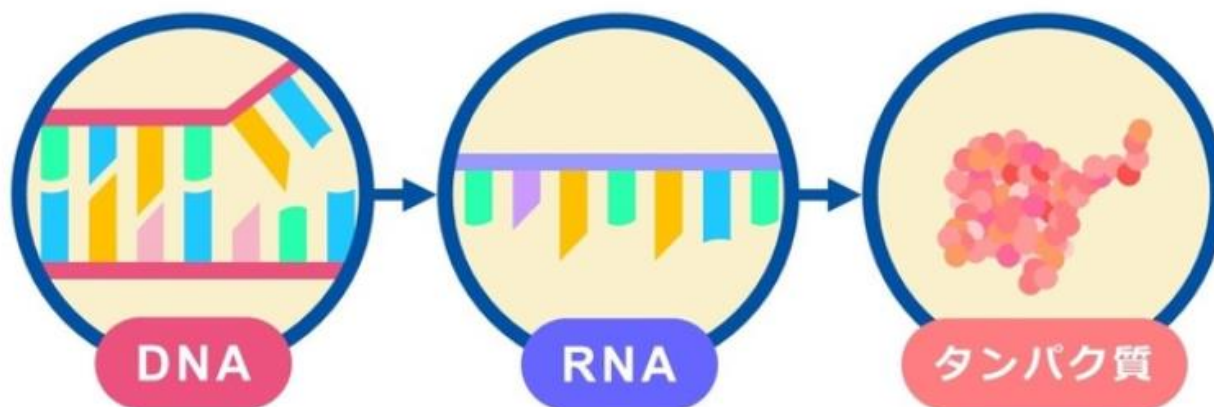
ウイルスはRNAを持つ

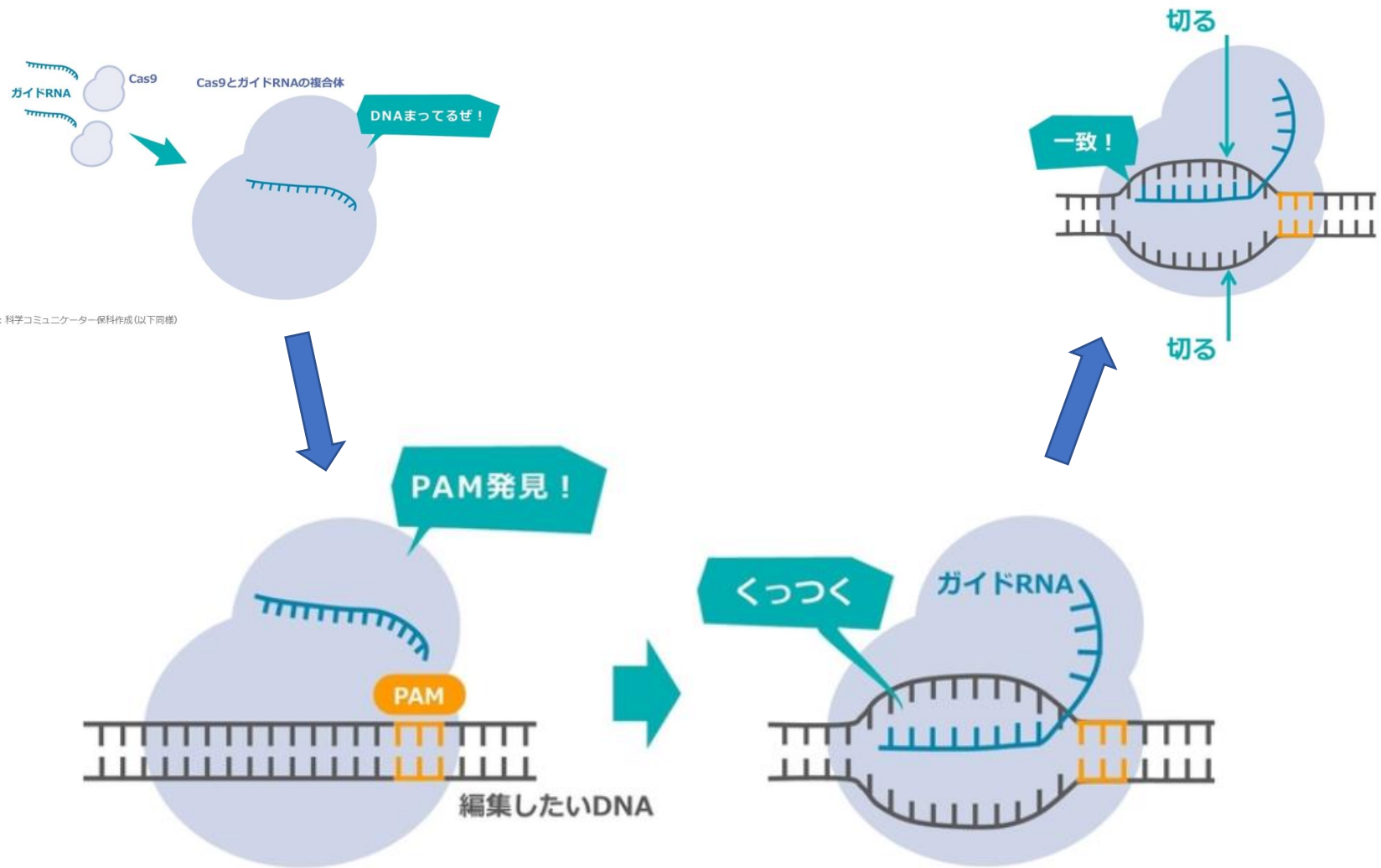
- ウイルスは、寄生する人間などの宿主の物質交代系に大部分依存しているのもので、それ自体の遺伝子の数はきわめて少ないのが一般的である。
- 通常の生物の遺伝子がDNAから成り立っているのとはちがって、たとえばA型インフルエンザ・ウイルスの遺伝子は、千数百塩基の長さの8本のRNAからなる。

DNAからタンパク質へ

では、次にこのDNAがからだのなかでどのように使われているかを見ていきましょう。

DNAが使われるときには、DNAの塩基配列をもとにしてRNAという物質が作られます。RNAはDNAをコピーしたような構造ですが、1本の鎖になります。さらにRNAの塩基配列をもとにタンパク質が作られます。





図：科学コミュニケーター探科作成(以下同様)

3. ガイドRNAとターゲットとするDNAが一致した場合、Cas9がDNAのねらった部分を切ります

ゲノム編集マダイ 効果は?

生後 1年5か月で比較



厚み 平均 **1.5倍**



ナニっ?

ゲノム編集 馬のDNA

日本人も支えた「ノーベル化学賞」

ゲノム編集の課題

安全性



狙った場所以外の
遺伝子进行操作する危険性

倫理面

写真:アフロ



遺伝病の治療などでは
受精卵の遺伝子进行操作

遺伝子改変畜産動物の作製

角欠失乳牛の作製

肉牛：角のないものが多い

乳牛：角のあるものが多い→安全のため角を物理的に除去

角の有無はPOLLED遺伝子の配列の差 交配すると数十年かかる
TALENで乳牛のPOLLED遺伝子を肉牛の配列にHDRで改変

本来乳牛には角があるものも多く、
物理的に除去する

POLLED改変乳牛は角が生えない!!



By David.Monniaux (Wikipediaより)



全画面 (f)

Carlson, Nat Biotechnol 2016

ゲノム編集でできること

食品の品種改良



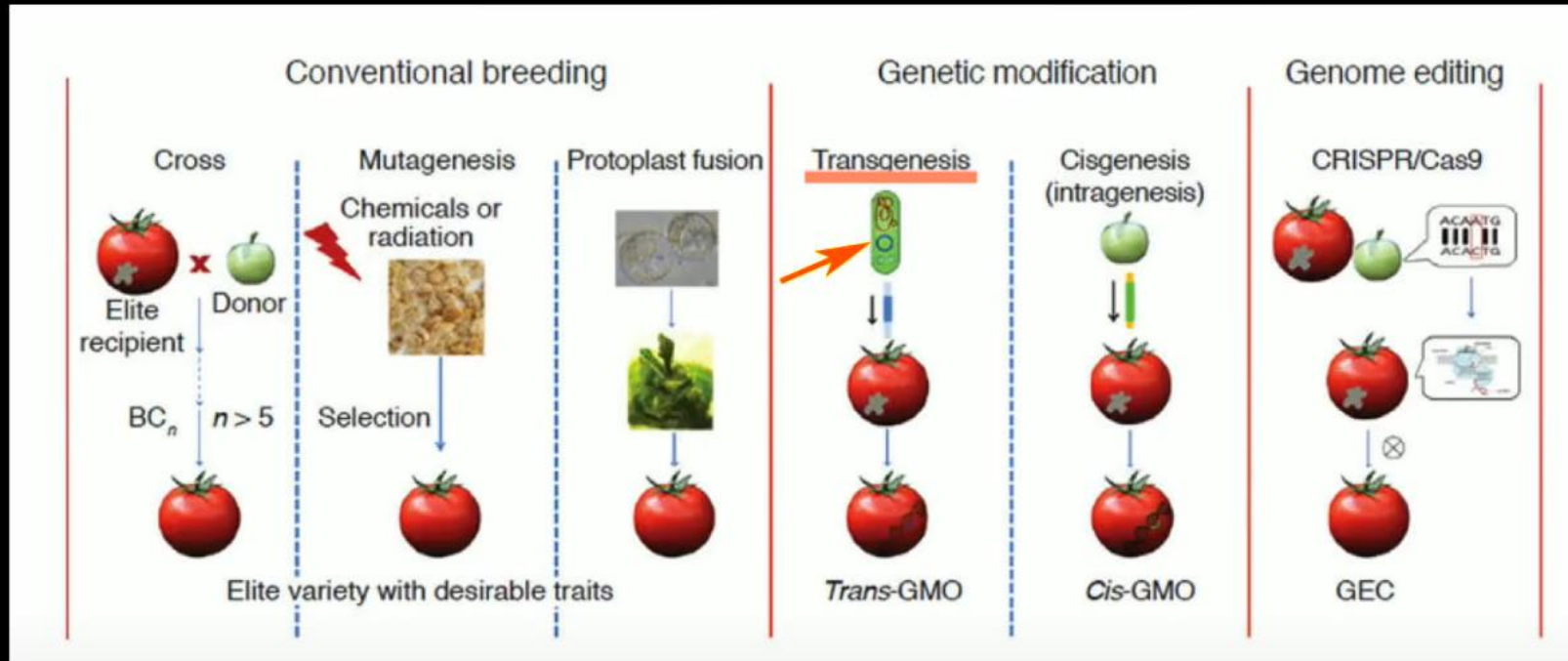
- 害虫に強くなる
- 収穫量アップ



- 腐りにくく日持ちする
- 栄養価や甘み ↑



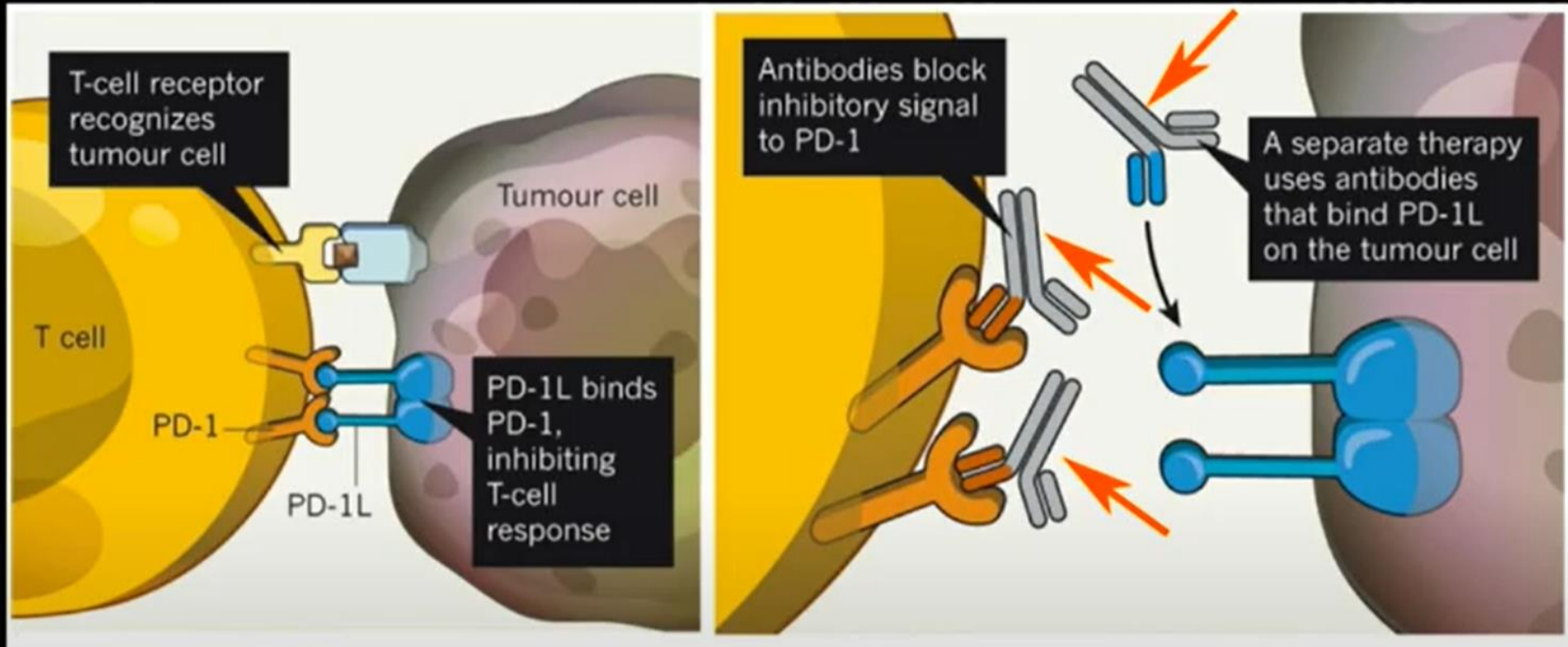
ゲノム編集された畜産動物・農作物の特性



Huang, Nat Genet 2016

従来の交配などの手法よりも早い
従来のGMOのような外来性遺伝子は導入しない
Genome Edited Organism (GEO)をどう規制するか
社会はどう受け入れるべきか

PD-1シグナルはT細胞によるがん細胞への攻撃を抑制してしまう



Hayden, Nature 2012

新型コロナ: DNA・mRNA・ベクター... 多様なワクチンの違いは?:
日本経済新聞 (nikkei.com)



新型コロナウイルスに対するさまざまなワクチンの開発が進んでいる（写真は7月、英オックスフォード大学）
=AP

特集 新型コロナウイルスの現実各国で開発競争激化！
「ワクチン」の可能性 | ヘルシスト (healthist.net)

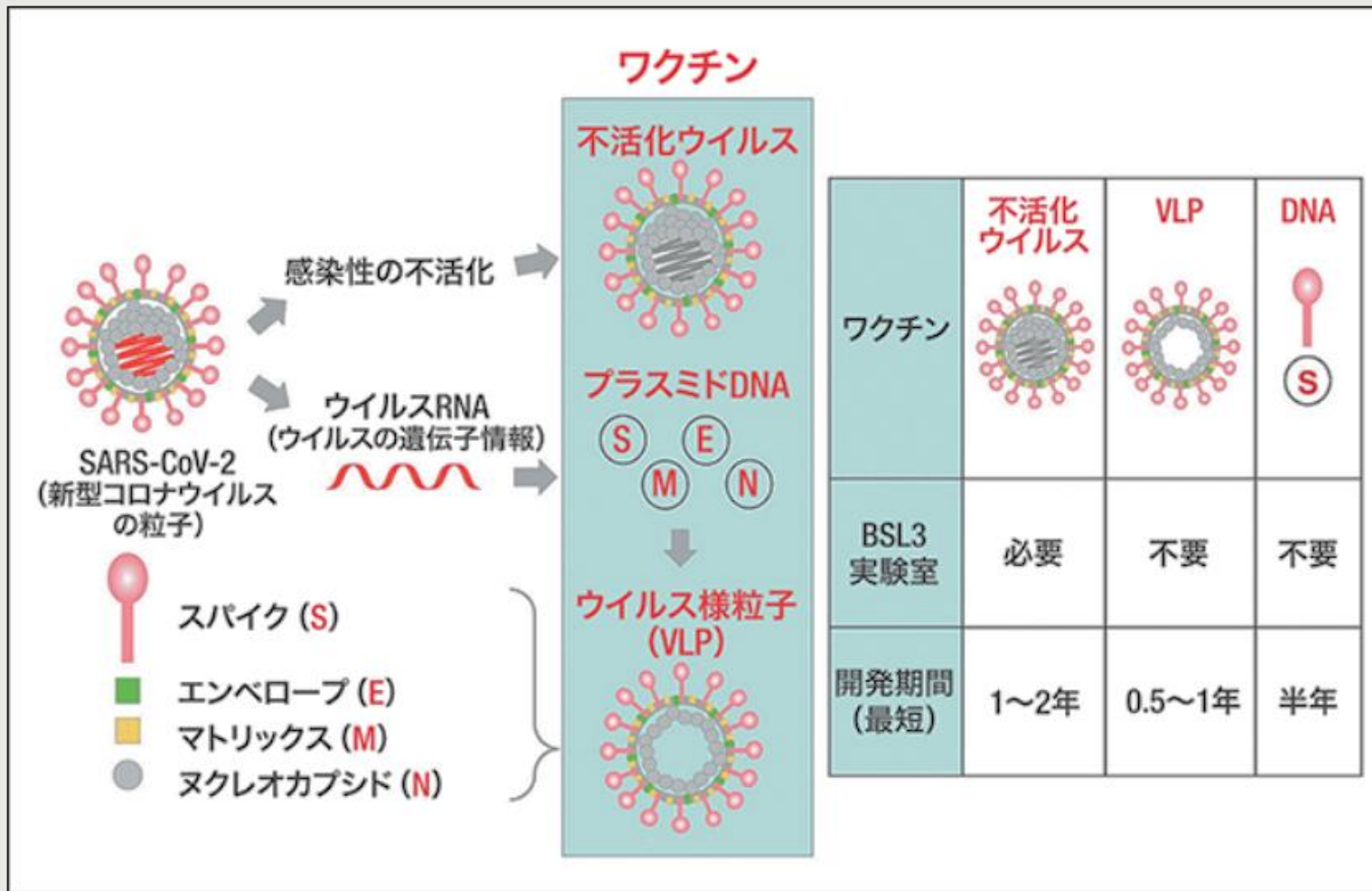


図1 新型コロナウイルスのワクチン開発

大阪大学と大阪大学微生物病研究所、大学発ベンチャー企業などが、主に3種類のワクチンを最短の期間で開発するために奮闘している。感染性のない、VLPワクチンやDNAワクチンの早期開発に期待が高まっている。(図版提供:松浦善治)

(5) 組み換えVLPワクチン



ウイルスのゲノムを含まない外殻たんぱく質のみを、微生物や昆虫細胞、植物で作り、単離、精製したワクチン。投与後、抗原たんぱく質が細胞外から取り込まれ、ペプチドに分解されて、主に液性免疫を誘導すると考えられている。これまで世界では、B型肝炎ワクチンやヒトパピローマウイルスワクチン（子宮頸【けい】がんワクチン）など、複数のVLPワクチンが承認されており、日本を含めて相当数の投与実績がある。

新型コロナウイルス感染症に対しては、田辺三菱製薬の子会社であるカナダのメディカゴがVLPワクチンを開発中。また、阪大微生物病研究会（大阪府吹田市）もモダリティの1つとして、VLPワクチンの研究開発を進めている。

ウイルスの遺伝子情報のみを使うDNAワクチン。体内の細胞に感染する手がかりとなるスパイク(S)タンパクの情報を、遺伝子を発現させるプラスミドDNAという環状のベクターに入れ、筋肉内に注射。体内ではスパイクタンパクだけができて、それに対抗する抗体ができる。開発期間が短いのが特徴だ。
(図版提供：森下竜一)

DNAワクチンとは？ ワクチンのベースとなるDNA。



中身が空っぽで無害なスパイクだけが付いているDNA。スパイクだけだと何の作用も働かない。

ワクチンの仕組み:スパイクだけを体内に発現させ抗体を作るためのもの

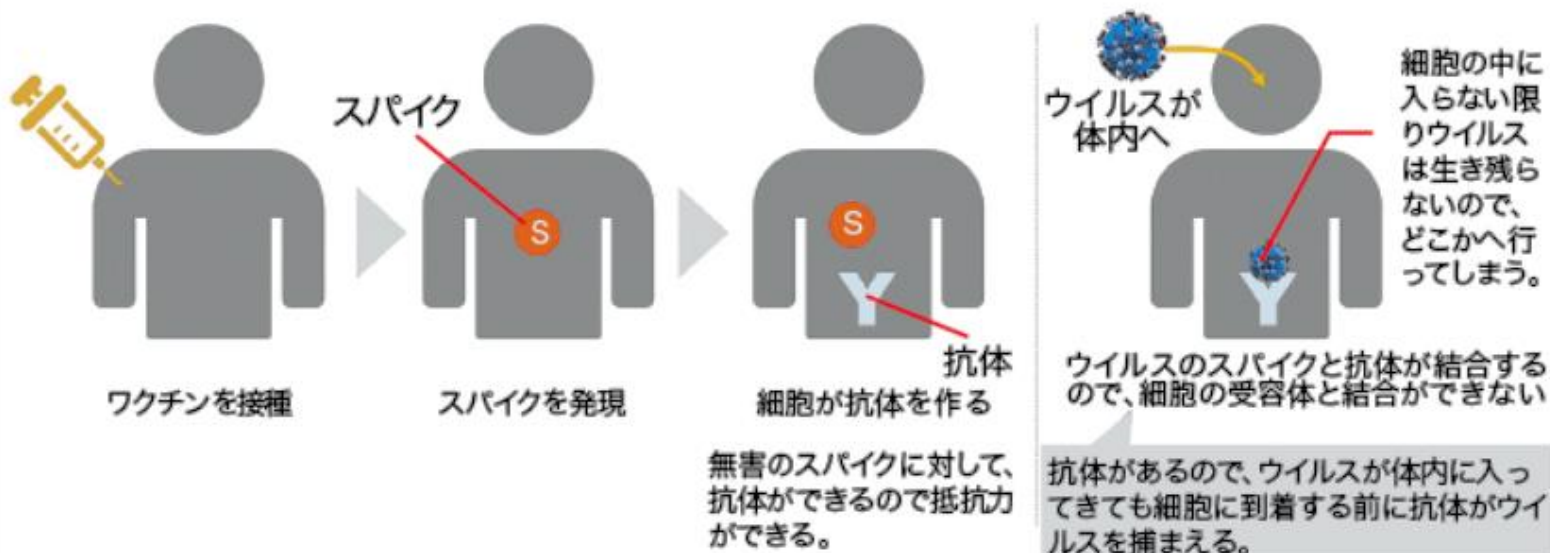


図3 DNAワクチンの仕組み

2020/12/16 (水)
易しい科学の話

2020年のノーベル化学賞 ゲノム編集のすごさ

終わり

吉岡 芳夫