

# 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（上）**

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

人の細胞核にあるDNAの内  
遺伝子と呼ばれているのは  
わずか1.5%なのです

—山本先生が研究を進める「ゲノム編集」は、世界が注目する分野と伺っています。詳しい内容をお話しいただく前に「ゲノム」「遺伝子」「DNA」などの一般的に知られているよう区別がはっきりしていない基礎的なことから教えて頂けますか。

山本 「顔が父親や母親に似ている」といったことは皆さん身近に感じるでしょう。こうした体の形や性質が伝わる現象を私達は「遺伝」と呼び、その情報を担っているのが「遺伝子」です。では、この遺伝子はどこにあるのかというと「DNA」上に点在しています。

少し難しくなってきたと思いますので、まず、DNAがどこにあるのかをお話ししましょう。人の体は細胞から出来ていて、細胞の中には核があり、核の中には染色体があります。その染色体の中にDNAが含まれます。これは全ての細胞で同じです。

—皮膚でも髪の毛でも、体の全ての細胞の核の中に、同じDNAがあるわけですね。

山本 その通りです。人間の細胞は一般的に60兆個と言われていますが、近年の研究では37兆個ぐらいではないかと推定されています。その37兆個

全ての細胞の核には基本的に同じDNAがあります。正確に言うと細胞内のミトコンドリアにもDNAがありますが、ゲノム編集は基本的に核の中にあるDNAを対象にしています。

その核の中のDNAには「A」「G」「C」「T」という4種類の塩基が「二重らせん」の構造の中に並んでいます。このたった4種類の塩基の文字情報の並び（塩基配列）が、複雑な生命活動の全てに必要なものを生み出す元になるのです。色々と研究を進めている今でも、4種類の塩基の文字情報には非常に驚きます。それは人間だけでなくカエルであろうと微生物であろうと、DNAを持っている生物はどれも並び順は違いますが、この4つの文字情報が全ての生命活動の元になっているわけです。

—先ほどの「遺伝子はDNA上に点在している」とは、どういうことでしょうか。

山本 少し勘違いされやすいのですが、DNAの内「我々の体を作るために必要なタンパク質を作ることに関係している部分」を基本的に遺伝子と呼んでいて、それはDNAの内のわずか1.5%にしか過ぎないのです。残りの98.5%はそれにあたらず、またその半分は役割がよく分かっていない繰り返しの配列です。ですので、

DNAの配列を調べると、ある遺伝子が存在し、引き続きよく分かっていないDNAの配列を調べていくと、しばらくしてまた遺伝子が存在する、といった感じに点在しているわけです。この遺伝子は、基本的に父親と母親からそれぞれもらったワンセットで存在しています。

—DNAならば、どれも遺伝子と呼んでいるわけではなかったのですね。

山本 その通りです。では「ゲノム」とは何かというと、「意味や役割が分かっているところも分かっていないところも、全てを含めた生物の全遺伝情報」のことを言います。人の場合、遺伝子はDNAの内のわずか1.5%と言いましたが、残りの98.5%を含めた全部の遺伝情報が「ヒトゲノム」と言うことになります。

人のDNAは30億ぐらいの配列情報を持っているといわれていますが、30億の中にどんな風に必要な情報が入っていて、どんな順番で使われるのかなど、いまだに全く分かっていないことだらけです。よく「DNAは生物の設計図」とも言われますが、言い換えれば4つの文字のデジタル情報なわけです。私の場合は30億のDNAを見ても、人の形のイメージは到底浮かばないのが正直なところです。

だからこそ本当に不思議だと思います。

## 産学官との連携

**ゲノム編集は30億のDNAの塩基配列の特定箇所を狙って変化させる**

一本題に移りますが「ゲノム編集」とは、どのようなものなのでしょうか。

**山本** 細胞の核の中でゲノムを「狙って」変化させる技術です。それにより目的の遺伝子を変化させることができるのが出来るわけです。

医療や創薬の新技術の開発、農畜産物の品種改良、バイオ燃料の開発など、様々な可能性が期待されていますが、生命倫理のことや安全性において、最大級の慎重な議論や検討が必要になることは言うまでもありません。技術の応用範囲をどこまで広げていくかを考慮しながら、活用していくという動きが進んでいます。

一直感的にすごい技術であると同時に、様々な議論が必要であることを感じます。

**山本** ゲノム編集の技術的な研究に触れる前に、ゲノムと私達の体の関係をもう少し具体的に説明します。

DNAは「A」「G」「C」「T」が30億以上並んでいるわけですが、遺伝子の部分は、その3文字ずつの情報を使い1つずつのアミノ酸を作っていくきます。そのアミノ酸が遺伝子によって違う順番にくっつけられてタンパク質が作られます。しかし

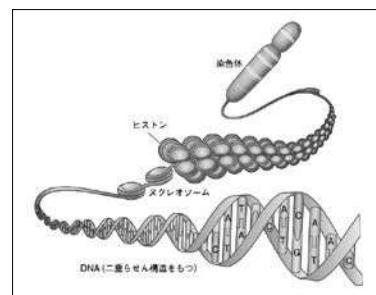
DNAの並び順が変わると違うアミノ酸が出来てしまうわけです。

その具体的な例で有名なのが遺伝病の鎌状赤血球症です。

これは本来円い形の赤血球が「鎌」のようなするどい三日月のような形になるのですが、該当する遺伝子のDNA配列が「A」であるべきところが「T」に変わることで起こります。「A」から「T」になったことでグルタミン酸というアミノ酸が出来るところバリンというアミノ酸が出来てしまい、その結果、赤血球が鎌状になります。こうなると赤血球は酸素を運ぶという本来の役割が出来ないのですが、正常な赤血球が半分ある場合は、貧血になりやすいものの生存は出来ます。

一今の例の場合、「T」に変わってしまったところを「A」に変えると病気が防げるということでしょうか。また、DNAの配列は差し替えられるのでしょうか。

**山本** これまでの技術では非常に難しかったのですが「ゲノム編集」だと出来ます。つまり変えたいその一ヶ所を精密に変える技術があると言えます。しかし、それをやってよいのかというと、それはまた別の問題です。実は鎌状赤血球の人は、先ほど話した生存に不都合に思えることがある一方で、マラリアにかかりにくいという特性があります。そのように広範囲のことを熟慮する必要があるわけです。



山本 卓『ゲノム編集の基本原理と応用』  
(蒙華房／2018)

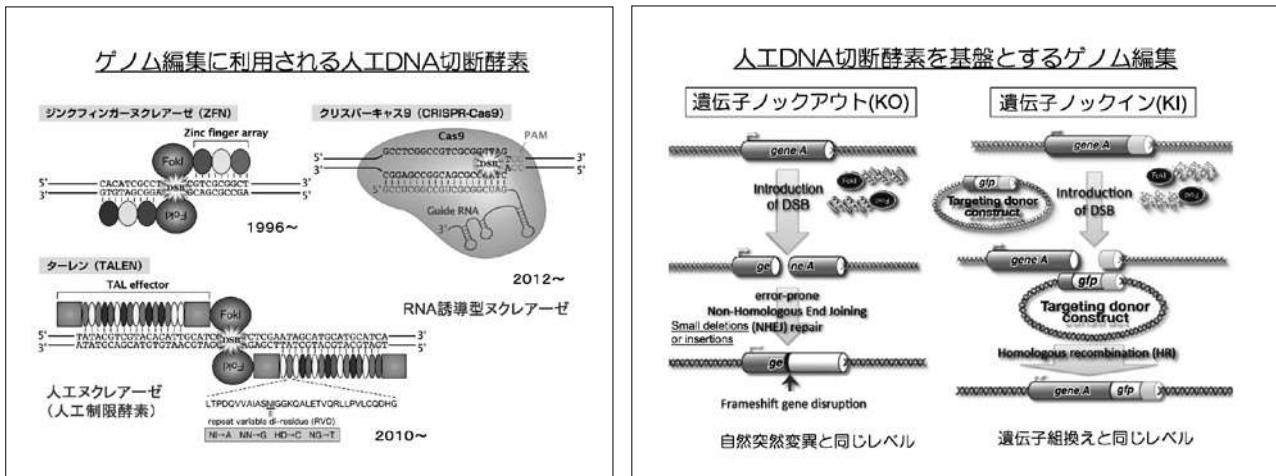
**ゲノム編集を可能にした人工DNA切断酵素の発見**

一ゲノム編集で何をどこまで行って良いのかは世界中で多面的な議論が必要に思います。いったん理論や技術に絞って伺います。どのようにしてDNAの特定の箇所を“狙う”というゲノム編集が可能なのでしょうか。

**山本** ゲノム編集が可能になったのは「DNA切断酵素」の発見によります。狙ったDNAの場所を改变するには、その箇所のDNAをハサミで切るように切断することが必要であり、そのハサミの働きを行うのが制限酵素です。

制限酵素は、細菌のDNA切断酵素ですが、それはヒトの細胞の中で“狙って”といえるレベルではありませんでした。何故かというと、それは6個のDNA配列、例えば「GAATTC」という配列を認識すると作用するものだったのですが、このパターンは4,000～5,000ヶ所に1ヶ所の割合で出現するのです。30億個あるDNA全体を見る

## 産学官との連携



と該当する場所があまりに多過ぎて、とても狙った場所を絞り込めなかったわけです。

そこで、もっと長いDNA配列を認識して作用出来るようにと考えられたのが人工の切断酵素です。

1996年にジンクフィンガースクレアーゼ(ZFN)という切断酵素が発表されたのが最初で、2010年にターレン(TALEN)という切断酵素、2012年にはクリスパー・キャス9(CRISPR-Cas9)という切断酵素が発表されています。

最初のジンクフィンガースクレアーゼは「18個の塩基の並びを認識して作用する」というものでした。このパターンが並ぶ確率は計算上およそ700億に1ヶ所しか現れません。そうすると、理論上は人のDNAが30億並んでいる中で特定の狙ったところだけを切ることが出来る、ということになったわけです。

現実的なところ計算通りにスムーズにいくわけではないのですが人工のDNA切断酵素が作

られてからは「特定のDNAだけを狙って切る」ということが出来るようになったわけです。

最初に登場したジンクフィンガースクレアーゼは、アメリカでHIVの治療や血友病の治療などに使われています。また、ターレンは免疫細胞を活性化するカーティー(CAR-T)療法というものがあるのですが、それに使われています。

一人工切断酵素で「DNAの狙ったところを切る」ということですが、切られた後はどうなるのでしょうか。

**山本** 切断後は2つのパターンがあります。1つは「切断、修復を繰り返させ、突然変異を促す」ものです。

もう1つは「切断したところに人为的に目的にもとづいたDNA配列を挿入する」というものになります。

前者から説明すると、もともとDNAは切断されても自己修復する働きがあるので元どおり

になります。こうした切断される・元どおりに修復されるということは、私達の細胞の中でも日々ランダムに起こっています。ゲノム編集ではこれを同じ場所だけで何度も行うのです。

なぜかというと修復を繰り返しているうちに「修復エラー」を起こし、元とは違った塩基の配列が出来るのです。こうして目的の塩基配列に変える、ということになります。これは自然の中で起きるのが自然突然変異と同じレベルの変異ですが、普通は同じ場所だけが何度も切断されることは考えにくいと言えます。ゲノム編集はこれを狙って、同じ場所のDNAに何度も起こすことが出来るわけです。

後者の「切断したところに人为的にDNA配列を挿入する」というのは、より踏み込んだゲノム編集の形です。緑色に光る遺伝子(GFP遺伝子)をヒトの細胞の標的遺伝子に挿入し、遺伝子の働きを調べることができます。

## 产学官との連携

**「遺伝子組み換え」と  
「ゲノム編集」の違い**

—ゲノム編集のこと伺って  
いると「遺伝子組み換え」のこ  
とが思い浮かびます。

現在、何をもって「遺伝子組  
み換え」と呼んでいるのか、教  
えていただけますか。

**山本** 一般的には、その生物が  
本来持っていない遺伝子を外部  
から人為的に与えて出来たもの  
を「遺伝子組み換え」と言って  
います。

先ほどの話で“前者”として  
挙げた、何度もDNAを切断し  
て起こる突然変異によって出来  
るもの、自然界で起こりうる  
変化の範囲にあるものなので遺  
伝子組み換えには当たらないの  
ではないかとされています。

この遺伝子組み換えについて  
もう少し丁寧にお話しておきま  
す。今、私達が日頃食べている  
果実の栽培種とともに野生種を  
考えると、栽培種は味が良かつ  
たりサイズが大きかったりする  
わけですが、野生種からその状  
態になるまでに交雑を経て自然  
状態の中で「遺伝子は組み変わ  
って」いるわけです。

その「交配」「交雫」を人の  
手で行ってきたのが従来の品種  
改良になります。ある農作物で  
「病気に弱いが美味しい」「病  
気に強いが美味しいくない」と  
いう互いの品種を交配させること  
で「病気に強くて美味しい」品種  
を生もうとするわけです。

しかし、互いのマイナス面だけ  
を受け継ぐものもあるわけで、  
目的の品種を達成するには何十  
年という時間を要していました。  
そして「病気に強くて美味しい」  
遺伝子を持ったものが最終的  
に得られ、栽培したわけです。

それが現在は、「このような  
遺伝子に組み換えれば病気に強  
くなる」ということが分かって  
いるということです。

また、そこまでダイレクトに  
はいかないものの、DNAに何らか  
の変異が起こるよう放射線などを  
あててDNAの切断・修復が何度も  
起こるようにして、偶発的に目的  
にかなった突然変異が現れた品種  
を新たな栽培種にする、ということは  
現実にあります。これは、ゲノム編集  
とは違って特定の場所は狙えず、  
偶発的な変異を自然界よりサイ  
クルを短くして得ようというも  
のですが、その生物にない遺傳  
子を外から入れたものではない  
わけで、遺伝子組み換えとはさ  
れていないわけです。しかしな  
がら変異が起こる場所が狙えて  
いないので、場合によっては  
DNAの何ヶ所にも変異が入ります。  
つまりランダムにDNAを切って修復  
の際に起こりうる変異を待つとい  
う手法なのです。

—何が遺伝子組み換えで、何が  
そうではないのか、ということ  
を考えさせられますね。

**山本** 常に慎重にならなければ  
いけない点です。今、農作物

を例に出したので食品のこと  
を思った方が多いと思うので  
すが、これが食品を離れると割  
と活用を望む声は広がってい  
きます。

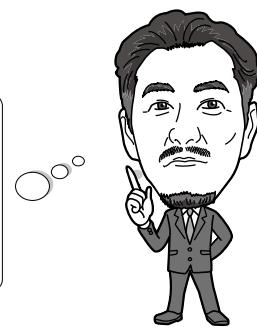
例えば、遺伝子組み換えによ  
って、エネルギー資源になるオ  
イルを微生物が産生出来るよ  
うになる、といったことや、医  
療分野で期待を寄せる声が大  
きいと思います。

私自身、遺伝子組み換えやゲ  
ノム編集で得られたものは、経  
済を活性化するために全て世  
に出して良いかというと、それ  
は反対です。というのは、様々  
な面から検証をしなければ、生  
物でも植物でも、それが環境に  
自由に出てしまった時に進化  
の方向性が変わってしまう可  
能性もないとは言えないわけ  
です。農作物のことを議論しよ  
うとすると栽培種のことだけ  
を考えがちになるのですが、そ  
れが自然環境の中に意図せず  
出てしまった時のことまで検  
討する必要があると思っています。  
それはゲノム編集で出来  
るバクテリアや生物について  
も同じことです。研究用として  
いるものが「もし逃げ出したら」  
「もし外部に広まったら」  
というリスクまで考えていいな  
ければならないのです。

しかし、検討することすらタ  
ブーのようになってしまふのは  
良くないと思います。議論を  
棚上げにしても、海外でそ  
のようなものが作られ、日本に  
入ってくることは現実的にあ

## 产学官との連携

目標はゲノム編集で人類の問題を解決すること！  
難病治療や農畜産物の品種改良他、  
ゲノム編集は様々な可能性を秘めた分野です。



ります。何の知見もないままでは安全面の線引きなども出来なくなってしまいます。安全性の評価や環境に対する影響などを広く調査して、議論を深めて、安全が認められるものを限定していくことは必要だと思います。

一国内の議論をなおざりにしていると、海外からゲノム編集を使ったものや技術が流入して来た時に、対処の方法も分からないということになるわけですね。世界的にはゲノム編集の研究や活用分野の検討は拡大を続いているのですね。

山本 そうです。ゲノム編集による品種改良ひとつをとっても世界中に広がっています。この動きを加速させたのは、先ほど話した人工のDNA切断酵素の第三世代にあたるクリスパー・キャス9が出来たことです。

それ以前の人工切断酵素は技術的に作ることが難しかったのですが、クリスパー・キャス9は非常に簡便に作ることが出来、世界中の研究者がほぼ誰でも作れるものと言えます。

クリスパー・キャス9を開発したのは米国のダウドナ博士とフランスのシャルパンティエ博士という2人の女性です。

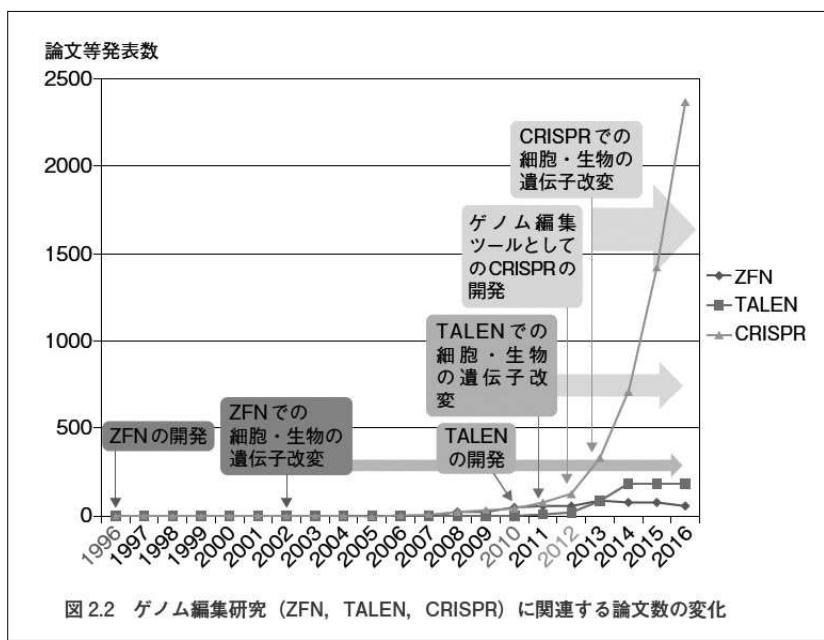
余談ですがこの開発をめぐっては特許紛争のようなものがありまして2人の考え方を応用したファン・ツアン博士という方が特許を先に出願したものです。

どちらに特許があるのかを争う事態がありました。結果、細かくなりますが、クリスパー・キャス9の“シングルガイドRNA”を使った技術には、両者ともに特許が認められています。つまりそれを日本の企業が商業利用する場合は、両者に特許料を払わなければいけないということです。

一方、私達が行う大学などの研究機関での基礎研究には、特許料は発生しません。

話がそれましたが、2012年にクリスパー・キャス9がゲノム編集に使えることが発表されてから、その論文数は飛躍的に増えて、毎年2,000本～3,000本という膨大な数に上っています。言なれば毎日のように論文が出ていているような状態です。それほど研究者が注目し、世界中で活用が目論まれています。

次号「科学の峰々」では引き続き、  
山本 卓先生  
「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)」  
をお話いただきます。



山本 卓『ゲノム編集の基本原理と応用』(裳華房／2018)