

本田財団レポート No. 171

第 144 回 本田財団懇談会（2017 年 12 月 5 日）

「ゲノム解読からゲノム編集へ ～ゲノム科学は人類の未来を拓くか～」

東京大学 名誉教授・静岡雙葉学園 理事長

榎 佳之

公益財団法人 本田財団

講師略歴

榊 佳之 (さかき よしゆき)

東京大学 名誉教授
静岡雙葉学園 理事長



《略 歴》

- 1971年 東京大学大学院理学系研究科博士課程 修了 (理学博士)
- 1971年 米国カリフォルニア大学ウイルス研究所 研究員
- 1973年 三菱化成生命科学研究所 副主任研究員
- 1977年 九州大学医学部生化学教室 講師
- 1985年 九州大学遺伝情報実験施設 教授
- 1992年 東京大学医科学研究所 教授、ヒトゲノム解析センター長 兼任
- 1998年 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター
プロジェクトリーダー兼任
- 2004年 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター センター長
- 2008年 国立大学法人 豊橋技術科学大学 学長
- 2014年 静岡雙葉中学校・高等学校 理事長

《主な受賞》

- 1999年 スミソニアン賞
- 2001年 ムーサ賞、教育・学術功労賞シュヴァリエ、日本人類遺伝学会賞
- 2003年 中日文化賞、紫綬褒章
- 2013年 文化功労者
- 2015年 瑞宝重光章

《主な会員等》

- 日本生化学会 評議員
- 日本人類遺伝学会 評議員
- 日本分子生物学会 評議員
- 文部省科学研究費重点領域研究 (「ゲノムサイエンス」) 代表 (1996年～2001年)
- 科学技術会議 ゲノム科学委員会 委員長 (2000年)
- 国際ヒトゲノム機構 (HUGO) 会長 (2002年～2005年)
- 日本学術会 議会員 (第20期、21期)

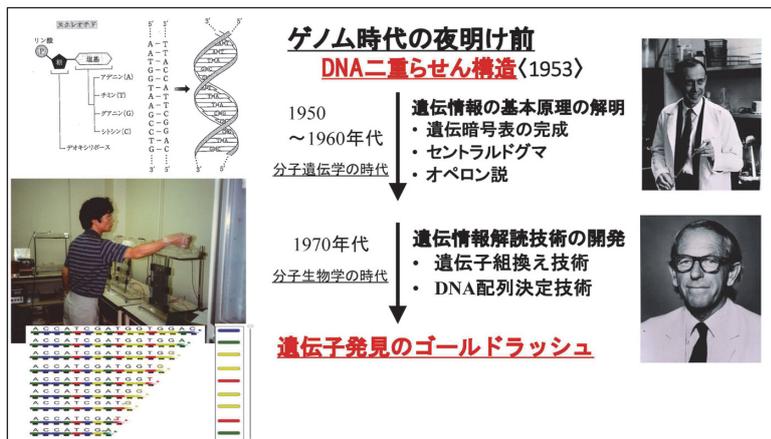
講演の流れ

- ・ヒトゲノム解読への道
- ・ポストゲノム時代: ゲノムが生命理解の軸に
ヒトの生物学、特に医学・医療の飛躍的な進展
全ての生物のゲノム解読が可能に
- ・ゲノム科学の新展開: ゲノムを改変、活用する
遺伝子組み換え技術: 新しい形質を導入する古典的手法
ゲノム編集: ゲノムを書き換える
合成生物学: 新しいゲノムを創作する
- ・ゲノム科学は人類の未来を拓くか?
ゲノム科学の新たな挑戦:

した発展。それから、ゲノムを改変・活用するゲノム科学の新展開。そして最後に、これらの進歩を踏まえ、ゲノム科学が人類の未来を拓く可能性について考察したいと思います。

前半は私自身が直接関わった部分であり、いろいろなこととお話できるのですが、後半部分のゲノム科学の新展開に関しては、ゲノム編集とか今たいへんトレンドではありますが、私が直接現場で関わったことではないので、少し文献的な話になりますことをお許しいただきたいと思います。

■ ゲノム時代の夜明け前



つながった化学物質であり、遺伝の情報は A、G、C、T の配列による暗号文として書かれていることが明らかになりました。どうやってその四つの文字で暗号が書かれているのか、これを理解しようということが出発点でした。

それ以来、遺伝情報の基本原理の解明に向けて、初期の 60 年代は直接 DNA を解析する技術がありませんでしたので、遺伝学という方法で研究が展開しました。遺伝学は生物、当時は主に大腸菌に何か刺激を与えて出てくる結果を基に、生き物、即ち大腸菌の中で何が起きたかを推定する学問で、たいへん強力な学問ではありますが、DNA を直接分析しませんので、おのずと限界がありました。

1970 年代に入ると、ヒト DNA を取り出し直接分析できる技術が生まれました。まず、有名な遺伝子組み換え技術、これはポール・バーグなどによって開発されたのですが、これは分析し

ただいまご紹介いただきました榎でございます。このすばらしい本田財団の懇談会の講師としてお招きいただきましたこと、たいへんに光栄に存じております。

本日の講演の流れを申し上げます、最初はヒトの遺伝設計図であるヒトゲノムの解読に向かった流れ。続いて、ゲノム解読を終えた後の、ポストゲノム時代の医学を中心と

ようとするヒト DNA 断片を大腸菌の中に組み込み、大量に調製することを可能としました。

次に、それを使い DNA の配列自体を読み解く技術ができました。これを開発したのがフレデリック・サンガーです。サンガーの方法の詳細は省きますが、スライドの左下にあるのが、私の九州大学時代の研究室でのサンガー法による DNA 配列決定の様子です。手作業で簡単な装置を使いながらでしたが、それでもヒト DNA を直接読み解くことができました。これは画期的なことで、これまでは「こうらしい」と言っていたのが、配列をじかに読めることから、非常にたくさんの人たちがこの技術を使って様々な遺伝子を探し、その DNA 配列を決定し、そこに書かれた暗号を競うように読み解きました。遺伝子発見のゴールドラッシュの時代と言われたわけです。

■ ヒトゲノムの解読に向かって



私も、遺伝子組み換え技術や遺伝子の DNA 配列決定技術の拠点である九州大学の遺伝情報実験施設の責任者として、多くの研究者と共同で様々な遺伝子の DNA 配列を明らかにし、それを基に遺伝子の働きを明らかにしてきました。本当に素晴らしい時代だったのです。ただ、次々と遺伝子が分かってく中で感じたことは、これは群盲象をなでるようなものだということです。

皆それぞれに遺伝子の構造や働きを解き明かし、それぞれに部分的には正しい、しかし、全体のつながりはさっぱりわからないということです。全体がわからなければやはり、本当の理解に達しないのではないかという思いが強くなってきました。1982 年の『現代化学』という雑誌に、私は「ヒトゲノム全体の遺伝子地図をつくってみたい、夢です」と書いています。当時、「夢」と書いていますが、実際にこれを実行しようという動きが出始めていました。

ヒトゲノム全体の解読に向かって大きく動きが出たのは、有名なワトソンが、1980 年代の中ごろに、アメリカを中心にぜひこれをやろう、とリーダーシップを持って言い出したことが大きかったと思います。私がいくら言っても動きませんが、ワトソンが言うと世の中は動くのですね。やはり偉大な方だったと思います。

ヒトゲノム30億文字の解読には生命科学の手法の変革が必要であった

1) 工学的手法が導入された:
名人芸に頼らない、DNA 自動シーケンサ開発の提唱

自動化の提唱(1980):
和田昭允

DNA2重らせん

DNA塩基配列決定法開発
1977:F. サンガー

HATASHIMAZU FORUM 1981 INTERNATIONAL WORKSHOP AUTOMATIC AND HIGH SPEED DNA-BASE SEQUENCING JAPAN

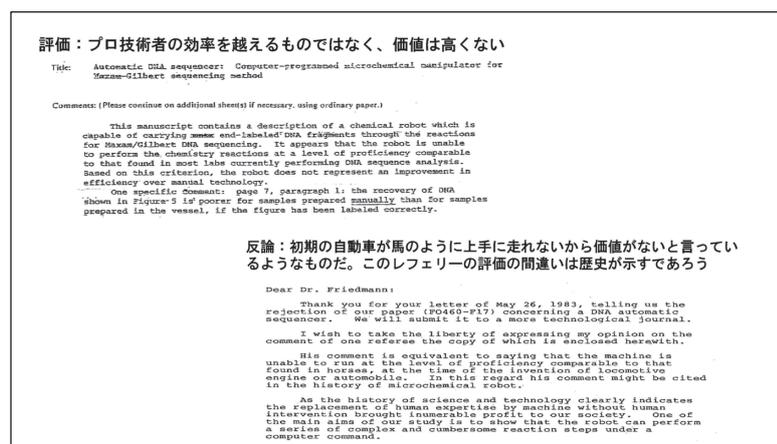
しかし、30 億塩基 (文字) もある巨大なヒトゲノムの配列解析は、とてつもない大仕事です。サンガーのつくった方法で読んでいくこと自体は もちろん不可能ではないのですが、何十年、何百年かかるかわからない。とてもこれではできないということで、まず工学

的手法でサンガー法を自動化する、名人芸を自動化することが提唱されました。これを提唱したのは日本の和田昭充先生であります。これは和田先生が、1981年に当時の科学技術庁に出した提案書です（前頁スライド中央）。当時はワープロがあったかもしれませんが手書きです。5ページぐらいの提案書ですが、これを基にして和田プロジェクトが日本で動き出しました。この和田プロジェクトでは、STEP-STEPは日立や富士フイルム、それからセイコー電子とかいくつかの大手企業がロボット化し、それを統合して大きな工場のようにしてそこで大々的に配列決定を進める、というプランの上に成り立っていました。それから、リロイ・フードというカリフォルニア工科大学の先生が同じようにして提案を出し、アメリカでも同様に動き出したわけです。1980年代の初期から日本とアメリカ、その後ヨーロッパでも、DNAのシーケンスの自動化ということが活発に行われました。

これ（前頁スライド右下写真）は、和田先生が主催され、1987年に岡山で林原研究所のサポートで行われたDNA自動シーケンサ開発の国際会議であります。当時、日本が先頭を切っていたこともあり、世界のそうそうたる人たちが岡山の地に集まったということがあります。

■ 自動化装置の開発

生命科学に工学的手法を取り入れることに当事者は意気軒高でしたが、伝統的な科学の世界では抵抗感もありました。和田先生が最初に初期の形でこれを自動化できたという論文を発表し



ようとしましたが、これに対してレフェリーは、「ここで紹介された技術はプロの技術者を越えるものではなく、価値は高くない」ということで却下したのです。ところが、和田先生も負けていません。「初期の自動車が馬のように上手に走れないから価値がないと言っているようなものだ。このレフェリーの評価は間違っている」と反論しています。

和田先生は、自動化できることを最初に示したことが大切なのだ、となかなか意気軒高でした。



その後、1987年に『Nature』という雑誌に、「Automated high-speed DNA sequencing」というタイトルで、和田先生が「日本はDNAのsequencingをいろいろなステップを踏んで1塩基10円でできる」という報告を出しました。当時はJapan as No.1と言われた時代なので、「日本がいよいよヒトゲノムを読むぞ、解析するぞ」と、この報告は大きな影響を与え

ました。もっともここで紹介されていたのは、配列決定のステップを全部ロボット化して、大きな工場のようにして配列決定を大規模に進めるのだというプランでした。しかし、技術開発の流れは速く、林原での会合の翌年88年には、小型のDNAシーケンサ（写真左）がアメリカで開発され、そして、日立製作所でも神原秀記さん（写真右）が中心になり、同じ年に似たような小型のDNAシーケンサを開発しました。この技術開発の流れは、大型計算機センターからパソコンへというコンピュータの流れと似ています。

この小型のDNAのシーケンサは、日立とアメリカのABI (Applied Biosystems) という会社がほとんど同時に市場に出しました。その当時、ちょうどヒトゲノム計画が始まる時期であり、市場としてもニーズがありました。しかし、日立にとって一つ不運だったのは、当時、貿易不均衡で日本ではともかくアメリカ製品を買えという風潮があったことです。そんなこともあり、ABIの製品が世界の市場をほぼ独占しました。

■ ヒトゲノム計画の展開

ヒトゲノムプロジェクトを始めるにあたって 様々なことが議論・検討された

- 社会的意義、大義はあるか
ヒトの遺伝設計図の解明は人類の健康・繁栄の基盤
- 目標・ゴールの設定は明確か
ヒトゲノム30億文字列の全解読
- 現状分析に基づく戦略の立案
現状技術評価・展望、組織・体制、予算 etc.
- 具体的な実施計画（ロードマップ）の策定
1期5年・3期15年：地図作成・配列決定・暗号文解読

ヒトゲノム計画自体は非常に大きなプロジェクトでしたので、その実施に向けて多面的に議論されました。まず、社会的な大義、意義があるのか。これはわかりやすいことだと思います。次に、ゴール、目標は明確か。これも30億文字の配列を決定し、その配列の意味付けをすると明確でした。

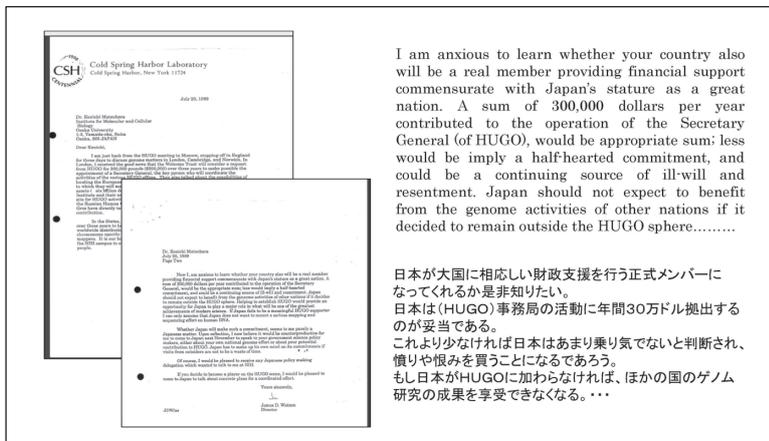
3番目の問いかけは、テクノロジーや実行組織体制や展望は大丈夫か、予算はどれぐらいかかるのだろうか。更に、現実にはどのくらいの時間がかかり、どういう年次計画でやっていくのか等々、随分と議論されました。

当時はDNAのシーケンサの性能はそんなに飛躍的ではなかったので、普通に計算すると50年ぐらいはかかるだろうと思われたわけです。しかし、研究者は一般的に非常にoptimisticで、この間にたぶんテクノロジーはずっと発展するだろうということで、1期5年、3期15年でこれを終わろうという計画を立て、各国で実施に向けて動き出しました。



アメリカはワトソンが中心になっていましたから非常に積極的に動いていたのですが、日本は予算制度も難しく難航していました。左の写真は、当時、ゲノム計画の立案に関わった仲間です。左から筆者、松原謙一先生、藤山秋佐夫さん、吉田光昭先生、吉川寛先生です。こういう仲間が実施計画を立て、予算獲得などにも積極的に動きました。松原先生は今度文化勲章をもらわれましたが、世界の中でこういう動きがあったら日本もやるべきだということで、非常に中心的な旗振りをやってくさいました。

しかし、日本ではなかなか大きな予算が取れない状況が続いていました。業を煮やしたワトソンが松原先生に直接手紙を書いています。



この手紙の内容は、「日本が大国にふさわしい」とまず言うわけですが、「ふさわしい財政支援を行う正式メンバーになってくれるか是非知りたい。日本は『HUGO』、つまりヒトゲノムを動かす事務局の活動に年間 30 万ドル、日本円で 6000 万円とか、こういうものを供出するのが妥当である。これが少なければ日本はあまり乗り気でないと判断され、世界の憤りや恨みを買うことになるであろう。もし日本が HUGO に加わらなければ、ほかの国が出したゲノム成果は、日本は扱えないようにする」、いわば脅しのようなことです。これは松原先生宛ての confidential になっているのですが、明らかに日本政府に対して脅し、外圧をかけ、何とか金を出させよう、というワトソンのよく考えた手紙ではないかと思えます。別にこの手紙があったからではないのですが、日本では文部省が、特に若手を中心にして一生懸命やってくださり、予算化にこぎつけ、第一歩を踏み出しました。

ヒトゲノム30億文字の解読には生命科学の手法の変革が必要であった

2) "オープンイノベーション"の考え方の導入:バミューダ原則(1996)



ヒトゲノム解読国際チーム:バミューダ会議

ヒトゲノムは人類共通の財産・遺産

21世紀の生命科学の基盤をつくるという「公」の意識

配列データを24時間以内無償公開・提供

(国際分担も)日本は21番、11番染色体を担当

ヒトゲノムは人類の共通の財産・遺産である、21世紀の生命科学の基盤をつくるのがあなたたちの役割ですよ、だから自分のデータを使い自分で論文を発表して特許を取るとかそういうことはしない、24時間以内に全部公開してみんなが使えるようにしなさい、こういう大方針を立てたのです。生命科学では普通、個人技を競い、早く発見して早く特許を取ったり、論文で一步先行しようとしていたりしていたのですが、全く違う考え方を生命科学に導入したことがあります。これはバミューダ原則と言われ、日本もそういう中で、21番染色体と11番染色体の解読を行うことを検討しました。

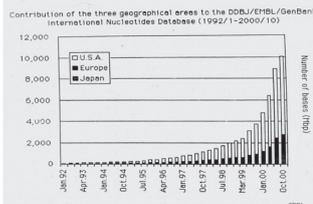
国際的なプロジェクトとして行うために、各国のたくさんの方々が協調して行う必要がある。これもワトソンがリーダーシップを取り、ここ(写真前列中央)にワトソンがいますが、各国でそういうリーダーたちを集め、バミューダ島で会合を開きました。そのときにワトソンが主導して行ったことは、このプロジェクトに関わっている人たちに対し、「ヒトゲノム

ヒトゲノム30億文字の解読には生命科学の手法の変革が必要であった

3) 学際協力による学問の発展、特にバイオインフォマティクスの誕生



塩基数



ヒトゲノム計画の遂行に当たってもう一つは、生命学者だけではできないことがたくさんありました。先ほどの工学系のテクノロジーの導入もありましたが、ものすごく大量に出てくる情報を処理するバイオインフォマティクスの導入は不可欠でした。ヒトゲノム計画では様々な専門分野の

連携したチームプレーが求められたのでした。スライドの上段は私が率いた日本チームでありませんが、ここには生命学者もいれば、実際にそのサンプルを処理するようなテクニカルスタッフもたくさんいて、そのほかに情報解析をする人たちもずいぶんたくさんいました。こういう方々のサポートでいろいろなことができました。上記スライド左下に理研のセンターの様子がありますが、ここに女性が1人立っていて、彼女がこれぐらいの大量の装置を1人でオペレーションするような感じで物事が動きました。データ自体は大量に出てきて幾何学的に上昇していきましたが、幸いなことに大型の計算機が発展し、大量のデータを処理できるようになりました。大型コンピュータは別にヒトゲノム計画のために発展したわけではなく、当時、全く歩調を合わせるように発展してくれたので、それがゲノム計画にとってはありがたいことだったと思います。

ヒトゲノム解読完了
(2003年4月)

人間の理解、特に医学の発展の強固な基盤が形成され、新しい時代が始まった

このように、様々な学問分野、様々な国々の連携、協力の中で、2003年にヒトゲノムの解読は完了しました。私は、亡くなられました慶應大学の清水信義先生と一緒に、小泉首相に解読完了を報告しました。ここで一つ、大きな時代の区切りがつけました。

■ 新しい時代が始まった

ゲノムの全解読により遺伝要因の体系的解析が可能となった

ヒトゲノムの解読は一つのゴールでしたが、これが新しい時代の始まりともなります。私たちの体は親からもらった遺伝情報と、日々生活している環境要因、この二つの要因が複雑に絡み合った存在です。病気について言えば、遺伝子だけが決めている病気もあれば、生活習慣と一緒に絡む病気、ほとんど遺伝要因が関係しない病気とかいろいろなものがあり、こういうものの総体として私たちがいるわけです。

患者と健常者のゲノムの比較解析を基に、疾患関連遺伝子の発見が進展

ヒトゲノムが解読され、ゲノム自体は非常にかっちり分かったわけですから、これをベースに置きながら、私たちの病気・健康や成長、老化などいろいろな生命現象を理解しようという新しい流れが、ポストゲノム時代として出てきました。

一番ストレートにゲノム研究の成果が表れたのは単因子遺伝病です。例えば、血友病や筋ジストロフィーなどは、いわば特定の遺伝子の障害で起きる病気です。こういったものは、いろいろな家系がずいぶん昔から知られていましたから、その家系を調べれば直ちにこの原因になる遺伝子が分かるということで非常に進みました。

もう一つはがんです。がんは正常組織の中に異質ながん細胞ができ、異常に増殖する。これは遺伝子の変異で起きるものです。ですから、正常組織とがん組織の間の比較をすれば、どの遺伝

子が異常を起こしてがんになったかということが直ちに分かるわけで、がん研究は大変な進歩がありました。

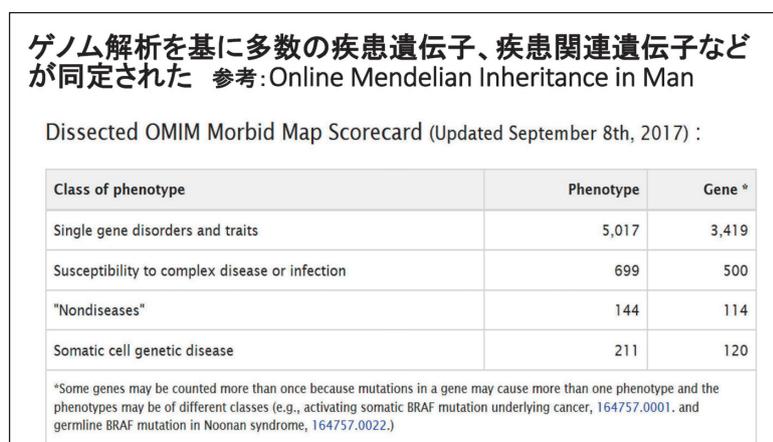


そうはいっても、ヒトゲノムを読み解くには十何年もかかったわけではいへ、遺伝病やがん患者のゲノムを読むことは容易ではありませんでした。こういった問題を解決したのが DNA シーケンサの進歩です。スライドには DNA シーケンサの進歩の様子が示されています。

ヒトゲノム計画が終わり数年たったときから、全く新しいテクノロジーのシーケンサが登場し、今ではヒトゲノム計画当時の数十万倍のスピード、即ちヒトゲノムを一日ほどで読めるようになっています。

ヒトゲノム計画の発端のときに DNA シーケンサの技術開発について議論があり、当時のシーケンサでは解読に 50 年かかるだろうと言われ、新しいシーケンサを開発してそれでやるべきではないかという意見もありました。しかし、いつ実現するか分からない新技術を待つわけにはいかない。当面のテクノロジーもいずれ改良されるだろうという楽観主義でスタートしたのです。その間、新しい技術開発はずっと潜在的に動いていました。これがヒトゲノム解読完了のころから花開いたと言えます。これは、残念ですけれども、日本ではなくアメリカで新技術開発を応援するファンドがたくさん出てきて、それがいつぱんに開花したということです。最新のシーケンサは上記スライド右にあります、パソコンの横にあるメモリースティックの大きさです。これ 1 台で、スライド左側の 2000 年当時の理研のセンター分ぐらいの配列を決められる。こういう時代になっています。

■ポストゲノム時代（1）遺伝子診断



テクノロジーのすさまじい進歩をベースに、ポストゲノム時代のゲノム研究、特に病気の遺伝子に関する研究が大きく進みました。スライドは OMIM という病気に関する遺伝子情報のデータベースのまとめの表ですが、約 5000 種の単因子遺伝病について約 3400 種の遺伝子との関係が分かり、糖尿病など遺伝要因と環境要因

が複雑に関係する約 700 種の病気についても 500 の遺伝子との関係が分かり、Somatic genetic disease はがんのことですが、がんを惹き起こす遺伝子は 120 見つかっています。それ

から、血液型など病気とは直接関係ない形質に関わる遺伝子が 114 見つかっています。表は 2017 年 9 月 8 日時点のデータですが、今も病気の関係する遺伝子の発見は続いています。

病気と遺伝子の関係が明らかになると共に、遺伝子・ゲノムを基盤とした医学・医療が発展しました。特に大きく展開したのが遺伝子による診断です。病気をひき起こす特定の遺伝子タイプを見つけ出し、病気のリスクを予測し、予防や早期発見・早期治療に役立てようというものです。女優の Angelina Jolie さんが遺伝性乳がんの遺伝子の保因者であることが分かり、乳房、卵巣を切除したケースはよく知られています。

2013 年、『Newsweek』という雑誌が「遺伝子診断」という特集号を出し、遺伝子診断はどれぐらい広まっているだろうか、どんなことが起きているだろうかということの特集しました。表紙には「禁断の新医療」と書いてあります。遺伝子診断は非常に有意義なこともあります、知りたくもない情報が分かってしまうというリスクもある。強力な手段ではあるが、医師や医療機関でしっかりした管理のもとに行われる必要があります、医師、医療機関を飛び越して行われる遺伝子診断ビジネスについては大きな問題があるということなどが議論されていました。

特に問題があるのはダウン症の出生前診断です。ゲノム解析技術が極めて高精度になり、お母さんの血液を採るだけで、母体血に混在するごく微量の胎児 DNA から胎児がダウン症かどうか、あるいはほかの染色体異常を持っているかが分かってしまう。これはいのちの選別にもつながる大きな問題で、日本では産婦人科学会が、高齢出産でリスクが高い妊婦に限り、かなりカウンセリングをやり本人が納得した上で検査をすることになっています。それでも「検査を受けます」という方が相当数おられ、そして結果が陽性のケースでは 9 割以上が妊娠中絶を選択しています。今後、検査技術の精度が上がれば、胎児の遺伝子診断へとつながるリスクもあります。生命の選別に関わることであり、慎重に対応してほしいと思っています。遺伝子診断は非常に慎重に、医療現場と組みながらやっていくべき問題であると考えています。

■ ポストゲノム時代（2）分子標的薬、エピゲノム

疾患、特にがんの発症機序の解明が進み、 分子標的薬など新薬の開発が加速化		
例：分子標的薬の開発		
薬名	分子標的	対象疾患
グリベック	Bcr-Ablチロシンキナーゼ	慢性骨髄性白血病
イレッサ	上皮細胞成長因子受容体 (EGFR)チロシンキナーゼ	消化管間質腫瘍 非小細胞肺がん
ハーセプチン	HER2	乳がん
ネクサバル	Rafリン酸化酵素など	腎がん、肺細胞がん
アクテムラ	IL-6受容体	関節リウマチ
ソホスブルビル	HCVのRNAポリメラーゼ成分	C型肝炎

ポストゲノム時代のもう一つの大きな展開は、疾患遺伝子の発見を基に病気の発症メカニズムの解明が進み、分子標的薬などの新薬や新しい治療戦略の開発が進んだことです。スライドにはいくつかの代表的な分子標的薬がリストされていますが、イレッサという上皮細胞成長因子受容体の異常で惹き起こされる非小細胞肺がんの特

異的な薬、それからハーセプチンという HER2 の遺伝子を発現している乳がんに対し非常に有効なものなど、いろいろな薬が出てきています。ソホスブルビルという C 型肝炎ウイルスに対する分子標的薬も画期的な新薬と言われています。

このように、新薬として分子標的薬が非常に発展して、がんの世界では新しい分子標的薬が

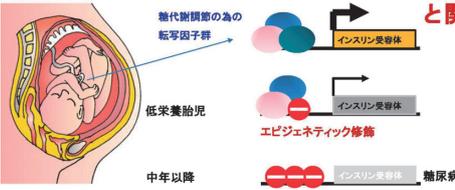
次々と開発されています。いまアメリカの FDA (Food and Drug Administration) には、300 種を超える分子標的薬のリストがあり、それをどう有効に組み合わせて使うかということが問題になっています。日本では導入が遅れていましたが、新しい対がん 10 年戦略に「がんのゲノム医療」がうたわれるなど、新しい段階に入っています。

ゲノムですべてが決まるわけではない
環境要因による遺伝子発現の変化に関するエピゲノム研究が進展

1944年12月～1945年4月 ナチスドイツのオランダ侵攻
 当時のオランダ人の摂取カロリーは
 500Kcal/日前後

この期間に母親が妊娠して出生した子供の追跡調査で、
 中年以降有意に成人病を発症していることが判明。

DOHaD仮説 (Barker仮説):
胎児期、新生児期の低栄養状態が成人病の発症と関係する



もう一つは、話が少し横へそれてしまうのですが、環境要因が遺伝子の働きに影響を与えていることがだんだん分かってきました。これをはっきり印象付けたのは Barker の研究です。ナチスドイツがオランダを占領して、極度に食料不足になったときに生まれた子どもを追跡調査したのです。そうすると、この当時生まれた低

体重児は、成人になると成人病を発症している率が高いことがわかりました。これは後付けの説明ですが、たぶん極度の栄養不足のときに、胎児は母親の非常事態を認識して遺伝子に対し余分に働かないようにブロックをかける。この記憶がずっとそのままつながっていき、中年になってその影響が出てくるのだ。こういう説を出した。これは **Barker 仮説**、或いは **DOHaD (Developmental Origin Health and Disease)** 仮説と呼ばれ、これを支持する研究成果がいくつも報告されています。ただ、最近行き過ぎて何でも DOHaD 説で説明しようとする傾向があり、母親が悪いのだといわんばかりのことになるので、『Nature』という雑誌に「母親を苦しめないでください」、「何もかもこれで説明するのは間違っているのだ」という記事も出ています。

いろいろな環境要因が遺伝子の発現に影響していることは確かだと思います。この分野はいまエピゲノミクスと呼ばれ、ピロリ菌と胃がんの関係などいろいろと興味深い研究成果が発表されていますが、まだ分からないことも多く、これからの挑戦分野の一つです。

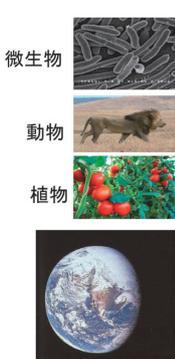
■ あらゆる生物のゲノム解読が可能に

地球上のあらゆる生物のゲノムが解読可能
微生物の世界は未知、未開拓の分野

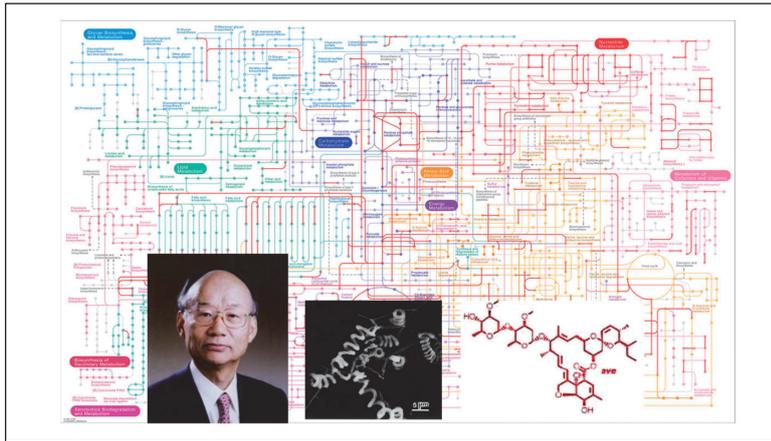
活用されているのは ≤ 1%

難培養性 99% ≤

健康環境 エネルギー
 ↑
 環境生息微生物群など細菌集団のゲノム解析



ヒトゲノムの話ばかりでしたが、同じテクノロジーで、当然ですが、あらゆる地球上の生物のゲノム配列を読むことができるようになりました。特に微生物の世界は今まで謎が多かった。動物や植物は目に見えて分かりやすいのですが、微生物は目には見えませんのでその実態が分からない。微生物の 99% は実はほとんど何も分



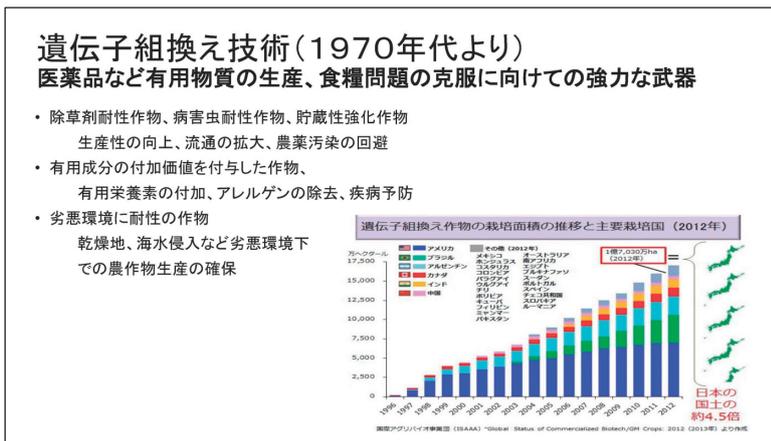
地球全体を見ると、地球上の様々な場所、森林、熱帯林、大洋、深海とか、鉱山、火山の中、温泉、南極大陸、氷河などに生息する様々な機能を持った微生物が次々と解析され、膨大なデータが集積し、微生物界の様子が見えだしています。微生物に関するこれだけ膨大な遺伝子データが集積しますと、それらを重層して物質代謝の

多様な経路を描くこともできるようになり、非常に複雑に化合物を代謝したり合成していくようなプロセスが、コンピュータ上では描ける時代になります。例えば大村先生の発見されたエバーメクチンは、放線菌の持つ複雑な代謝経路でつくられますが、この代謝経路の一部に他の菌の遺伝子を絡ませることで新しいタイプのエバーメクチンの **derivative** をつくることも可能になってきます。私たちとしては非常にたくさんの生き物の知恵を、配列を基にして手にすることができ、それを活用できる時代になりつつあるのです。

■ ゲノム科学の新展開：ゲノムを書き換える

ここまでは、われわれはゲノムを通して生命を理解することに大きな成果を挙げてきました。しかし、ゲノム科学は今大きく変わろうとしています。これまでのゲノムへの理解を基に、ゲノムを改変し、生命の知恵を人間社会の「発展」に活用しようという方向に動きつつあります。

遺伝子やゲノムを改変するという動きは古くからありました。古典的には農林水産業における品種改良などは、自然界における遺伝子・ゲノムの変化を活用するものでした。しかし、意図的に



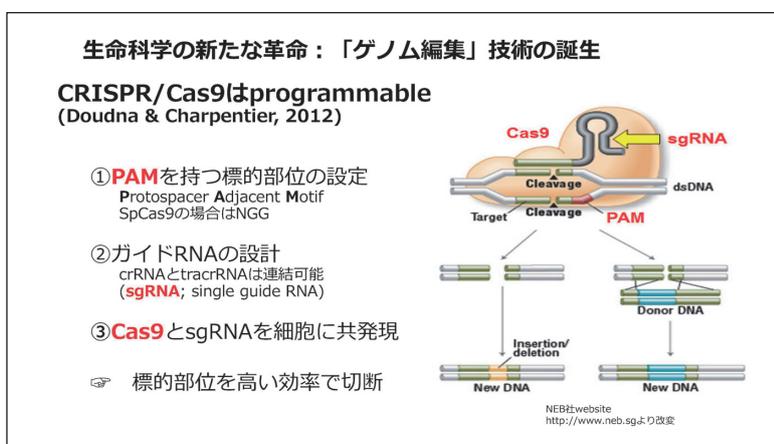
に遺伝情報を書き換え、活用する技術として登場したのが遺伝子組み換え技術です。1970年代から行われて、例えばヒトのインスリンを大腸菌につくらせる、あるいは遺伝子組み換え作物をつくるか、いろいろ活用されてきました。特に遺伝子組み換え作物は、70年代からスタートして90年代からは農作物として広まり、今や日

本の国土の4.5倍ぐらいが遺伝子組み換え作物の農地になっているのが現状です。

遺伝子組み換え作物は、初期には害虫に耐性であるとか除草剤に強いとか、栽培する側にメリットのあるものが中心でした。その後、発展途上国での子供の失明の予防になるビタミンAを含むゴールデンライスなどいろいろ有用な成分を持った作物が作られるようになり、さらに最近では痩せ細った土地、乾燥地でも生育する作物や、海水に汚染されたところでも生育する対塩性作

物など、環境問題に対応したいろいろな品種がつくられています。しかし、遺伝子組み換え技術は本来植物が持っていなかった異質の外来遺伝子を導入して作物をつくるという点で抵抗感があり、日本や欧州のいくつかの国ではなかなか受け入れられませんでした。

ところがここ数年は、ゲノム編集という、生物が本来持っている遺伝子の一部を正確に効率よく書き換える技術が出てきました。特に CRISPR/Cas9 という新しい技術は、画期的なものとして農林水産業の分野で広く導入されつつあります。この大発見の発端は、現・九州大学の石野良純先生のグループが、大腸菌のゲノムの中に、後に CRISPR と呼ばれる、非常に奇妙な繰り返し配列のクラスターを見つけたところから始まります。その後、その配列が過去に菌に感染したウイルスを識別し、再感染を防御する免疫のような働きを持つことが分かりました。Doudna 博士と Charpentier 博士は、レンサ球菌を使ってその分子メカニズムを詳細に解き明かし、更にそれを広く一般的に利用できる CRISPR/Cas9 技術として確立しました。



少し細くなるのですが、そのメカニズムがスライドに示されています。改変（編集）したい標的遺伝子の中から、Cas9 と呼ばれる DNA 切断酵素が足掛かりとする PAM と呼ばれる配列部位（図の赤色部分で、具体的には NGG 〈N は A, G, T, C どの塩基でもよい〉）を見つけ、その近傍で改変したい配列（同図の緑部分）

とぴったり合う配列の RNA（ガイド RNA）を化学的に合成して、これ（黒部分）と Cas9 と呼ばれる DNA 切断酵素の複合体をつくる。この複合体はガイド RNA を手掛かりに、相当する DNA 配列を見つけて切断する。切断部位の修復の過程でそこに欠失、挿入、塩基置換が起こり、標的遺伝子は改変されることになります。



この技術が開発されたのは 2012 年です。今から 5 年前ですが、狙った遺伝子配列に対応する RNA を合成しておけば、そこを狙い撃ちで改変できる。それも非常に効率よく改変できるということで、世界中に一気に広がりました。この技術は医学や医療だけでなく、農産物、微生物、環境保全、いろいろな分野で生物を改変、活用

することができるようになる画期的な技術です。生命科学に革命をもたらすこの技術を開発した 2 人の女性（写真）は日本国際賞を受賞しましたが、ノーベル賞の最有力候補と言われています。

■ ゲノム編集技術の展開

農水産業でゲノム編集の活用の例

- ・養殖魚関係
 - 真鯛 筋肉量の増加 :ミオスタチン遺伝子のゲノム編集
 - トラフグ 筋肉量の増加(同上)
 - タイセイヨウサケ 筋肉量の増加(同上)
 - 牛 筋肉量の増加(同上)
- ・農作物関係
 - イネ 病害虫抵抗性、除草剤抵抗性
 - 小麦 うどんこ病耐性
 - ダイズ オレイン酸の蓄積
 - トマト 長期保存性
 - きゅうり ウィルス体制

ゲノム編集を活用した事例をいくつかご紹介します。この技術が特に使われているのは農水産業です。例えば養殖魚。これはNHKなどは何回も放送していますが、近畿大学や京都大学のグループがゲノム編集で鯛のミオスタチン遺伝子を破壊して、巨大で肉の多い鯛ができたことはご存知の方も多いでしょう。トラフグもサ

ケもウシも皆、筋肉もりもりのものができる。筋肉の増殖を制御するミオスタチン遺伝子に着目するようになったのには理由があります。ベルギーで品種改良されたベルgian・ブルーという肉付きの良いウシは、たまたまミオスタチンの遺伝子が突然変異で破壊されて巨大な筋肉をつくっていることが分かりました。ミオスタチン遺伝子をつぶすことにより、筋肉をもりもりにできることが分かり、様々に応用されているのです。締まりなく肉を増やした魚や肉が美味しいかは別問題ですが・・・。(笑い)

農作物でもイネの害虫やうどんこ病耐性株、大豆ではオレイン酸の蓄積ができる品種、トマトは長くもつとか、キュウリのウイルス耐性とか、日本も含め世界中で競うようにゲノム編集による農作物の品種改良が行われています。

いま「品種改良」と申し上げたのは、これまでは農作物では農家が、放射線を当てて遺伝子をつぶした中から良さそうな品種を選抜して何代も掛け合わせ新品種を作り出していた。ところが、家畜、農作物の増殖メカニズムが分かると、カギを握る遺伝子を狙い打ちで改変し、直ちに品種改良ができるようになったのです。

外来の異種遺伝子を導入する遺伝子組み換えと違い、ゲノム編集は従来行われていた品種改良をものすごくスピードアップした、その正確さを増したということです。ですから、抵抗は少ないかと思うのですが、世の中には「こういった技術はけしからん」、あるいは「悪いものになる」と議論する方もいます。確かにいろいろなリスクもありますが、世の中では動いています。ただ、現状では実験、研究段階であり、これを農業や水産、畜産業などに広げるにはもう一段の検証や議論が必要と思われます。

医学・医療分野におけるゲノム編集の例

- AIDS: CCR5遺伝子 T細胞、造血細胞
- 筋ジストロフィー: ジストロフィン遺伝子、筋芽細胞、iPS細胞
- 拡大型心筋症: MYBPC3遺伝子、iPS細胞
- 高コレステロール血症: PCSK9遺伝子、肝細胞

- 創薬: 各種の疾患遺伝子、iPS細胞

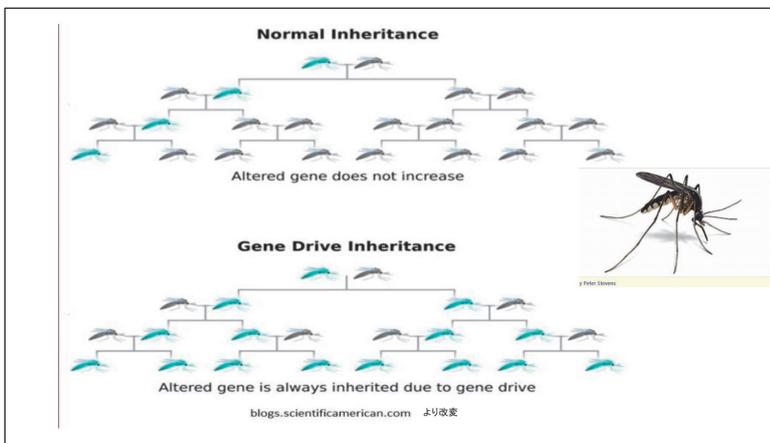
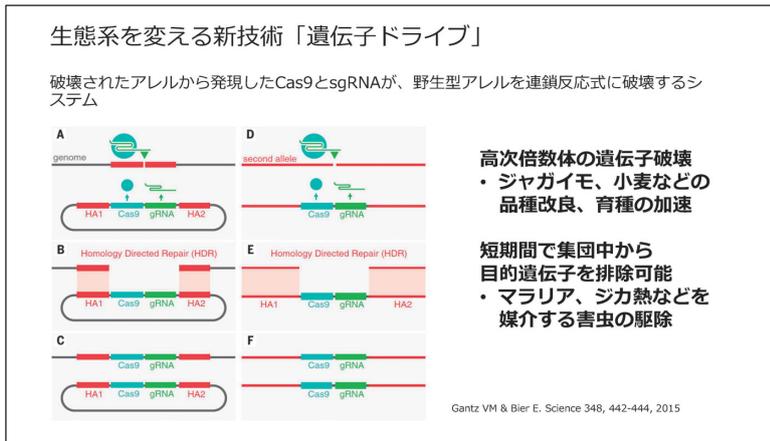
医療の分野でも当然ですが、活発な研究開発が行われています。AIDS や筋ジストロフィーなどに対する治療法として、例えば AIDS だと AIDS ウイルスが侵入し増殖する免疫細胞のレセプター、受容体の遺伝子をゲノム編集でつぶしてしまえば、AIDS ウイルスが体内に入ってきて増えることはできない。また、筋ジストロフィー

もジストロフィン遺伝子の異常部位を置き換えた筋芽細胞や iPS 細胞を作り、体内に注入することにより症状を緩和できるといった実験的取り組みが行われています。また、拡大型心筋症について、この原因遺伝子を受精卵段階で修復することで、将来の発症リスクを下げる試みが行われています。

ただ、医療とはいえ、この技術を人間に使うことに対してはいろいろな批判や危惧があります。2015 年に中国の研究者がヒトの受精卵のゲノム編集を行ったという論文を出し、大騒動になりました。ワシントンでこの後すぐに、ゲノム編集をヒトの受精卵に対して行うべきか否かについて大変な議論があり、今は受精卵を胎内に戻す研究はペンディングになっているはずで

それでも今年 9 月、『Nature』に、先ほど言った拡大性心筋症の変異した遺伝子を修正することにより、非常に効率よく受精卵を修正できたという報告が出ています。従来は受精卵に Cas9 を入れて修正しようとしていたのですが、これだと修復効率が十分ではない。しかし、精子を入れるとき同時に Cas9 を入れておくと、受精卵から発達するほとんどの細胞に、この correction が入るということで、非常に効率よくいくのだという内容です。この修復された受精卵を胎内に戻す計画はありませんが、技術的にはこういう開発研究が進んでいます。これは将来、優生学にもつながるものであり、歯止めが必要と思いますが、それでも将来の治療応用を意識した研究が行われています。

■ 生態系を変える新技術「遺伝子ドライブ」

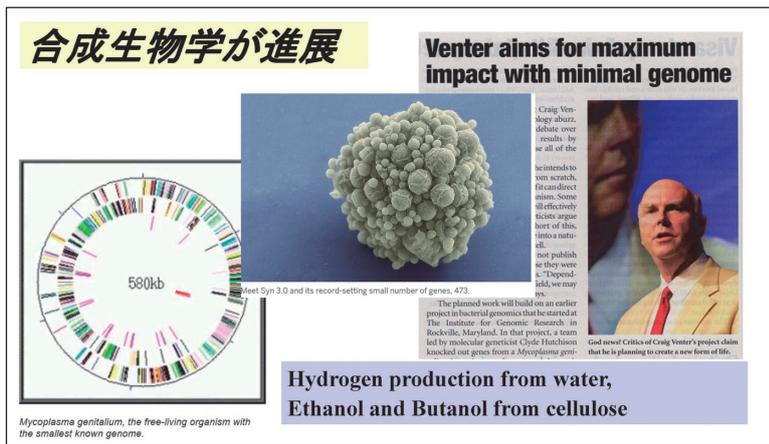


ゲノム編集をさらに強力に展開する「遺伝子ドライブ」という技術が数年前に出てきました。スライドにその技術が模式化されていますが、改変したい標的遺伝子配列と CRISPER/Cas9 遺伝子配列を組み込んだプラスミドを生殖細胞に入れると、第一段のゲノム編集が行われ、細胞側の染色体ゲノム配列が改変されます。この改変されたゲノム配列は、対となる染色体配列に働いてそちらも改変します。このような CRISPER/Cas9 を組み込まれた改変配列を持つ生殖系細胞は、有性生殖の過程で野生型の生殖細胞のゲノム配列を次々と改変します。この過程が繰り返されることで、改変は集団の中に一気に広まります。

この遺伝子ドライブの技術の応

用が試みられているのは、主に昆虫に対してです。蚊など有性生殖する生物では、スライドの上段に示すように、通常の変異は半数の子どもに伝わっていきますが、全体には広がらないのです。しかし、この遺伝子ドライブ型の変異では、生まれてくる子どもは必ずこの遺伝子を持っています。これがまた子どもをつくると次の子どもも全部変異を受け継ぎます。これが繰り返されることによって、変異は急速に集団の中に広まることとなります。これは環境の生態系のバランスの中でゆっくり変化していたものを、一気に置き換えてしまう技術です。マラリアとか、リオデジャネイロオリンピックで話題になったジカ熱を撲滅しようと、遺伝子ドライブ技術で病気を媒介できないように改変をした蚊がつけられています。ただ、これを自然界に広げるかどうかについては、生態系へどのような影響があるのか不明な点が多く、今のところは小規模の実験段階にとどまっています。

■ ゲノムを人工的に作り出す「合成生物学」



ゲノム編集と並んでゲノム科学のもう一つの新しい流れとして、「合成生物学」があります。ゲノムを人工合成して新しい「生物」を創りだそうという極めて挑戦的な動きです。この考えの提唱者はクレイグ・ヴェンター（スライド写真）で、既にマイコプラズマのゲノムを人工的に合成し、それを空になったマイコプラズマの菌細胞の中に入れ増殖させることに数年

年前に成功しています。さらに最近では、増殖に必須でない情報を切り落とした最小のマイコプラズマゲノムを合成して、菌を増やすのに成功しています。ベンターの狙いは、この最小ゲノムに様々な機能を担うゲノム情報を付加して、有用な機能を持った細菌を創り出すことです。まずは、水から水素、セルロースからエタノールやブタノールをつくる菌を創り出すことを目指している

と思われます。自然界には水から水素、セルロースからアルコールを生み出す菌は存在しますが、それらの菌を分離して増殖させるのは困難です。例えばシロアリには腸内細菌がいてセルロースを分解して糖など様々な化合物を作り出す機能を持っていますが、それを分離して培養することは困難です。しかし、ゲノムの解析からそれらの機能を担う遺伝子の情報は獲得

「合成生物学」の発展

- 次世代シーケンサの発展によるゲノム情報の整備
- 情報科学・人工知能を駆使したゲノムの設計
- 人工ゲノムの化学合成技術の発展

- 最適の細胞への人工ゲノムの導入
- 形質発現確認
- 大量培養・物質生産：
バイオ燃料、ワクチン・医薬品、サプリメント、有用化合物など
- 米国では2017年初めには 70社以上、\$1Billionの投資

できます。この情報を基に遺伝子を人工合成して、先に述べた最小ゲノムを持つマイコプラズマを利用して生産させることは、理屈の上ではありえる話です。

合成生物学はまだ初期の段階ですが、様々な機能を持った生き物の遺伝子情報が集積してきたこと、もう一つは AI（人工知能）を使って複雑なゲノムを設計できること、それから人工ゲノムを化学的に合成する技術が発展したことで、将来は、神をも恐れぬ行為として批判はあるものの、いろいろな機能を持った生物が作れる時代になるのではないかと思います。

合成生物学はバイオテクノロジーとして新しい流れです。いま日本ではこういった流れにビジネス界の反応は大きくないのですが、アメリカは 70 社以上が 1000 億円ぐらいの投資をしてたくさんのベンチャーを応援しています。これがまだ今は経済的にコストが合わないとかいろいろなことがあり現実にはなっていないのですが、いずれは次のステップに移るのではないかと思います。

もう一つは、ハーバードの先生が、一足飛びにヒトゲノム全部を合成するのだというプロジェクト、The Genome Project-Write、こういうのを言いだしました。正気かと思うのですが、こういうことも話題になっています。

■ ゲノム科学は人類の未来を拓くか？

人類が抱える諸課題

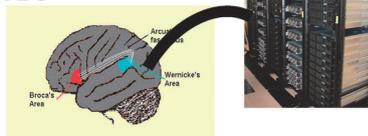
- 生活習慣病、新型感染症など健康リスクの拡大
- 地球温暖化など地球環境の劣化
- 異常気象に伴う農作物の不作、食糧不足、飢餓
- 人類の諸活動に伴うエネルギー需要の増大

- 貧困、経済格差の増大
- テロ、国際紛争の増大
- 核戦争の脅威



ゲノム科学は地球上の生命を人智で制御できる段階に入ったかに見える
これは人類の危機を回避することに貢献できる強力な武器となる
しかし人類を滅亡させる「兵器」にもなりうる

- NGS
 - あらゆる生物のゲノムを高速に読める
- CRISPR/Cas9
 - あらゆる生物のゲノムを高速に書き換えられる
- ゲノム設計・超並列核酸合成
 - 新しいゲノムを計算(設計)して合成できる



ゲノム科学はゲノムの解読から生き物の知恵を学び、それを人類の諸活動に活用する方向へ展開してきました。人類は今、スライドに挙げたように環境問題や健康・病気の問題、食糧問題、エネルギー問題など様々な地球規模の課題を抱えており、これらの課題の解決には人類の智を結集しなければなりません。ゲノム科学がそれらの課題の解決に向けて一つの強力な武器、手段となることは間違いないと思います。

ゲノム科学は今、次世代シーケンサという強力な解析ツールを手にし、あらゆる生き物のゲノムを解読し、そこから生命の知恵を読み取ることが可能にしました。そして、ゲノム編集技術はその生命の知恵を、医学・医療や農水産

業を含む産業などを通して、人類の繁栄や諸課題の解決のために活用できる道をひらき、遺伝子ドライブ技術は生態系の改変をも視野に入れています。更に、合成生物学はゲノムを人工知能で設計して合成することで、新しい機能を持った「生命」をつくる道をひらきつつあります。生命 36 億年の知恵を基にしつつ、ゲノム科学は解読から改変へ、更には「創造」へ、これまでの概念を超える新しいタイプの生命科学を生み出しつつあります。

これに関連して最近英国で出版された興味深い本があります。『Homo Deus』（Yuval Noah Harari 著、Vintage 社、London）という書籍です。われわれは Homo Sapiens、即ち理性を持った人間ですが、Homo Deus は神（Deus）のようにふるまう人間を意味します。人間がよいよ神の領域に入るのではないかと、ということを論じています。この著者の Harari は哲学者で、内容は主に人工知能がいずれ人間世界を支配するだろうということを中心に話を展開していますが、ゲノム科学も最近の進展を見ますと神の領域に近づきつつある感があり、人類の未来に向けて人工知能に匹敵する影響力を持つものと思います。勿論、このような強力なテクノロジーは使い方を誤れば人類を滅亡に導く兵器にもなりうることは明白です。また、私たちが抱える地球規模の諸問題が、科学技術だけで解決できないことも明白です。統合的な人類の智が試される時代です。

その人類に求められる智の一つは、「多様性と共生」ではないかと思います。生命は 36 億年の歴史の中で 5 度の大絶滅の危機にあい、それを乗り越えて今日に至っていますが、これ乗り越えられた生命の強さは「多様性と共生」というしなやかさにありました。今、地球は「人間

一強」の感がありますが、人間社会においても地球環境とのかかわりにおいても「多様性と共生」というキーワードが未来を拓くカギになると思います。

国際連合は国際社会が人類の持続的発展のために行動すべき諸課題を整理して、Sustainable Development Goals (SDGs) として飢餓の撲滅、気候変動への対応、健康と福祉、環境の保全など 17 のゴールと 169 のターゲットを設定していますが、その根底には「多様性と共生」の考



え方があります。また、ローマ教皇フランシスコも、回勅「ラウダート・シ」の中で統合的エコロジーという考え方を提唱し、人間社会がいかに協力しながらエコロジーを守っていくかが今後の人類の課題だ、と言っています。20 世紀に物質的豊かさを享受した人類が、新しい方向に動き始めたと感じます。

以上、様々な地球規模の問題を抱え、統合的な智が強く求められるこれからの時代にあって、ゲノム科学が人類が手にした最も強力なツールの一つとして、その使い方を誤ることなく、人類的な諸課題の解決に貢献してくれることを信じ、私の講演を終わらせていただきます。

尚、本講演に使いました資料は、松原謙一先生、和田昭允先生、服部正平（元）東京大学教授、伊藤隆司九州大学教授、白髭克彦東京大学教授、そのほか研究を共にした多くの方々から提供いただいたものがもとになっております。ここに改めて御礼申し上げます。

■このレポートは平成 29 年 12 月 5 日コートヤード・マリオット銀座東武ホテルにおいて行われた、第 144 回本田財団懇談会の講演の要旨をまとめたものです。本田財団のホームページにも掲載されております。

講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得てください。

発行所 公益財団法人 **本田財団**
104-0028 東京都中央区八重洲2-6-20ホンダ八重洲ビル
Tel.03-3274-5125 Fax.03-3274-5103
<http://www.hondafoundation.jp>
発行者 山本雅貴