

臓器移植用のヒト内臓を豚で作る(実験では成功)

文科省 2019年3月1日付けで 出産OKに (それまでは出産禁止だった)

ブタ体内で人の膵臓

iPS利用 東大、年度内にも

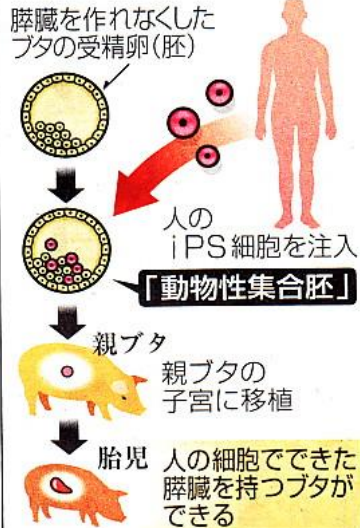
東京大の中内啓光特任教授は、人工多能性幹細胞(iPS細胞)を使って、ブタの体内で人の膵臓をつくる研究を実施する方針を

明らかにした。将来、移植医療用として使うのが目的。学内の倫理委員会と国の専門委員会による二段階審査で認められれば、二〇

一九年度中にも国内で初めて人の臓器を持つ動物をつくる実験に着手する。臓器移植を希望する人に対して、提供者が少ない状態は慢性的に続いており、中内氏は「まずは品質を確

かめる。十年以内に治療に役立てたい」と話している。人の臓器を持つブタは、動物の受精卵(胚)に人の細胞が混じった「動物性集合胚からつくる。文部科学省は、こうした胚を子宮に戻して動物を誕生させるのを禁じてきたが、三月に指針が改定され研究が解禁されたのを受けて、チームは研究に取り組むことにした。計画では、遺伝子を改変し、膵臓ができないようにしたブタの受精卵に人のi

人の膵臓を持ったブタの作製法(イメージ)



動物性集合胚 動物の受精卵(胚)に、人の胚性幹細胞(ES細胞)や人工多能性幹細胞(iPS細胞)を注入したもの。動物と人の区別があまりない生き物ができかねないとして、これまで動物の子宮へ戻すことは禁止されていたが、人の組織や臓器を作る研究に役立つ可能性があり、解禁された。動物性集合胚を人の子宮へ移植することや、生まれた動物の子どもを他の動物と交配させることは禁止されている。



ゲノム編集で作った
ペット・豚
中国企業が開発

(現在は販売を断念)

豚で出来ることは
ヒトでも出来る ！

サルの脳にヒトの遺伝子を入れた 11匹誕生（中国：2019年3月27日）



MCPH1 遺伝子

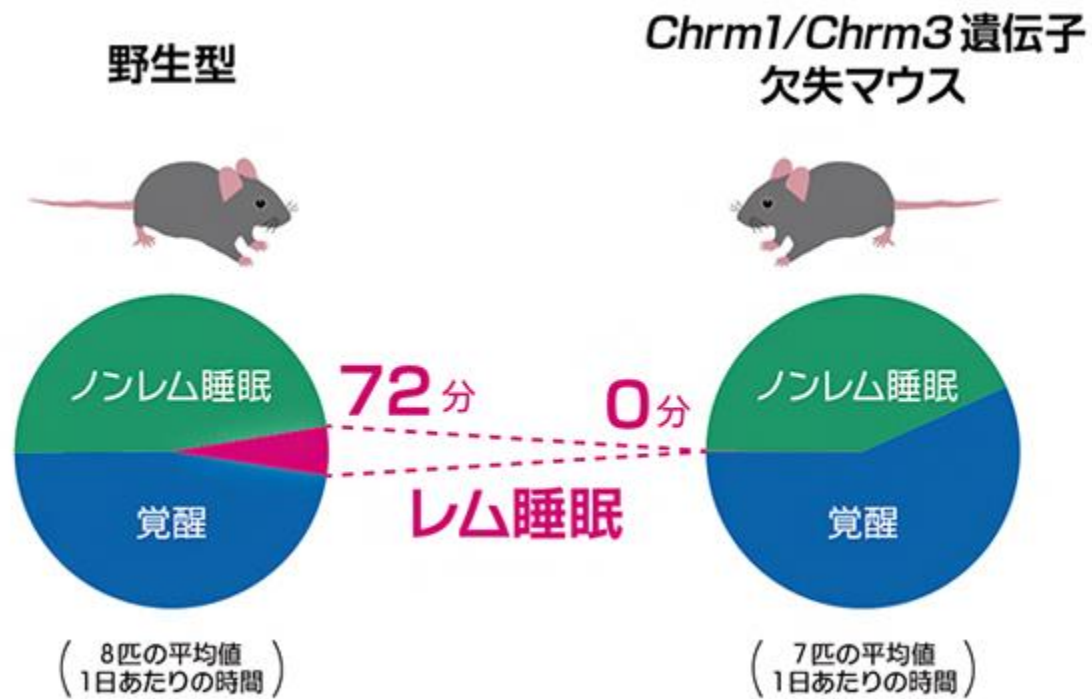
脳の発達を促す

刺激に対する反応が
早くなった



夢を見ないマウス
2018年8月30日
理化学研究所

レム睡眠の遺伝子を破壊





赤く光る細菌の発光遺伝子が入ったまま

$(XX) \times (X \) \longrightarrow 2 (XX)$

A healthy adult bimaternal mouse (born to two mothers) with offspring of her own. Credit: Leyun Wang

マウスの
(雌×雌) で
子ども (雌) 誕生

正常な繁殖力があつた

片方の雌の性染色体の
遺伝子を破壊し、
核を合体後、母体内に
戻して発生・誕生



雄マウスの皮膚細胞からY染色体を除去。X染色体を倍加してメス卵細胞にする。

これとオスの細胞を結合させて受精卵を作る

大阪大学

2匹のオスのマウスから子供が誕生。
人間にも応用可能な技術で、早ければ数年で実現も

Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells

Jun Wu,¹ Aida Platero-Luengo,¹ Masahiro Sakurai,¹ Atsushi Sugawara,¹ Maria Antonia Gil,² Takayoshi Yamauchi,¹ Keiichiro Suzuki,¹ Yanina Soledad Bogliotti,³ Cristina Cuello,² Mariana Morales Valencia,¹ Daiji Okumura,^{1,7} Jingping Luo,¹ Marcela Vilariño,³ Inmaculada Parrilla,² Delia Alba Soto,³ Cristina A. Martinez,² Tomoaki Hishida,¹ Sonia Sánchez-Bautista,⁴ M. Llanos Martinez-Martinez,⁴ Huili Wang,³ Alicia Nohalez,² Emi Aizawa,¹ Paloma Martinez-Redondo,¹ Alejandro Ocampo,¹ Pradeep Reddy,¹ Jordi Roca,² Elizabeth A. Maga,³ Concepcion Rodriguez Esteban,¹ W. Travis Berggren,¹ Estrella Nuñez Delicado,⁴ Jeronimo Lajara,⁴ Isabel Guillen,⁵ Pedro Guillen,^{4,5} Josep M. Campistol,⁶ Emilio A. Martinez,² Pablo Juan Ross,³ and Juan Carlos Izpisua Belmonte^{1,8,*}

¹Salk Institute for Biological Studies, 10010 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA

²Department of Animal Medicine and Surgery, University of Murcia Campus de Espinardo, 30100 Murcia, Spain

³Department of Animal Science, University of California Davis, One Shields Avenue, Davis, CA 95616, USA

⁴Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) Campus de los Jerónimos, N° 135 Guadalupe 30107 Murcia, Spain

⁵Clinica Centro Fundación Pedro Guillén, Clínica CEMTRO, Avenida Ventisquero de la Condesa 42, 28035 Madrid, Spain

⁶Hospital Clínico de Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, 08007 Barcelona, Spain

⁷Present address: Graduate School of Agriculture, Department of Advanced Bioscience, Kinki University, 3327-204 Nakamachi, Nara 631-8505, Japan

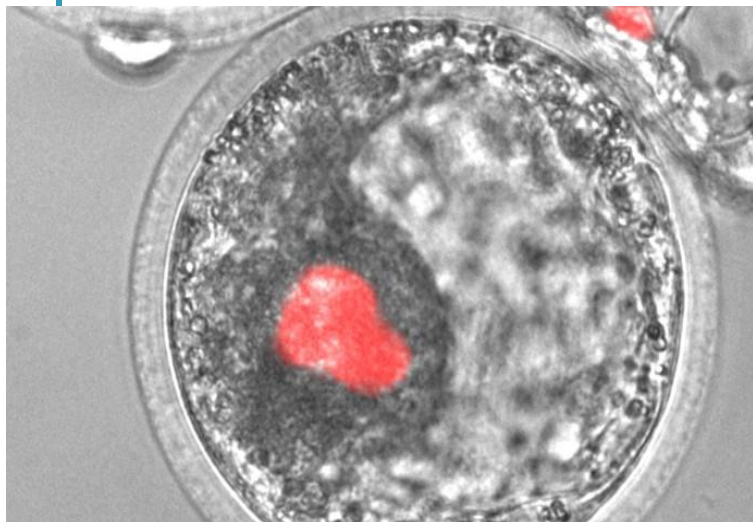
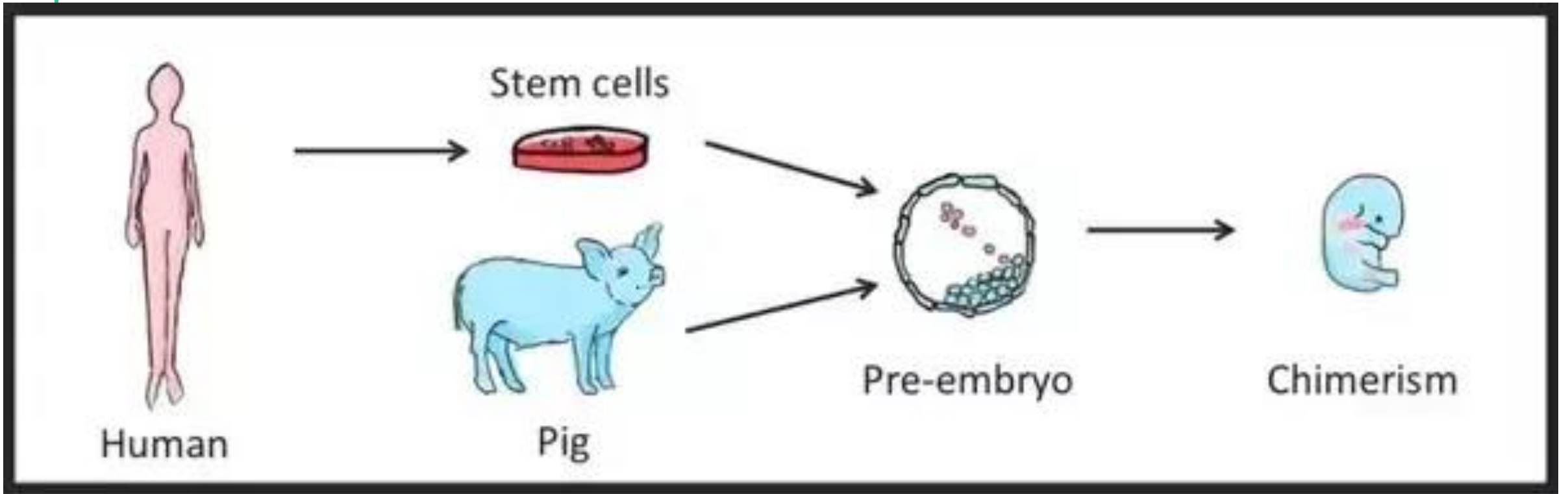
⁸Lead Contact

*Correspondence: belmonte@salk.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>

豚の体内でヒトの臓器を作る

- アメリカ、スペイン、日本の共同研究 (37名)
- 種間キメラ動物の作成



② ヒトの心臓を
持った豚の胎児
心臓が赤く光っている



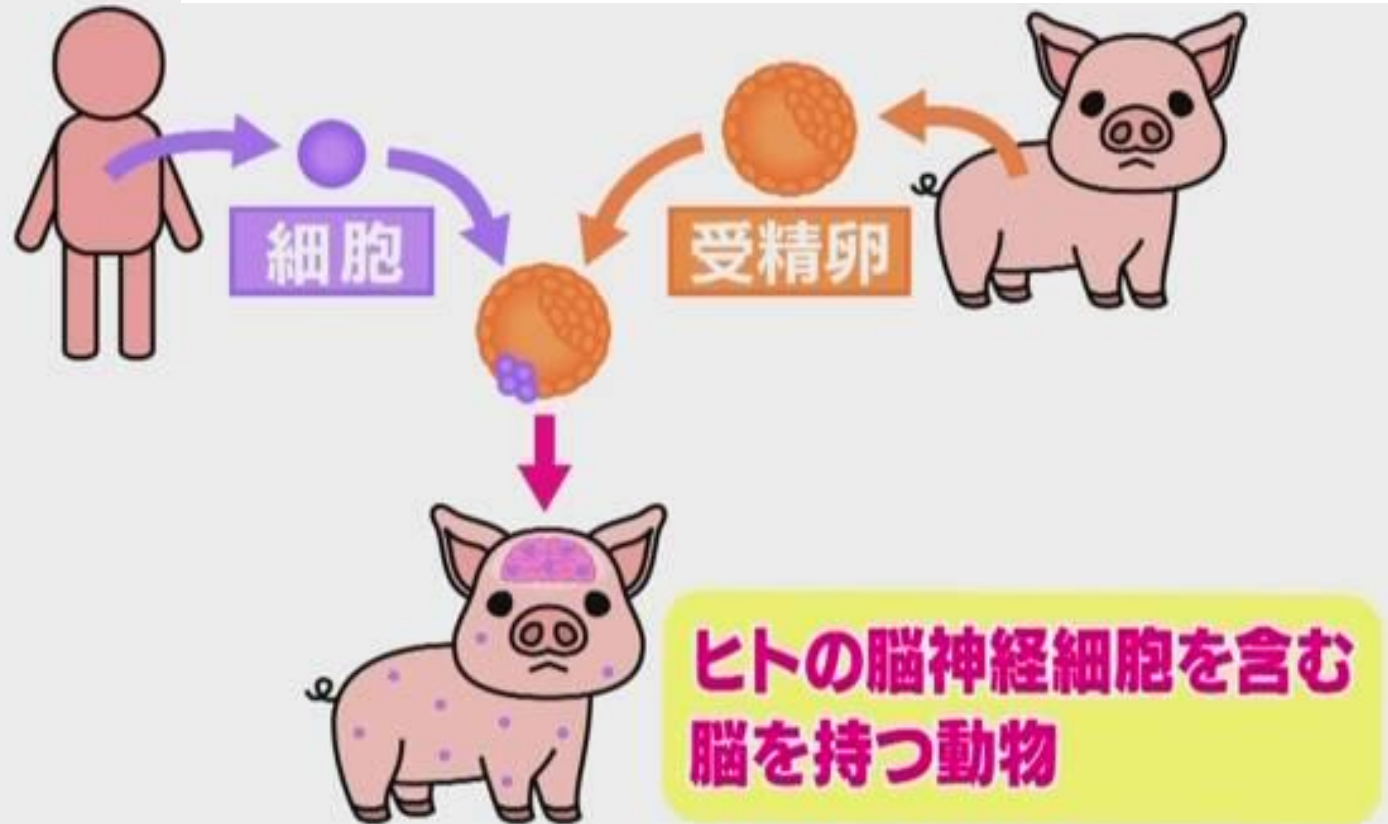
キメラ動物研究の目的は

- 臓器移植用のヒト組織を豚で作る
- 臓器移植用の養豚場
アメリカでは始まっている



ヒトとブタの キメラ誕生？

ヒトの脳を持った
豚は何を考える？



- (1) 遺伝病治療の場合、卵子や胎児のゲノム編集を誰が決めるか。
- (2) 生まれた赤ちゃんには責任がない
- (3) 出生前診断とセットでゲノム編集は始まる可能性が高い

ゲノム編集の技術と問題点

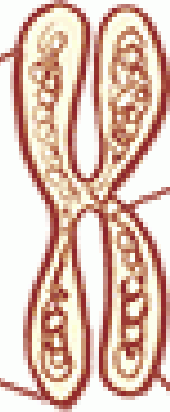
DNA

DNAの塩基配列は人間の言葉や文字に対応する化学構造



細胞の核

ヒトの細胞の核の中には23対(46本)の染色体があります

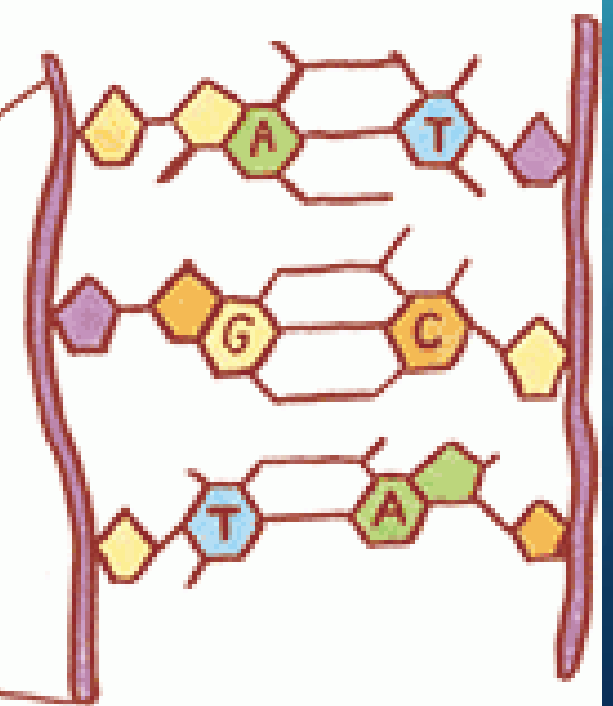


染色体

DNAは染色体の中に細かく折りたたまれています



DNA



塩基対

ヒトには32億もの塩基対があり、膨大な量の遺伝情報をもっています

ゲノム編集の道具（その1）

●ゲノム編集酵素（DNAを切断・分解するハサミ）

（1）ZFNとTALEN（人工蛋白質）

（2）KRISPR/Cas9（細菌の蛋白質）

●DNA修復酵素（切れたDNAの両端を結合する） 細胞が持っている

最も良く使われる

CRISPR/Cas9 とは？

- DNA を切断するハサミ（**Cas9**酵素）
と案内役ガイド（**gRNA**）からなる

ゲノム編集技術開発で2020年度
ノーベル化学賞受賞



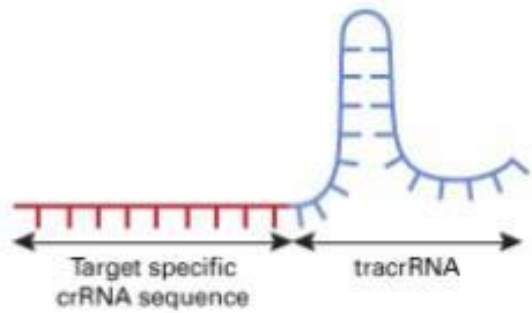
ジェニファー・ダウドナ(左)、エマニュエル・シャルパンティエ(右)

2024/6/12

43

ゲノム編集酵素CRISPR/Cas9を研究・開発した研究者

Components of CRISPR



Guide RNA

Cas9 protein
DNA分解酵素



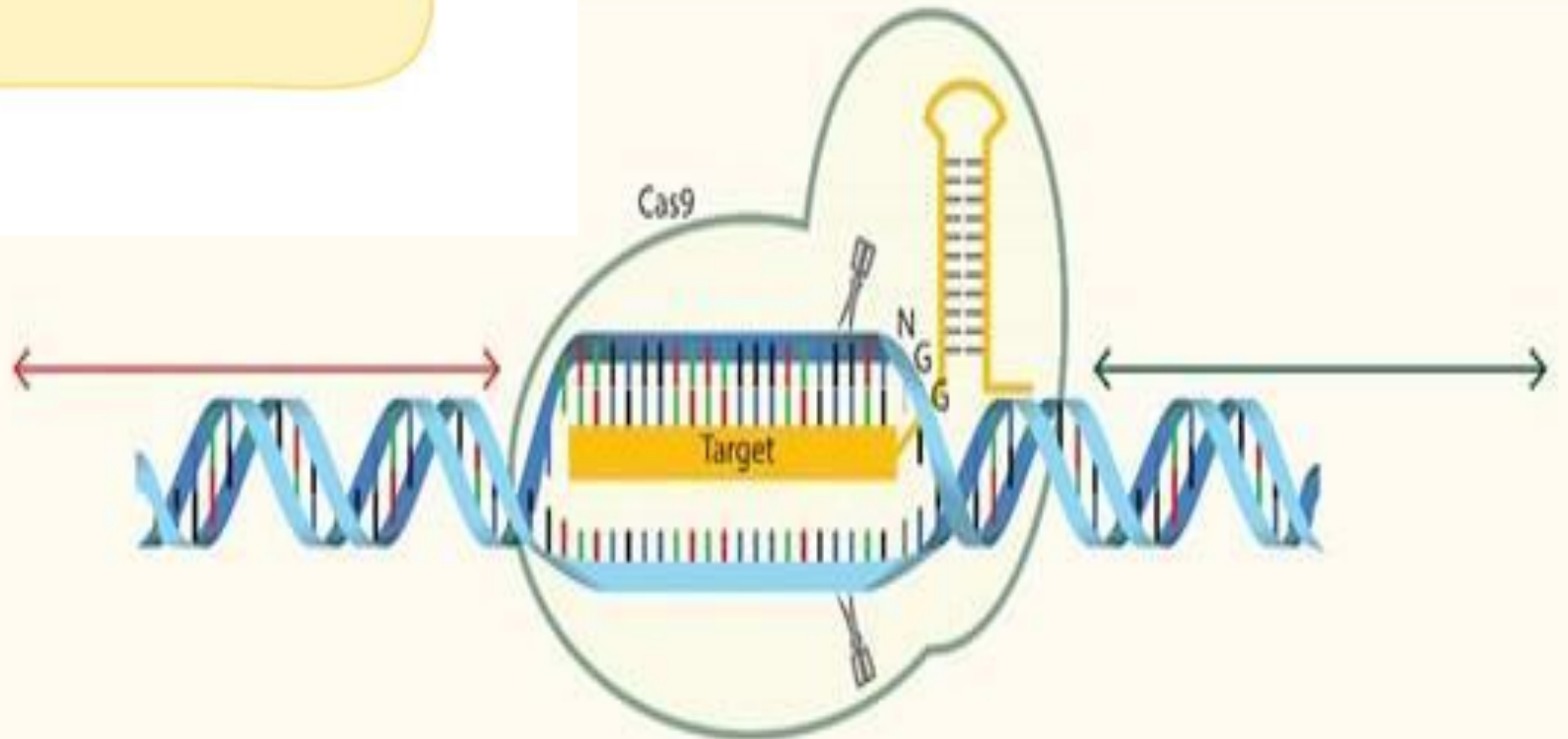
ガイドRNA: 標的DNAに結合

Cas9: 標的配列を切断する
DNA分解酵素

ゲノム編集の道具

CRISPR Cas9
最も多く使われる

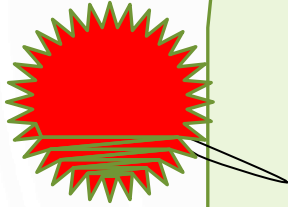
細菌の免疫作用由来



細菌細胞の免疫システム

Cas9は細菌が持つDNA
切断酵素

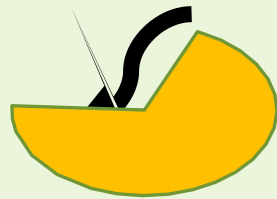
ウイルス



DNAを細胞に注入

黄色ブドウ状球菌、化膿性連鎖球菌

Cas9・gRNA



ウイルスに対する
免疫蛋白質
(DNA分解酵素)



細菌はファージに対する免疫機能を持っている
感染したファージDNAの配列(20塩基)を記憶し、gRNAを合成する

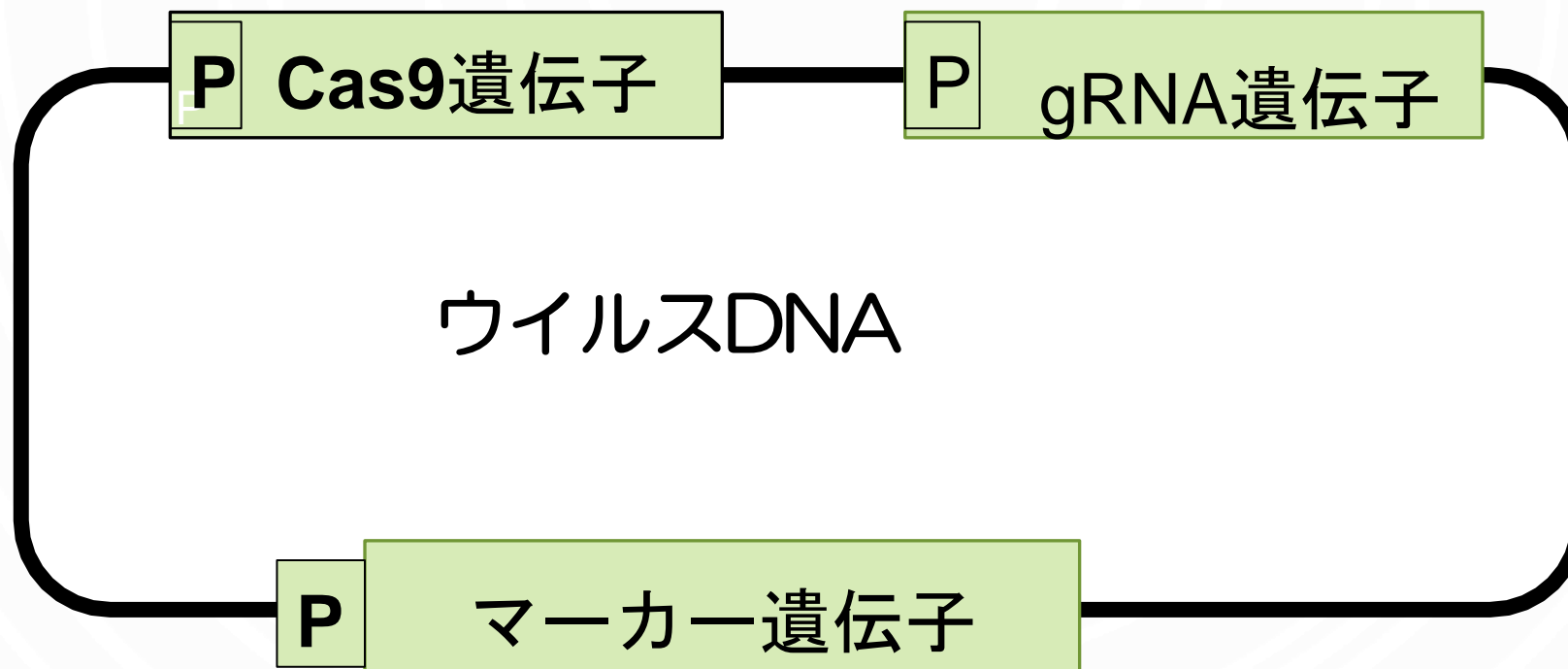
ゲノム編集の道具（その2）

ゲノム編集酵素を標的細胞に入れる道具

- (1) **ベクター（遺伝子の運び屋）**： Cas9とgRNAを作る遺伝子を含むウイルスDNA

- (2) **直接注入（人手、エレクトロポレーション）**
動物の卵など大きな細胞で採用

ゲノム編集ベクターの基本構造



P（プロモーター）： 遺伝子発現のスイッチ

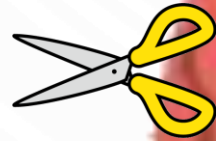
**マーカー： 選別のための目印（抗生物質耐性遺伝子、発光遺伝子）
Ca9とgRNAの大量生産のために必要**

目的地は標的遺伝子

ガイドRNA (gRNA)

マーカー

DNA 分解酵素
(Cas9)



舟：ベクター（ウイルスやプラスミド）



動物の卵細胞など

ベクターを使わず Cas9 酵素と

卵細胞に直接注入

マーカー遺伝子は不要

動物の卵細胞は大きい：マッスル真鯛など

ゲノム編集の技術的問題点

その(1) オフターゲットが起こる

標的外の遺伝子も破壊

- 「ゲノム編集は自然突然変異と同じ」という主張は間違い。
- 突然変異では同じ塩基配列の遺伝子が同時に壊れることはない
- 機能している遺伝子の突然変異率は小さい
(最近の研究：後述)

オフターゲットの実例 (ヒト遺伝子)

- **第6染色体** (VEGFA: 血管内皮細胞増殖因子ホルモン : アミノ酸232個)

標的配列 GGGTGGGGGGAGTTTGCTCCTGG

23個対の塩基を切除 (ノックアウト)

- **第15染色体** (IGDCC3: 免役グロブリン・サブクラス3:アミノ酸814個)

標的外配列 GG**AT**GG**A**GGGGAGTTTGCTCCTGG

別の染色体の遺伝子も破壊

オフターゲットの原因 その①

- gRNAと遺伝子DNAのミスマッチ
gRNAによる標的DNAの認識エラー

gRNAが塩基20個の中、2~3個違う別の場所にも結合する

ミスマッチは
RNA-DNAで起こりやすい

DNA GGGTGGGGGGAGTTTGCTCCTGG
DNA CCCACCCCCTCAAACGAGGACC

正しい対合 A:T G:C

DNA GGATGGA GGGAGTTTGTCCTGG
g RNA CCCACCC CCCUCAAAACGAGGACC

ミスマッチ A:C G:T

RNAの塩基はT（チミン）の代わりにU（ウラシル）

DNAとRNAの対合では「ミスマッチ」が起こる

オフターゲットの原因（その2）

- ゲノムの塩基対の数が多い

ヒト 31億対

豚 37億対

マウス 33億対

イネ 3.9億対

トマト 9 億対

大豆 11億対

20塩基程度の類似配列は沢山（数十か所）ある

オフターゲットの原因（その3）

- 一個の細胞にゲノム編集のハサミ（Cas9とgRNA）
遺伝子を100万個～1億個入れる
（細菌の大量培養で作る。マーカーが必要）
- 細胞に挿入するゲノム編集酵素（とgRNA）の濃度
を上げれば編集効率は上がるがオフターゲット
- 大きなジレンマ

オフターゲットの原因 (その4)

- 1個の遺伝子が複数の蛋白質を作る

真核生物（*）のDNAは 2種類の塩基配列から出来ている

（1）エキソン：構造遺伝子

（2）イントロン：非構造遺伝子

* 原核生物：核を持たない・・・細菌

* 真核生物：核を持つ・・・アメーバ等を含む動植物

エクソン1 イントロン1 エクソン2 イントロン2 エクソン3 イントロン3 エクソン4

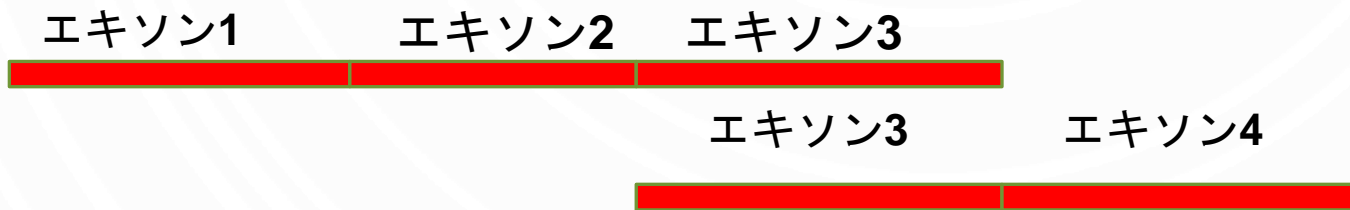


Pre-mRNA



スプライシング
(イントロン除去とエクソンの切り貼り)

mRNA



蛋白質1



蛋白質2

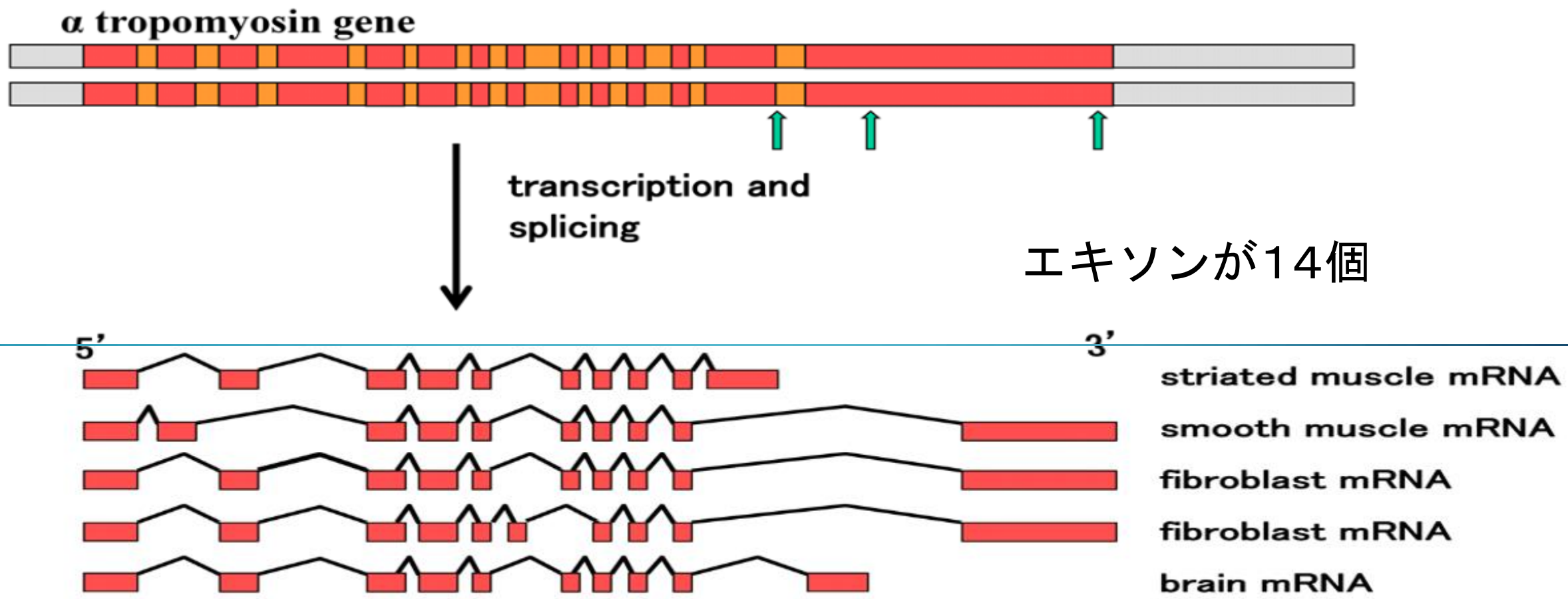


ゲノム編集



エクソン3をゲノム編集
すればオフターゲットが

- 1個のエキソンを破壊すれば複数個のオフターゲット破壊が起こる



Striated muscle 横紋筋 smooth muscle 平滑筋 fibroblast 繊維芽細胞

ゲノム編集の技術的問題点 (2)

- マーカー遺伝子（抗生物質耐性）の存在
- ベクターの大量生産に必要
- ゲノム編集が終われば不必要
(遺伝子組み換えと同じ)



ゲノム編集で作成

角の無い牛
2016年
アメリカ

最近、この牛の遺伝子に
抗生物質耐性遺伝子
が見つかった（FDA）

2019年7月28日

商品化を断念

- マーカー遺伝子はれっきとした外来生物の遺伝子。
生物多様性、進化のかく乱であり内在させては
- 国は戻し交配等で除去する方針だが
チェックは義務化していない
ゲノム編集細胞のDNAの全構造の決定が必要
(消費者庁はチェックが難しいので表示なし、と主張)

ゲノム編集の技術的問題点（その3）

DNAの2本鎖切断の修復ミスによる
大規模な染色体異常の発生

突然変異はDNAの修復過程で起こる

- 放射線によるDNA鎖の1本鎖切断・2本鎖切断
- ゲノム編集によるDNA 2本鎖切断



細胞の持つDNA修復酵素による修復



修復ミスで突然変異が起こる

2本鎖切断の修復はミスが多い

● 相同組み換え修復

2倍体の場合、壊れていない染色体DNAを鋳型にして修復

● 非相同末端結合

切断した末端同士を、直接結合する。修復エラーが多い
大規模な染色体異常も発生する

ゲノム編集食品非表示の問題

消費者の選択の自由を奪う
(事実上の人体実験)

機能性表示制度との混乱が起こる



ゲノム編集と機能性表示の混乱

9月23日 名古屋市名東区の
スーパーで販売されたトマト

生産者は愛知県豊橋市
通常の品種医改良で作成

ゲノム編集「高GABAトマト」と
機能性表示とは区別出来ない

混乱・消費者には区別不可能

EU議会がゲノム編集作物推進を可決

2024年2月7日

●賛成307 ●反対263 (41票差)

但し、表示とトレーサビリティ制度は維持

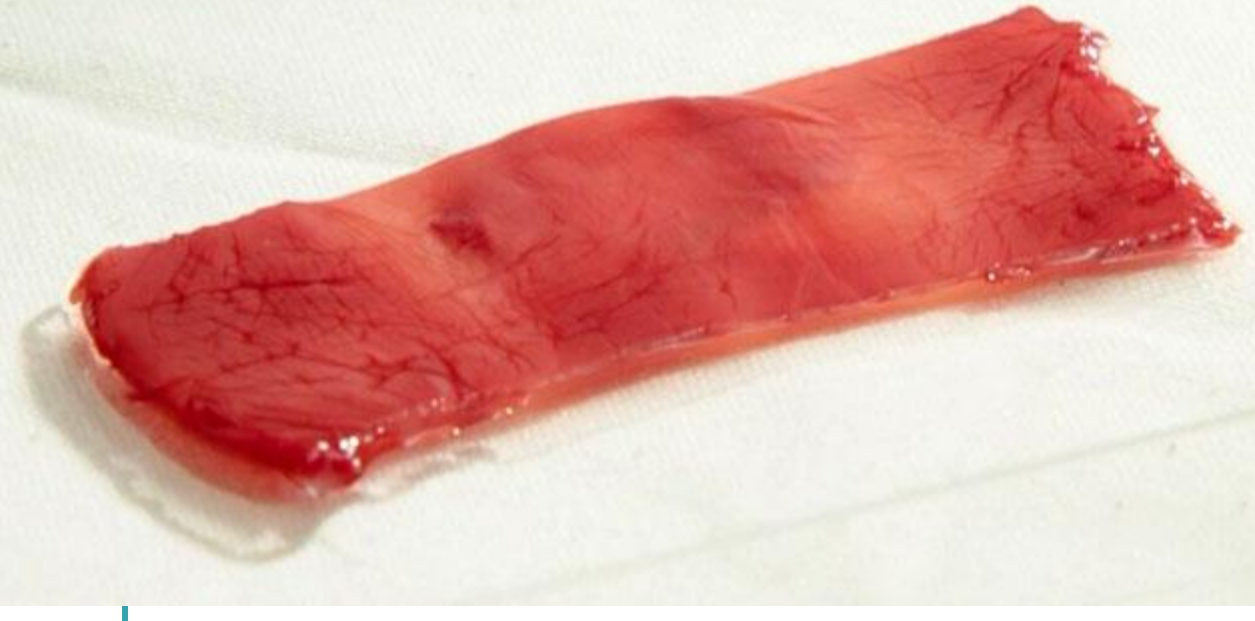
今後、加盟各国議会で審議

2018年7月、EU高等裁判所はゲノム編集も
遺伝子組み換えと同様、安全審査と表示を義務、と判決

新たな技術：Food Technology (フードテック)

の登場

アメリカで市販
(2023年6月 承認)



培養肉
(東京大学と日清食品が開発中)

培養肉



培養チキン肉

- 培養肉チキン・ナゲット (シンガポールで販売: 2022年4月)
- 牛肉の培養肉が世界初の認可を取得 (イスラエルの企業) が販売へ (2024年1月18日)

大豆を使った肉



NEXTハラミ



NEXTカルビ



NEXT牛丼



エンドウ豆と大豆を混合

NEXTバーガー



植物性フライドチキンも誕生

NEXTチキン



インターネットで販売中の植物肉

ハエの幼虫は意外と美味！？ コオロギに勝る強みとは

週刊朝日

2023/01/20 06:00



製造・販売元のTAKEOによると、「ちりめんマゴット」（1袋4グラム【※マゴット約500匹】で税込み580円）のおすすめの食べ方はおにぎりだという。

イエバエの幼虫（マゴット）を養殖するベンチャーのフライハイ（東京都渋谷区）は昨年、食用の「乾燥マゴット」を発売した。うじ虫という汚いイメージがあるが、フライハイのマゴットは、豆腐屋から出たおからを食べて育った清潔な「箱入り虫」である。



コオロギチョコ

コオロギせんべい



徳島大学ベンチャー「グラリス（株）」は
コオロギ食から撤退（2024年1月25日）
コストが高すぎた



コオロギ企業
クリケット・ファーム
（長野県茅野市）
破産手続き

2024年2月6日