

序

目の前で起こっている生命現象にどの遺伝子がかかわっているのか。この遺伝子探索にさまざまな手法が開発されているが、遺伝学的アプローチをとることができれば、それが最も近道かもしれない。

私が研究を始めた25年前は、哺乳類細胞ではマウスES細胞を使ったノックアウトマウスの作製と表現型解析が全盛期だった。面白い表現型を示すノックアウトマウスが報告される一方で、苦勞して見つけた候補遺伝子をノックアウトしても想定した表現型が観察されないこともあった。着目している表現型にかかわる遺伝子をまず取ることができれば……。当時登場したRNA interferenceの応用が進むのを尻目に、ゲノムワイドに変異を導入して遺伝子取りをする順遺伝学こそ遺伝子探索の王道という信念のもと、遺伝学的ツールの開発を続けた。2012年のCRISPRシステムの登場はあらゆる面で画期的で、順遺伝学に応用しCRISPRスクリーニングというほぼ理想の遺伝学的手法を確立することができた。

ヒトゲノム解読以降、マイクロアレイから次世代シーケンサー、そして1細胞解析と、解析技術の進歩は目覚ましい。このような時代にCRISPRスクリーニングによる実験的遺伝子探索法が必要なのか、当初、その可能性の全貌は見えていなかった。しかし、次々と発表される論文を目にするたびに、CRISPRスクリーニングは「使える」ツールであると実感した。他の手法では候補遺伝子にたどり着かない場合でも、CRISPRスクリーニングによって遺伝子が同定された例もあり、表現型と遺伝型の因果関係に基づくアプローチがいかにパワフルであるかをよく示している。

まだ解明できていない表現型は無数に存在し、新たな生命現象も今後発見されるだろう。そうしたときにCRISPRスクリーニングは最も直接的な遺伝子探索手法となり、研究の進展に大きく貢献するに違いない。何やら複雑？…… いやいや、実験は難しくはない。「数」をきちんと理解し、自身の表現型に当てはめ、少々規模の大きな実験をするだけだ。

スクリーニングが完了し、統計解析を経て候補遺伝子が得られたら、そこからが、ある意味、本当のスタート。道のりはまだまだ長い。なので、あまりCRISPRスクリーニングをするかどうかで悩まず、まずは遺伝子取りをやってみてはどうだろうか？ プロジェクトが思わぬ展開を見せるかもしれない。

最後に、執筆いただいた先生方、そして羊土社編集部の山口さんと岩崎さんの多大なる努力によって本書を発刊できたことに、心から感謝申し上げます。

2025年7月

編者を代表して
京都大学医生物学研究所
遊佐宏介