

触媒懇談会ニュース

触媒学会シニア懇談会

最近のバイオテクノロジーの話題、「ゲノム編集」

今成 眞

私の略歴とバイオテクノロジーとの関わり

触媒懇談会ニュースには相応しくないかもしれないが、自分としては興味がある最近のバイオテクノロジーの話題に触れてみたい。私は大学では有機化学専攻だった。三菱油化に入社して、つくばの中央研究所に配属され触媒開発に従事した。自分も関係して工業化されたものでは、アクリル酸触媒や、脱硝触媒（日立製作所と共同研究し、触媒ハニカム製造は触媒化成工業が実施）、現在は三菱ケミカルで、YX-4000 という商品名で、販売されている高機能エポキシ樹脂の原料である 2,6-キシレノールダイマーの合成触媒などがある。一時期トリプトファン製造法の開発にも関係した。インドールとセリンを中間原料とし、遺伝子組み換えした菌を用いてトリプトファンを製造するもので、国家プロジェクトだった。初めは中間原料合成法開発担当だったが、途中から、生物化学研究室長となり、プロジェクトリーダーになったので、遺伝子組み換えの方も管理する立場になり、あわせて診断薬開発の方も管理する立場になった。トリプトファンの様に、微生物の力を利用して有機化合物を製造する、いわばケミカルバイオと、診断薬のような、メディカルバイオ

に関わった。その後、再び触媒開発の方に戻り、三菱油化と三菱化成の合併で三菱化学になってから、横浜総合研究所で触媒開発の研究所長、黒崎の開発研究所長、横浜総合研究所長の後、三菱化学全体の研究開発統括となった。その結果、三菱化学生命研の改革にも取り組み、かなりバイオテクノロジーのことに触れることになったのである。

ゲノム編集

最近、バイオテクノロジーでは「ゲノム編集」が話題になっている。遺伝子組み換えは、従来は、そんなに簡単な技術ではなく、きちんと成功する確率はかなり低かった。今回、開発されたゲノム編集技術によれば、その効率を画期的に改善し、簡単にゲノム中の狙った場所を切断できる。ゲノムの二本鎖を二本同時に切断でき、その切断した場所に他の遺伝子を入れることが出来る。この技術は2012年に、ジェニファー・ダウドナ博士（現カリフォルニア大学バークレイ校教授）とエマニュエル・シャルパンティエ博士（現マックスプランク感染生物学研究所所長）が「サイエンス」に発表した。生物学では21世紀最高の発明と言われ、ノーベル賞の有力候補と言われている。こ

の技術の元は石野良純博士（現九州大学教授）が約30年前に大腸菌や古細菌の遺伝子配列に奇妙なものがあるのを発見したことによる。その配列はTCCCCGC、少し間をおいてGCGGGGAというような配列(数十塩基対からなる。A-C、G-Tで塩基対が形成されるので折りたためる構造になる。)が、間隔(スペーサーと呼ばれる)をおいて頻度高くみられるというもので、今日、クリスパーと呼ばれる。CRISPER (Clustered Regularity Short Palindromic Repeats「規則的にスペーサーが配置された短回文(たけやぶやけたのようなもの)繰り返し配列群」)である。

この配列は現在では古細菌などの免疫機能に関連するものと理解されている。古細菌にウイルスが感染すると、そのウイルスのDNA配列をスペーサー部分に保存して記憶しておき、再度そのウイルスに侵入された時に、記憶した古細菌のDNAから転写されたRNAを含むものが、そのウイルスのDNAを検知して接合し、伴った切断酵素の働きで切り刻んで無害化する。

スペーサー部分に目標とする遺伝子配列に接合するようにデザインしたRNA(ガイドRNA)を持つクリスパーと切断酵素(キャス9)を組み合わせるとクリスパーキャス9としたものが、最近のゲノム編集のキー物質である。これにより、目標の場所の切断や遺伝子組み換えを起こせるようになった。クリスパーキャス9を遺伝子工学ツールとして使う研究者は、編集したいゲノム中のDNA配列に合わせて、ガイドRNAだけを設計すれば良い。ガイドRNAを設計し、これを転写するDNAとキャス9のDNAを、プラスミドを用いて細胞に導

入し、うまく目的の場所が切断できるか試せばよい。このプラスミドは、公的機関の研究者なら、実費数万円で入手できるようになった。プラスミドを用いる場合、プラスミド遺伝子中の目的以外の遺伝子が挿入されてしまうことがあるらしい。これを避けたければ、プラスミドの形ではなく、ガイドRNAとタンパク質のキャス9を導入してゲノム編集することも出来るようになりつつある。

従来の放射線などを用いた、ランダムで非効率な方法から、動物細胞でも植物細胞でも、かなり簡単かつ正確に、高効率に、ピンポイントでゲノムの狙った場所を切断したり改変したりする事ができるようになった。

この技術を用いて、筋肉量を倍増した真鯛(日本)や4割ほど筋肉量を増加させた牛(米国)がつくられている。筋肉量の増加を制限するミオスタチンというタンパクの関連遺伝子を除去してしまうことにより、この様なことが可能になった。また、日本の研究者により、腐りにくいトマトや、油を多く貯める藻が作られている。作物の品種改良に従来は5年位かかったが、ゲノム編集によれば約半分ですむという。

医療はゲノム編集応用が期待される分野である。血友病や筋ジストロフィーなど遺伝子異常が原因で発病する病気が約8000種あると言われている。これらのうちのいくつかに対し、ゲノム編集での治療の可能性が検討されている。さらにこれからは個人個人の体質に応じた個別化医療の時代となると予想される。ヒトゲノムの完全解読がなされ、その後の進歩により、今や、かなり簡単に個人の自己ゲノムの解析ができ

る時代になっている。ゲノム編集の登場機会が多くなるものと思われる。

ゲノム編集の医療への応用では、米国ですでに臨床試験に入った例もある。あるエイズ患者の血液を採取し、含まれるリンパ球を改変した。リンパ球はある突起を持っている。エイズウィルスはこの突起に結合してリンパ球内に侵入し、リンパ球を破壊してしまう。この突起をつくる遺伝子を除去し、突起のないリンパ球を持つようにし、これを再び患者の体内に戻したところ、エイズ治療薬を服用しないでも良いレベルまで回復し、うまく行っているとの事である。

また、癌への適用例もある。白血球T細胞は癌細胞を攻撃するが、癌細胞は白血球T細胞の表面にあるPD-1という突起に結合し、攻撃されないようにする。このPD-1が出来ないようにし、さらに癌細胞を捕まえるように改変したT細胞をゲノム編集でつくることができている(スーパーT細胞と呼ばれる)。シャーレでの実験では、このT細胞が癌細胞を死滅させるのが確認されている。PD-1は、高価なので話題となった癌治療薬オプシーボのターゲットである。オプシーボはPD-1に接合し癌細胞がT細胞を無力化するのを妨げる。但し、PD-1は免疫に関係するものなので、その除去は自己免疫疾患につながる恐れもあるらしい。生命現象は精密且つ複雑に制御されているので慎重が必要である。

実はクリスパーキャス9はゲノム編集第三世代と言われる。1996年に第一世代ZFN、2010年に第二世代タレンが開発されていた。このタレンを用いて、2015年に、重篤で他の治療法がもう無かった、急性リンパ性白血病の赤ちゃんの治療に成

功している。この例では、癌細胞を認識する機能、正常細胞は認識せず癌細胞のみを攻撃するように仕向けたT細胞レセプター機能、服薬している化学薬剤に対する耐性をT細胞に与える機能が付加されたT細胞が用いられ、劇的な成功を収めた。第一、第二世代もまだ使われているが、第三世代のクリスパーキャス9はこれらに比べ使い勝手が格段に良くなった。

このようにゲノム編集は切れ味鋭い技術で、色々な分野での応用が期待できるが、光もあれば影もある、

生物そのものの改変が出来てしまう。

マラリアは、蚊がマラリア原虫を媒介することにより人に感染するが、蚊にゲノム編集でマラリア原虫を保持しないようにし、その蚊が交尾した相手の蚊にも、その体質(マラリア原虫を保持しない)が伝わるようにすることができる。この蚊の子孫はすべてマラリア原虫を保持しないものとなるのである。ある一匹の蚊にこれを施し野に放つと約2年で全世界の蚊がマラリア原虫の媒介をしないようにすることができるそうで、究極的な生物改変になる。遺伝子ドライブと呼ばれる方法で、この蚊はすでに作られているが、野に放たれないように厳重に保管されている。

また、中国ではヒト受精卵(異常な受精卵で人になる可能性はなかったものだが)への適用もすでに報告されている。遺伝子改変が容易にできることから、優生学の復活や、デザイナーベビーといったことにつながる恐れも指摘されている。

生殖への適用の懸念の他にゲノム編集そのものの安全性の問題も、まだ完全ではないらしい。ゲノム編集では、確率は低いらし

いが、狙ったところではない場所の遺伝子変異を起こしてしまう、オフターゲット変異の怖れも指摘されている。ゲノム編集の例ではないが、嘗て遺伝子治療で深刻な副作用が起こったことがあった。ゲノム編集では副作用の起こる確率は低いことが期待できるが、それでも十分に安全性を検証する必要がある。ことが生命、生物に関係する事であり、適用には慎重になる必要が大いにある。

またこのゲノム編集の特許は複雑な事になっている。カリフォルニア大学バークレイ校のダウドナー・シャルバンティエ陣営は当然特許申請していたが、この両氏陣営ではなく、ハーバードとMITが出資している米ブロード研究所のフェン・チャン博士が、今のところ特許取得している。ダウドナー・シャルバンティエ両氏の発表以前にすでに発明していたと実験ノートを証拠に特許取得した(その時点ではギリギリ、米国は先発明主義だった)。ダウドナー・シャルバンティエ陣営(カリフォルニア大学バークレイ校)はチャン氏の特許は無効であるとして再審査請求しており、現在この再審査請求が受理され米特許商標庁で再審査中であるという

以上すでにご存じの方も多いと思うがバイオテクノロジーの最近の大きな話題であるゲノム編集について紹介した。

最近、技術的進歩が最も著しく、社会に対する影響が大きそうなのが、IPS細胞を含めたこのバイオテクノロジー分野とAI分野ではないかと思う。

この様な技術が触媒化学にどう関係するか分からないが、何かヒントになるかもし

(今成 眞)