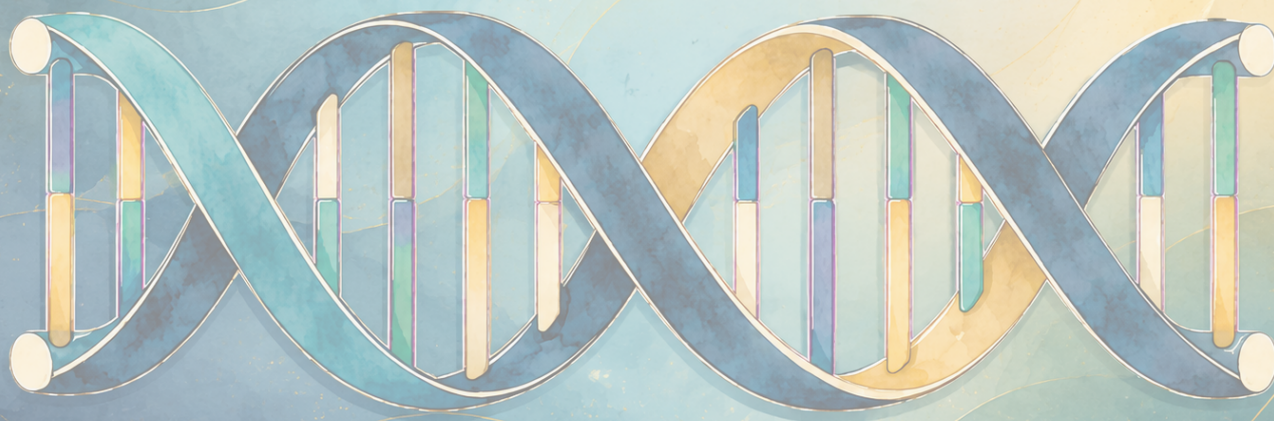




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

RNA 誘導型 DNA 標的化システムの新しいファミリー——CRISPR とは別物であり、まだゲノム編集ツールではない

微生物のゲノムをマイニングして、研究者たちは *TIGR-Tas* を発見した。これは、DNA を切断する RNA 誘導型システムのこれまで知られていなかったファミリーであり、*CRISPR* とは異なり、2 部構成のガイドを用い、「PAM」着陸部位を必要としない。彼らは、あるバージョンがヒト細胞を編集するようにプログラムできることを示したが、それは低効率にとどまり、そしてこのファミリーの、ほかの RNA 誘導型マシンとの深い進化的つながりをたどった。これは RNA 誘導型生物学について私たちが知っていることの本物の拡張であり、将来の道具のための新しい出発点となる可能性のあるものだ——基礎科学の発見であり概念実証であって、成熟したゲノム編集ツールでも治療でもない。

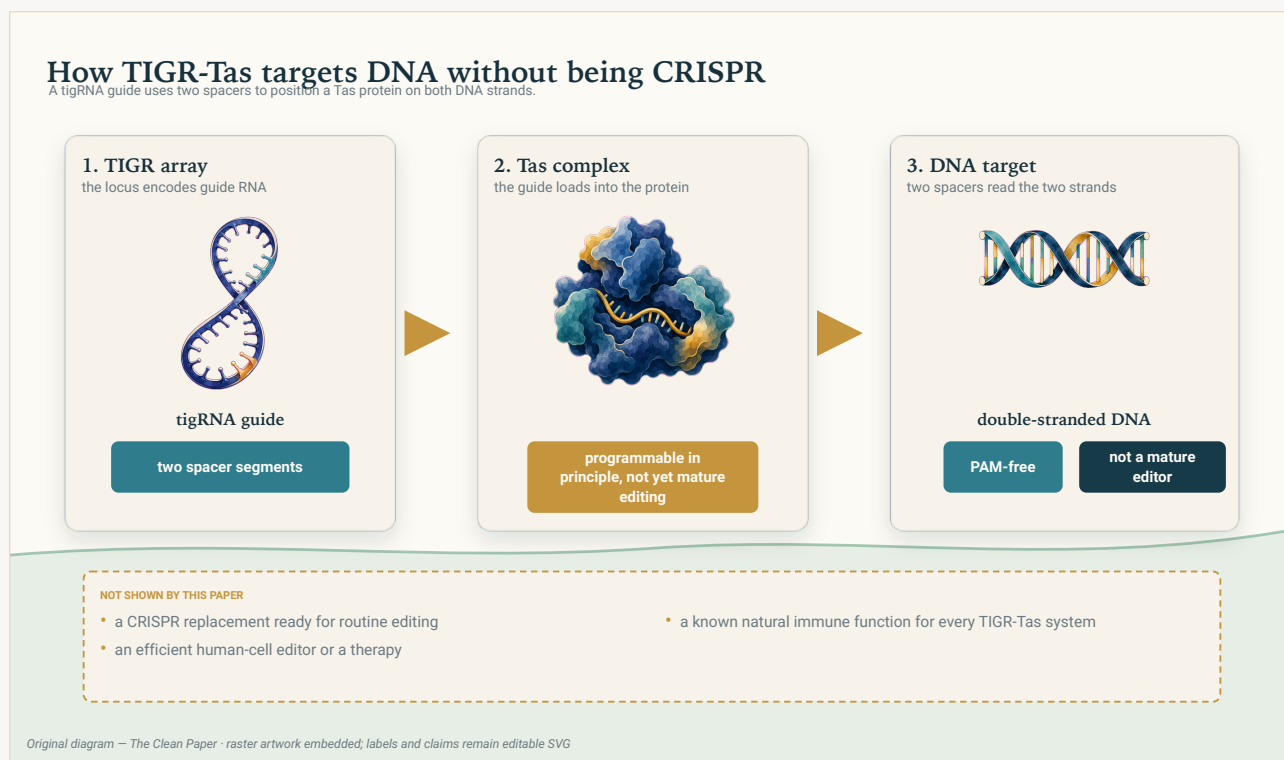
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso
· AI-assisted, human-reviewed

Paper: *TIGR-Tas: A Family of Modular RNA-Guided DNA-Targeting Systems in Prokaryotes and Their Viruses*, Guilhem Faure, Makoto Saito, Max E. Wilkinson et al.; Feng Zhang (corresponding author), *Science* 388, 6746, eadv9789 (2025) · DOI: 10.1126/science.adv9789

RNA 誘導型マシンの系統樹に加わった新しい枝

ときおり、生物学の論文が、自ら求めたわけでもない見出しをまとめて登場することがある。この論文の見出しは「新しい CRISPR」だった。その背後にある研究は、それよりも興味深く——そして例によって、もっと控えめである。

CRISPR を有名にしたもの、すなわち RNA 誘導型システムから始めよう。その巧妙な仕掛けは、タンパク質が1つの標的を認識するように固定配線されている必要がない、という点にある。その代わりに、タンパク質は短い RNA のかけら——ガイド——を携え、そのガイドの配列が一致する場所ならどこへでも向かう。ガイドを変えれば、標的が変わる。このプログラム可能性こそが、CRISPR が道具になった理由のすべてである。しかし CRISPR は自然界で唯一の RNA 誘導型システムではなく、この論文が問うのは、辛抱強い問いである。すなわち、ほかにどれだけの種類が存在し、それらは私たちに何を教えてくれるのか。



TIGR-Tas は、2つのスペーサーを持つガイドを用いて DNA の反対側の鎖を読む。これは新しいアーキテクチャであって、すぐに使えるゲノム編集ツールではない。

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

探しに行くにあたり、著者たちは一致する遺伝子配列を探しはしなかった——遺伝子配列は進化の時間のなかで漂流しすぎて、遠縁の親戚を明らかにできないからだ。彼らが探したのはかたちである。CRISPR の Cas9 タンパク質のうち、ガイド RNA をつかむ部分から出発して、彼らは予測されたタンパク質構造のデータベースを、同じように組み立てられたものを求めて探索した。その手がかりは——細菌の「跳ねる遺伝子」と、普通の細胞が自らの RNA を化学的に微調整するために使う仕組みを経由して——本当に新しい何かへとつながった。

著者たちが行ったこと

この構造探索によって、これまで認識されていなかったタンパク質のファミリーが浮かび上がった。それは主にバクテリオファージ（細菌に感染するウイルス）、古細菌のウイルス、そして微小な寄生細菌のなかにコードされている。それぞれは、特徴的な一続きの DNA の隣に位置している。すなわち、長く反復する配列であり、著者たちはこれを **TIGR アレイ**（Tandem Interspaced Guide RNA = 縦列に間隔をあけて並ぶガイド RNA、の意）と名づけた。彼らはこのタンパク質を **Tas**（TIGR-associated = TIGR 関連）と呼んだ。一部の Tas タンパク質は、RNA をつかむ部分だけの裸のものだが、ほかのものには DNA 切断ツール——2 種類ある分子のはさみ（RuvC または HNH と呼ばれる）のうちの一方——が取り付けられている。

データベースのなかでこのファミリーを見つけたあと、彼らはそれを実験室へと持ち込んだ。すなわち、大腸菌（*E. coli*）のなかでこれらのシステムを発現させ、それらが作り出した小さな RNA を配列決定し、それらの RNA が DNA の標的をどのようにして見つけるかの規則を解き明かし、切断するバージョンが実際に切断するかを試験し、そのうち 1 つをヒト細胞を編集するようにプログラムしようと試み、そして最後に、機能している複合体を凍結して、その構造をほぼ原子分解能で撮像した。

彼らが見出したこと

ガイドは 2 つの部分からなる。 TIGR アレイは、約 36 文字の短い RNA へと加工され、それぞれが 2 つの別々の標的認識セグメントを携えている。一方のセグメントは標的 DNA の一方の鎖を読み、もう一方は反対側の鎖を読む。この 2 つが縦列に（タンデムに）働いて、1 つの部位を固定する。これは CRISPR からの真に機構的な逸脱である。CRISPR のガイドは、1 つの連続した領域のなかで単一の鎖と一致するからだ。

そして、これは「着陸パッド」を必要としない。 多くの CRISPR スクレアーゼは、標的のかたわらにある短く特定の DNA モチーフ（「PAM」）の隣でしか切断できない——これは、それらがどこを狙えるかを制限する制約である。TIGR システムはそのような要件をまったく示さなかった。すなわち、標的配列だけに依拠していた。PAM を必要としないシステムは、原理的には、より多くの場所へと向けることができる。

切断するバージョンは、精密に切断する。 小さな RNA に導かれて、RuvC および HNH を備えた Tas タンパク質は、DNA に清潔で配列特異的な切断を生じさせた——そしてガイドがなければ何もしなかった。

あるバージョンはヒト細胞を編集するようにプログラムできた—— かりうじて。シャーレのなかのヒト細胞へと移され、6 つの異なる遺伝子に向けられたところ、ある Tas タンパク質は確かに編集を行い、このシステムが私たちの細胞のなかでもプログラム可能であることを裏づけた。しかしその効率は低かった。せいぜい数パーセントの細胞である。比較のために言えば、今日の最適化された CRISPR ツールは、投入された細胞の大きな割合を日常的に編集する。これは、それが機能するという証明であって、うまく機能する道具ではない。

構造が機構を説明し——そしてその起源を示唆した。 撮像された複合体は、鏡像対称をなす一對の

タンパク質が、8の字形のガイド RNA を抱きかかえ、標的 DNA が鋭い曲がりを通して折れ曲がっているものである。驚くべきことに、そのアーキテクチャは、私たち自身の細胞の近縁種のなかに見いだされるマシン——ボックス C/D 「snoRNP」、これは DNA を切断するのではなく RNA への化学的編集を導く——によく似ている。

その自然界での仕事ははっきりしない。著者たちが大腸菌のなかで1つのシステムを発現させたとき、それは侵入してくるウイルスやプラスミドを撃退しなかった——これは CRISPR の本業である。そうではなく、それは多くの世代にわたって、標的とされたプラスミドを徐々に一掃しており、その本当の役割が、前線での免疫防御ではなく、可動性の DNA 断片どうしのゆっくりとした競争にあるかもしれないことを示唆している。しかしこれは、借りてきた人工的な設定であり、正直な答えは、これらのシステムが野生で何をしているのかを、まだ誰も知らないということである。

これがおそらく意味すること

2つのこと、それぞれ異なる確信の水準で。

確かなほう。すなわち、RNA 誘導型システムの既知の世界は、CRISPR と最近見つかったその従兄弟たちよりも、大きく、より多様である。TIGR-Tas は真に独立した枝であり、独自の2部構成の、PAM を必要としないやり方で DNA を認識する。これは地図への本物の追加である。

より深く、より思弁的なほう。すなわち、TIGR の仕組みは、私たちのような細胞のなかで RNA を編集する snoRNP のように、そして既知の「跳ねる遺伝子」のように組み立てられているため、RNA 誘導型の RNA 修飾システムと、RNA 誘導型の DNA 標的化システムとのあいだの進化的なつながりを示している可能性がある——生命全体にわたってプログラム可能な RNA ガイドがどのように生じたのかという物語における、失われたピースかもしれないものだ。

これが証明しないこと

- これは**すぐに使えるゲノム編集ツールではない**。ヒト細胞での編集は実証されたが、微弱だった——せいぜい数パーセントである。これはプログラム可能性の証明であって、成熟した編集ツールではなく、臨床的な何かからはほど遠い。
- これは「**CRISPR 2.0**」ではない。今日、道具として測れば、CRISPR-Cas9 のほうがはるかに多く編集する。TIGR-Tas は概念実証の段階にある新しいアーキテクチャであって、既存製品のより良いバージョンではない。
- その**生物学的役割は不明である**。その考えを検証した唯一の実験では、抗ウイルス免疫システムとして働かなかった。「新しい細菌の免疫システム」であることは確立されていない。
- **基本的な機構の多くはいまだ未解決である**——ガイド RNA がどのようにして最終的な長さに切り出されるのか、そしてこれらのシステムが自然界で実際に何を標的にしているのか（その大半は、私たちがほとんど培養できない微生物のなかで生きている）を含めて。
- ここには**治療的なものは何もない**。これは微生物と細胞培養における発見と特性解析である——病気もなければ、治療もなく、患者もいない。

証拠はどれほど強いのか

発見そのものは確かな土台の上にあり、異例なほど多面的である。すなわち、大規模な構造マイニングに立脚し、次いで RNA がどのように作られ、どのようにして DNA を見つけて切断するかの実験室での確認、次いで実行中の複合体のほぼ原子分解能の構造、加えてヒト細胞での試験。「これは新しく、独立した、RNA 誘導型の DNA 標的化ファミリーである」という主張は、いくつかの方向から同時に、よく支持されている。

早期なのは、有用性に関するすべてである。すなわち、編集は機能するがかりうじてであり、CRISPR を物珍しさから道具へと変えたすべての最適化は、TIGR にとってはまだこれから先にある。そして推論的なのは、物語の残りである——自然界での役割は人工的な実験からの妥当な推測であり、進化的なつながりは、優美ではあるものの、共有された構造からの議論であって、確定した歴史ではない。この論文は、どれがどれであるかについて注意深い。

なぜこれが重要なのか

RNA 誘導型のカタログを広げた過去のいくつかの拡張は、最終的には実を結んできた。今日の道具の背後にあるシステム——Cas9、Cas12、Cas13、そしてより最近では、より小さな IscB/OMEGA タンパク質と真核生物の Fanzors——は、いずれも最初は、ただ新しく記述された生物学にすぎなかった。どれも完成した道具として登場したわけではない。2 部構成のガイドを持ち、PAM の要件がないシステムは、真に異なる出発点であり、PAM を必要としない標的化は、まさに道具の作り手が重んじる種類の柔軟性である。

しかし、より静かな結果のほうが、道具としての見込みよりも重要かもしれない。DNA 切断システムを、RNA を編集する snoRNP の仕組みへと、そして跳ねる遺伝子へと結びつけることによって、この研究は、生命の系統樹全体にわたる非常に異なる RNA 誘導型システムをつなぐ、可能性としての一本の糸を描き出している。これは、ある分野が自らの道具がどこから来たのかをどのように理解するかを再編するたぐいの発見であり——長い目で見れば、はさみに関するもう一つの見出しよりも価値がある。

クリーンな要約

配列ではなくタンパク質のかたちを探すことによって、研究者たちは TIGR-Tas を発見した。これは、これまで知られていなかった RNA 誘導型 DNA 標的化システムのファミリーであり、主に細菌のウイルスと寄生細菌のなかに見いだされる。そのガイド RNA は風変わりな——約 36 文字で、DNA の反対側の鎖を読む 2 つの別々の標的認識セグメントを携えている——そして、CRISPR とは異なり、隣接する「PAM」モチーフを必要としない。DNA を切断するメンバーは精密に切断し、そのうちの 1 つはヒト細胞を編集するようにプログラムでき（ただし数パーセントの効率にとどまる）、そしてほぼ原子分解能の構造は、私たち自身の細胞のなかで RNA を編集する snoRNP の仕組みのように組み立てられた複合体を明らかにした——これは RNA 誘導型の RNA 修飾システムと DNA 標的化システムとのあいだの深い進化的つながりを示唆する。これは RNA 誘導型生物学の本物の拡張

であり、将来の道具のための新しい土台となる可能性のあるものだ——基礎科学の発見であり概念実証であって、成熟したゲノム編集ツールではなく、「CRISPR 2.0」でもなく、治療でもない。その自然界での仕事は、いまだ不明のままである。

誇張ぬきの検証

論文が示していること：構造マイニングによって見いだされた、原核生物とそのウイルスにおける新しく独立した RNA 誘導型 DNA 標的化システムのファミリー（TIGR-Tas）。DNA の両方の鎖を縦列に（タンデムに）標的とする、2 セグメントの、PAM を必要としないガイド RNA（約 36 ヌクレオチド）。ヌクレアーゼを備えたメンバーによる精密な RNA 誘導型 DNA 切断。ヒト細胞における低効率（最大で数パーセント）のプログラム可能な編集。ほぼ原子分解能のクライオ電子顕微鏡構造。そしてボックス C/D snoRNP および IS110 トランスポゾンとの構造的・進化的つながり。

もっともらしいが証明されていないこと：これらのシステムの自然界での生物学的役割（可動性エレメントの競争における非防御的な役割が、1 つの人工的な実験によって示唆されている）。RNA 修飾システムと DNA 標的化の RNA 誘導型システムとのあいだの、提案された進化的な橋渡し（構造的な議論）。

論文が示していないこと：成熟した、または高効率のゲノム編集ツール。道具としての CRISPR に対する優位性。確認された自然界での機能。ガイド RNA がどのようにして成熟するのか。何らかの治療応用。

主な限界：ヒト細胞での編集効率は低い（概念実証にすぎない）。ほとんどのシステムは研究の難しいメタゲノムのなかに生きているため、自然界での標的は大部分が不明である。生物学的役割と進化的起源に関する主張は推論的である。特性解析は微生物と細胞培養におけるものであって、いかなる疾患の文脈でもない。

一般の読者はどれほどの確信を持つべきか？これが、新規の 2 部構成で、PAM を必要としない機構を備えた、本物で独立した新しい RNA 誘導型 DNA 標的化システムのファミリーであること、そして構造的・進化的な洞察が本物であることについては、高い確信を。これが、すぐに使えるゲノム編集ツールではなく、「CRISPR 2.0」でもなく、治療でもないことについても、高い確信を。その自然界での役割と、道具としてどこまで進むかについては、低い確信を。ふさわしい姿勢は、新しい生物学と、失われた進化の環かもしれないものへの、真の高揚——そして、応用については、まさに緒に就いたばかりなのだから、辛抱を。

出典

Science 388, eadv9789 (2025)

<https://doi.org/10.1126/science.adv9789>

PubMed Central (PMC12045711)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12045711/>