

# ヒト生殖細胞系列遺伝的改変 の規制

2018年 6月25日

内閣府 総合科学技術・イノベーション会議  
第109回生命倫理専門調査会

北海道大学 石井哲也

# 内容

- 2つの国際条約
- ケーススタディとG7の規制
- 日本の規制状況
- 考察

# ヒト遺伝子改変

## ○介入対象

- 細胞：体細胞、生殖細胞

受精卵ゲノム：核に2コピー（総DNAの99.9%）と

ミトコンドリアに20万から30万コピー（総DNAの0.1%）

## ○リスク管理

遺伝子改変結果が 長期間体内に留まる、 身体の一部か全身、 次世代へ  
伝承 薬剤は体内動態（ADME）を基に管理可

## ○倫理社会的観点

- 価値：長期の寛解、治癒、予防（遺伝子治療承認製剤数 約10）
- 問題：リスク不確定性と同意、回復不可能な副作用、社会的目的での使用

## ヒト受精胚

### ○クローン技術規制法 第2条第1項第1号

「胚」

1つの「細胞（生殖細胞を除く。）又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生過程を経ることにより」1つの「個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のもの」

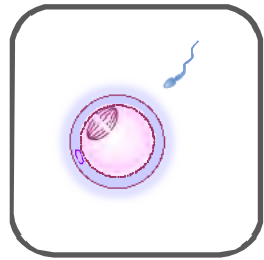
### ○総合科学技術会議「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」p4 - 5

「ヒト受精胚」

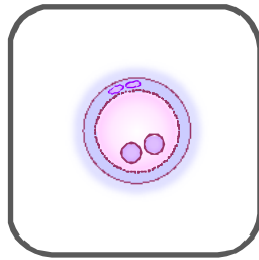
・「人」そのものではないとしても、「人の尊厳」という社会の基本的価値の維持のために特に尊重されるべき存在であり、かかる意味で「人の生命の萌芽」として位置付けられるべきものと考えられる。

・ヒト受精胚は、「人の尊厳」という社会の基本的価値を維持するために、特に尊重しなければならない。したがって、ヒト胚研究小委員会の報告に示されたとおり、「研究材料として使用するために新たに受精によりヒト胚を作成しないこと」を原則とするとともに、その目的如何にかかわらず、ヒト受精胚を損なう取扱いが認められないことを原則とする。

# ヒト胚などの道徳的地位



生殖細胞



胚



胎児



人

人格主義



'None'

Childbirth



漸進主義



'Advanced'



# 国際条約 1

## UNESCO Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (Resolution 29 C/I7) 1997

### A．人間の尊厳とヒトゲノム

#### 第1条

ヒトゲノムは、人類社会のすべての構成員の根元的な単一性並びにこれら構成員の固有の尊厳及び多様性の認識の基礎となる。象徴的な意味において、ヒトゲノムは、人類の遺産である。

### C．ヒトゲノムに関する研究

#### 第10条

ヒトゲノムに関するいかなる研究又はその応用も、特に生物学、遺伝学及び医学の分野におけるものも、個人の又は該当する場合は集団の人権、基本的自由及び人間の尊厳に優越するものではない。

# UNESCO Universal Declaration 1997

## 第11条

ヒトのクローン個体作製のような人間の尊厳に反する行為は、許されてはならない。 国及び権限ある国際機関は、そのような行為を特定すること、並びにこの宣言に述べられている諸原則の尊重を確保するために講ずべき適切な措置を国内的に又は国際的に決定することに協力するよう要請される。

## 第12条

(a) (割愛)

(b) 研究の自由は、知識の進歩にとって必要なものであり、思想の自由の一部である。ヒトゲノムに関する研究の応用は、生物学、遺伝学及び医学における研究の応用も含め、個人及び人類全体の苦痛を軽減し健康を改善しようとするものでなければならない。

## 国際条約 2

### Council of Europe : Oviedo Convention

Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine (ETS No.164)1997

- Article 11

Any form of discrimination against a person on grounds of his or her genetic heritage is prohibited.

- Article 13

An intervention seeking to modify the human genome is only to be undertaken for preventive, diagnostic or therapeutic purposes and only if its aim is not to introduce any modification in the genome of any descendants.

目下の批准国は29。だが日本は批准していない



# CT 卵子細胞質移植

## Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs

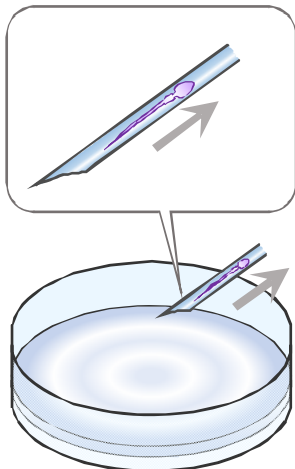
Jacques Cohen, Richard Scott, Tim Schimmel, Jacob Levron, Steen Willadsen

*Lancet* 350, 186-187 (1997)

発生能の劣る卵子の原因は細胞質にあるであろう。ドナー卵子の細胞質を移植して機能回復を試みた。医療として実施。

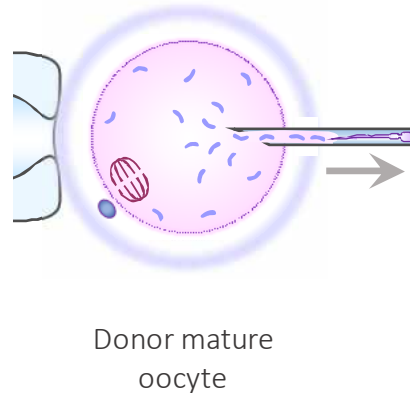
Step1.

Aspiration of an immobilized spermatozoon



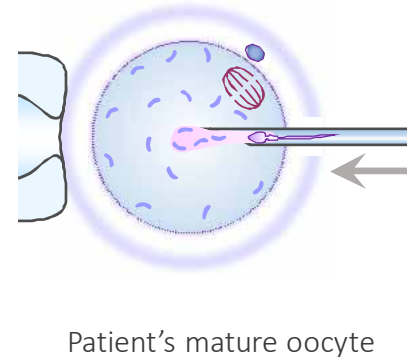
Step2.

Aspiration of approx. 5-15% of donor cytoplasm using the same pipette



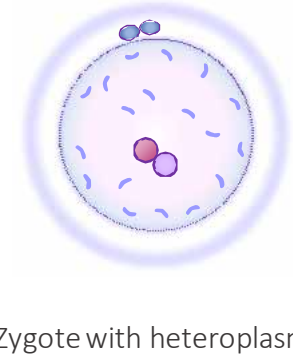
Step3.

Injection of donor cytoplasm with a spermatozoon



Step4.

Culture the fertilized oocyte for embryo transfer



## 米国におけるCTの顛末

一方、妊娠中にターナー症候群(XO)が確認されたケースが別個に二件おき、  
一胎児は流産、  
もう一胎児は減胎された。

また、同時期に生まれた子で  
発達障害の診断を受けたケースも。

2002年、FDAが介入し、以後、医療としては実施せず、臨床試験として申請するように指導。

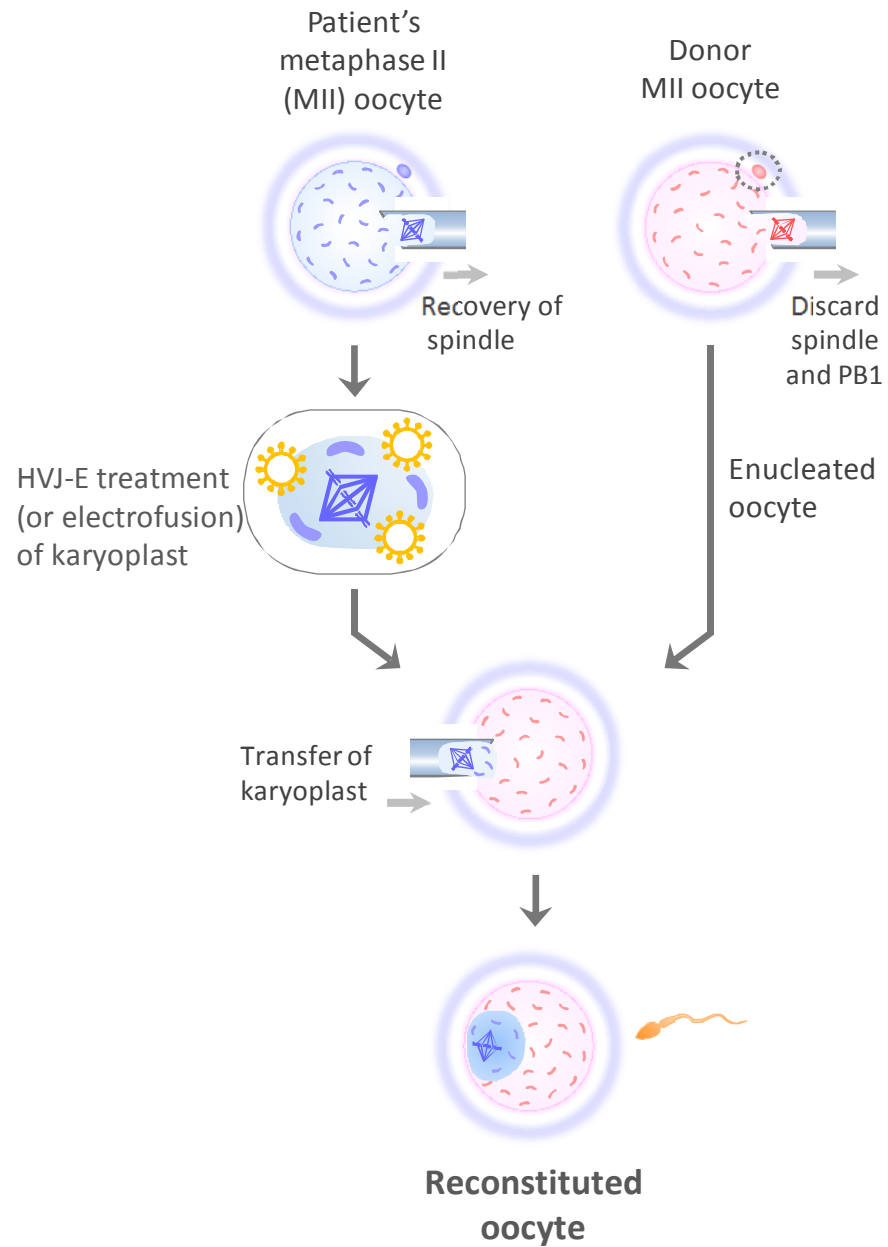
2016年、  
・生殖細胞系列遺伝的改変は予算条項により法的禁止となる  
・出生子のフォローアップが報告されたが、一部家庭は頑なに回答せず。



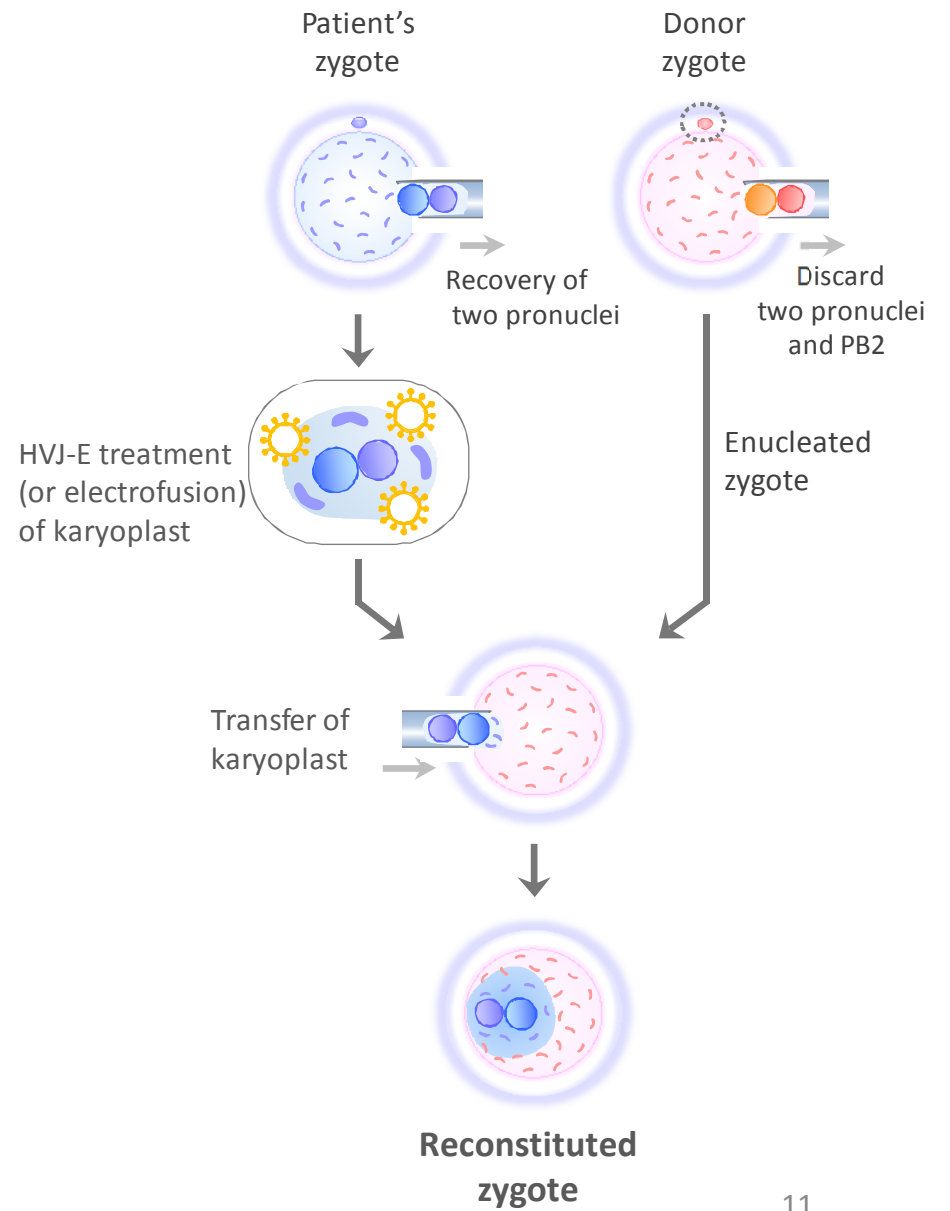
Alana Saarinen.

ミシガン州在住。  
米国で卵子細胞質で生まれた  
17人の一人。  
健康なティーンエイジャー  
にみえる。

## 紡錘體移植 (MST)



## 前核移植 (PNT)



# 2003年、中国におけるPNTの顛末

・二度IVFを失敗した30歳女性に、PNTを提供。

・5つの再構成受精卵を子宮移植したところ、3胎妊娠となった。一胎を減胎したが、結局、残る二胎も前期破水や臍帯脱出のため、**生誕とならず**。

・これら胎児で母親由来mtDNAは検出されなかったという（エビデンスなし）。

・中国厚生省はPNTを含む生殖細胞系列の遺伝的改変を**指針で禁止**

## Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF




John Zhang <sup>a,b,\*</sup>, Guanglun Zhuang <sup>c</sup>, Yong Zeng <sup>c</sup>, Jamie Grifo <sup>d</sup>, Carlo Acosta <sup>c</sup>, Yimin Shu <sup>c</sup>, Hui Liu <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Reproductive Endocrinology and Infertility, Beijing, China; <sup>b</sup> New Hope Fertility Center, New York, NY, USA; <sup>c</sup> Sun Yat-Sen University of Medical Science, Guangzhou, China; <sup>d</sup> New York University School of Medicine, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, New York, NY, USA

\* Corresponding author. E-mail address: johnzhang211@gmail.com (J Zhang).



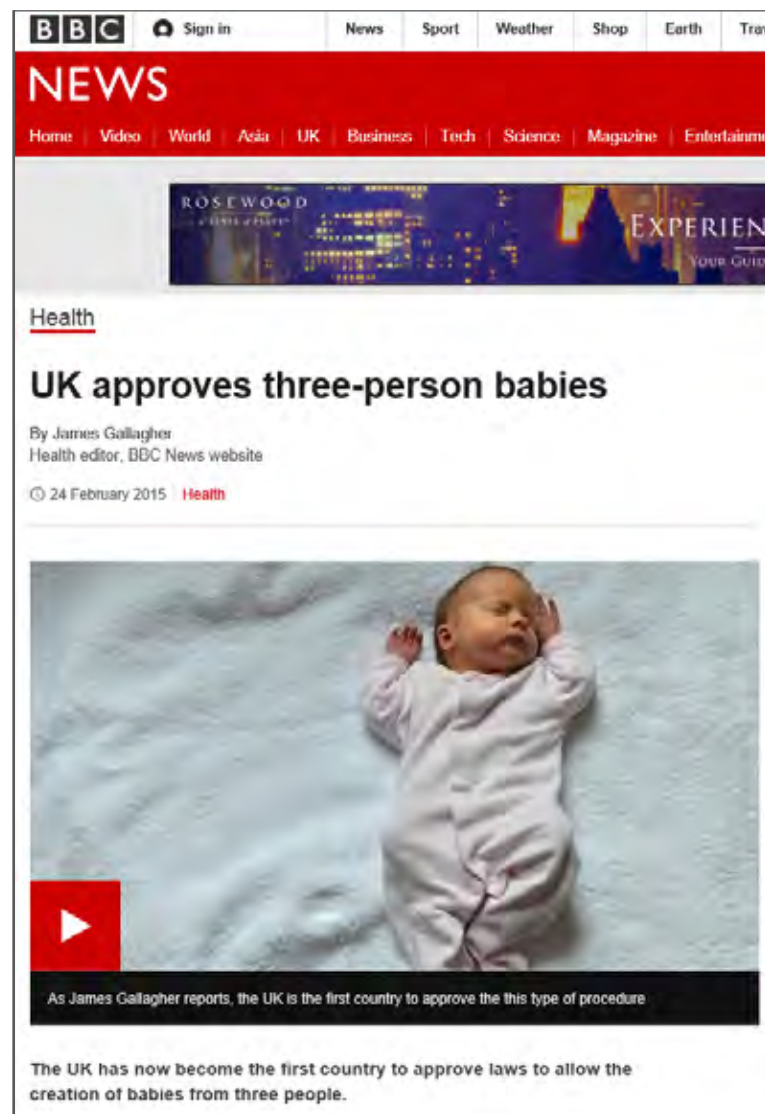
Dr Zhang completed his medical degree in at the Zhejiang University School of Medicine, and subsequently received his Master's Degree at Birmingham University in the UK. In 1991, Dr Zhang earned his PhD in IVF, and, after studying and researching the biology of mammalian reproduction and human embryology for nearly 10 years, became the first Fellow in the Division of Reproductive Endocrinology and Infertility of New York University's School of Medicine in 2001. Dr. Zhang continues his research in minimal stimulation IVF, non-embryonic stem cell research, long-term cryopreservation of oocytes, and oocyte reconstruction by nuclear transfer.

**Abstract** Nuclear transfer of an oocyte into the cytoplasm of another enucleated oocyte has shown that embryogenesis and implantation are influenced by cytoplasmic factors. We report a case of a 30-year-old nulligravida woman who had two failed IVF cycles characterized by all her embryos arresting at the two-cell stage and ultimately had pronuclear transfer using donor oocytes. After her third IVF cycle, eight out of 12 patient oocytes and 12 out of 15 donor oocytes were fertilized. The patient's pronuclei were transferred subzonally into an enucleated donor cytoplasm resulting in seven reconstructed zygotes. Five viable reconstructed embryos were transferred into the patient's uterus resulting in a triplet pregnancy with fetal heartbeats, normal karyotypes and nuclear genetic fingerprinting matching the mother's genetic fingerprinting. Fetal mitochondrial DNA profiles were identical to those from donor cytoplasm with no detection of patient's mitochondrial DNA. This report suggests that a potentially viable pregnancy with normal karyotype can be achieved through pronuclear transfer. Ongoing work to establish the efficacy and safety of pronuclear transfer will result in its use as an aid for human reproduction. 

© 2016 Reproductive Healthcare Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Zhang et al. *Reprod Biomed Online*. 2016 Oct;33(4):529-533.

# Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015



The image shows a screenshot of a BBC News website article. At the top, there is a navigation bar with the BBC logo and links for Sign in, News, Sport, Weather, Shop, Earth, and Travel. Below this is a red banner with the word 'NEWS' in white. Underneath the banner are links for Home, Video, World, Asia, UK, Business, Tech, Science, Magazine, and Entertainment. A promotional banner for 'ROSEWOOD' is visible. The main article is under the 'Health' category and is titled 'UK approves three-person babies'. The author is James Gallagher, Health editor at BBC News. The article is dated 24 February 2015. Below the text is a video player showing a newborn baby lying on a white blanket. A play button is visible in the bottom left corner of the video player. Below the video, there is a caption: 'As James Gallagher reports, the UK is the first country to approve the this type of procedure'. At the bottom of the article, it states: 'The UK has now become the first country to approve laws to allow the creation of babies from three people.'

## 生殖細胞系列遺伝的改変の臨床応用を明確に認めた初事例

- 重篤な遺伝病の遺伝予防目的
- 生殖の選択肢の一つ
- 実施クリニックはライセンス必要
- 計画（ケース）の承認必要
- フォローアップ計画を求めるが、親の同意は義務ではない

G7における生殖目的の生殖細胞系列の遺伝的改変の法的規制状況 (2018年6月時点)							
国	生殖医療治療回数*	主に信仰されている宗教	関連法	生殖細胞系列のミトコンドリアDNA構成(ミトコンドリア提供)の改変	生殖細胞系列の核DNA改変	備考	
日本	242,833	仏教 36%	ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律 2000年	PNTのみ禁止されている prohibited in Article 4 and Guidelines on the Handling of Specified Embryos 2001	規制はない	一部の生殖細胞系列の遺伝的改変を伴う臨床研究は、法規制ではないが、遺伝子治療等臨床研究に関する指針7条の規制をうける	
米国	176,214	プロテスタント教会 51%	Consolidated Appropriations Act 2018 Sec. 735 (since 2016)	禁止		FDAは'a human embryo is intentionally created or modified to include a heritable genetic modification'を伴う生物製剤の臨床試験の審査に連邦予算を執行してはならないとしている	
イタリア	56,419	ローマカトリック教会 90%	Law 40/2004 Rules in the Field of Medically Assisted Reproduction			禁止: Article 13, 3 (b)	用語として 'genetic heritage of the embryo or gamete' が使われている
ドイツ	75,701	プロテスタント教会 福音派 33%	Embryo Protection Law 1990 (amended 2001, 2011)			禁止: Section 5(1), (2)	用語として 'genetic information'が使われている
フランス	85,122	ローマカトリック教会 85%	・ Civil Code. ・ Law 800/2004 on Bioethics (amended 2009, 2011)			禁止: Article 16-4 of Civil Code.	左記条項では、研究目的が遺伝子疾患の予防や治療とわず、人の子の遺伝的形質を変える行為は行ってはならないとしている
英国	57,482	プロテスタント教会 63%	・ Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (amended 2008) ・ Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015	概して禁止だが、MSTとPNTのみ許容可: 3, 26, part 1, Act 2008, amended by Part1 of Regulations2015	禁止: 3ZA (2) (3), (4) of Act 2008	・ミトコンドリア提供は重篤なミトコンドリア病の遺伝予防を目的とする場合のみ許容可 ・ 3, part 1, Act 2008 は核DNAやmtDNAが改変されていない 'permitted eggs', 'permitted sperm', 'permitted embryos' を規定	
カナダ	17,926	ローマカトリック教会 43%	Assisted Human Reproduction Act S.C. 2004, c. 2	PNTのみ禁止: Article 5(1)(c)	禁止: Article 5(1)(f)	・左記条項に 'in vitro embryo' はあるが、生殖細胞はない ・用語 'genome' はあいまいかもしれない	

\*Practice of reproductive medicine involving oocyte retrieval in 2010 from Dyer S, et al. Hum Reprod. 2016 Jul;31(7):1588-609.

Predominant religion in Japan from <http://www.globalreligiousfutures.org/countries/japan>, in other countries: <http://gabi-journal.net/the-impact-of-religion-on-human-embryonic-stem-cell-regulations-comparison-between-the-uk-germany-and-the-us.html>

## SCHEDULE 2, 6, 3A(2), Human Fertilisation and Embryology Act 2008

### Licences for research

The principal purposes are—

- (a) increasing knowledge about serious disease or other serious medical conditions,
- (b) developing treatments for serious disease or other serious medical conditions,
- (c) increasing knowledge about the causes of any congenital disease or congenital medical condition that does not fall within paragraph (a),
- (d) promoting advances in the treatment of infertility,
- (e) increasing knowledge about the causes of miscarriage,
- (f) developing more effective techniques of contraception,
- (g) developing methods for detecting the presence of gene, chromosome or mitochondrion abnormalities in embryos before implantation, or
- (h) increasing knowledge about the development of embryos.”

- ・ヒト発生や生殖の基礎医学、臨床医学の知見を得るための研究、生殖医療手技の開発・向上に資する研究は許可しうるとする。
- ・ミトコンドリアにも言及がある。
- ・研究審査は、容認される(されない)生殖医療手技に関する条項も考慮するとみられる。

## KEYSTONE SYMPOSIA

on Molecular and Cellular Biology

### Precision Genome Editing with Programmable Nucleases (B1)

January 28-February 1, 2018 • Keystone Resort • Keystone, Colorado, USA

Scientific Organizers: Jin-Soo Kim, Feng Zhang and Daniel F. Voytas

*Sponsored by AstraZeneca, Editas Medicine and Sangamo Therapeutics, Inc.*

#### Human Germline Editing and ELSI

**Kathy K. Niakan**, Francis Crick Institute, UK

*Genome Editing Reveals a role for OCT4 in Human Embryogenesis*

**Shoukrat Mitalipov**, Oregon Health & Science University, USA

*Human Germline Gene Correction*

**Tetsuya Ishii**, Hokkaido University, Japan

*The Potential Guidelines for Germline Genome Editing in Clinics*

#### Meeting Wrap-Up: Outcomes and Future Directions (Organizers)

Mitalipov: 生殖細胞系列の遺伝的改変の臨床応用が目的ではなく、  
PGDの効果を向上させる補助剤としての可能性を研究している。

Niakan: 初期胚発生に重要な遺伝子を同定し、着床不全や流産防止の  
ための知見を得るために研究している。  
倫理審査には相当の-effortを投じている。また、研究承認を得  
ても、一部市民からの批判は免れないが、同意書公開など積極的に  
説明責任を果たす努力をしている。



**Council for Science and Technology Innovation, Cabinet Office**  
Fundamental Policy regarding Handling of Human Embryos 2004

**Human Cloning Regulation Law**  
Act on Regulation of Human Cloning Techniques 2000

**Cartagena Law**  
Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms 2003

Ordinance for Enforcement of the Act on Regulation of Human Cloning Techniques 2001 (amended 2009)

Regulations related to the Enforcement of the Act 2003 (last amended 2018)

**Ministry Guidelines**

**MEXT**  
Guidelines on the Handling of Specified Embryos 2001 (amended 2009)

**MEXT&MHLW**  
Ethical Guidelines for Research on Assisted Reproductive Technology Producing Human Fertilized Embryos 2010

**MEXT**  
Guidelines on Research into Producing Germ Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells or Human Tissue Stem Cells 2010

**MEXT**  
Guidelines on the Derivation of Human Embryonic Stem Cells 2014

**MHLW**  
Guidelines for Clinical Research Such as Gene Therapy 2015

**MEXT&MHLW**  
Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects 2014

**Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) Guidelines:**  
Use of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer 1983 (last amended 2014);  
Research Using Human Spermatozoa, Oocytes and Embryos 1985 (last amended 2013)

**Institutes conducting human germline research**

IRB    Institute Director    Principle Investigator



**Institutes providing human germline**

IRB    Institute Director    Principle Investigator

# 日本国憲法

第十一条 国民は、すべての基本的人権の享有を妨げられない。この憲法が国民に保障する基本的人権は、侵すことのできない永久の権利として、現在及び将来の国民に与へられる。

第十二条 この憲法が国民に保障する自由及び権利は、国民の不断の努力によつて、これを保持しなければならない。又、国民は、これを濫用してはならないのであつて、常に公共の福祉のためにこれを利用する責任を負ふ。

第十三条 すべて国民は、個人として尊重される。生命、自由及び幸福追求に対する国民の権利については、公共の福祉に反しない限り、立法その他の国政の上で、最大の尊重を必要とする。

## まとめ

- Gradualismを執る日本で、ヒト胚研究は概して許容可と考えられる
- ただし、研究目的のヒト胚作成を伴う場合や、臨床応用に向けた基礎的研究の場合、その妥当性は社会コンセンサスなどと照らして公開で厳格に審査する必要あり
- 憲法の趣旨を考えると、ヒト生殖細胞系列遺伝的改変の臨床応用は法規制が必要だろう
- 倫理審査で承認された基礎的研究であっても、研究成果公開時には相当の説明責任が研究者や行政に求められることがある。
- 遺伝的改変を伴う生殖細胞系列のルール策定においては簡潔かつ適切な定義が重要：**生殖細胞**、配偶子、胚、DNA、ゲノム、遺伝する、子孫、**生殖医療**