

2. ゲノム編集技術の特徴と限界の骨子 (高橋 智 担当)

1. ゲノム編集の概要

- ゲノム編集:任意のゲノム DNA 配列を特異的に切断する人工制限酵素を使用することで、ゲノム上の特定の場所に変異を誘導する技術

2. 現在ゲノム編集に使用されている 3 つの人工制限酵素

- Zinc Finger Nuclease (ZFN)
- Transcription activator-like effector Nuclease (TALEN)
- Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR)

3. ゲノム編集の特徴

- 人工制限酵素を細胞に導入することで、任意のゲノム DNA を特異的に変異させることができる。
- 人工制限酵素により 2 重鎖切断されたゲノム DNA は、非相同末端再結合 (NHEJ) か相同組換え修復 (HDR) により修復される。
- 非相同末端再結合 (NHEJ) によるゲノム修復では、予測不能な変異が生じ、遺伝子を不活化することができる。
- 相同組換え修復 (HDR) では、任意の変異を誘導することができる。
- 切断活性が無い人工制限酵素でゲノム DNA に変異を導入せずに遺伝子の発現を制御することができる。

4. ゲノム編集の限界および問題点

- 任意のゲノム DNA 部位を特異的に変異させることが出来るが、目的としないゲノム DNA 部位に変異が入る可能性がある (オフターゲット変異)。
- 全ての細胞で目的の変異が導入されない場合がある (モザイク)。
- タンパク質単独、もしくはタンパク質と RNA だけでゲノム DNA を変異できる。
 - DNA を使わなくても変異を導入できるので、これまでの遺伝子治療等臨床指針では対応できない。
- 切断活性がない人工制限酵素を使った場合は、ゲノム DNA 配列に変異を入れずに、遺伝子の発現を変えることができる。
 - DNA 配列の変化の有無だけでは規定できない可能性がある。