

文献紹介

細菌・古細菌が持つ獲得免疫システム—CRISPR/Cas

細菌などの微生物は、ウイルス(ファージ)感染への対抗手段として、侵入したファージの DNA 配列の一部を自らのゲノムに組み込み、その相補配列をガイドとして用いて、再度感染したファージを特異的に認識し破壊する、いわゆる獲得免疫として働く免疫システム CRISPR/Cas システムを保有している。CRISPR とは“Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat”の略で、リピートと呼ばれる短いパリンδροーム配列とスペーサーと呼ばれる配列が交互に繰り返された DNA 配列のことである。CRISPR の近傍には、Cas(CRISPR-associated)蛋白ファミリーをコードする遺伝子群が存在する。

ファージなどの外因性の DNA が挿入されると、Cas 複合体は外因性の DNA を認識し、CRISPR 座に新しいリピートスペーサーユニットを結合させる。CRISPR のリピートスペーサー配列は pre crRNA (CRISPR-RNA) に転写され、Cas 蛋白の複合体によって成熟 crRNA にプロセッシングされる。Cas と成熟 crRNA との複合体が形成され、crRNA が侵入したファージ DNA を特異的に認識するガイドとして働き、侵入した DNA に Cas/成熟 crRNA 複合体が特異

的に結合すると、侵入者を分解する。つまり、CRISPR 領域のスペーサー配列がファージの DNA 配列の一部と同一であれば、細菌は外来性 DNA やそこから転写された RNA を認識し切断できるため、そのファージに耐性となる。スペーサー部分と同一の配列を持つファージには耐性であるが、そこに数塩基の変異が入ったファージに対しては耐性を発揮できないことから、配列特異的に働く獲得免疫システムであることが明らかとなった。

CRISPR/Cas による獲得免疫は子孫に引き継がれるため、工業的応用が可能であり、細菌の分類やウイルス耐性の予測・調整などに利用できる。また、本システムの応用により、哺乳類のゲノム DNA を部位特異的に改変する技術が急速に発展しつつあり、今後の医療応用が期待されている。

Horvath P, Barrangou R: CRISPR/Cas, the Immune System of Bacteria and Archaea. *Science* **327**: 167-170, 2010

(慶應義塾大学 佐藤 美聡)