

# ゲノム編集技術とは

徳島大学生物資源産業学部 准教授 刑部 祐里子

## はじめに —農業と品種改良の歴史と DNA 変異—

狩猟採集を行っていた人類が野生の動植物を身近で育て利用するようになったのが農業であり、1万年以上前に始まったとされている。農耕牧畜の発達には、安定した食料の供給をもたらした一方で、地球の気候の変化と密接に関わっている。人類は、周囲の気候変動による環境変化の中でも安定した食料を得るために、自然界に存在する生物を交配させて人間に役立つ「品種」として改変・改良してきた。さらに、現在の地球規模で気候変動による環境悪化が問題となっており、気候変動に耐えうる農作物や家畜の品種改良は、将来に向けて持続的な社会を目指す上でも依然として大変重要な課題の一つとなっている。

新しい品種を作り出す育種技術は、このように人類と農業の歴史と密接であり、古くて新しい。品種改良の最も基本的な方法は「交配」による育種である。交配によって、生命それぞれがもつ「ゲノム」(遺伝情報)が組換わり、父親と母親の形質を合わせ持つ子孫の世代が生み出される。ゲノムに含まれる遺伝子の情報はそれぞれの生命の活動を決定し、子孫へ伝搬する。交配で得られた有用個体に次世代へ遺伝的に情報が伝搬し、子孫の集団からより良い形質を示すものが選抜され新品种として利用される。品種改良はつまり、遺伝子情報が変化することによりもたらされるのである。しかし、育種の現場では、利用したい形質をもつ作物や家畜を作るために、試行錯誤しつつ選抜した親の個体を交配させ、得られた多くの子孫から目的の形質をもつ個体を選抜し、さらにその子の世代でもその形質が遺伝されるか試験を重ねてようやく一つの品種が作られており、長い年月と大きな労力が必要である。

前述したように、古くから品種改良では人為的な交配が利用されてきたが、これは、自然に生じた変異(「自然突然変異」)を集積させて、人の手によってより良い形質を選抜し品種として固定することによる。このように育種に利用されてきた自然突然変

異は、細胞分裂時に行われる DNA 複製で起きるミスや、自然界における紫外線や放射線、様々なストレスなどの環境要因によって受けた DNA の傷を修復する際のエラーにより、細胞内で頻繁に生じている。地球上において長く閉鎖された環境では、このような DNA の変異が環境への適応や進化の要因となっている。近年のゲノム解読で明らかとなってきたように、様々な生物種で頻繁に DNA の変異(塩基多型 (SNP) など)が生じていることが示されている。一方、近代において、人工的に DNA に変異を導入し様々な交配育種に利用することも実施されてきた。人工的にガンマ線やイオンビームの照射などを与えて変異導入に用いることで、DNA に変異を導入する方法から新たな有用品種の作出が利用されてきたのである。

近代の生命科学において遺伝子やゲノムの機能解明が明らかにされると、その情報を様々な分野で活用することが試みられてきた。ゲノム情報の解読については、ヒトのゲノム解読により蓄積したビッグデータは、臨床情報と合わせ AI の活用など近年大きく進展し、将来の医療への応用が期待されている。農作物・資源作物、さらには医薬原料となる薬用植物を含めて、ゲノム解読がこの 10 年、急速に進められてきており、ゲノム情報や遺伝子情報を用いた品種改良が重要視されてきている。ゲノム情報を活用することで農学分野においてもより良い品種の作出やその効率化など、品種改良のための技術のさらなる発展が期待されている。品種改良において遺伝子情報を利用することが試みられ、作物の有用な遺伝子に変異を導入して機能を改変することも有用な手法の一つとして行われてきている。

以上述べたように、人類が農業において品種改良を行ってきた歴史の中で、DNA への変異は重要であり、変異を利用することによって、人が望む形質をもつ作物や家畜が生み出されてきたのである。変異の原因となる要因は様々であるが、いずれも DNA 上にランダムに変異を生じさせる。そのため、従来の育種法ではどのような形質が生じるか、また交配後の子孫に上手く伝搬され目的の形質を示す個

体をどのように選び出すか、このような選抜や次世代への固定には、長い期間や大きな労力がかかっていた。さらに、近代、前述のようにゲノムおよび遺伝子情報が解明されてきたが、その情報の十分な有効活用がなされていなかった。そこで、ゲノム情報をもっと有効に利用するため開発された新手法がゲノム編集である。ゲノム編集は約15年前に初めて研究開発され、DNA上の任意の配列を特異的に標的として変異導入する画期的な技術である。特に、2012年にクリスパー・キャス9 (CRISPR/Cas9) が開発されたことで、その技術を様々な分野での応用的な活用が大きく期待されるようになった。交配育種では、どこに変異が入っているかを選び出す必要があったが、ゲノム編集技術を活用することで、これまで得られたゲノムや遺伝子機能の情報や知見を利用することが可能となってきた。

ここから、ゲノム編集とはどのような技術か、また、将来どのような利用が期待されているかについて概説する。

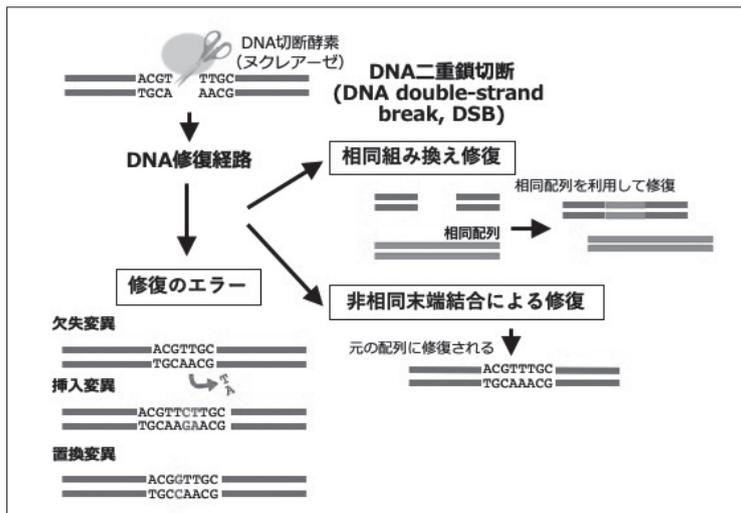
### 1. ゲノム編集技術の基本

DNAにおける変異は変異をもたらす要因 (DNAに変異をもたらす要因を「変異源」と呼ぶ) は多様に存在するが、二重鎖であるDNAの切断 (DNA二重鎖切断, 「DSB」と呼ぶ) が引き起こされた場合は、変異は生物が細胞内に元来保持するDNA修復機構により切断前と同じ配列に直されるが、時にはその修復にエラーが生じ変異となる。また、相同

組換え反応が進行する時にも変異が導入されることがある (図1)。様々な変異源により引き起こされるDSBは、このようにゲノムを改変するための重要なメカニズムであるが、ゲノム上にランダムに生じてしまう。自然環境では、このような変異は淘汰されるか、あるいは変異が子孫まで伝搬され性質と密接に関わる場合には適応進化に利用される。また、育種では交配と選抜により、それが有用である場合には品種改良に利用される。ゲノム編集技術では、人工的にデザインされたDNA切断酵素によって、特定の遺伝子配列をピンポイントで狙って特異的にその箇所でのみDSBを引き起こし、変異を導入することが可能である。これによって、染色体上の狙った標的に対して特異的に変異を誘導することが可能であり、選抜にかかる問題点を低減させることができる。

どのような技術により、このようなピンポイントで標的配列を選抜してDSBを引き起こすことが可能になったのだろうか? ゲノムやDNA、遺伝子の機能を解明することが現代の生命科学の大きな目的の一つとなっているが、このような科学分野においてDNAに作用する様々なタンパク質因子が解明され、また生物の活動において様々な機能を持っていることが示されてきた。中にはDNAを切断する酵素やDSBを引き起こす酵素を生物自体が多様な生命現象の過程において利用していることも明らかになった。ゲノム編集技術は、これらの生物が元来持っているDNA切断酵素 (ヌクレアーゼ) の特質

図1 DNAの切断と修復経路 (刑部)



を理解して利用することで、DSBを標的部位で生じさせることが可能になったのである。

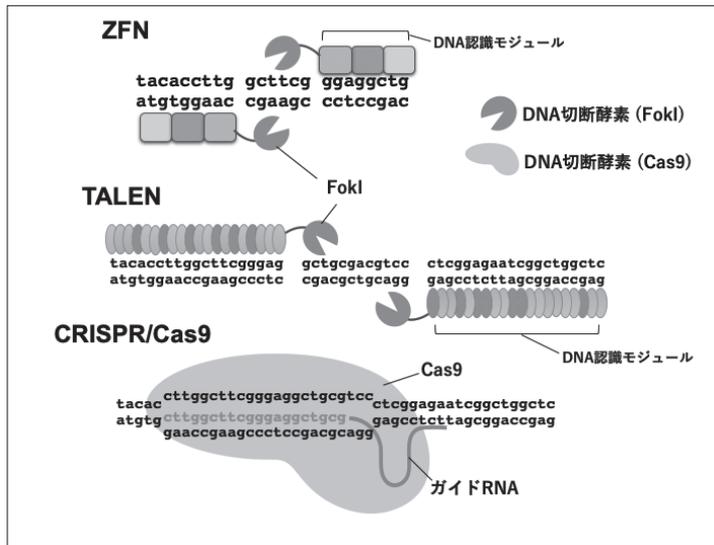
ゲノム編集においてDSBを導入するために用いられるDNA切断酵素は、開発された順に、主に、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)、TALEヌクレアーゼ (TALEN)、クリスパー・キャス9 (CRISPR/Cas9) の3つがある (図2)。ジンクフィンガーヌクレアーゼは、生物が元々持っている遺伝子の転写制御を行う因子の機能をDNAの結合に用いている。TALEヌクレアーゼは、病害菌の転写制御因子TALEをDNAの結合に利用しており、この因子は植物の病原菌が植物へ感染した時に植物の核内で植物の遺伝子の転写制御に働く。このようにゲノム編集技術は、生物が元来持つユニークな機能を利用して開発されてきており、ジンクフィンガーヌクレアーゼやTALEヌクレアーゼでは、標的とするDNA配列を認識するために、ジンクフィンガーおよびTALEというDNA結合タンパク質を用いて開発された。最初に開発されたジンクフィンガーヌクレアーゼは、利用するために研究レベルでも高度な技術が必要であり汎用性はあまり高くなかった。2010年にTALEヌクレアーゼを世界で初めて開発した米国のポイトラス博士は、長く植物病理学と育種への応用を研究進めていたが、ゲノム編集技術にはこれまでの育種法では成し得なかった様々な形質を作物に付与することができると考え重要視し、ついには病害菌が持つTALEタンパク質をゲ

ノム編集技術に利用することを考え出した。TALEヌクレアーゼは、ジンクフィンガーヌクレアーゼよりも簡便に実験的に合成できるため、これを利用することでゲノム編集技術を様々な遺伝子の改変に利用できる道筋が示された。当初、ゲノム編集という用語はなかったが、TALEヌクレアーゼが開発されるころより、このような人工的に開発されたヌクレアーゼで標的位置に狙って変異を導入することをゲノム編集と呼ぶようになった。そのような中、2012年にはフランス人研究者シャルパンティエ博士と米国のダウドナ博士が、ウイルスなど侵入物を排除するための細菌の免疫機構であるクリスパー・キャス9をゲノム編集に利用できることを示した。クリスパー・キャス9はこれまでとは異なるゲノム編集技術であり、まず標的DNAへ、DNAと相補的な配列を持つ短いRNA分子が特異的に結合することにより標的DNAの切断 (DSB) が引き起こされる。このRNA分子をガイドRNAと呼ぶが、標的DNA配列を認識するタンパク質をデザインする必要があるジンクフィンガーヌクレアーゼおよびTALEヌクレアーゼを用いた方法と比較し、ガイドRNAの取り扱いが容易であり、画期的な技術として、現在多くの研究で急激に活用されるようになった。

## 2. ゲノム編集技術の利用

以上示したように、クリスパー・キャス9の開発

図2 3種のゲノム編集技術 (刑部)



によって研究分野におけるゲノム編集の活用が大きく発展することとなった。クリスパー・キャス9は、現在、医療や創薬分野でのヒト細胞やマウスなどへの利用や、農林水産業や他の産業分野における農作物および資源作物、魚や家畜、藻類などでも活用が報告されている。植物では、イネのほか、コムギ、トウモロコシなどの穀物、ジャガイモやトマト、果実や樹木など、様々な種や品種で有効利用できることが研究レベルで示されてきた。現在、世界の研究現場で将来の応用を目指し、またその成果が大きく期待され活用されている。ゲノム編集技術はDNAを切断するだけでなく、効率の良い挿入変異や、一つのDNA配列を書き換えることでデザイン通りにアミノ酸を変換する技術、さらに遺伝子配列を書き換えずにその転写などを制御するなどの応用技術も開発されている。

農畜産物における利用はどのようなものがあるのだろうか？ 研究レベルでは学術論文や学会報告などで前述したように示されてきており、将来様々な有用品種の作製に利用できることが期待されている。研究レベルでの品種改良の加速化は期待できるが、1つの品種系統が一般的に社会に流通するまでには、期待した性質を維持し安定的な栽培が可能かなど、試験栽培を繰り返す必要がある。この時、一般的に、不良形質を持つ系統は取り除かれ、また、「戻し交雑」と呼ぶ親株との交配による変異系統の純化などが行われる。この過程はゲノム編集や従来の育種でも同様に実施しなければならないため、同様の労力と年月が必要である。ゲノム編集で作成された農作物については、さらに、厚生労働省に事前相談と届け出が必要となることが決定された。この時、専門家や識者による議論がなされる。ゲノム編集された作物が市場にでるまでには、以上のような過程を経ることで、人や環境にとってより有用で安全な品種が選ばれていくと考えられる。

現在、国内で試験栽培されているゲノム編集作物は、収量性向上を目指したイネ（国立研究開発法人農研機構により作成）やGABAを多く含むトマト（筑波大学により作成）などがあるが、実際に市場で販売されるにはまだ時間がかかると見込まれている。海外では、米国Calyxt社による高オレイン酸ダイズの商用栽培が始まっているが、現在栽培規模はまだ大きくない。高オレイン酸ダイズは、栄養価値の高い食用油として加工販売される予定である。

高オレイン酸ダイズは、これまで米国などで代表的な遺伝子組換え作物としても栽培、利用されてきている。どちらも食用油としては同様の特質を付加しているが、消費者の好みで選抜され自由に利用できるようになるのかもしれない。

### 3. ゲノム編集技術を将来に生かすために

ゲノムや遺伝子の機能解明が進みその機能をより良く利用するために、ゲノム編集技術が今後大きく進展すると考えられる。ゲノム編集技術が開発される以前には、主に遺伝子組換えが遺伝子の機能開発・改変に利用されてきた。遺伝子組換えとは、その生物が元来持っていない遺伝子やDNA断片を導入する方法をいうが、ゲノムのどこに導入されるかは制御できない。ゲノム編集では、これまで示してきた通り、ゲノムに変異導入すること自体は自然変異と同じである。一方、ゲノム編集技術として利用するクリスパー・キャス9を植物細胞で利用する場合に、現在主に用いられる方法では、クリスパー・キャス9を遺伝子として細胞へ導入する場合はほとんどである。この時に、クリスパー・キャス9が外来遺伝子として遺伝子組換え体となる場合があり、この導入したクリスパー・キャス9の除去や遺伝子組換えをしないで細胞へ導入する方法が試みられている。また、古くから利用されている植物の組織培養や再生技術もさらに開発が重要である。ゲノム解読の技術のさらなる向上やコストの低減など利用のし易さも期待されている。今後、様々な植物種や品種でゲノム編集を効率よく利用するためには、これらのような周辺技術の開発が成功の鍵となっているのである。

現在、将来に向けて人口のさらなる増加と気候変動が予測されており、世界規模での持続的な社会の維持と発展のためには、我々人類は科学技術の発展とより良い活用方法を考える必要がある。農業・資源作物や畜産物について、食料増産がかなう形質や、環境耐性、耐病性、成長速度の増強などの形質、環境保全に役立つ品種の改良や、人々にとって重要となる健康や寿命に良い影響を与える成分改良など、ゲノム編集を有効に活用することによって、様々なことが実現・解決できる可能性がある。今後、本技術をより改良しブラッシュアップすることでさらに正確・精密なゲノム編集が可能になるなど、人類が現在直面する様々な諸問題の解決と未来の社会の形成のためにさらに役立つことが期待される。

建帛社 新刊図書のご案内

# 電子レンジを活用した調理

最新刊

—加熱特性を知り健康を支援する—



肥後温子・村上祥子 共著

B5判/160頁 本体2,500円+税

ISBN 978-4-7679-0655-3

電子レンジ調理に特化したはじめての調理実習・実験書!!  
教育現場での調理実習にも。

- 長年、電子レンジ調理を研究テーマとしてきた著者が提案する、電子レンジ調理の実験・実習書。
- 電子レンジの基礎知識から、電子レンジを活用した調理の実験/実習の手順、さらには「生活支援のための利用」として離乳食等への展開についても述べる。

## I 電子レンジの基礎知識

電子レンジの誕生と普及/加熱原理と加熱特性/庫内の加熱むらと給電方式/加熱時間/省エネ効果と電気代/時短効果を生かした調理実習への利用/おいしさを引き出すコツ/栄養成分・機能成分の残存/色・味・食感にみる加熱特性/マイクロ波の産業利用/熱伝導加熱法と異なる物性変化(硬化と膨化)/安全性と安全な使用

果物の褐変防止、退色防止作用の検証/調理への利用/電子レンジのアイデア活用法

## III 時短調理を活用した実習

野菜・芋料理/漬け物/魚介料理/肉料理/卵料理/豆腐・豆料理/米・麺料理/発酵作用とパン作り/デザート

## II 電子レンジの加熱特性を知るための実験

加熱むらの確認/加熱効率の比較/加熱時間と加熱される部位の確認/エネルギー消費量の測定/塩分・水分添加の影響の検証/さつま芋の糖度と官能評価/揚げ物の吸油率と官能評価/発酵促進効果の検証/物性変化(軟化・硬化現象と膨化現象)の検証

## IV 生活支援のための利用

電子レンジで離乳食を簡単調理/生活習慣病予防・改善のための食事/保存食/おせち料理/電子レンジ加熱の特性を生かしたおやつ/不足しがちな野菜100gの加熱法とおかず/1人分の汁・スープ料理/冷凍食品をおいしく加熱する/市販食品をおいしく温める

簡単操作で多機能な栄養計算ソフト

# Microsoft Excel アドインソフト エクセル 栄養君<sup>®</sup> Ver.9

- 日本人の食事摂取基準(2020年版)に対応した最新版。
- 「日本食品標準成分表」に記載されていない「栄養補助食品」の成分値を付録として搭載。

定価(本体26,000円+税) 制作・著作 吉村幸雄

エクセル栄養君 Ver.9 オプションソフト

# 食物摂取頻度調査新FFQg Ver.6

定価(本体6,000円+税) 制作・著作 吉村幸雄

日本人の食事摂取基準(2020年版)  
日本食品標準成分表2015年(七訂)  
同追補2018年まで 対応

最新版リリース!!



**建帛社**  
KENPAKUSHA

〒112-0011 東京都文京区千石 4-2-15  
TEL 03(3944)2611 FAX 03(3946)4377  
<https://www.kenpakusha.co.jp/>

価格本体(税別)

© 編修・発行 実教出版株式会社 代表者 小田良次

通巻 79 号  
2020年4月1日発行

発行所 〒102-8377 東京都千代田区五番町5  
TEL. 03-3238-7777 <http://www.jikkyo.co.jp/>