

総合科学技術・イノベーション会議 生命倫理専門調査会  
第14回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォース  
議事概要(案)

日時:平成30年12月26日(水) 09:30~12:08

場所:中央合同庁舎第4号館4階 共用第2特別会議室

出席者:(構成員)

青野由利、阿久津英憲、五十嵐隆、石原理、伊藤たてお、加藤和人、  
神里彩子、藤田みさお、町野朔、松原洋一、山口照英、米村滋人

(参考人)

日本産科婦人科学会 常任理事

徳島大学大学院医歯学研究部 産科婦人科学分野 教授 苛原 稔

京都府立医科大学 大学院医学研究科

解剖学教室 教授 八代 健太

京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門

主任研究員/特定拠点講師 堀田 秋津

大阪大学 微生物病研究所・附属感染動物実験施設

教授 伊川 正人

(関係省庁)

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課安全対策官 前澤綾子

厚生労働省子ども家庭局母子保健課長 平子哲夫

厚生労働省大臣官房厚生科学課研究企画官 廣瀬誠

(事務局)

松尾浩道大臣官房審議官、長谷部和久参事官

議題:

(1)第13回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォース 議事概要について

(2)ヒアリング

① 八代 健太 京都府立医科大学 大学院医学研究科 解剖学教室 教授

(演題名:「ヒト受精胚にゲノム編集を用いる、遺伝病の病態解明等に資する基礎的研究について」)

② 堀田 秋津 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 主任研究員/特定拠点講師

(演題名:「ヒト受精胚にゲノム編集を用いた病態解明基礎研究の可能性について」)

③ 伊川 正人 大阪大学 微生物病研究所・附属感染動物実験施設 教授

(演題名:「動物胚ゲノム編集の現状」)

(3)論点に基づく検討について

(4)その他

配布資料:

- 資料 1 第13回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォース 議事概要(案)
- 資料 2 「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォースにおける論点の整理について
- 資料 3 - 1 八代健太参考人 提出資料
- 資料 3 - 2 堀田秋津参考人 提出資料
- 資料 3 - 3 伊川正人参考人 提出資料
- 参考資料1 ゲノム編集技術に関する基礎資料集
- 参考資料2 「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォースにおける検討事項(第12回 資料2)
- 参考資料3 「ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針」案に関するパブリックコメントの結果について(概要)(文部科学省・厚生労働省提出資料)
- 参考資料4 加藤和人構成員 提出資料

## 議事概要

(五十嵐座長) それでは、定刻になりましたので、ただいまから「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォースの第14回の会議をこれから開催させていただきます。

構成員の先生方には、年末の御多忙の折にもかかわらずお集まりいただきましてありがとうございます。

初めに、今日の構成員等の出席状況の報告を事務局からお願いいたします。

(長谷部参事官) では、御報告させていただきます。

お手元にタスク・フォースの名簿を配布させていただいておりますので、御参考にしていただければと存じます。

本日の会議の構成員の御出席の状況を報告いたします。

金田安史構成員からは、御欠席の連絡をいただいております。

米村構成員につきましては、20分程度おくられているということで御連絡いただいております。神里構成員、青野構成員もおくらでの出席というふうに御連絡いただいております。

本日の会議は、13名中、おくらで来られる先生も含めると12名が御出席であることを御報告いたします。

なお、本日は4名の参考人に御出席いただいております。

関係学会から、日本産科婦人科学会からでございますが、苛原稔参考人に御出席いただいております。

また、本日御講演をいただく演者として、3名の参考人に御出席いただいております。

大阪大学微生物病研究所附属感染動物実験施設教授、伊川正人参考人でございます。

続いて、京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門特定拠点講師、堀田秋津参考人でございます。

最後に京都府立医科大学大学院医科学医学研究科解剖学教室教授、八代健太参考人でございます。

引き続きまして、関係省庁からの出席者を御紹介させていただきます。

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課、前澤綾子安全対策官、厚生労働省子ども家庭局母子保健課の平子哲夫課長、おくらでおりますが、大臣官房厚生科学課、廣瀬誠研究企画官も出席予定となっております。

最後に、事務局代表として、内閣府、松尾浩道大臣官房審議官が出席しております。

(五十嵐座長) ありがとうございます。

では、続きまして、今日お配りされている資料の説明をお願いいたします。

(長谷部参事官) それでは、引き続き事務局の方から配布資料の確認をさせていただきます。

資料は議事次第にありますように8種類ございます。資料は5種類で、参考資料は2種類ございます。過不足、落丁等がございましたら事務局までお申し出ください。

なお、お手元にありますドッチファイルですが、利用頻度の高い資料をまとめたものですので、必要に応じて御覧いただければ幸いです。

続きまして、マイクの使用法について御説明させていただきます。

発言される際には、お手元のマイクのスイッチをオンにして御発言をお願いします。発言終了後はマイクのスイッチをオフにさせていただきますようお願いいたします。御協力のほどよろしくお願いいたします。

(五十嵐座長) ありがとうございます。

では、早速議事に入りたいと思います。

まず、(1)の前回、第13回のタスク・フォースの議事録についてですけれども、既に御発言部分を皆さんにお送りしまして、御確認をさせていただいておりますけれども、何かこの場で修正等の御意見ございますでしょうか。

特にないようでしたら、これを承認いただきたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、この議事録は運営規則第8条に基づきまして公開をさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、早速議題の2のヒアリングに移りたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

(長谷部参事官) 資料2をお手元に御用意をお願いいたします。

前回のタスク・フォースの会議におきまして、検討の進め方について、およそ以下のような指摘がございました。遺伝性先天性疾患の病態解明に資する基礎的研究の必要性について判断材料が限られているのではないか。今後の研究の方向性、可能性、あるいは規制といった具体的な表現をすべきではないか。研究の必要性がないという結論は、患者の立場からは悲しいものであると。今は具体的な研究が挙がることを想定し、研究の可能性を認めるかどうかということではないか。もちろん具体的な研究が出てきた場合には、基本原則に沿っているかどうかをその時点で判断することは必要、必要がないということではなく、具体的な規制の必要性及び規制の中身について議論する段階ではないか。海外の規制や審査体制などの情報も必要、単に研究の必要性だけではなく、生命倫理的な課題を考える場であり、そこには規制の課題も含まれる。これまで行われている研究の内容や目的といった情報を論文ベースなどで示し、委員会の中で現状認識を共有してはどうかと。

これらの御意見を受けまして、会議での検討のための現在の状況を共有をするため、事務局でこれまでの行われてきている研究の動向や規制、審査体制等の情報をまとめたものが参考資料1でございます。

大分分厚くなっておりますが、1はゲノム編集技術についての論文情報等や専門調査会等の議論等をまとめたものでございます。2はゲノム編集をめぐる各国の規制や考え方に関して、3はゲノム編集技術に関する見解等について、4は審査体制についてまとめております。

本日は時間の関係で詳しく説明はいたしません、御覧いただきながら本日の議論を進めていただければと思います。

また、近年の科学技術動向を踏まえた調査会、タスク・フォースでのヒト受精胚にゲノム編集技術を用いる基礎的研究の可能性についての御意見等を平成16年7月のヒト胚の取扱いに関する基本的考え方や今年3月の基本的考え方見直し等に係る報告、第1次の記載とともにまとめたものが資料2にございます。

左の欄から基本的考え方、それから第一次報告、今後の具体的な研究を行う具体的な必要性、ヒト胚を用いなければ得られない科学的知見、基本的考え方のヒト受精胚尊重の原則が許容される条件としての科学的合理性、社会的妥当性等について、これまでの委員の主な意見、ヒアリングの内容をまとめたものでございます。

本日は追加のヒアリングとしまして、3名の先生方に御報告いただきますが、これまでのタスク・フォース等での議論で研究の具体的な必要性、ヒト胚で14日以内に得られる知見、その他の科学的合理性につきまして、八代参考人、堀田参考人から御講演いただきまして、また動物での研究で得られるもの、得ることができないもの、ヒトへの応用可能性、最新の知見等につきまして、伊川正人参考人に御講演いただく予定となっております。これまでの議論を含めまして、足りない点を今回のヒアリング等で補足していただくという目的でございますので、よろしくお願いいたします。

(五十嵐座長) どうもありがとうございました。

ただいまの御説明について何かありますか。

(伊藤構成員) 今のまとめで患者側の立場について言及していただいたのは大変ありがたいと思うんですけども、発言の趣旨としては、研究をしないということになると悲しいものがあるということのその後が大事だということに思っております。

たしかそのときの発言では、研究は無用であるというようなニュアンスは大変残念なことだけれども、しかしということで、そういう研究だけに前のめりになっていいのかということをつつもりだったので、そのように受け止めていただければありがたいと思います。

以上です。

(五十嵐座長) 御指摘ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

今回は資料2によくまとめていただいておりますので、後でまたじっくり見ていただきたいと思います。そして、資料2にもありますように、幾つか問題点が今までまだ積み残しがあったわけですが、それについて3人の先生方に今日はおいでいただきまして、これから研究の具体的な必要性や、ヒト胚を用いた14日以内に得られる知見等につきまして、それから新たに胚をつくる必要があるかどうか、それを確認するために何が必要であるかなどについて、御意見をいただきたいと思います。早速参考人からの御発表をいただきたいと思います。

それでは、初めに八代参考人からお願いいたします。

(八代参考人) おはようございます。

京都府立医科大学の八代と申します。

それでは、ヒト受精胚にゲノム編集を用いる、遺伝病の病態解明等に資する基礎研究についてと題しまして御報告申し上げたいと思います。

まず、簡単に今までゲノム編集についてはたくさん説明がなされてきたようなのですけれども、簡単にまずおさらいからさせていただきたいと思います。

今主に使われているのはCRISPR-Cas9なのですが、基礎研究で主に化膿連鎖球菌由来のSpCas9というのが用いられています。CRISPR-Cas9そのものは、Cas9と呼ばれるDNAの二重鎖を切断する酵素とsgRNAと呼ばれるRNAで構成された複合体で、この二つが合わさって酵素活性を持つことができます。このsgRNAの中に二重ベースペアの塩基配列がありまして、この配列と相補的なゲノムDNAの配列を認識すると、そこに相互作用してこのCas9タンパクがゲノムDNAの二重鎖を切断します。そうすると、切断されたところに遺伝子の修復機転が働きますので、それによってインサクション(挿入)とか欠失とかが起こって、遺伝子の機能が破壊されたりとか、あとは相同組替えを起こすような追加のドナーのDNAを加えておきますと、望んだゲノムの領域に入れたいものを入れ込んだり、ミューテーションがあるものを正しいものに修復したりとか、自在にできるようになります。

余り説明は今までされてなかったようなので、あえて塩基編集、ベースエディターというものをここに入れたんですけども、割とこれが最近注目で、次第にパブリッシュされる論文の数が増えてきています。これは一体どういうものかといいますと、CRISPR-Cas9を改変したものでして、まずCas9タンパクそのものが持つDNA二重鎖を切断するという酵素活性を欠失させてあります。欠失させた上で、デアミナーゼというアミノ基を取り払ってしまうような酵素をCas9タンパクにひっつけてありまして、あとsgRNAの構成はCas9と同じです。何が良いかといいますと、DNAの二重鎖を切断することなく、例えばCをTに変換してしまうシチジンデアミナーゼをここに付けておきますと、望んだところのCをTに変換することができる。アデニンデアミナーゼを使いますとAをGに変換することができるということで、DNAに傷つけ

ることなく、好きなところの塩基を別のものにかえることができるというのがベースエディティング、ベースエディター(塩基編集)になります。

それで、実際に今までにヒトの受精卵に対してゲノム編集を行いましたという論文がどれほど出ているかというのは、個人的に調べたものなので、漏れがあるかもしれませんが、私が調べた限りでは現在9本パブリッシュされています。御覧になって分かるように、ほとんどが中国からのものでして、9件中7件が中国から、残りの2件が一つが米国で一つが英国からであります。どんな方法論を使った論文かということですが、ほとんどがCRISPR-Cas9なんですけれども、ベースエディターが3件含まれています。ベースエディターは最近のもので、いずれも非常に新しい2017年に出た論文になります。

それで、中国からの報告は、最近報道にもありましたけれども、倫理的などかなというところもちょっと懸念されるので、英国と米国で行われた受精卵に対するゲノム編集を用いた基礎研究の例を御紹介申し上げたいと思うんですけれども、既に今までの参考人の方がこの論文を紹介していると思うんですけれども、英国では2016年度の1月からHFEAが生殖医療をより洗練したものにする目的の研究を承認して、実際に研究が行われました。研究の背景ですが、現在は体外受精で出生にまで至る確率が非常に低くて、手間とコストが非常にかかり過ぎるという問題を抱えています。例えば、体外受精で100個受精卵を準備したとして、そのうち卵割が進んで、胚盤胞と呼ばれる子宮内に戻そうとするこのステージまで発生してくれるのが約半分以下です。その中で、例えば25個の良いものを選んで子宮内へ移植したとして、そのうち3か月以上の赤ちゃんに成長してくれるのは10個あるかないかぐらいで、大体10分の1程度の受精卵しか発生することができませんが、なぜこのように確率が低くて安定しないのかというのは、実は科学的によく分かっておりません。フランス・クリック・インスティテュートのキャシー・ニアカン博士がこのようなこと背景にある科学的な原因は何かというのを明らかにするための研究を申請しまして、2017年度にネイチャーにパブリッシュされた論文がこの研究の第一報の報告になります。ここで分かったことは、端的に申し上げますと、OCT4と呼ばれる全能性に関わるファンクションに対して重要な役割を果たす転写因子が潰れますと、マウスではある程度のところまで発生できるんですけれども、ヒトではこの遺伝子が機能異常だと胚盤胞へ全く成長できないという、マウスでは随分ヒトの発生は違うんだということがこの論文から明らかになりました。

続いて、米国で行われて発表されたヒト受精卵に対するゲノム編集を用いた研究の例ですが、これは何をを行ったかといいますと、目的は受精卵に対してCRISPR-Cas9を効かせたときに、どのような方法論で行うと効率がいいだろうかということに主眼を置いた研究で、これは昨年、2017年度にネイチャーにパブリッシュされています。オレゴン大学からの研究報告ですが、行ったことは何をしたかといいますと、二つの方法を試しました。一つは、受精した後に12時間ほどたっ

た後にCRISPR-Cas9と必要な試薬の入った液を受精卵に注入します。受精から12時間ほどたっていますので、既に減数分裂が終了して、体細胞分裂に入ろうというDNA合成期のS期にあります。その段階でCRISPR-Cas9を効かせた場合と、それからこのケースはお父さんの精子の方に遺伝子の異常、遺伝子はMYBPC3というミューテーションを起こすと肥大型の心筋症になる遺伝子なんですけれども、精子の上に遺伝子の異常はあります。その精子の核を核移植という形でCRISPR-Cas9の試薬の入ったものと一緒に注入します。そうしますと、未受精卵はまだ減数分裂の第2分裂期の途中で停止していますので、一緒に入れることによって減数分裂が完了するんですが、その完了するときにCRISPR-Cas9を効かせるとどうなるか、この二つの状態を比べてみました。そうしましたところ、この後半のほう、核の注入と一緒にCRISPR-Cas9を効かせた、つまり第2減数分裂の分裂期にCRISPR-Cas9が効果を発揮するような方法でやった方が、相同組替えによって、このMYBPC3という遺伝子が修復する確率がずっとよくなったということと、それからこちらの(S期に効かせる)方法で行いますとモザイクが多いですけれども、こちらの(分裂期に効かせる)方法でやりますと、異常が修復されるか、修復されなかったか、どちらかしか検出されなかったということが分かりました。結論としては、あともう一つ、最初は鋳型としてMYBPC3の変異を正常に修復するためのもう一つ別のDNAを鋳型として一緒に注入していたんですけれども、そんなものを使わなくても、どうやら母親の正しい配列の遺伝子を鋳型にして修復が起こるようだということで、鋳型としてのオリゴDNAと一緒に注入することは要らないということと、胚全部の細胞が修復される確率が第2減数分裂のこちらの方で効かせる方がずっと効率がいいということがこの研究から分かりました。このような研究の目的でやろうと思えますと、皆さんお気づきだと思えますけれども、これは新規作成胚ですので、新規作成胚を用いないとこういったような技術開発の研究は、場合によっては難しいケースもあるということを示していると思えます。

それで、次にCRISPR-Cas9がもし仮に遺伝病の治療に使えるようになるとしたら、どのような疾患が対象になるんだろうということについて考えてみたいと思えます。これは単一遺伝子が異常になった場合に起こる疾患の例なんですけれども、上から血友病、嚢胞線維症、デュシャンヌ型筋ジストロフィー、ずらずらずらと並んでいます。このような単一遺伝子が異常になるところによって、病気を起こす病気というのは、データベース上は約1万以上知られています。理論的には、このような病気は全て理論的にはですけれども、CRISPR-Cas9によって受精卵に作用させることによって、治療することが可能になるであろうと考えられる疾患になります。

それで、具体的にどのような病気があるのかというのは、イメージできないかもしれませんが、三つほどそのような単一遺伝子の異常によって生じる病気がどういふものがあるのかというのを御紹介申し上げたいと思えますけれども、一つが血友病です。これは第8因子、もしくは第9因子という血液凝固に関わる肝臓でつくら

れるタンパクの機能異常によって生じます。血がとまらなくなるわけですね。遺伝形式は伴性、今劣勢とか優勢という言葉はなるべく使わないようにしましょうということなので、伴性潜性遺伝ということですが、X染色体の上に遺伝子が乗っていますので、男の子で生じる可能性が非常に高いということになります。頻度としては、男子出生数の5,000から1万人に1人で、日本には約6,000人の患者さんがいらっしゃいます。症状は出血傾向で、生涯第8もしくは第9因子製剤の定期的な注射による投与を必要としますので、治療に対する苦痛は想像にかたくないと思いますし、あと年齢別にいろいろ特徴的な、転んだりとか打ったりとかすることによっていろいろなところ出血を起こしますので、私はもともと小児科医なんですけど、小児科的な見地から言うと、関節内出血したりとかすることによって変形したりとか、そうしますと運動の能力とかに影響が出ますので、そういった成長に与える影響なんかも気になる場所です。歴史的には、ビクトリア女王がキャリアだったということもあって、ロシア皇帝ニコライ二世の皇太子アレクセイが血友病だったということで、ラスプーチンの宮廷への侵入を許してロシア王宮が崩壊したという歴史的なきっかけになったということでも有名です。

次の病気がフォン・レックリングハウゼン病でして、これはNF1と呼ばれる遺伝子の機能異常です。遺伝形式は常染色体顕性遺伝で、比較的頻度が高くて、日本人では3,000人に1人の発症率で日本には約4万人の患者さんがいらっしゃいます。

病気の本体は多発する末梢の神経線維腫で、ここにお示ししましたけれども、皮膚の表面にぼこぼこ出ているこれは全部が腫瘍なんですね。歴史的には昔「エレファントマン」という映画があったのを御存じの方もおられると思うんですが、エレファントマンと呼ばれて見世物になっていたジョセフ・メリック氏は、レックリングハウゼンだけではなかったようなんですけれども、この病気を持っていたであろうと考えられていまして、このように頭蓋骨はロンドン大学の博物館に保存されておりますが、大変な奇形を生じております。実際には、腫瘍が生じるとこれを切除しないといけないんですけれども、なるべく早い段階で切除してあげた方が変形であるとか、それから神経機能に対する影響が少ないということで、たび重なる手術が必要だということが1点と、それからどこに腫瘍ができるかというのは本人にも医師にも誰にも全く分かりませんので、腫瘍ができた場所によっては、例えば耳が聞こえなくなるとか、命に関わったりとか、そういったことが十分起こり得ますので、この病気を持っていらっしゃる患者様の苦痛というのは想像にかたくないのではないかなというふうに考えます。

それから、最後に御紹介したいのはハンチントン病ですけれども、これはハッチンチンと言われている遺伝子の機能異常です。遺伝形式は常染色体顕性遺伝でして、今まで見た血友病とフォンレックリングハウゼンに比べると、発症頻度は非常に低くて、100万人に数人程度の発症率で、日本には約1,000人ほどの患者様がいらっしゃいます。本体は大脳中心部にある線条体尾状核の神経細胞の変性ですので、

ハンチントン病にかかりますとこのように正常の脳と比べると脳が萎縮して、脳室が拡大していますし、隙間が多くなってしまうということになります。症状は進行性で、舞踏運動などの自分でコントロールできない不随意運動、それから統合失調症のような症状とかうつのような症状とか、そういった精神症状、それから行動の異常、または認知障害などが次第に進行していきます。大体平均的に30代から40代から発症して、発症からの平均余命は大体10年から20年ということで、今は遺伝子検査でこの病気の素因があるかどうかというのははっきりしますので、患者さんにとっては、自分がどういう末路になるのかというのは、避けようがない事実として想像できてしまうんですね。罹患された患者様の苦しみにというものは、非常に大きいのではないかなというふうに想像いたします。

次に、ヒト受精卵に対する治療については、許されるならば効果が得られる可能性はかなり高いと思うんですけれども、ゲノム編集を用いた病態解明の研究というのはどのようなものが考えられるのかというのを少し議論してみたいと思うんですけれども、現在世界的に受精卵は14日ルールということで、培養は14日までしかできません。ただ、技術的には受精卵は大体6日から7日目に着床し、子宮に着床した後は胎盤から栄養されますので、6日から7日以上は培養は無理じゃないかとずっと言われていたんですけれども、最近になって、2016年ですか、アメリカのグループとケンブリッジのグループから13日間まで最大試験管内で培養する方法が確立できたという報告がされています。13日目というかどうかという状態に相当するかどうかといいますと、胚盤胞からさらに発生して、二層性胚盤と言われる状態まで発生します。これはちょうどその原腸陥入と言われているイベントで、中胚葉とか外胚葉とか内胚葉といった将来の体の臓器をつくる非常に基本的な構造をまずつくり上げるプロセスのちょうど直前に相当します。ですから、ここのステージまではずっと培養しながら、経時的に何が起きているのかということを観察することが可能なんですけれども、残念ながら着床させることは倫理的にも今の技術的にもさせてはいけないことなので、これ以降は発生させることができませんので、通常念頭に置かれる遺伝病ということになりますと遺伝子の異常によって生じる臓器とか細胞の機能異常になりますので、ここのステージまでに生じるような異常はダイレクトに観察することができますけれども、これ以降に発生する臓器の異常とかは、ここからさらにESとかiPS細胞で行っているような何か特定の細胞の方に分化誘導をかけて、その細胞を使って研究することは可能だと思いますけれども、この受精卵ならではの研究というのは、二層性胚盤のステージまでというふうに言わざるを得ないのではないかなという気がします。

それで、ここのステージまでの観察で、一体どのような遺伝病とか、人の病気に関わるような解析ができる可能性があるのかというのを少し議論してみたいと思うんですけれども、最近ヒトの受精卵というのは、結構卵割の途中で染色体異常をかなり高頻度に生じているということが分かってきています。これは論文からとってきた

データですけれども、例えば1細胞から25細胞期までの受精卵がどのぐらいの確率で染色体異常を持っているかというのを見てみたものですけれども、約半分のエンブリオが染色体異常の細胞を持っています。卵割が進んで行くに従って、この染色体異常を持った比率というのはだっと下がっていくんですね。それでも100細胞期相当のあたりでもやはり数%ほど染色体異常を持ったエンブリオがいるということになります。でも、実際に日常生活、我々見ていて、そんなにたくさん異常が生じた赤ちゃんが生まれているかという、そういうわけではないので、このように染色体が異常になった場合に、それを排除するような生理的なメカニズムが何かあるんだろうなということは、容易に想像できます。どういうメカニズムが働いているんだろうということで、実際にこの細胞競合と言われているメカニズムが働いているのではないかなということを考えて、研究を行っている研究者がいます。細胞競合というのは一体何かといいますと、異常の細胞と正常の細胞があった場合に、これをミックスするとどちらかが勝者になって、どちらかが敗者になって、異常か正常かどちらかが完全にドミネートしてしまって片方の細胞が完全に排除されてしまいますが、単独で混ぜないで置いておきますと、別に排除されたりすることもなく普通に増殖して増えていくことができます。この初期胚での発生のプロセスで染色体に異常が生じると、こういった細胞競合のプロセスで異常が生じたものがはじき飛ばされているということがきっと起こっているんだろうなというふうに言っている研究者の方はおられるんですけれども、実際にヒトの胚でそんなことが起こっているのかというのは、実際まだ調べられておりませんので、本当にそうなのかというのはよく分かりません。このようなことに焦点を絞って解析しますと、なぜ卵割開始後の初期には染色体の異常が生じやすいのか、染色体異常が生じて、このように異常が生じた卵割球が失われてくるメカニズムは一体何なのか、細胞競合なのかどうか、研究することができます。特定の遺伝子異常、例えば21トリソミーとか18トリソミーとか、そういった染色体異常をもつ細胞は胚から排除されないことが想像できますので、特定の遺伝子異常や染色体異常が生じていてもなぜここをすり抜けて発生してしまうのかというようなことを明らかにできれば、そういった遺伝的素因を持った病気が発生してしまうメカニズムの解明にもつながりますし、生殖医療補助目的の基礎研究と目的をオーバーラップしますけれども、生殖医療の方の効率を上げたり、コストを下げるというような知見にもつながる可能性は十分あるのではないかなというふうに考えます。

それで、なぜヒトの胚をわざわざ研究せねばならないのかということについて、少しだけ議論してみたいと思うんですけれども、実際に研究を行っていますと、私はマウスを主体に今まで研究材料として使ってきたんですけれども、ヒトとは違うということが論文上幾つも目につきます。これは2016年度に発表されたアメリカからの論文ですけれども、これは何かといいますと、系統発生上、我々が進化していくプロセスの中で、どこかでHRVKと呼ばれるレトロウイルスが我々のゲノムの中にイン

テグレートして入ってしまっています。完全にサイレンシングして、そこからウイルス由来の遺伝子が発現はしてないだろうとみんな思っていたんですけども、この方（論文の著者たち）は、実はエンブリオの初期で卵割が進んでいくと、このHRVKからの発現が活性化して、何とウイルスらしい粒子が受精卵とかエンブリオの中に生じてしまっているということに気づきました。この粒子は感染性も持ちませんし、病原性も発揮しません。何でこんなものがわざわざ発現しないといけないんだろうと調べてみますと、これが発現することによって、どうやら（免疫防御反応に関与する分子）IFITM、interferon-induced transmembrane protein1というこの分子が活性化されて、この実験データはこの粒子の中にあるタンパクの一部をヒトのES細胞に発現させたときに、インフルエンザウイルスがどのぐらい細胞の中に入っていくかというのを検証したものですけれども、インフルエンザウイルスが何もしなかったときと比べると、非常に細胞の中に侵入しにくくなるということを明らかにして、この論文の結論は、どうも初期胚がウイルスに感染しないようにするために進化上獲得されたヒト独特のメカニズムではないか、ということを提唱しています。これは我々の体の中にしかない、マウスにはないメカニズムであります。

それから、これは受精卵を使った研究ではないんですけども、マウスとヒトでは相当違うよという一つの例になるんですけども、まずケンブリッジのグループが2015年、3年前ですけども、ヒトのES細胞を使った研究でSOX17と呼ばれる分子がヒトの生殖細胞の分化に大変重要な働きを果たしているということを明らかにしました。マウスではこの因子は全く（生殖細胞の発生とは）関係がないんですね。この研究結果を受けて、京都大学の斎藤通紀先生のグループが今度はサルを使った研究で、このSOX17を目安にしてサルの生殖細胞がどのように生じてくるのかというのを明らかにしたところ、マウスでは胚の後方の中胚葉から生殖細胞が生じるんですけども、サルでは何とエンブリオ本体、この下の（図の）グレーのところですけども、エンブリオ本体の外にあるアムニオン（羊膜）と呼ばれているところから生殖細胞系列の細胞が生じてエンブリオ（胚）、の方に供給されてくるということを明らかにしました。まだヒトではどうかというのは明らかになっておりませんが、恐らくヒトでも似たようなことが起こっているんじゃないかということで、ヒトではどうなのかというのをこれからの研究成果が待たれるところですけども、恐らくマウスとは全く違うプロセスで、こういった細胞が生じてくるのではないかなということが考えられます。

最後に、人の胚に対して将来の臨床研究を見据えた上での研究を行うべきか否かということに対して、一つのヒントになるべき出来事が今年ありました。英国にナフィールド生命倫理審議会、Nuffield Council on Bioethicsという審議会があるんですけども、これは1911年にナフィールド財団によって設立されて、94年からは英国のメディカルリサーチカウンシルとウエルカムトラストの資金と、それからナフィールド財団の三つの財団の資金で運営されている独立機関です。生命倫

理の分野で英国政府の政策に対して大変強い影響力を持っておりまして、毎年のようにこういうバイオエシックスに対するいろいろなリコメンデーション、勧告を行っています。これは今年の7月にBBCで報告されましたニュースですけれども、このナフィールド生命倫理審議会が、ヒトの受精卵に対して臨床の研究を目的としたゲノム編集を容認するという報告を行ったということがニュースとして報道されました。

その中身をちょっと簡単に御紹介したいと思うんですけれども、このレポートが出たのが今年の7月なんですけど、現在の科学的知見、技術、医学的要請、国際的観点からの倫理的側面を精査した結果、将来の医学的な可能性を考慮すると、遺伝病治療を目的とした基礎研究を禁止せねばならない根拠は全く見当たらないということがまず基本的な声明です。ただ、研究を容認するに当たって、二つ原則を設定しています。それは何かといいますと、一つは次世代の福祉と幸福に対して、これを保証することと、それからこれを考えたときにこれに矛盾しない目的であるということ、それからもう一つは社会の正義と連帯という視点から、社会の中に分断を生じさせたり、ある特定の集団に対して差別を生じさせたり、ある特定の集団に不利益を生じさせ、それを増大させたりしないようにすることというのが大事だということがこの二つの原則です。研究機関に対して勧告を行っておりまして、まずバイオロジーの研究機関に対する勧告としては、安全基準と実施法を確立する研究をせよということです。人文科学系の研究所に対する勧告としましては、ゲノム編集によって生じ得る社会福祉的問題を精査せよという二つのことをリコメンデーションしています。それから、政府に対する勧告は、社会的議論を尽くせということ、それから現在は禁止されているheritable genome editing interventions、つまりゲノム編集を行った受精卵を着床させて、次世代の子どもを産ませるということを将来可能にすべく法律を改正せよ。それから、社会的議論をするための独立機関を設置して、ここの議論を尽くせということ、そのための準備をしなさいということを英国政府に勧告しています。また、臨床応用へ向けた勧告としましては、徹底したリスクアセスメントと、それからライセンス付与による規制を行え。それから、ジェネラルに全部認めるのではなく、個別のプロジェクトごとに審査して認可するかどうかを決めろ。それから、個人と集団の長期的モニタリングを行うための方法論を確立せよということを、臨床応用に向けて勧告を行ったものがナフィールド生命倫理審議会が今年7月にパブリッシュしたレポートになります。

私からの御報告は以上になります。ありがとうございました。

(五十嵐座長) 八代先生、どうもありがとうございました。分かりやすい御解説で、皆さんの役に立ったと思います。

それでは、八代先生に何か御質問、御意見等ございますでしょうか。

どうぞ。

(青野構成員) ありがとうございました。

何点かちょっと教えていただきたいことがあるんですが、まず第1点目なんですけれども、オレゴンのミタリポフのところの研究について御紹介いただきましたけれども、私の記憶に間違いがなければ、これに対して例えばスローンキャタリングのマリアジェイソンたちがこれはリペアーじゃなくてデリーションだったんじゃないかという異議を唱えておりました。その経過が今どうなっているのかというのをひとつ教えていただけないかと思います。

それから、2点目なんですけれども、いろいろ単一遺伝子病の御紹介をいただきまして、確かにいろいろ大変な病気がたくさんあると思うんですけれども、具体的に例えば血友病、ハンチントン病等、14日間に限ってヒト受精胚にゲノム編集を施して、ほかの方法で分からない、何が分かるというふうに思われるか。具体的にハンチントンとか血友病とかでちょっと御紹介いただけないかというのが2点目です。

それから、今最後にナフィールドの御紹介をいただきましたけれども、確かに英国ではナフィールドがこういう報告をまとめているというのは、以前も御紹介いただいたかと思います。英国の場合にはHFEAという監視組織があって、かなり厳格にヒト受精卵を使う臨床にせよ研究にせよ監視機構があるわけですけれども、日本とはちょっと違うと思うんですけれども、そういう違いを考えた上で、ナフィールドのようなそういう報告書が出てくる状況と日本の状況の違いというのは、どのように見ていらっしゃるかをちょっと教えていただけないでしょうか、すみません、長くなりましたが、以上3点です。

(八代参考人) ありがとうございます。

まず、一つ目の御質問で、オレゴン大学からの報告に関してですけれども、私もそういう批判があるのは承知しています。ただ、私の知る限り、それに対する反論とか、本当にちゃんと修復され、反論に対してそれを論破するような証拠を著者たちが出してきて反論したという形跡は今のところありません。

大きなデリーション(欠失)が起こっているかどうか、それについては実はもっとホール(全)ゲノムをシーケンスするみたいなこととか、かなり大規模な細胞がある程度量を準備して大規模なことをやらないといけないので、現時点で彼らが論文でパブリッシュしたデータに対してどうのこうのというのは、マテリアルが足りないかもしれないので、分からないんですけれども、そういった批判に対して、本当にどうなのかというのは、さらに研究を積み上げようとする、また胚を使った研究をしないといけないという堂々巡りになってしまうので、お答えになってないかもしれませんが、少なくとも今のところそれに対してソリッドな結論は多分出てないと思います。

それから、2点目のことなんですけれども、病気のことについて何が分かるのかということですが、14日間しか培養できませんので、病気の発症に関わる病理、病態について何か新しいことを分かるというのは、ちょっと大変難しいと思います。

やることによって何が分かるかというのは、技術的な側面が非常に大きいんじゃないかなと思います。どのような方法論がフィジブル(実現可能)で、なおかつ安全で、なおかつ例えばオフターゲットがどういうふうにすると可能性が少なくなるのであるとか、そういう実際に臨床に向かってやろうといったときに、そういった技術的な蓄積がないと前に進めませんので、そういったところの知見の積み上げということがどうしてもメインになってしまうのではないかなというふうに考えます。

それから、三つ目ですけれども、HFEAがある国と、それからそのような監視機関のない国で、レギュレーションに違いが生じても仕方がないのではないかなというのは、それは確かにおっしゃるような点はあると思います。ただ、私自身英国でヒトのエンブリオを使った研究をしていたわけではないんですけれども、ES細胞は使っていたんですね。HFEAがそれもレギュレートしていますけれども、実は日本よりもずっと簡単です。許可を取るのも簡単ですし、それから常にオフィサーがやってきて、おまえたち何しているんだというような監視されているような状況かという、それもありませんね。一応国がどこで何をしているかというのをレコードとして持っていて、もし何か起こればすぐに国がアクションできるようにという。そういうことで、これ(このご質問に対する明確な答え)は分からないです。向こうで私は9年間いて研究していたので、余りHFEAでレギュレートされているものをいじって、常に何か国から監視されているような圧迫感を感じたことは一度もありませんでしたので、制度上の違いがどれだけ現場とか、それからそういうレギュレーションに対して大きく影響あるかというのは、ちょっと自分としては何とも言えないところではあるんですけれども、日本は日本ならではのやり方で、でも似たような形でうまく前に進む方法はあるのではないかなというふうには考えてはおります。

すみません、答えになってないかもしれませんが。

(青野構成員) すみません、フォローアップですが、まず2番目のことなんですけれども、先ほど臨床を考えた場合に、オフターゲットのことなどが分かるというお話でしたけれども、それは今おっしゃっている臨床というのは、実際に子どもを誕生させるという意味の臨床のことをおっしゃっているのでしょうか。

(八代参考人) そうですね。遠い先ですね。今の現状では無理だと思います。

(青野構成員) ここでは今それは禁止ということになっているので。

あともう一つ今のHFEAですけれども、先ほど御紹介いただいたように、ゲノム編集ではキャシー・ニアカンさんがやっていたらっしゃるんですけれども、これは承認を得るまでには結構大変だったというのが私のイメージなんですけれども、そうではないのでしょうか。

(八代参考人) 私自身がその中にいたわけではありませんので、どのぐらいハードルが高かったのかについては分かりません。でも、結果的に日本では承認されていないものが承認をされて前に動いていますので、倫理的にいろいろ問題のあることではある

と思いますので、反対される方もたくさんおられるようなことでもありますし、実際にIVF(体外受精)が起こったときも、イギリスの国内では大バッシングが起こって、MRCは一切IVFの研究にはお金(研究開発費)を出さなかったんですね。でも、最終的には社会に認知されて、ノーベル賞までとっていますので、ハードルが高いということと、それからそれが先々医療とか基礎研究に対して、全くポテンシャルのないものだということとは、またちょっと違うかなというふうには考えます。

(加藤構成員) 今の二つ目の質問に関係して、ちょっと確認をさせていただきたいと思いました。

スライドの中に、卵割が進むと、染色体異常の細胞が減っていくというスライドがあったんですが、そういった異常によって起こる疾患の何かははっきりとした原因まではいかないかもしれないですけども、それに関連した基礎研究にもなり得るのではないかと思うんですが。

(八代参考人) その可能性は十分あると思います。

(加藤構成員) つまり、スライドにははっきりと書いてなかったんですが、病気の研究につながる研究ができるという理解でよろしいですか。

(八代参考人) そうですね。例えば、ダウン症とか18トリソミーとか、そういった染色体異常で生じる初期胚の卵割の段階で生じる異常に対しては、ターゲットにできると思います。

(加藤構成員) 例えばデノボで起こる。デノボって、つまり、新しく生まれてくるミュートーションなども含めて、どういうふうになっているのかというのは分かってないと思うんです。

(八代参考人) そうですね。デノボで生じるものについては、母親と父親が遺伝的形質を持ったものを継承する場合は、難しいと思うんですけども、デノボで生じるものに関しては可能だと思います。

(山口構成員) ちょっと私も3点ほど、二つほどまず分けて考えた方がいいと思うのは、最初にちょっと議論がありました病態解明の話と、それから将来にゲノム編集を胚に適用して臨床応用の話の二つに分けて質問させていただきたいんですけども、まず病態解明に関しては、割とマウスとヒトというふうなこういう離れたものを議論されることが多いんですけども、そういう場合に先ほどの幾つかの例でも、霊長類でやった場合にそういうことが霊長類だけでは分からなくて、どうしてもヒトにいかないといけないというケースがどれだけあるのかという課題が一つあるかというふうに思うんです。

先ほどのご発表でも、サルとマウスの違いは分かってきましたけれども、今度はそれとヒトの違いがどうしてもそこを解明しないといけないのか、あるいは解明するためにやるべきなのかという話は議論があるかというふうに思いました。

それから、あと2点目としては、単一遺伝性疾患と、例えば血友病とかに関しても、既にファイザーなどがAAV(アデノウイルス・ベクター)を用いて、血友病の治療が

かなり進んでおります。もちろん将来的には承認を得なければできませんけれども、そういうふうに従来の遺伝子治療で解決してくる可能性もあるかと思うんですね。その辺は胚をターゲットにするべきなのか、従来の遺伝子治療としてやるべきケースとに、二つ大きく分かれてくるような気はするんですね。

その辺のどういうふうな場合にどうしても胚にいかないといけないのか、胚にいかなくても、胚そのものではなくても、子宮内遺伝子治療というような手もあるかというふうに思うんですね。その辺はどういうふうに考えていったらいいのかという問題点。

それから、あと最後にゲノム編集はどうしてもこれは臨床応用の場合ですけれども、適用していった場合に、今先ほど御質問にちょっとありましたようなホール(全)ゲノムシーケンスで分かるという話もございましたけれども、例えばEUなどはホールゲノムシーケンスではマイナーなインデル(挿入・欠失)は分からないだろうというふうに述べております。そういうふうにホールゲノムシーケンスの技術的限界も指摘されているかと思うんですね。そういうときにどこまでそれを提供できるのかという、その辺の問題について今のお考えを。

(八代参考人) まず、一つ目のこととして、病態解明に絡んで、どうしてもヒトでやらないといけないのかということに関してですね。

ヒトを使った研究そのものが病院におられる臨床の先生とかは、臨床研究という形で治療を目指した研究をされていますけれども、病気がどのように生じてくるのかというプロセスを経時的に見るのは、ヒトの研究、実は難しいんですよ。なぜかという、病気になった段階で病院に来られますので、特に発生異常であるとか、それからもともと遺伝的な素因があって、それが原因でという、生まれたときからということに対してはなおさらです。

ところが、そこに対してはツールがなかったので、ほとんど手は出さなかったもので、どちらかというところそういうことを目的に置いたクリニカルにオリエンテッドな(臨床を志向した)研究者たちも仕方なしにマウスを使うというような状況がずっとありまして、「ヒトのES細胞、iPS細胞を使って、オルガノイドというものが登場してから、割と世界的にそういうものを使って、今まで手の出せなかったヒトの発生も含めて、研究がある程度手につくようになったよね」、という機運は約六、七年ぐらい前から高まって。今割とやっておられる方がたくさんおられるんですけども。それでもオルガノイドでカバーできるものというのはほんの一部だけですので、ヒトで見ないと分からないものというのはたくさんあるというふうに思います。

サルとヒトでどこが違うのかというのは、実はヒトがそうやって調べられていないので、これに対しては今の時点で私も答えられませんし、答えられる方は誰もおられないと思うんですね。医学というよりは科学的なクエスチョンになると思いますけれども、我々ヒューマンとは一体何ぞやという、そういうことをバイオロジーの側面から問いかける意味でも、やはりヒトをターゲットにした研究というのは、全てではな

と思いますけれども、ある程度のところは科学の方向性としてしていかなければならないことかなというふうには考えます。

それから、二つ目ですけれども、臨床応用をにらんだ上での方法ですけれども、現在のゲノム編集の技術でヒトに対して云々というのは、無理があると思うんですけれども、ただ例えばAV使われた治療についてもお話しされていましたがけれども、外来の遺伝子が外から入っていきますので、幾らターゲットにした細胞にしか感染する可能性は低いですよと言われても、外来のものが入ってきて、なおかつそういった遺伝子治療のベクターがどの細胞にどの程度の量が入って、その入った核酸がゲノムの中にインテグレート(挿入)してしまうのか、しなくて大丈夫なのかというのは、コントロールは100%できませんので、遺伝子治療は遺伝子治療で懸念されることはたくさんあると思うんですね。

それを勘案した上でも、ヒトのエンブリオ(胚)に対して治療を施すような方向性を我々人類が目指すべきなのかどうかというのは、これは今の時点で私がそれが正しい方向性なのかどうかについては、ソリッドな答えを持ち合わせていません。ただ、技術的な革新とか進歩というのは、今の我々が想像しても、将来のことは10年後、20年後、50年後、100年後は分かりませんので、幾つか考えられる可能性があって、その中で最善のものが選ばれて前に進んでいくという態度が一番ヒューマンヘルスケアとか、それから我々のウエルフェアのことを考えた上では一番正しい方向性なのではないかなというふうには考えます。

それから、三つ目ですけれども、ホールゲノムシーケンスでは細かいところまでは分からないんじゃないかという、それについてはあるものはあると証明するのは簡単なんですけれども、ないものはないというのはなかなか難しいので、これを言い切るのはなかなか難しいと思うんですけれども。これについても次世代シーケンサなどを用いたいろいろな技術についても、正直バイオロジーの世界にずっといて、ちょっと10年前には想像できないような段階まで来ていますので、今の我々は。です。ので、こういったこともさらに次の技術の開発によって、早晩ある程度のところは解決されていくところではないかなというふうには考えます。

(五十嵐座長) それでは、大分時間がたっていますので、最後の質問をどうぞ。

(阿久津構成員) 一つコメントと一つ質問になります。

ネイチャーのミタリポフの論文では、その後2者から反論がネイチャー紙上であって、それに対して著者らがその質問に対する答えを出していますけれども、ちょっと論文の疑義はまだ消えないという状況だとは思いますが。

あともう一つ質問なんですけれども、単一遺伝性異常ではなくて、例えば先ほど *de novo* の意見もございましたが、現在の病気の病態、病気の原因、あるいは病態で、その原因をもとをたどると、初期胚にたどり着くような状況というのは何かございますでしょうか。

(八代参考人) 単一遺伝子ではないケースに関しては、可能性は否定はしませんけれども、ソリッドにこれだというのは、なかなか難しいのではないかなと思います。ただ、個人的に懸念しているのは、例えばエンブリオを体外受精などをしたときに、子宮内に戻すまでに培養しますよね。栄養状態とか、エンブリオの置かれている環境というのは、ジェネティクスないしエピジェネティクスな影響というのは必ず起こすと思いますので、例えば体外受精されたお子さんに対して、そういう一時的に生理的な環境ではないところにあつたことがどのような影響が及ぶ、見た目別に健康上問題なさそうに見えますけれども、科学が進んでいけばもっといい方法があるよとか、そういったことにつながるような知見が出てくる可能性というのは、十分あるとは思いますが。

(五十嵐座長) ありがとうございます。

時間も限られておりますので、次に進めたいと思います。

八代先生、本当にありがとうございました。

では、続きまして堀田先生から御発表をお願いしたいと思います。

(堀田参考人) それでは、よろしく願いいたします。

京都大学のiPS細胞研究所より参りました堀田秋津と申します。

まず、私のところでは、ゲノム編集技術とiPS細胞技術を組み合わせて、難治性疾患に対する新しい形の遺伝子治療を開発できないかというようなことを主な研究テーマに掲げております。

本日は、私のいただきました宿題としましては、このヒト胚に対して基礎研究において、ゲノム編集等の遺伝子改変を行ったときに、実際に将来的に疾患の解明につながる基礎研究、あるいは将来的に疾患の治療につながる研究のところの具体例を幾つか御提案させていただくという形で、こういう研究が本当に将来的に認められ得るのかという観点からお聞きいただければなというふうに思います。

まず、自己紹介ということなんですけれども、私自身は主にデュシャンヌ型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療、ゲノム編集治療法の開発を行っております。これは患者さんの筋肉細胞においてゲノム編集をいかに誘導して、いかに変異を治すかというところの基礎的研究段階にあるということになります。

その観点から、私自身ゲノム編集をどう使えば疾患の変異を治せるのかなというのを常日ごろから考えているんですけれども、私自身個人的には受精卵での変異修復という必要性は少なくとも現時点においてははないかなというふうに考えております。というのは今、着床前胚の遺伝子検査を用いれば、基本的にメンデルの法則に従って、変異を持たない胚というのが見つかるので、そちらを母胎に戻すほうが現実的かつ倫理的であるというのが私の考え方です。

それを踏まえた上で、ただ一方で日本は不妊治療大国でございまして、年間数万件以上の不妊治療が行われています。1回の不妊治療において、大体ほぼ必ず余

剰胚が生じてくるような状況ですので、正式な統計はないんですが、恐らく年間数千から数万規模の余剰卵とか余剰受精胚が生成されていて、その大部分が特に使われることもなく液体窒素タンクの中で眠っているというのが現状かと思います。

それをどうするかというところで、今基礎研究では一応、ES細胞を樹立するというのに余剰胚を使えるということになってはいるんですけども、日本で樹立されているES細胞は本当に十数株とか程度ですので、それ以外のものは基本的に保存期間が終了したら廃棄される運命にあります。それを何とか使える道筋を整備することは、これは社会的に意義があるんじゃないかなというのが私個人的に考えるところであります。

それを踏まえまして、私の方でそういう余剰胚を使って、具体的にどういう基礎研究が成り立つのかというところを御提案させていただきます。

デュシャンヌ型筋ジストロフィーの方、これはいわゆる指定難病の中でもかなり重症の部類になります。単一遺伝子疾患でして、原遺伝子がX染色体上にございますので、主に男児で発症するというのが教科書に書いてあることです。

我々は男児を対象に、患者さんの筋肉でいかに遺伝子変異を治すかという研究を行っているんですが、今日はちょっと時間の都合でそこらはお話しできません。一方で、ごくまれに、女性は基本的にいわゆるキャリア、本因者と呼ばれて、変異があったとしても症状は出ないんです。ただ、まれに女性でも発症するケースがございます。英語ではManifesting carrier(発症保因者)というふうに呼ばれております。

これは具体的にどういうことかといいますと、母親がジストロフィン遺伝子に変異を持っています。ただ、X染色体が2本ございますので、正常なジストロフィンタンパク質が補完されます。なので、この女性は50%ジストロフィンタンパク質が発現している段階なんですけれども、この状態で症状は出ません。ただ、女児のお子さんにおいて、一般的にはこれも症状は発症しないんですけれども、X染色体の不活性化のパターンにより、まれに筋ジス症状が出る場合がございます。

これは非常にレアでして、保因者の女性の中でも大体3%から8%ぐらいじゃないかなという統計が出ています。このX染色体不活性化というのは、どういうことかといいますと、女性の2本あるX染色体のうち、2本から遺伝子が発現がしてしまうと、男性のX染色体1本からの遺伝子発現よりも遺伝子の発現量が女性だけ2倍に多くなってしまうということで、片方のX染色体のどちらかを細胞ごとにランダムに抑え込んで、その結果として個体全体でのX染色体からの遺伝子発現量を1本分に補正するという機構があります。

それが通常は二分の一の確率で、父親由来の染色体と母親由来の染色体がどちらかがランダムで不活性化されて、モザイク状になっているんですけども、ごくまれにSkewed(片寄り)という状態で、どちらかの染色体がより選択的に不活性化さ

れるという現象が知られています。

異常を持った染色体が不活性化されれば、これは基本的に健常のジストロフィンだけが発現しますので、全く問題ないんですが、逆に変異を持った染色体の方だけが活性化して、反対側の正常なアレルだけが不活性化されてしまいますと、これによって正常なジストロフィンタンパクが生産できなくなって、その結果女性でもジストロフィー症状が発症することがあるわけです。

ジストロフィー症状が出るには、基本的にジストロフィンタンパク質が5%以下にならないと発症しませんので、かなりSkewedが進行している状態であるというふうに言えます。なので、逆に裏を返せばそれだけ女性患者は希ということになるかと思えます。

同様に、このX染色体不活性化のパターンによって引き起こされる疾患としまして、レット症候群という疾患も知られてございます。これは私以前カナダに留学していたときに、iPS細胞を使った研究を行っていた疾患になるんですが、この場合は男児じゃなく女児に発生する疾患になります。デノボ変異が多くて、主に男性の生殖細胞においてX染色体上にあるMECP2という遺伝子、こちらに変異が入ることによって、これを引き継いだ女児の方で発症する、神経遅滞症になります。

基本的に男児はこの変異MECP2の遺伝子を引き継ぐと、これは胎生致死になるというふうに考えられておりまして、基本的に男児の出生例というのはほとんどございません。99.5%が女児の孤発性です。

こちらがなぜ女児で発症するのかというところなんですけれども、ただ発症する女児の中でもスペクトラムといいますか、症状の重い軽いに幅がございまして、まれに非常に軽い患者さんもいらっしゃいます。そういう患者さんを調べますと、Skewed X染色体不活性化(片寄ったX染色体不活性化)が起こっておりまして、正常なMECP2が多く発現しているような状態になっています。

一般のレット症候群の患者さんは半々の状態で、逆にこのほとんど変異を出している状態というのは、これはほとんど報告ございませんが、恐らく男児と同様に胎生致死になる可能性があるというふうに考えられます。

このX染色体不活性化というものも以前にこの会で議論に出ているかとは思いますが、これが誘導されるのがちょうど受精してから大体7日目胚ぐらいまでにかけての初期胚で確立される現象になります。

これはヒト胚からシングルセルRNA-seq(単細胞遺伝子発現網羅解析)によって、X染色体の不活性化パターンを調べたという論文なんですけれども、初期胚E4時期では男性に比べて大凡2倍ぐらいの遺伝子発現が出ているんですけれども、それがだんだんと発生段階が進むに従って、初期胚E7時期になると、だんだんと1コピーぐらいのラインに落ちついていくということで、このE3からE7の過程において、X染色体不活性化がだんだんと成立されていくというデータになります。

こちら辺は説明しましたが、X染色体連鎖型の遺伝子疾患というのは、血友病も含めていろいろ種類があるんですけれども、先ほど申し上げたような重症度ですか、あるいは女性の筋ジストロフィーだとかが、X染色体不活性化のパターンそのものによって制御されているものがございます。

X染色体不活性化機構解析の研究に本当にヒト胚を使わなきゃダメなのか、ES細胞やiPS細胞じゃダメなのかということなんですけれども、ES細胞は基本的に着床前胚のインナーセルマス(内部細胞塊)の部分から樹立したものになるんですが、特にヒトES/iPS細胞の場合はエピブラスト(胚盤葉上層)に相当する、いわゆるプライム型という細胞になります。このプライム型の細胞が図中に幾つか書かれているんですけれども、X染色体不活性化のパターンがいろいろな段階にあることが示されていて、細胞株によって、あるいは1個の細胞株であっても、個々の細胞に応じて、X染色体の不活性化パターンがそれぞれ異なるということが知られています。

もともとエピブラストの段階というのは、X染色体不活性化が成立した後になりますから、された後に樹立したES細胞というのは、成立過程というものを研究するには不向きです。

最近、ナイーブ化(プライム型のES/iPS細胞をより内部細胞塊に近い未分化状態へと脱分化すること)というものも行われてはいるんですけれども、これでも完全にX染色体を再活性化することはまだできておりませんので、そういった意味でES/iPS細胞を用いた研究というのは難しく、受精卵を用いた解析が必要になってくるということです。

マウスやサルの受精卵は使えないのかということなんですけれども、このX染色体の不活性化というのは、非常に種特異性も高いものがございます、例えばマウスですとXist(エグジスト)と呼ばれるノンコーディングRNA(タンパク質をコードしていないRNA)が不活性化Xの樹立に必須であるということは、非常によく研究をされているんですけれども、ヒトの場合はそもそもこのXISTがあってもなくてもX染色体の不活性化が起こることが知られています。むしろXISTよりも、最近の論文ではXACTと呼ばれるまた別のヒト特異的なノンコーディングRNAが見つかっておりまして、こちらのほうが活性化Xの維持に重要じゃないかということも報告されておりまして、マウスとヒトで分子機構がかなり大きく異なるということが分かっております。

なので、こういったX染色体不活性化の機構というものは、例えばヒト受精卵でXIST遺伝子を破壊するとか、XACT遺伝子を破壊するといったようなゲノム編集を行うということで、本当にX染色体の不活性化が起こらなくなるのか、またはXACT遺伝子のどの部分が大事なのか、という研究ができます。あるいはXACT遺伝子が結合する配列というのでも知られているんですけれども、そういったところをゲノム編集で削って、その状態でX染色体不活性化や活性化を維持できるかどうか、そういった基礎研究をする可能性というものがあると思っています。

今言ったようなことは、基礎研究的な興味本位の研究に聞こえるかと思うんですけども、こういうことを研究して将来的に何か良いことがあるのかということで、疾患治療に使えるかということ私なりに考えてみました。

これはあくまで私の個人的に考える科学的な仮説に基づいておりますので、これを全て一般化できるとは考えていませんけれども、もし仮にこの不活性化の分子メカニズムが解明できましたら、将来的にはそれを用いて、人為的にX染色体の不活性化を誘導できる可能性というものが十分考えられると思います。具体的には、例えばXIST遺伝子をどこかにノックイン(染色体に挿入)するというのも考えられるかもしれませんが、あるいはXACT遺伝子をノックダウン(発現量を抑制)する、そういうような方法もあるかもしれません。

これを行うことによって、将来的に患者さんの体細胞でこのX染色体不活性化を人為的に誘導できた場合、例えば筋ジストロフィーの女性患者において、変異アレルの方だけを特異的に不活性化してやれば、これは病態の治療につながるということが十分に考えられます。

同様に、一旦不活性化してしまったX染色体を解除するというのもできるようなかもしれません。これが可能になれば、例えばレット症候群の患者さんのように、MECP2遺伝子の正常アレルは持っているんだけど、不活性化しているせいで発現していないという方のアレルの遺伝子発現を活性化することができれば、レット症候群の神経症状を軽くする、あるいは治療につながるということにできるんじゃないかなというふうに考えます。

こちら辺をさらに進めていきますと、またもっとほかの疾患にも適用できるんじゃないかなというふうにも考えております。例えば先ほど議論にもありましたけれども、ダウン症に関連して、これは既に論文が出ているんですけども、X染色体の不活性化でマウスの場合はXISTというノンコーディングRNAが必須という話をしましたが、これを3本ある21番染色体トリソミーのうちの1本にゲノム編集技術を用いて、細胞でノックインしましたという論文が2013年にネイチャー(という科学雑誌)で出ています。

このXISTをノックインすることによって、染色体全体の不活性化を誘導して、その結果、21番染色体としては3本あるんだけど、1本の染色体を全体的に転写を抑えてしまって、2本分の染色体と同じ状態に持っていくという研究がございます。

もちろんこれが本当にどこまで実現できるのかというのは、まだ絵空事ではあるんですけども、こういったことがX染色体の不活性化機構を理解することによって可能になれば、将来的にはダウン症あるいは部分トリソミーといった染色体異常症に対する治療法開発に応用できるんじゃないかなということで、可能性として考えられると思います。

もちろんこの基礎研究においては、ゲノム編集技術を用いてノックインを行ってお

りまして、将来的にヒト胚でトリソミーの胚を探してきてノックインをするのか、という議論になるかもしれないんですけども、私は必ずしもゲノム編集を用いなくても、遺伝子の転写状態というのは現在コントロールできるようになってきています。その具体例としましては、この核酸医薬(antisense oligonucleotide: 標的RNA配列に特異的に結合する短い人工核酸)を用いて標的遺伝子の発現制御というのが可能です。

例えば、XISTに対するアンチセンスオリゴ核酸、これを患者さんに投与することによって、人為的に例えばそういうX染色体の制御というものももしかしたら可能になるかもしれません。もちろんどこに作用させるかというのは非常に難しい問題で、そういったことも受精卵等で検証するという、実験前段階が必要という大前提なんですけれども、こういった技術も出てきていますので、ゲノム編集を用いない遺伝子発現抑制は必ずしも絵空事ではないというふうに考えております。

こちらは、ゲノムインプリンティングも初期胚の過程で誘導されるものですので、こういったインプリンティング異常で起こる疾患に対しても、発症機構の解明だとか、あるいは治療法開発というものにつながる可能性があるというふうに考えられます。

あとゲノム編集技術は非常に多くの種類のものが開発されています。ただ、基本的にゲノム編集というのは、ここのDNA損傷を誘導するところが基本原理でして、その後どういう形でDNA修復されるかというのは、基本的に細胞任せなんです。

実は細胞ごとにDNA修復機構に違いがございまして、分裂細胞では相同組替えが起こるんですが、非分裂細胞では基本的に相同組組替えは起こりません。なので、どの細胞でどういうゲノム編集ができるかというのは、これは細胞種に大きく依存します。

例えば受精卵の場合、これは非常に卵割スピードが速いですから、これに追いつくゲノム編集技術というのも独自に開発しないと、そもそもゲノム編集技術を用いたいろいろな基礎研究を行うに当たっても(モザイク等の)いろいろな問題が出てくる可能性が出てきます。なので、そもそも基礎研究レベルでゲノム編集技術の基礎的なところというのでも検証する必要があるというふうに考えます。

あとオフターゲットの話も少し出てきましたが、オフターゲットも調べる方法とか、あるいは調べる細胞種によって、オフターゲットが検出された場合と検出されなかった場合の報告が両方ございます。大体傾向を見ますと、がん細胞を用いた場合には、結構オフターゲットが見つかりましたという報告が多いんですが、一方でES細胞とかiPS細胞を用いた場合というのは、全ゲノムの塩基配列を読んでもオフターゲットが見つかりませんでしたという報告が非常に多いです。我々も実際にゲノム編集をiPS細胞で行っていますが、オフターゲットは非常に少ないというふうに感じております。

一方で、例えばヒト胚を使ったこれは中国の報告ですけども、この論文だと非

常にオフターゲットが多かったという報告もございまして、本当にヒト受精卵でどれぐらいの効率でゲノム編集ができて、どれぐらいの精度なのかというのは、そもそも誰も分かっていないんですね。もちろん論文が出たのをうのみにすれば、ヒト胚ではオフターゲットが多いんだなど、そうなるのかもしれないですけども、実際に日本で再現実験を行っているのは誰もいませんから、今後そういった研究も地道に重ねていく必要があるんじゃないかなというふうに考えます。

あとは発生の研究にも使えるというのは、これはちょっと私の専門ではないので、割愛させていただきます。

ゲノム編集技術の方に関しましても、先ほど八代先生の方からベースエディター(DNA塩基配列の一塩基だけを書き換える新技術)の話がございました。それ以外にも、そもそも全くDNAを切らないで、塩基配列を改変することなしに遺伝子の発現状態を変えてしまう、いわゆるエピゲノム編集というものもいろいろと報告がございまして、例えばDNAのメチル化を変えたりとか、転写状態を直接変えたりとか、あるいはヒストンの修飾状態を変えてやるといったことによって遺伝子発現のオンオフがコントロールできる技術というものもどんどん出てきています。

あとは例えば、GFP(緑色蛍光タンパク質)のようなものをラベルして、生きた細胞でテロメアの領域だったりとか、あるいは遺伝子の領域というものを可視化してやって、例えば細胞の卵割が進む過程で特定の染色体部分がどう動いているかといったことが研究できます。これで例えば染色体の不均一な分裂ですとか、染色体構造異常の検出とか、そういったものにも将来的には応用できる可能性もあるかなというふうに考えます。

あと、iPS細胞ができた経緯というのは、基本的にES細胞で多能性に必要な遺伝子を1個1個ノックアウトで潰していった、どう遺伝子が多能性維持に関わっているのかという基礎研究を積み重ねた上で、iPS細胞誘導に用いた遺伝子群の絞り込みに成功したという経緯がございまして。

ES/iPS細胞というのは「分化多能性」という状態にして、三胚葉と生殖系列を含む状態へと分化可能な能力というふうに定義されます。一方受精卵の場合、いわゆる「分化全能性」というものを持っておりまして、三胚葉と生殖細胞に加えて、胎盤系列へも分化機能を持っております。受精卵の持つ分化全能性というのがどういう分子機構で維持されているのか、発揮されているのか、獲得されているのかというのは、一切まだ分かっておりません。

分化全能性を規定するものを調べるため、受精卵を用いて、ゲノム編集で1個1個遺伝子を潰していった、全能性が維持できなくなる遺伝子というものを見つけ出すことによって、分化全能性の維持に必要な遺伝子を見つけ出すことができます。さらに、そういった遺伝子を用いれば、将来的にiPS細胞を超えるといいますが、このiPS細胞よりもさらに一段階分化状態を上げた人工全能性幹細胞(induced to

tipotent stem cell) というものが、もしかしたら誘導可能になるかもしれないという可能性が考えられます。

私の本日の話はこれで以上になります。

御清聴ありがとうございました。

(五十嵐座長) どうもありがとうございました。

それでは、御質問等いかがでしょうか。

(加藤構成員) ありがとうございました。いろいろ疾患の研究ができるということをお願いしていたと思うんですけども、1点だけ質問します。

インプリンティングの異常による疾患というのがリストされていたんですけども、それはどれぐらい病気の研究をされている方々の間で議論されているのか、それを研究すると病気の研究できるよというのは、ちょっと雰囲気を知りたいというか。

(堀田参考人) すみません、私はインプリンティングは専門ではございませんので、むしろ多分後の伊川先生とかの方がこちら辺はお詳しいかと思うのですが。

(伊川参考人) 今日は話さない。

(堀田参考人) そうですか、御専門は伊川先生の方なので、研究者の中での雰囲気というのは、私はちょっと申し上げられる立場じゃないですね。

(加藤構成員) 先生の科学的な知見からすると、これからかもしれないけれども、この分野は大事になるだろうという。

(堀田参考人) そうですね。そのような御理解いただければと思います。

(五十嵐座長) どうぞ、手短にお願いします。

(山口構成員) 染色体の不活化機構のところで、非常によく説明いただいたんですけども、不活化機構の解明がヒト胚でないとできないのか言う点についてご質問させていただきたいのです。要するにアウトプットとしてそれを解明できた後に今度は体細胞にまで応用できるというお話だったと思うので、そこの方から攻めるというのは、今の科学技術では難しいというふうにお考えでしょうか、その辺はどちらでしょうか。

(堀田参考人) 御質問の意図としては、体細胞でまずどういう形でX染色体の不活性化を解除したり、誘導できるかというのを調べた上で、ヒト胚に戻るアプローチはできないかという御質問かと理解いたしましたが、まずそもそもX染色体成立の過程というのは、体細胞を用いた研究ではできないですね。

体細胞は既に完全に片方の染色体が不活性化された状態ですので、もちろん片っ端からスクリーニングのようなことをやって、活性化できないかという研究は可能だと思うんですけども、そもそも分子機構が理解できていないと非常に効率が悪く、難しい研究になるんじゃないかなというふうに考えます。

(青野構成員) 今の関連になるんですけども、そうしますと今、堀田先生御自身もiPS細胞等を使った筋ジストロフィーの体細胞治療の研究をされていると思うんですけれ

ども、そうするとそのまま体細胞なりiPSなりを使った研究を進めているだけでは、体細胞の治療方法を確立することは難しいというふうに考えていらっしゃるということなのか。さらにはそうだとすると、例えば堀田先生自身もヒト受精胚をゲノム編集するというのが仮に可能になったら、それを御自分で進めたいというふうに思っているのかどうか、ちょっと仮の話ですけれども、教えていただけますか。

(堀田参考人) ありがとうございます。

まず、1点目の方、我々が目指しているゲノム編集治療というのは、基本的に変異アレルのジストロフィンを修復するという方法になります。なので、例えば男児の場合、変異アレルだけなので、ここだけ修復してやれば治療効果が見込めるというので、それを目指しているんですけれども、女児の場合、仮に変異の方を特異的に修復できたとしても、女性の場合はそもそもX染色体不活性化状態になっていますから、治したジストロフィンが発現しなければ、そもそも女性のジストロフィン患者に関しては治療ができないということになります。なので、この場合はX染色体そのものを何とかしてやらない限りは、治療にならないということになります。

一方で、女性のジストロフィー患者というのは、非常に少数ですので、もちろんその研究の優先順位として、まずより多くいらっしゃる男性の患者さんを治したいなというふうに考えています。

2点目の質問に関しまして、私自身がヒト受精胚を用いた研究を行う可能性があるのかということなんですけれども、今申し上げたとおり、我々が今注力しているのは男性の患者さんでして、これだけでも非常に多くの研究開発を行わなきゃならないという現状がございまして、私自身もともとヒト胚は必ずしも専門ではございませぬし、私自身がそこに今後近い未来入る可能性というのは、私自身非常に低いというふうに考えております。

(五十嵐座長) どうもありがとうございました。

時間も押しておりますので、次に移りたいと思います。

次は伊川先生からお願いいたします。

(伊川参考人) 大阪大学の伊川です。どうぞよろしく願いいたします。

私自身は、ヒトの胚を使うということはないんですけれども、基本的には動物胚、動物を使ったゲノム編集の最近の状況について御紹介させていただきます。

この辺は先ほどもありましたので、割愛させていただきますけれども、特にCRISPR-Cas9については、ほぼ全ての動物種に応用が可能であるということで、特にマウスの基礎研究については、すごく活用されています。

従来は、ES細胞を介してキメラ動物をつかって、ノックアウトマウス遺伝子を破壊して機能を調べるということで、大体1遺伝子の解析に2年から3年、さらに300万円といったような単位で予算を使っておりましたけれども、特にCRISPR-Cas9を使うことで、大体一、二か月、下手すると二、三十万円で1遺伝子の解析ができると

ということで、マウスを使ってはそんなことはできないだろうと言われていたようなスクリーニング、遺伝子をノックアウトして機能性遺伝子をスクリーニングするという時代がやってきました。

これは特に投影のみになるんですが、私たちの研究でも特に精子、卵子のバイオ系がないと、今マウスの方ではかなり進んでおりますが、精子、卵子をvitroでつくる系がなかったということと、基本的には生殖細胞は特異的な遺伝子というのが実はたくさんあります。そういったものを調べる際には、ノックアウトマウスが非常に有効ということで、それまで20年ぐらいかかって60個ぐらいを遺伝子破壊して解析してきたんですけれども、CRISPR-Cas9に変わってからは、大体年3個が年30個ぐらいのペースで遺伝子の機能が解析できると。

こういった場合には、遺伝子をそれまでは遺伝子の機能を調べてから個体レベルに戻すということが多かったんですけれども、今の時代は個体レベルで影響を見た上で、その遺伝子の機能を調べるという時代が変わってきたかと、それはハエとか線虫なんかでされていたんですが、今は哺乳類、マウスを使ったそういった研究というのが全盛になっています。

私たちが対象としているのは、精巢特異的に発現する遺伝子とされているものが約1,000個ほどあるんですけれども、年間何十個というペースでやればほぼ数年でマウスに関しては遺伝子の機能がかなり明らかになってくるんじゃないかなというふうに考えております。

今日は疾病との関連ということで、ちょっとこのスライドには入れてなかったんですけれども、実は精子の鞭毛なんかには脳の神経の繊毛なんかで出ているものがたくさんありまして、実は水頭症になるようなマウスの奇形精子というのはたくさんあります。そういった場合には、頭部だけを卵に打ち込んで子どもをとることができていますので、生殖医療で顕微授精さえすれば大丈夫というような考え方は、ひょっとすると次世代以降に繊毛異常、そういったものが出てくる可能性があるんじゃないかなというふうに考えております。そういった意味でも、配偶子、特異的といっても、実は次世代に影響を及ぼす可能性があるということは、理解しておかないといけません。

次は手法になるんですけれども、受精胚のゲノム編集といいますと、ゲノム編集というより遺伝子組換え動物をつくる場合には、従来はマイクロマニピュレーターを使ってDNAを前核に打ち込むと、こういった方法が20年、30年行われておりました。こういった場合には手技が難しく、生存性も若干落ちると。ゲノム編集に限っては、微細な変異は可能なんですけれども、何百キロといったようなものを操作したりであったりとかという場合には、難しいという難点がございます。動物実績も多くて、ヒトで使われているのも、こういった、顕微注入を使った方法で既に論文が出されています。

特に動物では最近ではエレクトロポレーション、電気を使って、RNAだったりタンパク質、もしくはDNAの一部、一本鎖のDNAを直接卵に導入するというのが安価に行える、なおかつ簡便であるということで多用されています。ただ、この場合には長領域、長い領域を扱うようなことは少し難しいというふうに言われています。

こういったものを実績、動物ではたくさんされておりますし、実際にはマウス、ラットなんかで多いんですけれども、例えばこの電気穿孔法というのは大量の卵を同時に扱うという方法ですので、恐らくヒトではまだ誰もトライしていないかというふうに思います。ただ、直接針をDNAが入っている核に打ち込むというような方法ではなく、電気を使ってやることで、ある程度生存性も上がって、侵襲性は低いというふうに言われています。こういったメリットをどう考えるのかというのが今後の課題かと思えます。

また、最近ではウイルスベクターを使って、遺伝子を導入するという方法も多用されております。従来はこの透明帯と呼ばれる卵を囲んでいる殻の部分がウイルスを隔離して感染を防ぐバリアとして働いているというふうに考えられてきたんですけれども、最近では、いろいろなアデノ随伴ウイルス(AAV)、例えばAAV6とか9とかを使うと、実は透明帯に囲まれているものであっても感染するということが分かかってまいりまして、ウイルスベクターを使った受精胚のゲノム編集ということがマウスを使って行われつつあります。

アデノ随伴ウイルスベクターなんかは、新生児に打つと生殖巣でも発現が認められるというような報告もマウスではありますので、AAVを使った治療なんかの際には、実は受精胚ではないですけれども、生殖巣への感染というのは見ておかないといけないんじゃないかなというふうに考えております。

次が新たなゲノム編集技術の開発ということで、これは先ほどからお話がありましたように、ベースエディティングということで、切るとどうしても傷が入りやすいということで、1塩基の配列を片側だけを変えてやるというようなことも最近されておりますし、さきもありましたように、メチル化のドメインをCas9を使ってリクルートしてやることで、エピジェネティックな修復を行うということもされています。ただ、こういった場合にどうしても効率であったり、正確性に難点があるということで、マウスを使う場合には切断して修復するというようなことが一般的に行われています。

あと今は光感受性や薬剤応答性のCas9を使っているような遺伝子改変技術そのものの開発も盛んに行われておりまして、そういったものが実際に受精胚で使えるのかどうかというのは、今後の課題になるかというふうに考えております。

二つ目のパートになるんですけれども、実際には僕自身は動物胚しか使っていないんですけれども、生殖研究におきましては、異なるグループ、特に日本のグループが培養細胞、試験管内で配偶子をつくるという研究では、世界をリードしております。今はマウスES/iPS細胞から試験管内で卵子作製が完全に実現しております。

精子に関しましては、一部個体へ戻してやるとか、生殖巣の力が必要なんですけれども、近い将来マウスES/iPS細胞から、配偶子形成がvitroで実現するというふうに私は考えております。そうなってきますと、試験管内でヒト精子・卵子の形成という研究も今後の課題となりますし、そういったところには不妊症の治療ということで、大きな興味注がれております。

現在は禁止されているようなんですけれども、ES/iPS細胞由来の配偶子というのがもし実現した場合に、それを使った受精胚というものをどのように捉えるのかということは、考えていかなきゃいけないんじゃないかなというふうに考えます。

実際に、本当に新規胚、受精胚、ヒトの胚が必要かということになるんですけれども、私たちの研究ですと、例えば精子のIZUMO1と卵子のJUNOというのが受精の融合に必須であるというふうに言われております。

そういった場合に、系統樹を見ますと、実はIZUMOとJUNOというのは動物種によってかなり異なっております、この進化系統というのは、分子進化がすなわち生殖の隔離、種をつくるというところは、実は受精のところである程度貢献しているということも言われています。

そういった場合には、実際にマウスを使ってこういった基礎研究は行えるんですけれども、実際にヒトにでもこのJUNOとIZUMOが同じ役割をやっているのかというところは、分子進化がかなり激しい点を考えますと、やはり生物学的意義は大きいんじゃないかというふうに考えております。

そういったことから、種を超えると役割が変わってくるということは十分にありますので、不妊症の原遺伝子となるのかどうか、こういったところもきちんと検証をしていかないといけないというふうに考えます。

これも今はクローン技術法によって、禁止されているようなんですけれども、数十年前、私たち学生のころはハムスターテストと呼ばれてまして、透明帯を除去したハムスター卵子というのは、実は異種の精子と融合できるという利点がございまして。こういった利点を使って、ヒトの精子の受精能というのが検討されておりました。この場合も発生することなく、多精子受精をすることで、この精子の融合能力を検定するんですけれども、こういったものは今現在禁止されております。

ただ、この精子と卵子の融合のメカニズムというのは、動物種によってかなり異なりますので、こういった点においては、ヒトの配偶子を使った研究でないと、なかなか進むことはないかなというふうに考えております。

受精のメカニズムの根本的なところは、実験動物である程度は可能なんですけれども、実際にはヒトで検証しない限りは、不妊症の原因究明には至らないんじゃないかというふうに考えます。ヒト、動物の交雑胚の作製は禁止されておりますし、新規胚を使ったどうしても受精させますので、新規胚の作製ということになるかと思えます。

ゲノム編集配偶子というのは、まだかなり遠い先になるかと思うんですけども、試験管内でES/iPS細胞からそういったものがつくれるようになってくれば、実際に遺伝子操作した、ゲノム編集した胚を用いて、こういった実験が可能になるのではないかというふうに考えております。特に未受精卵の時点でゲノム編集ができれば、今でもこのゲノム編集配偶子を用いた受精研究というのは、実験的には可能であるというふうに考えております。

受精後になるんですけども、例えばこれは前回の資料とか見させていただくと、かなり議論されてきたかと思うんですが、精子のゲノム、卵子のゲノムではエピジェネティックな状態が異なっておりまして、受精と同時にそれがリプログラミングを受けます。このパターンというのは、実は受精して数時間の間にかなりの部分が行われます。また、私たちの研究では受精後、精子が受精した後、卵子が活性化して遺伝子が動き始めるんですけども、この臨床では精子を顕微注入、精子を直接卵子に注入してやっても活性化しないという例も幾つかあるというふうに、少なくないというふうにお聞きしております。そういった状態であれば、卵子の活性化機能というのは、不妊治療を考えた上で重要になってくるかと。

この活性化というのは、新規胚でない限りは見ることはできませんので、そういったところは重要になるかと。今はヒトの精子を豚の精子に顕微注入、海外の例ですけども、注入することで活性を測定するというようなことも行われております。実際、ヒトで卵子活性化不全となる男性不妊患者というのは見つかっております。

また、受精後、エピジェネティックな変化というのも、ヒトとマウスでちょっと見にくいんですけども、もともと卵子、精子、受精卵で、かなりエピジェネティックな変化が違うんですが、ヒトとマウスではかなり異なっていると、それによって遺伝子の発現パターンもかなり異なります。また、先ほどもありましたが、受精後の遺伝子の発現、サイゴティックなジーンアクティベーションというのも、マウスではかな早い時期に起こるんですが、ヒトではかなり時間差が生じて起きてくると、こういった点については、新規胚を使わないと難しいのではないかというふうに考えております。余剰胚というのも非常に貴重なサンプルだとは思いますが、こういった研究については、ヒトの新規胚でないとはっきりならない点ではないかと考えます。

また、さらに発生を進めますと、マウスでは3日、4日、ヒトでは6日から7日目、8日目あたりに着床しますけれども、この受精胚というのは胚盤胞期胚に将来胎児となる内部細胞塊と将来胎盤の方に分化する栄養外胚葉に分化してまいります。ヒトではこの胎盤というのは、特異的な遺伝子が1,300個ほどあると言われておりますが、かなり動物種によって、この胎盤の形態組織学的にもかなり異なりますし、そこで必要とされる遺伝子も大きく異なっております。

例えば、マウスですとsyncytiotrophoblastをつくるのは、マウスのレトロウイルスが組み込まれた後にsyncytiotrophoblastを形成するようになるんですが、ヒト

ではまたヒトのレトロウイルスが入って、同じ機能を担っているというようなことも言われております。このように、ヒト特異的な遺伝子がたくさんありますので、胎盤の方の遺伝子解析についても、ヒト胚を使わないと難しいというふうに考えます。

手前みそになるんですが、私たちは10年ほど前に、この胚盤胞期胚にウイルスを感染させることで、胎盤だけに遺伝子を導入する系というのを確立いたしました。人間では大体20%ぐらいが流産するというふうに言われておりました、染色体異常とか、いろいろな原因があるかと思うんですが、実はマウスでは100以上で胎盤異常により致死となる遺伝子が知られております。そういった意味でも、恐らくヒトでも遺伝子的な問題で胎盤が異常になることは多いかと考えますので、こういった研究であれば余剰胚を用いて、遺伝子導入の系ですが、ゲノム編集をしてやって、もしかすると着床不全、不育といった原因究明、治療研究の可能性というのは、今後出てくるんじゃないかというふうに考えております。

これも何度か議論がありましたけれども、受精胚のゲノム編集を考えますと、実際にヒトで考えた場合には、着床前診断をして正常な胚を戻してやれば、病気を防ぐことができるということはかなり多いかと思えます。ただし、父親由来の精子の場合には、この受精卵で遺伝子診断しようとしても、発育を経ないとできません。女性側であれば、極体をとってある程度判断できるんですが、男性、夫由来の場合には受精卵は使えませんので、卵割後の胚でないと診断がまずできないと。その診断した後でゲノム編集を行うと、既に細胞が多細胞になっておりますので、なかなかゲノム編集というのは難しいんじゃないかというふうに考えます。

これもまだ今ヒト胚の分割胚作製というのは、指針で禁止されているようなのですが、例えば一卵性の双子の原因である、もし2細胞期胚のときに分離してやって、それぞれの胚を片側はゲノム編集胚、片側は未処理胚として使うようなことができれば、この場合には完全な遺伝的にマッチするものがつくれますので、この比較を行うことで、ゲノム編集の治療なんかの研究にはかなり進展するんじゃないかなというふうに考えております。

こういった場合には、2細胞期の余剰胚というのは、もし手に入るのであれば、そういったものでもいいかと思えますけれども、病気を治すために使うのであれば病気の遺伝子、新規胚の必要性というのも、こういったところでは出てくるんじゃないかと考えております。

かぶっておったところを省いたので、ちょっと早くなりましたけれども、まとめとしましては、受精胚のゲノム編集技術というのは、受精胚の種や動物、導入時期、また導入方法とかによって大きく効率が異なります。ヒトで本当にゲノム編集することを将来見据えるのであれば、新規胚を用いて、いろいろな導入時期で、どの導入方法が一番すぐれているのかというところを検討する必要があるかというふうに考えます。

また、基礎研究、特に生殖というのは、動物種によって大きく異なります。むしろ生殖が種を隔離するために使われているというふうに考えてもいいと思います。そういった場合には、実験動物を用いた解析には限界がありますので、特に受精そのもの、もしくは卵活性化、卵子の受精後すぐの領域に起こる大きなエピゲノムダイナミズムに関しては、新規胚の作製は必要になるんじゃないかなというふうに考えます。また、栄養外胚葉系統など、胎児に寄与しない部分のゲノム編集というのも、十分想定し得ますので、そういったところも御議論いただければ幸いです。

あとは遺伝子治療に関しましては、私は専門ではありませんけれども、受精胚診断と着床前診断との使い分けが課題であって、診断後に治療するというので考えるのであれば、オフターゲットリスクなども考えていくべきかと。

あとは遠い将来ですけれども、試験管内のヒト配偶子形成というのが実現してくれば、そういったものを使った新規胚の作製、ゲノム編集技術、この場合にはかなり大量にこういったサンプルが用意できるようになりますので、そういったところの議論というのも、念頭にある程度置いておいてもよいのかというふうに考えます。

以上です。

(五十嵐座長) 伊川先生、ありがとうございました。

それでは、ただいまの御発表に何か御質問等ございますでしょうか。

どうぞ。

(青野構成員) ありがとうございました。

ちょっと理解がよくなかった部分があるので、確認なんですけれども、まとめのところでは一番最初に受精胚ゲノム編集技術開発で、新規胚を用いた最終確認が必要とおっしゃっているのは、これは最終的に子どもを誕生させることを念頭に置いたお話なのかというのが1点です。

(伊川参考人) 基本的には受精卵、先ほど堀田先生もお話しされましたけれども、細胞周期によってかなりゲノム編集の効率が変わりますので、同じ受精胚であっても、受精直後で行うか、かなり卵割が近い時期に行うのか、そういったあたりによって、かなり効率が異なります。また、動物種によっても、ゲノム編集効率が変わるというふうに言われていますので、そういった点においては、ヒトでもしゲノム編集を治療法として考えるのであれば、ヒト胚を用いた検討というのを行っておかないと、効率は分からないんじゃないかというふうに考えております。

(青野構成員) すみません、重ねて確認なんですけど、つまりそれは念頭に置かれているのは、子どもを実際に誕生させる臨床応用を念頭に置いたお話ですか。

(伊川参考人) 置いた場合はそうですね。

(青野構成員) 今のお話はそういうことですね。

(伊川参考人) あとは実際に研究で使う場合であっても、ゲノム編集の効率が悪いと、せっかくいただいた胚を使ってゲノム編集したのに、使えないということになりますので、

効率よくゲノム編集できる系というのをあらかじめ立ち上げておく必要があるかというふうに考えます。

(青野構成員) もう一つなんですけれども、今日のお話の中に具体的な疾患名が出てこなかったもので、それをちょっと伺いたいですけれども。つまり念頭に置いていらっしゃるもので、例えば今日の議題であるゲノム編集を用いた遺伝病の病態解明に資する研究として、ヒト受精胚を用いなくてはならないものがどういうものと想定しているのかということ、さらには今日新規胚が必要だというお話が多かったと思いますが、具体的にはどういう疾患の研究をする場合に、新規胚のゲノム編集が必要なのかというのをちょっと教えていただけないでしょうか。

(伊川参考人) 基本的には、不妊の場合は家族性の不妊というのが基本的にはほとんど見つかっておりません。マウスで遺伝子を破壊すると不妊になる遺伝子がたくさん見つかっております。今はそれを実際に見てやると、ヒトで変異が見つかり始めておりますので、生殖に関しては恐らくこれからどんどん不妊の原因遺伝子が候補として同定されてきますので、そういったものをまず対象に考えております。

最近では卵子の活性化不全というのが2名の兄弟で見つかったりしておりますので、そういった場合には卵子が活性化しません。活性化しないことは、今は人為的な活性化法なんかも行われているんですけれども、その人為的な活性化法自体が本当に問題ないのかどうか、生理的な活性化の方がいいのかというのは議論がされておりますので、そういったところの物質で補うのか、遺伝的に治してしまうのかというのは、今後の課題かと思うんですが、そういったところが標的になってくるかと思えます。

(青野構成員) ごめんなさい、フォローなんですけれども、つまりは主として生殖補助医療に資するとおっしゃっている、という理解でいいでしょうか。

(伊川参考人) 基本的には生殖補助医療の方が今の時点では多いのかなというふうに考えております。

(五十嵐座長) ほかはいかがでしょうか。

よろしいですか。

では、伊川先生、どうもありがとうございました。

続きまして、議題3の論点に基づく検討についてに移りたいと思います。

今日はお三方の先生から、多方面にわたってお話をいただきました。特にヒトの新規作製胚を用いた研究が必要であるということを繰り返しお話しいただいたと思います。

そこで、資料の2の方を御覧いただきたいのですが、今日の参考人の先生方の御発表も含めまして、検討が必要な課題に対する回答はほぼ得られている状況になっていると考えます。何かこの点につきまして、不足していることなど、お気づきの点がありましたら御指摘いただきたいと思えます。いかがでしょうか。

どうぞ。

(加藤構成員) 今日のお話、科学的、医学的な観点から、新規胚が要る研究がありそうだという事は、かなり明確になったと思うんですけれども、倫理、社会の面は非常に重要で、この資料2の例外が許容される下の方なんですけれども、資料2の2ページ目です。新規胚は2ページ目なので、人への安全性の配慮というのがあります、これは新規胚の場合には卵子を使わないといけないんですね。提供していただかないといけないわけで、これはなかなか生殖補助医療で余ったものというよりは、かなり目的を持って得るのではないかと思っていて、そのあたりの確認が要ると思ったんですね。

八代先生とか、あるいは石原先生などにそれは提供される女性の方の安全面での影響などがあると思うので、その辺はどのように見たらいいかというのは議論すべきと思います。

(石原構成員) これは加藤先生よく御存じだと思いますけれども、例のファン・ウソク事件から始まって、未受精卵子を提供していただくための枠組みということに大きな問題があることは間違いがありません。それをどのように、では卵子提供者から卵子をいただくかというようなことについて、検討しなきゃいけないというのはそのとおりだし、やらなければいけないことだと思います。

それで、ただもう一つの事実、あるいは実態として私たちが知っておくべきことがもう一つあります。

それは現実に米国などでは、既に卵子バンクという商業ベースのものすらできております。そこでは卵子提供者を募って、卵子を採卵して現実に様々な形で販売がされているという事実があります。したがって、その現実はそういう状況まで来ているということとあわせて、私たちは今後どのように考えていくべきかということは、本当に真剣に検討すべき問題点であると思いますが、それ以上のことは現時点ではちょっと私は申し上げるだけの材料は持ってありません。

(五十嵐座長) そのほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

(阿久津構成員) 今の卵子の件ですけれども、イギリスの研究者と話したときに、イギリスではがんの治療のために保存してあった卵子、あるいは卵巣の組織から凍結保存してあったもので、それで治療に用いられなくなったというケースで卵子を使用する可能性もあるというふうには聞いたので、日本で実際そういうケースがどれほどあるかとかというのは分からないんですけれども、可能性としてはあるのかなとは思いますが。

(米村構成員) 本日の資料2に関して、技術的な観点から1点確認させていただきたく思います。一番上のコラムに、「具体的必要性の確認」という欄があり、「構成員からの御意見」というところに、「医学会から対象となり得る具体的な疾患名を出してもらっ

た方が」よい、という御発言が過去にあったということが記載されています。しかし、私の理解したところでは、ここでの「具体的必要性」とは、基本的考え方における「具体的必要性」だと思います。基本的考え方における「具体的必要性」というのは、ヒト受精卵の作成・利用の許容性を検討するための具体的必要性ということですから、その点については既に確認済みであって、日本医学会からの回答を待つ必要はないということで、皆さん合意しておられると理解していました。そうではなかったのでしょうか。

日本医学会からの回答を待たなければならないとすると、それは、一番下のコラム、「基本的考え方の例外が許容される条件」の「科学的合理性」のところを確認するためではないのでしょうか。この点、確認させて頂きたいと思います。

(五十嵐座長) 事務局、何かいかがですか。

(長谷部参事官) 日本医学会の方にも、こちらは調査会、あるいはタスク・フォースとしても考え方はあると思いますけれども、どういった具体的な研究の必要性のある事例があるかということで、情報提供いただくということで、それが全てではないとは思いますが、重要なファクターではあったのではないかと、これについては中間報告はいただいているという現状でございます。

(米村構成員) 事務局の今の御回答は、意味がよく分からないのですが、両方に係ることでしょうか。つまり、医学会の回答というのは、一番上のコラムの「具体的必要性」の確認と、一番下のコラムの「科学的合理性」の確認、両方に関係しているという御趣旨ですか。

(長谷部参事官) 医学会からの回答もそうですが、事務局としては両方だというふうには理解しておりますけれども、それがただ全てではないというふうに思っております。

(米村構成員) そうすると、現在は、検討の具体的必要性がはっきりしないけれども検討を進めていると、そういうことになるのですか。

(長谷部参事官) 具体的必要性について、本当に広げる必要があるかどうかについて、まだ明確な共通理解が進んでなかったというのもありますので、今回の御発表、あるいは過去のヒアリングも含めて、医学会の御報告も含めて検討しているということだと認識しております。

(米村構成員) それは結局、一番下のコラムの検討じゃないんですか。検討するための具体的必要性というのは、それが確認されていないと検討の段階に進めないはずで。今、ここでやっているのは何なんですか、検討しているんじゃないですか。

(長谷部参事官) 少しかみ合わないかもしれないですけども、検討しているという意味では、先生のおっしゃるとおりだと思います。どっちに入るかというのは、分類は考え方はあると思いますけれども、上の方では検討はしているけれども、本当にどれぐらいの具体性があるのかについて確認している段階だということで、いろいろな先生方の御意見を伺っているということだと思いますが、答えになってないのでしょうか。

(米村構成員) どこまでがこの会議体の合意事項になっていて、現在どこの段階の検討をしているのか、ということをはっきりさせていただかないと困ります。事務局としてその点きちんと整理してください。

(長谷部参事官) 事務局内でも打ち合わせしましたが、上のカラムの具体的な必要性については、実際具体的なイメージを理解する上で必要な説明を受けていると、本当に議論している点については、下のカラムについて、米村先生がおっしゃった点について議論しているという点でございます。すみません。

(五十嵐座長) 医学会の方にも問い合わせをして、まだ中間段階で、最終報告はまだいただいてないわけですね。その辺も御理解いただきたいと思います。米村先生、よろしいですか。

そのほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

(青野構成員) 私が現時点で自分なりに理解したと思うことは、まず今日は遺伝性疾患を対象とした話と、新規胚の話と両方入っているんだと思います。それぞれはもちろんオーバーラップする部分があっても、それぞれ考えなければならない課題というのがあると思うので、それぞれはとりあえずは分けて考えた方がいいと思うんです。遺伝性疾患を対象としたヒト胚のゲノム編集が必要なのかということについては、非常に具体的に出てきた話というのは、X染色体の不活化の話なんですけれども、これが前回の阿久津先生の話も含めて、今日の堀田先生の話も含めて、具体的に本当にこれを進める必要があるんだというふうには、私にはちょっと受け取れなかったということなんです。その辺はどのように皆さんが考えているのかというのを確認したいのと。

あと先ほど加藤委員がおっしゃった、当然のことながらこれは科学的な必要性があるからといって、それを認めるかどうかというのは、1レベルだか2レベルだか違うレベルがあるので、さらに倫理的な考察が非常にになるということでもよろしいでしょうか。

あともう一つ新規胚の方も、今日のお話だと具体的に何をするにはこれが必要なのかということが私にははっきりは納得できていないので、もう少し何かもしそれを議論していくんだしたら、具体的なお話をいただきたいなと思います。

さらには、前回神里委員がおっしゃったのではないかと思います、文献のまとめを出してほしいというお話があったと思うんですけれども、それは今回どうなっているのかという確認をさせていただけますでしょうか。

以上です。

(阿久津構成員) X染色体の話、前回も私もしたのですけれども、不活化について、それは、より具体的にはこれをやるという例ではなくて、例えば生殖補助医療に資する研究というのがこれまで進んできて、それ以外にこの着床前期胚、受精から着床周辺期

までの間で、それ以外の研究目的が想定され得るかどうかというところの一つの例を出したつもりです。

今回の堀田先生も、いわゆるX染色体の不活化というある状態、動態を通じて、特定の疾患、レットシンドローム、レット症候群と筋ジストロフィーの病態、全部ではないですけれども、重要な臨床上の病態と絡んでくるというのが今回の説明だったのかなと思います。

(五十嵐座長) 何かありますか。

どうぞ。

(山口構成員) 多分もう一つのところは、具体的に例えばヒト胚に適用するときどういうふうな研究スキームというか、デザインでやられるというのがちょっとまだイメージが湧いてきてないのかなというちょっと気がしたんです。例えば今日のお話ですと、こういうものとかこういうものをノックアウトして、実際に14日の間にこういうことが不活化に差が出てくればこういう結果になるとか、そういうふうなイメージが出てくればもう少し議論が進みやすいのかなとちょっと気がして、そこら辺正直言ってなかなか難しいとは思いますが、その辺が議論が進めないところかなというちょっと気がしています。

(阿久津構成員) 例えば、マウスで行ってきているような特定の遺伝子と不活化の状態という、ある程度長い歴史的な蓄積があったのですが、現状ヒトにおいては実験動物レベルで分かってきたこととほとんど大分違うというのが分かってきています。

今回の場合も、例えば特定の遺伝子に対してゲノム編集をして、機能低下、あるいは機能不全にさせた上での表現型で評価して分かっていくことというのは、例えばレットシンドロームの病態とすごく結び付くというのは、なかなか難しいんだなと思います。ある意味病態もそうなんですけれども、初期胚の中の発生の状態、分子レベルでのメカニズムが一つ一つ積み重ねていく最初のステップになってくるのかなというふうに思います。

疾患とかヒトの特定の病態というところから考えると、どうしてももやっとしてしまうかもしれないんですけれども、ヒト受精胚という貴重性という点からも、なかなかクリアな考え方ではいかないのかなとは思いますが。

(山口構成員) 阿久津先生の言うところはよく分かっているつもりなんです。アウトプットとして病態までいくのは、先ほどのお話でも少しありました。アウトプットで病態までいくのは、ヒト胚の初期では無理だろうという僕は今日受け取ったんですね。

ただ、逆に言うと、不活化のメカニズムが明らかになることによって、そのメカニズムを使って、今度は臨床応用の方に行くだろうというふうにちょっと理解しております。そういう意味ではヒト胚の初期の不活化を見るという何かデザインを共有できれば、具体的なところになるのかなとちょっと思ったんですが。

(加藤構成員) ちょっと議論が分からないんですが、少なくとも堀田先生が紹介されたスキ

ユードX染色体の不活化というのかな、これははっきりと病態と初期の状態は関係しているんじゃないんですか。だから、その話とメカニズムが分かったらいろいろ分かるという話が両方あるというふうに私は理解しているんですが、間違っていますか。

(阿久津構成員) そういつもりだと思います。そのとおりだと思います。

なので、着床前期胚というのは、分化をいろいろなものに分化するとか、個体にもなるという観点で、すごく特殊、一つの細胞、体細胞とまた異なったすごい意義があると思っていて、なので、いわゆる言葉で特定の疾患、病態というクリアになかなか分かれなところが理解としてあるかなと思うんですね。

(石原構成員) 今、阿久津先生がおっしゃられたことと同じことになるんだと思いますが、多分マウスその他の実験動物とヒトで最も大きく異なる点というのは、今から申し述べることだと思います。

それは、今回挙げられておりますのは病態解明、治療法開発、あるいは前回まで議論しておりました体外受精など、生殖補助医療に資するというポイントがずっと強調されてきたわけですね。ただ、現実にはヒトについては、実験動物と異なって、まだそれ以前の初期発生の生物学が十分に分かっていないということが今日のお話をお伺いいたしまして、再確認できた気がいたします。

したがいまして、もちろん病態解明、治療法開発が最終的な目標であることは間違いないと思いますけれども、それ以前の多分生物学というんですか、ヒトの生物学という意味でのかなり重要性があるということを改めて教えていただいた気が今日はいたしましたので、多分阿久津先生がおっしゃられたことも、そういったことをおっしゃりたいんじゃないかなというふうに感じた次第です。

(五十嵐座長) どうぞ。

(伊藤構成員) 今日はとても難しいお話をいっぱい聞かせていただきまして、いろいろなことも分かってはきたつもりなんですけど、ちょっと分からないことが一つありまして、先ほどから何か新規胚の作製が必要だということに何か集約されるようなお話もありましたけれども、堀田先生がおっしゃっていた余剰胚も数万規模の余剰胚があるというような、受精卵といいますか、あるというお話があったんですが、それとの関係はどういうことになるんでしょうか、ちょっと分からなかったんですが、余剰胚との話もなくなったという話ですか。

(加藤構成員) 多分整理した方がいいと思うんですね。余剰胚でできる研究の話と、新規胚を用いないとできないという話と、3人の先生方は両方されたと思うので、かつオーバーラップしているものがあると思うんですけども、そこはちょっと整理して、できれば事務局がやっていただけるとありがたいと思いますが、科学者の立場のメンバーも少し手伝うような形で整理できるんじゃないかと思うんですけども、余剰胚でもできることはたくさんあるという話だったと思います。

(五十嵐座長) 受精胚の段階から研究を始めても分からないところがあるので、新規胚をつくって、発生初期のころから調べる研究も必要というふうに理解していただければいいのだと思います。

(伊藤構成員) 加藤先生のまとめがいいのではないかと、何か話がちょっと途中で少しこんがらがったんじゃないかという。

(加藤構成員) ちょっとしんどいのは、つまり難しいのは、多分伊川先生おっしゃったと思うんですけども、技術がよくなると余剰胚の研究も倫理的にも科学的にもいいものがないというところがあって、そうすると新規胚も使って、技術のブラッシュアップというか、それもしないといけないんじゃないかなという議論も多分あったので、問題は複雑だと思いますが、でも何とか頑張って整理すべきだと思います。

(五十嵐座長) どうぞ。

(青野構成員) 今、石原先生がおっしゃった初期胚の生物学もヒトの場合にはよく分かっていないというのはそのとおりだと思います。その際にゲノム編集を使う前にできることというのがもっとあるのかなというふうに思うんですけども。例えばイギリスのキャシー・ニアカンさんがOCT4に注目してゲノム編集を行っているわけですけども、そこに至るまでに遺伝子操作を行わない段階で、マウスとヒトの胚の違いというのをはっきり示して、その結果、どうしてもこれをやらなくてはならないという進み方だったと思います。

そういう意味では、初期胚の分かっていない部分の研究というのが日本ではどうなっているのかというのをちょっと教えていただけないでしょうか。

(阿久津構成員) 今、青野委員がおっしゃったことは、真つ当な考え方として、恐らくゲノム編集を例えば受精卵、これはマウスでも一緒なんですけれども、想定する場合、いきなりやるというのは、先ほど伊川先生がノックアウトマウスをつくるという手法では、今は新しくいきなりやるという手法にはなっていますけれども、例えば機能を見るという点に関しては、まず通常ですと発現がどうなっているなど、発現がないところでやることはないの、発現がどうなっているかと、細かな解析はこれは必要になります。

ただ、このヒトの受精胚、初期胚の発生というのは、資料の貴重性から、誰でも彼でも、各個人で解析していくという、これは到底無理なので、その点は今特にヒトの初期胚のデータというのは、パブリックにアップデートされていたりするので、そこは活用するしかないかなとは思っています。

基礎研究からの流れで、マウスではこうだったけれども、ヒトではどうだということを公的なデータベース等々でよく検討しつつ、あるいはこれも多分すごく重要なんだろうと思うのが研究者との連携がヒトの初期胚の研究ではすごく重要になってくるのかなというふうには思います。なので、その辺をきちんとした上でのゲノム編集の研究ということになるかと思っています。

(五十嵐座長) ありがとうございます。

どうぞ。

(前澤安全対策官(文部科学省)) 事務局でございます。

先ほど青野先生から御指摘のありました論文関係のデータなんですけれども、本日事務局から御用意していますのは、この参考資料の1の中に入っております、1の(1)の論文数の動向でございますね。ウェブ・オブ・サイエンスとかスコーパスを使いまして、例えばヒト胚とゲノム編集というキーワードで、何年にどういう国から、あるいはどういう研究所から論文が出ているというデータをお示してございます。

すみません、ちょっとこれはページ数がついてないので、分かりにくうございますが、上から4枚目ぐらいのところですね。

ただし、これは参考でアーティクルのみに限定した論文数というのもその次のページに載せているんですが、要はそういう論評ですとか、あとは自然科学系の研究だけではなくて、例えば人文社会系の研究のようなものも含んだ数でございます。

では、実際技術的な論文がどうというのは、これまでの何人かの先生の御発表の中でも示されておりましたし、その辺はまた御発表としてちょっと後ろの方に、今日まとめてこの参考資料1の中に入っておりますけれども、あとは一覧ということですので、恐らく本日御発表いただきました八代先生の資料の中の2ページ目になるんですかね。これがいわゆるヒト胚に対してゲノム編集を行って、実際の論文として発表されたもののリストではないかなと思います。

(青野構成員) 神里委員がたしかそうおっしゃって求めていらしたと思うので、私がかわりに言うのも何なんですけれども、多分求めていたのは、こういうもの、論文の数とかではなくて、ここでの議論に資するための論文、それに資するような論文の中身も含めたものだったんですけれども、いかがでしょうか。

(神里構成員) 青野委員、ありがとうございます。そのとおりです。

(前澤安全対策官(文部科学省)) それでしたら、ちょっと今日のこの八代先生の資料も参考にして、また資料を追加させていただきますが、ただ厳密に申し上げますと、私どももソースは限られますので、主要な論文誌に発表されている主なものという形にはなろうかなと思います。世界中の本当に誰も知られていないような学術誌にまで何か発表されているかどうかとか、そこまでは調べ切れませんので、そのところは御了解ください。

(阿久津構成員) 多分御質問内容は、出された論文の今回の話し合いに相関させた場合に、生殖医療研究に資するものなのか、病態研究に資するものなのか、はたまた先天疾患の予防に関係するものなのかということですよ。

(青野構成員) もちろんそれがまずあると思いますし、実際にここの議論に資するものという意味ですので、別に全ての関連論文を出してくれとかということでは全くございません。

(神里構成員) そのとおりです。

今ここで議論する難病等遺伝性疾患研究についての議論に資する材料として、これまでヒアリングに多数の先生がお越しくださっているんですけども、政策をつくる時にヒアリングの先生の御発表を根拠とするというのは、多分ヒアリングに来られた先生としてもそこまでの責任は負いきれないという思いもあるでしょうから、世界的な研究の動向をヒトでゲノム編集を行ったという9本の論文以外についても知りたいという話です。

(加藤構成員) それはそのとおりで、それはぜひもっと整理すべきと思いますが、同時に研究者が今何を考えているのかということも見ないと、今生まれつつある研究は論文になってないので、そういうことも大事だし、なかなか大変なことですけども、だからこそヒアリングは大事で、それは何々先生が言ったからではなくて、言っていた情報客観性を我々が判断して使うということにすべきだと思います。

(五十嵐座長) どうぞ。

(米村構成員) 今なされた議論は、恐らく科学的観点からのバックグラウンドの解明を、より積極的にしてほしいという御趣旨だと思います。もちろんそれも大変重要で、ぜひやっていただきたいことです。ただ、加えて、基本的考え方は社会的妥当性や人への安全性も考慮するように求めていますので、その点の検討に資する情報も必要ではないかという気がしております。

新規の受精胚作成に関して、先ほど加藤構成員から、母胎への影響に関する御質問がありましたが、新規胚作成の場合に、未受精卵を提供していただくルートが現在利用可能なかどうか、次回以降整理してお出しただけだと思います。というのは、先ほど石原先生から、他の国では卵子バンクがあるという御紹介もありましたが、日本で凍結保存されている未受精卵があるのかなのか、研究目的で利用可能な状況なのかどうか、全ての研究利用の未受精卵は、その都度採卵して御提供いただかないといけないのか、というような点が問題になります。これらは非常に重要なポイントだと思いますので、事務局の方でお調べいただいて、次回情報として提供していただきたいというのが私からの要望です。

それと同時に、余剰胚利用の場合についても、社会的な妥当性に関する問題が現在どういう状況にあるのかも、考える必要があります。もし、余剰胚利用には社会的問題がないということであれば、それはそれで結構かと思いますが、しかし議論の対象になるからには、余剰胚利用に関する倫理的な障壁が当然あるはずですので、その点について現状で何が問題になるのかということ、事務局として論点整理していただく方がいいように思っております。

(五十嵐座長) どうぞ。

(伊藤構成員) すみません、もう時間も過ぎているんですね。

お願いなんですけれども、今日はパブリックコメントの資料もいただいたんですけど

れども、それなんかがどういうことが書かれていて、それにどういうスタンスでお答えになったのかということをもう少し詳しく知りたいなと思っていますのと。

それから、今日八代先生が発表されたナフィールド生命倫理審議会というのをちょっと初めて知って、これは具体的に我々のこの議論にどういうスタンス、我々が受け止めるのかという議論も少し必要なのではないかと思われたのと。

それから、加藤先生が第2回のヒトゲノム編集国際サミットの報告を参考資料の4で出されているんですけども。

(五十嵐座長) 後で。

(伊藤構成員) 後でやるんですか、それも詳しく知りたかった。米村先生のドイツの話も知りたいなと思ひまして、そういうのもぜひお願いいたします。

(五十嵐座長) いろいろと御指摘をいただきましたので、特に今まで行われたヒト胚に対するゲノム編集の例で論文になっているものを今日はリストアップしていただきましたけれども、これをもう少し中身を紹介するようなサマリーのようなものをつくっていただくことと、それからそれに関連して重要な論文がもしありましたら、それについても御指摘いただいて、それらのサマリー等をつくっていただく作業も次回出していただきたいと思ひます。

それから、そのほかに新規作製胚をつくる場合の例えば今回利用できるルートとか、あるいは倫理的、あるいは社会的妥当性に関する資料でしょうか、そういうものも準備いただきたいと思ひます。それから余剰胚の利用に関しても、もう一度改めてどういう点が問題かというようなことをまとめた資料などもあるといいという御指摘もいただいております。

そのほかに何か。

お願いします。

(藤田構成員) 先ほどのその点につけ加えてなんですけれども、社会的妥当性ですとか倫理的課題について、どういうふうにしたらディスカッションができるのかということを考えていたんですけども、また、ヒト胚を新規作製してゲノム編集を加えることの科学的意義を否定するものでは全くないんですけども、ヒト胚を滅してまで実施しないといけないことなのかというところは、重く考えないといけないところであろうと。

そう考えたときに、どちらかというヒト胚の利用に否定的な立場の方ですとか、研究者、あとはIVFクリニックで余剰胚を扱っておられる方、不妊治療の患者さんのサポートグループをやっておられる方、そういう非常にヒト胚を滅することに対して抵抗を覚える立場におられるような方からも一応直接お話をお伺いする機会があれば、倫理的な議論としては、よりフェアな議論ができるのではないかなと考えています。

(五十嵐座長) 御指摘ありがとうございました。

どうぞ。

(町野構成員) まずおわびです。前回休みましてまことに申しわけございませんでした。

文献の収集・呈示を、事務局だけでやるというのは難しいんじゃないかと思います。

学術会議でかなり議論したときに、あのとき文献もかなりその時点で集まっていたというぐあいに思います。もちろんその後での議論というのはフォローはしておりませんし、そちらでの議論というのも、主に私などは文系ですから、そっちの方に頭がいておりましたから、ちょっと偏っているところもあったり、いろいろあると思います。今日報告された方とか、いろいろな人の方から言っていたかかないと、事務局が日本中の中を見て、あるいは世界中の中を見て、しかもどれが重要か選別して中身までやるというのは、これは不可能に近いと思います。我々も協力いたしますし、事務局から求められれば、できることはやりますから。

もう一つ。先ほどの新規胚の作製のための卵子提供の問題ですが、これは既にヒト受精胚を作製して行う生殖補助医療研究の指針作成のときにかなりの議論がありました。その後では人クローン胚の作製を認めることになったときに、特定胚指針の改正の中でその辺の対応というのはある程度されていると思います。

だから、それらを踏まえながら、現在の体制がどうなっているかを整理して、もう一回考えるということになるのじゃないかと思います。

(五十嵐座長) 町野先生、今までの議論について先生がお詳しいですので、資料等ありましたら事務局に提供していただけますか、よろしくお願いします。

(町野構成員) 申しわけありません。ほかの先生方、報告された先生方からも、何かこれはぜひみんな見てもらいたいというものが恐らくあると思いますので、よろしく。

(五十嵐座長) その点は先ほど私もお願いしました。皆さん協力していただきたいと思いません。ぜひお願いいたします。

今日いろいろ御指摘いただきましたので、それらをできるだけ補足した形でタスク・フォースの取りまとめに向けて、資料を提供していただきたいと思います。それをもとに議論をしたいと考えております。

それから、今日は大分時間がたってしまいましたが、議題の4が残っております。事務局からの説明をお願いします。

(長谷部参事官) その他の議題でございますが、国際ゲノム編集サミットが11月27日から29日に香港で開催されておまして、これのサミットに出席されました加藤構成員から、参考資料4としてまとめたものを御提供いただいておりますので、御報告をお願いいたします。

(加藤構成員) 加藤です。

パブリックコメントは次回に送るということでもいいんですか。

(前澤安全対策官(文部科学省)) 伊藤先生からちょっと御意見のありましたパプコメ、これが文科省、厚労省の合同会議で了解いただいたパブリックコメントの概要とそれに

対する回答でございます。これを踏まえて、最終的に指針案がどうなっておりますかというのは、また改めて生命倫理専門調査会の方に御報告させていただきますので、そのときにどうぞよろしくお願いいたします。

(加藤構成員) それでは、先日香港で行われましたサミットの報告を、時間が限られていると思い紙一枚で持ってきましたので、皆様参考資料の4を御覧ください。

会議の形式の方は皆さん御存じかと思えます。11月27日から29日にかけて香港大学で行われまして、数百名、かなりたくさんの方が来られて、日本からも10名以上の方がおられました。登壇者としては5名で、読み上げませんが、いろいろ関係されている方が来られまして、大変よかったです。それで、私も組織委員会のメンバーとして参加しました。

概要をざっと紹介したいと思っております。

まず、目的ですが、第1回のサミットが2015年に開催されて、3年間たっています。それで、科学研究の変化が臨床研究も含めていろいろある。それと、社会面、倫理面で様々な検討が先ほどのナフィールド・カウンシルも含めて行われておりますので、それらを共有して広く議論をしようということが目的でした。

ちなみにということで入れさせていただいたのは、1日目の午前にはSocial and Philosophical Reflections on Manipulating Genetic Variationということで、これは私も企画に関わったものでして、が。イスラム教からの視点、中国、日本の状況及び文化人類学の立場から世界の多様な視点があるということをもまず共有してから、科学的な議論、それから規制などの議論をしましょうということでした。

技術面では、先ほどの何度も出ていますベースエディティングというのが正確さを増した技術として紹介されまして、かつその技術をヒト胚に適用した上海のグループからの報告がありました。これはビデオで見ることができますので、ぜひ御覧いただければいいと思います。

かつ体細胞の臨床研究も多数進んでいると。これももちろん重要で、しっかり我々は理解して検討しましょう。ただし、前臨床の論文が余り出てない。それは透明性が確保されていないのではないかという懸念が表明されました。

それから、規制に関しては、中国、フランス、インド、日本、オーストラリア、シンガポール、香港の状況が紹介されて、それも共有しました。

そして、中国の件が前日ぐらいでしたね。報道されて、おかげで多数の報道者、300名以上が押しかけて、組織委員会が非難の声明を前日に出したんですけれども、御存じのように当日もQ&Aを行いました。

最終日に組織委員会による声明が公表されまして、中国におけるゲノム編集における双子誕生の報告について、強い懸念を表明するとともに、現時点では生殖細胞系列のゲノム編集は行うことは無責任であるという表現で認められないとされました。

ただ、その上で将来基礎研究から臨床応用に進む道を道筋として検討を開始することはあってもいいのじゃないかという提案がありました。また、今後もこのような議論が重要であるということでまとめられています。

追記なんですが、3年後に第3回がロンドンで開催されるということがロイヤルソサエティから会場で表明されました。

それから、②は個人的な追記なんですけれども、12月14日のサイエンス誌に三つのアカデミー、これは中国科学院を含むもので、これは実は今回のサミットは香港のアカデミーだったんですが、ここでは中国科学院が入って、3名で一枚紙のかなりインパクトのある紙が出まして、世界のアカデミーが協力して、今後の臨床応用の基準づくりをしましょうということで提案されています。

私から二つだけつけ加えさせていただきたいんですけれども、ぜひ生命倫理専門調査会としても、今回の中国での非倫理的な研究、臨床応用と言われるものについて、何らかのコメントを出されるのが適切であるのではないかと考えております。そして、ゲノム編集技術について、基礎研究についても、もしかして検討するかもしれない臨床応用についても、これからこの国として責任を持って検討していくということを含めたコメントを出していただくのがいいのではないかと考えています。

以上です。

(五十嵐座長) ありがとうございます。

何か追加ございますか。

(阿久津構成員) 私も参加していたんですけれども、重要なことは、不適切な利用に対して今回の会議でもかなり明確にノーということですし、この委員会でもぜひコメントといたしますか、声明なんですかね。それは出していただきたいなと思います。あとはいけないことはいけないということは明確にしつつ、ただ研究進める意義のある点はあるんじゃないか。もちろんいろいろな形でディスカッションを進めながら、社会、public engagementも含めて、そういうことの認識は強くされたと思いますし、すごく大事だったのが1か国でどうこうするというのはこれは無理で、国際的な協調というのもすごく重要になってきますので、そういう意味でも日本の中できちんとした考え方、この委員会だけじゃなくて、もうちょっと広く社会も含めて意識をより先鋭化させるといいますか、きちんと持って、そういう意味でやりとりした方がいいのかなと思います。

(五十嵐座長) ありがとうございます。

香港での学会での雰囲気があったと思いますけれども、今日は時間がありませんので、これについてはディスカッションはしないでおきたいと思います。

では、最後に事務局から連絡事項等お願いいたします。

(加藤構成員) コメントを出していただけるかどうかということについては、やはりここで確認した方がいいと思うんですが。

(五十嵐座長) ここで決めるということですか、タスク・フォースとして出すということですか。

(加藤構成員) 生命倫理専門調査会として何とか。

(松尾審議官) 私から申し上げます。

基礎資料の3.(7)というものが横にちょっと出された状態で置かれているかもしれませんが、タスク・フォース、生命倫理専門調査会の報告書をCSTIとして決定した第1次報告書の抜粋を2枚紙にとじてあります。一番裏のところの二つ目の白丸ですけれども、臨床利用、臨床応用のところは臨床研究であろうが医療提供のところであろうが容認できないということが明確にうたってあって、CSTIというのは総理をヘッドとした関係大臣の集合体ですので、今の日本の立場はここで明言をされているんだらうというふうに思います。

ですので、先生から今御指摘ございましたが、もしこの場でお許しをいただけるのであれば、この抜粋版を今日ここに入れさせていただいたんですけれども、本日の議事にリンクするような感じで、改めて日本の臨床応用のところのスタンスはこうであるというのをはかるように、CSTIの関連ホームページに分かるようにこの抜粋版を掲載するというのが一案かなというふうに思います。もしよろしければですけれども。

(五十嵐座長) 今の御提案についていかがでしょうか。

これは英語版はないのですか。

(松尾審議官) 英語版は今の時点でないんですが、もしよろしければ、ここの部分だけでも英語化しますかね。確かに日本人だけ読んでもしょうがないかもしれないので。

(五十嵐座長) 学術会議の報告書作成時には英語版を作りました。海外から見るとそれが唯一の日本の基本的な姿勢として理解されています。英語版を出さないと日本が一体何をやったのか示されたことになりませんので、もし出すのでしたら英語版も含めて出して戴きたいです。

(松尾審議官) 承知しました。少なくともこのところだけでも英語版の仮訳にして一緒に出したいと思います。

(五十嵐座長) では、よろしいでしょうか。

(加藤構成員) 結構です。中身としては別に新しいことを言うわけではないという理解で。

(山口構成員) 私は加藤先生と違って、余り結構とは思わなくて、決めるのは恐らく本会議の方で決めていただくということになると思いますけれども、今、先生が言われましたとおり、学術会議は前の報告書を受けて、もう一回同じことの繰り返しかもしれないけれども、英語版を含めたきちんとした声明を出しているわけですね。そのようなことは、私は必要じゃないかと思えますけれども、それはいずれにせよタスク・フォースじゃなくて、専門調査会の方で御議論いただく問題だと思います。

(五十嵐座長) ここでの意見として本会議の方に出すことでよろしいですね。

(青野構成員) 確かに、手続上は親会議だとは思いますが、次の親会議が私はいつ

開かれるのか分かってないんですけども、ただ余りこれは時間を置くと意味がないというか、既にある程度時期はたってしまうので、もし何らかの手続で親会議の意向もそれに沿ったものであるということが確認できるのであれば、早急にやった方がいいのではないかというふうに思います。

(五十嵐座長) どうですか、事務局。

(松尾審議官) さっき申し上げたものがまさにCSTI本会議決定をされている政府としての公式文書ですので、今の時点ではむしろこれを、すみません、英語版のことは考えつかなかったもので、そこを含めて、まずは出すということでもいいのかなと。

次に生命倫理専門調査会は、そんなに時を経ずして開きたいと事務局としては思っているところなんです、そのときにはまたちょっとこの議論をタスク・フォースの議論からとしても、提起をさせていただければなというふうには思います。現時点では、このCSTI本会議決定したものの英語版を含めてまず出すというのではいかがかなと思いますが。

(五十嵐座長) いかがですか。

(山口構成員) 現時点ではというのは、要するに声明ではなくて、前のことをもう一回繰り返すということですから、現時点ではそれは最低限必要であるということは分かります。だから、やっていただきたい。しかし、先ほどのことは、また恐らく私個人の考えでは出された方がいいんじゃないかと思えますけれども、別のものをきちんと。

(五十嵐座長) では、そのようにしたいと思えます。

よろしいでしょうか。

では、事務局、お願いいたします。

(長谷部参事官) 本日は時間オーバーしてしまいましたが、活発な御議論をいただきありがとうございました。

補足、コメント等ございましたら、1月9日、水曜日までにいつもの事務局の電子メールアドレスまで御連絡いただけますようお願いいたします。

次回につきましては、詳細は追って御連絡申し上げますので、よろしく願います。

(五十嵐座長) どうもありがとうございました。

これで閉会したいと思います。

午後12時08分 閉会