

基調講演

③「ゲノム編集育種で新たな養殖形態の構築」

木下政人氏（京都大学大学院農学研究科准教授・リージョナルフィッシュ（株）CTO）

【スライド1 タイトル】

【スライド2 同じ言葉で設計図が書かれている】

まず、「ゲノム編集」、「ゲノム」とはどういうものか。地球上の生物は、根元に一つの生物がいて、それがいろいろ分かれていって、今、150万種ほどの生物がいます。これらの生物は根元が一緒なので、「同じ言葉で設計図が書かれている」のです。同じ原理で生物が生きています。

【スライド3】

その設計図は、どう同じかという、設計図は「ゲノム」と呼ばれ、「DNA」という4つの文字で書かれています。「A、C、G、T」とよく言われるものです。

【スライド4 ヒトの遺伝子の数は、2万5000個程度ある】

では、ゲノムとはどういうものか。長い糸のようにつながっています。その中に、例えば、ここは「目を作る設計図」が書かれています、そのちょっと下の方には「髪の毛の色を作るような遺伝子」がある、その下流には「足を作る設計図の遺伝子」があるというようになっています。ヒトの場合だと遺伝子は2万5千個ほどであるとされています。

【スライド5 地球上の生命の根源は同じ。でも・・・】

設計図は同じ言葉で書かれています、ヒトの卵からはヒトしか生まれてこないし、ニワトリの卵からはニワトリが生まれてきて、ひまわりの種から人間ができることはありません。

「ヒトのゲノム」はヒトの設計図です。これは先ほど説明したように、目を規定する遺伝子もあり、色を規定するものもあり、足を作るものもあります。ニワトリにも、同じように「目」や「色」や「足」を作るゲノム、遺伝子があります。例えば足の所を見てもらうと、ヒトの場合の並びと、ニワトリの場合の並びが少し違うのです。少し違うと、同じ足でもでき上がってくる足の形が違うという風になっています。ヒトはヒトのパーツを作られる、ニワトリはニワトリのパーツを作られる設計図ということです。よって、ヒトの受精卵からはヒトしか生まれてきません。

太陽系ができたのが45億年前で、地球上に最初の生物ができたのは30億年前とされています。その時に一つのゲノム、つまり一つの生物ができて、その生物からどんどん枝分かれし、今現在の生物が生まれてきました。つまり、元々一つだったゲノムが、たくさんたくさん変わっていき、150万種類のA、C、G、Tの並びができて、それがそれぞれの生物になっています。ゲノムが少しずつ変わっていって、様々な物になっていったということです。

【スライド6 設計図】

ゲノムは「設計図」です。ヒトのゲノムならばヒトが作られるように、ゲノムが決まれば生物が決まります。逆に、ゲノムを変える、ゲノムが変われば、生物が変わっていきま。これが、地球に生物が生まれてからずっと行われてきた「進化」です。人間は、農耕

を始めた時から、いい物を選んで育てて食料にしてきました。つまり、ゲノムが変わった物で人間が使いやすい物をどんどん集めて人間は利用してきました。そういう過程を「育種」といいます。

【スライド7 元種と品種改良】

農耕が始まって以来、育種が続けられた結果、例えば牛でも、元々はオーロックスというのが原種だとされていますが、そこから「和牛」や「ホルスタイン」が作られました。これはゲノムが変異してこういう風になったのです。イノシシからは豚、ニワトリからはブロイラーというように、イチゴ、ニンジンなどの作物も、ゲノムが変わって人間が使いやすい物を選んで、それを育ててきているわけです。

【スライド8 ゲノムはどのようにして変わるのか】

では、ゲノムが変わる、変わると言っていますが、どんな時にゲノムが変わるか。ゲノムが傷つけられ、それが修復する時に失敗します。そういうことでゲノムが変わります。あるいは細胞が増える時に、これは人間でもそうですが、最初、受精卵の一つの細胞から、どんどん増えていって体を作り出すわけで、その細胞が増える時に、ゲノムももう一つ作らないといけません。その時コピーミスが起こってゲノムが変わる。こういうことが「自然突然変異」と呼ばれています。

このような自然突然変異の場合、「いつ」「どこで」「どれだけ」変異が起こるか分かりません。これは、いい意味でも、悪い意味でも「分かりません」。そして、このようにして、いつ、どこで、どれだけ変異が起こったのか分からないが、人間にとって使いやすい物を集めて、食品として人間は活用しています。

【スライド9 新たな育種の方法としてゲノム編集技術が誕生】

そこで、新たな育種の方法として「ゲノム編集技術」が登場しました。ゲノムの狙った位置に変異を入れられることが、この方法の最大の特徴です。では、狙った位置にどうやって変異を入れるのか。

例えて、ゲノム編集について説明していきたいと思います。

例えば、「3文字同じ所を探せ」というと、結構な数がありますが、「7文字同じ所を探せ」となると、なかなか7文字同じの所は出てこない。「7文字同じ所」にハサミが働いてゲノムに傷が入る・・・このシステムがゲノム編集のシステムです。「7文字同じ所」は本当に少なく、「ピンポイント」です。

ゲノム編集では狙った所に傷を入れられますが、従来の育種「自然突然変異」でゲノムに変異が入る時は、狙っている所がないので、どこにどれだけ傷が入るか分かりません。制御できないのです。

【スライド10 育種方法の比較】

「自然の突然変異での育種」、「化学物質や人工の放射線などの育種」、「ゲノム編集を使った育種」を比べますと、例えば「タネ」や、動物の「受精卵」のゲノムに傷を入れる、アタックする、ということでは同じです。ところが、その傷の入り方が違います。従来の方法だと、どこに何か所入るか不明ですが、ゲノム編集では狙った所だけに傷が入ります。その後の流れはどの方法でも同じです。タネや受精卵に傷が入るとたいへんなので、それは、タネや受精卵が自分でそれを修復しようとします。その時に修復ミスが起こるこ

とがあります。そのようにミスが起こって、人間に都合が良い物ができたら、それは新品種として人間は活用していくことになります。

【スライド１１ ゲノム編集で養殖魚の品種を作る】

ゲノム編集で魚の養殖品種を作るということを始めました。なぜ、そんなことをするのか。水産物の育種とか品種化は進んでいません。トマトやイチゴは様々な種類がありますが、マダイはマダイの一種類だけです。

その理由は、育種が進んでいないからです。作物ならば、農耕が始まって以来１、２万年、ずっと育種でいい物を作ってきました。ところが水産物の歴史はせいぜい５０年、それもマダイとサケ・マス類ぐらいです。その理由は、天然物を獲ることが簡単だったこと、それから、例えば肉付きのいいマダイが海で泳いでいても、それを捕まえることが難しいということで、育種が行われてこなかったのです。

【スライド１２ ゲノム編集の水産業への貢献】

そういう状況だったのが、今、世界的に健康志向が高まり、ヘルシーな魚を食べることがいい、人口が増加し食料が不足する、特にたんぱく質が足りなくなると言われています。その理由は、人口が増え、その社会が成熟すると、食事の高度化が起こり、たんぱく質をどんどん求めるようになるからです。東南アジアやアフリカでどんどん人口が増え、経済的にも発展すると、炭水化物ではなく、たんぱく質が不足すると言われています。また、天然資源保護の意識の高まりもあります。これらのことから、世界中で養殖業が急成長しています。

世界の水産生産高は増加傾向です。一方で日本は減少傾向です。

【スライド１３ 日本の水産業（養殖業）は世界に太刀打ちできるのか】

こんな状況で、日本の水産業は世界に太刀打ちできるのか。小規模経営、高齢化、餌になる魚粉が高騰、餌の買い負けをし、輸入できなくなってきました。日本の水産業は危機的です。これを打開するにはどうすればいいか。世界にない高品質の優位性に優れた物を作る。そんな品種を作って打って出る。それが一つの方法だと私は思います。

ところが、従来育種でいい物を作るとなると、何十年、何百年とかかります。これでは間に合いません。そこで、ゲノム編集で短期間に品種を作るということです。

【スライド１４ ゲノム編集技術を使って、筋肉（可食部）の多いマダイを作る】

まず、ゲノム編集で、筋肉、食べる所の多いマダイを作ることに挑戦しました。

マダイで、どうやってゲノム編集するのかを説明します。

まず、産卵期（春）にメスから未受精卵、オスから精子を取ります。この未受精卵と精子で人工授精させます。人工授精した物をアクリルのプレートの溝にきれいに一列に並べ、顕微鏡で見ながら、卵一粒、一粒にゲノム編集ツールと呼ばれる液を注入していきます。

【スライド１５ ゲノム編集の手順：マダイ編】

動物の場合、この液には、たんぱく質、若しくはRNAしか入れていません。いわゆる遺伝子組換えになる「DNA」は入れていません。このたんぱく質、RNAは、注入され

て卵が成長していくにしたいが、どんどん分解されてなくなります。ゲノム編集されたという結果だけが残ります。

【スライド16】

今回、働かなくしようとしたターゲット遺伝子は「ミオスタチン」です。この遺伝子は、牛で顕著に見つかったもので、筋肉の細胞が増えていたり、筋肉の細胞が成長していったりということを抑えている遺伝子で、その遺伝子を働かなくすると筋肉が増えるということが、様々な動物で分かっていました。そこで、マダイのミオスタチン遺伝子を働かなくしようとしてしました。マダイのゲノムのDNAは8億個あります。8億個、AとCとGとTが並んでいます。8億個あるマダイのゲノムのDNAのうち、ミオスタチン遺伝子にある8個または14個のDNAを取り除きます。

【スライド17 すると・・・肉が分厚くなった】

そうすると、ミオスタチンが働かなくなり、筋肉の成長、筋肉の数、さらに一つの筋肉細胞の成長がどんどん進み、普通のマダイよりも太く丸いマダイになり、幅も分厚くなりました。

【スライド18 体重は1.2倍】

筋肉が増えたマダイは、体重が1.2倍になりました。狙いどおり、可食部が増えました。

【スライド19 飼育試験期間中の飼料効率】

それに加え、このマダイは、同じ量の餌を与えた場合、普通のマダイに比べて筋肉の増加量が多い。例えば1kgのマダイの肉を得ようとしたら、従来の餌の量よりも少なくで済む、つまり餌の小魚をあまり使わなくて済むという自然環境にも優しいマダイとなりました。

【スライド20】

これまで、マダイといえば近畿大学で、選抜育種で様々ないい物が作られてきました。これに要した年数は30年以上と言われていましたし、最初にどんな特性を持った物ができるか分からないままに育種を始めています。ところがゲノム編集だと、わずか2年で、今回のように筋肉を増やしたいという望む形質を計画的に作ることができます。

ゲノム編集技術を使うと、外来遺伝子を加えずにこれまでの育種を加速できます。

【スライド21 養殖魚ゲノム編集の課題と期待】

このマダイと、ゲノム編集育種についての展望について述べます。まず、ゲノム編集した魚は安全なのか・・・と聞かれます。それについて私達は科学的な証明をしてきました。

【スライド22 体の成分は変化しているの？】

まず、生き物としてどうなのか・・・生物が生きている仕組みとしては、遺伝子、ゲノムという設計図があり、たんぱく質ができて、そこで生活して、活動して、そして、代謝物ができます。この代謝物を調べると、その生き物がどうなのかが分かります。例えば、人間は、健康かどうか、病気になっていないかどうか、血液検査するように、マダイの筋

肉内の代謝産物を検査しました。詳しい結果を省きますが、ゲノム編集したタイと、していないタイで代謝物を調べた結果、差は見られませんでした。魚としては大きな差がない・・・変わっていないということです。

【スライド23 狙った遺伝子以外は、変化していないの？】

次に、狙った所以外のDNA、ゲノムの配列を切っているか、いないかを調べました。狙ったDNAの配列はこれで、タイの中には完全に一致する所、もしくは一つだけ違う所は存在しませんでした。2か所違う所は14か所あることが分かっていました。そこを全て調べましたが、全く変異は入っていませんでした。よって、狙った所以外に変異は入ってなかったということです。

そして今回のマダイは、ここに示すDNAが8個、あるいは14個なくなっているという系統を作りましたが、こういうことは自然に起こりうるものか・・・ということ調べました。

というのも、ゲノム編集で起こるような遺伝子の形質というのは自然でもよく起こると言われています。では、こういうことが本当なのかということ調べました。

【スライド24 そもそもゲノムが変化することは大丈夫なの？】

調べ方は、天然マダイを2匹獲ってきて、このゲノムの遺伝子を全部読み、2匹で、例えば、1つ抜けている所は何か所あるか、8個抜けている所は何か所あるか、ということ調べました。結果、DNAが1個抜けている場所は、2匹のマダイで20万か所、8個抜けている所は約2万か所、14個抜けている所は7千か所あるように、ゲノム編集でいくつかのDNAが抜けるという現象は、自然界でもごく普通に起こっていることだということです。

最後に、ゲノム編集で産業が変わるということを述べます。

【スライド25 「陸上養殖」と「ゲノム編集魚」】

まず、「陸上養殖」と「ゲノム編集」ということについて。ゲノム編集の魚は陸上でしっかり管理して飼育しています。陸上タンクに入れ、何か所にも網を付け、個体や卵が逃げないようにし、網から漏れる精子は、産卵期に紫外線をつけることで動かなくする。そして、水が流れる排水溝にも何重にも網をかけ、排水溝の上にも網をかけ、水槽から1匹の魚がこぼれ落ちても、排水溝に落ちないように、外に逃げないように完全にしています。こういう養殖は陸上でやります。「陸上養殖」と「ゲノム編集の魚」は相性がいい。このように逃亡を防止し、どこでどうやって作られたかトレーサビリティを保ち、海で獲ってくる魚より管理しやすい。

【スライド26 陸上養殖の可能性】

陸上養殖はこれまで何度かブームがありましたが、これまでは、天然の小さい魚を獲ってきて大きくしていた。その場合、天然の魚はやはり狭い環境には適合しておらず、なかなか生産性が上がらず、経済的に見合わない、陸上養殖はうまくいかない・・・ということになっていましたが、今回はゲノム編集で魚自体を改良できます。陸上の水槽に合う成長性のいい物を作ることができるし、管理もしやすいので、市場のニーズに合った魚を作ることができます。栄養素が豊富な、高品質な物を作ったり、その地域の特産品のような

独自性のある魚を作ったりできます。こういうことができると収益性も上がる、陸上養殖が成り立つと考えます。

【スライド27 陸上養殖のメリット】

陸上養殖が成り立つと何がいいかというと、まず一つは就労にメリットがあります。例えば、海の作業は危険で、海が荒れたら出られない、休みも定期的にとれないですが、陸上ならば、就労の安全、就労時間の固定化ができます。さらに、養殖魚自体も安定した環境、きれいな水で管理、例えば寄生虫がいない水で飼育することで、安全な魚を作ることができますし、拡散防止の措置を取ります。そのため、生きたまま流通させることはしません。つまり、現地で加工する、加工工場が必要になる、流通システムが必要になる、そうすると六次産業化ができ、その地域に産業ができる。このように陸上養殖が成功することで、雇用確保ができ、地域創生ができる。こういうことをしていきたいと思います。