

## 東都生協主催学習会

### 「ゲノム編集技術について学ぼう」**講演要旨**

河田 昌東（かわた まさはる）さん

（特定非営利活動法人 チェルノブイリ救援・中部 理事 運営委員）

2019年10月22日 新宿・農協会館

ゲノム編集技術が公になったのは1年前、11月29日のシンガポールで開かれた国際会議です。中国でHIVに感染した夫と未感染の妻との受精卵をゲノム編集し、HIVに感染しにくい女兒が2人誕生したことが大きく報道され、ヒトのゲノム編集が国際的な批判を浴びました。ほかにも、ロシアでHIV感染や聴覚障害の問題を抱える夫婦の受精卵をゲノム編集した事例、アメリカやイギリスでのゲノム技術を用いた白血病治療など、ヒトを対象とした研究が急速に進んでいます。

日本政府はゲノム編集の市場規模が600兆円になることを見込み、2018年6月15日にゲノム編集を成長戦略のど真ん中に据えることを閣議決定。これを受け厚生労働省や消費者庁は、事業者が届け出れば安全性審査や表示も不要なことを早々に決定しました。届出制度は2019年10月1日から始まり、早ければ年内にも商品化される可能性があります。これまではゲノムを編集したヒトの臓器を持った豚から子どもを産ませることは禁止されていましたが、文部科学省はこの3月1日から、生ませて育てても良いとの認可をしました。

食の分野でも実用化に向けた研究が行われています。血圧を下げる働きがあるギャバ濃度の高い「ギャバトマト」、レム睡眠の遺伝子を破壊した「夢を見ないマウス」、ミオスタチンという成長ホルモン抑制遺伝子を壊して筋肉量を増やした「マッスル真鯛」や「マッコ豚」、芽が出て毒のないじゃがいも、アレルゲンのない大豆など。アメリカで初めて商品化されたゲノム編集食品は、カリクスト社の高オレイン酸大豆です。

アメリカでは、遺伝子組換え作物は有機栽培しても有機と認めない制度がありますが、ゲノム編集食品は遺伝子組換えではないため、有機栽培すれば有機と名乗っても良いと米国政府は表明しています。これに対してアメリカの有機農業関係の団体は猛烈に反発しています。今のアメリカではゲノム編集食品の表示義務はないため、ゲノム編集大豆を輸入した場合、知らないうちにこれを原料とした食品を食べることになります。このように、ゲノム編集は人間・動物から農作物まで全ての生物の分野で急速に進んでおり、安全性や生命倫理の問題が大きく浮上しています。

特定の生物の遺伝子をひとまとめにしてゲノムといいます。生物には細胞があり、細胞の中には核があり、核の中には染色体がある。染色体はDNAからできています。DNAは4種類の塩基（アデニン、グアニン、シトシン、チミン）が並んでできています。このDNAの狙った塩基配列を切ったりつなげたりすることをゲノム編集といいます。DNAを1つの楽譜に例えると、遺伝子組換えでは外来遺伝子を組み入れるため、ベートーヴェンの交響曲の途中で浪花節が入ってくるようなものです。ゲノム編集では、特定の塩基配列を切り取ることで、交響曲の途中でトランペットの音がぱったり消えてしま

う。そうしたイメージです。

ゲノムは数多くの塩基からできており、人間では31億個もあります。ヒトの染色体は46個あり、分子を全部塩基にして横につなげると1m超にもなります。それが、顕微鏡で見なければ見えないような核の中に詰まっているのです。遺伝子はタンパク質を作るため使われるのは2%で、あとの98%の遺伝子は何に使われるのかほとんど解明されていません。ゲノム編集で特定の延期配列を削除することをノックアウトといい、別の塩基配列を挿入することをノックインといいます。こうして全く異なるタンパク質を作ることができます。

ゲノム編集で使うはさみをゲノム編集酵素といいます。最初に開発されたZFNやTALENというゲノム編集酵素は全く人工的な酵素です。これらのDNA分解酵素は、塩基配列を認識して、標的とする配列を切ることができます。切るターゲットを換えるごとにアミノ酸を結合して新たなゲノム編集酵素を合成するには、大変な手間と費用がかかります。ところが「CRISPR-Cas9」（クリスパーキャスナイン）は、もともと細菌が持っているDNA分解酵素とどのタンパク質を分解するか決める「ガイドRNA」の複合体です。標的の配列を決めれば、それに対応するRNAを簡単に合成できるので、ゲノム編集に最も使われます。ガイドRNAがぴったり結合するDNA配列に強引に入り込んで切ります。切っただけでは遺伝子は死んでしまうので、切った両端をつなげる遺伝子が必要です。これは細胞が元々持っているDNA修復酵素を利用します。

はさみを細胞の中に送り込む働きをするのがベクターという道具で、増殖機能を壊したウイルス等を使います。ゲノム編集酵素を直接、卵細胞に注入する方法もあります。ゲノム編集ができたか、できなかったか識別する役割をしているのはマーカー遺伝子です。マーカー遺伝子には細菌の抗生物質耐性遺伝子や、発光クラゲの遺伝子を使います。

分かりやすく図式にすると、ベクターはDNA編集酵素（Cas9）、ガイドRNA、マーカー遺伝子に乗せる「船」です。船（ベクター号）に、ガイド役（マーカー君）とはさみ役（Cas9ちゃん）が乗って作業をする図式です。はさみを持ったCas9ちゃんは、はさみで遺伝子を切る役割です。ガイドさんは、遺伝子のどこを切るか知っていて、ガイドさんを変えれば、Cas9ちゃんをどこへでも運んでくれます。



### ゲノム編集技術の問題点1「オフターゲット」

特定の染色体の塩基配列を切るため、ガイドRNAを合成して入れたときに、その染色体の配列と似た標的外の塩基配列を切ってしまうことをオフターゲットといいます。

#### オフターゲットの原因その1「ガイドが曖昧」

ゲノムの塩基配列がとても長く人間では31億対もあり、この中に20個ぐらい似た配列はいくつも

あります。ガイドRNAは相手の認識が少し曖昧で、ガイドさんは「1個ぐらい違ってたっていいじゃない」と、Cas9ちゃんに言ってしまうのです。DNA同士は非常に厳密にペアを作りますが、DNAとRNAのペアは緩くて、完璧ではなくてもペアを作ってしまう。これをミスマッチと言います。ガイドさんの標的配列に対する認識が甘くてミスマッチが起こることがオフターゲットの大きな原因です。目的とするところを切ると、全然違うところも切れてしまい、思いがけない副作用が出る可能性があります。

### オフターゲットの原因その2「膨大な数のはさみで編集することでミスが発生」

メディアではよく、切る場所1カ所に1丁のはさみを描いたイメージを使います。しかし実際のゲノム編集では、DNAの1カ所を切り取るためには、はさみが百万丁～1千万丁、場合によっては1億丁必要です。分子の大きさをみれば、細胞は宇宙と同じくらいの大きさです。百万丁、場合によっては1億丁のはさみを入れる。そうするとミスマッチも起きやすくなり、ほかの場所も切ってしまう。簡単にいえば、ゲノム編集は「下手な鉄砲、数打ちゃ当たる」式の技術なのです。ゲノム編集の効率を上げようとするればオフターゲットが起こり、逆にオフターゲットを減らそうとすれば、ゲノム編集がうまくいかないのが現実です。

### オフターゲットの原因その3「遺伝子を間違っで編集して複数のタンパク質に影響」

1個の遺伝子は何種類ものタンパク質を作ります。動植物など真核生物の遺伝子は、エクソンとイントロンという2種類の配列からできています。スプライシングという酵素でエクソン同士をつなげて「メッセンジャーRNA」を作り、タンパク質を合成します。どのエクソンをつなげるかによって、違うタンパク質ができます。エクソンのつなげ方によって、横紋筋のタンパク質になったり、平滑筋や繊維芽細胞、脳のタンパク質になったりします。間違っで共通のエクソンをゲノム編集してしまうと、複数のタンパク質を壊すオフターゲットの原因となります。

### ゲノム編集技術のそのほかの問題点

Cas9酵素にも大きな問題があることが分かりました。普通、タンパク質はアミノ酸が200～300個がつながってできています。しかし、Cas9酵素は1,000個～2,000個のアミノ酸からなる巨大なタンパク質です。表面にいろいろなアミノ酸の配列が出ていることで、免疫反応が起こりやすくなる。黄色ブドウ状球菌由来のCas9は、それに対する抗体を持つ人に大量のCas9を入れると、自己免疫反応、すなわちアレルギーが起きる可能性があることが分かりました。「病気は直ったけれどもアレルギーになった」ということが起こりうるのです。また、Cas9酵素を使ってゲノム編集を行って成功した場合には、「p53」という発がん抑制遺伝子が壊れていることが多いことも分かっています。「HIVには感染しなくても、がんにはかかりやすい」ということも起こりうるのです。

マーカー遺伝子にも問題があります。マーカーはCas9がゲノム編集したかどうか監視する役割で、自然界では使われない役割の遺伝子です。ゲノム編集できた細胞が光ってくれば分かりやすい。そのために発光クラゲ（深海クラゲ）の遺伝子や細菌由来の抗生物質耐性遺伝子を使います。マーカー遺伝子はゲノム編集の過程では必要ですが、終われば不要です。「マッチョ豚」の例では、カリフラワーの病気を起こすカリフラワーモザイクウイルスの遺伝子、ハイグロマイシンという抗生耐性物

質の遺伝子、発光クラゲの遺伝子、赤い蛍光色はバクテリアの遺伝子が使われています。「種なしトマト」には、カリフラワーモザイクウイルスがプロモーター（Cas9を働かせるための遺伝子）として入っています。その他カナマイシンという抗生物質耐性遺伝子、発光クラゲの遺伝子、口蹄疫ウイルスの遺伝子も入っている。「毒のないジャガイモ」には、2種類のカナマイシン、カルペニシンという抗生物質耐性遺伝子が入っています。こうしたマーカー遺伝子は「外来遺伝子」ですから、商品化するには細胞から除去する必要がありますが、そう簡単ではありません。

こうしたものを人間や動物が食べると、その遺伝子を腸内細菌が取り込み、抗生物質耐性菌になることが分かっています。WHOは以前から、害虫の殺虫遺伝子を持ったトウモロコシに抗生物質耐性遺伝子を使うことは危険だと指摘している。2018年の新聞では、国産の鶏肉も輸入した鶏肉は抗生物質耐性菌で汚染されており、火を通して食べた方が良いと報道されています。イギリスの実験では、除草剤耐性の大豆を人間に食べさせて分析すると、全員の糞から除草剤耐性菌が見つかったのです。アメリカの疾病予防対策センター（CDC）が、米国内スーパーなどの200検体以上の肉を分析したところ、ほとんどが抗生物質耐性菌で汚染されていた。1種類どころか12種類の抗生物質耐性菌です。汚染された肉を食べる場合には、必ず加熱して菌を殺さなければならない。

耐性菌の汚染ならまだよいのです。農作物や家畜の中に耐性遺伝子が入っているということは、これは菌ではありません。食べ物の中に耐性遺伝子があり、食べれば自分の中で耐性菌を作ることになります。もっとリスクが高くなるのです。

実際にアメリカ人の4人に1人は体内に耐性菌を持っている。ゲノム編集で「角のない牛」を作ったところ、この角のない牛の中には抗生物質耐性遺伝子がありました。米国食品医薬品局（FDA）が発表して問題になっています。この牛はベクターにアンピシリン耐性のある遺伝子、カナマイシン耐性のある遺伝子を牛の受精卵に入れて作ったからです。2、3日前の報道では、「この角のない牛から精子を取り、普通の雌と体外受精して生まれた牛には6頭とも角がなかった。しかし遺伝子の全構造を調査したところ、2頭には抗生物質耐性のあるマーカー遺伝子はなく、4頭にはマーカー遺伝子があった。このままでは実用化はできないので、さらに品種改良してマーカーの残らない牛を作る」と伝えています。

農水省は、ゲノム編集した子孫と編集していない親とを交配して、目的の遺伝子が残っていないものを選んでいく「戻し交配」で、マーカー遺伝子を持つ子を親と交配させて取り除くとしていますが、取り除いたと報告している論文はほとんどありません。厚労省はマーカー遺伝子を取り除けば突然変異と同じなので、安全審査も表示も不要としています。安全性を審査しないかぎり、本当にそうなのか誰も確認できません。

マーカーとして使われる発光クラゲは、光る過程でエネルギーを使い、光る細胞の中で活性酸素がたぐさできることが分かっている。活性酸素が有害なのはご承知と思います。また発光クラゲの副産物として、マウス実験では筋萎縮症が起きる、人間では免疫細胞が劣化するなど研究もあります。マーカー遺伝子は、れっきとした外来遺伝子ですから存在しない証拠を確認すべきなのです。

消費者庁は「確認が難しいからチェックしない、表示もしない」と言っていますが、コストや手間がかかっても、開発企業にやらせればよいのです。DNAの全構造を調べれば分かるのです。こうしたことから欧州司法裁判所は、ゲノム編集という新しい技術で開発した作物も、従来の遺伝子組換えと同じように安全性審査や表示など規制すべきとの判断を示しています。

### ヒトゲノム編集をめぐる生命倫理の問題

最初にヒトの受精卵をゲノム編集したのは、2015年の中国でのHIV予防のための研究が最初でしたが、「技術として未熟で実用化は無理」との結論でした。遺伝病治療や臓器移植を目的として、ヒトの受精卵のゲノム編集が一気に進んでいます。2015年のアメリカの国際会議では、病気の治療目的に行う体細胞のゲノム編集については許容されるとしながらも、ヒト生殖細胞のゲノム編集は変化した遺伝子が子孫まで残っていくため原則禁止が結論でした。

iPS技術は遺伝子の発現を抑制し、分化した細胞を未分化状態にし、さまざまな刺激を与えて、目的の細胞に分化させるという技術です。皮膚や血液から卵原細胞が造れるようになっています。卵細胞ではなく、皮膚や血液から作れるということは、同じ遺伝子を持った卵細胞を、作ろうと思えば何万个も何十万個も作れるということになります。

別の研究では、マウスの雌を2匹用意し、それぞれから未受精卵を取ります。その一方をゲノム編集して、性染色体の遺伝子を壊してもう一方の未受精卵に入れると、雌同士の核がくっついた受精卵になります。それを母胎に戻して育てたら、ちゃんと雌の子どもが生まれました。これを雄と交雑させた孫を作ると、孫も作り生殖能力がありました。この技術を使えば、将来的には同性婚で子どもが誕生する可能性があります。

東京大学の研究ではラットの膵臓を持ったマウスを作りました。膵臓の遺伝子を破壊したマウスに、ラットの膵臓を作るiPS細胞をラット胚に移植して、マウスの中でラットの膵臓を作りました。アメリカ、日本、スペインの共同研究では、ラットの膵臓、心臓、目を持ったマウスを作り、その次にはヒトの心臓を持った豚を作りました。今年3月1日から文部科学省が「生まれさせても良い」と規制を解除したことを受け、ヒトの臓器を持った豚など、臓器移植用の臓器を豚で作る可能性が高くなりました。

卵細胞をゲノム編集して「HIVにはかからないが、がんになった」といった場合、生まれた赤ちゃんには全く責任がありません。出生前診断とセットでゲノム編集は始まる可能性がありますが、遺伝病治療の場合、卵子や胎児のゲノム編集を誰がどうやって決めたらいいのか、まだ全く議論になっていません。

ゲノム編集は個人でもできるレベルにあります。試験管の中に細胞を入れて、ベクターを混ぜて、スイッチを押すだけで細胞に一瞬で穴が開いて、ベクターが中に入ってしまう。素人でもできるのです。アメリカではもう始まっていて、ゲノム編集の技術を売る、そういう時代になっています。普通の家の部屋の中でもできる、そういう状態の中で、どう規制するのかという大きな問題があります。

世界の趨勢<sup>すうせい</sup>としては、ヒトの生殖細胞は基本禁止。しかし体細胞の、病気の治療については仕方がないというのは大きな流れです。欧米は基本的に、キリスト教の影響が大きいのですが、日本や中国、ロシアなどは、生命に関わる宗教的な観念がなく、単に技術として社会のニーズ次第でどうにでもなる環境にあります。ゲノム編集は人間にも必要だ、ということになったら、やってしまうかもしれない。

CRISPR-Cas9（クリスパー・キャスナイン）を発見したジェニファー・ダウドナ教授は、この酵素を発見して、どんな遺伝子でも切り貼りできると分かったときに、「これは遺伝病の治療に使える」と分かったのです。同時に「これは生物兵器の道具にもなる」と。これは原子力と同様です。「核の構造を調べたいがために研究をした結果、核兵器ができた、原発ができた。でもこのゲノム編集の技術も全く同じように使える」「私は遺伝病の治療に使いたいけれども、そうでない目的に使われる危険性もある。専門家だけでなく、一般の人たちも参加して、ちゃんと正しいルールを作るべき」と表明しています。

もう一人の開発者、エマニュエル・シャルパンティエ教授も「Nature」誌に70人の連名でコメントを出し、「ヒトの受精卵のゲノム編集については今後5年間、全世界で禁止するべきだ。その間、各国でいろんな議論をして、どういう規制をすればよいか決めてほしい。しかも、基準が国ごとに違っては困るので全世界共通のルールを決めなければならない」という主張をしています。しかし今のところ、そうした動きはありません。

この3月、WHOは国際的な基準づくりのために1回目の会合を開きましたが、技術自体はどんどん先に進んでいます。これからどうなっていくのか、誰にも予想はつきません。誰が、何を、どうやって規制したらよいか、まだ分かりません。これは皆さんが考えるべきことでもあります。