

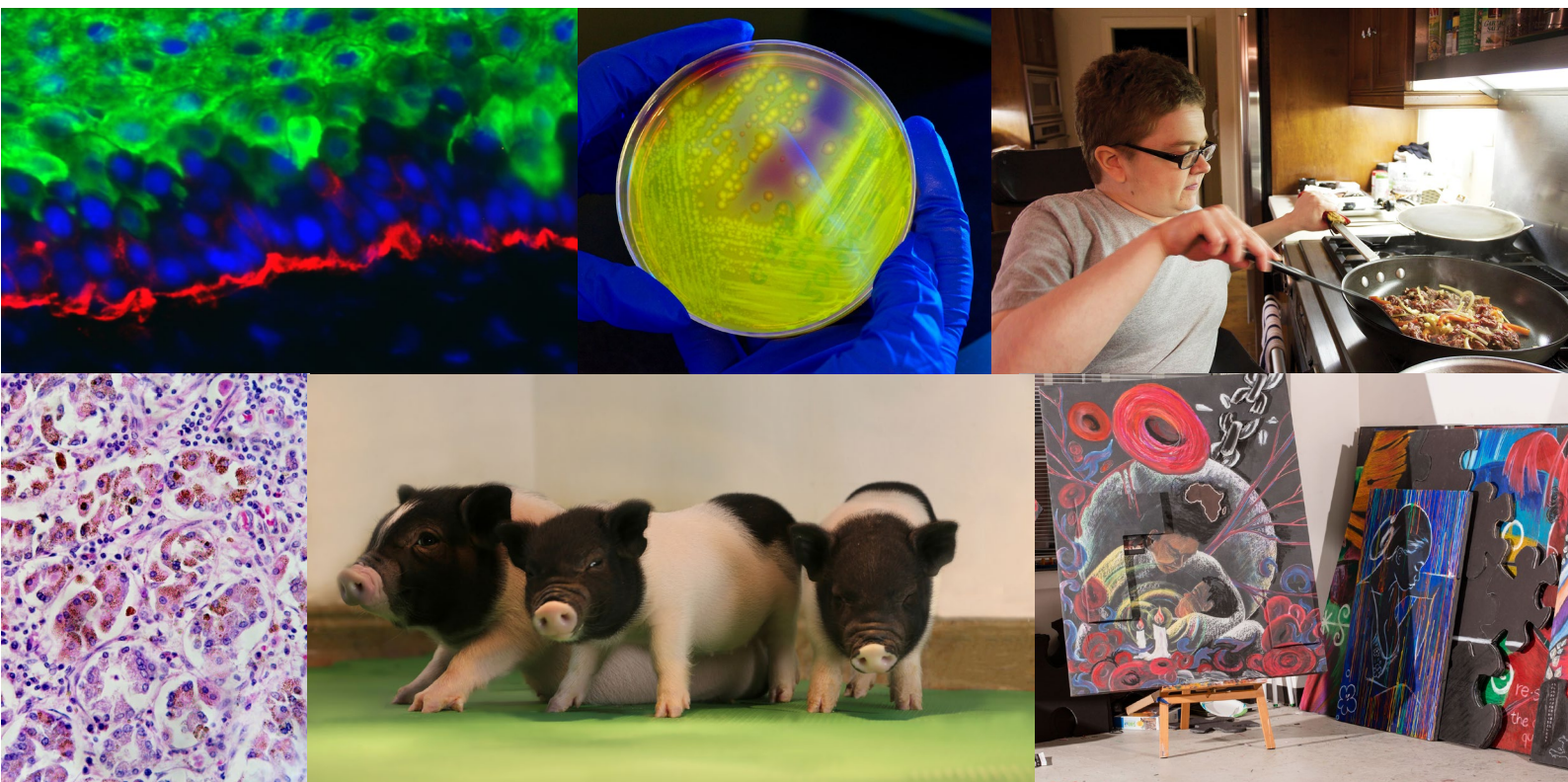
# MIT Technology Review

Published by KADOKAWA / ASCII



## CRISPR

究極の遺伝子編集テクノロジーがもたらす  
医療革命最前線



正確に選んだ場所で DNA を切り取り、修正できる遺伝子編集ツール「CRISPR-Cas9（クリスパー・キャスナイン）」。これまで難しいとされていた遺伝性疾患の治療の道を開き、世界中の医療関係者や難病患者から注目を集めているテクノロジーです。遺伝性疾患の治療だけではなく、皮膚を「改造」してセンサーのように働かせたり、体内の有害な細菌を破壊する「飲み薬」に応用したり、さまざまな用途での可能性も研究されています。このeムックは、MITテクノロジーレビューに掲載された、CRISPRの医療分野での動向を伝える記事を中心にまとめたものです。

# CONTENTS

- 001 米国初のヒト胚遺伝子改変実験  
デザイナーベイビーへの扉は開いたのか
- 006 ジェルや飲み薬も登場、  
CRISPR を体内に届ける 5 つの方法
- 009 個人向けの遺伝子療法はいつ実現し、  
誰が認可するのか？
- 023 人間への臓器移植に向けて  
遺伝子操作した安全な子ブタが誕生
- 026 CRISPR に希望を託す  
鎌状赤血球症の患者たち
- 033 遺伝子編集で皮膚をセンサーに改造、  
採血不要の血糖値検査
- 035 DNA 構造を切断せずに修正、  
「CRISPR 2.0」が登場

# Gene Editing Study in Human Embryos Points toward Clinical Trials



遺伝子編集技術 CRISPR を使って DNA を改変した後に発生したヒト胚

# 米国初のヒト胚遺伝子改変実験 デザイナーベビーへの 扉は開いたのか

by Emily Mullin

Image courtesy of Oregon Health and Science University / Photo by Kristyna Wentz-Graff

2017年7月、明らかになった米国初の大規模なヒト胚の遺伝子改変実験。

実験を実施した研究者によると、肥大型心筋症として知られる致命的な遺伝的心臓疾患に対して、遺伝子編集が驚くほど効果的であり、臨床試験が検討される可能性があるとしている。

**米**国に拠点を置く科学者のチームが、多数のヒト胚の遺伝子編集を実施し、病気の遺伝子の除去に成功した。同チームは、遺伝子改変された最初の人間を作り出すための基礎を築いたとしている。

オレゴン州健康科学大学のシュークラト・ミタリポフ教授のチームは、遺伝子編集技術であるCRISPR-Cas9（クリスパー・キャスナイン）を使用し、初期段階の数十のヒト胚で、疾患の原因となるDNAのエラーを修正した。これまでに実施された中で最大規模のヒト胚の遺伝子編集プロジェクトである。

2017年8月2日にネイチャー誌に掲載された詳細なレポートによると、ミタリポフ教授たちは、肥大型心筋症として知られる致命的な遺伝的心臓

疾患を引き起こすMYBPC3という遺伝子の突然変異を修正できることを示した。

ミタリポフ教授らは、この手法が驚くほど効果的であり、今後、臨床試験が検討される可能性があるとしている。ジャーナリストたちとの電話インタビューでは、「この特定の突然変異に関しては、すでに基礎固めができており、臨床応用により近いと思われます。臨床試験では、遺伝子操作した胚を実際に移植して妊娠を成立させ、子どもの出生を監視し、できればその後も子どもたちを追跡していきたいと考えています」と語っている。

今回の劇的な進歩により、遺伝子編集技術を用いてヒト遺伝子プールに介入するかどうかの議論がいやがおうにも深まるだろう。評論家は、胚の改変が未知のリスクを子どもにもたらし、遺伝子

## Gene Editing Study in Human Embryos Points toward Clinical Trials



オレゴン健康科学大学のシュークラト・ミタリポフ教授。米国を拠点とする科学者として初めてヒト胚のDNAを編集した

強化された「デザイナーベビー」になし崩し的につながるのではないかと懸念している。

生殖細胞系の改変（すなわち、胚の改変）の医学的根拠は、遺伝子の欠損を誕生前に修正し、未来の世代に引き継がれないように保証することである。「遺伝子編集テクノロジーにより、遺伝子変異とそれによって引き起こされる疾患を、その家族の系統から完全に根絶できるでしょう」とミタリポフ教授はいう。

ヒト胚のゲノム編集実験の報告はこれまで、中国から3件出ている。しかし、ミタリポフ教授の実験は、これまでの研究よりはるかに多い167のヒト胚の作製を含んでいる。

実験では、健康なドナーから提供された卵子を、心筋症突然変異を持つ一人の男性の精子で受精した。

遺伝子編集は、がんを含む広範な疾患に対する新生児の生涯的なリスクを低下させる予防手

段となる、とミタリポフ教授は語る。たとえば、CRISPRを胚に注入することで、乳がんや卵巣がんのリスクを高めるとされているBRCA遺伝子の突然変異を修正できる。

遺伝性疾患に罹患している家族の中には、遺伝子編集テクノロジーが利用可能であれば、ためらわずに使用するという人もいる。12歳で遺伝的心臓病と診断された現在49歳のリサ・サルバークは、もし今、子どもを持てるのであれば、すぐにでも遺伝子編集を選ぶという。

自ら肥大型心筋症協会（HCMA）を創設し、CEO（最高経営責任者）を務めるサルバークは、自分の母親がこの病気にかかっており、自分の娘にも病気が遺伝してしまったという。「12歳のときに、あなたは突然死ぬ可能性があり、それは誰にもどうにもできないと言われて、健康というものをまったく経験できませんでした」とサルバーク

グ CEO はいう。

生殖細胞系列の編集に懐疑的な人たちは、胚の遺伝子を改変する必要はないと主張する。体外受精（IVF）の治療を受けている女性が、着床前に遺伝子診断を選択することで、体外受精した胚が遺伝子変異の影響を受けているかどうかを調べられるからである。

常染色体の優性疾患として知られている MYBPC3 遺伝子異常の場合、半数の胚がこの病気の保因者となるが、残りの半分は保因者にならない。したがって医師は、遺伝子を診断して、異常のない胚だけを子宮に移すことができる。

遺伝子診断を選択できるということは、胚の遺伝子編集の「機会が非常に限られている」ことを意味すると、スペインのマドリードにある国立バイオテクノロジー・センター（National Center of Biotechnology）のゲノム研究者であるルイス・モントリュー博士はいう。米国の生殖補助技術協会（Society for Assisted for Reproductive Technology : SART）によると、2016年に米国で35歳から40歳の女性に対して実施された体

外受精の試みでは、約4件に1件の割合で着床前診断が選択されている。

しかし、ミタリポフ教授の研究の共著者の一人である、オレゴン州保健科学大学産婦人科のパウラ・アマト教授は、胚を修復すると健全な胚が増え、より早く妊娠に成功する可能性があるという。

ミタリポフ教授とアマト教授たちは、精子と一緒に CRISPR を卵子に注入することで、編集プロセスの効率を最大にできることを発見した。こうすることで、遺伝子編集された58の胚のうち、42の胚に肥大性心筋症の突然変異が認められなかった。言うならば、CRISPRによる遺伝子編集が、健康な胚の数を、元々の50%から約72%に引き上げたのだ。残りの16の胚は、望ましくない遺伝子の挿入または欠損が起これ、編集手法にさらなる改善が必要であることを示した。

### 期待と規制

人生の早い時期に遺伝子を修正することは、社会や医療システムにも大きな節約をもたらす可能

性がある。HCMA のサルバーク CEO の家系では、19 歳で死んだ叔父と 36 歳で死んだ姉妹を含めて、この病気のせいで 6 人の親戚が早死にした。サルバーク CEO 自身も、すでに 5 つの除細動器を埋め込み、卒中を患い、視力の一部を失い、6 カ月前に心臓移植を受けた。「計算してみれば、CRISPR の方がはるかに安上がりでしょう。私の母親が 1967 年に戻って CRISPR で遺伝子編集をして、肥大型心筋症の変異を取り除き、この疾患を患うことがなかったとしたら、私の人生は本当にいろんな意味でまったく違ったものになっていたでしょう」(サルバーク CEO)。

肥大型心筋症は、500 人に 1 人が冒されると推定されており、健康に見える人の突然の心不全につながる可能性がある。

しかし、生殖細胞系の改変は、特に米国では、臨床試験に移る過程で間違いなく難題に直面するであろう。CRISPR による生殖細胞の遺伝子編集は、制限された状況下では科学的機関によって認可されているが、米国立衛生研究所 (NIH) は、人間の胚に関する研究に助成金を出しておらず、

連邦議会は米国食品医薬局 (FDA) が臨床試験を承認することを禁じている。

「この研究はまだ先が長そうです。規制の下で研究するのであれば特にそうでしょう。研究が先に進めるかどうか現時点では不明ですが、このテクノロジーを他の国々に移すこともできます」とミタリポフ教授はいう。

ミタリポフ教授のチームは、研究にはいくつかの驚きがあったという。1 つは遺伝子の編集プロセスが通常とは異なる方法で起こったことだ。CRISPR を注入された胚は、健康な母性遺伝子を使って突然変異を修正しているように見えたが、科学者が提供した DNA のテンプレートは無視していた。

このことから、今回の実験は、実際には遺伝子編集ではなく、自然な DNA の修正の支援と呼ばれるべきだとミタリポフ教授は主張している。つまり、そうした胚から生まれた子どもたちは、厳密に言えば、遺伝子改変とは見なされないかもしれないということだ。■

# ジェルや飲み薬も登場、 CRISPRを 体内に届ける 5つの方法

CRISPR 遺伝子療法は今後、さまざまな病気の治療に適用される可能性がある。CRISPR で改変した DNA を体内の適切な場所に送達させるために、科学者たちは子宮頸部に塗るジェルや錠剤などの方法を研究している。

遺伝子編集ツールの CRISPR（クリスパー）はあらゆる病気を治療し、おそらく治癒できる可能性を秘めている。しかし、CRISPR 療法が効果を発揮するには、改変した遺伝子が体内の適切な場所に辿り着かなければならない。

研究者は CRISPR を安全かつ効果的に利用するために、驚くような送達手法を開発している。いくつか紹介しよう。

## 1. ジェルとクリーム

CRISPR を人間に使う最初の試みとして、最も一般的な性感染症であるヒトパピローマウイルス（HPV）の治療のために中国で計画されている臨床試験がある。ほとんどの感染症は何の症状も起こさずに自然に死滅するが、生き残っ

た HPV は子宮頸がんなどのがんの原因となる。HPV を予防するワクチンは存在するが、ウイルスにすでに感染している人に対する治療法は存在しない。そこで中国の研究者は、CRISPR 機構を組み込んだ DNA を含むジェルを開発している。臨床試験には HPV に感染している女性が参加し、参加者は 4 週間にわたってジェルによる治療を週 2 回受ける予定だ。ジェルは子宮頸部に直接塗られる。

## 2. 飲む、もしくは 食べられる CRISPR

抗生物質に対する細菌の抵抗力は、米国や世界中で非常に高まってきており、いくつかの細菌感染症は命に関わるものになりつつある。従来の抗



生物質の代わりとして、CRISPR の錠剤や飲み薬が、そういった細菌と戦う新しい手段の1つになるかもしれない。

ウィスコンシン大学マディソン校のジャン＝ピーター・バン・ピケレン准教授は、エリゴ・バイオサイエンス (Eligo Bioscience) やローカス・バイオサイエンス (Locus Bioscience) といったスタートアップ企業と共に、有害な細菌に自らの DNA を切断して死に至らしめるように仕向ける CRISPR 療法を開発している。CRISPR の機構は、錠剤や飲み薬として摂取できる「善玉」菌やプロバイオティクスに付加する。有害な細菌と善玉菌の両方を殺してしまう抗生物質と違い、飲んだり食べたりできる CRISPR のプロバイオティクスは患者個人の細菌感染に特化して、有害な細菌だけを殺すようになっている。

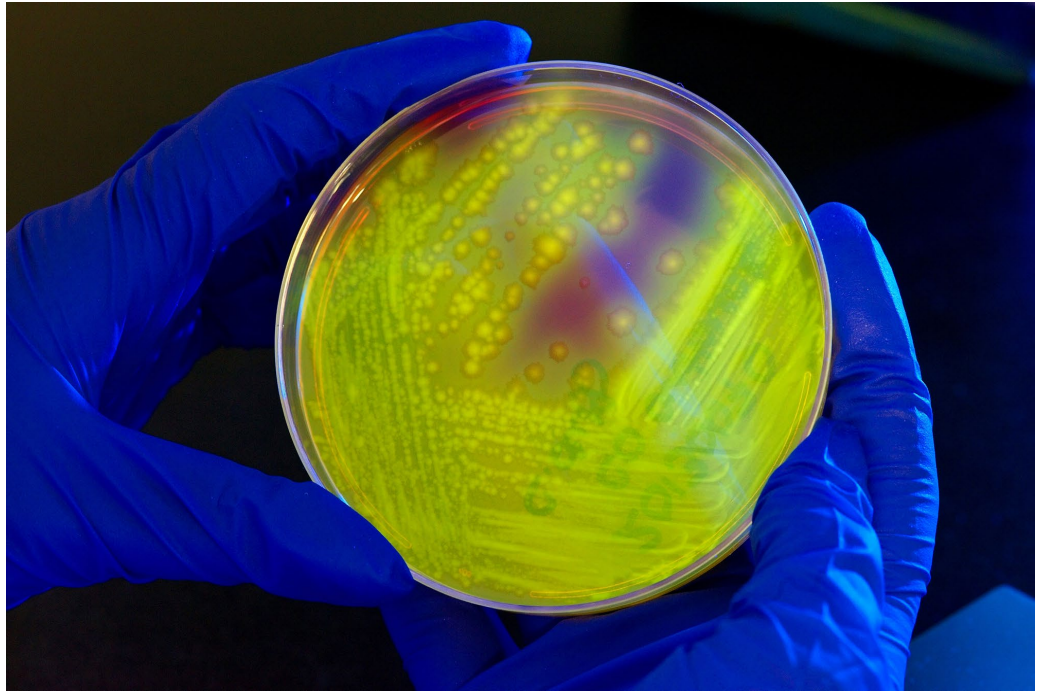
### 3. 耳の中に注入

ハーバード大学に所属する耳の専門家であるジェンイー・チェン准教授は、CRISPR を使っ

て、聴力が徐々に消失していく遺伝性疾患を防ぐことに興味を持っている。人間が音を聴く際には、内耳にある繊細な有毛細胞が音の振動を拾い上げて脳に伝えている。これらの細胞は、あまりにも大きな騒音にさらされた場合や、DNA に欠陥があった場合に損傷を受ける可能性がある。チェン准教授が CRISPR を使って治療したいと思っているのは後者のほうだ。TCM1 と呼ばれる遺伝子を無効にする CRISPR の切断タンパク質を、DNA 欠陥を持つマウスの耳に直接注入したところ、そのマウスは月齢 2 カ月でも聴力を維持していた。チェン博士はこの療法を次にブタで試したいと考えている。

### 4. 皮膚移植

CRISPR の皮膚パッチは、注射針を使わずに 2 型糖尿病を管理する方法になるかもしれない。シカゴ大学の研究者は、インスリンの分泌に必要なホルモンを作る遺伝子を CRISPR を使って操作した。



長波長紫外線の下で光る、クロストリジウム・ディフィシル細菌（写真＝米国疾病予防管理センター）

インスリンを分泌させるホルモンの1つであるGLP-1は、余分なブドウ糖を血中から取り除き、血糖値を調節する。科学者たちは、GLP-1を必要なだけもっと生成し、血中をより長く循環するように遺伝子を改変。その遺伝子を皮膚細胞に入れて、研究所で培養し、健康なマウスに移植した。マウスには高脂肪食が与えられており、皮膚移植を受けていないマウスのグループも別に用意する。

CRISPRによって改変した遺伝子を持つ皮膚の移植を受けたマウスは、そうでないグループのマウスよりも体重の増加が少なかった。また、皮膚移植を受けたマウスは2型糖尿病の前兆であるインスリン抵抗性を示すことも少なかった。シカゴ大学のシャオヤン・ウー准教授によれば、皮膚移植は他の病気にも使える可能性があるという。糖尿病患者にとっては、インスリン注射を毎日する必要がなくなることが最大の朗報だろうと

ウー准教授は語る。

## 5. 「生体外」治療

多くのCRISPR療法では、患者の細胞を体外、もしくは「生体外」で改変する必要があり、改変した細胞を再び体内に戻す。いくつかの病気で科学者は、骨髄細胞のような細胞や組織を選んで遺伝子を改変したいと考えている。生体外遺伝子療法を使えば、研究者は特定の細胞を取り出し、それらにCRISPRを適用して、研究室で培養できる。さらに、改変された細胞を体内に戻す前に、実際に機能するかどうかを確認できる。この手法は、従来型のいくつかの遺伝子療法の臨床試験で研究されてきたもので、遺伝子操作したウイルスを使って遺伝物質を体内に届ける。研究者は、鎌状赤血球症の治療にこの手法を使えるかもしれないと考えている。✦ (Emily Mullin)

**eムックは、MITテクノロジーレビュー  
有料会員限定サービスです。  
有料会員はすべてのページ（残り30ページ）を  
ダウンロードできます。**

**ご購入はこちら**



**<https://www.technologyreview.jp/insider/pricing/>**

No part of this issue may be produced by any mechanical, photographic or electronic process, or in the form of a phonographic recording, nor may it be stored in a retrieval system, transmitted or otherwise copied for public or private use without written permission of KADOKAWA CORPORATION.

本書のいかなる部分も、法令または利用規約に定めのある場合あるいは株式会社 KADOKAWA の書面による許可がある場合を除いて、電子的、光学的、機械的処理によって、あるいは口述記録の形態によっても、製品にしたり、公衆向けか個人用かに関わらず送信したり複製したりすることはできません。