

科学の 峰々

97

取材日：2018年9月19日
東京科学機器協会会議室

広島大学大学院 理学研究科 教授 日本ゲノム編集学会代表

タカシ

山本 卓 先生 に聞く

医療や創薬、バイオ燃料、 農畜産物の品種改良や開発に 世界が注目するゲノム編集（下）

聞き手：柴田 真利 日本科学機器協会 広報委員長

高橋 秀雄 ク 広報副委員長

外嶋 友哉 ク 広報委員

梅垣 喜通 ク 編集長

岡田 康弘 ク 事務局長

(取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

山本 卓 先生のプロフィール



- 1989年 広島大学 理学部生物学科卒業
1991年 広島大学理学研究科博士課程
前期動物学専攻修了(ウニの発生研究)
1992年 熊本大学 理学部 助手(イモリの研究)
2002年 広島大学理学研究科
数理分子生命理学専攻 講師
(ウニの発生研究)
2003年 広島大学大学院 助教授
2004年 広島大学大学院 教授
(数学や物理学との融合研究)
2008年 ゲノム編集研究を開始
2012年 ゲノム編集コンソーシアム立ち上げ
2014年 鳥取大学染色体工学センター客員教授
熊本大学生命資源研究支援センター客員教授
2016年 日本ゲノム編集学会設立
JST・OPERAプロジェクトの開始(産学連携研究)
2017年 マツダ株式会社との共同研究講座
「次世代自動車技術共同研究講座」の併任教授
2018年 西条サイエンスパークJSTプラザにゲノム編集研究拠点設置
2018年 卓越大学院プログラム「ゲノム編集先端人材育成プログラム」の開始



产学官との連携

**エネルギー、植物、化学、食品、畜産、創薬・医療、ヘルスケアなど
広い分野への活用が可能**

—ゲノム編集はDNAの塩基配列の特定箇所を狙って変化させられる技術であると伺ってきましたが、具体的にどんな分野への活用が考えられるのでしょうか。

山本 医療・創薬、農水産物・畜産物の改良、エネルギーを生み出す微生物の研究開発などによるバイオエネルギーの開発など、実に広い分野への応用が考えられます。既にいくつかの試みは具体化されていますが、医療面では「病気の治療」に応用出来るだけでなく「病気の特徴をもつ実験動物の作製」がより簡便に出来るようになったため、医学研究の進展を大きく後押ししていると言えるでしょう。

また、もっと大きな視点から「生命現象の解明」を推し進めていく一翼を担っている技術だと思います。

私自身は医学の研究にゲノム編集を活用して欲しいという思いがあり、同じ広島大学や京都大学をはじめ、様々な医学研究者へ、癌のモデルや、iPS細胞の研究で必要な疾患モデルの作製を支援しています。

**ゲノム編集を応用した
病気の治療とは**

—ゲノム編集による「病気の治療」はどのように行われるのでしょうか、具体的に教えていただけますか。

山本 病気の治療は「生体“内”ゲノム編集治療」と「生体“外”ゲノム編集治療」の2つに大別され、両方とも実際に行われています。

「生体内ゲノム編集治療」は血友病やムコ多糖症の治療などに行われています。「生体外ゲノム編集治療」はヒト免疫不全ウイルス（HIV）の治療などの他、癌の治療にも使われつつあります。

HIVの例で具体的に説明しましょう。HIVは免疫系細胞に感染してその免疫細胞を殺してしまうのですが、ゲノム編集を使うことで、この感染を防ぐことが可能になります。HIVは細胞のCCR5という受容体（レセプター）を介して感染することが分かっていますが、ゲノム編集で細胞のCCR5受容体を破壊するのです。

行う手順は、患者さんの免疫細胞を体外に取り出し、ゲノム編集の技術で今お話ししたようなHIVに感染しない細胞を作ります。次に第一世代にあたるゲノム編集ツールZFNによって免疫細胞を変更した後、患者さんに移植、つまり体に戻します。この戻された細胞はHIVに感染しない一方で、もともと体にある免疫細胞は感染して死滅していきます。

すると移植した感染しない免疫細胞が、やがて体内で優位になるのです。そうなるとHIVは感染する行き先がなくなるので、体の中から減っていきます。これはアメリカで臨床での研究が進んでいて効果も出ています。

このHIV治療法が出来たきっかけは、北欧のスカンジナビア地方に住む一部の集団にCCR5受容体が破壊された集団がいて、彼らがHIVに感染しないと分かったことでした。その発見をもとにゲノム編集が活用され、HIV治療法が編み出されたわけです。

一生体外ゲノム編集治療によってHIVの治療も可能になったわけですね。

山本 そういうことになります。もう1つ、ゲノム編集を利用した白血病の治療例をお話します。

2015年にイギリスで移植用の骨髄が見つからない少女に対して行われた治療の例です。この時は、免疫細胞からゲノム編集によって「癌細胞を見つけて攻撃しつつ、なおかつ抗がん剤への耐性がある」細胞が作られ、移植されました。その結果、危うかった少女の命は助かりました。前号で少し触ましたが、免疫細胞を活性化するカーティー療法の一環です。もともとあったその療法がゲノム編集の技術によって、より大きく前進したことになります。

産学官との連携

またiPS細胞を使った再生医療の分野でも応用が出来るのではないかと期待されています。その一例が筋ジストロフィー患者の治療です。この病気はジストロフィーという大きな遺伝子の情報がズレていることが原因にあります。ゲノム編集で、その遺伝子の異常な部分を切断して正しい形につなぎ直すと、筋ジストロフィー症状はおさまるのです。こうしたiPS細胞を移植することで、治った細胞が体内で広がっていき病気が治癒出来るのではないかと、研究が進んでいます。

研究の蓄積が必要な「遺伝子組み換え」

一もはや医学の進歩とゲノム編集は切り離せないのであります。次に農畜産物への応用には、どのような具体例があるでしょうか。

山本 数年前の例ですが、大阪大学と理化学研究所、広島大学などが共同研究で産みだしたジャガイモです。これはジャガイモの芽に含まれるステロイドグルコアルカロイドという有害な成分が合成される経路をゲノム編集でなくすようにして作られたものです。

ジャガイモは収穫後数ヶ月間、成長や発生が停止し、その間に萌芽が始まるため、1年以上の長期保存ができませんでした。

萌芽の制御は年間を通して生産を行うジャガイモ加工業者にとって安定生産につながります。

また畜産物では、ゲノム編集した細胞から取りだした核を、核移植によって豚の受精卵に入れ、筋肉量が通常の2倍も多い豚を生み出すことに成功した例などがあります。

— こうした品種改良のことを前号も少しお話いただきました。「遺伝子組み換え」を懸念するあまりタブー視するのは、グローバルにモノが行き来する現代では、逆に食べ物が安全か？どうかなどの議論を後退させかねない恐れもあるということでした。この点をもう少し補足いただけますか。

山本 おさらいですが、これまでの品種改良でも“DNAをランダムに切断”することは行われていました。そして“DNAの修復は自然作用にまかせ、偶然起きる修復エラーで目的にかなう変異が起きるのを待つ”というものでした。ゲノム編集の技術を使うと、ランダムに行っていたDNAの切断を“特定の場所を狙って”出来るため非常に効率がよくなりました。

今話したような、DNAの“修復”は偶然にまかせる改変を「遺伝子ノックアウト」と言います。これは、修復の段階は自然突然変異と同じなので、遺伝子組み換えとはされない可能性があります。

遺伝子ノックアウトに対して「遺伝子ノックイン」という手法があります。これはDNAを切断した後、人為的にDNAや人工DNA切断酵素を入れて修復するものです。これは遺伝子組み換えにあたります。また、遺伝子ノックインで出来た産物のDNA配列を調べると、人為的な改変を行った痕跡が分かります。

ところが遺伝子ノックインで出来た生物を戻し交配すると、数世代で出来た生物ではDNA配列に人為的に改変した痕跡を取り除くことが植物などでは可能です。つまり、自然突然変異で出来たのか、それとも過去に遺伝子組み換えを行ったことがあったのかは分かりません。

これが世界のどこかで行われる可能性があるという事実を知っておくことがまず大切で、その上で、ではどんな食品を安全とするかという議論をする必要があるわけです。

こうしたことは世界各国でも理解と議論が交錯しています。さらに動物の「受精卵」を使ったゲノム編集の研究となると、より慎重な検討が必要になります。アメリカのある団体がインターネット上で受精卵へのゲノム編集について尋ねたアンケートでは、食べる物に関しては60～70%前後の方がゲノム編集の使用にNOを示しましたが、一方で遺伝性疾患を治すために受精卵にこの技術を使うことはおよそ70%がYESと答えています。

产学官との連携

世界で大ニュースとなったデザイナーベイビーの倫理的問題は？

—動物の受精卵に話がおよぶと、望むような人間をつくる、いわゆるデザイナーベイビーが出来るのか…ということを思わずるをえませんが、問題はないのでしょうか。

山本 デザイナーベイビーは世界的に禁止です。人間のある種の能力を高めようとする方向に決して使われてはいけない技術であることは間違ひありません。

受精卵のゲノム編集研究は、基礎研究目的で最初に中国、続いてアメリカ、イギリスで行われています。2015年に最初に中国がその研究を発表した時は、世界中の研究者を驚かせました。この時中国が行った研究は、受精が異常で必ず成長がとまる“異常胚”を使っていました。しかし2017年のアメリカとイギリスの研究では、正常胚が使われています。ただし、その受精卵を絶対に子宮には移さない、ということは厳守されています。

中国が最初の発表をした2015年には「ヒトゲノム ゲノム編集サミット」という国際サミットがアメリカのワシントンで開催され、国際的に安全面や倫理面を議論し合う場が設けられました。主催はアメリカ、中国、イギリスとこの分野をリードしている国々でした。このサミットは2018年11月にも香港で行

デザイナーベイビーとは

受精卵の段階で人間の遺伝子を選択して操作を行うことによって、親の希望する外見や体力、知力など身体的特徴を持たせた赤ちゃん。親がその子供の特徴をまるでデザインするようであるためデザインベイビーと呼ばれる。

ただ、生命を商品のように扱う考え方には倫理的な批判が強く、問題視されている。

われました。そこで大ニュースになったのが「中国の研究者がゲノム編集によって、世界で初めて双子の女児を誕生させた」と発表しました。これは倫理的な境界を超える行為であって、多くの科学者から批判の声が上がりました。HIV耐性をもたらすことを、現時点でゲノム編集を利用する必要性はなく、事実であれば無責任な臨床研究と言わざるを得ないものです。日本ゲノム編集学会では、この報道について憂慮する声明を発表しました。

—世界的に見て、日本のゲノム編集研究の位置づけは、どのような段階なのでしょうか。

山本 治療向けのゲノム編集の研究は、非常に遅れていると言わざるをえません。その背景には研究予算の問題があります。アメリカと日本のゲノム研究費は軽く二桁以上の違いになります。アメリカは大学への寄付金の額、またベンチャーによる収入も膨大なものがあります。

日本もただそれを見ているわけにはいきませんので、国産技

術を使ったDNAの人工切断酵素が開発出来ないかと考えています。この先、さまざまな経済活動でゲノム編集が必要になる場合に、国産技術を使った切断酵素があれば、海外に支払う特許使用料がグンと抑えられることになります。これは日本の関係省庁も願っていることでもあります。

**産業利用を目的に
ゲノム編集コンソーシアム
ゲノム編集学会を設立**

—次に山本先生ご自身のことについて伺わせてください。もともと遺伝子やゲノムといったことに興味をお持ちだったのでしょうか。

山本 いえ、決してそうではありません。もともとは“生き物好き”から始まっています。子供の頃から昆虫が大好きで、生き物にまつわる緻密なことを知ることが好きでした。

大学で理学部生物学科に進んだのは「理学って緻密なことをやるのだろうな」という程度の興味からでした。

産学官との連携

そして学部時代から動物の発生と遺伝子に興味を持っていて、大学院でもウニ（棘皮動物門ウニ綱類）の研究をしました。ウニは高校の教科書などにもよく出ているのですが、細胞が透明で顕微鏡でも見やすいといった特徴があり、ウニを通して卵から色々な細胞が生まれていく仕組みを知りたいと思っていたのです。学問的には「発生生物学」という分野になります。

ウニの研究のために、学生と一緒に広島の瀬戸内の海で漁協の許可をもらった上でバフンウニを採取に行ったりしていました。バフンウニの生殖期間は12月から3月、つまり真冬の時期に寒空の瀬戸内海でバフンウニを採取していたわけです。

そんなウニの研究をしている過程で「ゲノム編集の技術が使えるようになると新しい研究が出来る」と考えて踏み込んだことが、実は、ゲノム編集を研究するようになったきっかけでした。

—“ウニありき”で、その研究ツールとしてのゲノム編集だったわけですね。それはいつ頃のことでしょうか。

山本 1992年から2002年までの10年間は、熊本大学に助手として在籍しながらイモリ（両生類）の研究をしていたのですが、その後に広島大学に戻って来て2008年頃のことになります。ただ、その頃の日本のゲノム編集の技術は、乱暴に言うとほと

んど“使えない”という状況でした。“使えない”というのは、ゲノム編集の技術には欠かせないDNAを切断する人工切断酵素が誰でも作れるものではないという事情からでした。

やがて試行錯誤を重ねながら、私の研究グループで2010年頃に作れるようになりました。するとそれを知った他の大学の先生から、ゲノム編集の技術を使いたいという声をいただくようになりました。

そして2012年には、そうして開発してきたゲノム編集技術をより広い方々に知って使ってもらいたいと考え「ゲノム編集コンソーシアム」を立ち上げました。

また2016年に「ゲノム編集学会」を設立しました。その目的は「ゲノム編集の技術をより広く使ってもらい、さまざまな分野で役立ててもらいたい」と産業利用されることを見越して作ったものです。私としては、ゲノム編集はオープンリソース、つまり誰でも使える技術であることに意味がある、と考えています。

基礎研究は研究者として最も重視している

一話を伺っていると日本のゲノム編集がここ10年前後で急速に進歩したことを感じます。少し視点を広げて、今後日本の科学分野が発展するために、どんなことが必要だと思われますか。

山本 ゲノム編集が産業に役立ってもらいたいという事を話しましたが、それはあくまで結果論で、科学研究は不思議な現象を解明するという基礎研究が第一の目的として行われるべきものだと考えています。

よく“オリジナリティのある研究を”ということが言われますが、最近の日本では“役に立つ”という面が重要視される傾向があります。産業に活用されやすい分野でないと研究予算がつきにくく、そればかりが目的となってしまうと危険です。多様な基礎研究が、ゲノム編集など新しい技術の開発を支えていく原動力であることを忘れてはいけないと思っています。

もっと“こだわりのある研究”と言いますか、一見すると無駄に見えてしまうような基礎研究がまずあって、後からそれを上手く利用することを考えるという図式が大切だと思います。そのどう利用できるかを短期間でもいいので集中して検討することが、科学技術の産業界への活用につながっていくのではないかと思います。

以前、ゲノム編集関連で本を出版するときに、編集者の方に今後の夢をたずねられた時に「ウニがどうやって今のように変態したのかを解明したい」ということを話すと、「夢が小さいので教えてください」と言わされたことがありました（笑）、それは決して小さくないと思います。研究はそうしたマニアッ

産学官との連携

クで無駄に見えることの追求こそが大切だと思います。

私は研究のスタンスとして、基礎研究がバックグラウンドにないといけないと考えているので、今でもその現象に興味がもてる課題を中心に研究を進めています。

**ゲノム編集
産学共創コンソーシアムは
広島大学が研究拠点**

—山本先生はしっかりととしたスタンスを持ちながら、ゲノム編集について、産学官連携のプロジェクトも進めておられます。広島大学が中心となった大プロジェクトの言わばリーダー役と伺っています。この取り組みについて教えていただけますか。

山本 科学技術振興機構（JST）と連携した取り組みで、産業界と学術界をうまくマッチングさ

せてゲノム編集の共同研究を推進していき、その成果を効率的にメンバーである企業の活動に活用させていくという“産学共創コンソーシアム”です。

参加する企業の分野は自動車、エネルギー、食品、化学など幅広く、現在23社の企業と共に行っています。そこには数大学が名を連ね、その研究拠点として広島大学があります。また私が代表を務めている「日本ゲノ



ゲノム編集による新たな価値の概要

- 微生物が環境・資源問題を解決
- エネルギーや素材のバイオ生産技術を創出
- ウィルス感染に強い元気な豚を作成
安全な豚肉の安定供給を実現
- アレルギーから子供を守る技術の開発
- 医薬品の開発に必要な細胞や動物の作成技術開発
- 国内で安く利用できるゲノム編集ツールを開発し
観葉植物や品種改良での利用を実現

産学官との連携

ム編集学会」が連携しています。

このコンソーシアムには、従来の産学共同研究で多かった“1つの大学と1つの企業の間で行う”という形に止まらない複数の産学共同研究を束ねる役割があります。そうすることでゲノム編集研究の基礎的な部分を国内の産学が互いに広く共有し、より発展的な研究開発に役立てていこうというもので、従来の産学連携のプロジェクトではあまり見られなかったものです。

各企業は、ゲノム編集を活用して最終的に何をしたいかという出口は違うのですが、そこに到達するまでの基礎的な部分は共通することも多いので日本のゲノム編集の発展にとても有効なコンソーシアムとなっています。

2016年度にJSTに採択されたのですが、スタート時にはなかなか苦労しました。というのも、JSTが研究費や運営費を提供する条件が“企業が一定の研究費を提供している共同研究を10件以上集めたら”というもので、その“一定の研究費”は、なかなか膨大な金額だったので。過去の実績を持たないプロジェクトで、企業や他大学の皆さんにご理解頂いて参加を決めてもらうというのは大変なもので、周囲には「そんなこと不可能だ」という人も少なからずおりました。しかし懸命にこの意義をご理解頂けるよう努力を重ねまして、その甲斐あって現在の参加企業は23社という数のご

協力をいただいている。今ではJSTの方も、産学研究の成功例として私たちのコンソーシアムを取り上げてくれているようです。

—産学共創コンソーシアムの参加企業には自動車メーカーもいらっしゃるということですが、ゲノムと自動車…どのような点でつながるのでしょうか。

山本 おっしゃる通りです。自動車メーカーが工学系の大学と共同研究することはよく見られます、これまで私達のようなゲノム研究や生命化学の分野の研究と連携することはあまり例がありませんでした。

しかし、産学共創コンソーシアムの設置で理想的な形がとれたのです。自動車メーカーのマツダ、東京工業大学、広島大学が連携した「次世代自動車技術共同研究講座 藻類エネルギー創成研究室の設置」で2017年の4月にスタートしました。

行っているのは簡単に言うと藻類から自動車に有用な“油脂”的の产生をする技術の高度化です。東工大の研究グループは油を产生する藻類のゲノム情報やそのDNAのどこをゲノム編集すれば効率がよくなる等の情報を持っていました。その東工大のグループの情報に基づいて、広島大の私の研究室で求められたゲノム編集を施します。さらにそれを受け、私と別の広島大の研究グループが増やすことを

行います。そして結果的に得られた油をマツダが自動車に使うと、どのようになるのか、と技術評価するのです。そして見つかった課題をまた東工大が検討、見直しをして、先ほどのサイクルが一段と高度化したレベルで回っていくという形になります。

—確かに企業にとっても大学にとっても有益で実用へのフィードバックが見えやすいです。お話を聞いてみるとゲノム編集の分野だけでなく、産学共同の今後のモデルケースになりそうに感じます。

**今後の技術的な課題は
「オフターゲット作用」と
「モザイク性」**

—ゲノム編集の、今後の技術的な問題点や課題はどんなことでしょうか。

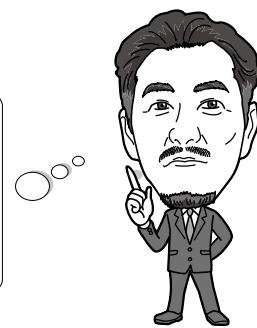
山本 課題としてよく言われることは「オフターゲット作用」と「モザイク性」です。

まずオフターゲット作用ですが、これは人工DNA切断酵素で切断を狙った塩基配列の場所ではない、似た配列の場所を切断することが時折見られる、ということです。

これについては、ゲノム編集を何に適用するかということもあわせて考えることが必要だと思います。というのは、ゲノム編集を活用する以前の品種改良

产学官との連携

世界的に猛スピードで進歩するゲノム編集技術は日本でも产学連携の大プロジェクトが稼働中！今後の可能性が期待されます。



では、そもそもターゲットのDNAを絞ることすら出来ずランダムに切断していたわけです。ですので、何に使うかという猛的によって、どれくらいオフターゲット作用を問題視するかは変わると思います。

もう1つの「モザイク性」は、受精卵にゲノム編集ツールである人工切断酵素を入れる時に考えなくてはならない非常に重要な問題です。

受精卵には父親と母親の両方の染色体からの遺伝子が1ペアありますが、この段階で父親と母親から受け継いだ1組の遺伝子の両方に変異が現れれば、成体に成長していくても全ての細胞が同じ変異を持ったものになるのですが、受精卵の細胞が分

裂した後でゲノム編集ツールが働くと、1つの個体内で例えば「変異型A」「変異型B」という変異のタイプが違う細胞が2つあるという状況にもなるのです。そして成長した個体は、ある部分に「変異型A」が現れ、ある部分には「変異型B」が現れるという、言わばまだらな変異が現れた個体になってしまいます。こういうことは特に医療行為ではあってはならないことです。ですので、必ず受精卵の初期の段階でゲノム編集の変異が現れないといけない、なおかつ、細胞分裂した後はゲノム編集ツールが働かない、ということが確立されないといけないということになります。

もちろんその技術的なことと並行して倫理的な問題は常に議論されるべきものです。特に受精卵を扱う段階になりますと慎重な検討が必要です。

そうしたさまざまな面からゲノム編集はクリアしなければいけないことが世界的に多数ある分野であり、それが必要なのは無限とも言える可能性を秘めているからだと言えます。今後の科学研究、そして世界的な経済活動の面から見ても、重要な分野であることは間違いないと言えると思います。

厚生労働省は、がん患者の遺伝情報から最適な治療薬を選ぶ「がんゲノム医療」を全国で受けられるような医療提供体制の構築に動き出しました。まさに日進月歩で進化するゲノム編集。今後の大きいなる可能性をご教示いただきました山本先生、ありがとうございました。



前列左より高橋 広報副委員長、山本 領先生、柴田 広報委員長
後列左より梅垣 専務理事（編集長）、岡田 事務局長、外嶋 広報委員

次号「科学の峰々」では、
公益社団法人化学工学会 会長
日本学術会議 会員
東北大学 工学博士
阿尻 雅文先生に
「超臨界水の性質を利用した素材開発」のお話を伺います。