

生命倫理専門調査会におけるゲノム編集技術に係る検討の方向性（検討用メモ）

1. 契機

Protein & Cell 誌に、中国の研究チームが、体外受精を行った際に生じる異常がある受精胚（3PN胚）に対し、ゲノム編集技術を使用し、遺伝性の血液疾患に関する遺伝子の変更を試み、結果として、目的どおりの遺伝子の変更を一部確認したが、目的外の変更（オフターゲット）も生じ、臨床応用には更なる検討が必要な段階にある旨の論文発表がされた。（H27.4）

2. 研究者コミュニティ等の動き

国際幹細胞学会、米国・ホワイトハウスは、人の生殖細胞系列へのゲノム編集に対する声明を発表している。（H27.3）（H27.5）

日本の遺伝子細胞治療学会は、米国の関係学会と人へのゲノム編集に対する共同声明を発表している。（H27.8）

米国NIHや英国の関連研究団体は、人へのゲノム編集の研究に対するファンディング等への言及を含めた声明を発表している。（H27.4）（H27.9）

3. 声明等の主な言及事項（共通事項ではない）

人以外の動物の生殖細胞、受精卵へのゲノム編集技術による遺伝子変更研究へのスタンス
人の体細胞へのゲノム編集技術による遺伝子変更研究へのスタンス（基礎的研究）（臨床応用）
人の生殖細胞、受精卵へのゲノム編集技術による遺伝子変更研究へのスタンス（基礎的研究）（臨床応用）

のスタンスの理由

ア) 後の世代への影響が及ぼす可能性から

イ) 後の世代への影響を検証する科学的な方法等が現時点で無いことから

ウ) 同意について

の遺伝子変更研究に対する、関係の社会的な合意形成の必要性

研究者コミュニティ、ファンディングエージェンシーとして今後の対応、研究指針[異常胚の研究目的利用]の必要性など

生命倫理専門調査会として、上記3の事項についてどう考えるか？

生命倫理専門調査会として、その他特に議論しておく事項は何か(あるか)？

(平成27年9月9日の生命倫理専門調査会での主なコメント)

世代を超えた人の遺伝子改変につながるようなことは、日本でも行わないこと、日米の遺伝子治療学会のまとめで言及しているように、動物実験を先に実施すべき事項であることなどを、まずは検討してみる。(検討していることを示すことが重要。)

現時点、臨床利用には行うべき状況にはないことを認識することは非常に重要なことである。

【参考】

これまでのゲノム編集についてのヒアリング概要

1. 国立成育医療研究センター 乾先生 (H27.7.31)

ゲノム編集とはどのような技術か

ゲノム編集は、ゲノムDNAの狙った遺伝子領域を酵素(人工ヌクレアーゼ)で切断することにより、その機能を失わせたり、その時に望みの配列を挿入することにより新しい機能を獲得させたりすることができる。しかしながら、施した変化(変異による機能の喪失及び獲得)は不可逆的である。

技術的な問題点と今後の方向性

現在、ZFN、TALEN、及びCRISPR / Cas9の簡便性、特異性などについてそれぞれ特徴がある3種類の方法が用いられている。そのうち、CRISPR / Cas9は他の2つの方法よりも簡便性が高いが、想定した標的以外の場所を変更する(オフターゲット)確率が高い。CRISPR / Cas9がゲノムを切断する活性を持つ以上、標的外切断の可能性をゼロにすることは難しい。

ゲノム編集により何ができるようになったか

ゲノム編集技術(ゲノムの切断)を用いて、標的の遺伝子の機能を喪失することで、動物において疾患のモデルを作り、病態の解明や創薬のスクリーニングが可能となりうる。また、ゲノム編集技術(ゲノムの切断 +挿入)を用いて、遺伝子配列に起因する疾患変異の修復の可能性が考えられ、将来的には遺伝子治療の方法の候補となりうる。

ゲノム編集技術の臨床応用に向けた研究は、主にこの2つのアプローチで行われている。現段階では技術的な可能性の探究段階の研究が進められていると考えられる。

2. 埼玉医科大学 三谷先生 (H27.7.31)

既往の遺伝子治療とゲノム編集の特徴

従来の遺伝子治療は、遺伝子を加えることが主であり、がん遺伝子の活性化などを克服しながら治療実績を上げてきている。一方、ゲノム編集は、遺伝子の範囲を治す(書き換える)ことができるが、その効率は低く、未だ基礎研究が主な段階である。また、ゲノム編集はその痕跡が残らないことから、食品になりうる作物などへの利用については論点になっている。

ゲノム編集技術による遺伝子治療の例

体細胞へのゲノム編集の臨床応用の例として、AIDS患者からT細胞を採取し、ゲノム編集技術によりHIVがT細胞に感染するのに必要な細胞表面の受容体(レセプター)の遺伝子を破壊し、患者に戻すことにより、効果が認められたことが報告されている。他の感染症の治療法への応用が期待されている。

受精卵(生殖細胞)へのゲノム編集の問題点

遺伝子改変された細胞と改変されない細胞が混在する、いわゆるモザイクが発生する。また、次世代以降に影響が続くことから、意図しない改変(オフターゲット)の影響が大きい。また、将来の世代へのインフォームドコンセントを取ることは不可能である。

行った医師(研究者)が何世代も経過を追跡できない。

受精卵への適用については、ヒト以外の動物を用いた研究を進めて、技術が確立された段階でヒトへの利用を慎重に検討すべきと考えられる。

3. 実験動物中央研究所 佐々木先生 (H27.9.9)

なぜマーモセットか

マウスやラットではなく、マーモセット(霊長類)を実験動物として用いる理由として、薬物代謝、病原体に対する感受性及び発現遺伝子等がヒトに近いため。

また、サルの中でもマーモセットを用いる理由として、繁殖効率が高いことがある。

ゲノム編集の手法の選択

マーモセット受精卵へのゲノム編集の方法として、TALENを採用。その理由は、CRISPR/Cas9と比較して、モザイク(改変されたものと改変されないものの混在)率が低いため。

ゲノム編集した胚の遺伝子の問題点として、実際に狙った遺伝子が改変されているかどうか、着床前診断を行うこととなる。モザイクが多いと、たまたま改変された割合を調べた場合、その個体は病気が治ったと判断されるが、実際に生まれた子供は治っていなかったりすることがありますと考えられる。

受精卵へのゲノム編集の問題点

マウスにおけるゲノム編集による遺伝子改変の確立は約2%と低く、1匹の改変個体を得るために沢山の実験動物が必要である。これをマーモセットでとすると数百頭準備しなくてはならず、技術の改善が必須である。