

国立国会図書館 調査及び立法考査局

Research and Legislative Reference Bureau
National Diet Library

| | |
|----------------------------------|---|
| 論題 Title | ゲノム編集技術の概要と社会実装に係る課題 |
| 他言語論題 Title in other language | An Overview of Genome Editing Technology and Issues Related to Social Implementation |
| 著者 / 所属 Author(s) | 中村 崇裕 (NAKAMURA Takahiro) / 九州大学農学研究院教授、エディットフォース株式会社科学顧問 |
| 書名 Title of Book | ゲノム編集の技術と影響 科学技術に関する調査プロジェクト報告書 (Genome-Editing Technology and Its Impact) |
| シリーズ Series | 調査資料 2020-5 (Research Materials 2020-5) |
| 編集 Editor | 国立国会図書館 調査及び立法考査局 |
| 発行 Publisher | 国立国会図書館 |
| 刊行日 Issue Date | 2021-03-30 |
| ページ Pages | 23-36 |
| ISBN | 978-4-87582-876-1 |
| 本文の言語 Language | 日本語 (Japanese) |
| 摘要 Abstract | ゲノム編集の概念、代表的なツールの特徴を概説するとともに、ゲノム編集を取り巻く経済環境、医療、工業、農業での技術利用の状況及び新しいバイオ技術が及ぼす社会への影響を記す。 |

* この記事は、調査及び立法考査局内において、国政審議に係る有用性、記述の中立性、客観性及び正確性、論旨の明晰（めいせき）性等の観点からの審査を経たものです。

* 本文中の意見にわたる部分は、筆者の個人的見解です。

ゲノム編集技術の概要と社会実装に係る課題

九州大学農学研究院 教授

エディットフォース株式会社 科学顧問 中村 崇裕

目 次

- I ゲノム編集技術の概要
 - 1 バイオテクノロジーに関する経済環境
 - 2 バイオ産業の変革を支えるブレイクスルー技術
 - 3 ゲノム編集技術
 - 4 ゲノム編集酵素を含む DNA を切断する酵素の歴史と特徴
 - 5 ゲノム編集とこれまでの遺伝子改変の方法の比較
 - 6 ゲノム編集ツールの多様な用途
- II ゲノム編集に関連する産業動向
 - 1 アグリ領域
 - 2 ケミカル領域
 - 3 メディカル、ヘルスケア、ウェルネス領域
 - 4 まとめ
- III ゲノム編集が及ぼす社会への影響

【要 旨】

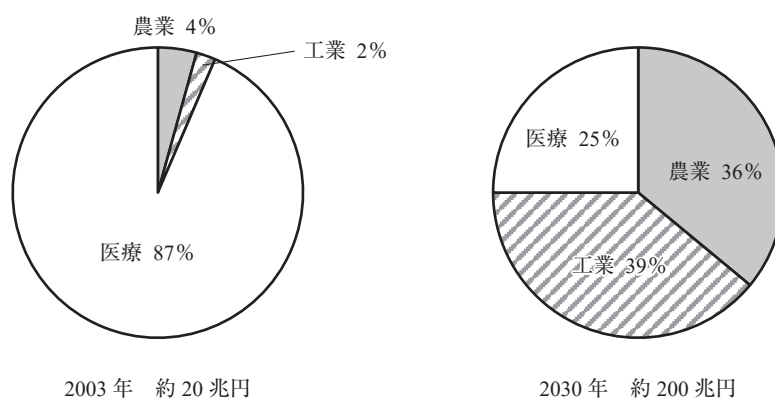
近年のカーボンニュートラルや持続可能な社会の構築といった社会的な要請及びゲノム編集技術などのブレイクスルー技術の確立によりバイオテクノロジー産業に大きな変革が訪れ、バイオエコノミーとしてより大きな経済活動に成長することが予想されている。ゲノム編集はゲノム DNA の理論的な改変を可能にする技術であり、創薬研究、微生物等での機能性物質の生産、付加価値の高い農作物の品種改良等に利用され始めている。本稿では、ゲノム編集の概念、代表的なツールであるジンクフィンガーヌクレアーゼ、TALE ヌクレアーゼ及び CRISPR/Cas9 を中心にその特徴を概説するとともに、ゲノム編集を取り巻く経済環境、医療、工業、農業での技術利用の状況、及び、ゲノム編集を含む新しいバイオ技術が及ぼす社会への影響について述べる。

I ゲノム編集技術の概要

1 バイオテクノロジーに関する経済環境

近年、バイオテクノロジーが関係する経済活動が「バイオエコノミー」と再定義され、2030年には経済協力開発機構（OECD）諸国の GDP2.7%分に相当する約 200 兆円規模に成長すると予測されている⁽¹⁾。これまでにバイオテクノロジーの適用のほぼ全てが医療分野であったのに対して、2030年に向け医療分野が継続的に成長するのに加えて、農業分野が4%から36%へ、工業分野が2%から39%へと飛躍的に拡大するとされている（図1）。カーボンニュートラルや持続可能な社会の構築といった世界的な課題への目標の達成も追い風になり、欧米各国では、それぞれの国でのバイオエコノミー戦略が策定され、再生可能な生物由来の資源の活用を経済成長に結び付ける動きが活発化している。

図1 バイオテクノロジーが適用される分野の変遷



(出典) Jack A. Bobo, "Towards a Global Bioeconomy," *I-20 Conference*, Australia, 2014.11 を基に筆者作成。

我が国においても、全ての産業が連動した循環型社会、多様化するニーズを満たす持続的・一次生産が行われている社会、持続的な製造法で素材や資材がバイオ化している社会、医療とヘルスケアが連携した末永く社会参加ができる社会の構築を目的として、取組をなすべき市場領域が「バイオ戦略2019」で提示されている⁽²⁾。バイオ戦略の実行及び産業の拡大により、上述のバイオエコノミーの実体化が促進されると考えられる。ある予測によれば、本稿で焦点を

* 本稿におけるインターネット情報の最終アクセス日は、令和3（2021）年1月5日である。

(1) Jack A. Bobo, "Towards a Global Bioeconomy," *I-20 Conference*, Australia, 2014.11, p.5.

あてるゲノム編集に関しては、2025年には1兆円市場に成長するという⁽³⁾。

2 バイオ産業の変革を支えるブレイクスルー技術

近年のバイオテクノロジー及びバイオエコノミーの潮流は、将来的に構築すべき社会という要請もさることながら、この活動を実現可能にするいくつかの技術革新がなされたことに大きく由来する。

1つめのブレイクスルー技術は、各種の計測機器、画像処理技術等の発達によって、バイオに関する様々な情報がデジタルビッグデータとして得られるようになってきたことである。これまでのバイオ研究及びバイオ産業は、作業するヒトの経験や作業する環境に大きく依存しており（属人性、属環境性）、再現性の良い結果を得ることが難しかったが、近年、バイオに関する情報がデジタル情報、すなわち定量情報として得られるようになってきた。例えば、早期がんの診断は経験を積んだ専門の医師にこれまで依存していたが、膨大な数の病理画像を人工知能（AI）に学習させることで、医師の診断情報が付いていない病理画像からがんの特徴を見出すことができることが示されている。AIは、これまでに世界中で使われているがんの診断基準における特徴だけでなく、がんに関連がある新しい特徴も見出すことができている⁽⁴⁾。また、農業の分野でも、人工衛星、ドローン又は土壤中の水分や栄養素を計測するセンサーを利用して環境情報を入手し、AIで処理することで、施肥や収穫のタイミングを含めた最適な栽培環境を管理する試みが多数なされている⁽⁵⁾。

バイオに関する情報の中で、最も有用なデジタルデータは生物の遺伝情報を記録しているDNAであり、DNAに関する知見が明らかになることで分子生物学が隆盛し、20世紀のバイオ研究及び産業の大きな基盤となった。DNAは非常に安定した化学物質であり、数百万年前のマンモスや数千万年前の恐竜の化石からも実験者の手技に依存せずに、均一なDNA配列データを入手可能である。DNAの安定的な化学特性ゆえに、様々な生物の全ゲノム配列が決定されており、データベース化されている。並行して、DNA配列を決定するための技術も飛躍的に発展し、ヒトのゲノム（約30億塩基対）を決定した2003年当時は、13年の年月と約3000億円を要したが、2016年時点で1日と10万円でヒトゲノムを決定することができるようになり、DNA配列決定の処理速度が20年で 10^6 倍以上に進歩している⁽⁶⁾。

2つめのブレイクスルー技術は、計算機技術の発達である。インターネット速度の向上及びデータストレージのクラウド化により、保存する電子情報の量に関してはほぼ制限がなくなっている。また、AI、特に近年のディープラーニングの革新により、人間の能力では処理しきれない膨大なビッグデータから、新しい有意情報や法則を見出すことができるようになった。これまでコンピュータより人間が有利とされてきた囲碁において、2016年にその優位性を示

(2) 「【参考】社会像と市場領域」バイオ戦略タスクフォース『バイオ戦略2020（基盤的施策）のポイント』2020.6, p.7. 内閣府ウェブサイト <https://www8.cao.go.jp/cstp/bio/bio2020_setumei.pdf>

(3) “Genome editing/Genome engineering Market by Technology, End-User and Region - Global Forecast to 2025,” June 2020. MarketsandMarkets Website <<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/genome-editing-engineering-market-231037000.html>>

(4) Yoichiro Yamamoto et al., “Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images,” *Nature Communications*, 5642(2019). <<https://www.nature.com/articles/s41467-019-13647-8>>

(5) 井上吉雄・横山正樹「ドローンリモートセンシングによる作物・農地診断情報計測とそのスマート農業への応用」『日本リモートセンシング学会誌』37(3), 2017.7, pp.224-235; 安岡澄人「スマート農業の推進」『日本ロボット学会誌』35(5), 2017.6, pp.362-365.

(6) 谷口正輝「1分子シーケンサーの現状と可能性」『化学と生物』54(6), 2016.6, pp.396-402.

したアルファ碁は記憶に新しい⁽⁷⁾。

3つめのブレイクスルー技術は、2010年頃より一般化してきたゲノム編集技術である。ゲノム編集技術の確立により、ゲノムDNAの理論的な改変が可能になり、生物の遺伝子改変、すなわち品種改良の生産性が飛躍的に向上したとともに、これまで蓄積してきた膨大な量のゲノム配列データから予測される有意情報や仮説の検証が可能になった。これらの技術の確立により、バイオ産業においても、他の産業で進められているDBTL(Design, Build, Train, Learn)サイクル、PDCA(Plan, Do, Check, Action)サイクルといった生産における品質管理、生産効率化を目的とした手法が適用できるようになった。

このような技術革新を背景に、これまで100万分の1の成功確率だった新薬開発や、偶然に依存していた作物や微生物の品種改良などを理論的に体系付けることで、生物の理解と利用、ひいてはバイオ産業全体の拡大が加速することが今後期待される。

3 ゲノム編集技術

ゲノム編集技術は、ゲノム中の狙った遺伝子を理論的かつ精密に改変する技術として定義されている。ゲノム編集技術は一種のGame changing technologyとして認識されており、①その精密な遺伝子改変を用いることで、ヒトを対象とした医療に適用可能であること、②様々な生物の遺伝子改変(品種改良)の期間を1/5程度に短縮することができる生産性革命技術であること、③既に微生物、昆虫、魚類、植物、哺乳類を含む様々な生物に適用可能であること、が示されている。例えば、ノックアウト(遺伝子破壊)マウスの作出に関しては、これまでは、胎盤胞に含まれるES細胞で遺伝子を改変したのち、得られたES細胞を再び胎盤胞に戻し、これを親マウスに移植後、生まれた子マウスの交配を行う必要があり、約1~2年の期間を要した。現在では、ゲノム編集ツールをマウス受精卵に直接導入することで、目的とするノックアウトマウスを80%ほどの確率で1~2か月で得ることが可能である。同様の効果は農作物でも得られ、これまでに10年かかったイネの育種が0.5~1年で完了する。このため、新品種作出にかかる圃場の確保、人件費などの中間コストを飛躍的に縮減できるほか、消費者ニーズに沿った新品種を迅速に開発できるなどのメリットが得られる。

ゲノム編集は、「ゲノム」と「編集」の2つの単語の組合せで構成される。「ゲノム」とは、ある生物を構成する全ての遺伝情報を指す。遺伝情報はDNAに記憶されており、DNAはA(アデニン、Adenine)、T(チミン、Thymine)、C(シトシン、Cytosine)、G(グアニン、Guanine)の4種類で構成されている。ゲノム配列決定プロジェクトの結果、ヒトでは約30億塩基対のDNAのなかに約22,000個のタンパク質に対応する遺伝子が含まれており、それらのタンパク質が組み合わさって私達の身体ができることが分かった⁽⁸⁾。

ゲノムの「編集」については、文章の検索及び置換に例えて次のように考えることができる。ヒトゲノムは約30億塩基対なので、A、T、G、Cの4種類の文字で構成される30億文字のテキスト、と表すことができる。DNAは4文字なので、1文字で検索すると1/4、2文字で検索すると1/16(=1/4×1/4)の確率で検索ワードを探すことができる。すなわち、検索文字数

(7) "Google achieves AI 'breakthrough' by beating Go champion," *BBC news*, 2016.1.27. <<https://www.bbc.com/news/technology-35420579>>

(8) International Human Genome Sequencing Consortium, "Finishing the euchromatic sequence of the human genome," *Nature*, 431, 2004.10, pp.931-945.

を N とすると、テキスト中の検索する文字列の検索確率を $(1/4)^N$ の関数式で表すことができる。したがって、30 億文字のゲノムから所望の 1 つの文字列を検索したいときに使う N 数は 16 と計算できる ($1/4^{16} = 1/\text{約 } 42 \text{ 億文字}$)。ゲノム編集においては、既に知られている DNA 切断酵素 (ヌクレアーゼ、nuclease) などを利用し、当該文字列を消去又は別の文字に書き換えること (編集) ができる。ゲノム編集が確立した大きなブレイクスルーは、所望の長い DNA 配列を特異的に認識できる DNA 結合タンパク質が設計できるようになったことによる。

4 ゲノム編集酵素を含む DNA を切断する酵素の歴史と特徴

DNA を中心として生物を考える近代の分子生物学及び遺伝子工学は、1960 年代に確立した DNA を切る、増やす、DNA 配列を決定するという 3 つの基盤技術に支えられている。そのなかでも、DNA を切る働きを持つタンパク質は、「制限酵素」と呼ばれている。

制限酵素の多くは、6 塩基 (6 つの DNA の並び) を認識するため、DNA が切れる箇所が現れる確率は約 4,000 塩基に 1 か所と計算できる ($1/4^6 = 1/4096$)。現在までに数百種類の制限酵素が発見されているため、この制限酵素を用いてある程度自由に試験管内で DNA を切り貼りすることが可能である。しかし、制限酵素をヒトのゲノムに直接利用すると様々な箇所が切断されてしまうほか、認識する DNA の文字列を人為的に変えることができないというデメリットがあった。そこで、一時期、長い DNA 配列を認識する制限酵素すなわちメガヌクレアーゼの探索及び開発が進められた。メガヌクレアーゼは 12~40 塩基を認識して切断する。12 塩基認識の場合、認識配列が現れる確率は 2.5 億塩基に 1 か所となる ($1/4^{12} = \text{約 } 1/2.5 \text{ 億塩基}$)。しかし、メガヌクレアーゼにおいても、認識配列を人為的に改変することは極めて困難であり、限定的な利用に留まっていた。

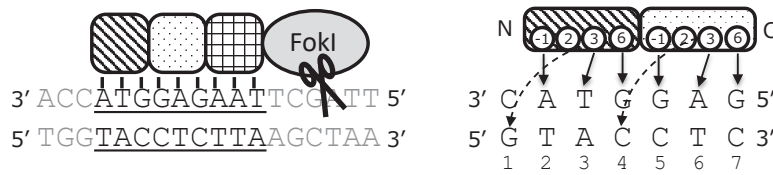
制限酵素やメガヌクレアーゼを含む多くの DNA 結合タンパク質の立体構造が決定されているが、その構造は非常に複雑であり、現時点での人類の知識では、アミノ酸配列のみからその機能を予測することや機能を改変することはほぼ不可能である。ゲノム編集開発の鍵となった「長い DNA 配列を認識する DNA 結合タンパク質の設計」が可能になった大きな理由は、似た構造の繰り返しで構成されるタンパク質の発見、そのタンパク質が DNA と結合する際のルールが明らかになってきたためである。

ゲノム編集が現実的になったのは 1996 年、真核生物に広く存在する DNA 結合タンパク質であるジンクフィンガー (Zinc finger: ZF) タンパク質の解析による⁽⁹⁾。ZF タンパク質は約 30 アミノ酸からなる ZF ドメインの繰り返しで構成されており、1 つの ZF ドメインが 3 塩基を認識する (図 2A)。異なる結合配列特性を持つ ZF ドメインを 6 個つなげることで 18 塩基を認識するタンパク質、すなわちヒトのような大きなゲノム (30 億塩基対) から、特定の遺伝子配列を特異的に認識する人工 DNA 結合タンパク質を構築することができる。DNA 切断に関しては、FokI という既知の制限酵素の DNA 切断ドメインを利用し、ZF タンパク質に融合することで、特定の DNA を切断する ZF ヌクレアーゼ (ZFN) が開発された。しかし、それぞれの ZF ドメインの DNA 認識のルールが不明確であったこと、全ての配列に対応する ZF タンパク質を構築できないこと、また、ドメインの並べ方次第で意図した DNA 結合能を得ることができないこと等の特性から、ZFN の利用はあまり広がらなかった。

(9) Yang Gyun Kim et al, "Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to FokI cleavage domain," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(3), 1996.2, pp.1156-1160.

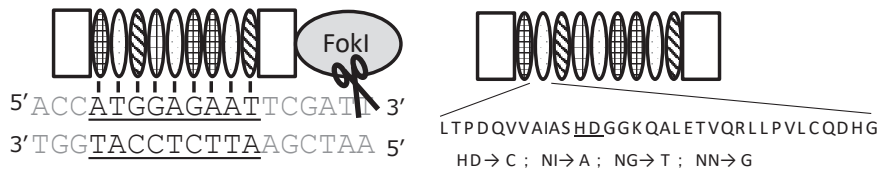
図2 代表的なゲノム編集ツール

A ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)



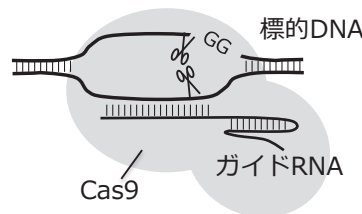
(注) ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)：(左図) ゲノム中から1つの特定の DNA 配列を認識するようにジンクフィンガー (ZF) ドメインを複数個並べ、次に FokI の DNA 切断ドメインを融合させることでゲノム編集ツールを構築できる。30 アミノ酸からなる1つの ZF ドメインが3塩基を認識する。(右図) ZF ドメインの塩基認識はドメイン中の -1、3、6 番のアミノ酸がそれぞれ DNA 塩基 (2、3、4 若しくは5、6、7 番) を認識するが、2 番アミノ酸が左隣の ZF ドメインの認識配列に干渉するため、つなげるモチーフの構成によって意図した結合配列を得られない場合がある。

B TALE ヌクレアーゼ (TALEN)



(注) TALE ヌクレアーゼ (TALEN)：(左図) TALE タンパク質は34 アミノ酸からなる TALE リピートの繰り返しで構成されており、1つの TALE リピートが1つの塩基を認識する。(右図) TALE リピートの塩基認識は、リピート中の12、13番のアミノ酸の種類のみで決定される。

C CRISPR/Cas9



(注) CRISPR/Cas9：ガイド RNA に依存して DNA を切断する。ガイド RNA と結合し、標的 DNA を切断する機能を持つ Cas9 とガイド RNA を用いることでゲノム編集が可能。ただし、標的配列の近傍に GG 配列が必要。(出典) 筆者作成。

2009年、第2世代のゲノム編集ツールである TALE(transcription activator-like effector) の登場によって ZFN で問題となっていた課題はほぼ解決した。TALE タンパク質は、植物病原菌である *Xantomonas* から見出され、34 アミノ酸からなる TALE リピートの繰り返しで構成される (図2B)。1つの TALE リピートが1つの DNA 塩基を認識し、かつその認識配列は TALE リピート中の12、13番のアミノ酸の種類のみで決定されるため、標的とする DNA 配列に結合する TALE タンパク質を自在に構築することが可能である⁽¹⁰⁾。ヒトゲノム (30 億塩基対) を対象として特定の DNA 配列の改変を行うときには、18~20 個の TALE リピートで構成されるタンパク質を構築するのが一般的である。DNA 切断については、ZFN 同様に FokI を融合し TALE ヌクレアーゼ (TALEN) として利用することが一般的である。TALEN の登場により、

(10) Jens Boch et al., "Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors," *Science*, 326, [2009.12], pp.1509-1512; Matthew J. Moscou and Adam J. Bogdanove, "A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors," *Science*, 326, [2009.12], p.1501.

ゲノム編集の利用が拡大してきた。

ゲノム編集の認知度が一般化したのは、第3世代のゲノム編集ツールである CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated 9) がゲノム編集に利用できることが報告されたことに大きく依存する。CRISPR/Cas9 は原核生物由来であり、本来の働きは外来のファージやプラスミドに対する獲得免疫機構である。CRISPR/Cas9 のガイド RNA に依存して標的 DNA を切断する特徴を利用し、ヌクレアーゼ活性を持つ Cas9 とガイド RNA を導入することで、ガイド RNA の配列に依存したゲノム編集が可能である⁽¹¹⁾ (図 2C)。これまでの ZFN、TALEN では標的とする DNA に結合するタンパク質を構築する必要があり、その利用にはタンパク質科学に関するある程度の専門的な知識と作成時間 (ZFN で 1~2 か月、TALEN で 1 週間) が必要であったが、CRISPR/Cas9 の場合、核酸同士のベースペ어링 (塩基対) を利用するため、標的とする DNA と相補的な配列を持つ RNA (又は DNA) を化学合成するだけでよく、非常に簡便かつ低コストでゲノム編集を利用できる。CRISPR/Cas9 の開発に対しては、2020 年のノーベル化学賞がその開発者である Doudna 博士と Charpentier 博士に授与されている。

現在、商業的に利用できる代表的なゲノム編集ツールである CRISPR/Cas9、TALEN、ZFN の主な特徴を表 1 に記した。一番有名な CRISPR/Cas9 はガイド RNA 性ツールに分類され、ゲノム編集実験を行うためのツール構築は RNA の設計だけであるため、非常に簡便であるが、標的配列の近傍に GG が必要なほか、オフターゲット (意図しない配列の編集) が多い。また、その分子サイズが非常に大きいため、ゲノム編集ツールを生物に導入する部分の技術に大きな課題が残されている。医療応用でよく使われるアデノ随伴ウイルスベクターの搭載限界が約 100 kDa⁽¹²⁾ のタンパク質であるところ、Cas9 は 160 kDa であり、同手法が適用できない。タンパク質性ツールの ZFN、TALEN におけるツール構築は一定の労力を要するが、精密なゲノム編集 (= 低いオフターゲット率) が期待できる。ZFN に関しては、自力での構築は非常に難しいが、独自のノウハウ、スクリーニング系を有するシグマ社に委託することでほぼ確実に目的の DNA に対応する ZFN を入手できるほか、ZFN の最大のメリットはその分子サイズが非常に小さい (約 50 kDa) ことにある。さらに ZFN については、最初に確立したゲノム編集ツ-

表 1 代表的なゲノム編集ツールの特徴

| | ツール構築 | 標的 DNA の制約 | オフターゲット | 多重編集 | 分子の大きさ | 知財の所有者 |
|-------------|-------|----------------|---------|------|--------|--|
| ZFN | 難 | 中 | 少 | 難 | 小 | 研究試薬：Sigma 社 それ以外：Sangamo 社 |
| TALEN | 中 | 少 | 少 | 難 | 中 | 医療：Collectis 社 それ以外：Life Technologies 社 |
| CRISPR/Cas9 | 簡便 | 3' 側に GG 配列が必要 | 多 | 可 | 大 | 複雑 |

(出典) 筆者作成。

(11) Martin Jinek et al., "A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity," *Science*, 337, [2012.8], pp.816-821.

(12) Da (dalton) は、正しくは質量を表す単位であるが、分子生物学ではタンパク質など生体分子の相対的な重さとして利用される単位。

ルということから、様々な産業領域での適用に関するノウハウが蓄積しており、ツールの持つ単純な技術的優位性だけでない利点もある。一方、CRISPR/Cas9では、複数遺伝子の同時編集（多重編集）が可能であることが報告されているが、タンパク質性ツールの ZFN、TALEN ではほぼ不可能である。

このように、用途に合わせて適切なゲノム編集ツールを選択する必要があるとともに、商業利用に関しては、適切な特許のライセンスを受ける必要がある。特に CRISPR/Cas9 については、基本特許がカルフォルニア大学と MIT の双方に認められているほか、様々な改良特許が世界中の機関から出願されているため、注意が必要である。

基礎生物学及び産業でのゲノム編集技術の利用が進むにつれて、各ゲノム編集ツールのメリット・デメリットが顕在化してきた。これを受けて、CRISPR/Cas システムについては、低オフターゲット型 Cas、標的配列の制約を解除するための必要配列（PAM 配列）の解除又は軽減のほか、様々な生物で見出される CRISPR/Cas 類縁遺伝子からの小型化 Cas の同定、異なる PAM 配列を持つ Cas タンパク質の利用、異なる動作特性を持つ Cas タンパク質の開発等の改良が進められている⁽¹³⁾。また、最近では、不可逆的に DNA を改変してしまうゲノム編集の潜在的な危険性を回避するため、ゲノム発現情報を可逆的に改変する RNA を標的とした編集技術も開発されつつある。RNA の編集については、筆者らのグループが開発したタンパク質因子の PPR (pentatricopeptide repeat)⁽¹⁴⁾、CRISPR/Cas の派生物である Cas13 を利用した方法などが開発され、主に医療分野での利用が進められている⁽¹⁵⁾。

5 ゲノム編集とこれまでの遺伝子改変の方法の比較

人類はその歴史において様々な生物の遺伝子を改変する方法を開発し、人類の発展に役立ってきた。最初は、人類にとって有用な形質を持つ生物（動物、植物、微生物を含む）を「発見」することでその利用が始まったが、16世紀頃から有用な形質を持つ生物を交配し、それぞれの親が持つ有用な形質を併せ持つ新たな品種を生み出してきた。1930年代には、放射線や薬剤で処理し、突然変異を人為的に誘発させることで、有用品種の育種を加速させる試みがなされてきた。その後、1970年代から交配不可能な生物の遺伝子を導入する遺伝子組み換え技術が一部の農作物で利用されるようになり、前述のとおり、21世紀にゲノム編集技術が確立した。それぞれの技術の特性及び冒頭で例に出したゲノムを文章に置き換えた例に応じた意味合いについて、図3に示した。

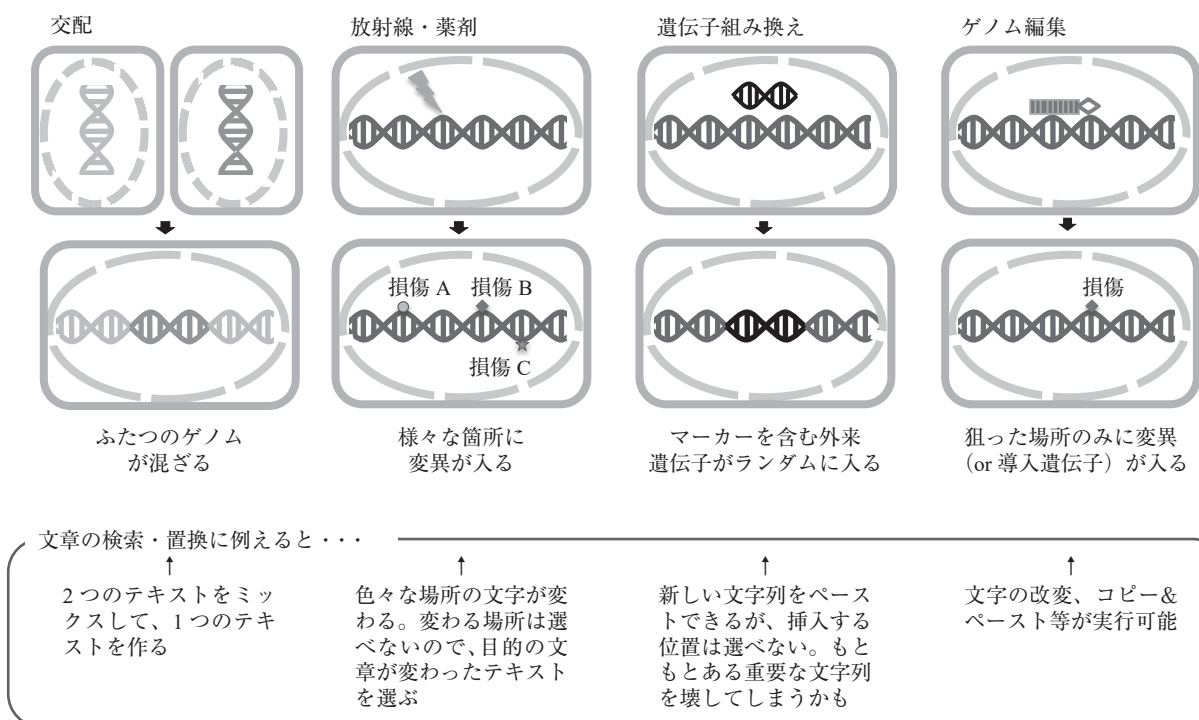
交配、突然変異誘発を利用した様々な農林産物は市場に出回っている。その一方で、遺伝子組み換え技術は、消費者意識の問題から可食性の農林産物にはほぼ利用されていないが、綿、大豆、とうもろこし等の食用目的でない様々な植物に適用されている。遺伝子組み換えの意義は、その生物が持っていない新たな遺伝子配列を導入できるところにあるが、その導入確率が低いために、導入の可否を判定するためのマーカーとなる遺伝子を目的の遺伝子とともに導入する必要がある。マーカー遺伝子の多くは微生物由来であること、ゲノム中の挿入位置を選ぶことができないため、ゲノム中の重要な遺伝子を破壊してしまう可能性があることから、農業

(13) Adrian Pickar-Oliver and Charles A. Gersbach, "The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(8), 2019.8, pp.490-507.

(14) Yusuke Yagi et al., "The potential for manipulating RNA with pentatricopeptide repeat proteins," *Plant Journal*, 78(5), 2014.6, pp.772-782.

(15) Omar O. Abudayyeh et al., "RNA targeting with CRISPR-Cas13," *Nature*, 550, 2017.10, pp.280-284.

図3 細胞内で遺伝子を改変する方法



(出典) 筆者作成。

や医療での利用に大きな制約があった。しかし、ゲノム編集ではゲノム中の狙った場所に変異、外来 DNA を導入することが可能である。特に、DNA を切断し当該箇所に外来 DNA を挿入する場合の反応効率は、従来の遺伝子組み換え技術の数百から数千倍と見積もられており、マーカー遺伝子を使わずに目的の DNA 断片を挿入することも可能である。

ゲノム編集はこれまでの遺伝子改変技術の上位互換技術であり、より有用な形質を持つ農作物の品種改良やこれまでに未充足であった医療領域への適用が期待される。また、ゲノム編集で作出した生物の一部は外来 DNA 配列を含まないため、カルタヘナ法で規制される遺伝子組み換え生物に当てはまらない。遺伝子組み換え食品が安全性評価に約 10 億円と長い年月を必要とする⁽¹⁶⁾ことに比して（従来技術で作出した品種は数百万円）、そのようなコストを要しないゲノム編集食品は優位に立ちうる。2020 年の種苗法（平成 10 年法律第 83 号）改正により、品種の保護が強化される中、育種を加速させるゲノム編集等の技術はより重要になると思われる。とはいえ、ゲノム編集は ACGT の文字列を正確に改変することに利用できるだけであり、どの DNA 配列を改変すると有用な形質を持つ生物が作出できるかについては全く別の知識体系が必要である。

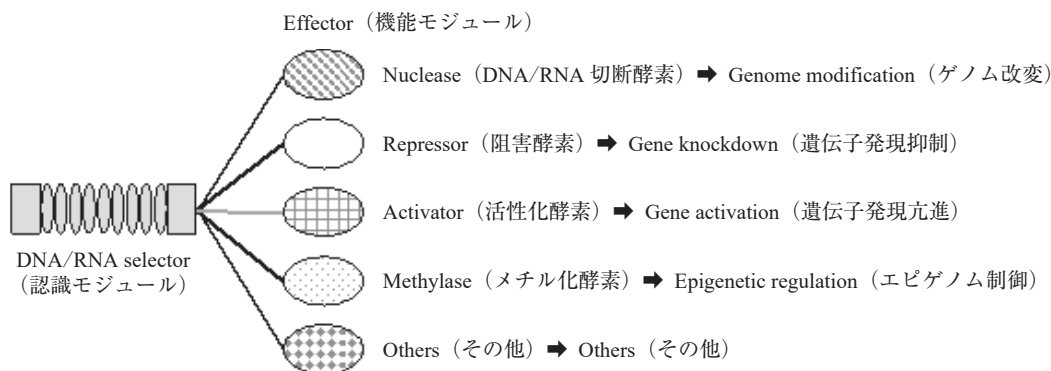
6 ゲノム編集ツールの多様な用途

ゲノム編集ツールは、目的の DNA (又は RNA 配列) を選択的に認識するセレクター (selector 又は認識モジュール) と、目的の DNA に様々な反応を付与するエフェクター (effector 又は機能モジュール) で構成されている (図 4)。

ゲノム編集ツール確立の技術革新の本質は、「DNA を認識する生体分子を工学的な発想で

(16) Maria Lusser et al., *New plant breeding techniques: State-of-the-art and prospects for commercial development*, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2011.

図4 ゲノム編集ツールの多様な用途



(注) ゲノム編集ツールは、目的のDNA(又はRNA配列)を選択的に認識するセレクター(又は認識モジュール)と、目的のDNAに様々な反応を付与するエフェクター(又は機能モジュール)で構成される。エフェクターを改変することで、DNAの破壊だけでなく、発現する遺伝子の抑制、活性化などの様々な効果を付与することが可能である。

(出典) 筆者作成。

ザイン」できるようになったことである。ゲノム編集技術では、エフェクターとしてDNA切断酵素を用いて、標的遺伝子の破壊に利用されるのが基本利用例である。異なる性質のエフェクタータンパク質を用いることで、標的とするDNAに様々な効果を与えることができ、DNAからRNAを産生する転写の段階の抑制や活性化、DNAに修飾を加えることによりある程度長い期間で転写を活性化・抑制するエピゲノム編集や塩基置換酵素を利用した一塩基編集技術などが開発されている⁽¹⁷⁾。上述の文章の検索・置換になぞらえると、通常DNA配列を切断する利用法は文字の消去と例えることができる。修飾酵素であるエフェクターを置き換えることで、いわば、太字、イタリック、字消線のような様々な編集修飾が可能であり、今後更に洗練された利用法が開発され、産業的にも利用されるようになることが期待できる。また、近年ではDNAではなくRNAを標的とする認識モジュールも開発されているほか、セレクター部分の特性を利用したCOVID-19のウイルスゲノムの検出デバイスなどの利用例も報告されており⁽¹⁸⁾、その応用範囲は拡大を続けている。

Ⅱ ゲノム編集に関連する産業動向

DNA及びRNAを標的とするゲノム編集技術は、ほぼ全ての生物産業に適用可能であり、事業領域としては、アグリ(農林水畜産業)、ケミカル(化成品、機能性化合物、燃料など)、メディカル(医療、健康回復)、ヘルスケア(健康維持)、ウェルネス(健康増進)に大別できる。それぞれの事業領域のニーズやプロダクトなどを表2に記した。筆者らはPPRタンパク質を用いたDNA/RNA編集技術を開発し、その産業利用を加速することを目的としたベンチャー企業、エディットフォース株式会社を2016年に設立した。会社設立直後に行った関係する数

(17) Lei Zhang et al., "Synthetic zinc finger transcription factor action at an endogenous chromosomal site. Activation of the human erythropoietin gene," *Journal of Biological Chemistry*, 275(43), 2000.10, pp.33850-33860; Keiji Nishida et al., "Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems," *Science*, 353(6305), 2016.9, aaf8729; Pratiksha I. Thakore et al., "Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements," *Nature Methods*, 12(12), 2015.12, pp.1143-1149.

(18) Melika Lotfi and Nima Rezaei, "CRISPR/Cas13: A potential therapeutic option of COVID-19," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 2020.11, 110738.

十の事業会社へのヒアリング、その後の事業活動で得た見解を中心に、関連業界の動向及び想定された消費者意識を記した。以下の記述は筆者の個人的な見解であり、アンケートなどの広域調査に基づいたものでないことに留意いただきたい。

表2 ゲノム編集が適用可能な事業領域

| 事業領域 | ニーズ | プロダクト、開発指標 | 消費者意識 ^(注) | 業界動向 |
|-------------|--------------------|---|----------------------|------|
| アグリ | 食料、環境問題 | 耐環境性、耐病性、耐虫性、高収量、高機能性、流通・保存特性 | 技術 < イメージ | 中 |
| ケミカル | 循環型社会の構築、石油依存からの脱却 | バイオプラ、繊維、バイオ燃料、環境浄化、有用化学物質（香料、着色料、アミノ酸、医薬品原料など） | 技術 & イメージ | 低 |
| メディカル | 健康回復 | 再生医療（細胞工学）、in vivo 編集、遺伝子治療、感染症、疾患モデル動物、検査など | 技術 > イメージ | 高 |
| ヘルスケア&ウェルネス | 健康維持&増進 | 機能性食品、サプリメント、検査、抗老化、美容、未病など | 技術 & イメージ | 中 |

(注) 消費者の購買意欲を支える商品の付加価値及び機能性について、「技術」と「イメージ」の優先度。
(出典) 筆者作成。

1 アグリ領域

外来核酸が含まれないゲノム編集生物が遺伝子組み換え生物の範疇に当てはまらないことから関連業界の期待度は高いが、実際の品質評価のガイドライン及び標準化試験法が定まっておらず、承認に至るまでのコスト及び期間が定まっていないこと、また遺伝子組み換え食品を含む人為的な遺伝子改変を利用した食品についての消費者意識は否定的であることなどから産業動向は中程度と察せられた。ゲノム編集技術で作出した最初の作物として、アメリカのカリクス（Calyxt）社が開発した高オレイン酸大豆が、2019年に上市されている⁽¹⁹⁾。作出にはTALENが用いられている。本大豆より抽出した油は、従来大豆油と比較してコレステロール値を下げる効果や動脈硬化や心疾患を予防する効果が期待されている。また、2020年に筑波大学発ベンチャーのサナッテクシード社がCRISPR/Cas9を利用して開発したGABA高蓄積トマトについて「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」に基づいた届け出が受理され、国内で初めてゲノム編集食品として認められた⁽²⁰⁾。そのほか、日持ちが良いマッシュルーム⁽²¹⁾、アミロペクチン含量を増やした多収性トウモロコシ⁽²²⁾、肉厚な鯛⁽²³⁾、芽に毒のないじゃがいも⁽²⁴⁾を含む様々な農林水畜産物が開発され、上市のための承認プロセスに入っている。

農林水畜産物においては、医薬品のような短期間で効果を発する機能性を付与することが難

(19) Zachary L. Demorest et al., "Direct stacking of sequence-specific nuclease-induced mutations to produce high oleic and low linolenic soybean oil," *BMC Plant Biology*, 16(1), 2016.10, p.225.

(20) 「ゲノム編集食品 初承認 トマト 販売・流通 届け出受理へ」『日本経済新聞』2020.12.11, 夕刊。

(21) Emily Waltz, "Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation," *Nature*, 532, [2016.4], p.293.

(22) Huirong Gao et al., "Superior field performance of waxy corn engineered using CRISPR-Cas9," *Nature Biotechnology*, 38, [2020.3], pp.579-581.

(23) 「養殖マダイ量産化へゲノム編集 京大・木下氏 技術確立、生産短縮に道」『みなと新聞』2018.10.26. <<https://www.minato-yamaguchi.co.jp/minato/e-minato/articles/85132>>

(24) Naoyuki Umemoto et al., "Two Cytochrome P 450 Monooxygenases Catalyze Early Hydroxylation Steps in the Potato Steroid Glycoalkaloid Biosynthetic Pathway," *Plant Physiology*, 171, 2016.8, pp.2458-2467.

しく、産地や栽培法などのブランドイメージによって消費者の購買意欲が変化することが多い。生産者利益よりも消費者利益を明確にしたゲノム編集生物を開発できるかが鍵になると察する。また、国内市場の農林水畜産物の供給は十分であるため、消費者は高付加価値を求める傾向が高い。カロリーベースでの食料供給問題の解決を目的とするのであれば、アジア・アフリカを市場とした事業戦略を進める必要があると思料する。

2 ケミカル領域

ケミカル領域では、冒頭で述べたようなカーボンニュートラルや持続可能な社会の構築といった世界的な課題の達成が求められており、バイオ由来製品を生産する微生物、植物などの品種改良にゲノム編集が期待されている。ケミカル事業でのバイオ活用には大きく、①石油などの化石資源をエネルギーとして利用した物質生産体制の生物資源（バイオマス）利用への置き換え、及び、②生物資源を利用した物質生産体制のさらなる効率化・高付加価値化の2つに大別される。

①資源の置き換えにおいては、バイオ燃料やバイオプラスチック、幾つかの機能性化合物が具体的な品目として挙げられる。しかし、これまでの企業努力により石油資源を利用した安価な生産体制が構築されており、これを生物資源に置き換えても現時点では採算が取れない場合が多い。バイオ燃料での事業開発を目的として2000年代に複数設立された米国ベンチャー群も、その多くが倒産又は事業方針の変更を余儀なくされている。

②バイオ生産体制の効率化については、これまでも麹菌、放線菌、酵母、植物などを用いて、医薬品原料、酵素、農薬、香料、有用アミノ酸、各種ポリマーが生産されている。これらの実用品種は交配や突然変異の誘発などの従来の手法で育種されており、標準株と比較すると少なくとも数千種類のゲノム変異が見いだされるため、有用形質と紐づく標的遺伝子（群）の同定が困難である。特に代謝経路の改変などには複数の遺伝子の改変が必要と予測されており、目的とする有用形質の生産量増大を達成するために必要な標的遺伝子（群）の体系的な同定法の開発が大きな課題である。医薬品原料、バイオ繊維、バイオプラスチック、バイオ燃料のように、世界的な需要が顕在化している明確なプロダクトがあるため、継続的な研究開発が進められている。技術的なブレイクスルーが達成できれば、産業全体の大きな活性化が期待できよう。

ケミカル領域においては、改変した生物から抽出・精製した化合物などをプロダクトとするため、ゲノム編集生物そのもの、特に可食性商品を市場に販売することの多いアグリ領域より消費者にとって受け入れやすいことが予想される。ただし、事業会社の多くの製造設備は非組み換え生物対応になっているため、生産に用いる株が遺伝子組み換え生物に該当しないことを規制的に承認する方法論を迅速に確立することが、ケミカル領域でのプロダクトチェーンの整備のために必要であると考えられる。

3 メディカル、ヘルスケア、ウェルネス領域

メディカル領域においては、遺伝子組み換え技術を利用した製品、抗体医薬などのタンパク質製剤が既に受け入れられているため、アグリ、ケミカル領域よりゲノム編集技術の需要ハードルはかなり低い。さらに、再生医療や遺伝子治療の市場の期待は高く、例えば遺伝子治療の市場規模は2020年に738億円、2030年にはゲノム編集を活用した新薬の登場により5.6兆円に拡大すると予測されている⁽²⁵⁾。

ゲノム編集技術である ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9 それぞれを基盤としたベンチャー企業、Sangamo 社、Cellestis 社、Editas Medicine 社、CRISPR Therapeutics 社、Intellia Therapeutics 社、Caribou Biosciences 社は、医療での展開を主戦場として激しい競争を展開している。医薬品開発においては、対象疾患、標的遺伝子、作用機序（Mode-of-action: MoA）で研究開発単位を区切り、パイプラインと称するのが一般的である。それぞれのゲノム編集ベンチャーは、各パイプラインについて臨床試験の直前又は第 1 相終了段階まで開発を進め、その後、大手製薬会社にパイプラインのライセンスを売却するのが一般的なビジネスモデルである。そのライセンス売却額は、開発段階の成熟度によって変動するが、アップフロント（一時金）及びマイルストーン（開発進捗に伴って発生する支払金）を合わせて 100 億円以上が相場となっている。具体的な対象疾患としては、細胞治療の一種である他家免疫細胞療法及び鎌状赤血球などの血液疾患の医薬品開発に複数のゲノム編集ベンチャーが参入しており、臨床試験が進められている。医薬品製剤の形状としては、ウイルスベクターにゲノム編集ツールをコードした DNA を搭載した遺伝子治療となることが推測されるが、いまだ規制面でも手探りの段階が多く、その安全性評価の指針を整備する必要がある。ゲノム編集の医療への応用が進められる中、ゲノム編集ツールごとのオフターゲットの問題、不可逆的にゲノムを改変するゲノム編集のリスクが顕在化しており、ゲノムを改変せずにその発現程度を制御する技術を基にした医薬品開発（モダリス社など）や、RNA 編集に立脚した医薬品開発（エディットフォース社、Arbor 社）などの新しい事業領域も広がりつつある。

創薬支援の場面でもゲノム編集の適用が活発に進められている。薬剤の効果や副作用に個人差があること、それが個人ごとの細かな DNA 配列の違い（一塩基多型）に依存することが明らかになりつつあり、これの解明により個人に合った医療を行うテーラーメイド医療（又は個別化医療と呼ぶ）の進展が期待されている。ゲノム編集を利用した一塩基置換を利用して、疾患に関連すると予想された一塩基多型を導入した疾患モデル動物を作成して、疾患との因果関係を詳細に解析したり、新薬の開発に役立てたりすることが盛んに行われている。また、これまではマウスを用いて疾患モデル動物を作成することが一般的だったが、マウスで効果のあった新薬候補がヒトでは効果がないことが多かった。ゲノム編集の効率の良い遺伝子改変により、マーモセットなどの霊長類型疾患モデル動物の作出、これを用いた医薬品開発などが現実的なコストで進められるようになり、更なる医薬品開発のスピードアップが期待される。

また近年、ヘルスケア、ウェルネスといった新しい健康市場も台頭してきた。特に未病、抗老化などは富裕層が購買層になることが予想されるため、大きな市場が期待できる。高機能性の増強だけでなく、機能性を担保するための科学的データの取得においてゲノム編集の活用が期待される。

4 まとめ

アグリ、ケミカル、メディカルの 3 つの大きな事業領域で、温度差はあるものの、ゲノム編集が新たな基盤技術として利用され始めており、その重要度は増して来ている。現在、ゲノム編集技術の潜在的なリスクのみが顕在化しているが、消費者利益を訴求するプロダクトが開発され、規制や品質評価ガイドラインが機能し始めれば、エンドユーザーとなる消費者がリスク・

(25) 「プレスリリース 遺伝子治療薬の市場規模予測」2017.3.3. シード・プランニングウェブサイト <<http://www.seedplanning.co.jp/press/2017/2017030301.html>>

アンド・ベネフィットを天秤にかけて判断すると察せられる。ケミカル及びアグリ領域においては、生産者利益を求める研究開発指標が設定されることが多く、またアグリ領域においては農業従事者の所得改善の問題もあるため、ゲノム編集を利用した成果を末端価格に反映させるためには経営体制の改革を含めた多面的な試みが必要と思料される。また、メディカル領域でゲノム編集事業が活発なのは、最終的なプロダクトができる前段階で、知的財産権又はライセンスなどの無体物を対象としたビジネスモデルが確立し、エコシステムが動き始める点が大いと感じる。ケミカル及びアグリ領域で最終的な商品を完成させるためには、新品種作出後に大規模な製造・栽培施設及び長い年月を必要とするため、ベンチャーなどの資本金体制が脆弱な企業体では自力で事業を推進することがほぼ不可能である。ケミカル及びアグリ領域での新しいビジネスモデルを構築する必要がある。

一方、現在ゲノム編集を利用した商品開発は、従前の技術によってその遺伝子と有用形質の関係性が明らかになったものがほとんどである。業界が最も活性化しているメディカル領域でも複数社が同じ遺伝子を標的としており、抗体医薬の開発のように標的が枯渇する可能性が懸念される。ゲノム編集、ビッグデータ、AI等を活用した新しい有用形質遺伝子の探索、特に複数の遺伝子で支配される有用形質の理解と利用、更にはこれまで定量が難しかった環境要因のデジタルデータ化を進める研究開発体制の構築が急務の課題となると指摘できよう。

Ⅲ ゲノム編集が及ぼす社会への影響

ゲノム編集は最先端のDNA改変技術であるが、人類は長い歴史の中で経験的に遺伝子改変（品種改良）を行い、大きな恩恵を受けている。例えば、トウモロコシの栽培は約7,000年前から開始され、長い年月の品種改良の結果、現在のトウモロコシ栽培種に至っている。様々な植物、微生物の品種改良が我々の暮らしを支えていることへの理解は残念ながら非常に乏しい。冒頭に述べたとおり、ゲノム編集は遺伝子改変を5~10倍に加速する技術であるとともに、近年確立した生物データのデジタル化によって、バイオ産業がこれまで内包していた事業リスクの軽減、ひいては投資効果が明確な生物系産業モデルの創出が期待される。

一方、品種改良を含む事業進捗スピードを10倍にすることに伴う急激な科学の変化及び産業構造の変革により、既存の社会構造との大きな軋轢が予想される。例えば、生物データのデジタル化は計測機器の自動化と密接に関係しており、属人性の排除はすなわち雇用の喪失を意味する。また、環境性を排除することにより、これまで独自の機材や施設又はノウハウを基に優位性を確保してきた事業についてはコストやサービスでの競争を余儀なくされるなど、様々な既得権の喪失も伴うと考えられる。しかし、このような業界構造の変化は繊維産業、重工業においてここ数十年で経験してきたことであり、ゲノム編集を含むバイオ技術の発展が我々の生活に大きな恩恵を与えることは間違いない。この技術を社会に広め、国民がその恩恵を十分に受けるためには、消費者利益を訴求したプロダクトの開発に加えて、これまでの人類の育種の歴史と恩恵を若年時教育などに組み込む必要があると思われる。

(なかむら たかひろ)