ゲノム編集食品の動向と高GABAトマトの開発・実用化について

筑波大学　生命環境系　教授
つくば機能植物イノベーション研究センター長　江面（えづら）　浩（ひろし）

【要約】

生き物が既に持っている遺伝子に精緻・効率的に変異を導入し、遺伝子機能を調節するゲノム編集技術が開発され、この技術を活用した農作物の品種改良が国内外で進み、米国では一部で実用化も始まっている。わが国でも健康機能性成分として注目されているGABA（γ-アミノ酪酸）を高蓄積したトマトを事例としてゲノム編集作物の開発が進んでいる。

はじめに

精緻かつ効率的に生物の遺伝子機能を調節・改変できるゲノム編集技術が登場し、さまざまなライフサイエンス分野での利用が加速している。農作物の重要育種形質発現に関わる遺伝子を有用変異遺伝子と同じに書き換えることで、その機能を迅速に調節し、品種改良が高速化できると期待されることから農作物の品種改良でもこの新技術に対する関心が急速に高まっており、今後、利用拡大が予想される。本稿では、①農作物の品種改良におけるゲノム編集技術への期待②ゲノム編集作物開発の国内外の動向③高GABAトマトの開発事例④その実用化に向けての今後の課題について紹介する。

1　ゲノム編集は品種改良技術の一つ

ゲノム編集技術と聞いて、何か特殊な技術とイメージする人々が多いと思うが、品種改良分野では特殊な技術ではない。農作物の品種改良で活用するゲノム編集は、農作物が既に持っている遺伝子に変異を導入し、その遺伝子機能を調節する技術である。農作物の品種改良は、さまざまな原因で遺伝子に生じた突然変異を当該作物に集積する作業である。従来の品種改良では、紫外線などの自然放射線や高温、低温などの極端な環境ストレスにより生じた、さまざまな自然突然変異の中から人類にとって有益な変異が選ばれ活用されてきた。一方、近代的品種改良が始まって、EMS（エチルメタンスルホン酸）などの化学薬剤処理、ガンマー線など放射線照射処理、細胞・組織培養による脱分化・再生などによっても人為的に突然変異を効率的に誘導できることが明らかになり、それらの変異も積極的に品種改良に活用されてきた。これらの人為突然変異育種技術が利用され、新品種が既に育成・栽培されている。一方、これら

の人為突然変異誘導では、対象作物のゲノム全体にランダムに変異が誘発されるため、必要な遺伝子に変異が導入された変異体を獲得するには、まず大規模な変異体集団を作成し、その中から目標とした形質を有する変異体を選抜し、戻し交雑により不要な変異を取り除く作業が必要になり、労力と時間がかかっている。

ゲノム編集は、狙った遺伝子をピンポイントで書き換える技術（もしくは変異を導入する技術）である。主要農作物のモデル品種・系統のゲノム解読研究、それに続く多様な品種・系統の比較ゲノム研究、さらには作物の重要育種形質発現の分子機構解明研究から、自然に誘発された自然突然変異が永い栽培・品種改良の歴史の中で固定・集積され、現在の農作物が出来上がってきたことが明らかになってきている。そこで、ゲノム編集技術を用いて、近代作物に残されてきた有用遺伝子変異を育種親に直接再現できれば、効率的な品種改良が可能になるとから，この技術に対する関心が高まっている。

ゲノム編集技術は、迅速育種技術として期待される。そのため、消費者の嗜好性が強く、一つの作物で多数品種が必要で、消費者や流通ニーズの変遷が早い野菜や花の品種改良のほか、交雑育種が困難な栄養繁殖性作物（果樹など）のワンポイント改良には特に力を発揮する育種技術であると考えている。例えば、日頃、食べ慣れた作物品種の栄養機能性を高めたい、新しい病害虫が発生したのでそれに対する抵抗性を高めたい、果実の高温時期の着果を安定させたいなどのさまざまなニーズに応える品種改良を迅速に行うには適した技術である。

2　ゲノム編集作物開発の国内外の動向

ゲノム編集に関わる基盤技術の開発という点では欧米が先導し、これら基盤技術を使った概念実証研究(注1)では、米国、中国、および日本が先導している。特に、中国からの概念実証研究は、品種改良技術として注目に値する成果も多い(注2)。わが国では大きな報道となっていないが、イネにおいてゲノム編集技術により胚発生関連の複数遺伝子をノックアウト（切断）し、アポミクシス(注3)を誘導し、一代雑種イネを種子により増殖することを可能にした研究はその一例(注4)であり、今後の作物の一代雑種育種の概念を大幅に変える可能性のある成果である。一方、成果の社会実装を目指した取り組みでは、米国と日本が先導しており、社会実装の行方は世界中から注目されている。

米国では、バイオベンチャー企業であるカリックス社(注5)がゲノム編集技術（タレン：TALEN）(注6)を活用して開発した高オレイン酸大豆がFDA（米国食品医薬品局）とUSDA（米国農務省）でnon-GM（非遺伝子組換）作物として承認済みである。また、その大豆から絞った食用油は本年（2019年）より米国内で販売を開始しており、上市されたゲノム編集食品の第一号となった。この食用油は、オリーブオイルと同様に、約80%がオレイン酸で酸化しにくく、飽和脂肪酸の減少など調理特性や健康機能性に優れているとされている。

その他、GM（遺伝子組み替え）作物大手企業やバイオベンチャー企業によるゲノム編集技術を活用した作物開発としては、米国のCorteva Agriscience社(注7)

によるワキシーコーン（モチ性トウモロコシ）や同じく米国のIntrexon社(注8)による褐変しないロメインレタスなどがある。2020年以降それらの社会実装が進んでくると予想され、海外勢によるゲノム編集作物の開発には今後とも要注目である。

わが国では、第１期戦略的イノベーション創造プログラム(注9)（以下「ＳＩＰ１」という）において、ゲノム編集技術を活用した主要農林水産物の改良に関する研究開発が実施され、社会実装を目指せる形質を有する農作物も開発されつつある。さらに、ゲノム編集生物の商業利用のための国の法整備も進んできており、その成果の社会実装も始まろうとしている。ＳＩＰ１の作物を対象とした課題の中では、従来品種より収量性を２割アップした超多収稲の開発、雨にも強い穂発芽耐性麦類の開発(注10)ソラニンなど天然毒素を大幅に低減したばれいしょの開発(注11)、機能性成分（γ-アミノ酪酸：GABA）（図１）蓄積量を高めたトマトの開発(注12)などに成功した。

注１：概念実証（POC: Proof of Concept）研究とは、社会・産業ニーズを踏まえ、経済・社会的にインパクトのあるターゲット（出口）を明確に見据えた技術的にチャレンジングな目標を設定し、戦略創造研究推進事業や科学研究助成事業等の有望な成果の活用を通じて、実用化が可能かどうか見極められる段階（概念実証：POC）を目指した研究開発。

注２：参考文献１

注３：アポミクシス（無融合生殖）とは、受精をおこなわずに種子を形成する現象のこと。

注４：参考資料２

注５：カリックス（Calyxt）社は、ゲノム編集技術により消費者や農業者に有利な特性を残した商材を提供している企業である。

注６：ゲノム編集の際にDNAを切断するはさみの役割を果たす酵素（人工ヌクレアーゼ）の一つ。ほかにZFN（ジンクフィンガーヌクアーゼ）やCRISPR/Cas9（クリスパー・キャスナイン）などがある。

注７：Corteva Agriscience社は、ダウ・デュポン社から分割されたアグリカルチャー事業部門の新会社である。

注８：Intrexon社は、NYSEに上場している企業でDNA配列を設計・構築・規制する技術を保有している。

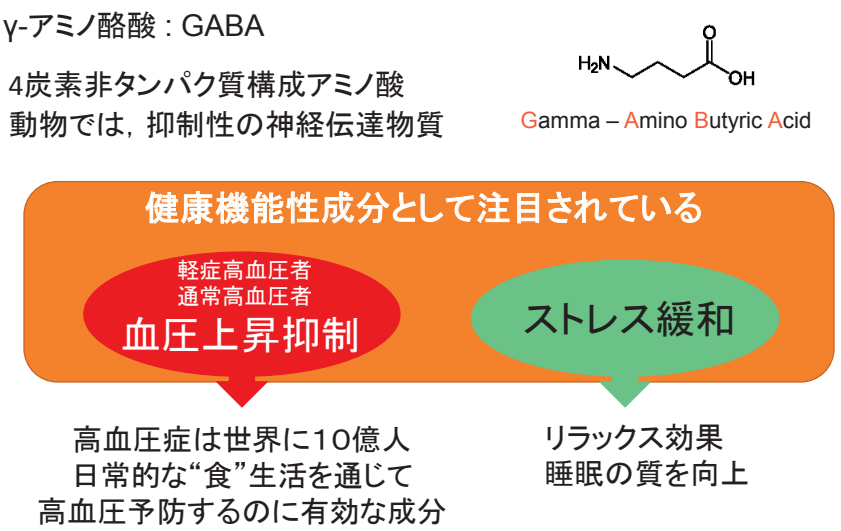
注９：戦略的イノベーション創造プログラム（Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program、通称：SIP（エスアイピー））は、総合科学技術・イノベーション会議が司令塔機能を発揮して、府省の枠や旧来の分野を超えたマネジメントにより、科学技術イノベーション実現のために創設した国家プロジェクトである。内閣府に設置され、政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）が事務局を担っている。

注10：参考資料３

注11：参考資料４

注12：参考資料５

図１　GABAとは



３　高GABAトマトの開発

ＳＩＰ１で筑波大学が担当したトマトでは、ヒトの健康増進に貢献する栄養機能性成分として注目されているGABA(注13)の代謝に注目し、ゲノム編集技術を利用して果実にGABAを高蓄積するトマトの開発に成功した(注14)。本研究ではグルタミン酸からGABAを合成する鍵酵素GAD（グルタミン酸脱炭酸酵素）に着目した。この酵素は、C末端に自己阻害ドメインが存在し、この機能により通常状態では活性は低く保たれている。一方、高ストレス状態、例えば塩ストレスで抑制が解除されると高活性を示し、GABAを細胞内に高蓄積する。

我々は、ゲノム編集技術の一つであるクリスパー・キャスナイン（CRISPR/Cas９）を用いて、実験トマト品種マイクロトムのGAD ３の自己阻害ドメインの直前に変異を導入し、停止コドンを挿入することにより自己阻害ドメインを切除した。その結果、変異系統は編集前の系統に比べて、GADの酵素活性が大きく向上しGABAの生合成および蓄積量が増加した（図２）。

続いて開発した高GABA系統と大玉食用固定種との間で一代雑種系統を作成し（写真）その形質を評価した(注１５)。一代雑種系統はゲノム編集で創成した変異がヘテロで導入されており、GABAも高蓄積していた。この結果により、導入変異は果実を大型化しても効果があること、また高GABA形質は優性形質として発現することを実証しており、ゲノム編集により開発した変異系統が高GABA形質を導入する一代雑種親系統として利用可能であることを示している。これらの成果を受けて、我々の研究チームでは産学連携により実用トマト品種の高GABA化にも成功し、上市に向けた取り組みを進めている。

注13：GABA（ギャバ）とは、γ - アミノ酪酸の略で血圧降下作用があることが分かっている。
注14：参考資料５
注15：参考資料６

図２　ゲノム編集技術によるトマトの高GABA化
原系統（WT：マイクロトム）に比べ果実でのGABA含有量が最大15倍に増加

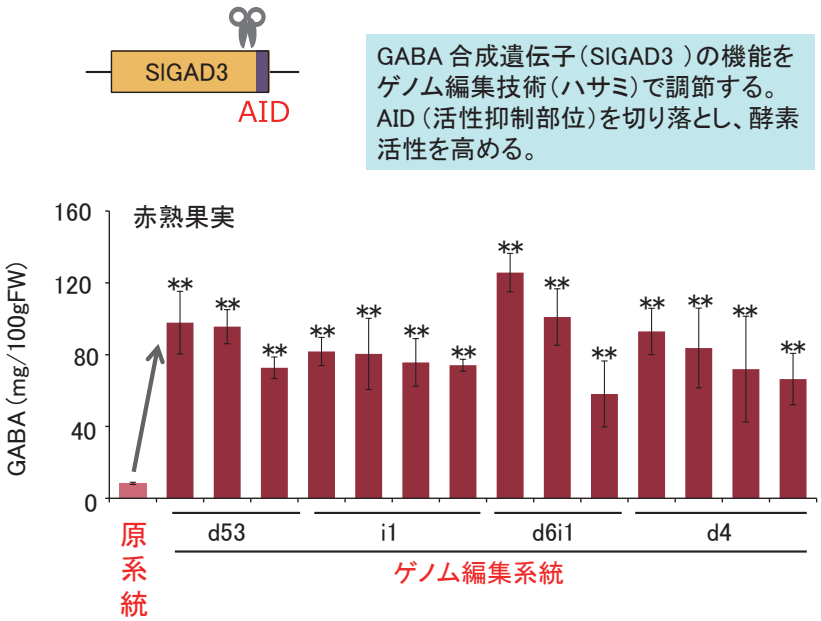


写真　ゲノム編集技術により開発した高GABAトマト（F1実験系統）

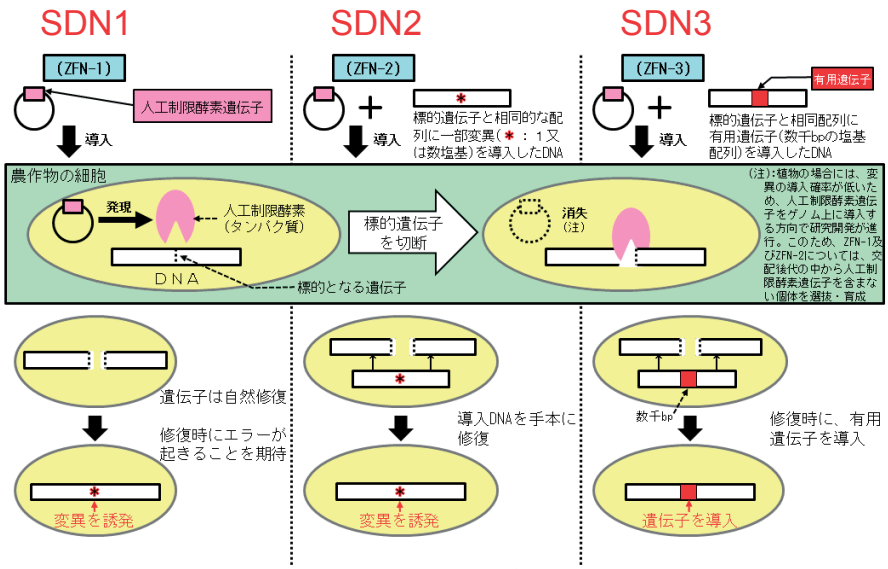
4　高GABAトマトの実用化に向けて

高GABAトマトを開発者から消費者に届けるには、①ゲノム編集作物の国内での取り扱い規制が明確になり、それに対応すること②ゲノム編集に関わる基盤的知財の活用方法を整理し、それに対応すること③この新技術に対する社会受容性を高めること―などが必要である。

（1）　ゲノム編集作物の届け出と表示

規制への対応としては、わが国でのゲノム編集作物の栽培にあたっては、カルタヘナ法（注16）に照らして遺伝子組み換え作物に当たるかどうかの判断を担当の役所（農作物の場合は、環境省および農林水産省）に諮る必要がある。ゲノム編集技術は、変異の導入の仕方により、SDN1、SDN2およびSDN3に分類されるが（図３）、SDN１技術で開発された作物は非遺伝子組換え

図３　ゲノム編集技術のタイプ



ＳＤＮ：Site-Directed Nuclease／部位特異的ヌクレアーゼ

農林水産省・新たな育種技術研究会資料（H29.09）より改変

作物して扱われる。

ゲノム編集作物の上市を行う開発者は、開発したゲノム編集作物がSDN 1で作成されたことを示す情報を含めて、環境省および農林水産省に事前相談を行った上で、届出を行い、受理されれば一般栽培が可能となる。

一方、食品としても食品衛生法に照らして遺伝子組換え食品に当たるかどうかの判断は担当である厚生労働省に諮る必要がある。我が国では、SDN1もしくはSDN2技術で開発された食品は「非遺伝子組換食品」として扱われる。作物の場合と同様、役所に事前相談を行った上で届出を行い、受理されれば一般の食品としての利用が可能となる。

また、表示については、消費者庁が検討を行った結果、現行の変異検知技術では自然の突然変異によってできた変異とゲノム編集技術により新たに創出した変異の区別が困難であり、法律による義務化は困難であるとされた。一方、開発者による任意表示は可能とされた。

注16：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）とは、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書（略称）等の的確かつ円滑な実施を確保することを目的とした法律である。

（2） ゲノム編集技術の基盤的知財への対応

主なゲノム編集技術（ZFN、TALENおよびCRISPER/Cas9）の基盤特許は、欧米の先行開発者によって保有されている。一般的に非営利団体が学術研究目的で基盤特許を使用する場合は無償で利用可能である。一方、営利団体が基盤特許を利用する場合は、研究段階であれば研究ライセンス（有償）が必要であり、上市を目指した開発であれば、別途、商業利用ライセンスが必要になる。そのため、ゲノム編集作物の上市を目指す開発者は、それらの先行する基盤的知財を利用するためにライセンス交渉を行う必要がある。

知財の産業利用に当たっては、一般的ルールを作るのは難しく、開発者が個別事例ごとにライセンスホルダーに交渉をすることになる。

例えば、我々の高GABAトマトの場合、どのような品種を、誰が実施主体になり、どこで、どの程度の生産を目指すのかなど具体的な目標設定がされて初めてライセンス交渉が可能になった。

なお、「大学」は教育と研究をミッションとする非営利団体であり、一般的に商業化のためのライセンス交渉の実施主体には成りえない。そのため、研究成果の上市を目指すには、ベンチャー企業の設立もしくは既存企業への成果移転が必要になる。

（3） ゲノム編集作物の社会受容の向上

ゲノム編集技術に限らず、新規の先端科学技術を活用して開発した製品の社会実装において、社会受容の向上は重要である。

ゲノム編集作物の場合、社会受容の向上には、著者の経験から①そもそも品種改良の重要性について消費者の理解を深めること②先ずは消費者ニーズに基づいて開発した作物から上市を進めること③開発した作物について丁寧な情報発信を続けること―の３点が重要と考える。

①については、我々が普段食べている農作物は、原種植物の栽培化を進める中で自

然に起こった突然変異の中から人にとって有益な変異（例えば、芋が大きい。実が大きい、種が落ち難い、莢（さや）が弾け難い、病害虫に強いなど）を集積してきた結果であり、それらの変異は遺伝子変異であることやその集積作業が品種改良であることを理解してもらうことが重要である。

②については、新技術の受益者が誰であるかを明確にし、その身近なニーズを適確に捉えて、開発から上市までを目指すことが重要である。社会受容という点では、まずは消費者が受益者と考え、その身近なニーズを捉えることが重要である。我が国を含めて先進国の場合、身近な状況として食は足りており、ゲノム編集技術が世界の食料生産に必要な技術であると言っても実感はわかないだろう。これらの国々では少子高齢化が急速に進み、高血圧や糖尿病といった生活習慣病が蔓延化し、食を通した健康維持・増進が大きな社会的テーマになっており、身近なニーズである。我々が開発している高GABAトマトはまさにこの身近なニーズに即したものである。

③については、開発者が消費者に直接語りかけることが最も重要である。開発者の“熱意”が消費者に伝わるからである。ただ、一人の開発者の時間は限られており、それを補う意味で同じような“熱意”を持ったコミュニケーターを養成し、情報発信を面的に拡大していく仕組み作りが必要である。

おわりに

ゲノム編集技術は、世界人口の増加とその後に進む少子高齢化の流れの中で、持続的な食料生産を実現するという地球規模課題の達成において、育種技術の面から貢献できる重要な”未来技術”である、是非とも、多様な育種技術の一つとして着実に定着することを期待する。そのためには、単にゲノム編集の先端技術開発に止まることなく、実際に上市を目指すことができる優れたゲノム編集作物の開発事例を多く積み重ねていくことが極めて重要である。そのような意味からも、高GABAトマトが開発事例として実用化していくことを期待する。

参考文献
（1） Wang Y., et al., *Nat. Biotechnol.*, 32, 947-951（2014）.
（2） Wang C., et al., *Nat. Biotechnol.*, 37, 283-286（2019）.
（3） Abe F., et al., *Cell Rep.*, 28, 1362-1369（2019）.
（4） Yasumoto S., et al., *Plant Biotechnol.*, 36, 167-173（2019）
（5） Nonaka S., et al., *Sci. Rep.*, 7, 7057（2017）.
（6） Lee J., et al., *J. Agric. Food Chem.*, 66, 963-971（2018）.