



## **痕跡残らぬ遺伝子改変技術をどのように扱うか：ゲノム編集の規制問題**

### **研究成果のポイント**

- ・遺伝子工学に革新をもたらしたゲノム編集が、遺伝子組換え生物(GMO)規制において作り出した不明瞭な境界領域をコンパクトに図示。
- ・適切な規制がない状況で農業利用や環境利用した場合に起こりうる、マイナスのシナリオを考察。
- ・社会がゲノム編集のメリットを享受していくにあたり、留意すべき点や、とるべき対応を提言。

### **研究成果の概要**

ゲノム編集(ZFN, TALEN, CRISPR/Cas)は、正確で高効率な遺伝子改変技術として、将来の農業や環境改善への応用を通じて社会に変革をもたらすと注目を集めています。一方で、ゲノム編集は、いわゆる“痕跡残らぬ”遺伝子改変であるため、現在の GMO 規制上に不明瞭な境界領域を生み、問題となっています<sup>1)</sup>。

本研究は、ゲノム編集の複雑な規制問題を総括した図を提供することで議論活性化に貢献することを目的としました。まず、ゲノム編集の遺伝子工学における位置づけと技術課題を分析し、次に、海外における規制対応状況を調査しました。以上をふまえて、この規制問題の姿をコンパクトな図に結実させました。さらに、規制を受けず、応用を進めた際に起こりうる、健康や生物多様性に及ぼす悪影響を考察しました。

目下、世界的にゲノム編集への規制対応が遅れていますが、だからこそ、研究者は社会への説明責任を全うできるようにこの技術の取扱いに十分に留意する必要があります。また、ゲノム編集の登場は、現在の GMO 規制を見直す契機ともとらえることができます。その第一歩として、遺伝子改変結果を精密かつ迅速に評価する手法を開発し、様々な遺伝子工学技術を包括する、新しい規制体系を目指した国際的議論を進めるべきでしょう。

### **論文発表の概要**

研究論文名：Caution Required for Handling Genome Editing Technology

(ゲノム編集を取り扱う上で必要な注意)

著者：荒木素子<sup>1</sup>、野島久美恵<sup>2</sup>、石井哲也<sup>1</sup> (1 北海道大学, 2 放射線医学総合研究所)

公表雑誌：Trends in Biotechnology (Impact factor: 9.660), 32 (2014) pp. 234-237.

オンライン公表日：日本時間(現地時間)2014年4月19日(土)午前1時(米国東部時間 2014年4月18日(金)正午)

## 研究成果の概要

### (背景)

ゲノム編集は、微生物の免疫機構等に関与する酵素を起源とする ZFN や TALEN<sup>2)</sup>といった人工酵素による遺伝子改変技術の総称で、従来の遺伝子組換え技術では困難であった、高等生物での様々な遺伝子改変を格段に容易にしました。近年、利用性向上とコスト低下を達成した CRISPR/Cas が登場し、様々な動植物種で遺伝子改変体が作製されています<sup>3)</sup>。

一方で、ゲノム編集は“痕跡残らぬ”遺伝子改変技術として規制問題を生みました。ゲノム編集による遺伝子改変生物が、自然に生じる変異体等と著しく近似しうするため、外来 DNA が導入された組換え生物において新しい遺伝物質の組み合わせが生じることを根拠にしている GMO 規制<sup>4)</sup>上に不明瞭な領域を作ったためです。たとえば、遺伝子組換え技術によるノックアウトマウス作製は多くの場合、目的遺伝子に薬剤耐性遺伝子等を挿入することで遺伝子を破壊していますが、ゲノム編集は1塩基のみ欠失させ、新しい遺伝物質の組み合わせなしにノックアウトが可能です。

ゲノム編集が生んだ規制問題は複雑なため、全容把握が非常に困難でした。本研究は、この規制問題の姿を図で提供し、規制対応に貢献することを第一の目的としました。

### (研究手法)

1. 遺伝子工学におけるゲノム編集の位置づけ、および本技術が抱える技術課題を分析。
2. 海外で先行してゲノム編集に対する規制を検討している国々の状況と、GMO 規制上の捉え方の調査。
3. プロダクトおよびプロセスに基づく2種類の GMO 規制における、ゲノム編集の占有領域を図で明示。
4. ゲノム編集の応用に際して起こりうる、健康や生物多様性に及ぼす悪影響の考察。

### (研究成果)

1-1. 変異誘発化学剤による変異体ランダム作製と、代表的な遺伝子組換え技術トランスジェネシス(図1)とを比較すると、ゲノム編集は前者と似た側面がありますが、むしろ標的遺伝子指向性から後者の発展型といえます。また、ゲノム編集による遺伝子改変は(図1)、外来 DNA を用いない ZFN-1 と呼ばれる使い方(数bpの欠失や挿入)、外来 DNA を用いた、ZFN-2(特定遺伝子における変異導入ないし変異修復)および ZFN-3(外来遺伝子等の導入ないし置換)があります。指向的遺伝子改変の多様性と、その結果生まれる改変体の中に、化学剤による変異体、ひいては自然条件で生じうる変異体が含まれる状況が、規制的位置づけを困難としています。

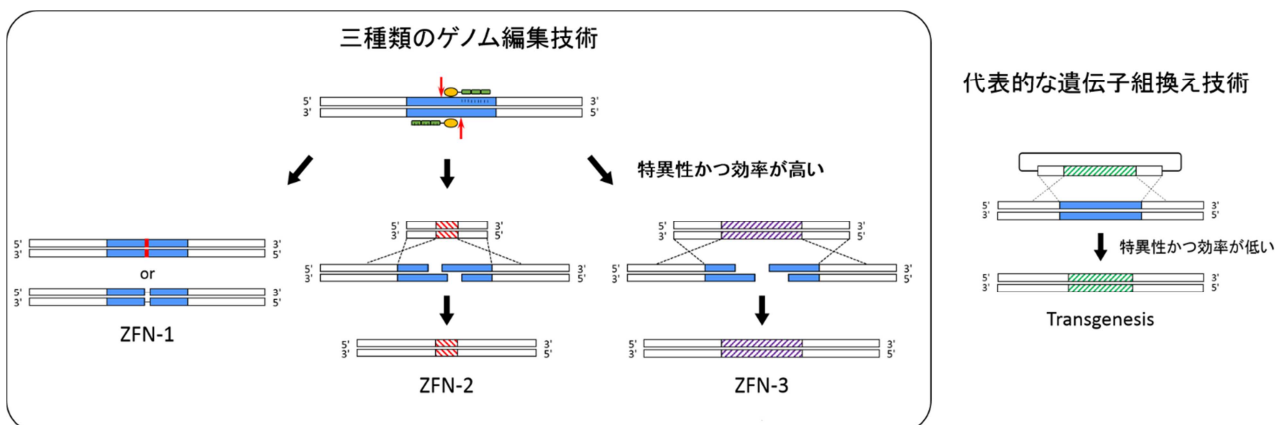


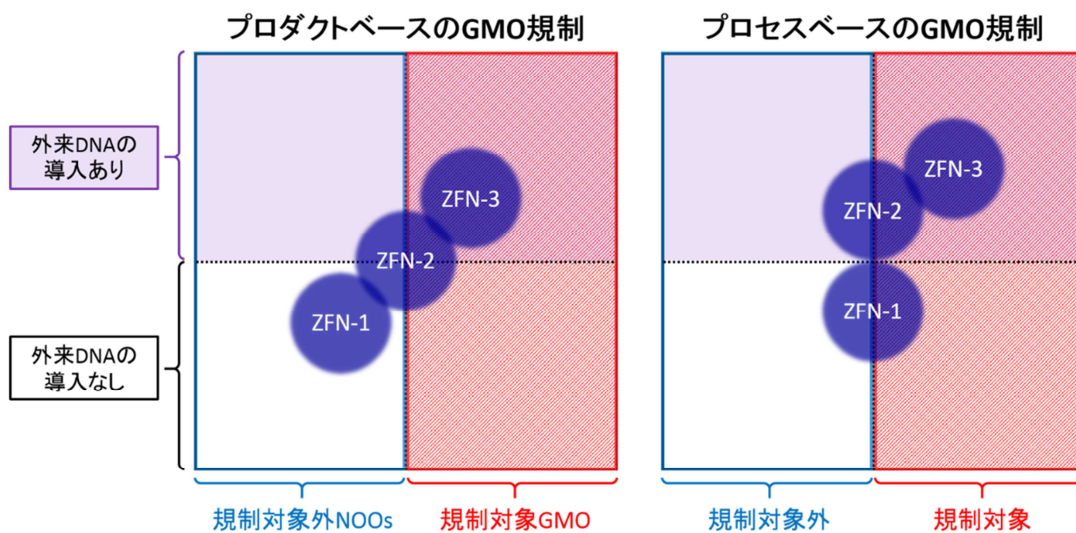
図1 三種類のゲノム編集と代表的な遺伝子組換え技術の比較

トランスジェネシスによる遺伝子ノックアウトと同様の効果を ZFN-1 でもたらすことが可能です。

1-2. ゲノム編集は、従来の遺伝子組換え技術に比べ格段に効率が向上しましたが、依然として目的改変体を得るための綿密な遺伝子解析やスクリーニングが必要です。これは、ZFN, TALEN, CRISPR/Cas で程度の差はあるものの、オフターゲット効果(ゲノム中の目的の遺伝子以外の場所で変異が生じる現象)が併発する可能性があるためです。したがって、ゲノム編集を規制としてとらえる場合、その改変プロセス、または得られた遺伝子改変体(プロダクト)のいずれかに重点を置くことが考えられます。

2. 先行してゲノム編集の規制を検討しているアルゼンチン、オーストラリア、ニュージーランド、EU、米国の動向を調べました。ZFN-1 や 3 については見解が示されていましたが、ZFN-2 については議論が乏しい印象でした。また、ニュージーランド環境庁では、ZFN-1 の規制について職員と諮問委員会で見解が対立したこと<sup>5)</sup>は、ゲノム編集が従来 GMO 規制を超越した技術であり行政的対応が極めて困難であることを物語っています。

3. 1と2を考察し、2つの GMO 規制体制における ZFN-1~3 の想定される位置付けをまとめました(図2)。ZFN-3 は、従来の GMO 規制で対応可能と見込まれます。しかし、ZFN-1 は、プロダクトベースでは規制対象外となり得ますが、プロセスベースでは規制対象の線引きが困難です。ZFN-2 は、いずれの規制体系でも位置づけが不明瞭です。以上から、ゲノム編集の規制を考える上で、線引きが困難でケースバイケースの判断となる場合をいかに小さくするかが研究開発振興の観点から重要となります。その第一歩として、プロダクトベースの視点に立脚し、オフターゲット効果の有無も含めて、ゲノム編集で生じる改変体の正確かつ効率的な評価方法を確立することに着手してはどうだろうかと考えます。



**図2 遺伝子組換え生物 (GMO) 規制下におけるゲノム編集技術により作製された生物の推定される取扱い**  
 ZFN-1 (外来DNAを使わない、1~数塩基のランダムな変異)、ZFN-2 (短い外来DNAを用いた変異や修復)、ZFN-3 (長い外来DNAを用いた遺伝子導入) の位置を、プロダクトベースないしプロセスベースのGMO規制にマップした。ゲノム編集の酵素等はタンパク質ないしRNAの形態で導入する条件としている。NOO：自然条件で生じる生物。

4. 有用な作物や畜産の生産、環境改善等に利用した場合に起こりうる、健康や生物多様性に及ぼす悪影響を考察しました。ゲノム編集で改変した家畜を適正な評価を行わずに食品等として市場に出荷された場合、オフターゲット効果により免疫原性等を生み、アレルギー問題を起こすかもしれません。仮に、安全性に問題がなくとも、出荷後に、見逃された変異が発見された場合、食品表示上の問題が生じる恐れがあります。また、遺伝子改変作物の野外栽培において、オフターゲット効果があった場合でも、その変異はなんら表現型として現れないかもしれません。あるいは機能欠失変異となり、生態系で淘汰されることもあり得ます。しかし、機能獲得変異となる可能性もあり得ます。その場合、生態系において在来種へ直接的あるいは間接的に悪影響を与える恐れがあります。

## (結論)

現在、世界的にゲノム編集への規制対応が遅れています。だからこそなおさら、研究者はゲノム編集で得られた改変生物を誤って野外への拡散・逃亡させないように取扱いに注意が必要です。一方、ゲノム編集の登場は、従来の遺伝子工学に基づいた、現在の GMO 規制を見直す契機ともとらえることができます。その第一歩として、研究者がゲノム編集で得られた改変生物を効率的、効果的に評価する手法を開発し、コンセンサスを形成していくことが重要でしょう。改変生物の評価法としては全ゲノムシーケンシングがとりうる手段の一つですが、時間と労力がかかります。であれば、代替する評価手法の開発が望まれます。同時に、規制当局、研究者、企業等は、ゲノム編集も含めた遺伝子工学技術の妥当な規制を目指して国際的議論を一層進めるべきでしょう。

## (今後の展望)

我が国のカルタヘナ法<sup>6)</sup>は、プロダクトベースの規制に近いとされています。国は当面の対応として、少なくとも ZFN-3 についてはカルタヘナ法に該当する可能性があるというメッセージを発するべきでしょう。また、研究機関にゲノム編集の自主的管理を要請し、研究機関内で研究開発状況を把握することも可能です。さらに、ゲノム編集を駆使した生命科学のみならず、ゲノム編集による改変を迅速に評価する手法の開発も振興すべきでしょう。

ゲノム編集は、様々な産業利用が考えられますが、必ずしもその全てが社会で受容されるとは限りません。かつて、コンパニオンアニマル(ペット)をクローニングする商業サービスが米国で提供されました<sup>7)</sup>。ゲノム編集を用いたペットのオーダーメイドも技術的に可能とみられますが、人とペットの関わり合いを変質させる恐れがあります。ゲノム編集の倫理的な使われ方についても社会的に議論していく必要があります。

## お問い合わせ先

所属・職・氏名:北海道大学 安全衛生本部・特任准教授 石井 哲也(いしい てつや)  
TEL: 011-706-2126 FAX: 011-706-2295 E-mail: tishii@general.hokudai.ac.jp

## 用語解説

### 1) GMO 規制上の問題

本件については、環境省、農林水産省、厚生労働省等で認識されている。朝日新聞(平成 24 年 8 月 22 日号)、日経新聞(平成 24 年 8 月 28 日号)などでも取り上げられている。

### 2) ZFN: Zinc Finger Nuclease, TALEN: Transcription Activator-Like Effector Nuclease

### 3) Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR)/Cas による改変体

コメ、コムギ、タバコ、ミパエ、カイコ、ゼブラフィッシュ、カエル、マウス、ウサギ、サルで作製されている。

### 4) GMO 規制の基本コンセプト

カルタヘナ議定書では、GMO に近い技術用語 “living modified organism “を以下のように定義している。  
「Any living organism that possesses a novel combination of genetic material obtained through the use of modern biotechnology」

### 5) ニュージーランド環境庁における論争

環境庁は、最終的に、ZFN-1 を GMO 規制対象外とする決定を行った。しかし、目下、同庁は法の解釈を誤っているととして高等裁判所への提訴が行われている。

### 6) カルタヘナ法

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」

\* 注 本法の「施行規則」第2条では、いわゆるナチュラルオカレンス(自然条件で DNA を交換すること

が知られている種間での DNA 交換)やセルフクローニング(同一種に属する生物間での DNA 交換)について、規制対象外としています。しかし、ゲノム編集で得られた遺伝子改変生物を即、ナチュラルオカレンスやセルフクローニングとみなすかは、明らかに自然条件では生じえない DNA 交換がありえること、オフターゲット変異が併発する可能性を考えると慎重な議論が必要であろう。

#### 7) 米国におけるペットの商業クローニングサービス

2004 年に Genetic Savings & Clone 社 がネコのクローニングサービスを US\$50,000 で提供した。