

04

## 開発者からみたゲノム編集食品

柿原 真奈 (京都大学大学院農学研究科博士後期課程)



木下政人氏

### はじめに

2019年10月1日、厚生労働省の示したゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領が施行され、ゲノム編集技術応用食品（以下：ゲノム編集食品）の流通が事実上可能となった。しかし、これらの食品が流通する際の表示義務化は見送られ、このままでは消費者がゲノム編集食品か否かを判別することが困難となる。

もし実際に流通されるようになった場合、ゲノム編集食品は安全と言えるのか。そもそもゲノム編集技術とはどのような技術で、従来の品種改良技術や、問題視されてきた遺伝子組み換え技術と、何が異なり、何が共通しているのだろうか。そして開発に携わっている研究者（科学者）は何を目的にどのように考え、技術開発に取り組んでいるのだろうか。

本稿では、ゲノム編集食品開発の研究者の一人である木下政人氏（京都大学助教）へのインタビューにもとづき、これらの疑問に向き合いたい。また、木下先生の開発した肉厚マダイを事例として、研究現場で実際に行われているリスク管理や、先生のゲノム編集食品に対する考えについてもお聞きした。本稿の内容は、あくまで開発者側の視点であることは留意していただきたい。

### ゲノム編集技術で肉厚マダイ

#### (1) プロジェクトの目的

肉厚マダイのプロジェクトは2013年よりスタートした。このプロジェクトには日本の水産業を元気にするという目的があるという。今、日本の水産業の多くは小規模な家族経営体が担っており、進行する高齢化や飼料価格の高騰によって、今後の存続・発展が不安視されている。一方、世界に目を向けると、ノルウェーのように健康志向

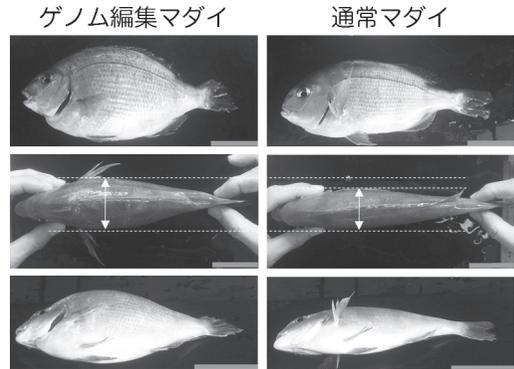
による魚食や天然資源保護意識の高まりを受けて、養殖漁業への依存が強まり、養殖に適した水産物の品種開発研究が大企業によって、あるいは国をあげて進められているところもあるようだ。

このような背景を踏まえ、木下先生は日本の水産業が世界の荒波に耐える一つの方策を、養殖魚の品種開発というアプローチから考えている。新品種の開発は、多額の研究投資が難しい零細な経営体にとってはハードルが高い。自分達がそのような経営体にとっての研究所になれば、と先生は語る。今も京都大学、近畿大学、水産研究・教育機構のチームによって、ゲノム編集技術による様々な養殖魚の品種開発が行われているようだ。

## (2) プロジェクトの成果と経緯

肉厚マダイは、木下先生のチームがゲノム編集技術によって開発したマダイの新品種であるという。通常のマダイと比較したとき、筋肉増量を抑制する物質（ミオスタチン）の設計をつかさどる遺伝子が欠損しており、筋肉が増量しやすい特徴を持つ。食味検査の感想をお聞きすると、身は柔らかくて美味しいとおっしゃっていた。

なぜマダイがゲノム編集技術の対象になったのかというと、養殖技術が確立しているからだという。近畿大学では天然マダイをもとに、成長しやすい個体の集団を選抜し、交配を50年以上かけて繰り返すことで、すでに養殖に向けた特徴を持つマダイが作られ、完全養殖する技術も、そのための施設環境も同時に整っていた。木下先生と近畿大学には十数年前に遺伝子組換えに関連する共同研究をしていたこともあり、この度のゲノム編集技術を用いたマダイの新品種開発につながっている。



(近畿大学／京都大学提供)

## (3) ゲノム編集技術を用いる理由

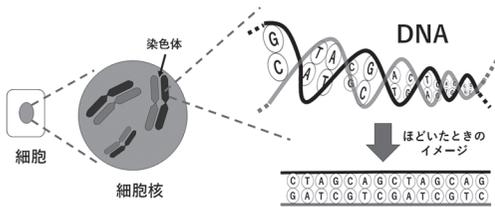
品種改良にゲノム編集技術を用いる大きなメリットのひとつは、品種改良にかかる時間が圧倒的に短縮される点にあるようだ。木下先生によれば肉厚マダイの場合、従来の方法であれば30年かかるところを、ゲノム編集技術を用いたところ2～3年で達成できるのだという。

このような“時短”が可能になる理由についてお聞きしたところ、木下先生は品種改良のメカニズムと、従来の品種改良の技術とゲノム編集技術の違いがどのようなところにあるのかについて、順を追って説明してくださった。この説明は、後に触れる「ゲノム編集技術とは何か」「なぜゲノム編集食品には表示義務がないのか」とも深く関係しているため、一度ここで、品種改良について木下先生のお話にもとづいた説明を入れさせていただきたい。

## 品種改良とは

品種改良には様々な手法があるそうだが、人工授粉で品種を掛け合わせる場合でも、ゲノム編集技術で新たな品種を作る場

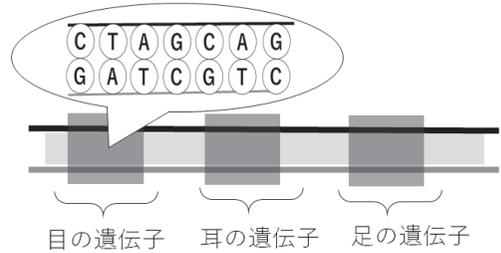
合でも、すべてにおいて共通するのは、人間にとって有益な特徴をもつ生物を探し、選び、後世にそれらの特徴を残すために交配するという点にあるという。生物のきわだった特徴(形質)は「遺伝子」によって決定されるところが大きい。生物の細胞の中には、染色体があるが、さらにその中にDNA(デオキシリボ核酸)と呼ばれる二重らせん構造が折りたたまれている。それをほどくと、塩基対と呼ばれるグアニン(G)とシトシン(C)の組、アデニン(A)とチミン(T)の組が、ずらりと現れる。



### DNAと塩基対のイメージ

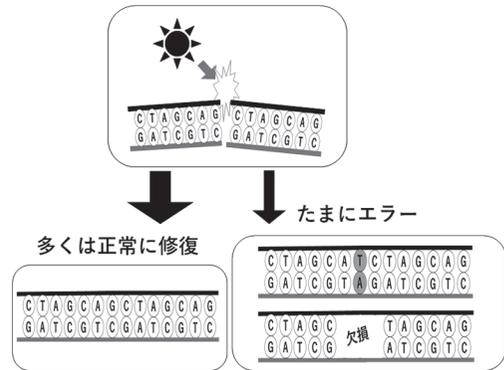
その中のある特定の並びが、それぞれ「目の設計」に必要であったり、「耳の設計」に必要であったりする。この部分的な、特定の塩基対の並びこそがDNAの中で「遺伝子」と呼ばれる部分である。先述した筋肉量に関係するミオスタチンを設計する遺伝子の正体もDNAに含まれる塩基配列の特定の箇所のことである。ある生物種の遺伝子の情報すべてを指した言葉が「ゲノム」である。ヒトの遺伝情報すべてならばヒトゲノムと呼ばれる。

ところで同じ生物種ならば、おおよその遺伝子の種類と量は同じはずであるが、小さな違いは存在し、その違いにより、他と明らかに色の異なる個体や、寒さに強い株があったりする。この違いが生じるきっかけは突然変異に由来するという。先述の通



### 遺伝子のイメージ

り、遺伝子はDNAという物質を構成するG-CとA-Tという塩基配列の一部なのであるが、これらの物質は、自然界ならば太陽光に含まれる紫外線などに当たると、構造が切れてしまうことがある。



### 突然変異の起こるしくみ

切れたままではまずいので、生物には自己修復の機能があり、大抵は元通りにつながるのだが、たまに以前と異なる並びで修復してしまう。そうすると並びの変わった塩基配列には遺伝子としての機能がなくなるか、場合によっては別の特徴を生み出す遺伝子になってしまう。これが種子や受精卵などの生殖細胞で起こると、他の個体にはない特徴を持つ個体に成長する。その特徴が良いものとなるか、悪さをするものとなるかは分からないが、もしその個体が

次の世代を残せるまで生きていられた場合、その突然変異したゲノムが連綿と後世に受け継がれていくことになるとのことだ。

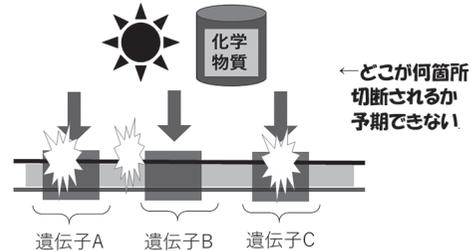
自然の中でゲノムが変異<sup>1)</sup>し、差が生まれ、自然淘汰が起き、ある特徴の強いものが残るとするのは、いわゆるダーウィンの進化論なのだという。品種改良とは、進化の過程の①ゲノムの変異と②淘汰(選抜)の段階を、人の手で起こすことであるとも言換えられる。そして「ゲノム編集技術」は①のために使われる技術である。

これまで人類は、使い勝手の良いゲノムをもつ個体を「作り出す」方法が分からなかった。そのため、①のゲノムの変異の段階に介入することはできず、品種改良の際は、自然の「作り出した」ものの中から良いものを「探して選ぶ」、つまり②淘汰(選抜)の段階のみに介入していたといえる。

しかし近年、自然にない場合でも、使い勝手の良いゲノムをもつ個体を「作り出せるかもしれない」技術が登場し始める。人為的に紫外線や放射線、あるいは化学物質を使って、種子や受精卵に突然変異を引き起こす技術である。これらの技術も、自然発生的な突然変異と同じで、どこかの遺伝子が壊れるか、何箇所壊れるかについては、出たところ勝負となるようだ。たまたま作り出されたものが有益な特徴をもつとは限らず、有益な特徴「だけ」持つものとも限らない。しかし自然界では、いつどこで突然変異が生じるかは分からないため、突然変異の起きやすい条件を常に整えられる分、こちらの技術の方が効率的であったといえる。

今まであまり意識されてこなかったが、実はこのような技術で品種改良された食品は、特に表示の義務もなくすでに多く出回っている。例えば、冷めてもおいしいこ

とから弁当やコンビニおにぎりに使用されているミルクキーンも、コシヒカリをベースに人為的な突然変異を誘発させ、試行錯誤の末に生み出された品種であるが、消費者に知らされることなく、また表示の義務もなく市場に出回っている。

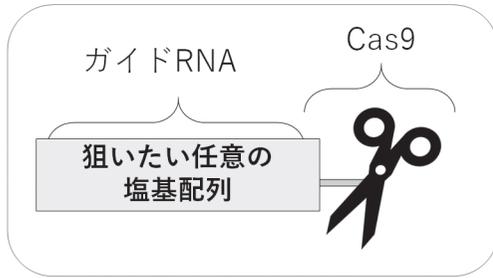


#### 自然発生的、または従来の人為的な突然変異

さらに技術が進むと、「出たところ勝負」ではなく、狙ったものを「出しやすく」する技術や、ある生物の遺伝子を別の生物に挿入するという技術なども現れる。そして話題の CRISPR/Cas9 (クリスパーキャスナイン) という酵素を用いた技術、いわゆる「ゲノム編集技術」では史上最高の精度で、使い勝手の良いゲノムをもつ個体を「作り出す」ことができるようになったと言っても過言ではないと多くの科学者が捉えているとのことである。このことは、遺伝資源を自然界から探し出す、あるいは出たところ勝負で作り出すという、品種改良の最初の一歩の段階にかかる膨大な時間的なコストを大幅に削減できることを意味するようだ。

#### ゲノム編集技術とは

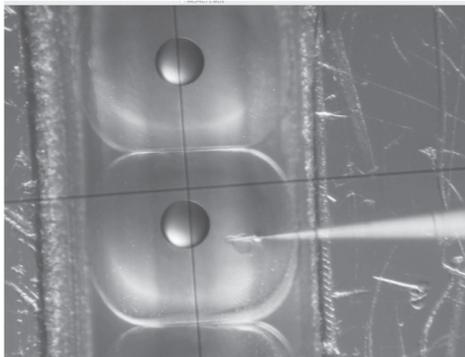
また、ゲノム編集技術と言っても、その言葉が含む意味には幅があるようだ。基本的に CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集技術では、DNA を切断する「ハサミの役割



### CRISPR/Cas9のイメージ

を担う Cas9」と、それを狙った部分に連れて行くための「ガイド RNA<sup>2)</sup>」をつなげて、生殖細胞の核に注射する。

すると、ガイド RNA が同じ塩基配列をもつ箇所にくっつき、そこを Cas9 が切断する。従来は紫外線や化学物質によってどこがいくつ切断できるか分からなかったところを、CRISPR/Cas9 ならば案内人に連れられて行った箇所のみを切断できるというわけである。先述の通り、切断後の DNA は通常なら元通りに修復されるが、元通りに修復された場合、しばらくそこに居座る Cas9 とガイド RNA が、再び配列を見つけて切断を繰り返すため、最終的にいつかエラーが起こり、変異が生みだされる。肉厚マダイのミオスタチン遺伝子もこ

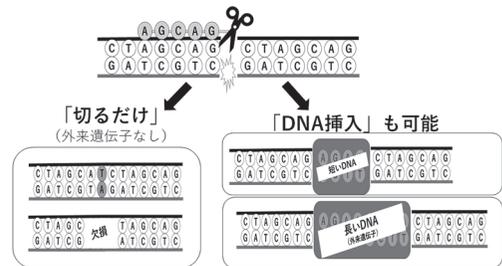


(近畿大学／京都大学 提供)

### マダイの未受精卵に CRISPR/Cas9を注射する様子

の方法で欠損させることに成功したそうだ。Cas9 とガイド RNA は 2～3 日ほど残った後に分解される。

さらに、ゲノム編集技術で出来ることは上述のような狙ったところを「切るだけ」に留まらない。Cas9 とガイド RNA に加え、短い DNA を併せて注射すれば遺伝子の書き換えができ、長い DNA (外来遺伝子) を併せれば、いわゆる「遺伝子組換え」も可能になる。一概に「ゲノム編集技術」といっても、実際に何を行っているかを知るためには、もう一歩踏み込んだ説明が必要になるようだ。木下先生によると、今のところ、食品に関する分野では「切るだけ」のゲノム編集のみが、医療分野では「短い DNA による書き換え」までが許容され、「長い DNA の挿入 (遺伝子組み換え)」が認められるのは基礎研究の分野に限られているとのことであった。



### ゲノム編集技術で可能な操作

## 開発者の考える安全性とリスク対策

### (1) リスクは従来と共通

先述の通り、食品に関する分野では「切るだけ」のゲノム編集のみが許容されており、結果として、外来遺伝子を挿入しない、自然界でも存在しうるような突然変異を用いた新品種の開発となっている、と木下先生は述べる。これが、食品分野においてゲ

ノム編集技術が「従来の品種改良と変わらない」と言われる由縁であるようだ。

では、ゲノム編集技術に特有のリスクはないのだろうか。逆に、従来から行われていた方法の品種改良にリスクはなかったのだろうか。

木下先生によると、従来の技術と比較した際、ゲノム編集技術にのみ特有なリスクというのは、現段階の研究室内の実験においては特に存在しないようだ。人体への害に関するリスクは、従来の品種改良技術と共通するものだという。

人体に害が出る可能性があるのは、「代謝系<sup>3)</sup>の酵素<sup>4)</sup>となるタンパク質の設計に関わる遺伝子」を傷つけた場合であるという。その遺伝子を壊した場合、代謝系がどのように変化するかは予測がつきにくく、最終的に生成される物質がアレルギー物質や毒成分になるのか、逆に有効成分が生み出されるのかは、実際に作って調べてみなければ分からないようだ。

代謝系の酵素に関わる遺伝子に傷が入るシナリオはいくつか考えられる。第一はゲノム編集技術で「狙って」その遺伝子を壊す場合。第二は従来の品種改良技術を用いたとき、あるいはゲノム編集技術でオフターゲット<sup>5)</sup>が起こったときに、「狙わずして」その遺伝子を壊してしまう場合である。

第一の場合、それは意図的に行われるため、開発者はどのような物質が生成されたのかについて十分に注意を払わなければならない。厚生労働省の「ゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領」に基づく事前相談様式の項目にも、代謝系に影響を及ぼす改変が行われたかどうか、確認資料の提出を求めることが記載されている。

第二の場合については、消費者にとって

ややショックかもしれない事実が浮上する。従来の品種改良で利用されてきた自然界で発生した突然変異種、あるいは紫外線照射などで引き起こされた突然変異種では、DNAの切断箇所や数について、人間の手で制御できてはいなかった。今でこそ詳細なゲノム解析が可能になってきたが、当初はその突然変異種のゲノムについて詳細には調べることができず、つまり代謝系の酵素に関わる遺伝子の変異についても確認ができないまま、品種改良に利用されてきたようだ。

ゲノム編集技術において低確率で起きうるオフターゲットが不安視されているが、従来の手法がすでに「オフターゲットだらけ」であり、「代謝系の酵素に関わる遺伝子が壊されていた可能性」も否定できない。私たちは知らないうちにオフターゲットだらけの食品を既に口にしてきたかもしれない、たまたま問題が生じずに今に至っただけだという。

木下先生は、ゲノム編集技術応用食品について、安全性や環境評価を行う上で重要なのは、プロセス（ゲノム編集を用いたか、従来の品種改良技術を用いたかといった手段の違い）よりも、プロダクト（その遺伝子改変によって生まれる新たな特徴、新たな代謝物）を調べることでであると主張している。ヨーロッパではプロセスを評価するが、アメリカはプロダクトを評価するようで、日本はアメリカの手法を採用したようだ。

## (2) リスクへの対策

ゲノム編集技術で起きうるオフターゲットへの対策について肉厚マダイの場合は、ある程度成長するとマイクロチップ<sup>6)</sup>をつけて個体を識別し、ヒレから採取したDNAでゲノム解析を行い、オフターゲット

トがないか、ターゲットと類似した配列を確認しているようだ。現時点においては、個体レベルでのオフターゲットは確認されていないとのことである。

また環境への影響リスクについてどのように考慮されているかについてもお話を伺った。木下先生によると、肉厚マダイの場合はストレスに弱いため、自然界では生きていけないと予想されるが、それでも心情的には出さないほうがよいと考え、陸上での完全養殖による管理を行っているとのことであった。マダイの精子は紫外線を当てれば死ぬとされているため、排水口に紫外線照射装置を設置し、個体も生殖細胞も海に逃げ出さないよう徹底しているそうである。



(近畿大学／京都大学 提供)

陸上水槽で、逃亡防止の網を二重以上に設置して肉厚マダイを飼育している

将来的にも木下先生自身は、海の生け簀での養殖は考えていないようだ。もし肉厚マダイを生きたまま出荷すると、生体を自然界にはなされ、生態系を壊す恐れもあることから、加工まで行う 6 次産業的なシステムを構想しているという。

## ゲノム編集食品の流通

ゲノム編集食品の流通に際して、遺伝子組み換えに当たらない「切るだけ」の処理のものに関しては、現時点で表示義務はない。これは新品種のゲノムを解析したときに、どの遺伝子が通常より変異しているかは分かっても、それが従来の品種改良技術によって引き起こされた変異なのか、ゲノム編集技術によるものなのか、技術の判別まではできないからだそうだ。もし悪意のある開発者がゲノム編集技術を使っていないという嘘をついても、新品種の現物だけでは、それが嘘だと看破できる材料がない。したがって開発者の善意に頼るか、試薬会社を集積されたゲノム編集技術に使う薬品の購入履歴等から、開発者を監視するほかないそうだ。

木下先生自身は、ゲノム編集食品であることは義務でなくとも表示したほうが消費者とウィンウィンの関係になれると考えている。肉厚マダイであれば陸上養殖の綺麗な水で完全管理されている点売りになるかもしれないし、生産現場の透明性を持たせることは消費者の安心につながると考えるからだ。今はまだネガティブなイメージが強いゲノム編集食品だが、将来的にはメタボ対策やがん予防などの機能が付随し、ポジティブなイメージになる可能性もあると考えているという。

肉厚マダイが実際に市場に投入されるにはまだ時間がかかるそうだ。先生によると、十分な流通量は生産されておらず、今はまだ生産者との間で実践的な現場での研究が行われている段階だからだという。さらに、CRISPR/Cas9 の特許元の問題が未解決であり特許料の支払いの見通しが立たないという現状もある。これらの条件が整い市場に出せるような時期が来れば、他の養

殖業者にも配慮した価格設定を行い、ゲノム編集食品としてプレミアをつけて、関心を持ってくれる消費者に販売したいとのことであった。

## 最後に

木下先生は、消費者に情報を伝えるタイミングとしては、今はまたとないチャンスだと考えているそうである。ゲノム編集食品の安全性いかなだけでなく、今まで食べてきた食品の素性、品種開発・育種について、ぜひ知ってほしいとのことであった。このようなゲノム編集技術という新技術の登場によって、これからその技術の応用で作られた食品が流通していくことも考えられる。そうした「食の未来」について、ゲノム編集技術を開発する研究者のみならず、生産者・消費者を含めて、多様な立場の人々がともに食の安全性やあり方について、考えていくことが求められる。

- 
- 1) 他にも自然界で起こる突然変異には、細胞が分裂するときに10万～100万回に1回くらいの確率で生じる自らのDNAの複製ミスが原因のものもある。
  - 2) 動物に対してはRNAを用いるが、植物の場合はDNAが用いられる。そのため厳密に言えば、植物の場合は後述の「長いDNAの挿入」型のゲノム編集にあたり、「切るだけ」のゲノム編集とは言えない。
  - 3) 生体内で起こる化学反応全般を代謝、あるひとまとまりの反応を代謝系という
  - 4) 化学反応を促す触媒のこと
  - 5) 「狙ったところに当たらない」の意味
  - 6) 小型の埋め込み型のマイクロチップで専用の機器で固有の番号を読み取ることができる。犬や猫などのペットにもされ始めている。

※本記事の図表は木下先生に頂いた資料を参考に筆者が作成した