



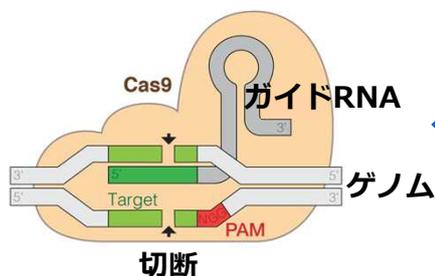
ゲノム編集技術で活躍する「CRISPRdirect」 - オフターゲット作用の少ないガイドRNAを設計 -

2020年のノーベル化学賞の受賞対象となった効率的なゲノム編集技術（CRISPR-Cas9システム）は、簡便かつ低コスト（アカデミックでの研究）でゲノム情報を改変できる画期的な技術です。ライフサイエンスの基礎研究のみならず、様々な産業分野でも活用が進んでいます。これらの中でも、期待の大きいのが医療の分野でのゲノム編集の利用です。

しかし、完全とも思えるCRISPR-Cas9システムにも欠点があります。CRISPR-Cas9システムでは、ガイドRNAの標的配列への結合とCas9ヌクレアーゼによるDNAの切断が誘導されますが、その際、**類似配列の切断と変異導入(オフターゲット作用)が起こります**。標的以外の遺伝子への変異は、予測できない悪影響を与える可能性があります。そのため、**医薬品開発等では、オフターゲット作用が出来るだけ少ないガイドRNAを選別することが重要なステップとなります**。DBCLSとNBDCが開発したCRISPRdirectは、そのようなガイドRNAの選別を支援する魅力的な設計ソフトです。

● 解説

CRISPR-Cas9システムによる ゲノム編集



CRISPRdirect

ガイドRNAの設計



特異性の確認 (GGGenome)

- ・とにかく検索が早い
- ・他のツールが苦手な短い（20塩基）配列検索が得意
- ・ゲノム情報があればどんな生物種でも対応

超絶高速ゲノム配列検索
GGGenome

- ・ 従来技術では、CRISPR-Cas9システムにおいて**切断個所を決めるガイドRNA用の20塩基という短い配列を選択的に素早くデザインする作業は、非常に難しかった**。
- ・ DBCLSはこの問題を解決する塩基配列用の検索エンジンGGGenomeを開発、それを応用したCRISPRdirectは、ゲノム編集用のガイドRNAを設計し、**ゲノム上の他の位置に誤った切断を起こすことが無いような配列の選択を可能とし、インターネット上で誰もが利用できる**。
- ・ GGGenomeは、他の類似ソフトウェアに比べて**短い配列の検索に適しており、高速で検索漏れがないこと**や約350種類もの生物種に対応することで、創薬・育種・基礎研究などに幅広く活用されている。

科学技術・社会経済等へのインパクト

- ・ AMEDの遺伝子治療の安全性評価に関するプロジェクトにおいて、GGGenomeおよびCRISPRdirectを活用した研究が進められている*1。
- ・ 世界初のRNAi医薬品「オンパットロ」(Alnylam Japan株式会社)や国産初の核酸医薬品「ビルテブソ」(日本新薬株式会社)の医薬品医療機器総合機構(PMDA)での承認審査において、**GGGenomeによるオフターゲット効果の予測が安全性評価に活用され承認に至っている***2。

*1 AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究」

*2 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の公表する「オンパットロ点滴静注2mg/mL」「ビルテブソ点滴静注250mg」の審査報告書による

参考文献) Naito Y, Hino K, Bono H, Ui-Tei K. CRISPRdirect: software for designing CRISPR/Cas guide RNA with reduced off-target sites. Bioinformatics 31, 1120-1123 (2015)

DOI: 10.1093/bioinformatics/btu743