

本気の産学連携で ゲノム編集に道筋を付ける

社会を変える革命的技術といわれる「ゲノム編集」。この技術を国内でいち早く取り入れ、実験を始めたのが広島大学大学院理学研究科の山本卓教授だ。山本さんは大型の産学連携プロジェクト「OPERA」で領域統括を務め、ゲノム編集技術を産業で積極的に利用できるように進めている。

やまもと たかし

山本 卓

広島大学 大学院理学研究科 教授

1992年 広島大学大学院理学研究科博士課程中退。熊本大理学部助手、広島大学大学院理学研究科助教授などを経て、2004年より現職。博士（理学）。鳥取大学、熊本大学客員教授も併任。16年4月に日本ゲノム編集学会を設立し、会長に就任。



ネットイツメガエルの飼育室にて。水槽内でカエルが脚を伸ばしているのはリラックスしている証拠だ。

発生生物学から ゲノム編集の世界へ

生命現象の解明などの基礎研究から品種改良といった応用研究まで、遺伝子操作は生命科学には欠かせない技術だ。生物の細胞から目的とする遺伝子を取り出し、必要に応じて改変し、他の生物に導入することで、遺伝子の機能を失わせたり、新たな性質を持たせたりする技術である。これまで主流だった遺伝子組み換え技術は1970年代から利用されているが、偶然や運に左右され、狙い通りに遺伝子进行操作するのは極めて難しかった。

1990年代後半に登場したゲノム編集技術は、この状況を一変させた。ゲノム編集技術では、DNAの塩基配列1つをピンポイントで操作でき、高精度で狙った遺伝子を破壊（ノックアウト）したり、挿入（ノッ

クイン）したりできる。生命科学に革命をもたらすと世界中で注目され、動植物の品種改良や医療などさまざまな用途での応用も進んできている。

ゲノム編集に国内でいち早く取り組んできたのが、広島大学大学院理学研究科の山本卓教授だ。山本さんの専門は発生生物学だ。モデル生物であるウニで、骨を作る細胞の分化過程での遺伝子発現量の変化を追跡するため、生きたままの細胞内で遺伝子の発現を定量的に捉えようとしていた。ウニの遺伝子に緑色蛍光たんぱく質（GFP）の遺伝子を組み込み、遺伝子が発現するとGFPが作られ蛍光を発するという手法で遺伝子の発現は確かめられる。しかし、定量的に調べるためには、GFP遺伝子を1つだけ、目的の場所に正確に組み込まなくてはならない。これが従来の遺伝子操作技術では困難だった。研

究室のメンバーとともに新しい方法を模索していた時、たどり着いたのがゲノム編集についての論文だった。約10年前のことだ。

当時の方法は今では「第1世代」と呼ばれるZFN^{ズィーエフエヌ}を使ったものだった。ZFNはDNAに結合するジンクフィンガーたんぱく質（DNA結合ドメイン）とDNAを切断する制限酵素（DNA切断ドメイン）からなる人工制限酵素で、DNA結合ドメインを改変することで任意の配列を標的にすることができる。しかし、受託作製は高額で購入が難しかった。

「当方で300万円ほどしました。そこで自作に取り組みましたが、実際には非常に難しく、ノックアウト、ノックインができるようになり、狙い通りに遺伝子を組み込み、1回の発現で1コピーのGFPを光らせるまでに2～3年はかかりました」。

苦労してZFNによるゲノム編集に成

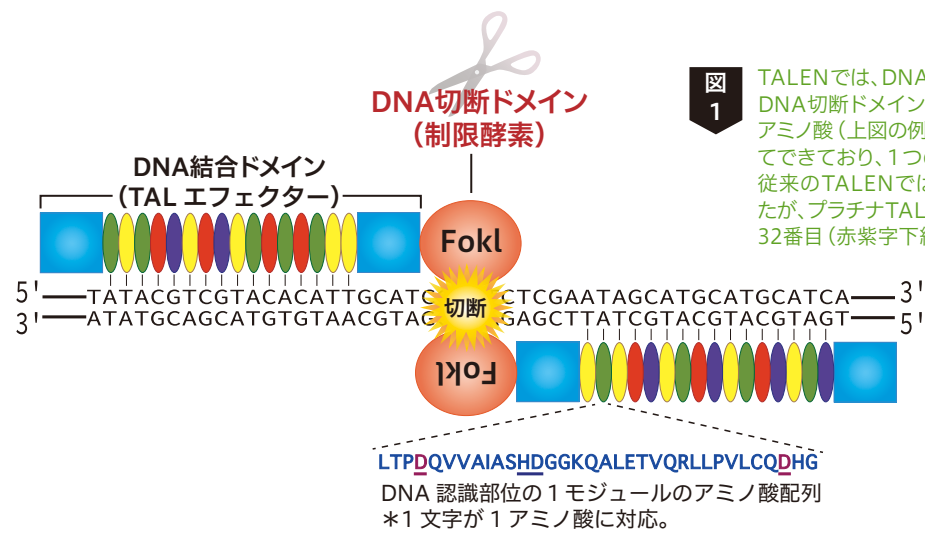


図1

TALENでは、DNA結合ドメインが標的となるDNA配列を認識、結合し、DNA切断ドメインがDNA2本鎖を切断する。DNA結合ドメインは34のアミノ酸（上図の例ではLTP……DHG）から成るモジュールが複数集まってできおり、1つのモジュールの配列によって1つのDNAを認識する。従来のTALENでは12、13番目（青字下線部）にバリエーションがあったが、プラチナTALENでは、自然界でもバリエーションが多く存在する4、32番目（赤紫字下線部）にもバリエーションを加え、高い活性を実現した。

自然界におけるモジュールのバリエーション

LTPDQVVAIAASHDGGKQALETVQRLLPVLCDHGHG
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

功した2010年、第2世代と呼ばれるTALENが登場した。TALENはDNA結合ドメインを植物病原菌が分泌するTALEたんぱく質に代えたもので、ZFNと比べ改変しやすく、より多くの研究者が利用できるようになった。山本さんらもTALENを使い始め、より活性が高く作りやすいプラチナTALENとその作製システム(Platinum Gate System)を開発した(図1)。作製が簡便になったことに加え、哺乳類への変異導入効率も改善し、カエルやマウス、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュなどでもゲノム編集が可能になった(図2、3、5)。

技術を使っている研究者があまりいなかったこともあり、山本さんのところにはゲノム編集を使いたいという声が寄せられるようになった。「この新しい技術についての議論を深めたい」と山本さんはゲノム編集に興味を持っている研究者に声を掛

け、研究会を開いた。

「私は発生のメカニズムを調べるツールとして使いたかったのですが、思った以上にいろいろな生物に応用できることがわかり、産業界からも関心が寄せられました」。当初は草の根的に研究会を開催していたが、2012年には「ゲノム編集コンソーシアム」を立ち上げた。

爆発的に広まったCRISPR-Cas9

ゲノム編集技術の進歩は目まぐるしく、2002年にZFNを使ったゲノム編集技術が発表されてから10年後の2012年に「CRISPR-Cas9」が開発された。CRISPR-Cas9はZFNやTALENと違って、構造が簡単で作りやすく、短時間でゲノム編集ができる。いろいろな生物に利用でき、誰にでも使える優れたツールだ。

また多くの遺伝子を同時に編集できる。

CRISPR-Cas9によるゲノム編集はジェニファー・ダウドナ (Jennifer Doudna) 博士とエマニュエル・シャルパンティエ (Emmanuelle Charpentier) 博士らが2012年に発表した研究論文が基になっている。さらにその技術をより使いやすくなったのは、ファン・ツァン (Feng Zhang) 博士らで、この研究によりCRISPR-Cas9は爆発的に広がった。論文発表からわずか3年後の2015年にはノーベル賞の候補になったほどだ。これほど短期間に注目を浴び普及をした技術は極めてまれだ。

ゲノム編集の技術は今も進化を続け、年間1,000本もの論文が発表されている。「ゲノム編集の技術開発のスピード感はずいぶんあります」。

これを後押ししているのが、組織の枠組みを超え、広く知識や技術の結集を図ろうとするオープンイノベーションの取り組みだ。ゲノム編集分野では、米国で設立された非営利のDNAバンク「アドジーン (Addgene)」が国内外で広く利用されている。研究者は特許を出願して論文を発表した後、技術をこのDNAバンクに寄託する。寄託者の権利は保護され、商業利用でなく学術的な目的であれば、研究者は安価に必要なデータやツールを入手できる。このため一気に新しい開発が進

図4

「ゲノム編集」産学共創コンソーシアムの概要。

領域統括: 山本 卓 (広島大学 大学院理学研究科 教授)

研究開発テーマ1: 微生物でのゲノム編集 技術開発	研究開発テーマ2: 動物でのゲノム編集 技術開発	研究開発テーマ3: 培養細胞でのゲノム 編集技術開発
研究開発テーマ4: 植物でのゲノム 編集技術開発	研究開発テーマ5: 国産ゲノム編集ツール の開発	調査研究テーマ: ゲノム編集をめぐる 社会動向

新たな価値の概要:

- ・微生物が環境・資源問題を解決する。エネルギーや素材のバイオ生産技術を開出
- ・ブタの各種遺伝子の機能を解明し、ウイルス感染に強いブタなどの育種に繋がる技術を開発
- ・アレルギーから子供を守る技術の開発
- ・医薬品の開発に必要な細胞や動物の作成技術開発
- ・国内で安く利用できるゲノム編集ツールを開発し、観葉植物や品種改良での利用を実現



んだ。山本さんらも多くの技術を寄託しているという。

CRISPR-Cas9は優れた技術だが、開発者の間で特許紛争が起きている。米国では特許が成立したが、日本では未成立なので、この紛争が将来どう影響するかは不明だ。「確かにCRISPRは優れた技術ですが、既存のZFNやTALENでできることも多く、TALENの方が適している場合あります」と山本さんはいう。

CRISPRの弱点は、標的と類似した配列の遺伝子を誤って破壊してしまう、オフターゲット効果だ。受精卵をゲノム編集した場合、細胞分裂の過程でゲノム編集された細胞とされない細胞が混在するモザイク性の問題もある。山本さんらが開発したプラチナTALENなら、その心配は小さく、組み換えの効率も良い。特に哺乳類の遺伝子を効率良く改変できるし、ノウハウがある。また、CRISPR-Cas9は研究者が安価で研究に利用できる一方で、産業利用になると莫大な実施料が必要となる。産業化を見据えると、特許に問題がないTALENを使用した方が有利になる場合があるのだ。基礎研究で網羅的に解析する時にはCRISPRを使い、産業化に向けては同じ結果をTALENでも出せるようにするなど、うまく使い分けしていくのが重要だと山本さんは考えている。

自らの思いと合致したOPERA

「ゲノム編集技術は多くの生物に使える、基礎から応用まで汎用性が非常に高い。今では、研究でも企業の開発競争でも、この技術を使わないと勝てません。企業も遅れてはならないと考えていたものの、産業化を考えると特許の問題がある。そのような背景からゲノム編集コンソーシアムに多くの人が集まるようになったので、2016年に、日本ゲノム編集学会を立ち上げました」。基礎研究の活性化はもちろん、産業界に技術を使ってもらうための情報を提供したり、道筋を付けたりしたいという思いからだった。

山本さんらが地道に企業との連携を進めていた2016年に、JSTの「産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA)」の公募が始まった (p8-9コラム参照)。「OPERAの公募情報を見て、私たちがやっていることそのものだと感じました。競争関係にある同業他社が共同で研究を進めることは難しい。OPERAで大学と企業の共同研究を束ねる仕組みができれば、複数の企業が参入でき、開発の効率もあがります」。すでに企業との連携を始めていたのでノ

ウハウはあったが、「OPERAの応募はハードルが高かったです」と山本さんは振り返る。OPERAは大型の産学連携で、10社以上の企業に参加してもらい、年間総額1億円以上の共同研究費等を集める必要がある。JSTは企業側と同額の委託研究開発費を大学に拠出する。研究期間は5年なので、企業側は全体で5億円以上の共同研究費等を拠出しなければならない。産官ともに巨額な資金を出すという緊張感が、成功を導く原動力になる仕組みなのだ。

「たくさんの資金が必要で、10社も呼び込むことができるのだろうかと不安でしたが、大学が苦勞して企業を集めてくれました」。広島大学には幹事機関としての、山本さんには領域統括としての多くの役割がある。これも大学側からの全面的なバックアップがあることでスムーズに進めることができているという。

多様なテーマを設定し基幹産業育成に取り組む

こうした努力が実り、広島大学を拠点とする『「ゲノム編集」産学共創コンソーシアム』が始動した(図4)。今年3月現在、11の大学等研究機関と18の企業が参加している。研究開発テーマとして「微生物でのゲノム編集技術開発」、「動物でのゲノム編集技術開発」、「培養細胞でのゲノム

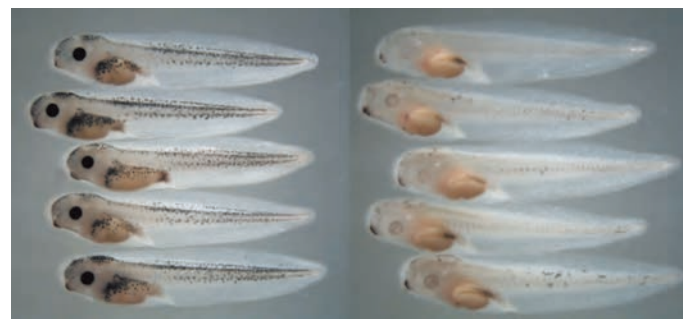


図2

アフリカツメガエルの色素合成に関する遺伝子をプラチナTALENによって破壊した例。左がコントロール胚（プラチナTALENを導入していない胚）で、右がプラチナTALENを導入した胚。プラチナTALENによって色素合成が効果的に阻害されている。

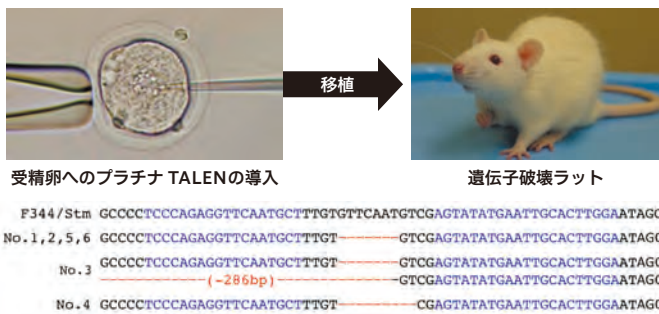


図3

上は、ラットでのプラチナTALENによる遺伝子破壊のイメージ図。下は導入された変異。提供：真下知士博士（大阪大学）



編集技術開発」、「植物でのゲノム編集技術開発」、「国産ゲノム編集ツールの開発」の5つを、調査研究テーマとして「ゲノム編集をめぐる社会動向」を設定した。なお、医療分野への応用は日本医療研究開発機構(AMED)のプログラムが推進している。

基礎研究では、国内で安く利用できる編集ツールの開発や医薬品の開発に必要な細胞や動物の作製技術を開発する。企業や研究機関とともに、プラチナTALENを中心としたゲノム編集技術を用いて新たな基幹産業を形成することが目標だ。

プラチナTALENは哺乳類の遺伝子を効率良く改変できるので、家畜の品種改良にも向いている。これまで、アレルギーのない卵や筋肉量の多いブタが開発されてきたが、OPERAでも豚の各種遺伝子の機能を解明し、ウイルス感染に強い豚などの育種や、アレルギーから子供を守る技術の開発をめざしている。

また、環境やエネルギー問題の解決につながる技術も開発する。「地元企業のマツダと共同で油を作る微細藻類に対してゲノム編集を行い、油の生産量を増やそうとしています。化石燃料に代わるエネルギー源を作ろうというものです。実用化への道のりはまだ長いですが、もともと力を入れて共同研究していたこともあり、第1ステップはクリアしています」。

新たな技術を社会に受け入れてもらうために

調査研究テーマの「ゲノム編集をめぐる社会動向の調査」は、ゲノム編集技術に社会に受け入れてもらうために、ゲノム編

集をめぐる社会状況を把握し、動向を調査しようというものだ。リスクマネジメントを専門とする社会学の研究者も加わっている。優れた技術でも社会の理解がなければ実用化は難しい。そうならないように、この技術をどのように社会に出したらいいのか、そのシナリオを作りたいのだという。

「新しい技術を理解したり、受容したりするには時間がかかります。まずはこの技術を使って誰もが受け入れられるような良い事例を作ることが大事だと思っています」と山本さんはいう。すでにいろいろな分野でゲノム編集が利用されているが、安全性評価などが定まっておらず農作物の改良など食料向けの利用にはまだハードルが高い。再生医療分野でも、ヒトの受精卵での利用にはまだ議論がある。また、ゲノム編集を使った遺伝子治療はすでに始まっているが、体細胞での利用には限界があるだろう。どのような利用の仕方ならこの技術の価値を高めることができるのかを追及していきたいという。

今後のゲノム編集の普及に向けてはそ

の技術の安全性を高めたり、評価したりする方法を確立することも急務だ。例えばある突然変異があったとき、それが自然に起こったものなのか、ゲノム編集によるものなのかを見分ける方法はない。「倫理面について性善説で見過ごすことはできないでしょう。誰にも止められない技術なら、有効に安全に使う方法をなるべく早く見つけておかないといけない」と山本さんは強調する。

生物が集団として生き延びていく上では、遺伝子の多様性が重要だ。現在、病気の原因とされる遺伝子を取り除くことが、遠い将来その集団に与える影響は、評価できない。簡単に取り除けるということと、それが長期的に見ても良いことなのかは別問題なのだ。こうした問題には、日本ゲノム編集学会などの活動を通して、積極的に取り組んでいく。

世界に先駆けるための技術開発を

国産のゲノム編集技術の開発の見通し



図5 プラチナTALENにより、網膜色素上皮と黒色素細胞のみに蛍光色素を導入したカエルの幼生。蛍光下では、色素の存在する箇所のみが赤く光って見える。



はどうなのだろうか。「CRISPRに代わるものをすぐに作るというのはなかなか難しいでしょう。しかし、ゲノム編集は生命科学の全てに関わってくるため、技術にも階層があります。基礎の技術を持っていればもちろんそれに越したことはありませんが、それを使った技術開発も重要になってくるのです。情報の世界に例えるなら、コンピュータ言語があり、ソフトウェアがあり、ハードウェアがあり、プラットフォームがあるようなものだという。

日本ではゲノム編集に関する研究者数も特許の件数も少ないが、海外では人も資金もかけて「ブルドーザーのようなパワー」で開発を進めている。「日本が世界に打っ

て出るには『ものづくり』しかありません。ゲノム編集でも、ものと技術に重点を置いた開発を急がないと、あっという間に市場を海外に押さえられてしまう可能性が高いのです。国産のゲノム編集技術も大事ですが、産業利用を考えた時に使える技術で対抗することも重要です。OPERAで産業化への道筋を付けて活性化を図ります」。CRISPR-Cas9が世に出て5年が経過し、ゲノム編集の世界は一変した。『「ゲノム編集」産学共創コンソーシアム』の5年が終了する頃にはどのような風景が広がっているのだろう。世界をリードするような技術の開発や新たな価値の創出に期待がかかる。



産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)

「組織」対「組織」による本格的な産学共同研究

広島大学を幹事機関とする大型プロジェクト『「ゲノム編集」産学共創コンソーシアム』は、JSTの「産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA*)」の初年度(2016年度)の公募で採択された。2016年度はこの他、東北大学、山形大学、名古屋大学をそれぞれ幹事機関とする3件が、2017年度には大阪大学、信州大学、東京工業大学を幹事機関とする3件が採択されている。

OPERAは、新たな基幹産業の育成の核となる革新的技術の創出をめざすとともに、持続的な研究開発環境・研究開発体制・人材育成システムを持つプラットフォームを形成することを目的とする。産業界と大学等の協力の下、プロジェクトの基本構想となる「技術・システム革新シナリオ」を作成し、それに基づく学問的挑戦性と産業的革新性を併せ持つ非競争領域での産学共同研究を通して、基礎研究や人材育成における産学連携を拡大し、オープンイノベーションを加速することが狙いだ。

民間企業が拠出する共同研究費等と同額をJSTが拠出

OPERAは民間企業が拠出する共同研究費等(民間資金)と、JSTの委託研究開発費によるマッチングファンド形式の研究開発プログラムだ。大学等と民間企業は、プラットフォーム機能を担う「共創コンソーシアム」を形成し、研究開発を推進する。

共創コンソーシアムが受け入れる民間資金の総額には、間接経費を含め1年度当たり1億円以上という規定があり、JSTは研究開発費として年間1.5億円を上限に民間資金と同額までを支援する。また、調査推進費として年間2,000万円まで拠出する。支援期間は5年度だ。

研究開発課題の多様性を確保するため、研究領域全体で大学等については3機関以上、民間企業は異業種を含む10社以上の参画が求められる。従来の産学連携は、とすると個人同士の関係に基づいた小規模なものになりがちだったが、OPERAにおいては「組織」対「組織」による本格的な産学共同研究が推進される。

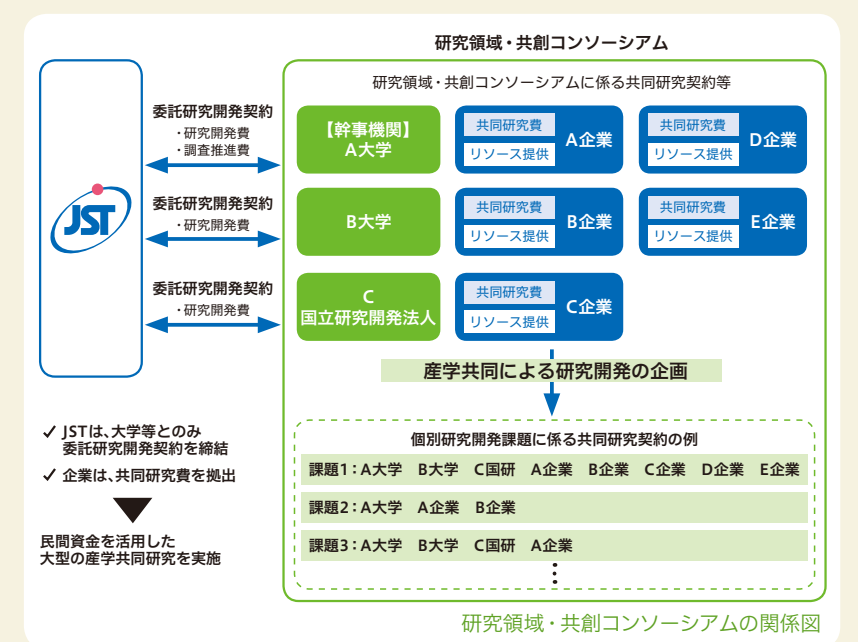
「技術・システム革新シナリオ」の作成に当たっては、特に大学等の人文・社会科学の研究者が参画することが求められており、それに基づく研究開発課題は5件以上、設計することが要件だ。

人材育成の観点からは、民間資金を用いて研究領域全体で10名以上、研究開発課題ごとに1名以上、博士課程後期の学生をリサーチ・アシスタントとして雇用することが求められる。

産学連携の大規模化の先駆けに

OPERAが設計された背景の1つには、日本経済団体連合会(経団連)が2015年10月に発表した、「第5期科学技術基本計画の策定に向けた緊急提言」がある。この中で経団連は、基礎研究から社会実装までのビジョンや経営課題の共有を通じた本格的な産学連携や拠点形成、有効な人材育成方策の検討の必要性に言及し、産業界は「新たな基幹産業の育成」に向けた本格的なオープンイノベーションを推進するとした。

また、昨年6月に閣議決定された「未来投資戦略2017」では、2025年度までに大学・国立研究開発法人等に対する企業の投資額を現在の3倍とすることをめざすとしている。



加速する産学連携の大規模化。OPERAはその先鞭を付けるという大役を担っている。

ウェブサイト: <http://www.jst.go.jp/opera/>
* OPERA: Program on Open Innovation Platform with Enterprises, Research Institute and Academia