

環境放出が可能な安全な遺伝子組み換え微生物（GEM）の設計と危険度評価

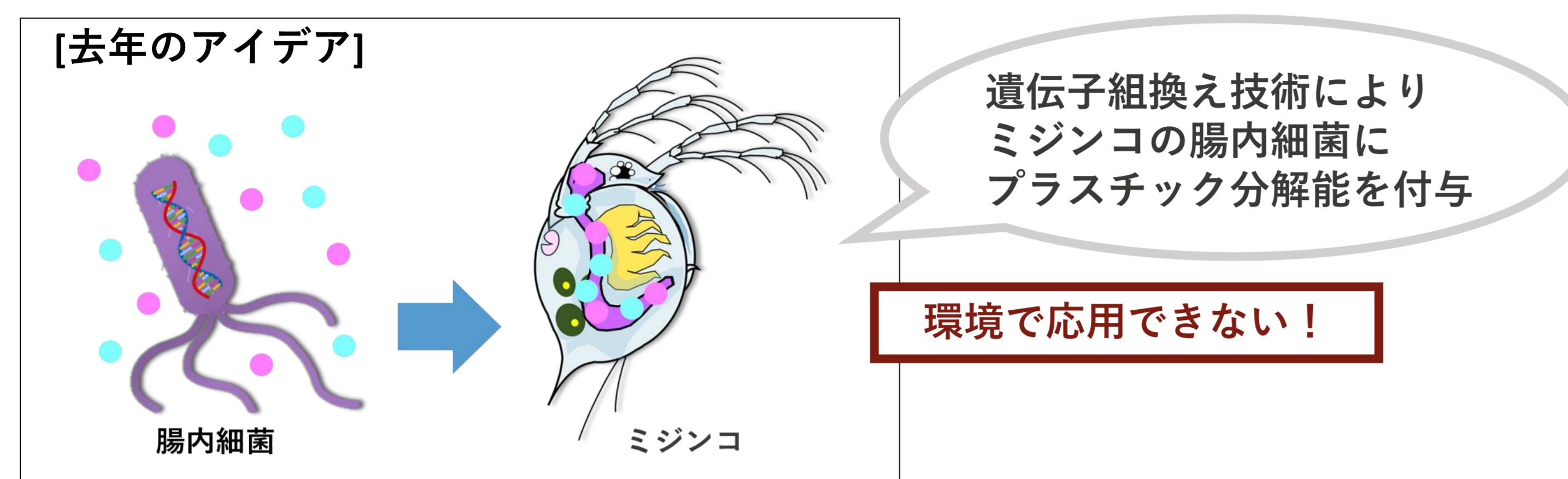


河野 洋（筑波大学生物学類3年）

背景

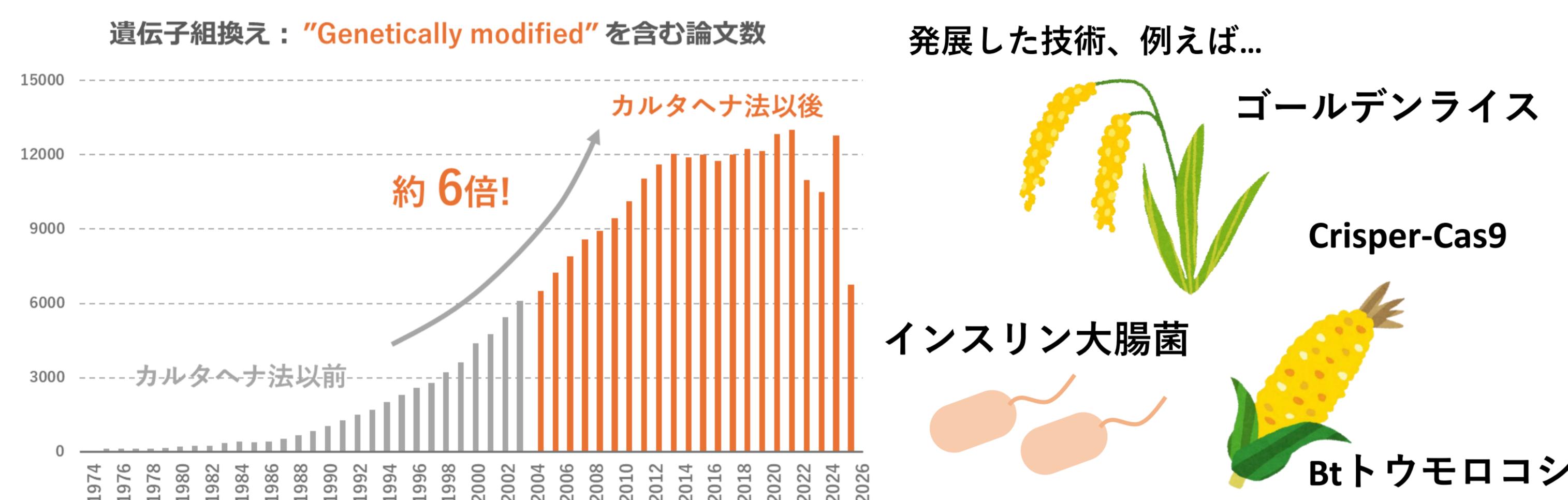
遺伝子組み換え微生物（GEM）とは…？

- 遺伝子組み換え微生物（GEM）は、人工的に設計された外来遺伝子を導入した微生物のこと。



- “遺伝子組み換え微生物”は本来野生には存在しない。
- どれだけ有用な生物を開発しても実装はできないのが現状である。
- 遺伝子組み換え生物を環境利用する事を前提とした研究は論外とされる風潮がある。

遺伝子組み換え技術の現状



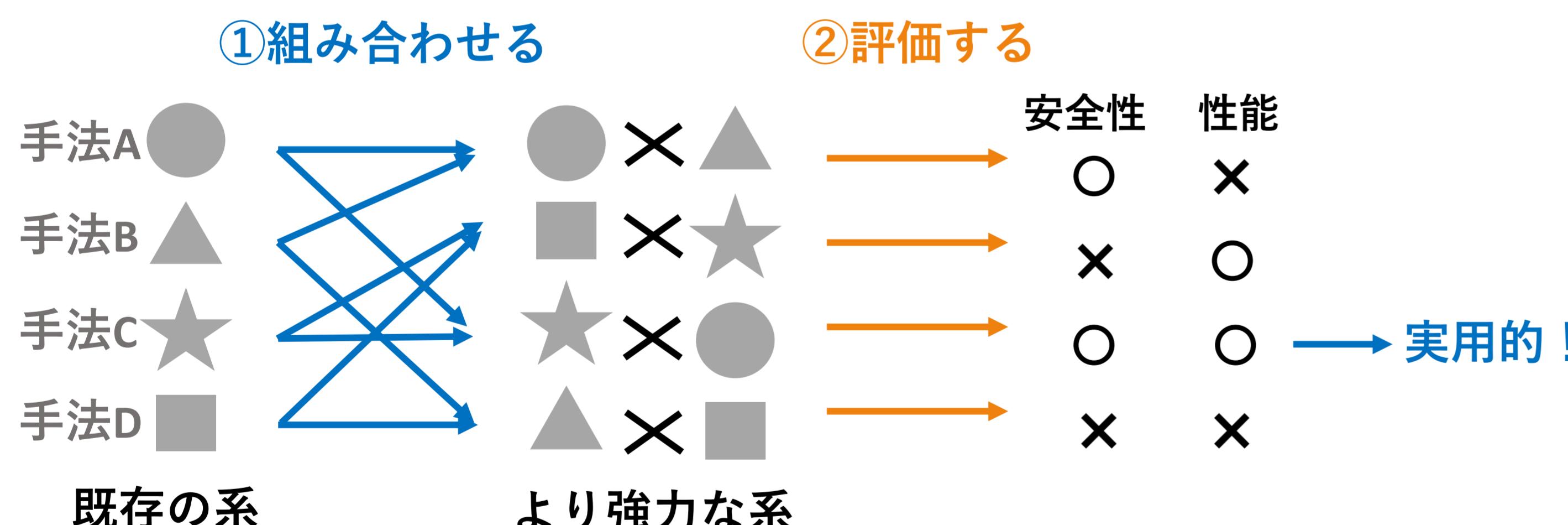
- カルタヘナ法（2003）によりGEMの環境での使用が厳しく規制された。
- カルタヘナ法の規制は予防原則に基づいている。
- 最近はGEMの放出を前提とした応用研究や、GEMの放出による環境リスクを抑える試みをしている研究も数多く出てきた。

→ GEMの環境利用の実用化の為には安全なGEMの設計と評価が必須

考えたアイデア

複数の手法を組み合わせれば、安全なGEMが作れるのでは？

➤ そのGEMの実装のためには安全評価の枠組みも必要。



新規性と意義

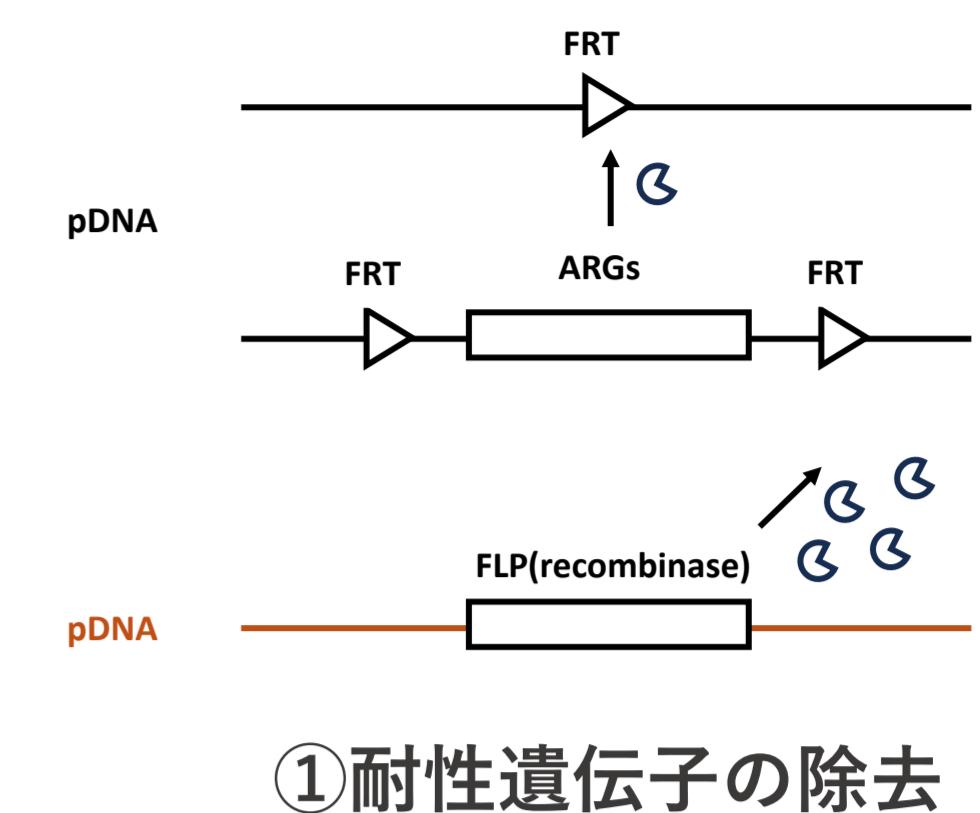
- 安全なGEMに関する既存の先行研究を複数組み合わせて安全なGEMを評価する試みは今までに無い。
- 今まで開発された様々な遺伝的封じ込め手法を評価できる同一の評価基準を考案する事で、GEMの環境利用の法的枠組の実装にも繋がる。
- GEMが環境利用できるようになることで、今まで実装できなかった研究が日の目を浴びる事になり、農業や医療だけでなく、世界規模の環境問題解決にも近づく。



方法

組み合わせによる安全なGEMの設計

既存の遺伝的封じ込め手法
(GEMが拡散しないための仕組み)



①薬剤耐性の除去

・薬剤耐性遺伝子を取り除く

②栄養要求性

・ある物質を与えない場合生物が死滅
・D-アミノ酸、要求性など

③競合的劣勢の付与（温室育ち戦略）

・あえて絶妙な弱点を作る事で野外で競合性を減らす

④プラスミド（毒/解毒）共依存

・他の生物が取り込むと死滅する
プラスミドを設計

⑤キルスイッチ（Crisper-Cas9）

・ある物質を与えると生物が死滅

⑥既存の多重ゲノムガードシステム

・例えば②と④を1つのゲノムに合わせた研究もある

⑦ゲノムの終止コドン再割り当て

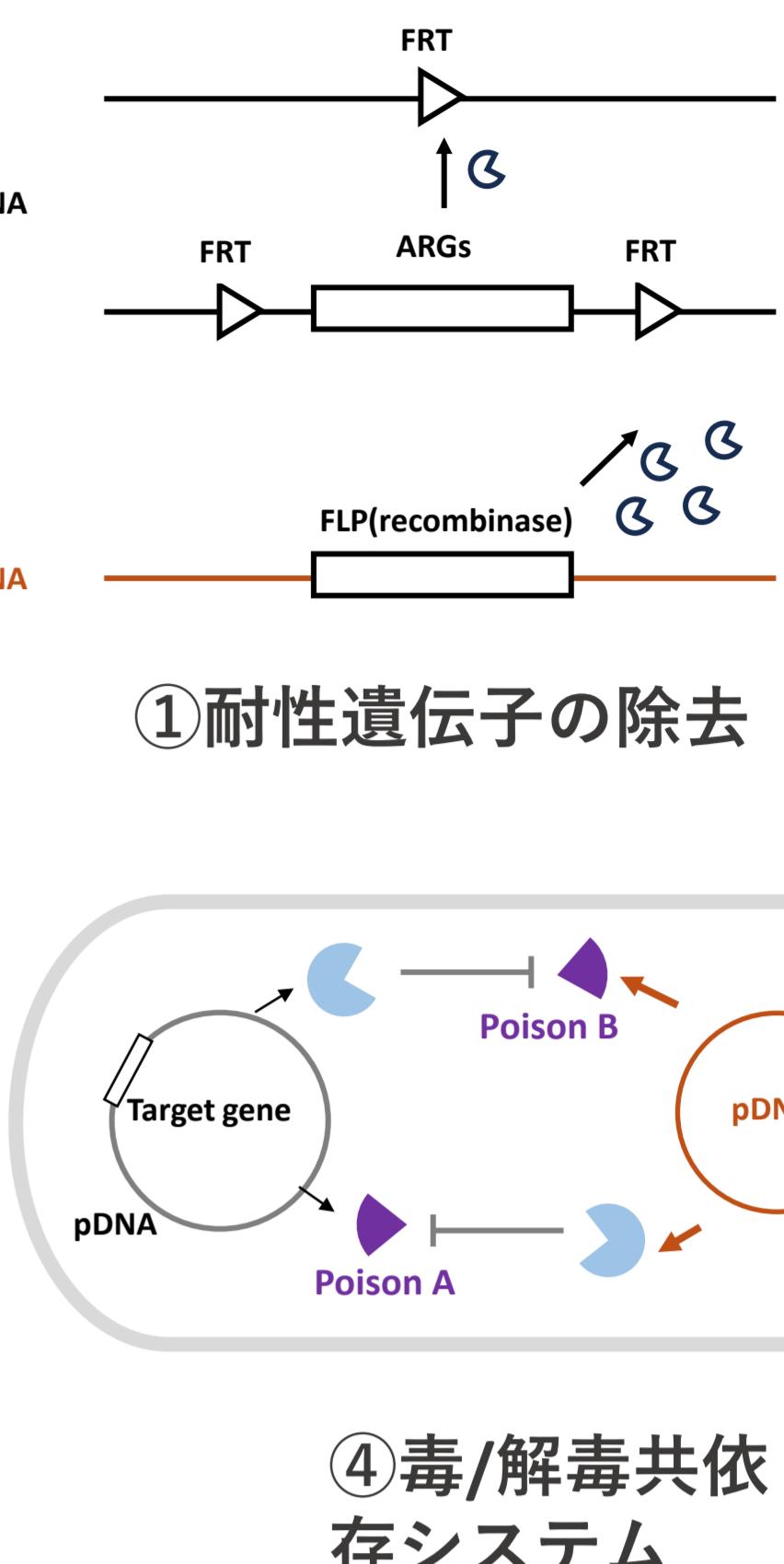
・終止コドンを非天然アミノ酸（ncAA）を取り込ませるコドンとして再割り当てをし、生物をncAA要求性にすると同時に、水平伝播しても利用できなくなる。

⑧光要求性

・特定の波長の光条件下でのみ生物が生存できるようにする

⑨密度依存性キルスイッチ

・細菌の密度が低いと死ぬようなキルスイッチ



GEMの使用により生じうるリスクの評価

GEMの第一種使用により生じうるリスク↓

①生態系のバランスが壊れるリスク

→導入した遺伝子が毒性を持っていたり、適応度を大きく変えるリスク
→数値化が困難

②遺伝子水平伝播のリスク

→組換生物の遺伝子が他の生物に取り込まれるリスク

→先行研究がない

GEMの第一種使用による遺伝子水平伝播リスクを評価するモデル（仮）↓

$$\begin{aligned} \text{遺伝子の危険度} &= w_1 \text{毒性度} + w_2 \text{薬剤耐性度} + w_3 \text{形質の適応度} + (w_4 \text{進化的距離}) \\ \text{ベクターの危険度} &= \sum \text{遺伝子}_k \text{の危険度} \times \text{平均コピー数} \\ \text{ゲノムの危険度} &= \sum \text{遺伝子}_k \text{の危険度} \\ \text{細胞の危険度} &= \sum \text{ベクター}_k \text{の危険度} + \text{ゲノムの危険度} \\ \text{水平伝播の危険度} &= \text{細胞の危険度} \times \text{環境露出度} \end{aligned}$$

最適な封じ込め系を持つGEMの検討

GEMに発現させる遺伝子と使用環境を決定

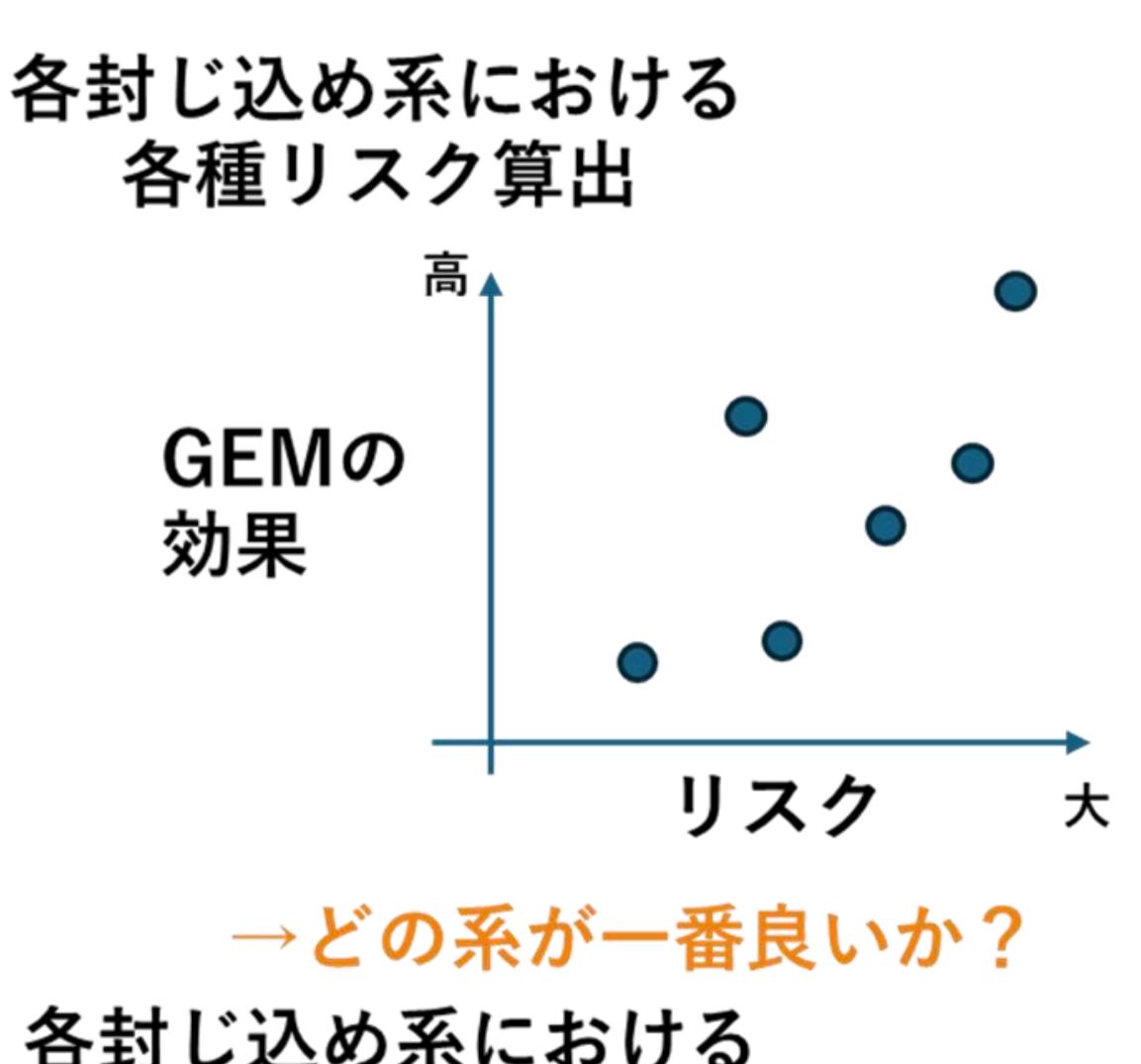
環境に最適な遺伝子のリスクの重み付け w を考慮

封じ込め系自体が持つ遺伝子も考慮

生物の環境での増殖閑数を取得

模擬環境において各封じ込め系での漏出率を計測/取得

各封じ込め系での増殖率・発現率を計測



最後に

本アイデアは、カルタヘナ法によって遺伝子組み換え生物（GMO）の環境利用のアイデアが実現しにくい現状を変えるために着想を得た。私は今日のGEM技術が、世界規模の問題を解決し得る強力なツールになると信じている。米国はカルタヘナ法よりも先進的な独自の枠組みを有しており、日本よりもGMO技術が醸成され易い環境にある事は疑う余地もないだろう。

私はこの現状を危惧し、遺伝子組み換え生物を環境で使用する為にはどうすれば良いか？という事を慎重に、現実的に考えた。正直、私は現在別の研究テーマを持っている為、この研究を推し進めるつもりはない。だがしかし、アイデアファクトリーを通してこのアイデアを広める事で、このテーマを知った人に遺伝子組み換え生物の将来性と、私のような考え方を持つ人もいるという事を少しでも知ってもらえば、それは実に本望である。本アイデアの真の目的は、環境でGMOを活かす現実的ルートを探り、議論を広げることで将来の布石にすることである。