

平成28年4月22日
生命倫理専門調査会

ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について

(中間まとめ)

1. はじめに

- 生命倫理専門調査会はこれまで、科学技術の発展に伴うヒト胚関連研究に係る生命倫理の重要性に鑑み、研究者の行動の向かうべき方針を示すことで、研究者コミュニティによる自主的抑制を促してきた。この規範形成の努力は、研究者コミュニティの協力によって、その正当性を担保されるものである。また、関係省庁による指針改定に係る検討にも関わってきた。今回、ヒト受精胚へゲノム編集技術を用いる研究という新たな課題に対して、生命倫理専門調査会としてこれまで検討してきた論点の中間まとめを公開することによって、研究者コミュニティ、国民一般、関係省庁を含め、社会的合意の形成を促そうとするものである。
- 生物のゲノムを操作する方法として、研究等に広く使用されてきた従来の遺伝子組換え技術では、狙いどおりに遺伝子を改変すること等は難しかった。しかし最近、改変効率を向上させた「ゲノム編集技術」という新たな手法が開発され、急速に普及している。この手法は、遺伝子改変を従来よりはるかに容易にするもので、この手法そのものの改良も進んでいる。これにより、これまでは遺伝子改変が難しかった細胞や生物においても改変ができるようになり、各種の生命現象の解明に格段に資する大変有用なものと認識されている。
- 「ゲノム編集技術」とは、生物のゲノムの狙った DNA 配列を認識する部分と、そこを特異的に切断する人工の核酸分解酵素(ヌクレアーゼ)からなるものを用い、細胞の持つ DNA 修復機構を利用し、切断による遺伝子の不活性化又は、切断箇所への人工の DNA 断片の挿入により、遺伝子の改変を行う技術である。従来の遺伝子組換えと異なり、ゲノムに編集の痕跡を残さず、改変される。
主なゲノム編集技術としては、①ZFN(Zinc Finger Nuclease)、②TALEN(Transcription Activator-Like Effector Nuclease)、③CRISPR/Cas9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-associated Protein 9)のシステムが、現在知られている。
- 平成27年4月、Protein & Cell 誌に中国の中山大学の研究チームが、体外受精を行った際に生じる3PN 胚に対し、ゲノム編集技術(CRISPR/Cas9)を使用し、血液の疾患に関連する遺伝子の改変を試みた。結果として、一部の目的どおりの遺伝子の改変を確認したが、目的外

の改変も生じており、臨床利用には更なる検討が必要な段階である旨の論文発表を行った。

この発表によりゲノム編集技術が、ヒト受精胚に対する遺伝子を改変する技術として利用を検討される段階になりつつあることが認識された。

- 平成28年2月、英国のヒト受精・胚機構 (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA) は、ヒト受精・胚法 (Human Fertilisation and Embryology Act、HFE法) の手続きにより申請されていた、フランシス・クリック研究所の研究者のヒト受精胚へのゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) の適用を含む研究に対して、倫理審査委員会の審査を経ることを条件に承認することを明らかにした。すなわち、当該機構は、ヒト受精胚のゲノム編集であっても、その必要性や適切な手続きを踏むことで容認される場合があると判断したことになる。ただし、英国においては、HFE 法の定めるところにより、他のヒト受精胚を利用する研究と同様に、許可された胚以外の受精胚等¹を人胎内に移植することは違法とされている。

- 生命倫理専門調査会においては、これまで、ヒト受精胚の研究目的での作成・利用等に係る議論を積み重ねてきており、当該作成・利用については一定の条件を満たす場合には、例外的に認めざるを得ないと考えられる²としてきた経緯がある。そこで、上記の中国の研究の論文発表がされたこともあり、また、ヒト受精胚へのゲノム編集技術の適用は、その適用を受けた世代のみならず、次世代以降にも影響を与える可能性があることから、本専門調査会においてこれまで議論を行ってきたヒト受精胚を対象として、ゲノム編集技術の適用に関する情報を収集し、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究の取扱いの検討を進めることとした。

検討においては、国内及び海外の研究者コミュニティから出された声明等も踏まえ、『ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方』[平成16年7月23日総合科学技術会議] (以下、「平成16年の基本的考え方」という。) に則って、現時点における考え方を整理した。

ただし、ゲノム編集技術の適用範囲は、ヒト受精胚に限定されるものではない。例えば、ヒト体細胞に対しては、すでに臨床利用が始まっている。またヒト以外の生物に適用する場合についても、自然に対する改変という点で倫理的課題は生じる懸念があるが、当生命倫理調査会としては、従来の経緯を踏まえて、ヒト受精胚への適用に限って、現時点での考え方の整理を行うものである。そのため、ヒト受精胚以外にゲノム編集技術が応用されていくことによって、ヒト受精胚への適用に対する考え方についても、再考しなければならない場合もありうることに留意する必要がある。

¹ 英国 HFE 法では“embryo”もしくは“gametes”という用語が使われている。

² 「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」[平成16年7月23日総合科学会議] 参照

2. 海外の関係動向

- ドイツやフランスをはじめとするいくつかの国々においては、人の生殖細胞系列³の遺伝情報の改変は、法律により禁止されている。

一方、米国においては、ヒト受精胚が作成、破壊、破棄される研究に対して、連邦政府の資金投入が禁止されている。

英国においては、法律で研究目的でのヒト受精胚の作成・使用等には認可が必要とされており、原始線条の出現又は14日以降の胚の使用は禁止されている。許可された胚以外を人胎内に移植することは禁止されている。

- 平成27年4月の中国の研究チームの論文発表の前後から、米国政府の科学技術政策局や、世界の研究者コミュニティ等から、臨床目的でのヒト生殖細胞系列へのゲノム編集の適用に言及した声明等が発表されている。

また、日本では、平成27年8月に日本遺伝子細胞治療学会が米国の関係学会と共同し、関係の声明を出し、その中で、世代を超えてその影響が伝わるような人の細胞のゲノム編集には強い反対の姿勢を表明した。

- 平成27年12月に米国で、米国科学アカデミー、米国医学アカデミー、中国科学院及び英国王立協会が主催するヒトゲノム編集国際サミット(International Summit on Human Gene Editing⁴)が開催され、声明(On Human Gene Editing : International Summit Statement⁵)がまとめられた。

そのなかでは、初期のヒト胚もしくは生殖細胞系列⁶へゲノム編集を伴う基礎研究などについては、適切な法的、倫理的なルールと監視のもとで研究はなされるべきであること、また、配偶子もしくはヒト胚⁷をゲノム編集して、臨床利用(臨床研究と治療の両方を含む)することについては多くの問題があることから、安全性と効果が確認され、社会的なコンセンサスが得られるなど一定の条件を満たされない限り、生殖細胞系列へゲノム編集し、臨床利用することは無責任であること、継続的な議論の場としての国際フォーラムが必要であること、などが含められた。

³ ドイツの当該法律では "germ line cell"、フランスの当該法律では "genetic traits with the purpose of modifying the descent of a person"としている。

⁴ <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm> 参照

⁵ <http://www.nap.edu/catalog/21913/international-summit-on-human-gene-editing-a-global-discussion> 参照

⁶ 声明では "early human embryos or germline cells"としている。

⁷ 声明では "gametes or embryos"としている。

3. ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる基礎的研究

(1) ヒト受精胚を関連研究目的に作成・利用することについて

- 「平成16年の基本的考え方」においては、「ヒト受精胚の研究目的での作成・利用は、ヒト受精胚を損なう取扱いを前提としており、認められないが、基本原則における例外の条件を満たす場合も考えられ、この場合には容認し得る。」⁸と記載されている。また、「将来的に新たな研究目的が生じた際には、基本原則に則り、その容認の可否を検討すべきである。」と記載されている。

そこで、遺伝子組換え技術の新たな手法の1つであるゲノム編集技術をヒト受精胚に用いる基礎的研究は、上述の例外である生殖補助医療研究目的にとどまらない「新たな研究目的」を生じさせていると考えられることから、これに則り検討を行うこととした。

- ゲノム編集技術によりヒト受精胚を基礎的研究⁹に利用することについて、研究目的としては、例えば、以下のことが想定される。

ア) 胚の初期発生や発育(分化)における遺伝子の機能解明

イ) 遺伝性疾患(先天性)の新しい治療法(予防法)の開発に資する研究

ウ) 疾患(がん等)に関連する新しい治療法(予防法)の開発に資する研究

エ) 疾患とは必ずしも関連しない目的

ア)からエ)は、研究対象とする遺伝子により区別されるものとの考えもあるが、研究目的は、直接的な第一義的目的と、研究成果の波及効果を含めた近い将来に向けての目的があることを考えると、イ)、ウ)は、ア)の目的と関連性の深いものと整理できるとするのが適当と考えられる。

- 基本原則における例外の条件へ当てはめると、新たな技術であるゲノム編集技術による研究目的でのヒト受精胚の取扱いについては、ゲノム編集技術を用いる各種の動物に対する研究の状況やゲノム編集技術の改良研究の進展可能性から、目的のア)に対する生命科学や医学の恩恵及びこれへの期待に対し、十分に科学的な合理性を持つようになる可能性を否定できない。

ヒト受精胚のこの取扱いによらなければ得られない生命科学や医学の恩恵及びこれへの期待について、上記のア)～ウ)については、初期胚段階の遺伝子の働きを理解することにより、生殖補助医療や先天性の難病治療に資する知見が得られる可能性があり、これに対し期待すること及び、人の遺伝子の働きが動物では確認できない可能性があることが知られるよう

⁸ 「平成16年の基本的考え方」において、研究目的のヒト受精胚の作成・利用としては、①生殖補助医療研究目的での作成・利用、②ヒトES細胞の樹立のための作成・利用(余剰胚の利用)は容認し得るとしている。

⁹ ここでは、人や動物に、研究に用いたヒト受精胚を移植しない研究を基礎的研究と定義している。

になっていることから、社会的に妥当性があるといえる。

ただし、上記のイ)及びウ)については、ヒト受精胚を使用しない現在の世代に対する治療法の開発研究等が進められている場合がある。これらを踏まえれば、研究方法によっては、ヒト受精胚の取扱いによらなければならないとは必ずしも言いきれない。即ち、ヒト受精胚を利用しない他の代替的手段によることが可能であれば、ヒト受精胚を用いる社会的妥当性がない場合もありうる。

一方、上記のエ)については、例えば、エンハンスメント(増強)が多様な場面で利用される可能性を考えると、様々な倫理的な課題が残る。現時点では、一律に社会的な妥当性がある目的であるとは必ずしも言えない。

- また、実際には、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる基礎的研究に進む前に、人以外の動物の受精卵に対するゲノム編集技術の研究(例えば、目的とする遺伝子改変率を高める研究、遺伝子改変が後の世代にどのように影響するかを見極める研究など)を進める必要があるという意見もある。これに対し、動物では人の遺伝子の働きが確認できないという意見もある。

このため、個々の研究においては、動物を用いる当該研究の成果及び得られているヒト受精胚研究の知見を見極めて、この観点からもヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いなければならない基礎的研究として適切かを考える必要がある。また、ヒト受精胚を新たに作成して当該研究を進める必要性は、現時点では確認されない。

- 上記より、ヒト受精胚の関係取扱いの生命科学や医学への恩恵及びこれへの期待について、科学的合理性、社会的妥当性の観点からの整理としては、今後、研究が進展することを期待すれば、個別の研究が倫理審査委員会で判断されることを前提に、「胚の初期発生や発育(分化)における遺伝子の機能解明」に資する基礎的研究において、容認される場合があると結論に至った。

(2) 関係研究の進め方について

- 現在、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる基礎的研究を行うことを想定し、関係手続き等を定めた、国の倫理指針等はない状況にあるが¹⁰、これまでのヒト受精胚の利用における慎重な取扱いの状況を鑑みれば、一般的に人に係る研究における取扱いや、これまでにヒト受精胚の利用について認められている研究に係る指針で定められているヒト受精胚の取扱い¹¹

¹⁰ (公財)日本産科婦人科学会会告「ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解」では生殖医学研究の発展と生殖医療における安全で有効な診断・治療法開発のために、精子・卵子・受精卵を用いる研究を対象

¹¹ 取扱い項目例:ヒト胚に対する配慮、ヒト胚の無償提供、研究機関の要件、研究の手続き、倫理審査委員会の設置等

に準じた管理のもとで行われるべきである。

特に、ヒト受精胚の取扱期間については、初期胚の段階の、原始線条の形成前までに限定する必要がある。また、研究に用いたヒト受精胚が確実に廃棄されることも必要である。

- ヒト受精胚へのゲノム編集を用いる基礎的研究の実施を検討する研究者は、この中間まとめの趣旨を真摯にとらえ、研究者コミュニティが考える管理、慎重な手続きを経て、科学的合理性、社会的な妥当性の認められる目的のために基礎的な研究を実施することが望まれる。研究実施に際しては、透明性を保ち、その実施を公表するなど、社会に開かれた形で進めることが期待される。

4. ゲノム編集技術を適用したヒト受精胚の臨床利用

(1) ゲノム編集技術を適用したヒト受精胚を臨床に利用することについて

- 生命倫理専門調査会では、基本的に関係する医療そのものを直接の検討対象としているものではないが、ヒト受精胚の取扱いを伴うという限りにおいて検討するものである。
ゲノム編集技術によりヒト受精胚の遺伝子を改変し、そのヒト受精胚を臨床利用することは、研究として行われるとしても、例えば、次の世代に対する遺伝性疾患の新たな治療法（予防法）を実際に試行することであると考えられる。
- 当該技術が進展すれば、ヒト受精胚を滅失しない技術となる可能性もある一方で、現時点では、以下のような課題がある。
 - ア) オフターゲット¹²のリスク及び、モザイク¹³発生のリスクがある
 - イ) 遺伝子改変による他の遺伝子等への影響などは現時点で全く予想できない
 - ウ) 世代を超えて影響が残ることから、その影響に伴うリスクを払拭できる科学的な実証は十分でないこと、更に、日本遺伝子細胞治療学会等の声明の指摘にもあるとおり、子孫に亘って長期にどのような影響を生じ得るかを分析する必要があるが、それを倫理的に問題なく、十分に検証することが現在の科学ではできないと認識される
 - エ) 遺伝子の総体が過去の人類からの貴重な遺産であることを考えると、現在の社会において生活する上での脆弱性を理由に次の世代に伝えないという選択をするよりは、その脆弱性を包摂できる社会を構築すべきであるとの考えもあり、広く社会の慎重な議論が必要である
上記課題が存在することにより、臨床利用については、現時点で容認できない。即ち、ゲノ

¹² オフターゲット：想定した標的以外の場所の DNA を切断してしまうこと

¹³ モザイク：受精胚へのゲノム編集技術の適用において、遺伝子が改変された細胞と、改変されていない細胞が混在している状態

ム編集技術を用いたヒト受精胚を、ヒトの胎内へ移植することは容認できない。

- なお、平成27年12月の、ヒトゲノム編集国際会議(International Summit on Human Gene Editing)でまとめられた声明(On Human Gene Editing : International Summit Statement)において、臨床利用に係る提起された重要な課題¹⁴は、生命倫理専門調査会としても問題として認識を共有するものである。これについては、今後、研究者コミュニティのみならず、国民一般においても共通認識を持つことができるのか広く問いたい。

(2)臨床利用できないとする規定について

- 現在、『遺伝子治療等臨床研究に関する指針』では、「遺伝子治療等」とは、“疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること”と定義しており、「第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止」の規定のなかで、“人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない。”としている。

この指針の適用範囲となる研究者以外においても、この規定及びこれに準じて対応することが求められる。

5. おわりに

- 生命倫理専門調査会は、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究に対する認識の現時点迄の整理、検討の結果を示すことにより、国民一般、研究者コミュニティの関心を一層喚起するものになることを期待するものである。

とりわけ研究者コミュニティにおいては、広く科学的・倫理的・社会的観点から、開かれた形での議論を積極的に主導することを期待する。

- また、研究者だけでなく、様々な立場の人の意見に耳を傾け、社会的に議論を重ねると同時に、人類的な課題でもあることから、我が国としても国際的な議論の場に積極的に関わる必要がある。

¹⁴ ヒトゲノム編集国際会議により提起された課題： ①オフターゲットやモザイクなどの不十分な編集のリスク ②遺伝子変化有害性予測の困難さ ③本人と将来世代の両方への影響を考慮する責務 ④適用の復元が困難であり、一つの地域や国に留まらない事実 ⑤エンハンスメントの不公平感の深刻化及び強制使用 ⑥進化の意図的な変更に対する道徳的、倫理的な考慮

- 生命倫理専門調査会は、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究に対して、現時点での臨床利用は容認できないことを明確に示すと共に、基礎的研究に対する容認の余地を残すことで研究者コミュニティや国民一般における議論が促されることを期待する。研究者コミュニティ等による議論、関係研究の動向及び、諸外国の議論の動向にも留意しながら、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について、引き続き、関係各省も交えて、当該考え方の更なる検討、醸成に努めていきたい。