

平成29年9月20日

Gene Driveの取り扱いに関する声明

全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会

(大学遺伝子協)

代表幹事 田中 伸和

Gene Driveとは、特定の遺伝子の変異等の拡散を促進する技術であり、一定地域に生息する対象となる生物種集団全体の遺伝的性質を改変する潜在的能力があります。また、Gene Driveは、ゲノム編集技術の一つであるCRISPR/Cas9と組み合わせることで技術的に容易になり、その利用範囲も広がりを見せています。今後、基礎研究の他、感染症媒介生物や外来生物駆除等に関する研究を対象として、研究者がGene Driveを利用することが予想されます。

一方、Gene Driveを利用した生物（Gene Drive生物）は、その特性からメンデルの遺伝の法則を凌駕して、その遺伝的性質を対象となる生物種集団に急速に拡散させる潜在的能力があり、その利用に関して注意を払う必要もあります。

こうしたことから、Gene Driveの安全及び倫理的取り扱いに関して議論することになり、大学遺伝子協内にGene Driveに関するワーキンググループが設立されました。同ワーキンググループは、国内外の専門家と検討を重ね、Gene Driveの詳細な取り扱いについて議論をしています。

Gene Driveの環境への影響の大きさを鑑み、遺伝子協は、Gene Driveに関して下記のとおり注意喚起を致します。

1. Gene Driveに関する情報を機関内に周知すること。

Gene Driveについて、その有用性やリスクが国内外で議論されています。まず、Gene Driveそのもの及びそれに関連する情報を、各機関内で周知することが重要だと考えます。参考情報は別添資料をご参照ください。

2. Gene Driveを用いた遺伝子組換え実験計画の有無を把握すること。

Gene Driveは、CRISPR/Cas9を用いて行うことが多いと推測されます。CRISPR/Cas9を利用する遺伝子組換え実験計画が機関内に提出され、その内容からGene Driveを利用する可能性が推測される場合には、実験計画の申請者にGene Drive利用の有無を確認

することを推奨します。

3. 適切な拡散防止措置が執られていることを確認すること。

前述のとおり、Gene Drive 生物は、その遺伝的性質を対象となる生物種集団内に急速に拡散させる潜在的能力があり、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に則った適切な拡散防止措置が極めて重要です。Gene Drive を用いる実験計画が提出された場合、各研究機関の審査委員会は適切な拡散防止対策が執られているか十分に確認されることを推奨します。拡散防止措置等の具体例については、別添資料をご参照ください。

各機関には早急に Gene Drive に関する情報の周知、情報収集を行い、適切な遺伝子組換え実験計画の審査を行っていただくことが望ましいと考えております。

本件についてのご意見及び Gene Drive に関する情報等がありましたら遺伝子協事務局までご連絡ください。

本件に関して、ご理解を賜りますようお願いいたします。

本声明に関する問い合わせ先
全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会事務局
メールアドレス：aapgs@knd.biglobe.ne.jp

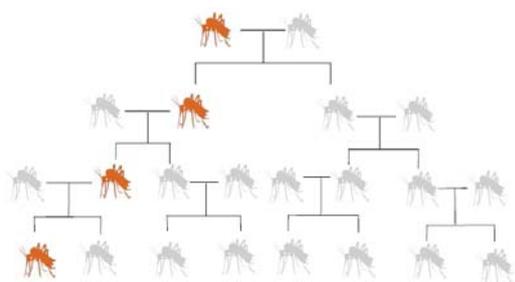
1 Gene Drive

Gene Driveとは、特定の遺伝因子を生物種集団内に優先的に拡散させる現象又はその技術の総称です。Gene Driveは、メンデルの遺伝の法則を凌駕して特定の遺伝子因子を拡散させることが可能であり、対象となる生物種集団全体を特定の遺伝子型に置き換える潜在的风险を有しています（図1）。

自然界では、ホーミングヌクレアーゼや減数分裂ドライブなどがGene Driveとして観察されてきましたが、近年、CRISPR/Cas9を用いた人工的なGene Driveの開発が進展してきました。酵母、ショウジョウバエ、蚊の実験では、この人工的なGene Driveを用いた結果、ターゲットとした遺伝型が研究室レベルで極めて高い割合（ショウジョウバエではF2で平均97%）で改変されることが示されました。このCRISPR/Cas9を用いたGene Driveは、Cas9とガイドRNAのDNAを宿主ゲノム配列で挟む単純なコンストラクト（図2）を複製し生殖細胞に導入するだけで実施が可能です。このように、技術的ハードルが低くなったことから、多くの研究者が感染症対策や農業問題の解決、あるいは種の保全等の目的にGene Driveの利用の検討を開始しています。これまでに、マラリア媒介蚊を対象にしたGene Drive研究が進められており、マラリア原虫の保持能力を失った蚊、生殖能力を人為的に改変した蚊について、実験室レベルでのGene Drive成功例が報告されています。

(Committee on Gene Drive Research in Non-Human Organisms. 2016. Summary. Pp1-3 in Gene Drive on the Horizon. The National Academic Pressを参考に作成)

メンデルの遺伝の法則



Gene Drive による遺伝

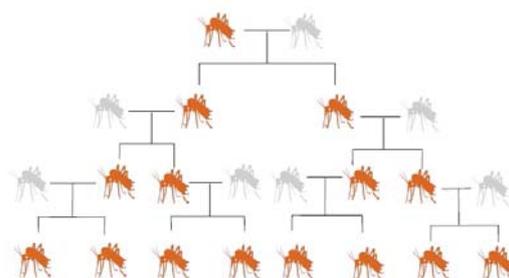


図1 メンデルの遺伝の法則と Gene Drive による遺伝様態の模式図

通常の遺伝（メンデルの遺伝の法則）では、それぞれの親から対立遺伝子を継承する（50%）ため、特定の形質が優先的に拡散することは稀ですが、Gene Drive による遺伝では、理論上、子孫はすべて Gene Drive の遺伝子因子をホモ接合に持つことになります。その結果、Gene Drive の形質が急速に生物種集団内に拡散し、数世代で生物種集団全体が Gene Drive の遺伝形質に置き換わることが可能です。

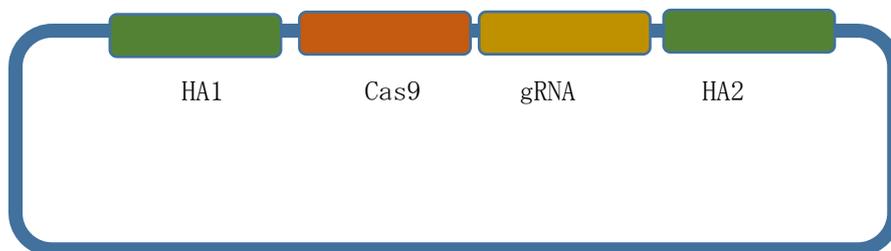


図2 CRISPR/Cas9 を用いた Gene Drive のためのコンストラクト

HA1・HA2：Homology Arm の略。対象となる生物種のゲノム配列と相同な配列

Cas9：Cas9 タンパク質をコードする塩基配列。生殖細胞で発現するプロモーター等を組み合わせて用いる。

gRNA：guide RNA の塩基配列。Small RNA の発現に適したプロモーターを用いることで、guide RNA が転写により作りだされる。

2 拡散防止措置等

一般の遺伝子組換え生物に比べて、Gene Drive 生物が環境中に逃亡した場合の影響はさらに大きいことが予想されます。そのため、Gene Drive を伴う遺伝子組換え実験を実施する場合には、通常よりも強化された拡散防止措置が望まれます。また、万が一 Gene Drive 生物が逃亡しても、その遺伝形質が容易に環境に拡散しないような付加的安全対策を講じる必要性が研究者間で議論されています。カルタヘナ法及び研究開発二種省令*が定める拡散防止措置に則った上、各々の実験や生物に適した拡散防止措置の強化および付加的安全対策を行う必要があると考えます。

*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及び研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令

【拡散防止措置の強化の例】

施設・設備・機器等

- 多重ドア、エアカーテン、エアロックなどの設置
- ブラストエアファン、エアシャワーなどの空気流による遮断
- 空調機器や換気口などへのフィルター設置
- 飼育容器、飼育機器の多重化
- 生物の飼育機器を低温室に設置する
- 生物の飼育容器をミネラルオイルや粘着シートで囲う
- 殺虫剤の常備
- 実験室専用の作業着、履物等の準備
- Gene Drive 生物の飼育容器には「Gene Drive 生物」の表示を貼付
- Gene Drive 生物の取扱作業中は「Gene Drive 実験実施中」の表示を掲示

実験実施の際の注意事項

- Gene Drive 生物の取扱作業中は関係者以外の入室を禁止とする。
- 実験室専用の作業着、履物等の着用と実験終了後の脱衣（植物の種子や昆虫の衣類への付着による実験室外への持ち出しを防ぐ）
- Gene Drive 実験と他の実験を同時に実施しない。
- 熟練者のみが実験を行う。
- Gene Drive 生物は他の生物と区別して飼育する。
- 飼育容器から生物を取り出す前に不活化や麻酔を施す
- 生物の特性に合わせた管理状況の把握（マウスの場合は飼育数、酵母の場合はバイアル数の管理など）
- 実験記録の徹底

【付加的安全対策の例】

上記の拡散防止措置の強化の例に付加する対策として、以下に挙げる遺伝子工学技術や立地等を考慮した対策等が考えられます。

分類	考え方	具体例
遺伝子工学技術等	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Gene Drive に必要な遺伝因子を分離する。 ◆ 野生系統に存在しない塩基配列を RNA 依存型ヌクレアーゼのターゲットとする。 ◆ プロモーターを利用して RNA 依存型ヌクレアーゼの発現を制御する。 ◆ Gene Drive の阻害因子を利用する ◆ 野生生物との交配では子孫が生まれないようにする。 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Cas9 と gRNA の配列を別の遺伝子座に配置する。 ◆ GFP 遺伝子配列を Cas9 のターゲットとする。 ◆ 「誘導型プロモーター+Cas9」カセットによる Cas9 の発現制御。 ◆ 抗 Cas9 抗体又は Cas9 阻害タンパク質を利用した Cas9 の活性制御。 ◆ 異常染色体をもったショウジョウバエの利用。
立地	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 該当生物が生育できない環境（気候や時期を含む）に立地した施設で実験を行う。 ◆ 周辺に交配できる野生種が存在しない地域で実験を行う。 ◆ 環境中に逃亡しても、拡散範囲が限定される場所で実験を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ネットアイシマカの実験を冬の札幌で行う。 ◆ 海水魚を用いた実験を内陸部で行う。 ◆ 隔離された場所（離島等）で実験を行う。

3 参考文献

Esvelt et al., 2014. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *eLife* e03401.

Gantz and Bier., 2015. The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348(6233): 442-444.

Oye et al., 2014. Regulating gene drives: Regulatory gaps must be filled before gene drives could be used in the wild. *Science* 345: 626-628.

Akbari et Al., 2015. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 349(6251):927-929.

Committee on Gene Drive Research in Non-Human Organisms. 2016. *Gene Drive on the Horizon*. The National Academic Press.