研究最前線

損傷核酸による変異・発がん機構の解明と遺伝子治療用ゲノム編集核酸の開発

紙谷　浩之　　大学院医系科学研究科　薬学分野　核酸分析化学　教授

核酸（DNA・RNA及びその前駆体など）は遺伝情報に関わる重要な機能を有する生体分子です。現在行っている研究は、(1) 損傷核酸による変異・発がん機構の解明と (2) 遺伝子治療用ゲノム編集核酸の開発です。以下に、簡単に紹介したいと思います。

(1) 損傷核酸による変異・発がん機構の解明：内在性変異原・環境変異原（活性酸素・放射線・紫外線・アルキル化剤など）により損傷核酸が生じます。損傷塩基や脱塩基部位は遺伝情報の維持に不可欠な塩基対形成に大きな影響を及ぼし、複製・転写・翻訳の過程において「誤った塩基対」形成を誘発する可能性があります。例えば、グアニンの酸化体8-ヒドロキシグアニンは、シトシンのみならずアデニンとも対を形成するために、複製時に変異を誘発します。そこで、このような損傷塩基を有する核酸を用いて、変異・発がん機構などの原因を明らかにしようとしています。典型的な変異は損傷核酸の生成位置に生じるわけですが、最近は、非典型的な変異に関して研究をしております。上記の8-ヒドロキシグアニンは、Werner症候群（がん易罹患性を伴う早老症）の原因遺伝子産物をノックダウンしたヒト細胞に導入すると、8-ヒドロキシグアニンの位置以外でも塩基置換変異を誘発することを見出しました（これを遠隔作用変異と命名しました）。現在、この分子機構を解明しています。

(2) 遺伝子治療用ゲノム編集核酸の開発：遺伝子治療法の一つとして、染色体遺伝子の変異配列を正常配列に変えるゲノム編集が挙げられます。この技術は究極の遺伝子治療法となり得ます。ゲノム編集に関しては、CRISPR-Cas9などの人工ヌクレアーゼを用いる方法が盛んに研究されていますが、off-target作用を考えると、この方法の遺伝子治療への応用に懸念を持っている研究者も少なくありません。私たちの研究室では、人工ヌクレアーゼを用いず、核酸を送達させてゲノム編集を行う研究をしております。一本鎖DNAの一部を二本鎖としたtailed duplexは、変換すべき部位以外は標的DNAの配列と相同で、かつ、正常配列（目的の配列）を有しており、細胞に導入すると標的配列がtailed duplexの配列に置換されます。この技術には、相同組換えに関わる蛋白質が関与していると考えられています。そこで、その特異性に基づいて核酸を設計して、遺伝子治療法としての実用化を目指しています。この研究においては、マウス個体でゲノム編集を成功させています。

末筆になりますが、皆様の御指導、御鞭撻のほど、よろしくお願いいたします。