

要 旨

一般的に ZFN, TALEN, CRISPR などのヌクレアーゼ型ゲノム編集技術は、標的配列特異的な DNA 切断を前提としており、DNA 二重鎖切断を引き起こした後に宿主細胞が修復する過程で配列の変換を期待するものである。強力に作用させることができる一方、技術的課題として、改変結果が不確定であること、また細胞種によって毒性の高さが問題となる場合があった。

このような課題を克服できる技術として、DNA 塩基の変換反応を利用する塩基編集 (Base editing) が開発された。これは CRISPR のヌクレアーゼ活性を失活させたうえで、脱アミノ化反応などを触媒する酵素部位を付与することにより、標的配列特異的な塩基変換反応を誘発するものである。これによって直接的に点変異を導入することが可能になり、これまで DNA 切断に関わる不確実性や毒性を回避すること、またドナー核酸を利用せずに精密な配列改変が可能となるため、遺伝子治療から植物育種までの幅広い応用分野での応用が急速に進められている。また変換できる塩基のパターンや、標的とできる領域の幅などについての制約を克服すべく、世界的に技術開発競争が加速している状況である。本講演では私たちが開発した塩基変換技術である Target-AID を中心として、その開発の過程や動作原理を解説しつつ、直近の技術進歩や派生技術、また様々な応用展開とその可能性について議論したい。