

総合科学技術・イノベーション会議
第90回生命倫理専門調査会議事概要（案）

日 時：平成27年7月31日（金）13：01～15：03

場 所：内閣府庁舎3階 特別会議室

出席者：（総合科学技術・イノベーション会議議員）

原山優子

（専門委員）

阿久津英憲、加藤和人、高木美也子、滝田恭子、辰井聡子、

田村京子、樋口範雄、水野紀子、武藤香織、森崎隆幸、吉村泰典

（招聘者）

国立成育医療研究センター研究所システム発生・再生医学研究部

室長 乾 雅史

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター教授 三谷幸之介

事務局： 森本浩一統括官、中川健朗官房審議官、尾崎福栄参事官

議 事： 1. 開 会

2. 議 題

（1）ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の作成
について

（2）研究者からのヒアリング

①乾雅史室長（国立成育医療研究センター研究所）

②三谷幸之介教授（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター）

（3）その他

3. 閉 会

（配布資料）

総合科学技術・イノベーション会議 生命倫理専門調査会 名簿

資料1 第89回生命倫理専門調査会議事概要（案）

資料2 ヒトES細胞等から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の作成
について（検討用）

資料3 ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の作成に
ついて（中間取りまとめ案）

資料4 ゲノム編集の現状について

資料5 ゲノム編集技術の遺伝子治療への応用

参考資料　　これまでのヒアリングの概要および関連資料

議事概要：

(原山会長) 時間になりましたので、ただいまから第90回生命倫理専門調査会を開催させていただきます。

まず、出欠を事務局からお願いいたします。

(尾崎参事官) 本日は、総合科学技術・イノベーション会議議員と専門委員の計18名のうち、既に過半数を超えておりますので、会議は成立することを報告いたします。

何人かの先生は遅れているようですが、特に連絡は入っていないという状況であります。

また、本日は、議題2の関係で、国立成育医療研究センターの乾先生、埼玉医科大学の三谷先生、二人の先生方にお越しいただいております。

以上でございます。

(原山会長) ありがとうございます。

続きまして、配布資料の説明をお願いいたします。

(尾崎参事官) お手元のダブルクリップを外していただきまして、議事次第というものの裏を見ていただきたいかと思います。配布資料といたしましては、そこに書いてありますように、当専門調査会の名簿、あとは資料の番号だけを申し上げますと、資料1、資料2、資料3と、資料4が乾先生からの資料、資料5が三谷先生からの資料でございます。

そのほか、参考資料として、これまでのヒアリング概要及び関連資料を集めたものを配付しております。また、メイン席の出席者の方々には、机上配布として、議論に関係すると考えられる指針等を集めたドッチファイルの資料を置いております。これは、今後の会議で使用していくものですので、お持ち帰りにならないようお願いいたします。

資料に過不足がある場合は事務局にお申しつけください。

また、発言の際は、近くのマイクのスイッチを入れて、お願いいたします。

事務局からは以上でございます。

(原山会長) ありがとうございます。

続きまして、議事録は、第89回の議事録でございますが、既にご確認済みということでよろしいでしょうか。

いつもの流儀なんですけど、前回の第88回生命倫理専門調査会の議事録の確認も既にお願ひしているところなので、もし修整がなければこのままで確認させていただきますのでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、早速議題1に入らせていただきます。「ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の作成について」ということです。

まずは事務局のほうから資料を踏まえて説明をさせていただきます。中間取りまとめ案のことで。

(尾崎参事官) 資料といたしましては、資料2と資料3を見ていただきたいかと思えます。

ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の作成について、これまで議論してきました。資料2につきましては、これまでに検討して来た資料に前回の議論を追加し、それを踏まえ整理したものでございます。ちょっと資料2を見ていただきますと、例えば資料の2枚目、裏になりますが、下のところに頁数の数字が7、8と書いてありますが、その7のところ、例えば「生殖細胞作成研究の現状」というのがあります。これまでの資料と同じなのですが、<検討のポイント>が書いてあって、これまでの<関係意見、議論>などが続いて書いてありまして、その議論を受けて、<6/3に検討用に提示>されたことが書いてあります。そして次の3枚目に行きまして、前回の<6/3迄の議論を踏まえた、生殖細胞作成研究の現状(まとめ)>ということで、特段このところについては大きな意見がなかったということもありましたので、今までは、「〇〇ではないか。」とかと書いてあったものを、「〇〇である。」としそのまま記載しているといった形にしています。本日の中間まとめ案につきましては、この資料を横に置いていただけて見ていただければと考えているものでございます。

それでは、続きまして資料3を見ていただきたいかと思えます。これまでのいろいろな議論を踏まえ、議論の内容を文書ということで「中間まとめ案」としたものでございます。基本的には資料2で検討していた項目をつなげたというものでございますので、つなぎをどうするかとか、そういったところを見ていただくことになるかと思うものです。

資料3を見ていただきますと、まず流れですが、最初の1ページ目に「はじめに」がありまして、めくっていただきまして3ページ目に「生殖細胞作成研究の現状」というものがあります。それで、どんどんページをめくっていただきまして6ページ目に「今回のヒト胚作成によって得られる科学的知見について」で、ページをめくっていただきまして9ページ目に、「負の側面」は「配慮すべき事項」に今回用語をちょっと変えさせていただいてますが、「今回のヒト胚作成によって生じる配慮すべき事項について」があります。11ページ目に行きまして、「生命倫理上の論点の整理について」ということで、3つの論点について現状の整理についてこれまで議論してきたと思うのですが、それをまとめたものでございます。19ページ目を見ていただきますと、論点2と3ということで、これも同じその流れの中にあるものです。21ページ目からは参考資料ということで、参考1から参考4まで現時点では載せているという

ところでございます。

それでは、1 ページ目に返っていただきまして、「はじめに」というところでございます。今回の資料につきましては、基本的には、網かけになっているところについては、これまでの議論にはなかった文章というか、主に前回の議論などを踏まえて変更しているところであると見ていただきたいと思います。

「はじめに」の部分については、「1. はじめに」に網かけがあつて、あとの「○」のところにも網かけがある。全部ここを追加したということでございます。あと、下線が引いてある箇所については、こちらの説明上、特に見ていただくために強調している箇所と考えていただければと思います。

それでは、1 ページ目、「はじめに」でございます。「はじめに」のところにつきましては、最初の「○」のところ、今回の「ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の作成について」の経緯について書いてありまして、もともとは「ES指針」などに於きまして、生殖細胞を作成すること自体が禁止されていたことが見直されて、生殖細胞を作成していいこととした話が書いてあります。その検討の際、ヒト胚の作成についても、文科省の検討では言及がされていたということですので、そのことを最初の「○」で書いてあります。

次の「○」に行きまして、その生殖細胞の作成まで認容すると見直されたときの総合科学技術会議への諮問とそれに対する答申ということがございまして、生殖細胞の作成の利点について会議では言及していて、ヒト胚の作成を行わないことについては、“個体産生についての予防措置として適当となっている。”としたことが書いてあります。

その次の「○」がその後の検討ということございまして、この場での議論が始まったということで、その第2フレーズのところで“平成24年12月に今後の議論の進め方をまとめ、「iPS細胞等から作成したヒト生殖細胞によるヒト胚作成」を個別の検討課題の1つとし、研究の進展を見越し、時機に遅れない議論をしていくこととした。”という経緯が書いてございます。ここで「iPS細胞等」と書いてあるのは、当時の資料がそういう記載でしたので、一応それを残したというところでは。

次の「○」に行きまして、平成25年9月より議論を本格的に開始して、現状把握とか、有識者へのヒアリングをしたということを書いております。

ページをめくっていただきまして、それで、そのヒト胚作成の考え方について、②で“ヒト胚作成により得られる科学的知見”や、“配慮すべき事項を整理”した。“負の側面”という用語は、前は“リスク”や“負の側面”という言葉を使っていたんですが、それで本当にいくのかどうか、もうちょっと考えて、“配慮すべき事項”とか、より適当な言葉があればという意味で、今回、この

ような記載にしております。前回の議論でも、“負の側面”と書いていても、時代によってはいろいろ変わり得るといふご意見もあったことから書いたものでございます。そういう整理をした上で、“現時点で倫理的に妥当な研究として進められるという仮定のもと、想定しうる論点について”、“検討を重ねてきました。”ということです。

今回は中間取りまとめということではございますが、次の「○」のところで、最初に、現時点の結論を書いて、“現時点では、生殖細胞の作成研究は着実に進展しているが、ヒト胚の作成を真に求める研究段階には、まだ至っていないところであり、研究の進む方向を見極める必要がある段階であることから、それを待って、引き続き議論を再開することが適当であると整理することとした”とし、“一方”ということで、“検討を再開すべき時期に達した場合、ここを起点に議論を開始”できるように、「中間まとめ」として整理しておくということを書いています。

続きまして3ページ目で、「生殖細胞作成研究の現状」というところを見ていただければと思います。ここにつきましては、現状についてヒアリングした内容を書いてあるところです。(2)の「動物」のところの3)で網かけになっているところは、これは前は括弧内に書いてあった文をそのままの文章に括弧を取ったということでございます。

ページをめくって4ページ目に行ってくださいまして、4)というところでございます。これは、つい最近、京都大学の研究グループから、ヒト始原生殖細胞様細胞を効率よく誘導する方法を開発したというご発表があったものですので、それをつけ加えさせていただいたというところでございます。

(3)は「研究の現状のまとめ」というところでございますが、ここは特段変更しておりませんが、実際のところは、2)にあります。“体外で成熟させることについては、精子の作成ではある程度の進展があるが、卵子の作成では精子と同様な段階迄には至っていないと考えられる。現時点で、作成されるヒト始原生殖細胞様細胞”については、“生殖細胞ではないので、受精させ育つような次元にある細胞ではなく、受精を試みる分化のレベルの細胞でもない”としています。

3)のところに行きまして、“研究は段階的に進められることとなると想定される”が、その次で、“減数分裂の段階に至れば、それらを使用する受精・胚作成等”が行われ、“基礎的研究にさらに資する知見を与えることにも考えられる”としています。

4)から5ページ目上に行きまして、もともと精子・卵子については、“体内で長い時間を経て形成されることを考えると、それらの過程を体外ですべて実現させるには、さらに関係の基礎的研究が進む必要があり、暫く時間を要す

ると考えられる”としています。下線は引いてございませんが、“一方、関係研究は、何かを契機に急速に進展する可能性又は何かの障害で頓挫する可能性は、いずれも否定できないと考えられる”との記載を続けています。

6 ページ目に行きまして、「今回のヒト胚作成によって得られる科学的知見について」と、次の4のところ、「負の側面」といいますか、「配慮すべき事項」については、それらをまずまとめておこうという議論に基づき、つけ加えているものです。(1)の部分は、もともとの資料2でこれまでに検討していたものを文章にしたものでございます。ここで「ヒト胚(疑似胚)作成」という用語がございまして、これも6月3日の資料に記載があったものですが、欄外の脚注に、用語の説明を書いているものです。

次に7ページ目に行きまして、2)で、“胚作成によらずに得られる可能性がある科学的知見は、次のとおりと考えられる”というところで、網かけの部分が結構ありますが、ここはもともと、⑤から⑧まで、単語で書いていたものに“が適切に行われていることの確認”を追加記載し、文書らしくしたという箇所でございます。

結局、3)で、胚作成によらなければ得られないと考えられる知見は、現在のところ、この4つだということでした。無しではないということを実時点で認識しておくという意味でこれを書いているところでございます。

【Ⅱ、第2段階】のところは、もうちょっと生殖細胞の作成の段階が進めば、7ページ目の①から8ページに書いているような他の知見が得られるだろうということが書いてあるところでございます。

続きまして9ページ目に行きまして、「負の側面」ということで整理された項目につきましては、(1)の文章を見ていただきますと、“「負の側面」は、今後の研究の進展等により、「負の側面」とは言えなくなる場合もあり得るものであることに留意する必要がある”と、前回の御意見もあったところですので、これを入れさせていただいたものです。全体的な内容には、特段前回もご意見がなかったもので、そのまま記載したというところでございます。Ⅱの、精子とか卵子が結構それらしくできるようになったときの科学的知見を得るために考えられる「配慮すべき事項」とか「負の側面」については、2)に書いてあるようなところで個体産生への関係についての言及をしております。“被験者の安全性への十分な配慮がなされないことや後の世代への悪影響を残すおそれが払拭されない”とか、可能性があることについてここで記載をしているものでございます。

ページをめくっていただきまして11ページ目に行きまして、「生命倫理上の論点の整理について」は、最初のところで、ここで整理した論点は3つだということを記載し、その3つについては、先ほど説明しました「生殖細胞作成

研究の現況」や「得られる科学的知見」や「配慮すべき事項」を踏まえて、現段階ではこのように整理されると記載しています。

これ以降の記載についてですが、先ほどの部分もそうなのですが、先ほどの資料2で、〈検討のポイント〉の後に、〈主な議論とか主な個別の意見〉ということを書いていたのですが、〈主な議論と個別の意見〉の部分は削除してもいいのではないかと考えて、〈検討のポイント〉と最終的な〈考え方の整理〉のみをまとめさせていただいているものです。11ページ目のところの「課題1」と書いてあるのをまず「論点1」という言葉に変えさせていただきまして、研究用にヒト胚を作成することについて、整理としては、11ページ目、まずは【Ⅰ. 研究目的でのヒト胚の作成・利用の現状】という事項からは、これも資料2のそれに対応するように書いてあるものです。これまでのところで研究目的で作成することは、基本的には認められないけれども、例外的に認められる場合として2つがありましたということに言及しているものでございます。

その次の【Ⅱ. 今回の研究目的を検討する場合の基本的な要件の考え方】のところ、これまでの「ES指針」等の流れがあり、生殖細胞作成研究がそのもとで行われていて、その延長にヒト胚作成ということがあるというところがございます。研究の基本的な要件ということを整理したほうがいいのではないかとこの専門調査会での意見があり、これは資料2でも書いているところがございます。即ち、この辺につきましては、「ES指針」での生殖細胞作成研究の位置づけを踏まえているというところがございますので、基本的には同じような範囲内というところが、傘はもともとその範囲内であるというところなんです。

そして、13ページへ行きまして、【Ⅲ. 論点1に対する考え方の整理】ということで、研究用のヒト胚作成の論点についての整理をしている箇所でございます。前回は、2つの考え方を出し、前回の議論で、考え方「整理A」をベースにということでしたので、整理Aをまとめとして書いたというものでございます。

1) のところでは、研究用の今回のヒト胚作成についての話として、“ヒト胚（疑似胚）を作成し、生殖細胞の正常性等の確認を目的とする研究を対象”というのが考えられるということがまずありました。

2) のところで、研究がどんどん進んでいくと、基本的には、「したがって」のところがありますが、今回作成されると想定される“当該ヒト胚（疑似胚）は、「ヒト受精胚」と倫理的に同様に位置づけられるものと整理することが適当である”ということで、それを踏まえて、「平成16年の基本的考え方」に基づいて整理するとしたとされています。「平成16年の基本的考え方」については、研究目的にわざわざヒト胚を作成するということは、原則、認められないけれども、例外が許容される場合について、その取扱いによらなけれ

ば得られない生命科学や医学の恩恵及びこれへの期待について科学的合理性とか社会的妥当性から整理するという考え方から、「◆科学的合理性の整理」ということが13ページから14ページにかけて書いてございます。先ほどの“得られる科学的知見に書いたことと同じような内容ではありますが、14ページの上のほうを見ていただきますと、”正常性、安全性の確認に係るヒト胚作成によらずに得られる科学的知見については“、実際のところ、”ヒト胚作成によらずに得られる可能性がある“ことについても、”関係科学技術の発展に伴い増加することが考えられる。したがって、胚作成によらずに得られる可能性がある科学的知見に係る恩恵及びそれへの期待により、上述の科学的合理性がなくなり得ると考えられ、この点からは、胚作成自体の是非を容易に判断できる段階ではないと考えられる“というように変化することである。また、「ヒト受精胚指針」というのがあるのですが、そこで確認できるような事項については、今回の作成によりわざわざ確認する必要は特にはないのではないかということも記載しているものでございます。

あと、⑤に行きますと、その延長での話として、胎内移植についても少し言及しているところでございます。

その次へ行きますと、【◆社会的妥当性の整理】ということで、ここの整理については、先ほどの【◆科学的合理性の整理】についても同様ですが、脚注に、その整理とはどういうことかを説明してございます。

社会的妥当性につきましては、ヒト胚の作成によってヒトの発生、分化機能の解明が進めば、将来的には、こうした疾患の診断とか、その疾患の治療に資する知見が得られることも考えられて、当該研究は意味がありますねということが①に書いてあります。

②につきましては、先ほどと同じような内容になりますが、わざわざできた生殖細胞でヒト胚を作成し確認しなくてもいいような技術もどんどん進展しているということからすれば、少なくともその項目については妥当性は社会的に認められにくいのではないかと書いています。

③については、現実問題として実際にできる可能性というのは、ここへ来てというか、だんだん研究は進展しているということですが、この辺の表現は少し慎重に考えなければいけないことかもしれませんが、“できる可能性が高まっていないと考えられる”ことや、作成に対するいろいろな懸念などをさらに慎重に考えると、“まずは段階的に基礎的研究が進められることが妥当と考えられる”といった整理しているものでございます。

次の「◆」の記載はそこに記載の内容のとおりです。その次の「◆」についても、「平成16年の基本的考え方」の項目ではありますが、特にはその「適切な歯止めを設けること」については、これまでの流れから普通に考えれば、

ここに書いてあるような整理ができるということで、①の下から2行目に、“ヒト胚（疑似胚）の正常性等の確認項目は、当該期間内（14日以内）で目的とする十分な情報を得ることができると考えられる”という記載をし、ここが超えてはならない一線であると考えられるというご意見があったことから、一応そのことを書いています。

研究目的についての整理が以上までになります。次の4)のところは、研究方法についての整理というところです。

研究方法については、そこに書いてございますが、ちょっと「負の側面」というか、「配慮すべき事項」に対応する必要があるということで、記載としては、こういう記載が適当かわからないのですが、この記述は資料2そのままですが、“ヒト胚（疑似胚）は、「ヒト受精胚」と倫理的に同様に位置づけられるものと整理するが、ヒト受精胚そのものではなく人工物であることから、その取り扱い、ヒト受精胚の研究利用より慎重であるべきと考えられる。”と書いています。

この辺の議論については、受精胚と倫理的に同じ位置づけなのか、下なのか、上なのかという議論があって、ここでの記載としては、受精胚よりもちゃんときつく考えなければいけないという内容で、特に議論はなかったので、とりあえずそれを書いてあるものです。その後で“そこで”ということで、「ヒト受精胚指針」というのは、受精胚を作成していろいろな研究をするというもので、方法に関する様々な項目が規定されているものですが、それについて、その方法を援用し、先ほど言いました、それよりも厳しく考えるということであったので、必要ならばその範囲内に整理するというところで、それを書いてあるものです。

16ページ目に行きまして、研究目的での今回のヒト胚作成の考え方のまとめについては、先ほどの最初の「はじめに」のところでも記載している内容と同じになりますが、その“作成によらなければ得られない、生命科学や医学の恩恵及びこれへの期待について、科学的合理性、社会的妥当性の観点からの現時点での整理”としては、まず研究は進んでいるけれども、作成する段階には至っていないということと、次の段階の研究の進展とか、研究の進む方向をよく見ないと、今回の整理が変わり得る可能性がある。したがって、“研究の進む方向を見極めたうえで、今回の整理を起点として改めて検討を進めることが、現時点では適当”とまとめているものでございます。

その後、17ページ、18ページは、資料2の中でもありました「整理B」の内容について、そのまま載せて、括弧で囲っているものです。整理Aと書いたまとめに盛り込む考え方などがあればということで、一応参考にここに載せているものです。

続きまして19ページ目に行きまして、論点2と論点3というのは、あくまでも、できたヒト胚の利用として、動物の胎内へ移植して何かを確認するとか、できたヒト胚（疑似胚）の利用というか、それからの個体産生についてどう考えておくかということでございます。そのまとめといたしましては、論点2のほうにつきましては、Iの1)ですが、生殖細胞の作成研究の現況から、想像しにくい状況であるので、「検討の俎上に載せる事項ではない」としています。前回は、“特に行う必要があることとは考えられない”という記載にしていたことに対し、少し考えたほうが良いということでしたので、こういう文章に変えております。

次の2)のほうは、ヒト胚（疑似胚）について、異種動物の胎内への移植の関係でございますが、これも同じようなことから、研究目的は余り想像できないという、そういう意味での想像しにくい状況にあることから、「俎上に載せる事項ではない」ということで整理するという内容にしています。

それで、20ページ目に行きまして、個体産生の流れのことにつきましては、1)のところで、ヒト胚（疑似胚）を作成して、その次の利用ということは、すぐ“ヒト胎内への移植を考えるのではなく、基礎的研究の更なる進展、それによる知見の蓄積が行われることが必要である。”と現時点でも想像されるとしています。さらに、どう考えるかなどの検討の段階に移るためには、“各種データが得られてから議論すべきものであると考えられるが、それに至る迄には、時間を要すると考えられる”ということを書いています。

最後のところになります。 “この期間の人の胎内移植を厳格に禁止する措置を構築しておく必要があると考えられる”とも記載しております。「ヒト受精胚指針」などでは、ガイドラインレベルですけれども、胎内移植はだめですということは書いてありますので、そういったことでいいのかどうかというのは課題としているところなんです。

「6. おわりに」のところにつきましては、更なる進展があったところで、当該中間まとめを起点として本件を検討していくということを書いているものでございます。

参考資料のほうに行きますと、参考資料1が21ページ目にありまして、先ほどの生殖細胞作成研究の参考文献一覧ということで、文献の内容の表現について、もう少しきちっと記載しなければいけないところではありますが、それを書いておりまして、一番最後の[9]につきましては、先ほど京都大学の研究チームの学術雑誌の電子版に発表したものを一応追加させていただいております。

続きまして22ページ目、23ページ目は、「海外における規制の状況」になります。調査当時、2年前ぐらいになってしまっていますが、調査したところはこ

ういう状況であったということを書いています。

24ページ目の参考3といたしましては、これまで研究目的で例外的に胚を作成することを認めていることの概要を一応つけておいたほうがいだろうと考えて載せているものです。24ページ目にその1として、ヒトES細胞の樹立の目的での人クローン胚を作成することについて載せています。

25ページ目は、生殖補助医療の向上に資する研究で、新たにヒト受精胚を作成することについては、こんな整理がされたということ載せています。

26から27ページ目は、当該項目の検討に係る専門調査会の開催状況をまとめて書いてございまして、8人の先生方からのヒアリングを含めて、このように検討してきたということを書いているものでございます。

説明は以上でございます。

(原山会長) ありがとうございます。

残りの時間で約30分をとってこれを確認させていただきたいと思います。これは、先ほど説明したように、現時点でのこれまでの議論の整理ということ。必要とあれば、その先に行くときはこれをベースにして議論しましょうということで、ご確認いただきたいという作業です。

少しずつ区切らせていただきまして、「はじめに」と2のところまで、ということはページ5までのところでまずコメント、ご意見がございましたら伺わせていただきたいと思います。いかがでしょうか。

「はじめに」は、淡々とファクトベースでもって、なぜにこの議論になったかというところの説明があって、一つ、2ページの上のところの表現なんです。プラスの面とマイナスの面が生じれば、そのマイナス面のところは「作成によって生じ得る配慮すべき事項〔負の側面〕」と書いてありますが、これは言い回しとしては余りフィットしないので、もし何かいい言い回しがあれば。意図としては、想定し得るマイナスの面に関しても配慮しましょうということころであったとか、その辺です。どうぞ、何かございましたら。滝田さん。

(滝田専門委員) すみません。2ページが一番最後の○の最後の部分なんですけれども、「検討を再開すべき時期に達した場合」という部分について、どういときが検討を再開すべき時期かというのを何かクライテリアみたいなものを書いておく必要があるのかどうか。それは、最後の「おわりに」のところにも「関係研究の更なる進展があった時点」という表記がありますけれども、どこまで進んだらということをおる程度何か示していたほうが、検討を再開するときの目安になるのかなとも思いますが、いかがでしょうか。

(原山会長) 樋口委員。

(樋口専門委員) 今のご意見にちょっと関連させて、本当に素人だからなんですけれども、質問します。4ページ目の上の4)で京都大学の話というのが各

紙で取り上げられていて、もちろんそれはヒト始原生殖細胞なので、ここで問題になっているヒト胚というのが疑似胚というのとはまだレベルが違うんだと思いますけれども、日進月歩という話がこの分野ではあって、ちょっとすみませんが、本当は4ページぐらいまでなのかもしれませんが、9ページ目のところでの整理では、同じ趣旨ですけれども、Ⅱのところまで全て「将来的に研究が進展し」というので始まっているわけですね、1)、2)、3)、4)と。この「将来的に」というのがどのくらいのことなのだろうかと思います。iPSで京都大学の研究グループがこういうことまでいって、何か素人考えでは、もう生殖始原生殖細胞まで来たのだから、もうあと一歩、二歩みたいな感じがあって、今のご質問との関係で、少しそういう点をご教示いただければ幸いです。

(原山会長) これまでの議論を踏まえると、この先、何かの方針とか指針みたいなものを現時点でつくる必要があるかということ、そうではないというある種の総意があって、と言いつつも、日進月歩の進捗がありながら、現時点では少し寝かせておくといった位置づけであったのが一つです。今おっしゃったように、ではどういう状況になったら再開するのかなというのは、明確なことは書かれていなくて、先ほどの「おわりに」のところにも少しだけあるのですが、これも方向性みたいな形で書かれています。ですので、これも皆様方との協議なのですが、これをさらに深めていってもうちょっと絞り込んでいくということもありますし、ある程度、それこそブレークスルーが何か起こった時点でもう一回見ていく。それがどこまでかというのは現時点で判断し切れないことがなかなか難しいところで、そういう意味で将来というのがどこまでかというのは、現時点では線引きがなかなか難しいというのが現状かなと思うんですが。

(樋口専門委員) ではちょっと言葉を継ぎますが、今度は6ページ目の3の(1)のところ、「今回検討しているヒト胚の作成の検討に於いては、生殖細胞(精子・卵子)の作成には至っていないことを前提とする」という話と、さっきの4ページ目の、京都大学でヒト始原生殖細胞の作成を非常に容易にする方法が開発されたという話が、この分野の研究の進捗状況から見て、まだ随分違う話だよということを書いてくださるのか、いやいや、もう本当にもう一歩ぐらいのことなので、こういう前提を置くこと自体がもはや疑問になるということなのかを教えてくださいということですが、私のほうは。滝田さんのほうはさらに先を言っていると思いますけれども。

(尾崎参事官) ここでの議論のときに、現時点というのは、京大グループの前のケンブリッジの報告が出たところでの議論の時点というか、その時点付近の議論としまして、今できている細胞は、ヒト胚を作成するようなレベルのものなのかという質問があって、その辺について、委員の先生から、そういうところにはない、まだ胚をがっちゃんこするような事態ではないという回答があっ

た。その内容について、例えば4ページ目のところについて、先ほど4ページ目の(3)の「研究の現状のまとめ」の2)の最後の2行のところで“受精させ育つような次元にある細胞ではなく、受精を試みる分化のレベルの細胞でもない”ということを書いています。ではどのレベルになればということについては、その次の3)のところで、どの時期とは言いにくいところもあるのだけれども、その第2フレーズのところにあるように、“関連基礎的研究のなかで作成される細胞が、減数分裂の段階に至れば、それらを使用する受精・胚作成等は”とかという議論がありました。その減数分裂の段階とか、そういう関係の知見が出てくれば、先ほど樋口先生がおっしゃったところの、我々が案として出させていただいたところの記載の6ページ目の(1)のところで、“至っていないことを前提とする。そのうえで”、網かけをしていますが、“関連基礎的研究のなかで作成される細胞が、減数分裂の段階に至れば”ということ、一応その流れで整理させていただいているものです。

あと、資料3の1ページ目を見ていただいたと思いますが、「はじめに」の3つ目の「○」の最後ですが、今回の課題は、“研究の進展を見越し、時機に遅れない議論をしていくことした。”で始めましたというところが一番のポイントというか、そういうことだったので、そこの絡みで一応記載させていただいています。とりあえず文章上は、減数分裂の段階にまで研究が進んでいることがわかったところで、議論を再開していくという理解をしています。以上です。

(原山会長) 一つのベンチマークとして、今、事務局から説明したのですが、それがもうちょっとクリアにわかるように、先ほどの「はじめに」のところと「おわりに」のところも言及していくというのが一つの形かと思うんですが、そういう形でもよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

(加藤専門委員) 私もそういう理解でして、阿久津先生に確認したいんですが、始原生殖細胞から減数分裂、そして精子・卵子というのはまだまだ長いというのがヒアリングの中にあったと思うんですけれども、そうであれば、もうちょっとそれを書いたほうがいいのかなど。

(阿久津専門委員) 皆様のご指摘は、これを読んでいてもそうなんですけれども、交錯してしまうのが、現時点での状況をまとめていただいたのと、あとは樋口委員のご指摘になった、先の将来的なところとのわかりづらさというんですかね。今確かに、研究の進行上でいいますと、「始原生殖細胞様」という非常にわかりづらい言葉が続くんですけれども、それが見つかったというか、その位置づけとしては、恐らくは通常、着床してすぐの段階のレベルの細胞だと思うんです。ですので、生殖細胞が精子・卵子に行くには随分先によ

うなんですけれども、ただ、これは小さなステップなのか、あるいはこの研究の大きなステップなのかというのはちょっとまだわからないんです。実はすごく大きなステップであって、その後、加速度的に進む可能性もあります。ただ、さらに、この研究が日本だけではなくて、世界各地でかなり行われているというのがありますので、実際、私たちとしても、「これはもうまだまだですよ」とはちょっと自信を持って言えない。ですので、そういう感じがあります。今、現時点ではということで、この議論が始まった現時点でのまとめ方としては非常によくわかりますけれども、これが世に出るころにはもしかしたらということも、責任を持ってなかなか見通せないというところがございます。

（原山会長）誰も予言することができないし、まさにサイエンスそのものの不確実性というのがここにきめんに出ているのですけれども、一つ補足説明的に、事務局としても、科学技術のこの分野の進展というものをウオッチしながらという形で、適時この生命倫理専門調査会のほうに議題として出してくるというやり方しかないかなと思います。それから、国内動向だけではなくて、海外の動向があって、国によってはかなり自由度があって、倫理的な側面は余り気にせずに行ってしまう国もあるわけで、その状況に関しても、もちろん専門家の方から情報をいただいた上で適時対応していくという、そのぐらいしか具体的などころでは言及できないと思うんですが、ちょっと書き方を工夫して。吉村さん。

（吉村専門委員）今、阿久津先生がおっしゃったことで私もいいと思います。例えばiPS細胞から始原生殖細胞様細胞をつくった、これは*in vitro*でできることなんですけど、この先は*vivo*に戻さないといけないんですね。ということになると、そのステップはどのくらいかかるのかということとは、果てしなく遠いかもしれないし、絶対できないかもしれない。また、1年後、2年後にできるかもしれない。よくその辺を理解されて書かれていると僕は思いますけれども。

（原山会長）辰井さん。

（辰井専門委員）すみません、また例によって、それほどまじめにフォローしているわけではなく、急にいろいろ申し上げます。また、阿久津先生のご発言に少し力を得てというところもあるのですけれども、きょう改めてこのまとめ案を拝見して、ちょっと印象として感じたことは、私たちは結構時間をかけて議論したような気がするが、こんなネガティブな議論しかなかったっけという感じを少し持っています。全体として、こういうわけなので、差し当たりこの委員会では検討しませんということのエクスキューズに終始しているような印象をどうしても受けてしまいます。確かに、現状において、それほど現実味がないということは事柄によってはあるのかもしれないし、それについて余り深入りしないというのは一つの選択であるとは思いますが、多分今ここに書か

れていることだけだと、今研究していらっしゃる方々が、研究というのはある程度将来を見越して、こういうことを目指してやろうというのでやることだと思っただけですが、どこまで目指してやってみていいのかということの指針が与えられていないのではないかと感じるを受けます。現状このくらいだから、この先についてはまだ考えていませんということであるわけですが、しかし、ある程度考え方として、技術レベルがここまでいけばこういうことまでは許されるという指針みたいなものが与えられていなくて、研究者の先生方は余りお困りにならないのだろうかというのが一つの疑問です。

（原山会長）またまた、申しわけないんですけども、阿久津さんのほうにいつてしまうんですが、今、辰井さんが危惧なさったこと、現場の研究者の方たちが、可能性というものにトライしたいのだけれども、どこまでやっていいかいけないか、これまでがというのが、ある種の枠組みがないと、自己規制してしまうというか、一步踏み出すことができなくなってしまって、現場で問題が出てくるのではないかと。その点というのはどのような状況でしょうか。

（阿久津専門委員）この研究をやる人たちが、個々の問題ですけれども、どういふところを目指してやるかというのは非常に重要な観点でして、これを例えば生殖医療に用いるようなものを目指して研究していくといいますと、当然ながら、胚を作成したり、どこまで正常度があるかというのは安全性も含めて非常に重要ではあります。もちろん、ある一定の線引きがあると、特定のルールとして非常に研究者としては計画を立ててやることもできますし、それは研究を行いやすいのですけれども、もう1点、それに絡んでもう一つ重要な点が、これはヒトの細胞ですので、同意の内容にもすごくかかってくると思うんです。将来これをどういうものに使いますかとか、どういうレベルの研究までしますかという、この何ページかに出てきたのですけれども、そこが明確ではない限り、研究の内容とはまたちょっと違いますけれども、自分が扱う研究の対象のものがそういう意味でも規定されてしまいますので、ある程度というか、クリアカットにさせていただいたほうが研究を行いやすいということになると思います。

（辰井専門委員）同意とおっしゃったのは、現状でここまで許されているということがあるとすると、今、細胞をいただくときにとった同意というのはその範囲に限られてしまって、それは将来さまざまな研究の進展には対応できないものになってしまうという面でも不都合があるという趣旨でよろしいですか。

（阿久津専門委員）はい、そうです。その都度対応していけばいいのではないかとこのご意見も当然ながらあるとは思いますが、貴重な組織であったり、疾患と絡んだものというのは、なかなか自由に得られるという可能性もないケースもあります。

(原山会長) かなりこの中間取りまとめそのものの本質的な位置づけになってしまって、あと10分しか残り時間がないので、きょうですべてをクリアするのはちょっと難しいと思うんですが、方向性として、ある種のこれまでの議論の取りまとめをすることは必要だと思っていて、それできょうの資料なんですけど、結論づけのところ、前回の議論をしていただいたところでは、現時点での状況を踏まえると、今後また必要に応じて議論したほうがいいのではないかとというのがある程度の結論に至ったと認識して、事務局ではその方向でまとめたいということです。でも、そこまでに至る中身のところです。さっき辰井さんがおっしゃったように、全体を通して読むと、ネガティブな要素がかなり強く出ていてしまって、可能性について、方向性について、どっちかというところ前向きなところが弱くなっているというところが、ある種のバランス感覚が少し悪いというご指摘がありました。それに関して、事務局としてもう一回精査することも可能ですし、そういう意味で「負の側面」と書いたところもありますし、現時点で、この辺は危惧する点というのでも幾つか書きながらなんですけど、もう一回バランスを見直した上でもって、再度皆様のほうにご提示するという形でいかがでしょうか。

方向性については、多分これをもう一回議論し直すということが今の辰井さんのご指摘になったことに対する解にはなかなかないと思いますし、現状、研究者の方たちのお話も伺った上でのこのペーパーなので、ある種の取りまとめとしてくる分には、この形でいくのが一つかと思っております。それで、次のフェーズに移るときに関しても、先ほどご指摘があったように、もうちょっとこういう状況になった上でということを書き込むのと同時に、可能な限りアップデートということ、必ずしもこれをテーマにでなくてもいいんですけども、それこそ何か進展があったとき、また海外での動向が変わったことがあったときには、事務局のほうからウオッチした段階で皆さんにご提示させていただいて、ある程度その時点でまた判断していくということも可能だと思いますが、こういう形でいかがでしょうか。

武藤さん。

(武藤専門委員) 今の辰井委員のご指摘もよくわかるのはわかるのですけれども、最後に経緯を改めて見せていただくと、来月でもうこの議論を始めて2年たってしまうんですね。それで、この2年の間にブレークスルーがあったかといえば、あったような、なかったようなという感じですし、研究者の方のヒアリングの印象も、劇的に変わったとは私は思っていないで、だから、これはもう今手放さないと、本当にそれこそ賞味期限がなくなってしまうのではないかと気がしています。それで、私としては、この構成とか構造は全体としては余りもう変えなくていいと思うんですけれども、今の辰井委員のご意見を伺

って、確かになと思った点は、3ページ目の「生殖細胞作成研究の現状」のところで何か少し膨らませていただいて、研究の目的とか、こういうことを期待して研究者がやっているのだとか、そういうサイエンスの明るい側面はここにもうちょっと加筆していただいて、それで現状はこういう段階にあるという説明にされることで、ちょっと変えてはどうかなというのが私の意見です。

もう一つなんですが、ちょっと飛んでしまいますが、9ページ目のタイトルの問題になっていた件ですけれども、これは2つ提案があります。一つは、「今回のヒト胚（疑似胚）作成によって生じる懸念」と言ってしまうか、もう一つは、あらゆるこの国の行政指針では、「科学的」と「倫理的」というのが併記されて両輪のように書かれていますので、前の節が「科学的知見」という文言でしたので、漠然と「倫理的課題」と言ってしまうか、個人的には余り好きではないんですけれども、でも下に書いてある項目を眺めてみると、「不正使用」、「不正入手」、あと「個体産生」とかといういろいろなレベルのものが入り込んでいるので、漠然と「倫理的課題」と言ってしまうとそんなに間違いではないのかなという印象も持ちました。

以上です。

（原山会長）ありがとうございました。

樋口さん。

（樋口専門委員）時間も本当にないので、すみませんが、短く3点。

一つは、辰井さんがおっしゃっていたのは、私も本当にそう思いますし、例えば12ページ目に、例外的にこういう目的の研究は認められるというので、難病とか生殖補助医療、不妊症その他という点が明示されています。こういう課題が我が国においてこの11年の間に医療の観点からも社会的な観点からもより切実な問題になってきているということは書いてもいいような気がしますけれども、とにかく第1点は、次のようなことです。これは「平成16年の基本的考え方」というのがきちんとあって、辰井さんも私もそのときにはいなかったから何の責任もないと言えるのかどうかは本当は難しいですけれども、これがあっての話なので、最近はやりの法的安定性ということを考慮すると、当然これを無視して書くわけにはいかない。その意味で、この素案のスタイルになるのは仕方がないのかなと考えます。その中で、今、武藤さんがおっしゃったように、何らかの工夫が少しあるかどうかということだと思います、1点目は。

2点目は、これはさっき尾崎さんがご自身で言っておられたからいいのですけれども、21ページ目の参考1の参考文献一覧のリストの掲げ方で、このままにはしないとおっしゃったから申すまでもありませんが、こういうところが研究者というのは物すごく気になって、このような参考文献目録の書き方だと、

それだけで論文として受領できないですね。つまり、引用のやり方もまったく未熟という話になっているので、それで本文内容を判断されるおそれが強い。この中間まとめはとにかくどこかで記録として残すわけですから、きちんとしたリストにする必要があります。余計なことですが、2つ目。

3つ目が一番重要で、これも尾崎さんが口を濁しながら言っておられた、15ページの下から6行目、「ヒト胚（疑似胚）は、ヒト受精胚そのものではなく人工物であることから、その取り扱い、ヒト受精胚の研究利用より慎重であるべきと考えられる」という形で、そのままこの文章として残すかどうかは、これは大きいのではないかなと思うんですよ。それで私には判断できないことなんですけど、専門家が「そうですよ」とおっしゃってくださるのなら、この確認だけはしておいていただきたいということです。

（原山会長）3点、ありがとうございます。

2点目のところは本当にテクニカルな側面なので、私がちゃんとチェックいたします。

3番目のところは、価値判断なんですね。これは事務局として判断するものでは全くなくて、我々自身が判断すべきことなのか、そうではないのか。書き方もありますけれども、その辺、またすみません、阿久津さん。ごめんなさい、いつも。

（阿久津専門委員）確かに、僕もここは重い言葉だなとは思いつつチェックはしていたのですが、重いかどうかというのは、なかなか言いづらいんです。ちょっとわからないという答えでちょっと申しわけないんですけども、もう時間もないのであれなんですけど、ただ、全体の私自身の印象としては、先ほど線引きがという話でしたけれども、受精させたら体外で何日までとか、あるいは胚に戻すのは当然ながらだめですよとか、きちんとした線引きがされていますし、あとこの全体の議論を先ほど2年ほど議論してきたというこの内容を見ても、第三者が見たら、これは研究者のコミュニティで議論していた内容でも通じるのではないかというぐらい、相当議論していると思います。

（原山会長）吉村さん。

（吉村専門委員）この受精胚の研究利用に関しては、僕はこの委員会に入っていましたので、この表現はよくないですね。ですから、「同等」とか、そのような感じで。受精胚の研究のときも慎重に審議を重ねましたので、こういう言い方はないと思います。

（原山会長）これについて、特にここでは議論しなかったということなんですけど、これを本当にここに書く必然性があるかというのがもう一つで、線引きの作業に関しては、これがあってもなくても関係ないんですね。ですので、変な地雷を踏まないという視点から、これは削除するという方向でいかがでしょう

か。

では、そういたします。

(尾崎参事官) この部分は、先ほども言いましたが、その後の「そこで」というところで、一つは、今回のものがもしある程度の精子なり、ある程度の卵子みたいなものができたら、次にどうするかという想定をしています。正常なものという定義が今一つ不明瞭なところがありますが、正常性の確認とセットになってやるだろうということなので、そうすると、先ほど吉村先生が言った「ヒト受精胚指針」には、いろいろな取り扱いが整理されていますので、結局これの準用を考えればよいことになるだろうと考えています。そうすると、今のところで「同等」ということであれば、その下の行の記載については、「同等」なら、それを基本的に援用というか、準用するということが良いとなると考えられ、厳しくする必要もないとの理解で良いということになりますが、如何でしょうか。対になっている箇所です。

(原山会長) どうでしょうか。高木さん。

(高木専門委員) すごく気になったのですが、「受精胚そのものではなく」は、もしかしたらそのものかもしれないし、「人工物」という言葉が引っかかりますし、そして、「より慎重にする必要」という箇所ですが、人工物というなら、慎重でなくてもいいのではないかという感じもしますし、とにかく、ここは削除したほうが良いような気がします。

(原山会長) 基本的に私も同じく「人工物」で引っかかっていたんです。削除して、次のつなぎのところがうまくスイッチングできるような形で考えさせていただくという案でいかがでしょうか。ちょっともう一回皆さんにお諮りするという宿題という形で残させていただければと思います。

すみません、時間が押して、きょうは外部の方にご発表いただきますので、本件はここまでで閉じさせていただいて、継続ということでお願いいたします。ありがとうございました。

では、議題2に移らせていただきます。研究者からのヒアリングということで、乾さんと三谷さんから続けてご発表いただいた上で、議論させていただければと思いますので。

(尾崎参事官) まずはじめに、事務局から、二人の先生方のご紹介とお願いした経緯についてお話しします。

前回、研究者の方とかからヒアリングをして、今後、この場で検討すべき事項とか、そういうことを抽出していくという流れについては了解されました。その際、特に話題に上ったのはゲノム編集関係でありました。今回、まずは、生命倫理専門調査会のこれまでの議論にもちょっと親和性があると思われるようなゲノム編集の話とか、技術の基本的な理解をするということで、本日の先

生方につきまして、事務局から阿久津先生とか加藤先生に少しご紹介いただき、お話ししていただくということにした先生方でございます。

お一人は、国立研究開発法人の国立成育医療研究センター研究所の乾先生です。乾先生には、ゲノム編集を研究に活用している立場から、一般的なお話か、基本的なゲノム編集技術の解説とゲノム編集技術による疾患モデル動物の作成などについてお話をお願いしております。

もうお一方は、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター教授の三谷幸之介先生です。三谷先生には、遺伝子治療などへの応用面としてのゲノム編集技術の話をお願いしています。遺伝子治療の関係では、先日、大阪大学で遺伝子治療学会の学術大会が開かれており、そこで市民講座を加藤先生とともに行われたと聞いておりますので、その辺の情報とか、遺伝子治療学会の情報などを含めてお話しただけということでした。

お一人あたり20分ずつお話しいただいた後に先生がおっしゃった質疑ということになるかと思えます。よろしく申し上げます。

(乾室長) 国立成育医療研究センターの乾と申します。よろしく申し上げます。

先ほどご紹介いただきましたように、私はゲノム編集を使って研究を行っている立場から、技術的な基礎の部分と、今どのようなことが行われているのかということをおまかにご紹介できればと思います。資料の1ページ目の下のところで、きょうはゲノム編集の技術的なところと、今問題になっている部分、それからどんな疾患モデルが行われているのかということの紹介をさせていただきます。

めくっていただいて、ゲノム編集を一言で簡単に言いますと、これはゲノムDNAの狙った箇所を特異的に切断する人工のヌクレアーゼということになります。ヌクレアーゼというのは核酸を切る酵素ということです。もともと核酸を切る酵素はあったのですが、狙った箇所を非常に効率よく切る、そして取り扱いが非常に簡単であるということが今回のブレークスルーだということになります。狙った箇所を切れるということで、ほぼあらゆるゲノムの領域を標的にすることができます。そして、ゲノムDNAを改変してしまうということは、医療応用などを考えた際に、その変化が不可逆的であるということも考慮しなければいけないことだと思います。

その下の段ですが、非常に基礎的なところですが、バックグラウンドとして、ゲノムを切断するということはどういうことかということで、ご存じのとおりですが、ゲノムは生命の設計図ですので、それが変化してしまうことは、その機能が異常になって、疾患の原因になり得る。遺伝性疾患もありますし、体細胞であれば、がんが起り得る。けれども、ゲノムの切断や組

換え、それから修復というのは、我々が生きている限り常に起こっていることで、生命活動の一部です。ヒトのゲノムは約**30億塩基対**ありますけれども、そのうち**1,000万**ぐらいは個々人で違うと言われておりますので、そもそも均一な集団ではないということも言えます。そして、我々が生きている限り、複製のエラーとか紫外線によってゲノム**DNA**は常に変化しておりますし、意図的に免疫細胞の相同組換えなどで**DNA**の変異というのを利用している部分もあります。ただ、不要な変異というものは起こってほしくないものですから、細胞は**DNA**修復機構というものをもって常に起こった変異を修復している。それが常に起こっていることですが、このゲノム編集の技術というのは、ゲノムの中で特定の位置に切断を起こす頻度を上げることが一番基礎的なメカニズムになります。

その次なのですけれども、これも非常に簡単なのですけれども、我々の体の機能というのは、タンパク質が担っております。機能の異常が疾患になるとすれば、その対処としては、タンパク質に対してトリートメントすることが考えられますが、これは一過性といいますか、タンパク質が変化してもゲノムが変化しなければ、そのトリートメントをやめればもとに戻るのでありますけれども、**DNA**に変化を加えると、それは基本的にはもとに戻すことはできないものであるということを示しています。

その下の段ですけれども、ゲノム編集は、先ほど申し上げたのですが、我々ができるところというのは、ゲノム**DNA**の狙ったところを切断するというところまでです。その後起こることというのは、細胞の中のメカニズムに依存しております。細胞はもちろん切れた**DNA**を修復しようとするのですが、その修復の仕方には2通りありまして、左側は、切れた**DNA**をそのままつないでしまうということです。この場合は、正しい配列をお手本に直すわけではありませんので、その場合エラーが起こることがあります。このエラーが起きるところがタンパク質をコードしていることであれば、その機能が失われてしまうということが起こり得ます。右側は、切れた場所を修復するに当たって、正しい配列をお手本にして相同組換えの原理を使って直すというほうで、通常であれば、父方から来た染色体が切れれば、母方のものをお手本にして直すということが行われますが、その際に我々が人為的に、誤ったお手本といいますか、この絵の中でいいますと、赤と青の間で切れたのですが、その間に黄色い四角を挿入したいと思ったときに、それを挿入するような誤ったお手本を加えてやることによって、細胞がそれを利用して修復することによって、ゲノムに外来の**DNA**を挿入することができます。すなわち、左側では、変異を入れることによって機能を喪失させる。右側では、変異を入れてそれを修復する際に、新しいものを入れ、機能を獲得するという目的でゲノム編集を使うことが

できます。

次のページなのですが、このゲノム編集の技術は、今申し上げたように、細胞の中で細胞の機能を介して配列の変化が起きますので、これは最後にできるものを最初から決めて、**100%**それをつくることができず、確率的な現象であるということが言えると思います。

左側の模式図は、我々がよくやる実験なのですが、マウスの受精卵に、あるゲノム領域、遺伝子を標的とするようなゲノム編集のツールをインジェクションで導入して、そのマウスが生まれてきた際に、一応その目的とした部分が切れることを期待しているのですが、何も起こらないマウスもたくさん生まれてきますし、変異が入ったマウスも右側に示した図のようにいろいろな形の変異が入ってくるということになりますので、ある目的のためにゲノム編集のツールを使った際には、その後でどのような結果が得られたかということの評価したり選択したりする必要があるということになります。

その次に、今主に使われている3種類のゲノム編集の技術について簡単に紹介いたします。最初に使われるようになったのが**Zinc Finger Nuclease**と言われるもので、その次が**TALE**、**TALEN**と言われているもの、そして第三世代でおととしぐらいから使われているのが**CRISPR/Cas9**と言われているものです。

次のページに模式図を示してあるのですが、**Zinc Finger**や**TALEN**というのは、基本的にはタンパク質でコードされる遺伝子で、タンパク質が**DNA**の配列を認識して、その隣にヌクレアーゼがついているので、それが認識した部分を切るという仕組みになっております。その下に示しました**CRISPR/Cas9**は少し違っていて、その標的部位を認識するのが**RNA**であるということが一つ大きな違いで、この図の中の上側にある緑の鎖と青の鎖でつながっているのが、ガイド**RNA**という、ゲノムのどこを認識するかというのを決めるもので、薄い青で描いてある**Cas9**という部分がタンパク質成分で、これが酵素として**RNA**によって認識されたゲノム部位を切断するという、**RNA**とタンパク質の複合体として働きます。

次のページなのですが、それぞれ3つのツールには特徴がありまして、**Zinc Finger**であれば、活性が少し低いけれども、特異性は高いといったものがあるって、自分の目的に合ったものを使っていくということになるのですが、現実的には、最後に出てきた**CRISPR/Cas9**というものの活性、これはすなわち先ほどの確率的と申し上げたところの、切断する確率が非常に高い、活性が高いという部分と、**RNA**であるので、**RNA**成分を合成したりデザインしたりするのが非常に簡単であるという簡便性の部分がほかの2つよりも非常にすぐれておりますので、今後哺乳類を対象とするような場合には、これがメインで使わ

れていくということが予想されます。ただし、この表の中で真ん中の特異性というところに**CRISPR/Cas9**は△がついておりますが、ここが**CRISPR/Cas9**というゲノム編集技術の問題点ということになりますので、今後、医療応用などを考える際には、解決すべき問題であると考えられます。

その下のほうに図でもう少し描いてあるのですが、特異性の問題というのは、例えばこの図の左側の棒が並んでいるのは染色体の模式図なんですけど、この上の4番目のところに自分が標的としたい領域があって、その領域を認識するようなガイドの**RNA**を設計して、右側は仮に自分で描いた配列なんですけれども、このようなガイドの**RNA**をつくりまして、この4番染色体の領域を認識するようなものをつくって、ここで切断したいと思った場合に、ゲノムというのは**A・T・G・C**の4文字の羅列ですので、どうしても似た配列というのが出てきてしまいます。これは例ですけれども、たまたま**16**番のところ非常に似た配列、1文字しか違わないような配列が存在した場合に、1文字ぐらいの違いであれば、この**CRISPR/Cas9**は認識して、そこも切ってしまうということが報告されております。このような自分が想定した標的以外の場所を切ってしまうという効果をオフターゲット効果と呼んでおります。

それで、右側のページなのですが、このような標的外の切断、オフターゲットエフェクトというのは、これまで実験でいろいろ確かめられております。これまでは、がん細胞などでは非常に高い頻度で起こる。初期胚などでは、それよりは頻度が低いのですが、やはり調べてみると目的外の変異が起こるということが報告されております。この**CRISPR/Cas9**に限らず、ゲノム編集のツールというのは、ゲノムを切るためのものですので、これを導入する以上、理論的にこれを全くゼロにすることは難しいのではないかと思いますけれども、これを基礎研究から医療に向けて使っていく上では、このオフターゲットを初めとするリスクを軽減していくことが重要であると考えられます。

その下の図では、例えばどのようなアプローチでそのリスクの軽減をしているのか、特異性を上げるということを行っているのかという例ですけれども、この**CRISPR/Cas9**というのは、**20**塩基ぐらいの配列を**RNA**が認識して、切断を起こすのですが、**20**になると、ゲノムの中で似た箇所がどうしても出てきてしまう。そこで、**20**を1つで認識するのではなくて、2つ組み合わせ、2つの**20**塩基ぐらいの配列が近くにあるときだけ切断するような仕組みをつくることによって標的外の変異というものを減らすといった取り組みが行われております。

また、このリスクということを考えますと、次のページなのですが、このゲノム編集を何に対して使うのかということによってリスクが変わってくるかと思われまます。先ほどの図でも示しましたがけれども、受精卵、初期胚にこのツールを使

いますと、個体全体のゲノムに対する改変になります。一方で、培養細胞あるいは体の一部に対してウイルス等のベクターで組み込むということになりますと、体の一部のゲノムが変更されます。その影響がどこまで広がるかということが下に示してあるのですけれども、初期胚を変更しますと、もちろんその個体の全体のゲノムが改変されますし、それが次世代にも伝わっていくということになります。一方で、培養細胞あるいは体の一部の組織にゲノム編集のツールを導入することによって体の一部のゲノムが変更されても、それは次世代には伝わらないということになりますので、何に対して使うかということも大きな違いになるかと思えます。

ここまでのことを一旦まとめますと、ゲノム編集技術というものによって高効率にマウスや細胞のゲノムの改変が行えるようになりました。主に機能している遺伝子領域を切断することによってその機能を失わせること、あるいは狙った箇所を切断した後に自分の望みの配列を挿入して機能を新しく獲得させるという目的で用いられるということになると思えます。**CRISPR/Cas9**というのが一番簡便かつ効率が高いために今後使われていくと思われそうですが、特異性に懸念があるために、その向上のための取り組みがなされています。今後、これを医療の方向に使っていくに当たっては、オフターゲットを含めたリスク評価、あるいはそれを軽減していくということが重要だと考えられます。

ここから少し、ゲノム編集の技術を使ってどのような研究が行われているか、ご紹介したいと思います。この技術はもう本当に基礎からあらゆる部分で使われておりますので、今回紹介するのはそのうち疾患にかかわるもの、そしてもちろん論文として発表されているものということになります。

その背景としましては、近年、次世代シーケンサーなどによってゲノムの情報が非常に簡単に得られるようになり、また疾患を持つ患者さんのゲノムの情報がどんどん蓄積されていると思えます。この中でいろいろな変異、これが原因なのかというものが見つかってくるわけですが、それを評価してやる、あるいは修復してやる、そういうことのためにゲノム編集というのが使われてくるのではないかと思います。培養細胞や実験動物を使って、その変異を再現してやる。それで、その動物にどういう表現型が出るかというのを評価してやるということに使われたり、あるいは将来的には患者由来の細胞の変異を修復するというに使われると思えます。

次のページから、実例を幾つかご紹介したいと思います。大きく分けて、疾患のモデルをつくるということと、変異を修復するという2つの項目でご紹介したいと思います。一つは、ゲノムを切断することによって標的の遺伝子の機能を喪失することで、疾患のモデルをつくるというものです。

その下のところはちょっと詳細は説明できないかと思えますけれども、例え

ばこの研究は、消化管の上皮細胞を使った器官培養のような系がありまして、そこに大腸がんの患者さんからよく見られる変異を一つ一つCRISPR/Cas9を使って導入していくと、この器官培養の振る舞いがだんだんがん細胞に近づいていくといった研究が行われております。

また、次のページの右上のほうでは、ヒトの腫瘍の原因となる染色体の転座というのがあるのですが、それをCRISPR/Cas9を使ってマウスの体の中で起こしてやることができるということが報告されております。染色体が転座しますと、本来では起こらない融合タンパク質ができて、それが腫瘍の形成の原因となるということが、マウスの個体を使って証明されたという研究になります。

また、その下のところは、我々の研究グループで行っていることですが、先ほど言いましたように、ヒトのゲノムから1アミノ酸あるいは1塩基の変異というものが見つかってきた際に、それをマウスの個体に効率よく導入して、その変異があると、何か異常が起こるかということを見細かく見ていくことができるようになったという例を示しております。

次のページからは、遺伝子の修復についてです。これは、もう変異が入っているということはわかっている部分について、そこを切断して正しい配列を挿入することによって機能を修復するという目的で使われているものです。

その下の段にありますのは、iPS研CiRAの堀田先生のお仕事ですが、筋ジストロフィーの患者さん由来の細胞からiPS細胞を樹立して、そのわかっている変異をCRISPR/Cas9あるいはTALENを使って修復して、修復したiPS細胞から筋肉を分化させることでその機能が回復しているということを確認したお仕事になります。

右上のページもこの仕事の続きなんですけど、これは、ただ直ったというだけではなくて、どのぐらいの効率で直ったのかということの評価されていて、また先ほど申し上げた標的外にどのような変異が起こったのかということの詳細に検討されています。今後、細胞を使った修復のような系でも、どれぐらいの確率でできたのか、あるいはどういう標的外の変異が起こったのかということをおのうに詳細に見ていく必要があると思われま。

その下は、ほかの例ですが、Cystic Fibrosisという病気の患者由来の細胞を使って、これも器官培養をして、正しい配列を挿入して、野生型の振る舞いに戻ったということをお報告されています。

また、次のページに示しました例では、筋ジストロフィーのモデルマウスから得た受精卵に対して、その変異を直すようなゲノム編集のツールを使って受精卵のゲノムを編集して、その受精卵から生まれたマウスではジストロフィン遺伝子が回復しているということをお確認している仕事になります。

また、最後の紹介ですが、これは免疫不全症の患者さんから造血幹細

胞を採取して、それをin vitroで変異を修復するような操作をした上で、患者さんには戻せませんので、マウスの体内に戻して、その機能がどれぐらい回復したのかということの評価している仕事になります。

幾つかご紹介いたしましたけれども、ゲノム編集技術を用いた臨床に向けた研究というのは、現段階では、疾患モデルをつくるということと、疾患変異の修復という2つのアプローチで行われていると思います。実験動物を用いる系では個体レベル、それから培養細胞レベル、そしてヒト組織を用いる系では、もちろん、当然ですけれども、培養細胞レベルでの研究が行われております。現段階で論文として発表されているものに関して言いますと、どちらかという技術的な可能性を探求している。こういうことならこれぐらいの確率でできるということを確認しているような段階であると考えております。

今後は、もちろん、これはまだ始まって2年ぐらいの技術ですので、どんどん進んでいくかと思いますが、①のアプローチからは、新しい疾患モデルをつくって病態の解明、あるいはそれを使って創薬のスクリーニングをするといったことが想像できますし、②のアプローチは、今すぐではないですけれども、やはり遺伝子治療という方向に進んでいくのではないかと考えております。

また、最後に、私はきょう、使っている一研究者として紹介させていただきましたけれども、日本でゲノム編集を使っている研究者のネットワークをつくってございまして、広島大学の山本先生が中心となってコンソーシアムをつくってございまして、今後もし幅広いご意見などが必要な場合は、このネットワークに相談あるといいかと思っております。

ありがとうございました。

(三谷教授) では、続けて私がお説明させていただきます。埼玉医科大学の三谷と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

私は、今ご紹介のあったゲノム編集の技術について、主に治療への応用の可能性の観点からお話ししたいと思っております。前半は、今、乾先生から幾つかご説明がありましたけれども、実際に遺伝子治療にどう使われようとしているか、どういうメリットがあるかというお話をして、後半のほうで、4月の中旬に、ヒト受精卵でこの技術を使ったという論文が出て、ちょっと問題になりましたが、それについての簡単なご紹介をしたいと思っております。

まず最初に1ページ目の下をごらんください。そもそもヒトへの遺伝子治療の臨床研究ですけれども、最初の研究は1990年からスタートしておりますが、初めて遺伝子治療がうまくいったと認められたのが、ここに紹介してあります造血系の遺伝病へレトロウイルスベクターと言われる染色体に組み込まれるようなベクターを使って治療遺伝子を安定に組み込むことで患者さんが治ったというのが最初の報告です。それまでもいろいろと報告があったのですけれども、

倫理的な観点で、遺伝子治療プラスほかの既存の療法が使われていましたけれども、このケースで初めて遺伝子治療だけでうまくいったということで直接の証明になりました。

その流れで、右半分にあります、いろいろな病気、**ADA**とか**SCID**とかと略してありますけれども、類似の造血系の遺伝病で遺伝子治療に効果があるというのが続々と報告されるようになりました。しかし、その一方で、一部の患者さんで白血病が生じたのです。それはどうしてかということ、このレトロウイルスベクターというのは、染色体のいろいろなところに勝手に入ってしまって、たまたまがん遺伝子のそばに入って、がん遺伝子を活性化したようなケースで白血病が起きたということが報告されてしまいました。

ということで、その右下にありますように、この現在の治療法でかなりいろいろな病気が治るようになったけれども、さらにベクターを安全にするという研究、もう一つは、今日お話をする、もっと理想的に、遺伝子を別に加えるのではなくて、変異を直そうといった研究、その2つの方向で研究が進められております。

次の2ページ目の上をごらんください。今の説明の繰り返しになりますけれども、これまでの遺伝病、特に造血系の遺伝病の遺伝子治療のストラテジーというのは、その左半分にありますように、ウイルスベクターを用いて、遺伝子丸ごと、これは**cDNA**と書いてありますけれども、これを導入することによって、もとの変異を直すわけではないけれども、治療遺伝子を発現できる形で別の形で染色体上のほかの場所に入れることで治療効果を得るという方法です。ウイルスベクターを使うと非常に効率がいいですし、先ほどお話ししましたようにいろいろな成功例があります。ただし、ごく一部で副作用が出る場合があることがわかっております。ゲノム編集を使った治療法となると、そこに「遺伝子修復」と書きましたけれども、要はその言葉のとおりで、正常な**DNA**断片を患者さんの細胞に入れて、そこでゲノム編集の技術を利用して変異配列の**DNA**配列と正常な配列を置き換えることによって、変異をそのままそっくり直そうということです。

この方法を用いることの大きなメリットとして、その下の表の「遺伝子修復」の下に幾つか、従来の方法との比較が書いてあります。真ん中にありますように、遺伝子修復ではもとの遺伝子を直すわけで、そうなってくると、治療として発現させたい遺伝子が本当に本来の形で、発現するレベルとか時期が完全にもとの遺伝子のままで発現されるので、より完全な形の治療効果が期待されるということ。あともう一つは、遺伝子を加えるという形では、劣性な遺伝病の場合は治療が可能なわけですがけれども、優性の遺伝病は、もうその変異があるために、それがドミナントに働いて起きる病気ですので、それを除かなければ

ればいけないということです。そうなってくると、既存の治療法ではなくて、このような遺伝子修復が必要になってきます。ただし、まだ効率は低いというのがこれまでの問題でした。

その下のほうの図になりますけれども、これは特に申し上げるべきほどのことではないのですけれども、要は、ヒトのゲノム約**30億**の**G・A・T・C**という**DNA**の単位が並んでいる中の正確な1カ所を狙って直すというのがゲノム編集のイメージです。ですから、これはイメージ的には非常に大変なことだということです。

次の3ページ目をお願いします。上のほうの話は、今、乾先生は非常に丁寧にご説明なさったので、全くの繰り返しになりますが、唯一強調することがあるとすれば、理論的には、例えばヒトのゲノム上のどこでも狙って編集することができるというのが、それをまた効率よく簡単にできるようになったというのが、最近の技術の進歩ということです。

今のページの下のほうをごらんになっていただくと、これまでもゲノム編集といったものは、ある意味では古くからありました。それは、先ほどもお話がありましたように、染色体を自然に直すという活性は私たちの細胞は持っていますから、それを利用することで外から**DNA**を加えることによって、例えばマウスの**ES細胞**の遺伝子ターゲティングとか、それによる**ES細胞**からのモデルマウスの作成といった研究は、広い意味でのゲノム編集でした。それが、繰り返しになりますが、右半分にありますように、私はここで人工制限酵素と書きましたけれども、要は同じことで、人工ヌクレアーゼがデザインできるようになったことで、壊すとか、直す、もしくは置き換えるといったことが非常に容易にできるようになったというのが現状であります。

次の4ページ目をごらんください。その上のほうには、特にヒトの治療に限らず、最近どんなことがされているかということで、**CRISPR**の系のおかげで、これまでよりもいろいろな、動物、植物、下等生物でゲノム編集が可能になって、いろいろな生物がつくられるようになりましたし、実際にここに豚とか牛の写真とかがあるのでありますが、これは例えばミオスタチンという遺伝子を壊して筋肉の量が倍になった牛とか、例えば角がない牛をつくったりなどということが、少なくとも研究レベルでは行われております。また、この技術を利用して、例えばデング熱とかマラリアのような病原微生物を媒介できないような蚊をつくって、それを野生に放すことによってこのような伝染病を防ごうという試みもしくは研究が少なくとも研究室レベルでは可能になっています。

ただ、一つ、ヒト以外の応用で現在問題となっているのは、これはゲノム編集で多くの場合遺伝子を壊した例ですけれども、壊した場合というのは、過去のこれまでの遺伝子改変と違って、外から入った**DNA**は染色体上に何も残ら

ないのです。染色体を切った後に間違っただけを利用して壊すわけですから、自然に発生した変異とゲノム編集技術でつくった変異がこれからは区別できないのではないかということが大きな論点になっております。

もちろん、きょうお話しする遺伝子治療についても、先ほど言いましたように、いろいろな形でゲノム編集が利用できるということが期待されております。実際に、メリットにつきましては先ほど述べましたし、2つほど例を挙げて説明したいと思います。

その1つ目は、下にあります、まさに遺伝子治療のモデルでして、これは**in vivo**です。先ほどちょっと乾先生がたまたまご紹介なさらなかったのですが、ここでお話ししますけれども、肝臓の遺伝病のモデルマウスというのがいろいろあるわけですが、ある種類のマウスにおいては、この**CRISPR/Cas9**というのを肝臓に直接打って、同時にその変異を直すような**DNA**を入れることによってマウスの肝臓の病気が治ったということを示した論文です。このときには、効率としては、肝臓の細胞の大体**250**個に1個の細胞で正確に遺伝子が変異**DNA**から正常な**DNA**に戻っていることが示されました。ただし、これはかなり特殊なマウスでして、このような効率が低い修復でも治療効果を得られるようなマウスだったので、このような形で実際の治療効果として見られましたけれども、まだこの効率では、恐らくマウスでもほかの病気であれば治すことのできないようなレベルです。

次に5ページ目の上に行っていたきたいのですが、これは実際にもう既にヒトで使われている例です。ただし、これは遺伝子を壊す例であり、かつ体細胞で行われている臨床試験のことです。これは、**AIDS**の治療としまして、**HIV**が**T**細胞に感染する際に必要な細胞の表面の受容体、リセプターというものを壊すことによって**HIV**が感染できなくなるといった、過去に実は自然に起きていた現象を利用して、この図にあります**CCR5**という受容体遺伝子を**Zinc Finger Nuclease**で壊したものです。その標的細胞は**T**細胞です。これまでに論文が出ているのはまだ**T**細胞で行われた研究だけですが、その**T**細胞を患者さんに戻したところ、ある程度期待されたとおり、この受容体が壊れた**T**細胞のほうが選択的に生き延びることができた。逆に言うと、**HIV**には感染しなかったということを示唆するような結果が報告されております。

この治療法は非常に期待されておまして、関連した臨床研究が少なくともアメリカでは幾つも進行しております。これは**T**細胞の話ですが、もちろん造血幹細胞への応用というのが現在幾つか行われておりますし、当然もっと先では**HIV**に限らず、ほかの肝炎などといったウイルスの治療法にも応用できるのではないかとということで期待されております。

ただし、先ほどもお話がありましたように、いいことばかりではありません。

その下のほうをごらんになっていただくと、例えば遺伝子を修復するという場合にも、下半分の右に幾つか並べてあるものの一番上ですけれども、期待としては、染色体を例えば**Zinc Finger Nuclease**で切って、直すための鋳型の**DNA**を入れてやると、うまく修復して治療効果が得られるといったものが一番の期待であるわけですが、その一方で、その鋳型の**DNA**が全然違うところに入ってしまったり、もしくは人工ヌクレアーゼがただ切って壊すだけで終わってしまうとか、もしくは、もっと悪い場合には、先ほどもありましたように、オフターゲットといいますけれども、類似配列を切って、予想できないことが起きてしまうといったことが、現在の技術的な限界というか、問題点として言われております。

次のページにお進みください。ここでは、今、話題というか、問題になっております中国から出された受精卵でのゲノム編集について簡単にご説明したいと思います。上にあるのがそのもとの論文の1ページ目ですが、その下から見ていただきますと、要は今回の論文というのは、 β サラセミアという造血系の遺伝病を治すということを一応目的として行われたということになっております。 β サラセミアというのは、ヘモグロビンを構成している α グロビン、 β グロビンの4量体のうちの β のほうの遺伝子に異常があるために正常なヘモグロビンがつかられずに貧血などの症状を呈するといった遺伝性の疾患です。主に地中海のほうに多いのですが、日本でも患者さんはいらっしゃいます。この論文で行われたのは、実際のこの患者さんの受精卵といった話ではなくて、ここを目標として、正常人からの受精卵を用いて、この β グロビンの遺伝子をゲノム編集方法によって正確に置換できるかどうかを試みたというのが、この研究の趣旨になっております。

その一番下に「研究方法」と枠に囲って書いてありますけれども、要は、ここで用いたのは正常な受精卵ではなくて、間違っただけで精子が2つ卵子に入る形でできてしまった3前核受精卵という**3PN**と呼ばれるもの。これはある頻度で出てくるのですが、本来これは、発生がある程度進んだらとまりますので、捨てられてしまうものなのですけれども、それを捨てるかわりに研究に用いたとです。それを、それなりの倫理的な審査を中国では通して行われた研究ということになります。この**3PN**の受精卵に人工ヌクレアーゼ、今回使われたのは**CRISPR**ですが、**CRISPR/Cas9**と β グロビンのターゲットを置き換えるための**DNA**を入れて、2日間、**48時間**培養して、大体8細胞ぐらいになったところで**DNA**解析をしたというのが、この論文の内容です。

次のページに行ってくださいと、実際には**86**個の**3PN**の受精卵に対してこの処置をして、**71**個がまず生き延びたわけです。そのうち**DNA**解析をできたのが**54**個ということで、その内訳を見ますと、**54**個のうち**28**個では、実

際にターゲットのβグロビンの遺伝子が直ったもしくは切断された形跡があったということです。ですから、効率としては大体半分ぐらいでゲノム編集が実際に成功していたということになります。ただし、その中で正確に、外から入れたDNAでこのターゲットのβグロビンの遺伝子に置き換わっていたのは4個しかありませんでした。よく言えば7分の1ですけれども、DNAを全部解析したのは54個ですから、それからすると10%以下の効率ということになります。

ではほかの二十何個はどうなったのだということで、その下のほうにまとめてありますけれども、実際にいろいろと調べてみますと、まさに先ほどのオフターゲットという問題です。似たところを切ってしまったということがわかっております。ただし、似たところを探すのは非常に大変な話で、現在はオフターゲットの配列を予想するようなソフトがありますので、それを使って幾つか予想した染色体配列を調べると、本当に切れていたのです。そこにある下半分の図の1番の「類似のDNA配列を切断」というところに並べてありますOT4と5というのは、その赤い部分が本来の標的とマッチしないところなのですが、それぐらいのミスマッチでも切っていたということです。それでもこれぐらい高頻度に見つかったということで、実は調べたのは予想配列だけでゲノムを全部見ているわけではないので、本当はそれを調べたらもっとさらにオフターゲットが出てくる可能性もあるということになります。

またもう一つ、今回の系としましては、βグロビン遺伝子はその上流にδグロビンという類似の遺伝子があるわけですが、外から鋳型としたDNAではなくて、δグロビン遺伝子を利用することによって直していたといった間違っただけ修復もかなりの頻度で7個も報告されております。

そういったわけで、この論文は、もちろんその大もとの大きな問題として、受精卵を使った研究がここまで一気に進んでしまったということにあるわけですが、技術的側面からしましてもまだまだ、特に先ほど乾先生も強調しておられたオフターゲットというのは、実際にはiPSとかESではほとんど見つからないのですけれども、こんなに高い頻度で受精卵に見つかったというのが驚きというか、そういった形で捉えられております。

最後に、次のページを見ていただきますと、まずこのゲノム編集を遺伝子治療に応用する際に幾つか考えなければいけないかなと思う点を、リストアップいたしました。

まず、もちろん安全性の問題でして、言いかえると特異性です。ちゃんとそのターゲットどおりに切るかどうかということで、先ほどお話もありましたように、これをちゃんと検出する技術というのはまだ、全ゲノム配列を見ればいいのですけれども、それは非常に費用も時間もかかるといったことで、なかな

か現実的ではないですし、さらに例えば先ほどの肝臓での応用などになってきますと、細胞のごく一部で修復が起こっている、かつ、なおそのごく一部でオフターゲットがあるとなると、どれくらいしつこくゲノムを読めばいいのかとなると、これはかなり非現実的な話にもなるのです。また、色々と調べれば変異が見つかるのだけれども、それはゲノム編集の悪い影響なのか、もともと存在しているある**SNP**、個人個人が持っている多型であるのか、もしくは培養の過程で生じたものなのか、もしくはシーケンスの技術的なエラーなのかといった、わからないレベルのものを気にしなければいけないというのが現状であります。ですので、そうなってくると、オフターゲットはある程度生じるもののだとして、それがリスクを上回るベネフィットをこのゲノム編集による遺伝子修復治療が生むかどうかというのがポイントになるかもしれないと思います。

また一方で、鋳型の**DNA**が変なところに入るとというのは、これはもうかなり**DNA**を外から細胞に入れると、染色体の中に入ってしまうのは割と頻繁に起きることで、例えば**CiRA**でプラスミド**DNA**で樹立した**iPS**細胞の半分ぐらいでプラスミド**DNA**が入っていたといったことも聞いたことがありますので、細胞の性格といいますか、どうしても**DNA**を取り込んでしまう。それを防ぐのはかなり難しいわけで、そこをどう考えるかといったことが問題になると思います。

また、結局、今でも実験レベルではかなり使える技術ですけれども、治療となってくると、それなりの効率がなかなか得られません。また、効率という言葉の定義が割と混同されているところがありまして、細胞当たりの効率といいますか、例えば肝臓の中で何%かといった効率、もしくは先ほどの受精卵の何個中何個といった効率もあるのですけれども、一方で正確性といった意味で効率が述べられることもあって、その辺のことによく気をつけて議論しないと、何に対する効率なのだろうということが時々混乱しているように見受けられます。

ではこの治療を用いることが必要な疾患は何かと考えた場合に、下のほうになりますけれども、結局今のところは恐らく、特に体細胞に用いる場合には、これまでの遺伝子治療と同じで、例えば修復された細胞が何らかの形で組織の中で優位に増殖するような、例えば先ほど最初にお示しした**SCID-X1**とか、先ほどマウスでお示しした高チロシン血症とか、そういったものが現実的には最初にゲノム編集が可能になるのではないかとあったところなんです。もしくは、非常に低いレベルでも治療効果のある血友病のようなものも、恐らく最初にゲノム編集が利用される病気として考えられるのではないかと思います。

もう一つ大切なポイントというのは、先ほど言いましたように、遺伝子治療というのは、**ex vivo**という、体の外に細胞を出して治して、遺伝子を入れて体に戻す方法と、**in vivo**という、体の中に遺伝子を打って治す方法がありま

すけれども、それぞれの方法でどのようなことが可能か、その特定の病気の治療の上で、例えば標的になる細胞とか、それをどうやってふやすことができるかとか、クローニングできるかとか、そういったことが恐らくポイントになってくるのではないかと思います。

次の9ページ目をお願いします。今は体細胞とか、生殖細胞に関係なくお話ししましたがけれども、さらに生殖細胞に関しての特化した問題としましては、まず一番に今回の論文でも出ていたのは、モザイクの問題というのがあります。これは何かといいますと、そこに図がありますように、要は、理想的に言うと、図の一番左の青い丸が最初の受精卵だとしますと、そこでゲノム編集がすぐに起きると、その後の全ての分離した細胞で遺伝子は改変されたままですけれども、実はCRISPRを使った技術で、TALENよりも問題というか、現状で限界があるのは、どうしても遅れたタイミングで働くことが多いようです。ですから、結果、この図は受精卵が分裂していくという絵を描いたつもりですけれども、下半分にありますように、青と赤、直った細胞ともとの細胞がまざってしまうというのが、今回の論文でも全てそうだったということです。こうなってくると、生まれてきた個体というのは、いろいろな細胞がまざったことになって、その治療効果にも問題がありますし、何よりも問題なのは、着床前診断ができないんです、どの細胞をとるかによって結果が違いますから。ですから、これはあくまでも技術的な問題なのですが、現時点ではそのような問題があるということです。

その後はもっと一般的な話になりますけれども、遺伝子治療というのはそもそも、ゲノム編集を用いても用いなくても、生殖細胞に対しては今のところは禁止されております。それは、例えばヒトゲノムの個体差、多型というものを考えた場合に、一つの病気を起こす変異と思われても、それを直すことによってほかに影響が出るのではないかとか、そういったことがまだよくわかっていないということがありますし、もう少し倫理的な話になるかもしれませんが、もし副作用が出るとしたら、それが次の世代とか、何十年もたってから出てくる可能性があるわけです。そうなってくると、もちろん次の世代、治療を行った医者もしくは研究者が結果を追えないような先に結果が出てくることに対して何も保障できない、また先の世代からのインフォームド・コンセントはとれないといったことで、遺伝子治療一般に関しては、このような受精卵への応用は少なくとも日本では禁止されております。

もう少し追加しますと、その下半分になりますけれども、もう一つ考えるべきことは、ではどのような病気の場合に受精卵レベルでこのゲノム編集をする必要があるかということ考えた場合、例えばサラセミアは、最初にお話ししたレトロウイルスに似たレンチウイルスと言われるベクターを使った既存の遺

伝子治療法で実際はいい結果が出始めています。アメリカやヨーロッパで臨床試験が進んでいて、患者さんが治っているのです。ですから、もちろん理想的な方法ではないけれども、治るような治療法が既にできているのに、このようないろいろなリスクのあることをあえて危険を冒してまでやるべきかどうかというのは大きな問題ではないかと考えられると思います。

また、現在、遺伝子治療もしくは幹細胞を使った再生医療も非常に技術が進んでおりますので、例えば受精卵のレベルではなくても、出生した後ですぐに治療が可能であれば恐らく治るような病気もふえていると思いますので、そういったいろいろな現在技術が進んでいるほかの技術との兼ね合いといったことも治療応用としては十分考えられるべきであろうと思います。

その下にありますが、そもそも、先ほどマウスでの応用例というのは乾先生がお話しになりましたけれども、この受精卵でゲノム編集で遺伝子を壊すのではなく直して個体をつくったというのは、私が知っている限りでは、サルでもまだ誰も研究に成功しておりませんし、世界中の研究者がやろうとしていることです。それなのに、今回の論文というのは、一気にそれを一飛びしてヒトで技術を検討した。もちろん個体をつくるところまではいきませんけれども、サルでもきちんと技術が確立していないものを、ヒトの受精卵を使った。そういったこともあって、そういった観点からも、そこまでやる必要性があったのかということも言われていることだと思います。

ただし、受精卵ではなくて、例えば先ほど議論になっておりました精原幹細胞、生殖細胞の幹細胞を用いれば、理論的には、例えばオフターゲットを除くとか、そういったことのリスクは下げることができると思います。それでも倫理的な問題は残るわけですが、少なくとも受精卵で何が起きているかわからないような問題は、幹細胞レベルでゲノム編集を用いた場合には、詳細な解析で除くことはできるので、それによって若干話が変わってくる可能性があると思います。

また、このようなことが進んでくると、治療だけではなくて、もちろん医療とは関係のない目的に使おうとする人とか出てくる恐れがあります。そういう問題を含めて、いろいろな学会などで、このような研究はとめたほうがいいといった声明を出しているのだと思います。

また一方で、学会その他によって違う点として、基礎研究でこのようなゲノム編集をヒトの受精卵に対して行うことがいいのかどうかというのは、恐らく加藤先生がこの辺のことはよくご存じですが、見解が違ってきていると思います。

長くなって申しわけございませんでした。最後に、先ほどお話がありました遺伝子治療学会の今の立場ですけれども、このたびこのような論文が出たとい

うことで、国際幹細胞学会のほうは既に声明を出しておりますし、遺伝子治療学会関係も、日本とアメリカとヨーロッパの3学会の共同声明というのをしまして、これは恐らく来月の8月号か9月号の**Molecular Therapy**と言われるアメリカ遺伝子治療学会の学会誌に載る予定ということで、最終稿に近いものは私たちがチェックしましたので、それを最後に参考として添付してあります。それについて簡単にまとめたのが、私の最後のスライドになるわけですがけれども、先ほど言いましたように、生殖細胞以外の体細胞の遺伝子治療へのゲノム編集の応用というのは、ほかの遺伝子治療への応用と同じぐらいのレベルの、要はリスク・ベネフィットを考えるとといった考え方でいいのではないかということ。ただし、生殖細胞の遺伝子治療にゲノム編集を応用することに関しては、技術性の問題、オフターゲットとか、モザイクの問題とか、もしくは生物学的にそういう変異を一つ直したことの影響といったことがまだはっきりしない以上、慎重にされるべきだということもありますし、先ほどの繰り返しになりますけれども、倫理的問題が非常に大きいので、仮に技術的に100%であっても、社会への十分な説明とか議論によってコンセンサスを得ることが必要である。さらに、遺伝子治療学会としては、受精卵を使ったゲノム編集は、ヒト以外の動物を用いた研究をもっと進めて、さらに技術がもう少し進んだ後で慎重に考えるべきであろうとまとめております。

すみません、早口でした。以上です。

(原山会長) ありがとうございます。非常に中身の濃い、かつ本当に専門家でなくても理解できるような形でご発表いただいて、感謝しております。

余り時間も残されておられません、ここから質疑応答で、コメント、ご質問などがございましたら、この機会ですので、ご活用いただければと思います。いかがでしょうか。では、森崎さん。

(森崎専門委員) ありがとうございます。非常に注目される手法について簡単にご説明いただき、ありがとうございます。

研究者でもありますが、ちょっと確認というか、お尋ねしたいのは、ゲノム編集自体は非常に簡便であるということはあると思いますが、またオフターゲットも問題になっているということも存じているのですが、結果としてのオフターゲットとオンターゲット、ターゲットされたところを壊す、あるいは直せるということについては、細胞の種類とか分化度とか、そういったものにどれぐらい依存するのかということ、あるいは種によってひょっとして違いがあるのかどうかということも含めて、これは修復機構に依存はすると思うんですが、その辺も大分治験としては進んでいるかどうかだけちょっとお尋ねしたいんですが。

(乾室長) オフターゲットについては、皆さん、もちろん非常に重要だと思っ

て調べていらっしゃるのですが、体系的に同じ条件でいろいろな材料を使ってとか、そのような形ではまだされておりませんので、個々の実験によって、こういう結果が得られたというのが単純に蓄積していつているというのが現状だと思います。

それを総合して見ると、先生がおっしゃったように、細胞の種類によって、癌細胞だと多いけれども、iPSは少ないだろうといった傾向は見られてきておりますけれども、それに対して体系的な結論が出ている段階ではまだございません。

方法も違います。次世代シーケンサーでゲノムを幅広く読んでしまうと、たくさん出てきますけれども、候補を探していただけだと、なかなか出てこないということもあります。

(原山会長) 武藤さん。

(武藤専門委員) 本当にお二人ともすばらしいご説明で、大変勉強になりました。ありがとうございます。

あと、最後の共同声明も本当にいいタイミングで間に合って、加藤さんもすごく尽力されたなと思いますけれども、間に合って本当によかったなと思います。

質問は、これの日本語公式版というのも表明していただいて、一般の目に触れることは可能なんでしょうか。

(原山会長) どちらでも。

(三谷教授) そうですね。お聞きになっていますか。

(加藤専門委員) いや、私が言う立場ではなく、たまたま近くにおられる同僚である、金田安史日本遺伝子治療学会理事長がリーダーシップを取っておつくりになったものです。「出るときに同時に日本語を配れるといいですね」とお伝えすることはできると思います。重要なことだと思います。

ただ、1点補足すると、三谷先生もおっしゃったのですけれども、この3学会の声明においては、この10ページ一番下にあるように、まずヒト以外の動物を用いた研究を推進すべきとかなりはっきりと言っていて、かなり保守的だと思います。例えばISSCRはこういうところまで言っていない。研究はエンカレッジというような程度で、ちょっとごまかしている。すみません、曖昧という言い方をすべきですけれども。だから、それが世界の専門家のコンセンサスだとはとられないような形で受け止めることが大事だと思いますので、ちょっとコメントしておきます。

(原山会長) どうぞ、高木さん。

(高木専門委員) ゲノム編集でミオスタチン遺伝子を破壊して筋肉量をふやすというのは、私もテレビで見たことがあるのですが、こういうものはもう市場

に出ることが許されているのでしょうか。現時点では実験段階なのか。動物にゲノム編集を使うということに関して、海外では規制はどうなのでしょう。

(三谷教授) その辺の海外の事情とかはよく理解はしておりませんが、先ほどご紹介したのは、あくまでも研究室、研究レベルのことだと思いますけれども、やっているところは結構カンパニーとか、最近アメリカなどではやっておりますので、恐らく、間違いなく、それを市場に出したいといった前提でやっておりますけれども、例えばFDAなどは、少なくとも読んだところによると、こういうものに対してはかなり抵抗を今のところ示していて、今、現時点ではこれを認めることはないということだと思います。ヨーロッパとか、ほかの国に関しては、申しわけございませんけれども、ちょっとわかりません。

(原山会長) やはり海外動向も今後ウオッチしていく重要な点なので……。

田村さん。

(田村専門委員) ありがとうございます。動物のことでお伺いしたいのですが、こういうものをやっている中で、それこそ失敗というか、予想外の結果が出ているとかということはあるのですか。

(三谷教授) すみません。予想外というのは、例えばミオスタチンを壊すことを目的としたのだけれどもということでしょうか。ちょっと具体的な事例としては存じ上げないのですが、目的の変異を入れるために試行したときに、目的外のことが起こったものというのは当然出てきていると思いますけれども、それについて詳しい評価をして発表しているということは多分ないのではないかと思います。

(原山会長) 今のは、ちょっと一般論で言うと、ネガティブデータとか、失敗したものというのは、論文にならないので、表面に出てこないんです。でも、実はそこから学ぶところが多分にあるので、NIHなどでも今エンカレッジしているのは、そういうのも蓄積しましょうと。多分このケースにとっては特に重要性があるのかなというような感触を持つのですが。

そのほか。では加藤さん。

(加藤専門委員) 違う話で、戻っていいですか。

(原山会長) どうぞ。

(加藤専門委員) ヒトの受精卵の話なのですが、うわさとして、中国で今回4月に出た論文以外のチームがやっているというのがあると思うんですが、中国だけではなく、世界の状況としてどんな状況かというのは、お二人の先生方は何かご存じでしょうか。

(三谷教授) 私も、どこかの雑誌で、中国で同じようなことを3カ所か4カ所かでやっているというのを聞きまして、ああやっぱりなという印象を持ったわけですが、それ以外の国で云々というのは、今のところ私も全然耳には

しておりません。

(加藤専門委員) いつも私はこういう言い方をここでしてしまうんですけども、日本では、遺伝子治療の指針があって、できないんです。ただ、それはそうだよとそのままのままでいるだけではなくて、日本は国としてというか、ある高いレベルで、やはりこれはおかしい、現時点ではやらないほうが良いということ言うべきかどうかというのは、世界の状況を見てどうお考えでしょうか。

(三谷教授) そういったことを含めて恐らくサイエンス誌とかネイチャー誌で幾つかの研究者の声明みたいなものが出ているのではないかと理解してはいるのですが、強制力はなくても、こういったこと、例えばもちろん医療応用、受精卵でのゲノム編集をやめろというのは、それははっきり言っていると思いますし、それ以上のことはちょっと私も何とも言えません。

(原山会長) 今の質問の趣旨というのは、サイエンスコミュニティでの意見と同時に、政府としてのスタンスというのが、米国の場合にはかなりクリアなメッセージを出しているところがあって、では日本はどうするかという問いかけだと思ふ。その辺は我々としては一度、今後どうするかという議論をしたいと思ふので。

水野さん。

(水野専門委員) 今話題になったことと全く同じことをお伺いしようと思つたんですけども、私たちのこの委員会は、本日の前半に議論をしていたように、ヒト胚の作成についてといったことで、これまでは比較的制限的なものを受け継ぐ形で、そしてそれが研究者の研究の進展の邪魔にならないように後追いをしているといった傾向にあるのです。でも、この「ヒト受精卵を用いたゲノム編集研究に対する共同声明」のように、もう国際的には学者内でのある種の倫理的な基準を自主的につくられるというような動きがあって、そういう動きとこの委員会がしている作業との関係というのが私は非常に基本的に気になっておまして、できれば学者の間の倫理的基準というものが一番重要であるように思ふのです。そういうものを追いかけるといいますか、そういうものとこの委員会のやっている基準との間にそごがあるといった場合に、その声を上げていただくようなことは可能なのか。我々が足を引っ張らないようにするような仕組みというのは可能なのかなというのが今一番懸念しているところなんです。まずお伺いしたいのは、そういう研究者での共同声明的な倫理的な基準というものと、今、日本が、我々の委員会がやっている作業との間にそごがあるとお感じかどうか。そして、そごがあるとお感じであるとすれば、どういう形で是正していくのがよいと思われるでしょうか。

(三谷教授) 今回のこの特に受精卵を用いた云々という件は、実はどこの指針でもカバーできないようなところが出てきたので、みんなうろたえているとい

うのが現状ではないかと理解しております。だから、ないからやっていいと思ってやってしまう人たちがいるし、ないから、何も規定しないからやはりやめようというのが、恐らく日本も含めて多くの研究者の考えだとは思っています。ですから、この件に関しましては、そご云々ではなくて、完全に抜けていたと。まさかこんなことがこんなに早く行われる、もしくはやる人がいる、やるグループがあると想定していなかったのだと思うのです。でも、予想は何となくしていたので、3月ぐらいからいろいろな意見がいろいろな雑誌に出てきたりしていましたが、最終的に出てきてしまったというのが現状でして、それを逆にまた学会のほうも後追いをするような形で声明を出したりとかというのが現状ではないかと思っております。

(原山会長) ありがとうございます。そろそろ時間になりましたので、本当に密度の高い議論をさせていただきまして、感謝しております。ありがとうございました。

本日の議題はここまでで終了しておりますが、事務局のほうから何かございましたら。

(尾崎参事官) すみません。事務局からですが、まずは、本日の議題1の中間まとめ案に関して、先生方に先ほどの議論でいい残された話があると思いますので、事務局から意見をもらうような対応をしたいと思っています。ぜひ追加のご意見をいただければ、次回の議論につなげますので、何とぞよろしく願いいたします。

続いて、本日の議事録については、皆様にご確認をいただいた後、公開させていただくことといたします。

次回は、9月9日にこの会議室で、一応現時点では開催予定でございます。

また、本日、旅費が発生する委員の方には、旅費等確認票という用紙が添えてあります。お手数ですが、この場で記入いただき、そのまま机の上に置いてお帰りいただきますようお願い申し上げます。

内閣府庁舎のゲートを出て、門衛所で必ず一時通行証を返却していただきますようによろしく願いいたします。

以上でございます。

(原山会長) ありがとうございます。