

英国でのミトコンドリア提供 認可の経緯と倫理的課題

金沢大学医薬保健学総合研究科

日比野由利

Hibino Yuri

2015年、英国で世界初となるミトコンドリア提供の臨床応用が認められた。

“この技術は、ミトコンドリア病の女性にとって自分と遺伝的つながりを持つ健康な子どもを持つチャンスとなり、また、全ての子どもに健康な生を与えるチャンスとなるものである” (Dr. Sally Cheshire)

内容

- ・ 英国での認可の経緯
 - ・ ミトコンドリア提供に関する倫理的課題 (とくに、不妊治療や卵子の若返りへの適用について)

3

認可まで(1)

2001年	HFE法(1990)が改定、改変された卵子や胚を研究に用いることを許可
2005年	Newcastle Fertility CentreがHFEAからPNT法の研究を行うライセンスを取得
2008年	HFE法(1990)が改定、ミトコンドリア病を予防するために卵子や胚を用いることを許可
2011年2月	HFEFにより安全性と有効性について専門家レビュー (~2011年4月)
2012年1月	保健大臣とビジネスイノベーション技能大臣がHFEAに対し、パブリック・コンサルテーションを要請
2012年12月	HFEAにより、安全性と有効性について専門家レビュー (~2013年3月)

4

認可まで(2)

2013年5月	HFEAから政府への勧告
2014年2月	法案に関するコンサルテーション(~5月迄)
2014年2月	HFEAにより、安全性と有効性について専門家レビュー (~2014年6月)
2014年6月	HFEAによる専門家コンサルテーションにより、危険性があるとはいえない“not unsafe”と結論づけられる
2014年7月	法案に関するコンサルテーションへの政府の回答
2015年2月	下院で382対128 により賛成多数で可決 上院で 280対48 により賛成多数で可決
2015年10月	法律が施行

ミトコンドリア提供の二つの方法

	nDNA	mtDNA	resource
卵子間核移植 (MST)	卵子	卵子	・提供された卵子 (卵子ドナーに与える身体的・心理的負担)
前核期核移植(PNT)	胚	胚	・提供された卵子 (卵子ドナーに与える身体的・心理的負担) ・提供卵子に依頼男性の精子(または提供精子)を受精させ受精卵を作製 ・胚を作製後、破壊する

英国での認可要件

. 重篤なミトコンドリア病を予防する目的でのみ認可。(非医学的な理由で行うことは認められない。)

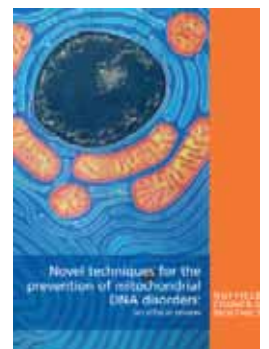
. ライセンスを得た施設で、個々の症例ごとにHFEAで審査され、認可を受けてから実施。

. 世代を超えた影響を調査するため、子どもを長期的に追跡調査する。

7

ナッフィールド生命倫理評議会(NCoB)

- 生命倫理の問題を検討する独立した組織(Nuffield Council of Bioethics)から2012年6月にレポートが出された。
- 安全性と有効性を担保できるならミトコンドリアに由来する疾患を持つ家族にとって有用であると結論づけられる。
- 1章 ミトコンドリア病と現在の治療オプション
- 2章 新しい技術の科学的医学的背景
- 3章 法的政策的背景
- 4章 倫理的考察
- 5章 結論及び、さらに考察すべき問題



8

専門家によるレビュー

- 3回に渡り、専門家パネルにより検討がなされ、ミトコンドリア提供に関する安全性と有効性に関するレポートが提出された。

2011年 4月	①PGDはミトコンドリア病のリスクを減らすが、完全にリスクを除去することはできない。 ②MSTとPNTの有効性が見込まれる。
2013年 3月	①ミトコンドリア病に対し、MSTとPNTは有効性がある。 ②二つの方法のうちどちらかが優れているとはいえない。 ③子どもの追跡調査が必要であり、とくに女兒に対しては彼女の子どもに対する影響を調査する必要がある。
2014年 6月	①“The evidence it has seen does not suggest that these techniques are unsafe”(危険だとはいえない)と結論。 ②臨床応用される前に、さらなる研究が必要である。

パブリック・コンサルテーション

- HFEAにより、さまざまなパブリック・コンサルテーションが行われ、2013年3月に報告書が提出された。

2012年7月	パブリック・ワークショップ実施(Newcastle, Cardiff and London)
2012年8月	インタビュー実施(対象者数1,000人)
2012年9月	HFEAが市民との対話のためのウェブサイト開設 (Medical Frontier: debating mitochondrial replacement)
2012年11月	パブリック・ミーティング実施(London, Manchester)
2012年9-12月	アンケート実施(ウェブサイト上から1,836人)
2012年7月-12月	患者に対するフォーカス・グループを実施
2013年3月	Mitochondria replacement consultation: advice to government.pp.1-33.

コンサルテーションの成果と勧告(1)

遺伝子の 改変にあ たる	科学的な 安全性	DNAのハプロタイプのミスマッチ。 患者のミトコンドリアがごく少量混入(“carry over”2-4%)。混入した異常なミトコンドリアが世代交代により増殖する可能性。 男児の受精卵だけを使用すべき?	ヒトでの有効性は臨床応用してみるまでわからない。 子どもへの長期追跡調査が必要。 受精卵への新たな介入が必要になり、リスクが高い。
	遺伝子操 作	ミトコンドリア提供は生殖細胞を通じた生殖系列の操作・介入である。	置換されているだけであり、遺伝子操作であるという批判はあたらぬ。
	優生思想	障害者に対する差別を助長する。	PGDや出生前診断に際して既に論じられてきたために新たな倫理的検討課題にはならない。
	クローン	PNTは実質的にクローンと同じである。	カップルとドナーの遺伝子の双方が関わった新たな人間の発生であり、個体の複製技術であるクローンと同じではない。 11

コンサルテーションの成果と勧告(2)

胚の破壊	PNTは受精卵を破壊するものである。	体外受精クリニックで破棄される胚はいくらかでもある。研究施設でも胚の破壊を伴う研究は行なわれており、PNTに限った話ではない。
三人の親を生み出 す	遺伝的親が三人生じる。	ミトコンドリアドナーに由来するDNAは0.054%に過ぎない。また、子どもの形質に影響を与えるのはあくまでも核DNAである。
	子どものアイデンティティに混乱が生じる。	ミトコンドリア提供は組織提供などと似ており、卵子や精子の提供とは異なる。子どものアイデンティティに影響を与えない。
	子どもの同意を予め取ることができない。	子どものことを決定するのは親として普通のことである。
滑りやすい坂	クローンなど、遺伝子改変技術への道を拓くことにつながる。	将来、容認の可能性が出てきた場合は十分な議論を行い、規制をかけて実施することでそのような懸念を最小化することができる。

ミトコンドリア・ドナーの地位(1)

	卵子ドナー	ミトコンドリアドナー
遺伝的繋がり	ドナーの核DNAの情報は100%子どもに引き継がれる。	全DNA情報の0.054%のみ、血液や組織と同等の位置づけ。
出自を知る権利	個人情報(住所・氏名)も含めて要請があれば全て開示。	個人を特定しない情報のみ要請があれば開示。

13

滑りやすい坂

- ①(生殖細胞への)遺伝子操作・介入がさらに拡大していくのでは?
- ②重篤な疾患のケースのみならず、不妊治療や卵子の若返りなどに適用範囲が拡大していくのでは?

14

内容

・ 英国での認可の経緯

Ⅱ. ミトコンドリア提供に関する倫理的課題 (とくに、不妊治療や卵子の若返りへの適用について)

15

国境を超えた利用



John Zhang holds the baby

DAILY NEWS 27 September 2016

2016年9月、米国の医療チーム(New Hope Fertility Center)が、ミトコンドリア病の患者に対し子どもへの遺伝を防ぐため、「規制がない」メキシコで治療を行い、現在5ヶ月になる男児が誕生と報じられる。(MST法)

16

不妊治療への適用



© Alamy
Two married Ukrainian women who been undergoing IVF when they went into 'embryo arrest' - meaning the cells suddenly stopped growing half-way through the process. Now they are pregnant with healthy fetuses after undergoing the controversial three-parent baby operation

It is not clear where the Ukrainian medics stand legally, since the United Kingdom is the only country in the world to legalize the technique - and only to

WHY AND HOW DID THE UKRAINIAN TEAM PERFORM THE THREE-PARENT OP?

Mail Online 10 October 2016

2016年10月、不妊の問題を抱えた2人の女性がウクライナのクリニックでミトコンドリア提供を受け、男児と女児をそれぞれ妊娠中と報じられる。(PNT法)

17

ミトコンドリア・ドナーへのニーズ

ミトコンドリア
病

英国でミトコンドリア提供を必要とする女性は150人/年、そのうち提供を受けるのは数人～十数人

不妊治療

卵子の若返り

18

卵子提供(英国)

- ドナーに一定額(£750)までの補償を認めている。
- 2013年には約1,000件以上の卵子提供、約500件以上のエッグシェアリングが行われ、海外からの凍結卵子の輸入も行なわれている。
- 一人のドナーからの提供は、10家族まで、出自を知る権利が認められている。

19

卵子提供(日本)

- 法律はなく、ガイドライン等により原則として「無償」での提供しか認められていない。
- 国内での症例数はごくわずか。ほとんどが海外で実施されている。
- 2003年の厚生科学審議会生殖補助医療部会による報告書以降、出自を知る権利について何ら指針や規定がない。

20

世界の規制状況



Araki and Ishii 2015

United Nations及びUNESCOでは、ヒトの遺伝子改変を禁止している。39カ国を調査した結果、29カ国において生殖細胞の遺伝子を改変することを法律またはガイドラインで禁止しており、残る9カ国では曖昧または抑制的であった。

21

滑りやすい坂と生殖ツーリズム(1)

- 既存の生殖ツーリズムのオプションの一つとして導入することは難しいことではない。

生殖ツーリズムの促進(Schandera and Mackey 2016)。

- ミトコンドリア・ドナーの場合、ドナーの外見的特徴を考慮する必要がない。
- 資源化が加速?

22

ミトコンドリア・ドナーの地位(2)

- ミトコンドリアを提供する女性について、HFEAなどでほとんど議論されていない(Haimes and Taylor 2015)。
- ミトコンドリア・ドナーの地位が低く評価されている。
- ミトコンドリアDNAの役割は完全にわかっていない。
- 子どもにとっての意味。
- ドナー卵子の側に患者側の核を移植する形で行われている。

23

我が国における不妊患者

- 日本は年間約40万サイクルもの体外受精が行われる不妊治療大国であり、40歳以上の女性患者の割合が約43%と高齢化が著しい。
- 海外での卵子提供は年間数百件を超えていると推測される。
- 卵子提供では、母親と子どもとの間に遺伝的繋がりがなく、その事実が、(経済的負担とともに)卵子提供利用の抑制因子になってきたと考えられる。

24

滑りやすい坂と生殖ツーリズム(2)

- 核DNAの情報を100%子どもに引き継がせることができるミトコンドリア提供は、魅力的であると思われる。
- この技術の安全性や有効性が表面的に担保されれば、加齢不妊の解決策として、ミトコンドリア提供に対するニーズが顕在化することが予想される。

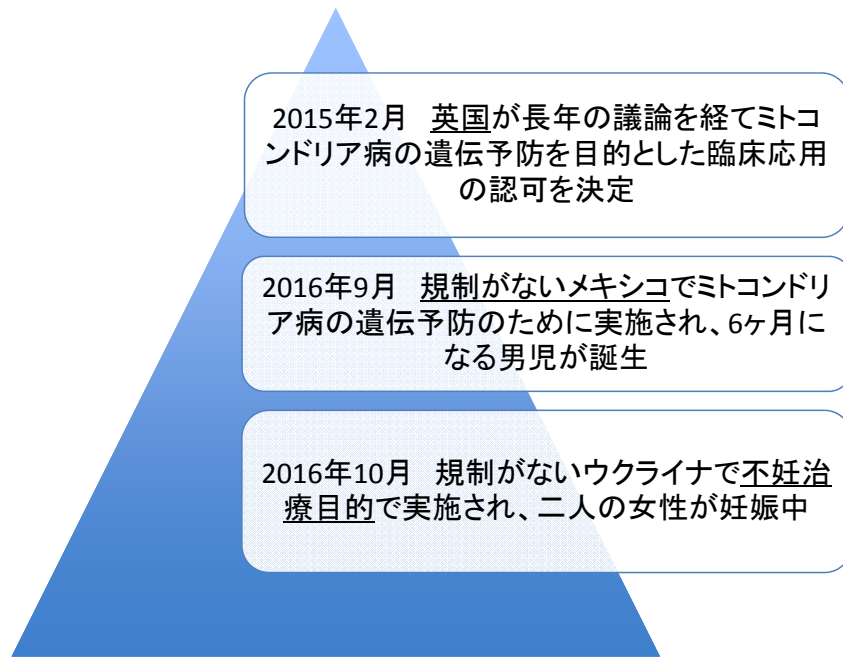
25

滑りやすい坂と生殖ツーリズム(3)

- 一方、当該技術が開発された先進諸国で抑制的な運用がなされるとき、既存の卵子提供・代理出産ツーリズムと同じ現象が反復されることが懸念される。Cf. 経済的に困窮した女性の搾取
- 遺伝子改変が人類にもたらすリスクが、国境を超えて波及していく可能性がある。

26

英国での認可がもたらす影響



27

引用文献

- Nuffield Council on Bioethics. 2012 Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. pp.1-97.
- HFEA. 2013 Mitochondria replacement consultation: advice to government.pp.1-33.
- HFEA. 2014 Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2014 update. pp.1-55
- Araki and Ishii. 2015 International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 108.
- Schandera J, and Tim K. Mackey. 2016 Mitochondrial Replacement Techniques: Divergence in Global Policy. *Trends in Genetics.* 32(7):385-390.
- Haines E, and Taylor E. 2015 Rendered invisible? The absent presence of egg providers in U.K. debates on the acceptability of research and therapy for mitochondrial disease. *Monash Bioeth Rev.* 33:360-378.
- Exclusive: World's first baby born with new "3 parent" technique, *DAILY NEWS*, 27 September 2016
- Three-parent baby technique now used to help FERTILITY: Two infertile women to give birth in Ukraine after controversial gene-editing operation. *Mail Online*, 10 October 2016.

28