



世界の食料供給に貢献するために ～ゲノム編集マサバ研究に挑む～

2020年のノーベル化学賞は、ゲノム編集の新たな手法を開発した二人の女性科学者に授与されました。**ゲノム編集は、生物のゲノムの狙った場所を切り遺伝子を変異させる技術です。**新型コロナウイルスの迅速検出法の開発やがん治療など医学分野の研究が脚光を浴びがちですが、**実用化に向けてめざましい開発が進んでいるのは実は、品種改良の分野。**私たちの食がゲノム編集技術により、豊かでより環境・地球にやさしいものになるかもしれません。

品種改良のことを専門家は育種と呼びます。一言で育種といっても、穀物や野菜、果物、家畜など、種類により少しずつ異なりますが、**ゲノム編集はとくに魚の養殖の分野で育種に飛躍をもたらすかもしれない、と注目を集めています。**なぜ、魚の養殖でそれほど期待されているのか、作物や家畜となにが違うのか？

九州大学等が手がける「ゲノム編集マサバ」の研究最前線をレポートします。

青い海が広がる 佐賀県唐津市で開発

訪れたのは、青い玄界灘を望む佐賀県唐津市の水産業活性化支援センター。



唐津市水産業活性化支援センター

出典：九州大学農学研究院アクアバイオリソース創出センター資料

このセンターの中に、**ゲノム編集マサバ**を研究する「九州大学農学研究院附属アクアバイオリソース創出センター唐津サテライト」があります。

さっそく尋ねました。「ゲノム編集マサバってどんなもの？」

ところが、研究リーダーの松山倫也・九州大学農学研究院教授がおもむろに語り始めたのは、「**魚の養殖技術の確立と育種がいかに難しいか**」ということでした。

回り道なのですが、この点を理解していないとゲノム編集技術のすごさはわからないのです。

魚の完全養殖は、 難しい

魚の養殖というとウナギを思い出す人が多いかもしれませんが。しかし今、一般的に行われているウナ



ギの養殖は、天然のシラスウナギ（ウナギの稚魚）を捕獲して大きく育てるものです。親ウナギに卵を産ませて受精させ、ふ化させ、育成してまた卵を産ませて……というライフサイクルを確立する「完全養殖」は、水産総合研究センター（現・国立研究開発法人水産研究・教育機構）において2010年に成功しました。



ゲノム編集マサバの研究をリードする松山倫也・九州大学農学研究院教授。取材時は、マスク着用に加え、新型コロナ対策に配慮してご対応いただいた

1960年代に東京大学等でウナギの人工ふ化研究が始まって以降、40年以上かけての快挙です。しかし、まだ成功率は低く莫大な費用がかかるため、商用化には至っておらず、天然のシラスウナギを捕獲して大きくする養殖が続いています。

魚の完全養殖は簡単ではないのです。加えて、魚のライフサイクルは種類によって大きく異なるため、それぞれの魚に最適な完全養殖法を研究開発しなけ



採卵、受精からふ化、育成、新たな採卵へと続く完全養殖技術は2012年に確立された

出典：九州大学農学研究院アクアバイオリソース創出センター資料

ればなりません。そのため、完全養殖できる魚はまだ、マダイやヒラメ、クロマグロ、ニジマスなど一部の魚に限られています。そして、**魚の性質を改良する育種の研究は、完全養殖ができるようになって初めて、スタートします。**

マサバの養殖については、九州大学が2012年、「農学研究院唐津水産研究センター共同研究部門」を設置して唐津市と共に研究を始めました。卵を成熟させるためのホルモン投与や飼料などさまざまな条件を検討し、完全養殖技術を確立し、**2014年には市販を開始しました。**

村山孝行・唐津市水産業活性化支援センター長によれば、「完全養殖したマサバは、寄生虫アニサキスのリスクが非常に低く、年間を通して脂のった刺身になる「唐津Qサバ」として地域のブランドとなっており、唐津市も宣伝に力を入れている」とのことです。

これまでの魚の育種には、何十年もかかっていた

完全養殖技術を確立できると、ようやく次に育種に取りかかれます。ところが、育種にも困難が待ち構えています。

たとえば、近畿大学は天然マダイの中から成長が早い個体を選び出して何代も飼育する中で、より成長の早いマダイを選んでゆく「選抜育種」を手がけました。人が、足が速いや遅いや、身長が高い人や低い人など、姿形は同じでも細かく見れば違うように、天然マダイも個体により性質はさまざまです。

長い歴史の中で自然の紫外線や放射線を浴びたりして遺伝子に変異して性質が変わり、子孫に受け継がれているのです。そこで、近畿大学は成長の早さに着目して何代にもわたってマダイを選抜し続けました。

こうして得たマダイは、現在は「近大マダイ」として広く養殖されていますが、このマダイの確立までになんと、30年以上もかかったそうです。

また、ほかの研究機関でも、寄生虫の病気に強いブリや細菌性の病気に強いヒラメ等の選抜育種を行っています。こちらも長い時間がかかっています。



魚の育種は、時間の問題だけでなく、大きな水槽を並べて何代にもわたって飼育し、熟練した研究者が選抜し続けなければならないために、莫大な費用がかかってしまいます。

ゲノム編集で、マサバの性格を変える

さてここからがやっと、ゲノム編集マサバの話です。

マサバの完全養殖ができるようになったことを踏まえ、松山教授らはマサバの育種に挑むことにしました。改良すべきポイントとして注目したのは、マサバの“性格”です。マサバの性格はとても激しく、稚魚期に共食いをすることが知られています。ゲノム編集による育種に挑んだ大賀浩史・九州大学農学研究院助教は「マサバは通常、養殖する水槽の中では、ふ化してから体長10cmほどに育つまでに1割しか残りません。残りの9割は食べられてしまうのです。生き残る確率を上げられれば生産者にとって大きなメリットになる、と考えました」と話します。



共食いしたマサバの稚魚

出典：九州大学農学研究院アควアバイオリソース創出センター資料

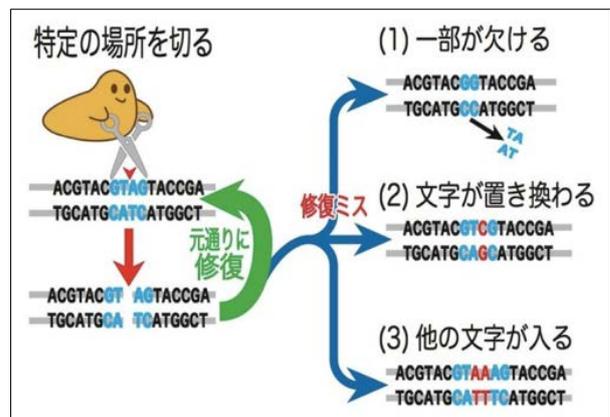
2015年からゲノム編集マサバの研究を開始。魚の攻撃性については先行研究があり、メダカで「AVTR-V1a2」という遺伝子を変異させると攻撃行動が少なくなることが知られていました。マサバにも同じ遺伝子があります。そこで、マサバの「AVTR-V1a2」をゲノム編集することを計画しました。

飼育して3代で、遺伝子が完全に変異

マサバのゲノム編集に取り組むためには、まず卵を受精させ、受精卵にDNAを切るツールを注入する必要があります。ゲノム編集するためのツールは、特定のDNA配列に付く部分とDNAを切る酵素の2つがセットになったもの。TALEN（タレン）というツールと、ノーベル化学賞を受賞したCRISPR/Cas9（クリスパーキャスナイン）というツール、それぞれを実際に用いてみて成功率等を検証した結果、TALENで行うことになりました。これらのツールの違いを簡単に説明すると、TALENは特定のDNA配列に付く部分がタンパク質で構成されているのに対し、CRISPR/Cas9はRNAで構成されているという違いがあります。

ゲノム編集を施したマサバ同士をさらに掛け合わせる作業を繰り返し行い、最初にゲノム編集を施した世代から3代目で「AVTR-V1a2」が完全に変異したマサバを千尾以上得ることができました。

飼育してみると、この3代目のマサバたちは性格がとても温厚。ほかの個体にかみつくなどの攻撃行動が通常のマサバに比べ大きく減少しました。



ゲノム編集

ゲノムの狙った場所を切断して、狙った性質を改良する技術。DNAが切断されると、修復ミスが生じ、配列が変わることがある(突然変異)。突然変異により、個体に現れる形や性質などの特徴が変化する。

出典：農林水産省資料



膨大な予備試験、研究の末、ゲノム編集へ

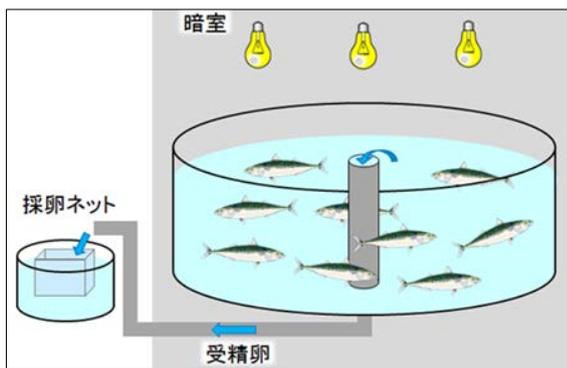
このように書き進めると、ごく簡単にゲノム編集ができたように思われるかもしれませんが、実際には、大変な困難がありました。

適切にゲノム編集を進めるためには受精のコンディションを整える必要がありますし、TALENで確実にゲノム編集を行うための膨大な予備実験が必要でした。



マサバをゲノム編集する上で必要となった課題の克服に関し、その苦勞を語る大賀浩史・九州大学農学研究院助教

たとえば、マサバの産卵は通常、午後10時～午前2時に行われますが、採卵作業の負担軽減を図るため、**飼育水槽を暗幕で覆って昼夜を逆転し、午後1時～3時に産卵を誘導**するようにしました。

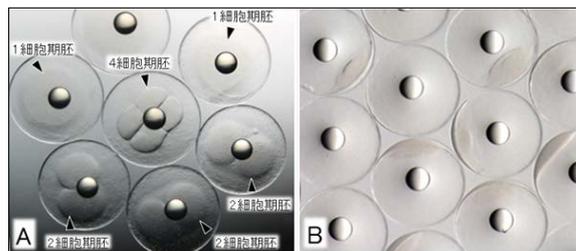


受精卵採取法の開発

マサバは深夜に産卵するため、昼夜を逆転した環境で飼育し、昼間に受精卵を得る

出典：九州大学農学研究院アクアバイオリソース創出センター資料

また、受精した卵はすぐに細胞分裂が始まります。ゲノム編集を施すには、受精から分裂が始まる前のわずかな時間に実験室に移し顕微鏡で見ながらTALENを注入しなければなりません。この時間を延ばすためには温度調節が必要であり、**どの温度が最適かを定める研究が行われました。**



発生遅延法の開発

受精卵は2つ、4つ、8つと細胞分裂(卵割)が進んでいく。ゲノム編集作業は、細胞が1つの時(1細胞期胚)に対して行うが、通常の水温(18~20℃)では分裂が進み、作業を行うことができる時間はごく短い。低温で発生を遅らせることにより、作業時間を大幅に延長することに成功した

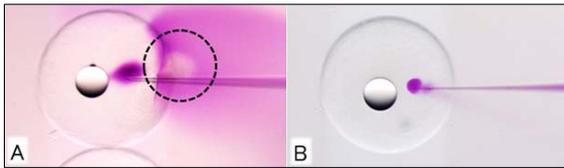
A: 採卵ネットから回収して40分経過後の通常水温におけるマサバの受精卵。2~4細胞期胚へと卵割が進む。中央には大きな油球がみえる

B: 回収して40分経過後の低温水処理したマサバの受精卵。発生が遅れ、1細胞期胚にとどまっている

出典：九州大学農学研究院アクアバイオリソース創出センター資料



さらに、マサバの受精卵へTALENを注入する際、メダカ等で使われる一般的なニードルを使用すると、胚が逆流してしまい、うまくTALENを注入することができません。そのため、**先端を1ミクロンまで細くし、特殊な形に研磨したマサバ専用のニードルを開発**しました。



顕微注入用ニードルの開発

マサバの受精卵では、メダカ等で使われる一般のニードルを用いると胚が逆流し、ゲノム編集するツール(DNAを切る酵素)の注入が難しいため、マサバ専用のニードルに改良した

A:改良前のニードルを用いた顕微注入の様子。丸枠で囲んだ部分は、逆流した胚

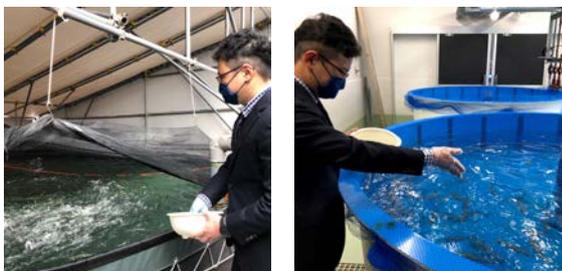
B:先端を1ミクロンまで細くし、特殊な形に研磨した、改良後のニードルを用いた顕微注入の様子

出典:九州大学農学研究院アควアバイオリソース創出センター資料

このように、各段階での種々の研究と予備実験を経て、ゲノム編集は行われるのです。

獰猛さが影を潜め、 ゆったり

大賀助教が実際に、水槽で飼育されているマサバを見せてくれました。通常のマサバは飼育水槽の表層付近を激しく泳ぎ回り、餌を与えると我先に、と



ゲノム編集していないマサバ(左)とゲノム編集マサバ(右)。大賀助教が餌をやってみせてくれた。通常のマサバが争って餌に食らいつき水面が激しく泡立つのに対して、ゲノム編集マサバはおとなしく餌を食べる

食らいつきます。大賀助教は「稚魚期は共食いが激しくて、翌日水槽を見て、あれっ、こんなに少なかったっけ?と驚くほど、数が減っていたりします」と話します。

ところが、ゲノム編集マサバは少しゆっくり泳ぎ、餌を食べるのもゆったり、おとなしいのです。でも、サバらしい敏捷さはやっぱりあって、優雅に泳ぎ回っています。成功です!

ここまでの話に、「魚にも性格があるのか!」「それを変えるのか!」と驚いた人もいるかもしれませんがね。動物はそれぞれ種類により、荒々しかったり従順だったり、性格があります。実は人類は、おとなしい動物を選んで家畜やペットにし、さらに品種改良してきた歴史があるのです。

たとえば、イノシシと豚を比較してみると、豚がおとなしく従順で、肉がたくさんとれるようにふくよかに大きく改良されてきたことがわかります。

家畜と同じように、マサバも養殖に適した性格のものを飼育できるようになれば、生産効率は上がります。それに、マサバにとっても共食いせずすみ、心穏やかに過ごせるのかもしれませんが。

これまでの、通常の育種方法では、魚の性格の違いを見分けて品種改良につなげるのは困難でした。家畜であれば、飼ってみて「荒っぽ性格だ」「この個体はおとなしい」などと区別がつき、選ぶことができます。でも、マサバは群れになりすごいスピードでずっと泳ぎ続けているのです。

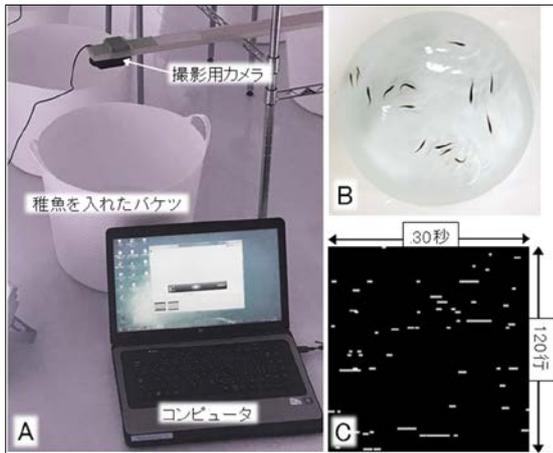
おそらく、自然の突然変異により、「AVTR-V1a2」のDNAが切れ性格がおとなしくなったサバが、これまでも産まれていたことでしょう。でも、それを**人が見分け選び出すのは困難なため、通常の育種方法では、性格のおとなしいマサバは得られませんでした。ゲノム編集技術だからこそ、たった1つの遺伝子を変異させ、著しく性格の違うマサバができたのです。**



消費者の疑問に 答えられるよう、続く研究

「すばらしい成果ですね。実用化はいつですか?」と松山教授に尋ねました。すると、「まだまだ。研究しなければならないことがたくさんあります」と即座に否定されました。

現在は、小型容器で飼育し、その行動を何十時間も動画で撮影し、動きを解析して、攻撃行動や異常行動の回数、時間などをゲノム編集していないマサバと比較する研究に取り組んでおり、ゲノム編集マサバが著しくおとなしくなったことが確認されています。また、酸素消費量も統計的に有意に低く、つまり、活動量が減ったこともわかっています。



小型容器にマサバの稚魚を入れ、その行動を撮影する。動画はAIで解析し、共食い回数や異常行動の継続時間を比較する

A: マサバ稚魚の行動解析装置

B: 小型容器の中のマサバ稚魚

C: 通常のマサバ稚魚の1時間分(30秒×120行)の動画の解析結果。白い線の部分が共食いや攻撃行動を含む異常行動を示した箇所。人の目で動画を観察しなくても、AIが自動的に異常行動を検出する。ゲノム編集マサバでは、白い部分が少なくなる

出典:九州大学農学研究院アクアバイオリソース創出センター資料

しかし、養殖において重要なのはその結果、共食いが減り、マサバの稚魚の生き残る確率が上がるのかどうか、ということ。大型水槽で実際に飼育してみなければならず、まだ評価中の段階です。

養殖はそう簡単ではありません。性格がおとなしくなり活動量が減ることで、餌を食べる量が減り、**成長スピードが遅くなる、というような養殖には不利な影響が出てくるかもしれません。**そのようなこともしっかりと調べなければなりません。

そのうえで、ゲノム編集の時に、目的としていないほかの遺伝子を切ってしまう「**オフターゲット変異**」が起きていないかも調べる必要があります。また、1つの遺伝子を変異させたことで、なにか別の物質ができたりするような影響が出ていないか、**食品安全上の変化はないか、緻密な検証が必要な段階**です。

環境影響も考える必要があります。今のところの研究は水槽で行われ、水槽のある部屋も厳しく管理されており、ゲノム編集されたマサバが自然界に逃げ出すおそれはありません。



ゲノム編集マサバは、九州大学農学研究院附属アクアバイオリソース創出センター唐津サテライトの隔離水槽室の中で、厳重に管理され飼育されている

しかし将来、商業的な養殖を行う際には、海での飼育は網で囲ってあっても魚が逃げ出すおそれがあり陸上の水槽内での閉鎖系養殖となるかもしれません。そのようなことも考慮して、環境影響も検討しなければなりません。



ゲノム編集マサバをさまざまな角度から検証し、問題がない、と判断できたら、それらのデータを整理し、国に届け出たり情報提供したりしてやっと、「食品安全上の問題がない」「養殖しても環境影響はない」という結論となり、実用化に至ります。

松山教授は、「まだ商用的な養殖を目指すつもりはなく、消費者のゲノム編集に対する疑問に答えられるように、詳細に検討評価していきたい」と話します。

研究は、文部科学省の科学研究費補助金や内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）の予算も得て実施されています。国民の信頼に応える研究成果とすべきです。



「さまざまな角度から詳細に検討して育種・養殖の基礎を作りたい」と話す松山教授

国産技術を組み合わせ、海外輸出を目指す

さらに、松山教授が強調するのは、**ゲノム編集の国産技術の開発の重要性**です。ゲノムのDNAの特定の場所を切るというゲノム編集技術は、2020年のノーベル化学賞を受賞したCRISPR/Cas9の技術のほか、このゲノム編集マサバの作製に用いられたTALENなどいくつかあるのですが、どれも海外で開発された技術です。

特許権を海外の研究者、企業等が保有しており、その技術を用いて新しい品種を開発すると、場合によっては高額な特許料を支払わなければいけません。

そのため今、日本国内では別のゲノム編集技術を開発しようという努力が、さまざまな研究者の手で進められています。もし、**国産のゲノム編集技術を用いて魚を簡便に育種するシステムを開発し、日本の優れた養殖技術と組み合わせれば、諸外国に売り込めるようになるかもしれません。**

現時点では夢のような話に聞こえるでしょう。でも、日本の養殖技術は世界的に見ても優れています。たとえば、ノルウェーは養殖先進国として知られていますが、タイセイヨウサケ1種で生産の9割以上を占めています。これに対して、日本は多様な魚の性質に合わせ、それぞれに養殖が行われています。**培った多様な養殖技術に国産のゲノム編集による育種を組み合わせれば、世界の養殖発展への寄与も期待されます。**

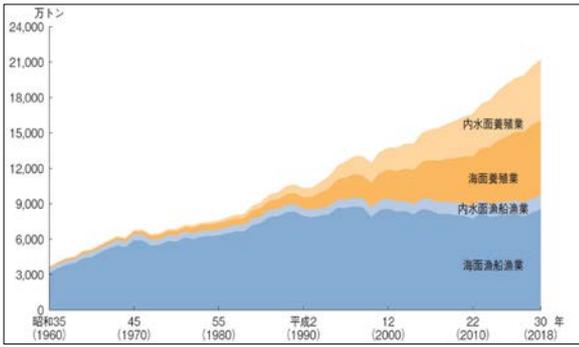
魚の養殖は、地球の食料資源確保のキーとなる

養殖産業は今、地球の資源を守りつつ高品質の食料を安定供給する、という観点から非常に重要になってきており、世界が注目しています。

世界の人口は2050年にはおよそ100億人に達するとみられています。すべての人々に必要なタンパク質を供給できるのか、世界経済フォーラム（WEF）も懸念を示しています。

従来からある牛肉や鶏肉などの食肉のほか、培養肉や昆虫食などが検討されていますが、魚は家畜に比べ少ない飼料で高品質のタンパク質を作れるのです。また、魚は、体に良いとされるDHAやEPAなどの ω （オメガ）-3脂肪酸も多く含んでいます。

とはいえ、天然資源を乱獲しては、じきになくなってしまいます。そこで、天然資源を守りつつ生産する養殖が重要なのです。実際に世界の漁業生産においては、養殖生産が既に5割を超えています。日本でも、以前と比べ養殖魚に対する評価は向上していますし、世界的には養殖は、持続可能な生産方法となりうる、として期待されています。



世界の漁業・養殖業生産量の推移
漁船による漁業が頭打ちとなり養殖業が著しく増えていることがわかる

出典: 令和元年度水産白書 第1部第3章図3-1

アクアバイオリソース創出が始まった

養殖の重要性を鑑みて九州大学は2020年8月、「アクアバイオリソース創出センター」を発足させました。ゲノム編集マサバを手がける唐津サテライトはそれ以前、「唐津水産研究センター」という名称でした。新センターとしていよいよ、世界の食料資源、リソースの創出に踏み出すのです。



九州大学のさまざまな研究者が結集し、養殖技術の発展による食料供給増を目指す

出典: 九州大学農学研究院アクアバイオリソース創出センター資料

魚の育種に加え、魚の卵や精子のもととなる細胞を低コストで冷凍保存し、いつでも容易に魚を生み出せるようにする「生殖幹細胞」バンクの運営、昆虫を用いた新しい飼料や病気を予防するワクチン、陸上閉鎖系で自然エネルギーを利用して魚を飼育する方法の開発などを行い、魚の養殖技術の進展に努めます。

食料増産は世界的な課題であり、その中でも良質のたんぱく源である魚の養殖とその活用には大きな期待がかかります。そこで、農学研究院だけでなく工学研究院、経済学研究院も参画。新型コロナウイルス抗体を検出するキットをカイコを用いて開発したことで一躍脚光を浴びている昆虫学者、世界的な研究実績を持つ植物学者など九州大学の財産と言える科学者が結集し多分野の知見や技術を活かして、新たな資源を生み出していこうというチャレンジです。

革命的技術だからこそ、検証を重ね貢献する

この唐津では既に、カタクチイワシを用いたモデル生物実験系も開発されています。

モデル生物というのは、生物の基本原則を解明するために世界各国の科学者が集中的に研究する種の中で、飼育が容易で小型、世代交代が早いなどの条件が必要です。

単細胞生物であれば大腸菌や酵母、多細胞生物はキイロショウジョウバエ、植物であればシロイヌナズナなどが知られています。ところが、海産魚はこれまでモデル生物が確立されていませんでした。そこで、坂口圭史・九州大学農学研究院准教授が松山教授らと共にカタクチイワシのシステムを確立したのです。海産魚では世界初とみられています。

カタクチイワシの英名はJapanese anchovyです。これからは、世界各国の科学者が、カタクチイワシを用いて海産魚のさまざまな遺伝子の機能を解明していくことでしょう。遺伝子の機能がわかれば、ゲ



ノム編集によりその遺伝子を狙って変異させ魚を改良させていくことができます。海産魚の改良が一気に進む基盤ができたのです。

松山教授は「ゲノム編集は通常の育種に比べ短時間で確実に品種を改良でき、魚の育種の切り札になる革命的技術です」と説明します。だからこそ慎重にさまざまな角度から検証を重ね、国産技術も開発しなければなりません。日本の水産業発展、さらには世界の水産業、食料資源供給に大きく貢献する研究に、熱い期待が寄せられています。



カタクチイワシのモデル生物実験系確立の論文。サイエンティフィックリポーツという評価の高い国際電子ジャーナルに2019年、掲載された

本記事のポイント

- ◆ 魚の養殖は、良質なたんぱく源を安定して供給できる産業として世界的に期待されている
- ◆ 佐賀県唐津市で、養殖に適したマサバを開発する研究が行われている
- ◆ ゲノム編集技術の活用による、経済性、食品としての安全性、環境影響について慎重に検証されている
- ◆ ゲノム編集技術により、魚の品種改良（育種）は今後大きく発展するかもしれない

参考文献

唐津市水産業活性化支援センターウェブサイト

<https://www.city.karatsu.lg.jp/suisan/sangyo/suisangyo/kasseikacenter/center.html>

独立行政法人水産総合研究センター広報誌FRANews, Vol.23(2010)

<https://www.fra.affrc.go.jp/bulletin/news/fnews23.pdf>

家戸敬太郎・博士学位論文「マダイの品種改良に関する研究」(2002)

国立研究開発法人水産研究・教育機構広報誌FRANews, Vol.59(2019)

<http://www.fra.affrc.go.jp/bulletin/news/fnews59.pdf>

Yokoi S et al, An essential role of the arginine vasotocin system in mate-guarding behaviors in triadic relationships of medaka fish (*Oryzias latipes*). PLoS Genet. 2015 Feb 26;11(2)

<https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1005009>

World Economic Forum・How can we produce enough protein to feed 10 billion people?

<https://www.weforum.org/agenda/2019/01/how-can-we-produce-enough-protein-to-feed-10-billion-people/>



国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nations) ・ aquaculture
<http://www.fao.org/aquaculture/en/>

令和元年度水産白書
https://www.jfa.maff.go.jp/j/kikaku/wpaper/r01_h/trend/1/t1_3_1.html

Sakaguchi, K., Yoneda, M., Sakai, N. et al. Comprehensive Experimental System for a Promising Model Organism Candidate for Marine Teleosts. Sci Rep 9, 4948 (2019).



村山氏

松永氏

松山氏

大賀氏

松永和紀(まつながわき)氏

科学ジャーナリスト。1989年、京都大学大学院農学研究科修士課程修了(農芸化学専攻)。毎日新聞社に記者として10年間勤めたのち独立。『メディア・バイアス あやしい健康情報とニセ科学』(光文社新書)で科学ジャーナリスト賞受賞。ほかに『ゲノム編集食品が変える食の未来』(株式会社ウェッジ)など著書多数。

松山倫也(まつやまみちや)氏

九州大学大学院農学研究院海洋生物学研究分野教授。

1984年、九州大学大学院農学研究科博士後期課程修了。農学博士。

日本学術振興会特別研究員、三重大学助手、九州大学助教授を経て、1998年より現職。

専門は魚類生理学で、魚類の配偶子形成機構などの研究を行っている。

大賀浩史(おおがひろふみ)氏

九州大学大学院農学研究院附属アクアバイオリソース創出センター唐津サテライト助教。

2014年、九州大学大学院生物資源環境科学府博士後期課程修了。博士(農学)。

九州大学農学研究院の学術研究員、助教を経て、2020年より現職。

主にマサバを研究対象として、生殖関連脳内ペプチドなどの研究を行っている。

村山孝行(むらやまたかゆき)氏

唐津市水産業活性化支援センター長。

2012年3月に佐賀県庁を退職(玄海水産振興センター所長、高等水産講習所所長など歴任)後、同年4月より現職。