

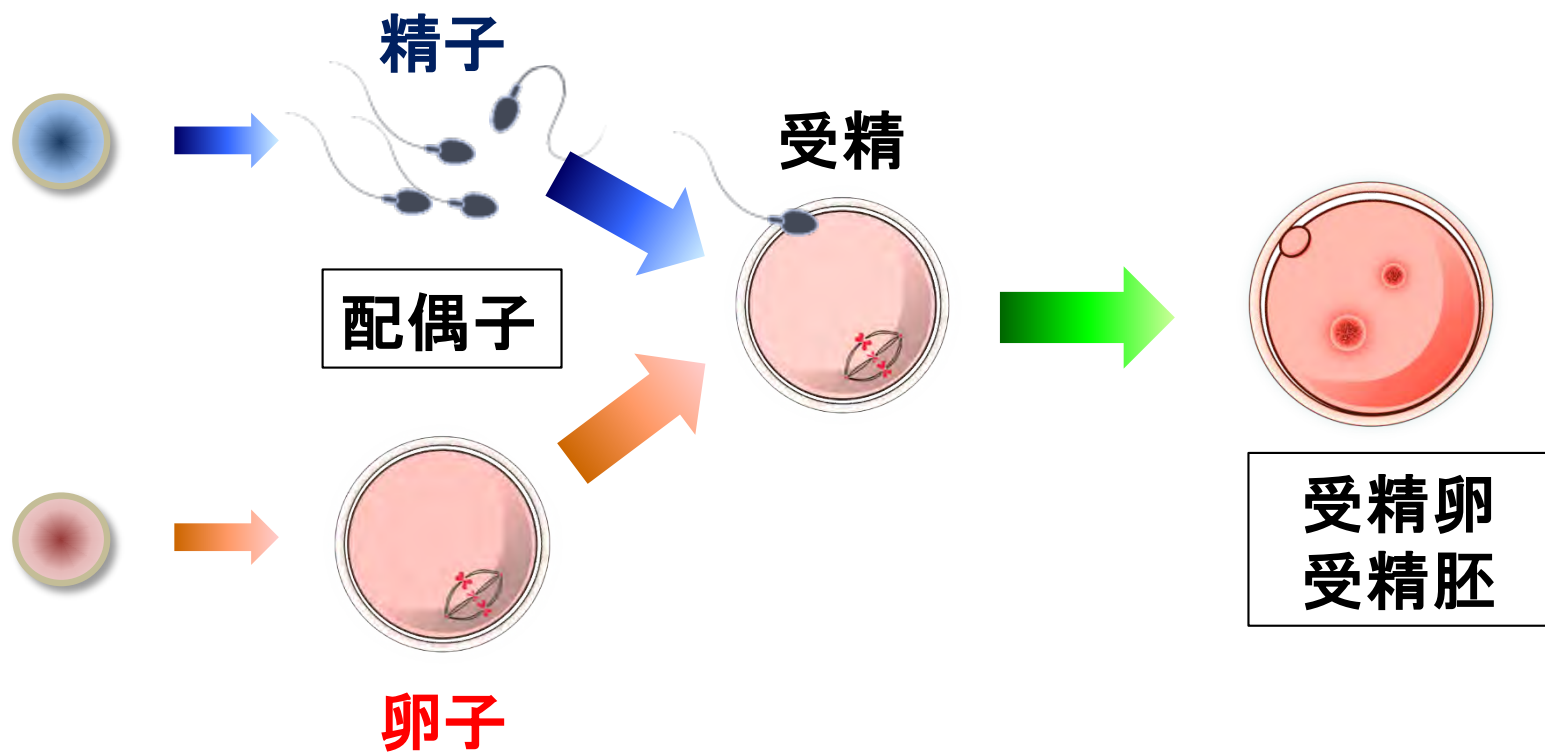
ヒト生殖細胞系列ゲノム編集利用研究の検討課題

国立成育医療研究センター 研究所
再生医療センター

阿久津英憲

「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。

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) 第97回生命倫理専門調査会



● ゲノム編集技術を適用したヒト受精胚の臨床利用

「ゲノ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。」

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) 第97回生命倫理専門調査会

ゲノム編集



体内移植



受精卵
受精胚

● ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる基礎的研究

ゲノム編集技術によりヒト受精胚を基礎的研究*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。

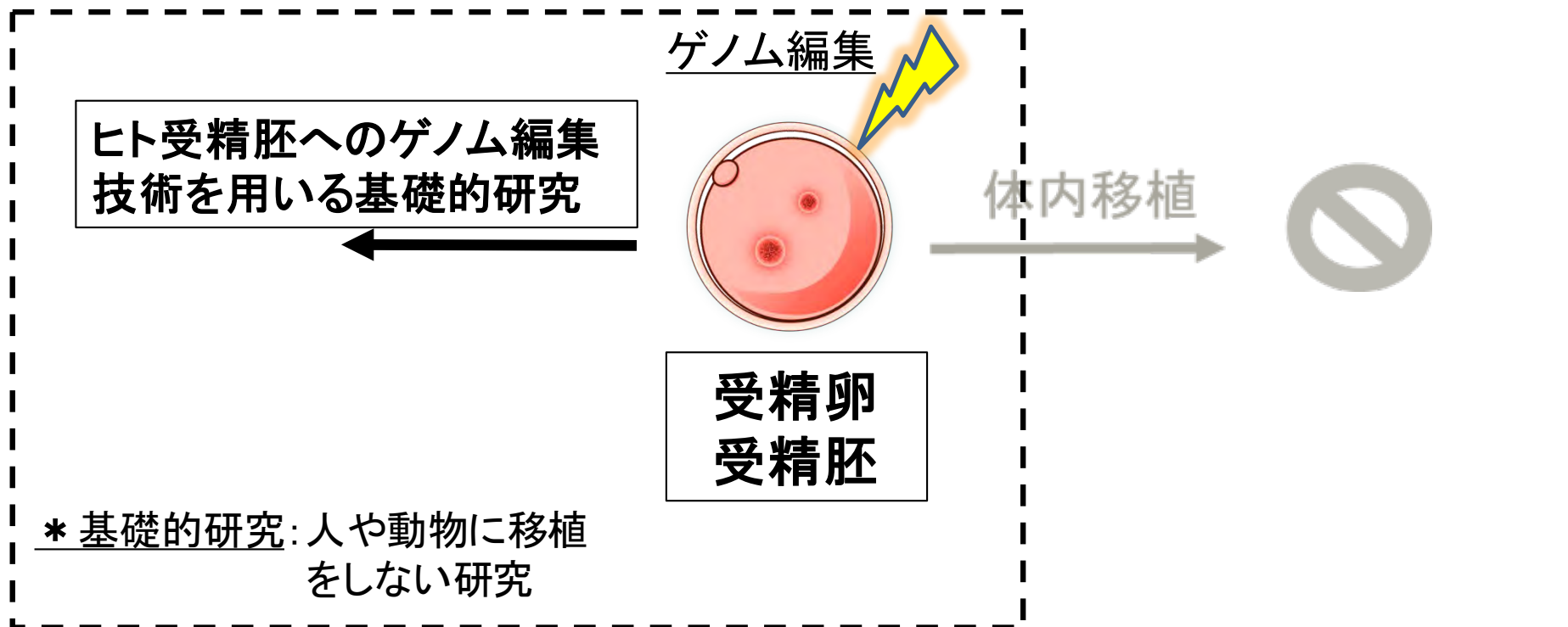
ア) 胚の初期発生や発育(分化)における遺伝子の機能解明

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

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) 第97回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基礎的研究

ア) 胚の初期発生や発育(分化)における遺伝子の機能解明

- ・生命科学や医学の恩恵及びこれへの期待に対し、十分な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。
- ・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る。

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) 第97回生命倫理専門調査会

当該の基礎的研究が将来的に医学の進歩をもたらし、社会的利益(臨床的な価値)を生み出す、という理解でなくてはならないのではないか。

ヘルシンキ宣言に則る(参考有り)。既存の指針で対応可能かどうか。

受精胚ゲノム編集研究の区分け

		移植を想定しない研究	移植が想定される研究
ゲノムのかきかえ	有り	①	②
	無し	③	

ヒト初期胚に対するゲノム編集技術応用の適応例

◆ 初期胚発生特異的遺伝子(機能性RNA含む)の機能評価、発現動態解析

- ・胚性ゲノム活性化(全能性・多能性の獲得)の分子機序
- ・胎盤と内部細胞塊(個体発生の元)の分化分子機序
- ・受精胚内性差非対称性エピジェネティック制御機構
- ・初期胚特異的X染色体不活化制御機序
- ・受精卵後の卵割期でおこる染色体分配にかかる分子機序
- ・ミトコンドリア複製に関わる分子機序(ミトコンドリア及び核ゲノム)など

実施例

・Kathy Niakan(The Francis Crick Institute, UK)

<http://www.nature.com/news/uk-scientists-gain-licence-to-edit-genes-in-human-embryos-1.19270>

・Fredrik Lanner(Karolinska University, Sweden)

<http://www.nature.com/news/gene-editing-research-in-human-embryos-gains-momentum-1.19767>

ヒト初期胚へゲノム編集を応用する背景

Blakeley P, et al. "Defining the three cell lineages of the human blastocyst by single-cell RNA-seq." Development 2015.

Blakeley P, et al. "Defining the three cell lineages of the human blastocyst by single-cell RNA-seq." Development 2015.

Petropoulos S, et al. "Single-Cell RNA-Seq Reveals Lineage and X Chromosome Dynamics in Human Preimplantation Embryos." Cell 2016.

②移植が想定される研究

ヒト初期胚に対するゲノム編集技術応用の適応例

- ◆ 疾患責任ゲノム変異が明確なものに対するゲノム編集技術検証
- ◆ ヒト受精胚に対するマイクロインジェクション法のゲノム編集技術開発

など

実施例

- Puping Liang, et al. "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes." Protein & Cell 2015.
- Lichun Tang, et al. "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein" Mol Genet Genomics. 2017 Mar 1.

③移植を想定しない研究

ゲノムかきかえを伴わない「ゲノム編集技術」応用

◆ ゲノム特定領域を可視化させゲノム動態を観察

- Anton T, et al. "Visualization of specific DNA sequences in living mouse embryonic stem cells with a programmable fluorescent CRISPR/Cas system." Nucleus 2014.
- Ma H, et al. "Multicolor CRISPR labeling of chromosomal loci in human cells". PNAS 2015.
- Ma H, et al. "Multiplexed labeling of genomic loci with dCas9 and engineered sgRNAs using CRISPRainbow". Nat Biotechnol 2016.

◆ 一過性遺伝子発現制御 (DNAメチル化制御を含む)

- Konermann S, et al. "Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex." Nature 2015.
- Liu XS, et al. "Editing DNA Methylation in the Mammalian Genome". Cell 2016.
- Morita S, et al. "Targeted DNA demethylation in vivo using dCas9-peptide repeat and scFv-TET1 catalytic domain fusions." Nat Biotechnol 2016

類似論文多数

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

第2の3. ヒト受精胚の取扱いの検討

(1) 研究目的のヒト受精胚の作成・利用

ア 生殖補助医療研究目的での作成・利用

生殖補助医療研究は、これまで体外受精の成功率の向上等、生殖補助医療技術の向上に貢献しており、今後とも、生殖補助医療技術の維持や生殖補助医療の安全性確保に必要と考えられる。こうした研究成果に今後も期待することには、十分科学的に合理性があるとともに、社会的にも妥当性がある。このため、生殖補助医療研究のためのヒト受精胚の作成・利用は容認し得る。

イ 先天性の難病に関する研究目的での作成・利用

現時点では、この分野の研究においてヒト受精胚の作成・利用を伴う研究を行う具体的な必要性が確認できなかったが、容認する余地はあり、先天性の難病に関する研究が今後進展することを期待し、将来、必要性が生じた時点で改めて検討することとする。

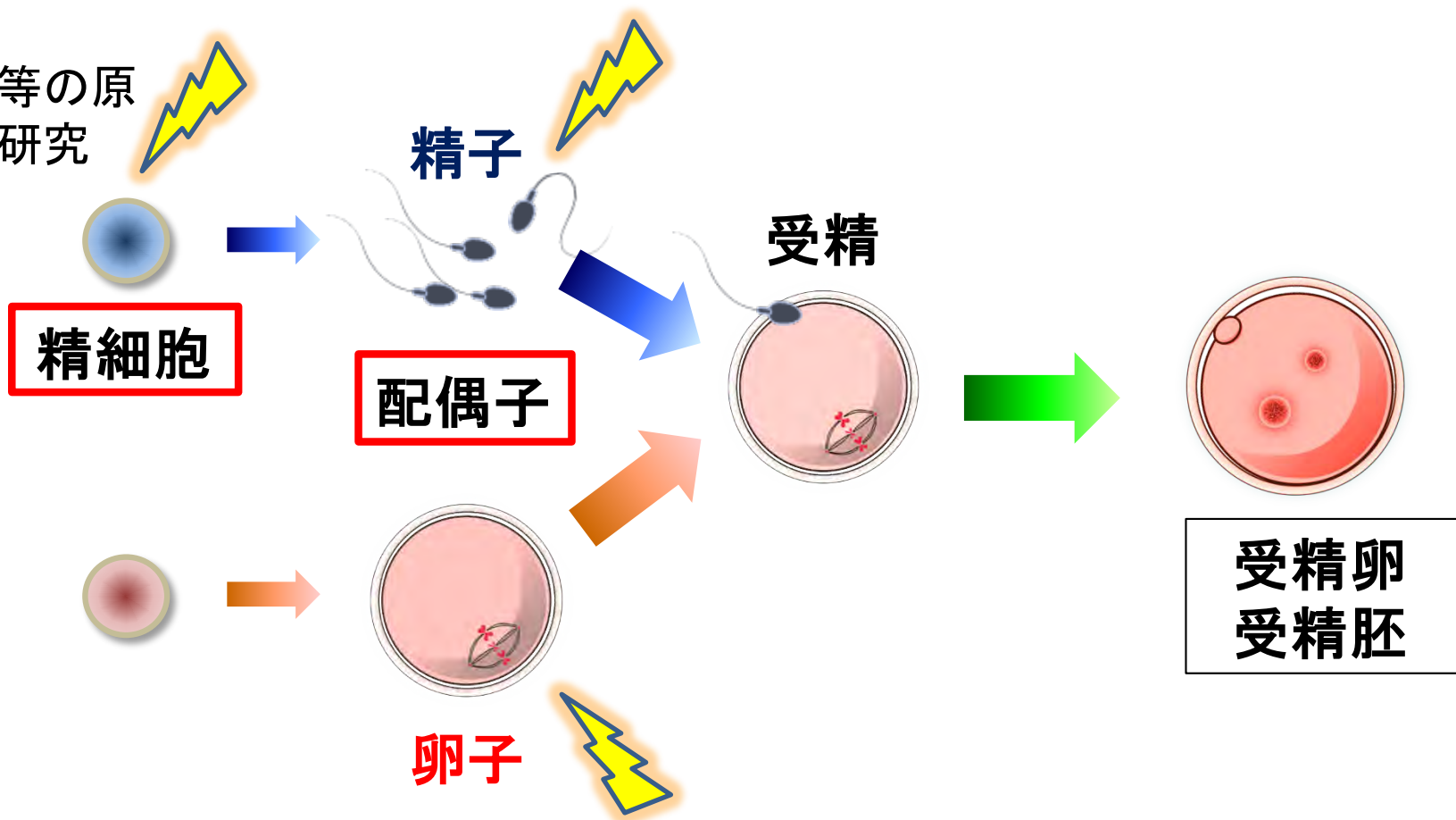
第3の4. その他の特定胚について

(1) ヒト胚核移植胚、ヒト胚分割胚及びヒト性融合胚

総合科学技術会議の4号答申においては、これらの胚のうち、ヒト胚核移植胚及びヒト性融合胚についてはミトコンドリア病等に対する医学的な有用性等が指摘されたが、これらの胚の作成の是非に関する判断は留保された。他方、ヒト胚分割胚については不妊治療研究等の可能性が指摘されたものの、当面は作成及び使用を認めるべきではないとされた。今回の検討においては、これらの胚についてかかる分野の研究において有意に利用し得るとの指摘もあったが、これらの胚の十分な検討を行い得なかったため、その取扱いの在り方については、今後検討すべき課題。

想定されるヒト生殖細胞系列ゲノム編集利用研究は、これまでの基準で判断できるか

例
無精子症等の原因
究明の研究



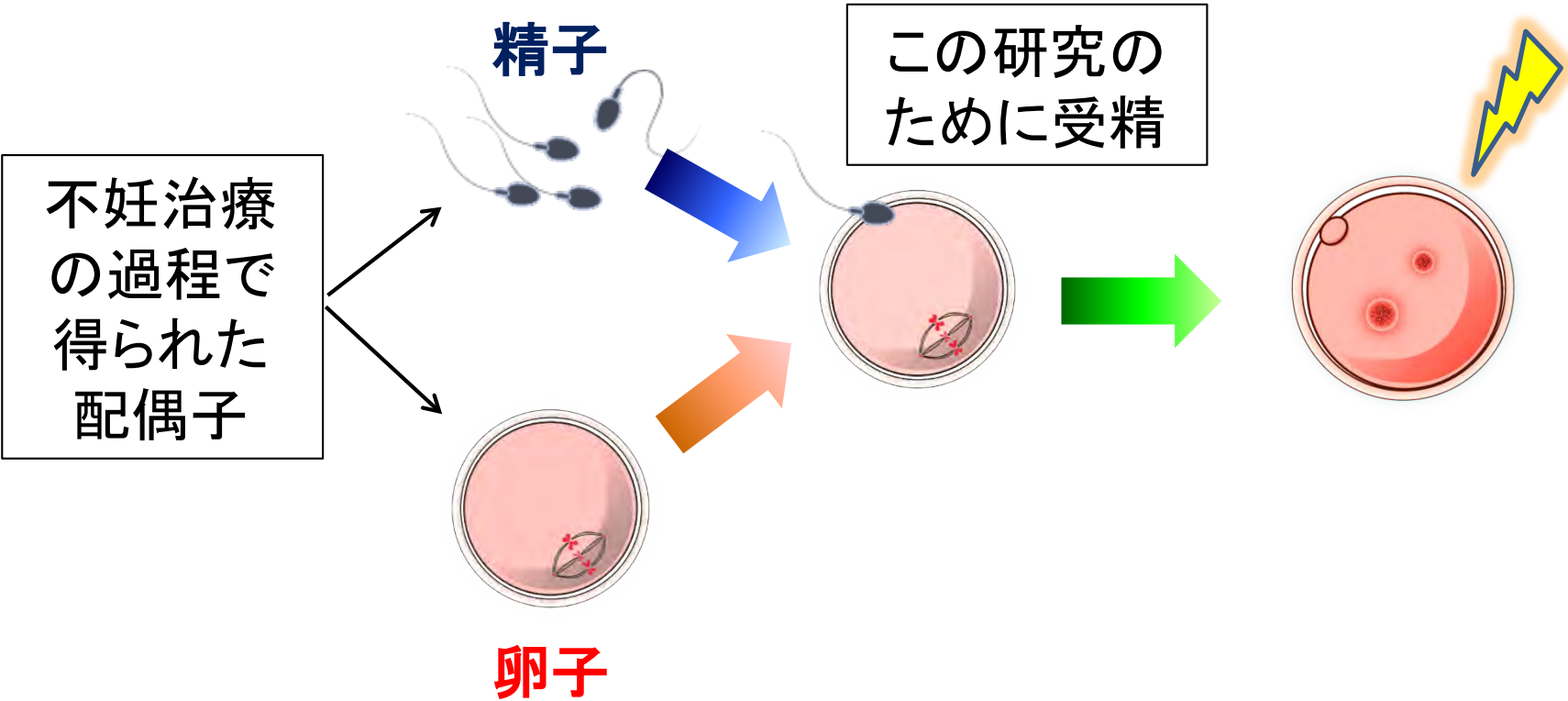
中国からの報告



Molecular Genetics and Genomics, 2017

CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein

Lichun Tang^{1,2} · Yanting Zeng³ · Hongzi Du³ · Mengmeng Gong¹ · Jin Peng¹ · Buxi Zhang¹ · Ming Lei³ · Fang Zhao⁴ · Weihua Wang⁵ · Xiaowei Li⁶ · Jianqiao Liu³



ヒト生殖細胞系列ゲノム編集利用研究の検討課題

- ・容認される/容認されない研究目的とは？
- ・「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」で全ての研究の妥当性が判断できるか？
- ・既存の法令等で妥当性を判断し、研究の適切な運用が担保できるか？
- ・広く社会との議論が十分に行われてきたか？
- ・配偶子、受精胚に対する研究の一部は重症ミトコンドリア病などの治療法開発にも関連。「生殖補助医療研究のため」だけでは判断できない生命科学研究の発展があるのでは？

Gene Editing in an International Context: Scientific, Economic and Social Issues across Sectors

29th - 30th September 2016 Ottawa,
Canada

organised by the
OECD Working Party on Biotechnology, Nanotechnology
and Converging Technologies (BNCT)

Ethics, Governance and Public Engagement: General Considerations

In the last few years, a broad ethical debate arose on the implications of gene editing. The greatest controversies surround the possibilities of genetic manipulations affecting the germ line of humans, animals and plants, and whether gene drives could modify wild populations and alter ecosystems (Gurwitz, 2014; NASEM 2016; Oye et al., 2014; Ishii, 2015; Olson, 2016).

Basic questions underlying these issues are far from new, but prospects that the new technologies will enable easier, quicker, more far-reaching genetic manipulations raise concerns about what a new era may hold.

(下線は阿久津による)

參考資料

ニュルンベルグ綱領(1947)

ジュネーブ宣言(1948)

ヘルシンキ宣言(1964)

ベルモントリポート(1978)

連邦資金をもとに実施されている、人間を対象とする研究に参加する機関や施設は、被験者を保護する目的で作成された法律

PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS (“the Common rule” 45 CFR Part 46)

ヒトに関する研究(幹細胞)

連邦助成による研究

州の助成による研究

民間基金による研究

“Dickey-Wicker” amendment

* 付帯条項有

研究費支出に対するしぼり

NIH Guidelines for Research Using Human Stem Cells (2009)

「お金がでない」研究

- ・新たなES細胞樹立研究
- ・ヒトES/iPS細胞を霊長類の胚盤胞へ注入する研究
- ・ヒトES/iPS細胞を生殖系へ寄与する可能性のある状況で動物へ移植し繁殖させるような研究

州法に従う

- National Academy of Sciences (NAS) - hESC Guidelines 2005
- National Academy of Sciences (NAS) - 2007 Guideline Amendments
- The ISSCR Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research

何かを禁止するわけではないが、熟慮が必要な研究として;

- ・霊長類胚盤胞への移植
- ・動物生殖系への寄与(更に繁殖)、高次中枢(神経)へ発生する研究

各機関の(E)SCRO, IRB, Institutional Animal Care and Facilities Committees (IACUC)で審査

承認、採択、研究費→研究が可能

阿久津資料

・特定胚等研究専門委員会(第90回)

・生命倫理専門調査会(第74回)資料: 諸外国における生命倫理に係る法制度の現状と最新の動向に関する調査報告書(みずほ情報総研株式会社)