

黑科技①

基因魔剪

改造生命的新技术

日本NHK“基因组编辑”采访组◎著

谢严莉◎译

超级有力的诺贝尔奖候选项目

划时代的生命科学技术
基因编辑从未如此简单又如此强大

《科学》(Science)年度十大科学突破之首



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

黑科技①

基因魔剪

改造生命的新技术

日本NHK“基因组编辑”采访组◎著 谢严莉◎译



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

基因魔剪:改造生命的新技术 / 日本NHK“基因组编辑”采访组著;谢严莉译. —杭州:浙江大学出版社,2017.10
ISBN 978-7-308-17419-0

I. ①基… II. ①日… ②谢… III. ①基因组—研究
IV. ①Q343.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 227865 号

Genome Henshuu No Shougeki
Copyright © 2016 NHK[GENOME HENSHUU]SHUZAIHAN
First published in Japan in 2016 by NHK Publishing, Inc.
Simplified Chinese translation rights arranged with NHK Publishing, Inc.
through CREEK & RIVER CO., LTD. and CREEK & RIVER SHANGHAI CO., Ltd.

浙江省版权局著作权合同登记图字:11-2017-252 号

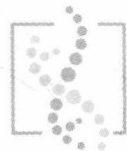
基因魔剪:改造生命的新技术

日本 NHK“基因组编辑”采访组 著
谢严莉 译

责任编辑	杨 茜
责任校对	杨利军 汪 潇 於国娟
封面设计	卓义云天
出版发行	浙江大学出版社 (杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007) (网址: http://www.zjupress.com)
排 版	杭州中大图文设计有限公司
印 刷	浙江钱江彩色印务有限公司
开 本	880mm×1230mm 1/32
印 张	6
字 数	128 千
版 印 次	2017 年 10 月第 1 版 2017 年 10 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-308-17419-0
定 价	49.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行中心联系方式:0571-88925591; <http://zjdxcs.tmall.com>



序 言

基因组编辑与 iPS 细胞——为了人类的未来

京都大学 iPS 细胞研究所所长

2012 年诺贝尔生理学或医学奖获得者

山中伸弥

迄今为止,人类一直在对各种农作物、家畜及鱼类的品种进行改良,而其中的绝大多数,都是以偶然发生的基因变化为契机,通过长年累月的重复交配,一点一滴积累而成的。

本书所介绍的基因组编辑(genome editing),说白了就是一种能够“瞄准”某个目标基因,单独对其进行精准操作(修改)的技术。通过这种技术,能够相对轻松地实现“改变特定基因的工作方式”这一目的。换句话说,借助这种技术,我们就有可能改变某种生物的特定基因,将其转变为另一种形式,对人类的未来而言更有利用价值。这也意味着与以往相比,我们完成品种改良所需的时间将大幅度缩短。要



知道，就在几年前，这项技术还被当作天方夜谭。身为一名普通的研究人员，时至今日我仍时常为此感到震惊。

早在 30 年前，研究者们就已经开发出了“在确保特定基因不受影响的前提下进行操作”的技术。我在 20 世纪 90 年代亦曾远渡重洋，到美国学习这种基因操作技术。若要采用这项技术，仅仅是针对单一基因进行操作，就需要耗费超过一年的时间，并且这项技术无法同时编辑多个基因，动物实验对象到目前为止也只有老鼠。

然而到了 2010 年，基因操作领域突然兴起了大幅度的技术革新，名为“基因组编辑”的技术正是诞生于此时，它能够应用于任何生物品种——无论是小白鼠、植物还是鱼类，甚至人类都可以使用，而且成功率非常高。利用基因组编辑技术，研究人员能够以十分之一的成功率改变目标基因，并且更为重要的是，任何具备了基因工程基础知识的科研人员，都能比较轻松地完成此类操作。

- 技术本身简单易行
- 成功率高
- 能够适用于各种生物

在此之前，几乎从未有过任何生命科学技术能同时具备上述三大优点。我从事基础研究至今已有 25 年时间，而这项技术，应该可以称得上是这些年来诞生的最具革命性的生命科学技术了。

如今在日本，科学家正利用基因组编辑技术进行各种研究。比如，我们希望能培育出移植了人类的各种细胞但极少会产生免疫排斥反应的猴子。而实现此类成果的唯一方法，就是在受精卵阶段对猴子的基因进行修改，也就是进行基因组编辑操作。

虽然在此之前,也有具备相同性质的实验动物——诸如小白鼠之类的——存在,并被频繁应用于人类细胞移植等医学研究中。但就算同样是动物,与小白鼠相比,猴子这种与人类更加近似的大型哺乳动物的价值自然是大不相同的。能够利用基因组编辑技术进行人类细胞的移植,这在医学研究领域属于划时代的突破。

基因组编辑技术确实促进了医学研究的发展。但与此同时,我们也必须强调以谨慎态度对待它的必要性。

本书介绍了一项针对真鲷(red seabream)的研究,通过抑制肌抑素(myostatin)这一基因的功能,可以增加真鲷的肌肉含量。其实,我们人类同样具备该肌抑素基因,所以在理论上,借助几乎完全相同的技术,通过抑制肌抑素的功能,我们完全有可能制造出肌肉发达的人类。因此,如果这一新兴技术被滥用,将有可能造成极为严重的后果。

自2015年年初开始,陆续有消息称中国的研究人员已经开始了针对人类受精卵的基因组编辑实验。关于此类研究,从伦理角度需要克服的障碍非常多,因此大家都只将其当作谣言。然而没过多久,就有中国的学术期刊发表了针对人类受精卵进行基因组编辑的论文。

该论文介绍了一项对异常受精卵(即3原核受精卵)进行基因组编辑的研究。所谓异常受精卵,是一种通过体外受精的方法制造产生的、无法正常发育的受精卵。这项研究考察了基因组编辑的效率以及发生不符合预期的变化的概率,属于基础性研究,但却是有史以来首次公开使用人类受精卵进行基因组编辑的研究。



对于将基因组编辑应用于人类受精卵，大多数研究者都已达成共识，认可“不能用于临床”以及“接受过基因组编辑的人类受精卵不能用于孕育新生命”这两大原则。然而，对于上述中国论文那样的基础性研究，大家的态度仍存在两级分化。

不乏有研究者认为，使用人类受精卵是为了考察基因组编辑技术的效率和安全性，进行此类基础研究是没有伦理问题的；但与此同时也有观点指出，在包括普通民众以及有可能受惠于基因组编辑的患者在内的全体社会成员——而非仅限于研究者——进行成熟的讨论之前，以人类为对象的所有应用——包括基础研究，都应该停止。

事实上，在医疗第一线，针对体细胞的基因组编辑技术已经进入了临床应用阶段。以针对 HIV(human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒)感染者的治疗为例，取出患者自身的血细胞，对其进行基因组编辑，然后重新输回体内。这一行为的目的仅限于对患者自身进行治疗，并不会传递给子孙后代，因此与对受精卵进行基因组编辑是完全不同的概念。在医疗领域，诸如此类针对体细胞的基因组编辑应用正处于高速发展期。

在癌症治疗领域，基因组编辑同样能够发挥重要作用。人类拥有超过两万种基因，利用基因组编辑技术，研究者能逐一考察每一个基因的功能，从而了解其中哪些基因与癌症病变密切相关。迄今为止，我们一直使用相同的药物来治疗各种不同的癌症。而今后，我们希望能够根据不同的癌症所涉及基因的不同，为每位患者分别开发出对症的药物。

在我们 iPS 细胞研究所，同样有不少研究者已经开始将基因组编

辑技术引入研究工作之中。以下将简单介绍为了治疗肌营养不良症(又称为肌肉萎缩症, muscular dystrophy)而进行的研究,这一疾病由基因异常所引起,症状是全身肌肉逐渐丧失力量。

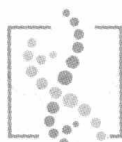
首先,研究人员利用患者的体细胞制造出 iPS 细胞(诱导多能干细胞, induced pluripotent stem cells),该 iPS 细胞同样存在基因异常。然后,我们利用基因组编辑,成功地在 iPS 细胞阶段对该异常基因进行修复。iPS 细胞具有近乎无限的增殖能力,因此可对已完成基因异常修复的 iPS 细胞进行大量复制。而后,以这些 iPS 细胞为基础制造肌肉细胞的步骤也获得了成功。接下来的研究目标,则是如何将这些已经修复了基因异常的肌肉细胞移植回患者体内。为了实现这种结合了基因组编辑与 iPS 细胞的细胞移植疗法,研究者们正在全力以赴地工作。该事例在本书中将有详细介绍。

除了肌肉之外,在血液疾病的治疗领域中同样有可能用到基因组编辑技术。有大量患者因为某个基因的异常而无法生成血细胞。制造出源自这些患者的 iPS 细胞,然后利用基因组编辑对其中的异常基因进行修复,最后将 iPS 细胞大量转化为血细胞并输回给患者。诸如此类的研究也正在如火如荼地进行。

基因组编辑是一种不逊于 iPS 细胞的技术,是一种拥有广阔前景的技术。

然而,无论什么科学技术,都有利弊两面,或许这就是所谓的“双刃剑”。对于基因组编辑这项伟大的技术,若我们专注发展其有利的一面,应该能让人类的生活越来越幸福;然而,若放任其有害的一面发展,则人类必将陷入悔不当初的境地。

改写人类的设计图谱,这在 5 年前还被当作科幻故事,如今却已成为可能。然而,我们究竟该如何利用这项崭新的技术?仅仅依靠科学家是不足以回答这个问题的。我认为有必要对此展开一场广泛的讨论,让除了科学家之外的生命伦理学研究者以及普通民众都参与进来。



2015年7月30日,NHK(日本放送协会)电视台的新闻栏目《Close-Up 现代》播出了一期以基因组编辑为题材的节目——《改造“生命”的新技术——基因组编辑最前线》。本书由当时的采访兼制作团队执笔而成。

我们最早产生把基因组编辑作为话题的想法,是在刚刚迈入2014年的时候,那时恰恰是标志着基因组编辑取得重大突破的“CRISPR-Cas 9”技术的论文发表后约一年。作为刚诞生不久的尖端科技,业界对基因组编辑的评价褒贬尚无定论。因此,我们必须先对这项技术将来是否具备报道价值做出预判,然后才能决定是否要展开深入采访。而要做出准确的预判,显然并不是件容易的事。

我一直在日本文部科学省和农林水产省的记者俱乐部负责科学方面的专业采访。节目制作期间,我在京都放送局担任新闻主管,负

责采访指挥，每天都会从分管记者那里接收到京都大学发布的新闻稿，于是天天都有伟大的研究成果被传送到记者俱乐部，其中亦不乏“世界首次”的新发现。然而，并非所有的“世界首次”都具有新闻价值。倘若某项研究成果并不会对人类生活产生影响，也无法引发话题热议，那么就没有必要向社会广而告之了。

2014年2月，有一篇新闻稿引起了我的注意。稿件中称，研究者成功地使用基因组编辑这一最新技术改变了小白鼠的毛色。这既不是“新发现”，也不属于“世界首次”，说白了只不过是“对已有成果的确认”，真是相当平实的新闻稿，自然被别人判断为“缺乏新闻价值”。然而，我却直觉地感到“有什么新的变化正在发生”，于是指示分管记者继续跟进采访并及时汇报。

自此之后，我陆续又接收到多条关于基因组编辑的信息。无论在哪个领域，都有越来越多的研究开始应用基因组编辑技术，甚至传出了它有可能获得诺贝尔奖的传闻。种种消息都让我切身感受到了研究者对该技术的热衷。

据悉，在植物育种学领域，研究者们甚至已经展开了一场关于该如何对待基因组编辑的讨论。对于此类不留痕迹的基因操作技术，研究者们似乎在期待的同时也夹杂着担忧。于是我渐渐开始确信，这项技术将成为数十年难遇的重大发现，它已经推开了一扇通往全新世界的大门。我并非研究者，却也曾为此兴奋得一个劲地在房间里来回踱步。

但与此同时，人类却不得不直面迄今为止从未面临过的重大问题，这样的局面令我感到惶恐不安。人类终于能够对各种生物的基本

设计图谱——基因——进行编辑,这岂不是彻底改变了人与自然之间的关系?我们已经迈入了一个能够通过改变人类基因来对人类自身进行操作的时代了吗?

我简单调查了一下媒体通常是如何对基因组编辑进行报道的,结果发现,在科学专业杂志或新闻科技版上,这类报道往往只占据了寥寥数行,而以普通人为受众的信息宣传更是几乎为零,完全不为人所知。

基因组编辑技术毫无疑问将会对社会产生重大影响,但它在推动技术革新的同时却又是如此默默无闻。一种使命感在我心中油然而生:我们应该进行一次深入的采访,以便这项技术被世人正确地接纳。

2014年12月,我们首先在日本关西地区播出了一期25分钟的节目。该节目以“基因组编辑将改变世界”为题,邀请到了广岛大学的山本卓教授来到演播厅参加录制,本书也在卷末刊载了对他的采访。这期节目揭示了基因组编辑技术所潜藏的为人类做出巨大贡献的可能性,同时也敲响了警钟,宣告人类从此进入了能够改变自身受精卵基因的时代。未曾想到,仅仅5个月之后,就有中国的大学发表了对人类受精卵的基因进行编辑的论文,引发了轰动。

2015年7月的《Close-Up 现代》节目播出之后,2016年1、2月间,学术期刊 *Science* 将基因组编辑技术评选为年度十大科学突破之首,将其视作最能体现科学界发展和成果的代表。如今,作为最有力的诺贝尔奖候选项目,“基因组编辑”这一词语已经成为媒体的宠儿,渐渐广为人知。可以预见,今后关于基因组编辑的讨论必然会越来越热烈。

本书是一篇纪实报告，目的在于阐明这项令人震惊的技术的概况以及它对我们生活的影响。书中以同等的态度对待基因组编辑的利弊两面，以免助长不必要的焦虑与恐慌。身为执笔人，我的初衷是通过传达这项技术的真相，为其被社会接纳奠定基础。

本书的结构如下：首先，为了通俗易懂地说明基因组编辑到底是一种什么样的技术，介绍了京都大学等研究团队所开展的增加真鲷肌肉量的研究（第一章）。其次，通过将这项技术与基因重组等基因工程的现有技术进行对比，解说其工作方式，概览基因组编辑技术所带来的冲击（第二章）。然后，以实地采访为基础，揭示基因组编辑技术广为人知的契机——第三代 CRISPR-Cas 9——在美国的普及状态和原因（第三章）。

接下来，为了探讨基因组编辑用于品种改良和医疗领域的可能性，我们对各国的研究开发现状进行了汇总（第四章、第五章）。最后，整理了该技术存在的问题和我们应当知晓的论点，对基因组编辑席卷日本的现状，以及对我们的生活息息相关的具影响做了一个总结（第六章）。

为了撰写本书，我们还对节目制作时获得的种种消息分别进行了追加采访，以求尽可能地确保信息的及时性。

我认为，书中所描绘的基因组编辑的可能性及其未来图景，绝非荒唐无稽。今后，一定还会有各种远超我们想象的利用方法被不断创造出来。总有一天我们会开始回顾，世界的面貌和人类的价值观都因基因组编辑及其衍生技术而发生了怎样的改变。希望在未来的教科书里，基因组编辑能被写入历史，成为人类发展与历史的伟大里程碑。

不仅如此,对于研究者们是如何当机立断地肩负起责任和使命,消灭本书中所指出的种种隐患的,希望也能被一同记录下来。到那时,基因组编辑作为研究者与全社会齐心协力成就的伟业,一定会被铭刻在科学史之中。

我们所制作的节目以及本书,如果能在其中略尽一份绵薄之力,将是无上的荣幸。

NHK 广岛放送局新闻主管 松永道隆



目 录

第一章	生物已经开始改变	1
	不存在于自然界的荷兰乳牛	5
	基因重组技术的诞生	7
	把数百年的时耗缩短至几年	8
	控制肌肉含量的基因	9
	在水槽中养殖真鲷	12
	鱼到底有没有变大	14
	瞬间就能完成的基因组编辑操作	16
	基因分析的结果	17
	变成了1.5倍	18
	全新的真鲷	20
	创造“功能鱼”	22
第二章	基因组编辑的机制解析	25
	青蛙变白了	28
	到底什么是“基因组”	30
	以往的品种改良	31
	基因重组与基因组编辑	33



- 如何“对单一基因进行操作” 36
- 基因组编辑是何时出现的 37
- 第三代技术——CRISPR-Cas 9 诞生记 39
- “向导”和“剪刀”——CRISPR-Cas 9 的机制解析 41
- 原则上,基因组编辑能应用于所有生物 44
- 强化基因组编辑应用领域的产业优势 47
- CRISPR 是日本科学家发现的 48

第三章 **CRISPR-Cas 9 浪潮席卷美国** 51

- 机缘始于电影《侏罗纪公园》 54
- “超级工具”诞生之前 55
- 沉睡于冰柜中的“宝物” 58
- 治疗癌症的希望 59
- 网络上的基因组编辑 61
- 4 万种基因组编辑工具 64
- 研究者的宣传和流通平台 66
- 媲美亚马逊的配送系统 68
- 基因组编辑非常简单——操作只需 2 分钟 69
- Addgene 在日本也有代理商 70

第四章 **蓬勃发展的基因组品种改良** 73

- 颠覆了畜牧业常识的牛 76
- 从研究者到创业公司的 CEO 78
- 无角之牛,抗病的猪 79
- 不是“科学怪牛” 82
- 发芽的土豆有毒哦 83
- 利用“感染”,从土豆中排除毒素 85

	基因重组农作物不得不面对的壁垒	87
	对植物进行基因组编辑的可能性	88
	什么是“战略性创新推进计划”	89
	诞生自藻类的生物燃料	92
	与厂商合作——以油脂的大规模生产为目标	93
第五章	从基因组层面治疗疑难杂症	97
	艾滋病病毒的临床试验受试者	100
	以前的 HIV 疗法与最新的 HIV 疗法	102
	简单到难以置信的疗法	104
	基因组编辑医疗的先锋	105
	临床试验后立刻显现出惊人的变化	107
	对癌症治疗也进入了实用阶段	108
	京都大学 iPS 细胞研究所的挑战	110
	以根治肌营养不良症为目标	112
	氨基酸和蛋白质	113
	有三种编辑方法能制造出蛋白质	115
	iPS 细胞+基因组编辑	118
	通过注射,将基因组编辑物质送入体内	120
	基因组编辑的竞争对手是美国	121
	将猴子作为模型动物	122
第六章	希望与不安之间——充满迷惘的研究现场	125
	针对基因重组技术的严格规定	128
	研究者的不满	130
	基因组编辑是否等同于基因重组	132
	当接受过基因组编辑的食物被摆上餐桌	134