第128回生命倫理専門調査会
参考資料２

第127回生命倫理専門調査会
資料２

新規胚に核置換技術を用いる ミトコンドリア病研究に係る論点整理

内閣府

第127回　生命倫理専門調査会

１．検討が必要な論点

２．検討の進め方

３．これまでの検討状況

１．検討が必要な論点

○　「「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係る報告（第二次）～ヒト受精胚へのゲノム編集技術等の利用等について～」（令和元年６月19日総合科学技術・イノベーション会議決定。）において、生命倫理専門調査会（以下「専門調査会」という。）で引き続き検討することとされた論点は、「研究用新規作成胚」を用いた基礎的研究のうち、

①ゲノム編集技術を用いる遺伝性・先天性疾患研究の容認の可否

②核置換技術を用いるミトコンドリア病研究の容認の可否

である。

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="1"></th><th colspan="2">基礎的研究
※疾患関連以外目的の研究（いわゆるエンハンスメントなど）は容認しない</th><th rowspan="2">臨床利用
（研究・医療）</th></tr>
<tr><th colspan="2">胚の種類 / 検討対象</th><th>余剰胚
（不妊治療のために作られた体外受精卵であり廃棄されることの決定したヒト胚）</th><th>新規胚
（研究材料として使用するために新たに受精により作成されたヒト胚）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ゲノム編集技術等</td><td>（目的）
生殖補助医療研究</td><td>第一次報告書に基づき「ゲノム編集指針」を策定
（平成31年４月公布、施行）</td><td>個別計画の審査を前提として
容認</td><td rowspan="3">人又は動物への胎内移植は現時点において容認しない（第一次報告書に引き続き確認）

法的規制も含めた制度的枠組みを今後検討（新たに提示）</td></tr>
<tr><td>（目的）
遺伝性・先天性疾患研究</td><td>個別計画の審査を前提として
容認</td><td>①
容認可否を引き続き検討</td></tr>
<tr><td colspan="2">核置換技術
（新規胚については卵子間核置換胚の作成を含む。）</td><td>ヒト胚核置換胚については
個別計画の審査を前提として
容認</td><td>②
容認可否を引き続き検討</td></tr>
</table>

凡例：容認（青）　引き続き検討（灰）　容認しない（赤）

※前回までの資料から一部修正。

２．新規胚に核置換技術を用いるミトコンドリア病研究に係る検討の進め方

○　第124回及び第125回専門調査会において、研究用新規作成胚に「**①ゲノム編集技術を用いる遺伝性・先天性疾患研究の容認の可否」**について、事務局より検討状況及び整理の案をお示しし、ご議論頂いた。

○　さらに、研究用新規作成胚に「**②核置換技術を用いるミトコンドリア病研究の容認の可否**」について検討を行うに当たり、①と同様に、以下のように具体的内容を念頭に置いて、これまでのヒアリングや議論を整理し、専門調査会としての結論の方向性を検討してはどうか。

【 研究用新規作成胚に核置換技術を用いるミトコンドリア病研究に係る科学的合理性及び社会的妥当性の具体的内容（案）】

（１）科学的合理性	（２）社会的妥当性
ア　具体的対象疾患の例示 イ　ヒト胚の必要性（動物での代替不可能性） ウ　新規作成胚の必要性（余剰胚での代替不可能性）	ア　疾患の病態解明や治療法開発への期待 イ　卵子提供に係る課題 ウ　海外の研究状況 エ　国民的議論 （※）臨床利用に関する論点は、現時点で検討の対象とせず、今後、必要に応じて、適切な場で検討することとする。

３．これまでの検討状況　①

（１）科学的合理性についての主な議論

ア　具体的対象疾患の例示

○　ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）、赤色ぼろ繊維・ミオクローヌスてんかん症候群（MERRF）、リー脳症（Leigh）、レーバー遺伝性視神経萎縮症（LHON）が知られており、核置換を用いた研究が報告されている。（第125回　山田参考人ヒアリング）

イ　ヒト胚の必要性（動物での代替不可能性）

○　ヒトとマウスの初期胚発生におけるOCT4遺伝子の果たす役割には違いがある。卵子･受精卵における遺伝子の発現と機能は､ヒト卵子･受精卵を用いないとわからない。（第109回・第８回ＴＦ　山田参考人ヒアリング）

○　生殖機構は動物種により異なるために、実験動物を用いた解析には限界がある。特に、受精や卵活性化、配偶子エピゲノム初期化メカニズムは、新規胚を用いた研究が必要となる。（第14回ＴＦ　伊川参考人ヒアリング）

○　受精後早いタイミングの前核期での核置換では、ヒト胚発生率は良好であったが、マウスでは同様の結果が得られなかったことから、ヒトとマウスのモデルには違いがある。（第125回　山田参考人ヒアリング）

○ミトコンドリアＤＮＡの改変技術の改良が進めばモデル動物作成の可能性はあるが、現在、ヘテロプラスミー３２４３変異を持ったモデル動物はない。（第126回　後藤参考人ヒアリング）

ウ　新規作成胚の必要性（余剰胚での代替不可能性）

○　受精卵から胚盤胞の間に大きくミトコンドリアDNA変異率が変動する時期がある。この時期のミトコンドリアＤＮＡの変異率の変化に関して研究することによってヘテロプラスミー変動による病態の解明につながる。（しかしながら）着床前診断は胚盤胞期に行われるため、着床前診断後に得られる余剰胚では受精卵から胚盤胞の間の研究ができないので新規胚作成が必要。（第126回　後藤参考人ヒアリング）

○　卵子間核置換は未受精卵の段階で紡錘体を入れ替えた後に受精が行われるため、新規胚の作成が必要。余剰胚による受精胚核置換と、卵子間核置換後の受精胚の作成では規制が異なってくることにも注意が必要である。（第126回　後藤参考人ヒアリング）

○　核置換を行うタイミングは、発生そのものに関わることが知られている。前核のより早い時期に核置換を行うことで、ヒト胚において良好な発生率が得られることや、持込み（キャリーオーバー）を減らすことができる可能性がある。また、新規作成胚を用いることでキャリーオーバーを低減できることが報告されている。（第125回　山田参考人ヒアリング）

○　ミトコンドリア病の病態研究によれば、200余りの病的変異があり、そのうちの代表的な領域における病的変異を再現するには、患者由来の新規作成胚が必要。また、日本ではホモプラスミーに対してのみ着床前診断が認められているため、最も症例数が多いヘテロプラスミー３２４３変異を持つ余剰胚は得られない。こうした研究には新規作成胚が必要。　（第126回　後藤参考人ヒアリング）

○　ミトコンドリアＤＮＡと核ＤＮＡとの相互作用を研究するには、同じ変異でも様々な核ゲノム背景をもつ新規作成胚を用いた研究が必要。（第126回　後藤参考人ヒアリング）

○　受精卵（２細胞期）では、均一にゲノム編集することが難しく、モザイク胚となる。分割期胚でのゲノム編集や核置換は、効果が限定的なものになる可能性がある。（第125回　山田参考人ヒアリング）

3．これまでの検討状況　②

（２）社会的妥当性についての主な議論（その１）

ア　疾患の病態解明や治療法開発への期待

○　14日までの胚であっても、ミトコンドリアの母系遺伝、父系遺伝の機序解明が期待できる。ミトコンドリアの始原生殖細胞、外胚葉・内胚葉での分布や、変異率の変動などがわかる可能性がある。（第13回ＴＦ　後藤参考人ヒアリング）

○　現時点では、ミトコンドリア病に対する根本的な治療がなく、発生におけるミトコンドリア動態は十分にわかっていない。核置換の基礎的研究は、ミトコンドリアの動態を介した疾患の病態解明につながる可能性がある。核置換そのものが治療の一つの選択肢となる可能性があり、また病態解明、動態解明ができれば、思わぬ新しい治療法の開発につながる可能性もある。（第125回　山田参考人ヒアリング）

○　患者・家族として、ミトコンドリア病の生殖補助医療を研究する機関が増え、医療機関をはじめさらに多くの研究者が研究に参加できる体制が整うことを期待する。多方面から研究が進むことは、その一つ一つが患者にとっては希望の数そのものである。（第126回　篠原参考人ヒアリング）

イ　卵子提供に係る課題

○　提供者からのインフォームド・コンセントの取得については、提供にあたっての再同意の必要性の問題や、偶発的所見への対処の問題がある。（第125回　伊吹参考人ヒアリング）

○　（卵子）提供者が正しい理解をしたうえで自由意思が尊重されるインフォームド・コンセントの体制を期待する。　（第126回　篠原参考人ヒアリング）

○　英国では、卵子提供による基礎研究が行われており、卵子提供者に対して750ポンドの補償がなされている。ミトコンドリア病の研究を積極的に行っているニューキャッスル大学では、地域から相当数の卵子提供があると聞いている。（第13回ＴＦ　後藤参考人ヒアリング）

○　英国ニューキャッスル大学の臨床では、ミトコンドリア移植をする患者が少なくなくドナーは不妊治療で通常より多めに採取された卵子では対応できず、広報活動を積極的に行い卵子のドネーションを募っていると聞いている。（第126回　阿久津参考人）

○　国際幹細胞学会、米国生殖医学会の合同ガイドライン（2007年）では、ドナー卵子による体外受精目的で卵子の有償提供（約7000ドル）を認めている。米国コロンビア大の核置換研究では、無償での提供、身体的負担、時間的拘束等の理由から、卵子提供が進まず、研究を進めることが難しかったため、体外受精目的と同程度の有償にしたところ卵子ドナーが現れ、核置換研究が可能となった。（第125回　山田参考人ヒアリング）

３．これまでの検討状況　③

（２）社会的妥当性についての主な議論（その２）

ウ　海外の研究状況

○　米国ニューヨーク州では、ミトコンドリア置換後のヒト核移植卵子からＥＳ細胞を樹立する研究事例の蓄積に伴い、現在は核置換技術を用いて受精を行う基礎的研究が許可されている。（第125回　山田参考人ヒアリング）

○　2015年２月、英国でミトコンドリア病に対するミトコンドリア置換（臨床応用）が世界で初めて合法化された。2016年２月、米国医学研究所が一部のミトコンドリア置換の臨床研究実施を認めるべきとする報告書をとりまとめた。2016年４月、メキシコでヨルダン人夫婦がミトコンドリア置換により児を誕生させていたことを発表した。（第125回 伊吹参考人ヒアリング）

エ　国民的議論

○　ミトコンドリア病患者・家族としては、新規胚の活用についてきちんと御理解いただけるような説明が行われたら、新規胚の可能性というものもあり得るのではないか。　（第126回 篠原参考人ヒアリング）

○　新規作成胚を用いる核置換技術の利用に係る検討過程においては、有識者だけでなく患者会等へのヒアリングや意見聴取を実施している。また、パブリックコメントによる意見募集を実施し、報告書等へ意見を反映させるとともに、市民対話型イベントの開催等を通じて、国民の皆様に参画、議論頂ける機会を設けていくべき。（第126回　五十嵐会長）

○　マスコミの方への情報提供を行うことも検討していくべき。（第126回　五十嵐会長）

３．これまでの検討状況　④

（３）その他　臨床利用に係る議論

臨床利用の安全性、倫理性に係る問題

○　ミトコンドリア置換をめぐる主要な論点として、「安全性の問題」「同一性の問題」「３人の親の問題」がある。（第125回 伊吹参考人ヒアリング）

○　上記は臨床利用に関する論点であるため、厚生労働省「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用のあり方に関する専門委員会」において検討されることが適当である。

○　厚生労働省 ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用のあり方に関する専門委員会議論の整理（令和２年1月７日）

　ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用に対しては、規制の実効性の担保を可能にする制度的枠組を設けることが必要であり、本委員会では法律による規制が必要と判断した。
　その際には、今後、ヒト受精胚等にゲノム編集技術等を用いた基礎的研究や関連領域の基礎的研究が進展することにより、新たな知見が蓄積され、安全性や代替不可能性を含めた様々な科学技術的課題に対する考え方が変わる可能性もあり、これに伴って社会的倫理的課題への対応も変わっていくことも想定される。
　従って、臨床利用に対する法的規制については、基礎的研究の発展を妨げることがないよう配慮することが必要であり、さらに、同規制については、適宜見直しを行うことにより、将来の臨床利用容認の可能性を見越した議論が継続されることが重要である。