

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会
遺伝子組換え食品等調査会(オンライン会議)

日時 令和3年3月17日(水)
10:00～12:00
場所 AP虎ノ門会議室J

○今川室長

大変お待たせしまして、申し訳ございません。事務局で接続確認が遅れておりました、申し訳ありませんでした。

それでは、定刻となりましたので、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会遺伝子組換え食品等調査会を開催します。私は事務局の厚生労働省食品基準審査課新開発食品保健対策室室長の今川です。どうぞよろしくお願いいたします。

本日はお忙しい中、御参集いただき誠にありがとうございます。この度、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点からオンライン会議での開催とさせていただきます。なお、本日の審議はY o u T u b e配信しておりますことを申し添えます。

本日は、前回に引き続きゲノム編集技術を利用して得られた魚類の食品衛生上の取扱いについて、3回目の開催となります。

本日の出席状況ですが、現時点で本調査会の委員6名中6名の先生方に御出席いただいております、本日の調査会が成立することを御報告します。

本日は参考人として、魚類の専門家4名にお越しいただいております。国立研究開発法人水産研究・教育機構水産技術研究所水産物応用開発部安全管理グループ長の及川様。北里大学海洋生命科学部生物化学研究室教授の佐藤様。東京大学大学院農学生命科学研究科教授の菊池様。東京海洋大学学術研究院教授の吉崎様。

また、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の委員でもあるお二方、日本生活協同組合連合会組織推進本部長の二村様。一般社団法人全国消費者団体連絡会事務局長の浦郷様にもお越しいただいております。

また、行政側として、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(カルタヘナ法)の担当部署から、農林水産省消費・安全局農産安全管理課課長補佐の中村様。それから水産物における養殖などの担当部署から、水産庁増殖推進部研究指導課課長補佐の石川様、水産庁増殖推進部栽培養殖課係長の鏑木様にも御出席いただいております。

また、本日は実際にゲノム編集技術を利用して得られた魚類の研究開発に携わっておられる専門家の方2名にも御説明いただきたくお越しいただいております。まず、京都大学農学研究科応用生物科学専攻海洋生物機能学分野助教の木下様。九州大学大学院農学研究院資源生物科学部門海洋生物学分野教授の松山様に御出席いただいております。

なお、利益相反に関する規定に基づきまして、特定の品目に関する審議を行う際には利益相反の有無を確認し、その確認書につきまして、当省ホームページ上で公開すること等が定められていますが、本日の調査

会における審議内容については、これに該当しないことを申し添えます。

次に事務局より、本日の進め方及び資料について説明させていただきます。

○杉原主査

事務局の杉原と申します。はじめにオンライン会議の進め方について、説明をさせていただきます。今回は Skype for Business を活用したオンライン会議となります。円滑な進行のため、次の点について御対応いただきますようお願いいたします。発言者以外はマイクをミュート設定にしてください。発言されたい場合は、メッセージにて意思をお伝えください。メッセージを確認しましたら、座長又は事務局より指名します。指名された方はミュート設定を解除して御発言ください。お手数ですが、発言の冒頭でお名前をお伝えください。発言が終了しましたら、再びミュート設定にしてください。

次に配付資料について、説明させていただきます。本日の議題は「ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の取扱いにおいて留意すべき事項(開発者等ヒアリング)」、「ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の食品衛生上の取扱いについて」となっています。配付資料としまして、資料1、ゲノム編集養殖魚の開発と意義(京都大学木下助教提供資料)。資料2、九州大学における魚類のゲノム編集技術(九州大学松山教授提供資料)。資料3、ゲノム編集技術を利用して得られた魚類にかかるこれまでの遺伝子組換え食品等調査会での主な議論について。そのほか参考資料として、1、ゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領。2、ゲノム編集技術応用食品等の取扱いに関する留意事項。3、ゲノム編集技術を利用して得られた食品について、こちらは2月10日の調査会の資料となっています。会議の途中で操作不良等が生じましたら、メッセージを活用して事務局へお申し付けください。以上です。

○今川室長

それでは、以降の進行を事務局から近藤座長に代わりまして、議事を進めてまいります。近藤座長、よろしく願いいたします。

○近藤座長

座長をしております国立医薬品食品衛生研究所の近藤と申します。本日もよろしく願いいたします。

本日の議題は2つあります。最初の議題、ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の取扱いにおいて留意すべき事項ということで、本日はヒアリングを行いたいと思います。2人の先生から今日ヒアリングをして頂きますが、まず最初に資料1について京都大学の木下先生から御説明いただきたいと思います。木下先生、資料がたくさんありますが、丁寧に御説明いただいて結構ですので、どうぞよろしく願いいたします。

○木下助教

よろしく願いします。聞こえていますか。

○近藤座長

はい、聞こえています。

○木下助教

では、資料に基づいて御説明させていただきます。まず1番目がタイトルで、ゲノム編集養殖魚の開発と意義について、京都大学の木下がお話します。本日、お話することは、この6つです。

続きまして、3ページ目をお願いします。まず、最初に養殖魚の育種の現状についてお話しします。4ページ目です。これは魚に限ったことではないのですが、ゲノムは生物の設計図であって、つまりゲノムが決まると生物が決まります。そして、ゲノムを変える若しくはゲノムが変わると生物が変わります。

5ページ目です。人類は、生物のゲノムの変異を集めて利用してきました。と言いますのも、原種があり、それがゲノムが変異をして、人間が使いやすいものになったものを選んで、またそこからゲノムが変わったもの、ゲノムが変異したもので人間が使いやすいものを選んでということを繰り返して、人間が利用しやすいものを作っています。この原種から品種を作る過程を育種と言います。

次のページです。品種改良若しくは育種の歴史を簡単に書いています。農耕が始まった頃から、実質上、育種が始まっています。それが約1.2万年前です。そこから農作物については育種が始まっています。育種としては、交雑育種や突然変異の育種方法がありまして、近年になってゲノム編集育種が開発されてきたということになります。

次のページです。今、お話したように作物や家畜については、育種の歴史が1.2万年と非常に長いです。そのために現在のトウモロコシやニンジン、ブタなどのような人間に役立つ品種が確立されています。ところが養殖魚に目を向けてみますと、実は育種の歴史というのはたった50年しかありません。多くの魚種で育種がされているというわけではなく、例えばサケ・マス類やマダイなどのすごく限られたものでしか育種はされていません。繰り返しですが、育種の歴史は非常に短い。

8ページです。ここまでお話しましたように、養殖魚の育種の歴史というのは非常に短いので、育種がほとんど進んでいないような状態で、改良された品種はほんの僅かしかないという状況です。

9ページです。そこでゲノム編集を水産業へ、どのように貢献していくか、若しくはどうしてゲノム編集を使わないといけないかということについて、しばらくお話します。現在、世界的に健康志向が高まり、そしてヘルシーな魚食の人气が上昇しています。また、人口増加による食料の不足、特にアジアやアフリカでの人口増加、それに伴って経済的・社会的にも、社会が上昇していきますと、炭水化物よりもタンパク質を

たくさん摂取するようになると言われていています。このために人口増加によって、近いうちにタンパク質が不足するタンパク質クライシスが起これるとも言われています。また、天然資源の保護の意識も高まっています。

10 ページです。これは少し古いですが、F A Oの統計で養殖量がどのように増えているかということを示したグラフです。2020年、ちょうど去年ぐらいの頃には漁獲量と世界の養殖量というものが同レベルになって、その後は養殖量が増えていくというふうに考えられています。

11 ページです。では、このように世界中で養殖業が盛んになっていく中で、日本の水産業や養殖業というのは世界に太刀打ちできるのかということをお少し考えたいと思います。日本の漁業の形態というのは、小規模経営、家族経営で、また高齢化が起こっているとして、魚は基本的には肉食ですので魚は魚の肉を食べて成長します。魚粉というものが魚の餌になっていますが、先ほどから申し上げているように、世界中で養殖が盛んになり、この魚粉の取り合いになっていて、魚粉が高くなっています。このようないろいろな状況の中で、日本の水産業はやはり苦しい状況にあると言わざるを得ません。

次のページです。では、そのような状況を見過ごすわけにはいかないので、何とかいい方法はないか。そうすると、高品質による海外製品との差別化若しくは生産性を向上させることで、それに対抗していかないとはいけなく考えます。

13 ページです。先ほどから申し上げていますように、魚の育種の歴史は短いので、品種は余りできていません。また、これまでの従来方法で育種をすると、何十年、何百年と新しい品種を作るのに時間が掛かってしまいます。それでは、今の日本の水産業を救うことはできないと思います。ですから、早急にいいものを作らないといけなく。そのために、ゲノム編集が貢献すると思っています。

次のページです。ここからは魚でのゲノム編集の方法についてお話しします。15 ページです。ゲノム編集の手順を示しますが、基本的には受精卵にマイクロインジェクションと言いまして、顕微鏡下で細い針で注射することなのですが、このマイクロインジェクションによりゲノム編集ツールというものを受精卵に打ち込んで、ゲノム編集を行います。下に写真がありますが、これはマダイの受精直後の卵です。大体、直径が0.8mm、そして右から針が刺さっているのが御覧いただけるとは思いますが、このようにして顕微鏡で見ながら1粒1粒注射していくということになります。そして、注入するゲノム編集ツールですが、これはRNA若しくはタンパク質を注入しますので、DNAではありません。ですので、

注入したRNA又はタンパク質というものは、卵が成長していくにしたがって、どんどん分解されていって、なくなります。次世代には伝わりません。

16 ページです。魚の卵の特徴を少しお話したいと思いますが、ここにメダカとマダイとトラフグの卵、これにマイクロインジェクションしているときの写真を示しています。メダカは透明で、時間が経っても卵の膜が柔らかく、細い注射針を刺すことができます。ところが、海産魚の場合では例えばマダイでは透明です。トラフグにいたっては、透明ではなく白く濁っていて、中が見にくい不透明な状態になっています。また、マダイの卵は1粒1粒ばらばらになっているのですが、トラフグの卵は粘着力が強くて、卵同士がくっ付いたり、それからガラスや新しいプラスチックなどにくっ付いてしまう粘着性があるものとなっています。そして、最大のポイントと言うかマイクロインジェクションをするのに大変なところは、海産魚の卵というのは10分ぐらいですごく硬くなって、針が刺さらなくなってしまうという問題があります。

17 ページです。もう1つ、魚のゲノム編集をするときの特徴ですが、基本的には1細胞期の卵に注射をします。ところが魚の細胞分裂のスピードは早くて、ゲノム編集ツールが働いてそれぞれの細胞でゲノム編集が確定するのは、細胞が幾つかに分裂してからになります。ですから、それぞれの細胞で独立した形でゲノム編集が起こる、あるいはゲノム編集が起こらない細胞というものが出来上がります。そのそれぞれの細胞から、魚の形ができていきますので、出来上がった魚の個体の1個体の中には、ゲノム編集された細胞やされなかった細胞、それからゲノム編集されていても例えば1塩基抜けているもの、3塩基抜けているものというふうに、ゲノム編集の様相が変わっています。それが魚の特徴です。

次のページです。3番目にゲノム編集魚の系統化、作るまでの流れをお話します。19 ページです。これはマダイの例を示しています。右側の写真を見ていただきたいのですが、真ん中上の写真で、これは産卵期、春ですがお腹を絞りますと雌からは未受精卵が出てきます。そして、右側の図で同様にして精子を得ます。この精子と卵を実験室に持ち込みまして、カップの中で人工受精します。これが真ん中の図です。その真ん中の図から右にいきまして、受精卵をアクリルのプレートにきれいに整列させます。そして、下の顕微鏡の写真の所がありますが、こういう顕微鏡で見ながら1粒1粒、注射をしていくということになります。先ほど申し上げましたように、海産魚の卵はすぐ硬くなりますので、人工受精させてマイクロインジェクションを10分ぐらいすると、もう針が刺さ

らなくなりますので、また人工受精をしてというこのサイクルを何度も繰り返して、1日に数千個というレベルの卵に注射をします。

20 ページです。このようにして注射した卵を育てまして、先ほども申し上げましたが注射したものはRNA又はタンパク質ですので、小さい魚になったときには残っていません。マダイでは大体 10cm 前後まで育てます。そうすると麻酔をして取り上げても死なない丈夫な魚になっていますので、そのときに麻酔をして1尾ずつ取り上げて、個体識別をするために1円玉の横に写真がありますが、電子タグという黒い小さなタグを腹腔に打ち込みます。それと同時に、その個体のヒレの一部を取ってDNAを調べて、ゲノム編集が起きているかどうかということを確認します。

21 ページです。このようにして、ゲノム編集が起きているかどうかを確認しますと、いろいろなタイプの変異があります。これは1個体の中でもいろいろなタイプの変異もありますし、また個体によって変異の入っているタイプは異なります。御注意いただきたいのは、いろいろなタイプがありますが、これはオフターゲット、狙ったところ以外のところを切っているのではなくて、狙ったところでも切れ方にいろいろあるということを示しています。そして、どの魚がどのような状態のゲノム編集になっているかということ調べた後に、目的に合う変異の個体を選びます。

例えば、この-8塩基欠失したものを例としますが、その目的の個体を選んで大きく成長させて、雄と雌を選んで、-8塩基抜けている雄と雌を交配して、次の世代を取ります。次の世代を取ったら、また 10cm ぐらいの大きさになったら1尾ずつIDを付けて、ヒレからDNAを取って、目的の編集が行われているかどうかをチェックして、目的の編集が行われているものだけを選び出して系統化していくという流れになります。大体、海産魚は卵から大人になって卵を産むまで、精子を出すまでに2年以上は掛かりますので、1世代は2年以上掛かるということになります。

23 ページです。活用した事例で、肉厚マダイについてお話しします。

24 ページです。ゲノム編集を使って筋肉量、食べる所の多いマダイを作るということを行いました。では、どの遺伝子をゲノム編集させるか、ターゲットにするかということについてしばらくお話しします。今回ターゲットにしたのは、ミオスタチンという遺伝子です。これはウシで見付かりました。白黒の写真がありますが、これはウシの原種でオーロックスというものです。これは絶滅しましたが、例えばラスコーの壁画など

に描かれているウシがこれです。ですから2万年前ぐらいは、人間がこのオーロックスを捕って食べてたのです。それを飼育している間に、右側の筋肉が隆々としているウシが出てきました。これは自然というか、飼育しているうちにこういうものが生まれてきたわけです。このウシが、どうしてこのようになっているかというのは分からなかったのですが、ヨーロッパでは系統化されていて、肉牛として使われています。近年になりまして、遺伝子を解析することができるようになって、遺伝子を解析してみると、ミオスタチンという遺伝子の中のDNAが11塩基、11個なくなっていたということが分かりました。

26 ページです。つまり、科学が発展してどういう原因かを調べてみますと、ミオスタチンという遺伝子は筋細胞が増殖して増えて、それが成長するというところをある程度制御する遺伝子であるということが分かりました。

27 ページです。このベルジアンブルーという肉牛の種類ですが、これはミオスタチンという遺伝子が自然に働かなくなり、筋肉の細胞が増えてそれが成長するために筋肉が隆々としたウシになります。この遺伝子については、実はイヌやネコでも筋肉が隆々となっているものが見付かっています。また、魚でもこれまでにゼブラフィッシュやメダカというモデル魚で、ミオスタチンの遺伝子を働かなくすると筋肉量が増えるということが報告されています。

28 ページです。では、その遺伝子をマダイで働かなくしようということを試みました。ターゲットにしたところは、この2種類の配列の所です。

29 ページです。詳細は除きますが、マダイのゲノムのDNAというのは8億個あります。その中のミオスタチン遺伝子の中で、8個若しくは14個だけを取り除いたらどうなったかということ、30 ページのようになりました。右側は通常の養殖マダイですが、左側はミオスタチンをゲノム編集したもので、見ていただいたら分かりますように分厚くなって、筋肉量が増えているということが分かります。

これをより分かりやすくするために、31 ページです。これは断面図ですが、通常の養殖マダイに比べて、ゲノム編集マダイは肉がかなり増えているということが分かりました。

では、どれぐらい増えているのかということ調べました。それが次の32 ページです。体重としては1.2倍になっています。通常の養殖マダイの歩留まり、筋肉の割合というのは体重の40%ぐらいだと言われています。つまり、通常のマダイの1kgのものだと、筋肉は右側を見ていた

だくと筋肉量 400 g と書いているように、1 kg のマダイは 400 g の肉が取れるわけです。ゲノム編集したマダイは 1.2 倍の重量になっていますので、1.2kg になっています。その増えている量は 200 g、全てそれが筋肉であろうということで、そうなりますと筋肉量はもともと 400 g だったものが、600 g になるということになりますので、可食部としては 1.5 倍に増えています。

33 ページです。筋肉量は増えたのですが、たくさん餌を食べて増えているのなら、普通と変わらなくなってしまう。実際に餌の効率はどうかということ調べてみますと、実はこのゲノム編集をしたマダイの餌から肉への転換効率は、通常のマダイよりもよく、分かりやすく言うと少ない餌でたくさんの肉ができるという魚であることが分かりました。

34 ページです。ここまで簡単ですが、従来法でこれまで近畿大学などがマダイの育種をしてきましたが、30 年以上は掛かっていますし、どのようなものができるかは分からない。ところが、ゲノム編集で育種をすると、2 年で望む形質が計画的に作れるということが分かりました。

もう少しゲノム編集マダイの性質について、調べてみましたのでお話しします。35 ページです。体成分が、通常のマダイと変化しているのかどうかということ調べてみました。筋肉を取りまして、そこから 428 種類の物質について、その 428 種類の物質がどのような構成になっているか、どのような構成比になっているのかということ、1 個体ずつ調べました。それを調べて、個体ごとに組成比を比べました。その図が左側ですが、これは青色で囲っているのが通常の養殖マダイ、赤色が今回私たちが作った肉厚マダイを示しています。1 個体ずつを示しています。そして、同じ線で結ばれているものは、その構成比が似ていることを示しています。つまり右端を見ていただきますと、青色と赤色のものがつながっていますから、通常の養殖マダイとゲノム編集したマダイでも体内の組成は余り変わっていない。全体的に見ても、赤いグループと青いグループとはっきり分かれるわけではなく、入り乱れています。つまり、筋肉の組成を比べても、両者に違いはないということが分かりました。

36 ページです。これは、狙ったところ以外の遺伝子を壊していないかということ調べてみました。マダイのゲノムの中から、狙ったところと 1 つ 2 つ違っているようなところを検索して、選び出して、それぞれについて PCR をして配列を読んで検討した結果、似ているところは全く影響を受けていません。つまり、いわゆるオフターゲットはありませんでした。

続きまして、37 ページです。また、食品としてはどうなっているかと

いうタイトルを書いています。ゲノム編集をすると塩基が幾つか抜けます。そうすると、その塩基が抜けた後、幾つか新たなアミノ酸の配列が生まれます。全く生まれないときもありますが、今回8個、14個遺伝子を抜いたものでは、ここで赤色、緑色で示しているような新たなアミノ酸ができます。

38 ページです。このような新たなアミノ酸というのは、ゲノム編集したからできるわけではなく、通常の育種で塩基が変わったときにもできます。ですから、ゲノム編集だからできるというものではありません。しかしながら、今回のようにゲノム編集をしていると、どこの遺伝子がどういうふうに変まっているかということが分かりますので、どういうアミノ酸配列ができる可能性があるかということが予測できます。この予測できるアミノ酸配列について、食品としての安全性や特性はどうかということ調べました。まずはアレルギー性があるかないか。それから、よくこういうふうにして作ると悪いものができているのではないかということばかり疑われるのですが、ひょっとすると人間の体にいい成分ができている可能性もあります。今回はアレルギー性について、そのデータベースをもとにして調べてみました。

39 ページです。アレルギーとなる物質を調べる方法として、Web上でそれを調べるソフトウェアがあります。今回、2つ使いました。1つはネブラスカ大学が提供しているもの、もう1つは日本の国立医薬品食品衛生研究所が提供しているものを使いまして、先ほどの新たにできたペプチドについて、アレルギーになる可能性があるかどうかということを検討しました。

40 ページです。ここに示しますように、通常のマダイと同様にゲノム編集したマダイについても、2つのソフトウェアを使ってもアレルギー性があるということは示されませんでした。

41 ページです。5番目で、天然魚でゲノム中の塩基欠失が起こっているのかということ調べました。

42 ページです。ゲノム編集で起こるDNA欠失ということは、自然でも起こるようなものとよく言われますが、本当にそうなのかということ、天然のマダイ2尾を取ってきまして、それぞれのゲノムを読みまして、どのようになっているかを調べました。

それが43 ページです。下に棒グラフがありますが、横軸はなくなっている塩基の数、それから縦軸が頻度です。2匹の野生型マダイを比べてみますと、1塩基なくなっているところというのは20万か所もあります。今回、私たちが作った8塩基抜けているようなところは、約2万か所。

14 塩基抜けているところは、7,000 か所と、かなりの頻度で抜けています。

44 ページです。ということで、DNAがなくなるということは自然界でも起こっているということが分かりました。

45 ページです。そして、また生態系への配慮を考えないといけないと思います。養殖魚で考えないといけないことは、冒頭に申しましたように育種が余り進んでいない、ここが決定的に野菜やイネなどの農作物とは異なります。育種が進んでいないイコール野生型に近い、特に今回私たちが肉厚マダイを作ったのは、ミオスタチンの遺伝子しか変わっていません。そういうふうに野生型に近いのですが、それと先ほど塩基が抜けるというのは自然にもたくさん起こっているとお話ししました。では、どうして自然に起こるようなことなのに、肉厚マダイが海で泳いでいないのかということをおられると思います。肉厚マダイについては、ゲノム編集したマダイについては、多分弱いのだと思います。そう言いますのは、私たちが実際に飼育していても、一昨年ほど前に急激に飼育水の温度が下がったことがあります。そのとき通常の養殖魚は余り死ななかつたのですが、ゲノム編集した肉厚マダイはぼろぼろと死んでしまいました。そのようなストレスに弱い。自然界で起こるような変異なのに、自然界にいないということは強く生きていけないというふうに推測されます。つまりゲノム編集した塩基を欠失しただけの魚は、農作物と同様に人間が大事に育ててあげないと育っていかないのだと考えられます。ということで、もし海に出たとしても、生態系に悪影響を及ぼすということは非常に考えにくいと考えています。

46 ページ、最後の話題ですが、養殖魚におけるゲノム編集の展望です。

47 ページです。先ほど申し上げたとおり、ゲノム編集した魚は大事に飼わないといけない。そうすると、海で飼うのはやはり大事に飼えない。陸上で、ちゃんと管理したシステムで飼育するのがいいと考えます。これまでに、陸上養殖というのは何回かブームがあったのですが、やはり建物のコストやランニングコストが高くて、余り成功しませんでした。そのときは、陸上養殖で飼う魚というものを改良していなかったのです。ところが今回、ゲノム編集で陸上養殖に適したような、生産性が優れて品質面でも差別化できる市場価値のあるような魚を作っていくことができると思います。そうなりますと、建物やいろいろなエネルギーの改良も含めまして、陸上養殖が可能になっていくと思います。持続的、継続的な陸上養殖システムが、ゲノム編集魚を使うことで可能になっていくと考えます。こうしますと、荒れた海に魚を捕りにいたり、餌をやりにもったりしなくてもすみやすから、生産者の安全も守られますし、陸

上のシステムで会社のような就労システムもできると思います。地域の振興にすごく貢献すると思います。

48 ページです。そのようなことを私は夢みているのですが、ではどのようなゲノム編集をしていかないといけないのかということについて、ここで示しています。やはり、タンパク質源の確保をするために、そのための改良、若しくは天然資源を保護するための改良。それから下ですが、生産性が上がるような改変。それから、高品質化と輸入物との差別化をできるような高品質なものを作れるような改変をしていかないといけないと思います。

49 ページです。ここまでは作る側の話ばかりしていましたが、やはり社会に受け入れてもらえないと、どうにもなりません。消費者の方々が安心するためには、正確な情報を発信するということが大事だと考えています。例えば、正確な情報がない場合だと不安になって、やはり拒否する。正確な情報があると、理解をして受け入れてもいいというふうになると考えます。実際に、これまで私が大学や高校などで講義をして、そのゲノム編集の講義の前後でアンケートを取ると、講義を聞く前はちょっと不安だということがあったのが、講義を聞いてからだと大丈夫だというような考えに変わります。講義の前は、どうしたらいいかわからないというのが、講義の後はいエス・ノーがはっきり言えるとなっていますので、やはり正確な情報を発信して、自分で考えていただくということをしないとけないと思います。

50 ページです。もう1つ安心のためには、やはり正確な情報の伝達が大変だと思います。ですから、どのようにして、どんな環境で作られた魚なのか、どの遺伝子がどのように編集されたのかという情報が得られるように、それが分かるように流通していかないといけないと思います。例えば、陸上養殖で出す魚にバーコードを付けて出して、消費者の方がそのバーコードを読んで、どこでどういうふうに作られたのかということが分かるようにする。そして、またQRコードを読んでいろいろ情報を得た後で、生産者のほうにこういうところが問題、こういうふうにしてほしいというような情報を出していただくというように、情報は双方向の情報の交換をすることで、消費者の安心が生まれていくと考えています。

51 ページ、最後のまとめです。養殖魚でゲノム編集技術を活用することで、地域の養殖産業に貢献する。また、良質なタンパク源を確保して、天然資源を保護できるというふうに私は考えていますし、夢みているという状態です。以上です。

○近藤座長 木下先生、どうもありがとうございました。育種の現状からゲノム編集の方法、系統化までの過程、解析のデータの一部、最後にゲノム編集の展望について幅広く御説明いただきました。この点について、皆様からコメント、御意見等を伺いたいと思いますけれども、いかがでしょうか。まず最初に、浦郷参考人からコメント等をよろしくお願いたします。

○浦郷参考人 浦郷です。木下先生、お話ありがとうございました。養殖業で飼料が高騰するという中、通常より少ない飼料で可食部 1.5 倍というこのゲノム編集技術のマダイですね。ゲノム編集技術自体、本当に画期的な技術だと思いますけれども、それを利用して養殖魚の開発をされているということは、すごく意義は大きいなと私は思っております。実際にどういう感じでやっているのかをイメージするためにお聞きしたいのですけれども、スライド 15 に受精卵が出ていますけれども、この 0.8mm の全体が 1 つの受精卵なのか、真ん中に丸く見えているものは何なのか。多分導入というのは、この注射器のようなガラス管で入れると思うのですけれども、この真ん中の丸に入れなくてもいいのかどうなのかというところですか。あとは、1 つの受精卵に導入する RNA は、どのぐらいの量なのか。これは 1 個 2 個と数えていいのかもよく分からないのですが、どのぐらい入れるのでしょうか。それから、1 つのガラス管は幾つもの受精卵に導入するのか、これは多分全て人による手作業、受精後 10 分間の間の勝負みたいなことを言っていましたけれども、全部手作業なのでしょう。その辺りは、どうやって RNA を入れているのかをイメージしたいので、その辺りをもう少し詳しく教えていただきたいと思っております。以上です。

○木下助教 スライド 15 で説明いたしますと、0.8mm と書いている幅の丸 1 つが、受精卵です。真ん中に丸い球がありますが、これは脂の球で、マダイの受精卵は水に浮くために、上のほうに上がっていくために、浮力のために脂があります。この受精卵は受精してすぐなので、まだ 1 つ目の細胞が集まっていません。集まるまで時間が掛かります。時間が掛かると殻が硬くなって針が刺さらなくなりますので、まだどこに細胞があるか分からないような状態で、この辺にあるだろうという薄い膜の所に打っています。ですから、それを見極めるのに、やはり熟練した技術が要ります。やたらめったら打っていくと、卵が死んでしまいます。

この写真を拡大していただくと分かるのですけれども、刺さっている針の先に丸い円形の液が出ている状態が分かっていたけると有り難いのですが、真ん中に見える大きな丸い球の直径としては、半分ぐらいの液が出ています。実際に注入していく量はこれぐらいで、具体的というか、量で言いますと、50 ピコリットル μ ナノピコという、かなり少ない

量を入れます。これは、現状は全て手作業です。1つの針で、折れるまでといたしますか、針先が太くなるまで、どんどん打てます。幾つ打てるかというのは、作業をしている人の熟練度によります。上手な人なら、1つの針で100個、200個の受精卵に注射することができます。そのようなお答えでよろしいでしょうか。

○浦郷参考人 大変よく分かりました。ありがとうございました。

○近藤座長 次に二村参考人、お願いします。

○二村参考人 私は基本的な部分と、ゲノム編集の部分の両方について、質問させていただければと思います。まず、非常に基本的なことですが、魚における品種改良の点について、もう少し教えていただきたいと思います。先ほど海水の魚はゲノム編集を10分ぐらいでしないといけないという話ご説明があったのですが、ゲノム編集に限らず品種改良ということで見たときに、海水魚と淡水の魚で品種改良の難しさの違い、あるいは研究のされ方の違いがあるのでしょうか。また、今回はマダイで御説明いただいていますけれども、マダイで品種改良が進んできた背景を教えてくださいたいのが1つです。

もう1つは、ゲノム編集についての質問です。第1世代ではどうしてもモザイクが出るという話ご説明だったのですけれども、そこから第2世代を作るところで、モザイクのものから第2世代を作るときに、どのように行うのか。モザイクとモザイクのものですと結局またモザイクになるなどののでは、思いましたので。第1世代の中でもモザイクでないものがあって、それを選んでくるということでしたでしょうか。その部分をもう1度御説明いただければというのが2つ目です。

それから、36枚目のスライドのデータの見方を教えていただければと思います。どれぐらいのデータでこれが作られているのかが気になったのですが、表の見方を教えていただければ、もう少し理解ができるのではと思いましたが、その点を教えていただければと思います。以上です。

○木下助教 分かりました。まず最初の品種ですけれども、淡水魚と海水魚でどう違うかなのですが、淡水魚のニジマスなどのほうが進んでいます。多分、ニジマスとマダイぐらいではないかと思うのです。そこは私の専門ではなくて、それぐらいのお答えしかできません。では、何で淡水魚だったらやりやすいかということですが、池を地面から見ることができるのです。となると、この魚は大きいとか、病気に強いということを選んで取って、それからまた子どもを作ることができるので、比較的個体を選んで選抜するということがしやすいです。ところが、海の中の魚で、

これは大きいねと見付けて取るというのは非常に難しいですので、なかなか品種改良ができなかったのです。では、それを海の中の生簀に入れておいたらいいのではないかということになります。海の中の魚、海産魚を育てて卵を産ませて、その卵をまた大人にしてということが、非常に難しいのです。どういう餌を食べているのかが分からないとか、育つ環境がどうなっているのかがはっきり分かっている魚が少なく、海水魚の品種改良が行われていません。ウナギを例にして考えていただくと分かるのですが、どこで生まれて何を食べているのかが分からないので、なかなかウナギの完全養殖ができないという状況があります。ということで、淡水と海水が違うということがあります。

それから、どうしてマダイなのかということなのですが、今言ったことと関連するのですが、ゲノム編集を卵にやります。それが大きくなります。その卵をまた取って、大人まで大きくしないといけません。そういう完全養殖がしっかりできている魚というのは、すごく少ないのです。マダイとトラフグとマグロが少しできているぐらいで、あとはポロポロあるぐらいです。原理的には、どんな魚にもゲノム編集ができますと言いますが、もっとも大事なことはゲノム編集をする力ではなくて、魚をしっかり育てて、また卵を取ってという完全養殖の技術が一番大事なのです。そこが出来上がっている魚でしか、現状ゲノム編集はできません。というのがお答えです。

それから、モザイクからどうしてモザイクではないものが生まれるかということですが、ゲノム編集を施した卵は、先ほどの図で示したように、それぞれの細胞でゲノム編集の状況が異なります。ですから、モザイクになります。細胞1つの中には、それはもうモザイクではないのです。細胞1つのレベルでは、ゲノム編集されたかされていないかということになります。精子や卵子というのは1つの細胞ですので、そこでモザイクではなくなるのです。次の世代は、1つの精子、1つの卵子それぞれがゲノム編集されていたら、もうモザイクではなくて、体全部に伝わっていくことになるので、次の第2世代というのは精子、卵子の1つずつ、モザイクではないものからできているので、モザイクではなくなるということになります。

それから、36枚目のスライドの見方なのですが、36枚目のスライドに配列と書いてあって、数字が書いてあります。その下のA C T Gと並んでいる所が、狙った配列です。その下から書いてある所は、赤の小文字で書いている所が、狙った配列とは違っている所を示しています。-が書いているのは、そこが抜けていることを示しています。これが14種類あ

るのですけれども、ではこれをどうやって見付けてきたのかということですが、これはマダいのゲノム配列を全部読みました。そして、その中で一番上のターゲットの配列と全く同じ所、1つ違う所若しくは1つ抜けている所、2つ違う所若しくは2つ抜けている所をコンピューター上で全部サーチします。そうすると、この14個しかなかったのです。この14個の遺伝子について、詳しくDNAの配列を読みました。そうすると、変異がなかったということです。

そのA T G Cがたくさん書いてある左側の所は、その遺伝子、その配列がどういう所にあるか。例えば、何かタンパク質になるような所なのか、全然何も機能がないような所なのかということが書いてあります。こんなところでよろしいでしょうか。

- 浦郷参考人 大変分かりやすいお答えを頂きまして、ありがとうございます。
- 近藤座長 座長です。木下先生、スライド36の今の説明の所で、変異の確認 n o n e と書いてあるのは、全ゲノムを読んでおられるのでそのデータからということなのか、それとももう一度そこをP C Rして確認したということの、どちらでしょうか。
- 木下助教 すみません、最初のほうが聞こえなかったのですが、36枚目のスライドですか。
- 近藤座長 36枚目のスライドで、変異がなかったという結果になっていますが、これは全ゲノムを読んだデータを検索してなかったということなのか、あるいはもう一度確認のためにP C Rをやっているのか、どちらでしょうか。
- 木下助教 このデータは、P C Rをしています。
- 近藤座長 ありがとうございます。田部井委員、お願いします。
- 田部井委員 農研機構の田部井です。木下先生、今日はプレゼンありがとうございました。大変分かりやすいのと多くのデータがあるので、非常に参考になりました。その上で、2つ質問があります。1つは技術的、専門的な話と、もう1つは正確な情報伝達の点についてです。まず最初の点については、少し専門的になりますが、CRISPR-C a s 9に使っていると思うのですが、この場合はスキヤホールドの配列というのは微生物由来になりますので、それが組み込まれると組換え体になりますが、その部分を確認されたことはあるのか。確認されたことがあるのならば、その残存性はどうかということをお教えください。
- 2つ目は、情報伝達です。こういうことを示すことによって、どこまで管理できるのかという点について、見解をお願いします。植物でも動物でも開発事例が少ないときにはそれなりに管理できるかもしれないの

ですが、多分この技術が広がって行って、いろいろな所で流通し育種で使われるようになると、どこまでそれを管理できるのかなと思います。基本的には、最終的にはミュータントの1つになりますので、その区別性は非常に難しくなると思います。その辺りも含めて、御見解を頂けると有り難いです。よろしくお願いします。

○木下助教

分かりました。まず残存性ですけれども、最初の頃は例えばC a s 9についてはRNAを導入していたのですが、残存性のことも言われますのでRNAをタンパク質にしています。ですから残存しないと。それから、ガイドRNAのほうのターゲットとそれ以外の所に関しては、現状はPCRで作るようにしてしまっていて、もともとのDNAはないようにしています。それでも残っているかもしれないという、過去に作っているものがありますので、それを調べるのは全ゲノムを読みました。例えばタイならタイ、フグならフグのゲノム編集したものの全ゲノムを読みまして、BLAST 検索を掛けて、スキヤホールの配列がないかということ調べましたけれども、残っていませんでした。それが、1つ目のお答えです。

2つ目ですけれども、確かに田部井委員がおっしゃいますように、ゲノム編集の魚がかなり増えて、一般的になるとトレースは難しいかもしれないのですけれども、現在我々が考えているのは、牛のように1個体ずつというのは厳しいかもしれません。ですけれども、この池というように1つの池にバーコードを付けて、その飼育の履歴とかを追っていくということは、可能ではないかと考えております。特に初期ですけれども、飼育していただく所とかは限定することになると思うのです。そこで出されているものについては、ずっとこの池から獲れたものですよというようにトレースをしていきたいと考えています。今のところはそういうことで、ちょっとうまく言えないのですけれども、そんなところですよ。バーコードでしっかり管理はできていて、どこの養殖場でどのように作ったということは管理できると思います。

○田部井委員

分かりました。どうもありがとうございました。

○近藤座長

続いて、二村参考人から追加で御質問があるそうなので、二村参考人よりよろしくお願いいたします。

○二村参考人

先ほどの御説明に加えて、もう少し教えていただければと思います。例えば肉厚のマダイは、生物として余り強いものではないのではないかと話もありました。それを何世代かにわたって育てていったときに、例えばもっと弱くなってしまうとか、そのような変化は起きるのかな。また、そうなったときにはどのようなことになるのか。少し先のことになるかもしれませんけれども、完全養殖で育てていったときに予想され

る課題ですとか、それに対する対処法はどのようになっているのかを、教えていただければと思いました。

○木下助教　　今回ターゲットにしているミオスタチンの所がどんどん変異されていくことで、その魚が弱くなるとは考えられないです。ただ、人間でもそうですけれども、近親交配を重ねると余りよくないと言われてますよね。それと同じように魚でもそうできて、同じ家系の中だけで交配していると、ミオスタチン以外の所で例えば遺伝的に病気を持っているような遺伝子が両方、ホモと言うのですが、そのようなものになってしまって、ミオスタチンとは関係のない病気が出ることは考えられます。これはゲノム編集だからというわけではなくて、一般的な育種で全てそうなのですが、そのようにしてときどき、いわゆる外の血を入れると言っていますけれども、通常の野生、通常の養殖マダイと交配させて、ホモ接合体になったものを1度ヘテロ接合体に戻して、血が濃くなるのを防ぐということにはしていかないといけないと思っています。以上です。

○近藤座長　　今の質問に関連することで、木下先生からの後半の説明で、ゲノム編集マダイが弱いというお話がありました。それは、近親交配の影響だったということとして考えてよろしいのでしょうか。

○木下助教　　いえ、そうではないと思います。近親交配の影響ではなくて、その遺伝子が欠損していることで、野生の環境で生きていくのにはよくないのだと思います。

○近藤座長　　前半のスライドで牛が出てきましたけれども、そうすると、あれはなぜ自然界で生きていけるという、その違いはどう考えたらよろしいのでしょうか。

○木下助教　　あの牛も自然界では生きていません。人間が飼育しています。

○近藤座長　　分かりました。続いて浦郷参考人から質問があるようですので、浦郷参考人よろしくお願いたします。

○浦郷参考人　　浦郷です。私は専門的なことはよく分からないのですが、なるべく理解したいなというところで質問をします。先ほどの二村参考人の質問とも似ているのですが、まずスライドの22の所で、8塩基欠失を選抜しているということなのですが、これはやはり最も目的に合うというところで、8塩基欠失というものを選んでるのか。あとの所で、14塩基欠失というものもあるのですが、そういうグループもあり得るのか、それ以外に9塩基欠失とかいろいろなグループができるのかというところです。

それから、第2世代の取得とありますけれども、この第2世代というのが、以前の検討会でお話があった中で、参考資料3の一番最後のスラ

イド 11 に、選抜をしていく段階でヘテロとかホモとかが出てくるのですけれども、この第2世代というのはどの段階になるのかということ。それから、これを系統化していくということなのですから、先ほど近親での交配は弱くなるというお話がありました。ときどき野生種を掛け合わせるということなのですから、これは何世代ぐらいまでこの欠失を維持できるのかをお伺いしたいと思います。以上です。

○木下助教 最初の質問は、なぜ8塩基かということですよ。それについては、少し難しくなるのですけれども、3、6、9という3の倍数のDNAの欠失というのは、実はアミノ酸が変わらない、遺伝子の機能が失われない可能性があるのです。ですから、3の倍数ではないやつを選びます。では7でもいいじゃないかということになりますよね。それは、8塩基抜けているお父さんがいる、お母さんがいるものを選んでいきます。かつ、詳細は省くのですが、ターゲットを設計するとき、このやり方でいくと8塩基抜けるだろうとか、14塩基抜けるだろうという予測ができるのです。そういうものを選んでやっています。

それから、すみません、浦郷参考人、2つ目の質問は何ですか。

○浦郷参考人 第2世代というのは、ホモなのか、ヘテロなのか。参考資料3の一番最後の育種のイメージ図は見れますか。

○木下助教 ちょっと今は見れないのですけれども、大体覚えていいますのでお話しします。交配する方法によって、何世代目でホモになるかというのは変わってくるのです。今、私の資料で示したものは、早くホモが作れる方法で、いわゆる第2世代目でホモにします。というのは、マダイでしたら2年掛かるのですが、トラフグでしたら3年というように、1世代遅らすと数年掛かりますので、できるだけ早くホモにする方法として、このようにやっています。資料に書いている交配の方法も、1つの方法です。ですから、どういう交配をするかというのは、そのときの魚の状況や、その魚の世代時間というのですけれども、卵から大人になって卵を産むまでの時間を考えて選んでいることになります。もう1つ、質問はありましたか。

○浦郷参考人 はい。ですからマダイの場合は、この第2世代でもホモになるということですよ。それで、これを系統化していくというか、掛け合わせていくのですけれども、近親では弱くなる、野生種を掛け合わせるということで、何世代ぐらいまでこの欠失を維持できるのでしょうか。

○木下助教 それは正直なところ、ちょっと分からないのです。いつ起こるか分からないのです。起こってから、じゃあ新たな欠失を外から入れようとなると、もう手遅れになったりしますので、実際の養殖としては早い段階で

複数の系統を作っておくことにします。それで複数の系統の中で交配をして、血が濃くならないようにするようにします。それでよろしいでしょうか。

- 浦郷参考人 はい、分かりました。ありがとうございました。
- 近藤座長 そのほか、委員の先生方、参考人の皆様は御質問、御意見等はいかがでしょう。それでは、私のほうから2、3追加で質問させていただきます。スライドの39枚目の下のほうに欠失ATGから始まった図があって、37、38枚目のスライドで新しくできたタンパクのアレルゲン性はないということを御説明いただいたところだと思いますが、欠失した所の後の部分、39枚目のスライドの赤の棒で示された部分について、新たなタンパクができていくかというのは、調べていますでしょうか。
- 木下助教 この図の赤の所は、前のスライドの赤とか緑に当たる所になってしまうのですけれども。
- 近藤座長 そうですか。そうすると、新しく欠失が入って新しくできた色が付いている所の後ろ側は、つまり、新たにできた終始コドンのさらにそれ以降の配列部分についても読み枠が変わって新たな蛋白の生成が想定されますが、その部分はどうでしょうか。
- 木下助教 それらの部分についても、ORFをATGで見付けて解析しております。それでも有効なアレルゲンは見付かっておりません。
- 近藤座長 ありがとうございます。もう1点質問させていただきたいのは、スライドの43枚目で、いろいろな変異が自然界でも入っていますという図だったと思うのですが、今回マダイは例えば-8塩基欠失ということで、実際のところ同じ野生型同士を比べても、実は1万9,000箇所もちがうという数字があるというスライドがあります。この1万9,000箇所というのは、全塩基というか、要するにエキソンの部分だけなのか、それともイントロンを含んだすべての箇所の合計数が1万9,000であるということでしょうか。
- 木下助教 はい、全部含んでいます。エキソン、イントロン関係なく、全部含んでいます。
- 近藤座長 そうすると、もし比較をしたいとすると、できればこの部分の1万9,000のうちエキソンはどれくらいあるのかということがないと、参考になるかなと。
- 木下助教 はい。その解析はできると思いますので、まだやっておりませんが。
- 近藤座長 もしありましたら、後でも結構ですので教えていただけると。要は知りたいことは、タンパクに翻訳される部分が、魚ではどれくらい変異が入っているのかということ、代表的な哺乳類と比較したいなというところ

ろがありましたので、そのデータがあればお願いいたします。そのほか、御意見等はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、木下先生、どうもありがとうございました。

○木下助教

ありがとうございました。

○近藤座長

木下先生におかれましては、このまま退室していただいても結構ですし、聞いていただいても結構ですので、どうぞよろしくお願いいたします。

続いて、2人目のヒアリングということで、九州大学の松山先生から、資料2について御説明いただきたいと思います。松山先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○松山教授

九州大学の松山です。聞こえますか。

○近藤座長

聞こえております。

○松山教授

それでは説明いたします。私の前に木下先生に説明していただきました。内容的にはほとんど一緒ですので御理解していただけるのではないかと思います。まず1枚目です。九州大学にはアクアバイオリソース創出センターという組織があり、その中の唐津市にある唐津サテライトで魚を作っています。九州大学は福岡市の一番西の端っこで、糸島市との境にあります。ここから車で大体1時間ぐらいの所に唐津サテライトがあります。これは、研究管理棟と水槽棟の写真で、水槽棟で魚を飼育して、研究管理棟で研究を進めております。

2番目のスライドです。これが水槽棟です。遺伝子組換えの実験もできるように思い設計しました。この下の所の赤く囲ってある隔離飼育室(遺伝子組換え実験等)と書いてありますが、ここでゲノム編集魚を飼っております。ピンク色の水槽は温度管理ができる調温水槽で、白い所は温度管理をしていない水槽です。

次のスライドです。3ページです。私たちはここで、遺伝子を操作していないブランド魚である、完全養殖のサバを作っております。これは九州大学の丸に掛けて、唐津Qサバと言ひ、完全養殖ですのでアニサキスが全くおりません。今まで7万尾ぐらいモニター調査しましたが、全てアニサキス・フリーでした。ですので、活魚お造りとしていろいろな所に販路が広がっております。それ以外に、冷やし竜田揚げとか甘夏オイル漬けとか、こういった製品を作って販売しており、地域の水産業の振興に貢献しております。このサバは完全養殖で、受精卵が入手できるので、先ほど木下先生が説明したとおり、受精卵を使ったゲノム編集ができるわけです。これも木下先生が説明されましたが、肉用動物として魚類とチキンとブタとウシがおりますが、魚類というのは、その中でも飼料変換効率が一番いいのです。少ない飼料で肉が付くというのが魚で

す。

その右側の図を見て下さい。魚の肉はDHAとかEPAなどの機能性物質を含み、健康食品と言われています。ほかの畜産動物は、こういうのは持っていません。下の図です。これも木下先生が説明されましたが、獲る漁業というのは数十年前から頭打ちになっており、それに代わって養殖業の生産量が右肩上がりになっています。世界は今、魚の肉を好む方向に行っているわけですが、このような図を見ると養殖業というのは、成長産業であるということが分かります。

これも木下先生が説明されましたが、人が食べている様々な食品というのは、品種改良によって得られてきました。バナナにしるナスにしる、ニンジンにしるウシ、ブタ、ニワトリなど野生種がおり、それを長年の年月を掛けて現在の食品にしてきました。ところが魚類では、育種はこれまでほとんど行われていませんでした。これは農作物での変異体の作出の図ですが、例えば種子や苗に放射線を当てて突然変異を誘発して、品種改良する、といった方法が取られています。紫外線や放射線、 γ 線の照射でDNAを傷付け変異体を作り出して、その中でいい形質を持ったものを選び出します。突然変異を人為的に引き起こす古典的な方法で、良い変異体を得られるかどうかは運任せであり、スクリーニング(選別)には膨大な労力が必要になります。この図の下のほうに、例えばゴールド二十世紀とか、低アミロース米の彩とか、冬にも緑色を楽しめる芝、こういったものは全て紫外線や放射線照射によって作り出された品種です。

次のスライドをお願いいたします。これも説明がありました。筋発達を調節するミオスタチン遺伝子が異常のウシで、ベルジャンブルー(マッスル牛)という自然突然変異が知られていました。こういった、遺伝子が突然変異で欠損したものは、自然界でも頻繁におき、進化のきっかけにもなります。京都大学の木下先生たちは、このミオスタチンに着目して肉厚マダイを作ったわけです。

次のスライドをお願いいたします。ゲノム上の特定の遺伝子情報を切り取ったり書き換えたりすることを可能とする技術、ゲノム編集技術が登場しました。第1世代のZinc Fingerが1996年、第2世代のTALENが2010年で、第3世代が2012年のCRISPR-Cas9です。このCRISPR-Cas9の登場によって、ゲノム編集が非常に簡単で安くできるようになり、この発表から8年後に開発者のDoudnaとCharpentierの2人がノーベル化学賞を受賞したというのは、非常に記憶に新しいところです。

ゲノム編集はいろいろなことができるのですが、この中の欠失型ゲノ

ム編集というのが、いわゆる食品に使うゲノム編集の方法で、DNAの狙った所を切って遺伝子が機能を失うことにより形質を変化させる方法です。この方法では外来遺伝子を含まないため、従来の自然突然変異と同じとみなされ、遺伝子組換え食品に該当しません。今まで論議がずっと続いてきましたが、厚労省では一昨年 10 月に食品として認可したところです。筑波大学で開発されたギャバリッチのトマトがエントリーし、市場流通が始まったと思います。

魚のほうでも、既に食品として遺伝子組換えにより改良されたものがありました。例えば、アトランティックポット（ゲンゲ）という魚のプロモーターにキングサーモンの成長ホルモンを組み合わせて、アトランティックサーモンの卵に導入して大きく成長するアトランティックサーモンを作りました。これは、ゲンゲとキングサーモンの遺伝子が入っていますので、外来遺伝子が入っている、いわゆる遺伝子組換え食品です。アクアバウンティ・テクノロジーズ社がこれを作りました。普通のアトランティックサーモンの 18 か月ではこういった体長ですが、この遺伝子組換えサーモンはこのように大きく成長します。今、このサーモンは米国で市場にでています。しかし、こういった遺伝子組換えは、別の種の遺伝子をゲノムに挿入しますので、自然界では絶対に起こらないものです。

次のスライドをお願いいたします。私たちは、欠失型のゲノム編集は遺伝子組換え食品に当たりませんので、新形質を付与する魚類の育種に非常に効率的であろうと考えました。例えば早く成長する、先ほどのマダイのように肉量が増加する、あるいは病気に強いとか高温耐性、こういった品種を短期間に開発できるのではないかと考えました。もう 1 つは、新しい品種を作ったときに不妊化しておく、卵とか精子を作らないようにしておく、盗難されても品種の流出が防止できます。あるいは、ゲノム編集魚が自然界に逃亡したときに、魚を不妊化しておけば、卵とか精子を作らせないで、自然界での遺伝子汚染を防げるという効果があります。そこで、こういった不妊化技術というのを並行して開発しております。

卵とか精子ができない不妊化した魚の系統をどうやって維持するのかという御質問が来ますが、そういった場合、あるオペレーションをして卵とか精子を再び作ることができるようにする。そうすることでその品種の保護と、自然界の遺伝子汚染を防ぐことができると考えております。

さらに、ゲノム編集で開発した新品種には、先ほども話があったとおり、社会的受容が必要になってきます。すなわち科学的なエビデンスに

基づいた安全性評価をきっちりとするということと、その結果を消費者に分かりやすく伝える。ベネフィットは何か、リスクは何かということ、を正確に伝えるというリスクコミュニケーションが非常に重要になってきます。

次のスライドをお願いいたします。私たちは今、サバとカタクチイワシを使ってゲノム編集をやっています。サバを例にとると、サバ科魚類のマグロ、サバ、サワラなどは稚魚期の共喰いが非常に激しいのが特徴で、養殖での生残率が低くなるのが問題となっています。共喰いが少なくなれば、すなわち攻撃性を少なくすれば生残率が良くなるのでは、という発想でおとなしいマサバを作ることになりました。一方、カタクチイワシは、海産魚のゲノム編集のモデル動物にしようと思いました。これは、環境調節をすれば1年中産卵し、4カ月で親になります。世代交代が非常に早く、受精卵がいつでも得られるので、ゲノム編集をするための海産魚の良いモデルになると思いました。現在、不妊性カタクチイワシの作出を行っています。本日はこちらのサバの話をしていきます。

次のスライドをお願いいたします。12枚目です。サバ類は稚魚期に激しく共喰いをします。受精卵から体長10cm程度に成長するまでに、1割程度しか残りません。養殖が非常に難しいというか、生産効率が悪い、これはマグロも一緒です。共喰いを減らして生残率を上げることで、今までの何倍もの魚を生産できるようになるのではないかとということで、攻撃性に関与する遺伝子を働かなくし、共喰いの少ないおとなしく飼育しやすいマサバを開発する、こういったコンセプトで研究を始めました。これが共喰いをしたマサバの稚魚の写真ですが、非常に激しく共喰いをします。

次のスライドをお願いいたします。初年度に受精卵にゲノム編集試薬を導入したF0世代を作り、F0世代を掛け合わせた次年度のF1世代でも結構モザイクになっています。次のF2世代でほぼロックアウトしたものができたのですが、数が少なかったため、それらを交配して、F3世代で全ての個体で完全に標的遺伝子がロックアウトされたものができました。このように、私たちの場合は3年で新品種を開発することができました。

14枚目です。普通の野生型のマサバの稚魚は、水槽の表面を非常に活発に群泳しています。一方、ゲノム編集したマサバの稚魚は水槽の底面の方でおとなしくじっとしています。水槽内の酸素消費量を測ったら、ゲノム編集したサバでは野生型と比べて酸素消費量が15%ぐらい少なくなっていました。一方、攻撃回数ですが、ビデオ撮影した行動の画像を

AIで自動解析した結果、攻撃回数が半分ぐらいに減っていました。このように、おとなしいマサバというのが開発できました。

昨年10月に大型台風が2つ続けてきて電源が切れてしまい、飼育していた多くの魚が死んでしまったのですが、ゲノム編集したおとなしいマサバは酸素消費量が少ないせいか、これらは生き残りました。こういった良い特質があります。逆に、おとなしくはなったが、餌をやったときに普通に成長するのかなとか、あるいは味はどうなったとか、そういった解析はこれからです。

私たちは、流通している唐津Qサバでは遺伝子操作は全く行わず、従来の選抜育種で品種改良し、付加価値を付けて販路を開拓していくという方法を取っています。それと並行して行っているのが、ゲノム編集による新品種の作出に関する基礎研究です。これは日経新聞の今年1月1日の記事ですが、ゲノム編集で食料供給の限界突破、というタイトルで、我々の仕事を紹介していただきました。私たちは、魚類でのゲノム編集技術は常に進化させておき、消費者のハードルが下がったときに、時代の要求に応じて即時に生産できる体制を整えておく、という戦略で研究を進めています。すぐさまゲノム編集魚を商品として販路に乗せるということは考えておりません。

最後のスライド16ですが、商品化するに際して、ゲノム編集食品の安全性評価のための基準プロトコルの提案に関する研究と、社会受容促進のためのリスクコミュニケーションに関する研究というものを同時に進めております。

安全性評価に関しては、例えば今、普通に行われている食品の安全性検査は、マウスを使った急性毒性評価とか亜急性毒性評価、あるいはマウスへの経口投与による即時型アレルギー反応評価、これは能動的全身性アナフィラキシー試験ともいうのですが、そのような検査や、あるいは培養細胞に添加培養して、コロニーの形成能とか細胞生存率を調べる細胞毒性試験をやっております。私たちは、そのような従来の検査に加えて、ヒトの細胞を使った新規検証法を作って、定量的・網羅的な評価技術を構築し、代謝変動に基づくゲノム編集食品の新たな評価法を提案したいというようなことを考えております。

もう1つのリスクコミュニケーション研究では、ゲノム編集食品を消費者が受容し、産業界が参画しやすい市場であることを明らかにしたいと思っております。例えば、ここにQRコードがありますが、上市したゲノム編集食品のQRコードに載せるべき情報、消費者が必要としている情報というのは一体何か。すなわち、ラベル表示すべき情報のプライ

オリティーが重要となります。ゲノム編集をしているのか、どういった箇所をゲノム編集したのか、原産国はどこか、販売元はどこか、あるいは保証書があるのか、消費期限はどうか、賞味期限はどうか、こういった情報のプライオリティーを消費者を対象として広く調べます。次に、その調査結果について、生産者と消費者を対象とした説明会を開き、説明会の後で生産者および消費者にどういった行動変容が起こるか、ということ解析します。そして、最終的にはゲノム編集食品の正確な科学情報が消費者に与える効果を計測をします。海産魚のゲノム編集技術を常に進化させながら、こういったリスクコミュニケーション研究を同時に進めることにより、時代が要求した時に即時に生産できる体制を整えておく、というのが我々のスタンスです。以上、簡単でしたが説明を終わります。

○近藤座長 松山先生、どうもありがとうございます。それでは、ただいまの御説明に対しまして御意見、コメント等お願いしたいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。二村参考人のほうからどうぞ、よろしく願いいたします。

○二村参考人 すみません、二村から質問させていただきます。まず、マサバがおとなしくなったというご説明でした。どういう理由でおとなしくなったのかというのが分かっているのだと思うのですが、そのおとなしくなったメカニズムと申しますか、そういったものがあれば教えていただきたいというのが1つです。

それからもう1つが13ページの所で、F1、F2、F3とあったのですが、これはそれぞれゲノム編集したもの同士を掛け合わせていって、次の世代を作っていくということなのでしょうかとというのが確認と、あと先ほどの木下先生のお話のときに、肉厚のマダイができてもほかのところでは遺伝的な多様性というのでしょうか、そういうものはあるというようなお話だったかと思うのですが、このマサバの場合はその辺りはどの辺りまで調べられているのかを教えていただきたいということです。そのおとなしくなったマサバの生存率というのでしょうか、そういうものがどれくらい向上したのかというのが、もしデータがあれば教えていただければと思いました。以上です。

○松山教授 最初の御質問は何だったのでしょうか。

○二村参考人 すみません、おとなしくなった理由というのでしょうか、どういう仕組みなのか。

○松山教授 例えば先ほどの木下先生のお話の中で、牛で既に筋肉の肥大に関係する遺伝子が分かっていたということをおっしゃっていました。それで先生

はその遺伝子をロックアウトしたわけですが、我々の場合でも、魚の攻撃性に関わる遺伝子というのが、先行研究で分かっていました。例えばメダカなどでは、変異が起ると攻撃回数が少なくなるといった、そういった遺伝子が分かっていました。それでサバで調べてみると、サバもその遺伝子を持っており、それをロックアウトしたら、おとなしいサバができたわけです。

どのようにおとなしくなったかという、スライド 14 に酸素消費量が 15%減って、攻撃回数は半分に減ったと書いてあります。スライドの 12 をご覧ください。普通の野生型のサバというのは、受精卵から 10cm 程度に成長するまで 1 割ぐらいしか残りません。今のところ、このゲノム編集したサバは 4 割ぐらい残ってます。ですので、生残率が 4 倍に上がったということです。ただし、今は生残率だけを調べただけであって、成長率とか詳しいデータはまだ取っておりません。ゲノム編集したことによって、おとなしくなって生残率は上がったが、例えば成長が悪いのではないとか、そういったことがあるかもしれません。本当に生産者にとっていい形質であるかどうかというのを今、分析中です。

今度はスライドの 13 です。この F 0 世代というのはゲノム編集の試薬を受精卵にインジェクションしたもので、細胞分裂に伴って体の中では変異が入っている細胞と入っていない細胞がでてきます。F 0 世代ではその個体のどこかの細胞に変異が入っているということは分かりますが、生殖細胞に変異が入っているかどうかは分かりません。ですので、どこかの細胞に変異が入っている F 0 だけを掛け合わせて F 1 を作ります。F 1 の遺伝子情報を調べた時に初めて、その F 1 をつくった F 0 の生殖細胞に変異が入ったかが分かります。F 1 の遺伝子情報は、母親と父親の両方からくるわけですが、1 セット両方入っている個体、片方しか入っていない個体、あるいは全く入っていない個体というのがこの F 1 世代です。

F 1 世代で変異が入っているものだけを掛け合わせると、F 2 世代では片方だけ変異が入っている個体と、両方入っている個体ができます。木下先生たちは、この F 2 世代で両方入っている個体を効率的に作り出されています。私たちの場合、F 2 世代では両方に変異が入っている個体は少なかったのですが、両方に変異が入っている少ない個体をさらにかき合わせるにより、F 3 世代で、全ての個体で両方の遺伝子に変異が入っているものを作り出すことができました。ちなみに木下先生たちは、8 塩基と 14 塩基欠損でしたが、私たちは 5 塩基欠損と 13 塩基欠損の 2 タイプを持っています。質問は以上で良かったでしょうか。

- 二村参考人 はい。ありがとうございます。大丈夫です。
- 近藤座長 ありがとうございます。座長ですが、ただいまのその質問に関連して、また1つお伺いしたいことは。
- 松山教授 すみません、音声聞き取りにくいのですが。
- 近藤座長 座長ですが聞こえますでしょうか。
- 松山教授 はい、聞こえます。
- 近藤座長 今回の質問に関連することで1つ教えてほしいのは、標的遺伝子というのは、これはちょっとまだシークレットということになるのでしょうか。
- 松山教授 すみません、音声不明瞭です。
- 近藤座長 今回の標的遺伝子というのは、まだ公表できないということになりますか。
- 松山教授 今回のスライドは、農水省のアウトリーチ活動の一環としての消費者を対象にした説明会で使用した資料の一部です。そのとき遺伝子名は出してありますので、公表できます。
- 近藤座長 具体的には、どういう遺伝子でしょうか。
- 松山教授 アルギニンバソトシンというホルモンの受容体です。魚では、アルギニンバソトシンが攻撃性を誘発するという報告があり、その受容体、レセプターをノックアウトしました。
- 近藤座長 ありがとうございます。もう1点教えてほしいことは、マサバのゲノムの参照配列というのは、存在するのでしょうか。
- 松山教授 すみません、もう一度お願いします。
- 近藤座長 今回使ったサバのゲノムの参照配列というものは、存在するのでしょうか。
- 松山教授 今、ちょうどマサバのワイルドタイプの全ゲノムを読み終わったところです。
- 近藤座長 ということは、松山先生のところが作成されているということですか。
- 松山教授 そうです。
- 近藤座長 ありがとうございます。
- 松山教授 それと、以前、内閣府のS I P（戦略的イノベーション創造プログラム）事業に、水産教育研究機構や我々、それと木下先生も入っていましたが、そのときに水産教育研究機構でマサバのゲノムを読んでいます。ですので、水産教育研究機構が持っているゲノム情報と、私たちが読んだゲノム情報があります。
- 近藤座長 松山先生、どうもありがとうございます。
- 松山教授 はい。
- 近藤座長 そのほかコメント、御意見、質問等ございませんでしょうか。

- 浦郷参考人 すみません、浦郷ですがチャットに入れていますが。
- 近藤座長 浦郷参考人、すみません、お願いいたします。
- 浦郷参考人 はい、すみません。松山先生、どうもありがとうございました。
- 松山教授 はい、どうも。
- 浦郷参考人 ほかの方も、もう質問されている内容なのですが、このスライド 13 の所で、この F 3 の世代の所で、ホモの選抜されたものが完全にできるということですのでよろしいですね。
- 松山教授 そのホモノックアウトというのは F 2 世代でも何匹ができています。ただし尾数が少なかったなので、それらを交配させた F 3 世代で、全ての魚がこのおとなしいサバになったということです。
- 浦郷参考人 はい。それは 3 年でということですね。
- 松山教授 はい、3 年です。
- 浦郷参考人 それで、先ほど何を切るかというところで、アルギニンバソトシンの受容体という遺伝子を切るということですか。
- 松山教授 そうです。
- 浦郷参考人 なるほど、分かりました。
- 松山教授 ちなみにマサバは 1 年で成熟します。マダイは 2 年、それからトラフグは 3 年で成熟します。そうやって世代交代を繰り返していきます。
- 浦郷参考人 分かりました。ありがとうございました。あともう 1 つ、スライド 16 の安全評価研究という所で、3 番目に代謝変動に基づくゲノム編集食品の新たな評価法となっていますが、評価法が確立すればゲノム編集食品なのか、ゲノム編集技術を使ったものかそうではないのかということが、分かるということなのでしょうか。
- 松山教授 いえ、そうではありません。食品安全に関する検査法というのを厚労省が定めていますが、それも行う一方で、現在では一気に代謝変動を解析できるプロテオーム解析などのいろいろな解析法があります。そのような解析によるエビデンスも出しながら、安全です、ということアピールしていきたいと思っています。これをやったことでゲノム編集であるかどうかということとは分かりませんが、ゲノム編集食品とそうでない食品を比較して、こういった代謝変動においても全く問題はないといった新しい評価法、そのようなものを提案していきたいと思っています。
- 浦郷参考人 分かりました。ありがとうございます。安全性の評価ということですね。
- 松山教授 はい、そうです。
- 浦郷参考人 分かりました。どうも、ありがとうございました。
- 近藤座長 田部井委員からご発言があるそうなので、田部井委員よろしくお願いいたします。

○田部井委員 農研機構の田部井です。今、ちょうど出ましたその安全性評価研究に関してなのですが、厚労省のほうでは取扱要領の中で、何を確認するべきかということを示しておりまして、これもいろいろ議論をした結果、こういう形になっているわけです。これを検討してきた中で、ゲノム編集で作られたのが1つのミュータント、変異体ということであれば、従来からある変異体と比べて、どこまで評価をすべきかというような議論もしてきました。

今、先生が言われるように、こういうことをすることによって、何か情報が得られるかもしれないのですが、果たして本当にここまで必要なのかどうか、必要となる根拠というのは何かということをおもいます。もちろん組換え体でないということは確認しなければいけないのですが、一方で、例えば大学とか大企業ならばこういうプロテオーム解析も含めてできますが、やはり中小企業も含めてどこでも使える技術ではないので、こういうものを課すというような前提で話をすると、技術自体の間口が狭くなるのではないかという懸念があります。

ですから、知っておくべきことと、知っておいたほうがいいことというのは、やはり区別して考えていくべきかと思うのです。ただ一方で絶対知っておくべき情報で、ある程度必然性があるなら話は別なのですが、その辺についてコメントを頂ければと思います。

○松山教授 ありがとうございます。現在の食品安全に関する検査法といいますのは、比較的時間が掛かる、それからコストが掛かる、またそれほど精密ではないということ、それと手間・労力が大きいと考えています。提案します方法は、迅速、低コスト、高精度で手間・労力が少なくなると考えられます。どこでもできる、というわけにはいきませんが、新たな評価法ということで、提案したいと思っています。

例えば、従来法ではマウスを実験動物として使っていますが、新しい検証法では、ヒトの培養細胞を使ったり、定量的で網羅的な評価技術の構築、これは先ほど言いました代謝変動に基づく評価法で、例えば RNA-Seq 解析とかプロテインアレイ解析をするわけです。どこでもできるというわけではありませんが、ヒト細胞を用いた検証法であるということに加え、迅速・低コスト・高精度でできる方法だと思っています。従来の方法に加えて、私たちの新しい方法がどの程度容認されて、どの程度普及されるか、挑戦という意味もあります。

○田部井委員 はい。御説明ありがとうございます。ただ、やはり聞いていて、普通の中小企業のような、それほど大きい会社ではないか研究機関でないところが、ヒト細胞を使った検出とかがそんなに容易にできるとは思えない

のですね。それなので、ただそれが本当に必要なかどうかというのは、ちゃんと議論しないといけないかとは思っています。ありがとうございました。

○松山教授 現在、一般に食品の安全性を評価するときは、多くのところが食品分析センターとかに外注していると思います。我々が提案する新しい方法も、各企業でそれぞれしてくださいというのではなくて、要望を受けたらこちらのほうで行い、迅速・低コスト・高精度でできます、という提案です。

○田部井委員 分かりました。これからいろいろ検討はさせていただきたいとは思っています。

○近藤座長 松山先生、田部井委員、どうもありがとうございます。それでは、様々な議論があると思いますが、時間が限られておりますので、次の議題に移りたいと思います。松山先生、どうもありがとうございました。松山先生におかれましては、この後、退出されても、このまま傍聴されても結構です。

それでは次の議題、ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の食品衛生上の取扱いについてです。資料3について事務局のほうから御説明お願いいたします。

○今川室長 事務局今川でございます。資料3の1枚紙です。これは今日は3回目、これまで1回目、2回目でいろいろご議論いただきましたが、その中の主なものを挙げています。まず、大きく2つに分かれていて、まず1つ目は、ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の食品衛生上の取扱いについてです。主に3点ありまして、(1)(2)(3)です。まず(1)としては、魚類の集団の特定方法。集団の特定方法に当たっては、養殖魚は栽培植物と比べて育種・品種改良の歴史が非常に浅い。これは今日も話がありました。魚種によっては遺伝的多様性が非常に高いなどの特徴があることに留意する必要がある。また、今日もお話がありました、モザイクによる変異については次世代に移行しないため、特段問題はない。移行しないというよりは、生殖細胞、精子と卵子1個ずつの細胞ですので、1個ずつの細胞レベルで見れば、編集が入っている細胞であれば次の世代は編集が入っている形質、編集が入っていない細胞であれば次の世代は編集が入っていない形質となるということです。

次に(2)ですね。食品衛生上のリスクがある魚類、ここでは主にフグの取扱い。従来の食品と同様であると判断されたゲノム編集食品であっても、従来の食品自体に食品衛生上のリスクがあり、食品衛生法や関連通知等において規制がなされている場合はその規制に従う必要がある。

これは当たり前といえれば当たり前なのですが、例えば、フグではいろいろな規制があるので、それに従う必要があるというものです。自然毒のリスクはゲノム編集の程度や箇所に関わらず、慎重に判断すべき。それから、ゲノム編集フグにおいては、従来のフグの可食部の毒性と、ゲノム編集フグの届出がなされる養殖方法によって得られたフグの可食部の毒性が、食品衛生の観点において同様である、ということ適切な検査によって示されることが必要である。特に出荷時、その育て方で育てられたフグの出荷時とか、そういったところでしっかりと検査などをすることも必要である、というような御意見もありました。

それから、3つ目としてその他の留意点ですが、全ゲノムシーケンスの話がありました。全塩基配列を確認することですね。それによるオフターゲットの確認は、現時点においては、食品衛生上の観点において他の手法と同様、組み合わせて検討されるべき手法の1つである。外来遺伝子の残存有無の確認に当たっては、サザンブロットやPCR等の適切な手法により確認することが重要である。ただし、次世代シーケンサーを用いた新たな解析手法も開発されており、今後の事例ごとに判断することが重要である。議論の中でも、例えば99.9%ゲノムが読めても、その0.1%だけでも数十万個単位の塩基があるわけだと、それは今後の科学的進展にもよってきて、段々読めるようになってくる可能性もあると、今後の事例ごとに判断することが重要であるということにつながっています。

次に、大きく2つに分けられた2番目ですが、その他の取扱いにおいて留意すべき事項ですね。主に2点あります。ゲノム編集技術応用食品等に対する消費者の不安の解消に努めることが重要であり、また、国民のさらなる食料自給と消費を目指した養殖業の成長のための社会実装に向けて、消費者の理解促進を念頭に置いた、丁寧なリスクコミュニケーションの実施が必要であると。これは行政のほうも、前回、御意見として頂いたのは、できるだけ上から目線のようにならないように、消費者にも寄り添いながらというような御意見でした。

もう1つ、消費者の選択のため、トレーサビリティや表示の協力を事業者にも求めることも必要であると。これは、事務局である厚生労働省も、申請されてきた方々に対してお伝えしていくことが必要と認識しています、とお答えさせていただいております。事務局からは以上でございます。

○近藤座長

事務局、説明どうもありがとうございました。ただいま説明いただいた資料3につきまして、議論していただきたいと思います。残り時間は残

されていませんが、何か御意見、コメント等がありましたら、メッセージにて意思表示をお願いします。時間も来てしまい、今、ご意見がございませんので、この議論につきましては、引き続いて議論したいと思います。本日はここまでで、ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の食品衛生上の取扱いにつきまして、今日の御意見を踏まえまして、次回もまた引き続いて議論していきたいと思ひます。

最後になります、委員の先生方あるいは参考人の皆様から、また追加でコメント、御意見等がありましたら、ここでお願いいたします。よろしいでしょうか。ないようですので、それでは、以上で本日の議事を終了いたします。それでは、事務局のほうから連絡事項がありましたらお願いいたします。

○今川室長 事務局今川でございます。本日は、委員の皆様方、参考人、行政関係者の皆様方、そして、木下先生、松山先生、本当にどうもありがとうございました。委員、参考人の皆様方なのですが、次回におきまして、また日程等を調整して、今日頂いた御意見とかも反映させて、また委員の先生方と相談しながら進めさせていただきたいと思ひます。追ってまた日程調整させていただきます。事務局からは以上でございます。

○近藤座長 それでは、今日の遺伝子組換え食品等調査会を終了いたします。どうも皆様、ありがとうございました。