

## 【北大関西同窓会3月「三金会」開催のお知らせ】

- 日時 2025年3月21日(金) 18:30~21:00
- テーマ CRISPRの発見、機能解明、そしてゲノム編集技術へ
- 講師 石野良純 氏 (S61D 薬学部) 九州大学名誉教授 (講師略歴は2ページ目に記載しました。)
- 講演要旨 CRISPR-Cas9はバクテリアやアーキアが、ウイルス(ファージ)やプラスミドのような細胞外から侵入してくる遺伝物質(核酸)から自分の身を守るための生体防御システムであり、原核生物の獲得免疫系といわれる。この作用機構を利用して、ゲノム上の特定部位を狙って人工的に二本鎖切断を起こすことによるゲノム編集技術が開発された。この方法はそれまでの技術に比べて、画期的に簡便で高効率であったことにより、CRISPRを利用した実用的なゲノム編集技術として急速に普及している。演者は、1980年代に遺伝子組換え技術を利用しながら、大腸菌のリン酸代謝酵素の研究を行っていた中で、29塩基を一単位とする保存された配列が等間隔を置いて何度も繰り返す奇妙なDNA塩基配列を発見した。この繰り返し単位の中には当時のDNA配列解析技術では正確に解読するのが困難なパリンドローム構造を取りうる二回対称配列が含まれていた。1980年代にはこのような特徴を持つ塩基配列は前例も無く、生物学的意味がまったく予想もできなかった。1990年代半ばからゲノム解析時代に入り、次々に生物のゲノム配列情報が解読されるようになると、同じような特徴を持つ繰り返し配列が他のバクテリアやアーキアからも見つかり、この配列は2002年にクリスパー(CRISPR; Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat)と名付けられた(2)。また、CRISPRの近傍には保存された遺伝子群があることが指摘され、cas(CRISPR-associated)遺伝子と名付けられた(2)。
- CRISPR領域の配列と相同な配列がデータベース上で検索し続けられた結果、繰り返し配列間のスペーサー領域にウイルスやプラスミドなど外来遺伝子と相同な配列が含まれているものが見つかり、その機能解明のヒントが得られた(3)。CRISPRが細胞に侵入してきた外来遺伝子から身を守る生体防御機能と関係しているのではないかと想像され、CRISPRは原核生物型のRNAiシステムであることが提唱された(4)。まもなく、乳酸菌とそれに感染するファージを使って、CRISPRにファージDNA断片が挿入されると、その宿主菌はファージからの感染を免れるということが実験的に証明された(5)。
- 化膿性レンサ球菌のCRISPR-Cas9で、その作用機構の解明を目指していた研究者が、スペーサー領域から転写されてできるクリスパーRNA(crRNA)がDNAを切断するヌクレアーゼ活性を有するCas9と複合体を形成し、crRNAと同じDNA配列の部位へCas9を誘導して、そこで二本鎖DNAを切断する分子機構を解明した(6)。その結果、CRISPRのスペーサー部分に任意の標的DNA配列を挿入することによって、その標的配列を特異的に切断できるCRISPR-Cas9の機能を利用すれば有用なゲノム編集技術に繋がると提唱された(6)。この技術開発が2020年のノーベル化学賞の授賞対象となった。提唱から数ヶ月後には、CRISPR-Cas9を利用したヒト細胞でのゲノム編集の成功例が報告された(7, 8)。
- CRISPR-Cas9は、標的配列を特異的に切断するゲノム編集ばかりではなく、特定のタンパク質をゲノム上の標的配列に誘導できる機能を種々工夫することによって、多くの有用な分子生物学ツールが開発されている。またバクテリア、アーキアに広く存在するCRISPR-Cas系は顕著に多様性に富んでおり、性質の異なるものが次々発見されており、新たなCRISPR-Casは新たな応用技術を生み出している。CRISPRの分子生物学は、基礎と応用の両面から多くのポテンシャルを含む研究領域であるといえる(9, 10)。

### 【文献】

1. Ishino Y, et al., Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol*, 169, 5429-5433 (1987).
2. Jansen R, et al., Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol Microbiol*, 43, 1565-1575 (2002).
3. Mojica FJM, et al., Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol*, 60, 174-182 (2005).
4. Makarova KS, et al., A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biol Direct*, 1, 7 (2006).
5. Barrangou R, et al., CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315, 1709-1712 (2007).
6. Jinek M, et al., A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337, 816-821 (2012).
7. Cong L, et al., Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 339, 819-823 (2013).
8. Mali P, et al., RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science* 339, 823-826 (2013).
9. Ishino Y, et al., History of CRISPR-Cas from encounter with a mysterious repeated sequence to genome editing technology. *J Bacteriol*, 200, 10.1128/jb.00580-17 (2018).
10. 石野良純 CRISPR/Cas9を利用したゲノム編集の原理とアレルギー疾患への応用 *アレルギー*, 72, 343-352 (2023).

- 開催場所 大阪駅前第2ビル2F 北大会館 会議室
- アクセス 大阪駅、梅田駅からは地下街で「JR北新地駅」への案内に従ってお進みください。そのうち「大阪駅前第2ビル」の表示が出ます。第2ビルに入られましたら、エスカレーター(1台しかありません)で2階までお越しください。降りて左手に進み、エレベータの前を通過して突き当り、右手に北大会館がございます。
- zoom参加 zoomでもご参加いただけます。zoomURLはお申込みいただいた後に連絡いたします。
- 参加費 ¥2,000 (講演終了後、約1時間の懇親会を実施します。zoom参加は無料です。)
- 申込締切 2025年3月19日(水)
- 申込方法 申込は下記のURLにアクセスしてお申し込みください。(赤字の項目は、必須です。)

申込先URL

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfk-HDGxgLYYgZfPr87obHCNL64PCJB1DKg2zpf0blcg8tPw/viewform?usp=header>

QRコード



または、北大会館 (elmkansai@hokudai-kansai.org) に、メールでお申し込みください。

【石野良純先生 略歴】

学歴	1976年 3月	大阪府立茨木高等学校卒業
	1981年 3月	大阪大学薬学部製薬化学科卒業
	1983年 3月	大阪大学大学院薬学研究科薬品化学専攻博士前期課程修了
	1986年 9月	薬学博士（北海道大学）
職歴	1983年 5月	宝酒造株式会社中央研究所 研究員
	1983年 6月	大阪大学微生物病研究所 研究生
	1987年 8月	Yale University 博士研究員（Post-doctoral fellow）
	1989年 9月	宝酒造株式会社バイオプロダクツ開発センター Grリーダー
	1990年 4月	宝酒造株式会社バイオ研究所 次席研究員
	1992年 4月	宝酒造株式会社バイオ研究所 主任研究員
	1996年 4月	生物分子工学研究所 主任研究員
	2000年 4月	生物分子工学研究所 主席研究員
	2002年 6月	九州大学 大学院農学研究院 教授
	2023年 3月	九州大学 定年退職
	2023年 4月～	九州大学 名誉教授
	2023年 4月～	立命館大学 客員教授（生命科学部）
	2023年 4月～	長浜バイオ大学 客員教授（バイオサイエンス学科）
	2023年 10月～	東京工業大学 特定教授（科学技術創成研究院）
	2024年 4月～	長浜バイオ大学 ゲノム編集研究所 研究員
	2024年 4月～	大阪大学 招聘教授（生物工学国際交流センター） （兼務）
	2000年	Visiting Professor, University of Paris 11
	2004-2009 年	Affiliated faculty, Institute for Universal Biology, NASA Astrobiology Institute, University of Illinois at Urbana-Champaign
	2015-2016 年	Invited Scientist, Invited Scientist, Institute Pasteur, Paris,
その他	2022年 2月～	米国微生物学アカデミー会員選出（American Academy of Microbiology Fellow）
	2024年 4月～	極限環境生物学会 会長
	2024年 7月～	日本アーキア研究会 代表
受賞歴	2017年 6月	公益財団法人遠州頌徳会 遺伝学大賞奨励賞
	2017年 11月	第1回 日本医療研究開発大賞 文部科学大臣賞
	2018年 3月	日本農芸化学会賞
	2022年 9月	日本遺伝学会賞（木原賞）
	2023年 9月	ISE Award of Lifetime Achievement （International Society for Extremophiles）
日経新聞	ノーベル賞「ゲノム編集」日本人研究者が貢献（2020年10月8日 日経新聞朝刊 記事）	

ゲノム編集技術「クリスパー・キャス9」の基礎となった遺伝子配列「クリスパー」を見つけた九州大の石野良純教授は7日夜に記者会見し「うれしく思っているし、興奮している。2人に心からお祝い申し上げたい」と喜んだ。石野教授はクリスパーを発見し、1987年に論文を発表した。「最初に発見したときは機能が何も分からなかった」とし「あまりにもきれいな繰り返し配列で間違いなく何かあるなと思った」と振り返った。受賞した2人には「こういう技術を生み出してくださってありがたい」と感謝。「クリスパーが人類に役立つ技術開発につながり評価されたのは非常にうれしい」と述べた。石野教授は「クリスパーを自分で解明できなかったのは残念ではあるが、その後に選んだ研究テーマも私自身で決めてやってきたことなので満足している。なぜこっち（クリスパー）をやらなかったのかという後悔はない」とも語った。受賞するジェニファー・ダウドナ教授とは一緒に食事をしたこともあるという。「非常に楽しい方。（私を）クリスパー発見者ということでリスペクトしてくれているように感じた」と話した。