

○ ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究に対する 現時点の認識について（検討用）

<目次>

1. 経緯 [3 頁]
2. ゲノム編集技術とは [3 頁～4 頁]
3. ゲノム編集技術を用いる研究の現状 ① [4 頁]
4. ゲノム編集技術を用いる研究の現状 ② [5 頁]
5. 整理していく事項 [6 頁～7 頁]
6. 整理事項に対する現時点の認識
 - 事項1: ヒトの異常胚(3PN 胚)* を研究目的で利用することの可否及び条件
[9 頁～13 頁]
 - 事項2: ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行う研究(但し、
人の胎内への移植を前提としない研究)を実施することの可否及び条件
[15 頁～19 頁]
 - 事項3: ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行い、それを医療
(臨床研究を含む。)目的で利用することについて、現時点で考えておく
べき事項及びそれらへの考え方
[21 頁～23 頁]
7. その他 [25 頁]
- 【参考1～3】 [27 頁～31 頁]

* この資料においては、正常な発生能力を欠く人の受精卵である、tripronuclear zygotes を「異常胚(3PN 胚)」と便宜的に表記している。

1. 経緯

- 平成27年4月、Protein & Cell 誌に中国の研究チームが、次の内容の論文(以下、「中国の研究」という。)を発表した。
 - (1) 体外受精を行った際に生じる3PN 胚に対し、ゲノム編集技術(CRISPR/Cas9)を使用し、遺伝子の血液の疾患に関連する遺伝子(β グロビン遺伝子[HBB])の改変(正常遺伝子に変異の導入)を試みた。
 - (2) その結果、86個の3PN 胚に対して目的遺伝子のゲノム編集を実施し、71個が48時間後に生き残った。そのうち DNA 解析が出来たものが54個、そのうち28個は、HBB 遺伝子の DNA が切断された形跡があった。4個は目的の遺伝子に明らかに置きかわり、標的どおりの遺伝子の改変が確認された。一方で、標的外の改変(オフターゲット効果: off-target effect)も生じている又はそのおそれが多いことも確認され、外から導入した遺伝子でなく他の類似のグロビン遺伝子を利用することで修復してしまうこと(7個)も認められた。
 - (3) **医療目的(clinical application)**には更なる検討が必要な段階にあると考察されている。
- 平成25年4月の生命倫理専門調査会から、様々な研究が進展していくなかで、将来的に生命倫理専門調査会で、新たに検討課題として取り上げていくことが考えられる又は、望まれる新たな検討テーマの抽出のため、種々の研究分野の研究の状況等の把握を開始した。

そのような時期に、中国の研究の論文発表がされ、ゲノム編集技術に対する社会的な関心の高まりもあり、優先的に把握する分野の1つとして、ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究に係る情報の収集を進めてきている。

また、これらの情報に基づき検討課題の抽出を含めた関係事項の現時点での認識の整理を目指している。

2. ゲノム編集技術とは

- 「ゲノム編集技術」とは、生物のゲノムの狙った DNA 配列を認識する部分と、そこを特異的に 切断する人工のヌクレアーゼ(核酸分解酵素)からなるものを用い、細胞の待つ DNA 修復機構を利用し、切断による遺伝子の不活性化又は、切断箇所への 人工の DNA 断片の挿入により、遺伝子改変を行う技術である。ゲノム編集技術による遺伝子改変は確率的な現象であり、その変化は不可逆的である。
- 主なゲノム編集技術としては、①ZFN(Zinc Finger Nuclease)、②TALEN(Transcription Activator-Like Effector Nuclease)、③CRISPR/Cas9(Clustered Regularly Interspaced Short

Palindromic Reports or CRISPR-associated)のシステムが知られている。

各々のゲノム編集の比較として、例えば、活性(DNA切断の確率・効率)、特異性(目的とするDNA部位の切断の状況、安全性)、簡便性は、現時点で大凡次のように認識できる。

	活 性	特異性	簡便性
① ZFN	△	○	△
② TALEN	△	○	○
③ CRISPR/Cas9	○	△	◎

(注) 性質の程度：高い方から、◎>○>△

(出典：第90回生命倫理専門調査会の乾先生資料より)

- 現時点のゲノム編集技術については、想定した標的以外の場所のDNAを切断してしまう、オフターゲット効果の発生が報告されている。がん細胞等では高い頻度で、初期胚等でも低頻度で目的外の変異が報告され、そのおそれをゼロにすることは、現時点では難しいと考えられている。これを解決していくことが必要と考えられている。

また、受精胚へのゲノム編集技術の適用においては、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ことになる。

- オフターゲット効果のリスクは、ゲノム編集技術を何に対して行うかにより変化する。

受精卵又は初期胚に、ゲノム編集技術を適用する場合は、個体全体のゲノムに対する改変になり、次世代にもその変化が伝わるおそれがある。一方、培養細胞又は体の一部に適用する場合は、その範囲内での改変となり、次世代にその変化が伝わるおそれはない。

3. ゲノム編集技術を用いる研究の現状 ①

- 動物やヒトの体細胞に対しゲノム編集技術を適用し、遺伝子改変を試みることは、現時点で、各種の生命現象の解明に格段に資するものと認識される状況にあると考えられる。

例えば、今まで遺伝子改変が出来なかった又は困難だった種の遺伝子のトランスジェニック動物の作成やノックアウト動物の作成が、短期間で、容易にできるようになった。

- ゲノム編集技術は、マーマセツト、牛、豚、ラット、マウス、サンショウウオ、カエル、マダイ、コメ、ムギ、トウモロコシ、シロイヌナズナ、タバコ、酵母、ミドリムシ、藻類、ハエ、線虫などで、遺伝子改変が可能になっており、汎用性を持つものである。

4. ゲノム編集技術を用いる研究の現状 ②

- 患者のゲノム情報から見出された変異を、マウス等の実験動物でゲノム編集技術(DNA の切断)を用いて、標的の遺伝子の機能の喪失させることで、動物において疾患のモデルを作成する研究が進められている。これにより病態の解明や創薬候補物質のスクリーニングが可能となる。
一方で、マウスにおけるゲノム編集技術による遺伝子改変される確率はまだ低く(2%程度)、1匹の改変個体を得るためには、多数の動物が必要となる状況である。
- マーモセット(霊長類)においても、ゲノム編集技術(TALEN)を使って、関係遺伝子の機能を喪失させることで免疫不全のモデル動物を作成する研究等が進められている。
- 疾患由来のヒト体細胞又は疾患モデル動物の変異を、ゲノム編集技術(DNA 切断+DNA 挿入)を使い、遺伝子配列の起因する疾患変異の修復の可能性が考えられ、それに係る研究(いわゆる遺伝子治療等に資する研究)が進められている。
- 海外では、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)がヒトのT細胞に関する際に標的となる細胞表面の受容体を、ゲノム編集技術(ZFN)で破壊することにより、ウイルスが感染できなくなるようにする研究が進められ、患者の当該T細胞の当該受容体の一部の破壊が示されている。
また、そのT細胞を患者に注入し、安全性を確認する研究が進められている。

5. 整理していく事項（案）

（注）これまでの意見交換等を踏まえ関係議論に資するために事務局が便宜的に示したものである。これに限定等する意図はない。

○ 次のような事項を整理していくことが考えられる。

- （1）ヒトの異常胚（3PN 胚）を研究目的で利用することの可否及び条件。
- （2）ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行う研究（但し、人の胎内への移植を前提としない研究）を実施することの可否及び条件。
（ヒト受精胚を、遺伝子改変を伴う研究目的で基礎的研究に利用すること。）
- （3）ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行い、それを医療（臨床研究を含む。）目的で利用することについて、現時点で考えておくべき事項及びその考え方。

（主な議論等）

○ 今後の議論について（事項検討の前提又は共通）

- ① 卵子の入手、受精卵の入手、正常な発生能力を欠く受精卵の入手などは議論を要する事項と考えられ、どこまで議論をするのかどうかまずは考える必要がある。どの範囲を最初のアウトプットとして目指すのか考える必要がある。
- ② 想定される法的・倫理的・技術的課題の抽出を行う。
- ③ ルールを策定して対応すべき事項かどうかを並行的に検討していく必要がある。
- ④ ゲノム編集技術を規制する「根拠」と規制する「手法」の在り方について確認しておく必要がある。
 - 根拠の在り方について
なぜ規制する必要があるのか。具体的には、
 - ア) ゲノム編集技術の進展、あるいは放任から、どのような悪い結果が予測されるのかを列挙する。
 - イ) 規制が必要と考える場合は、その根拠は何かを明らかにすること。
 - 手法の在り方について
 - ア) 既存の「クローン技術等規制法」、「再生医療新法」の手法との比較など
 - イ) キーワード：法律、指針、届出、認証、倫理委員会 など

+

- ⑤ (3)に関しては、遺伝子が改変される確率、目的外の変異の発生など現時点での技術的限界を十分に踏まえることが必要である。
- ⑥ オフターゲット効果のリスクの評価、及びモザイク発生のリスクがいかなる影響を及ぼすかを入念にフォローすることが必要である。
- ⑦ 「平成16年の基本的考え方」を踏まえての議論を進めるべきである。基本的な考え方では、ヒト胚は「人の尊厳」という基本的価値の維持のために特に尊重される存在であるが、利用してもよいという例外を認めており、その条件の第一は研究目的の妥当性とされる。「ヒト受精胚へのゲノム編集技術研究」を行うのであれば、その目的を明確にしておく必要がある。
- ⑧ 異常胚(3PN胚)の倫理的位置づけについて整理する必要がある。
- ⑨ 次の2点について、考え方等を示すことが早急に必要ではないかと考える。

ア)「臨床応用の禁止」

ゲノム編集技術のヒト受精胚、生殖細胞への臨床応用(臨床研究を含む。)を行ってはならないとする。

(現時点では、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」が禁止しているが、中長期的には、法規制することを考える。)

イ)「基礎的研究のモラトリアム」

基礎的研究のレベルで、ゲノム編集技術を受精卵、生殖細胞に応用することについては、「科学的妥当性・必要性」、「社会的妥当性」を確認するまで、モラトリアムとする。

○ 今後の議論のまとめ方に関連して

- ① 研究者向けに、今後、こういうことを考えていきたいと思いますということをまずまとめることが考えられる。
- ② 将来の議論に行かせるように、ゲノム編集によってもたらされる可能性や倫理的問題を簡潔に示し、国際的動向も踏まえつつ、議論の成果をまとめることが考えられる。

6. 整理事項に対する現時点の認識

【事項1】 ヒトの異常胚(3PN 胚)を研究目的で利用することの可否及び条件

<整理のポイント(案)>

(1) 中国の研究で使用された異常胚(3PN 胚)は、そこから個体が生まれるものではない。また、中国の研究は、遺伝子改変した当該ヒト胚の人の胎内への移植を前提にした研究ではなかった。当該中国の研究をどのように考えるか。

(主な意見等)

① 中国の研究に使用される異常胚(3PN 胚)から、個体は生まれない。その意味で個体産生について歯止めがかかっていると考えられるので、中国の研究は、人の胎内への移植を前提としない研究(=基礎的研究)と考えられる。そもそもこれを基礎的研究として本当に行ってはいけないのかどうか考える必要がある。

また、実施可能な研究とした場合、いかなる条件を付すべきかを考える必要がある。

② 異常胚(3PN 胚)であることの限界があると考えられ、異常胚(3PN 胚)に起こること／起こらないことも、正常なヒト受精胚で研究してみなければわからないことがあると考えられる。

(現時点の認識、考え方)

- ・
- ・
- ・

(2) 研究目的での異常胚(3PN 胚)の利用について、(我が国に於いては)考える必要がある事項ではないか。どのような考え方をうい整理するか。取扱いをどのように考えるか。

(主な意見等)

① 「平成16年の基本的考え方」にある、「ヒト受精胚は、「人」へと成長する「人の生命の萌芽」であり、「人の尊厳」という社会の基本的価値を維持するために、特に尊重しなければならない。」という考え方をもとに、例外としてはこういうことがあると整理をすることが基本となるのではないかと考えられる。

- ② 関係する研究材料(異常胚、ヒト受精胚)の入手について、最低限の留意事項は整理して示しておく必要があると考えられる。
- ③ 議論にあたっては、世界では、これまでにヒト異常胚(3PN 胚)を使った(ゲノム編集ではない)研究がなされてきたかどうか等の情報も必要ではないかと考える。
- ④ 想定される法的・倫理的・技術的課題の抽出を行う。【再掲】
- ⑤ ルールを策定して対応すべき事項かどうかを並行的に検討していく必要がある。【再掲】
- ⑥ ゲノム編集技術を規制する「根拠」と規制する「手法」の在り方について確認しておく必要がある。【再掲】
- ⑦ 現状では、異常胚(3PN 胚)を研究に用いることを禁止する法令はない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が適用されることが考えられるのではないかと考えられる。適用される場合は、施設内倫理審査委員会(IRB)での判断等により研究が行われることが考えられる。
- また、そのうち、生殖医療の発展に資するものは、日本産科婦人科学会の「ヒト精子・顕諸・受精卵を取り扱う研究に関する見解(会告)」に基づいて、IRB 等の審査による承認を受けたうえで、学会への登録が求められているが、生殖医療に限定しない研究への利用については不明確であると考えられる。
- 異常胚(3PN 胚)を取り扱う研究において、胚を体外で扱える期間、体内への移植を行わないことを明記することは必要と考えられる。

(現時点の認識、考え方)

- ・
- ・
- ・

<事項1の関係事項の整理>

[(1)関連]

○ 中国の研究に用いた3PN 胚について（試料の選択）

3PN 胚は、間違っ精子が2つ卵子に入る形で出来た3前核受精卵で、体外受精においてある一定の割合で生じ得るものである。

これ自体が個体に発生するような胚ではない異常な胚であり、生殖補助医療には、通常用いられない胚である。

なお、当該胚は、βグロビン遺伝子に異常があった胚ではなかった。

○ 中国の研究の対象のβグロビン遺伝子について（標的遺伝子の選択）

βグロビン遺伝子に変異があると、ヘモグロビンを構成するグロビン蛋白の異常により、正常な赤血球がつかられず貧血が症状として現れる。血液の単一遺伝性疾患であり、βサラセミアと呼ばれる。遺伝形式は常染色体性・優性である。

サラセミアとしては、地中海沿岸地方に多く見られる発生数の多い遺伝性疾患であり、日本人のβサラセミアの発生は、700～1,000人に1人の頻度である。

治療法としては、軽度の一部の患者は治療を必要としないが、重度の治療を必要とする場合は、脾臓の摘出、輸血などがあるとされる。また、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、効果が出ているとの報告がある（他の治療法の開発が進められている状況）。

○ 中国の研究の結果について（遺伝子改変の効率）

一部の標的どおりの遺伝子の改変を確認（14.3%）した。一方で、標的外の改変（オフターゲット効果）も生じている又は、そのおそれが多いことが確認され、さらに、外から導入した遺伝子でなく、他の類似のグロビン遺伝子を利用することで修復してしまうことも認められた。

論文においても、著者はゲノム編集技術（CRISPR/Cas9）の医療目的での使用には、更なる検討が必要であるとした。

[(2)関連]

○ 研究目的でのヒト受精胚の作成・利用については、「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」[平成16年7月23日・総合科学技術会議]（この文書において「平成16年の基本的考え方」という。）において、「ヒト受精胚の取扱いの基本原則」に基づき取扱いを整理することとされている。

また、研究目的でのヒト受精胚の作成・利用においては、その取扱期間を原始線条の形成前までに限定すべきであるとされている。

さらに、当時、次の2つは研究目的のヒト受精胚の作成・利用としては容認しうるとされている。

- ◆ 生殖補助医療研究のためのヒト受精胚の作成・利用
- ◆ ヒトES細胞の樹立のための、ヒト受精胚の利用(余剰胚の利用)

○ 上記の1つめの◆のうちこれまでに、新たにヒト受精胚を作成し研究に利用する場合の関係指針として「ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針」(文部科学大臣・厚生労働大臣告示)が整備され、2つめの◆については、当時既に、「ES指針」の枠組みが整備されていた。

これらは、強制力を伴わない国の指針として整備されている。

○ 「平成16年の基本的考え方」では、将来的に新たな研究項目が生じた際には、“ヒト受精胚の取扱いの基本原則”に則り、その容認の可否を検討すべきであるとされている。

○ 中国の研究で用いられたヒト胚は、生殖補助医療の際に生じる移植されないヒト受精胚であり、“ヒト受精胚の取扱いの基本原則”での直接の言及対象ではない。

+

○ 平成25年6月の、公益社団法人日本産科婦人科学会の「ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解(会告)」では、次の記載(抜粋)がある。

見解の「前文」

生殖医学研究の発展と生殖医療における安全で有効な診断・治療法開発のために、精子・卵子・受精卵を用いる研究は不可欠である、本領域における科学的に重要な研究を積極的に推進するために、研究材料提供者の安全と権利・利益を守るとともに、本会会員の関わる研究の倫理的枠組みを明確にすることを目的とする。ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に従事する者は、研究に際して、本見解をはじめとする会告を遵守しなければならない。

4. 研究の登録と報告

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究を本会会員が行うにあたっては、所属施設倫理委員会などの審査による承認を受けたうえで、別に定める書式により登録する。

さらに、法令および政府・省庁の各種ガイドラインの定める登録・審査を要する研究は、その規程に従わねばならない。(以下略)

日本産科婦人科学会雑誌67巻10号(2015年)に掲載された平成26年度総会記事によると、平成27年3月31日時点で、ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する登録として、66研究が登録され、年次報告の提出を受けているという記載がある。(報告の詳細の記載はなし)

- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学大臣・厚生労働大臣告示)は、人(試料・情報等を含む)を対象として、傷病の成因及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として実施される活動を対象としている。

この指針の適用の場合は、研究計画は、研究者の所属研究機関の倫理審査委員会での実施の判断に基づき適否が決められることになる。

+

- 日本遺伝子細胞治療学会(JSGCT)と米国の関係学会が、平成27年8月に出した「人のゲノム編集についての日米の遺伝子細胞治療学会からの共同声明」では、人以外の動物での受精胚や生殖細胞などのゲノム編集研究を進め、それをもとにして、正常な発生能力を欠く人の受精卵を用いる研究の指針作りから始めていくべきではないかという考えが示されている。

【事項2】 ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行う研究(但し、人の胎内への移植を前提としない研究)を実施することの可否及び条件
(ヒト受精胚を、遺伝子改変を伴う研究目的で基礎的研究に利用すること)

<整理のポイント(案)>

(1) ヒト受精胚を同様な基礎的研究に使用することは、現時点で時期尚早と考えるかどうか。それぞれの場合、理由は何か。(技術の可能性と限界。代替法。)

(主な意見等)

- ① 中国の研究は、遺伝性疾患に関わる遺伝子を目標としていることから、研究目的は適当と考えられるが、結果として、オフターゲット効果等が確認され、そこから、現段階の技術を直接、受精胚に適用したことについて議論が起こっている状況だと認識する必要があると考えられる。
- ② 議論にあたって、動物実験でわかることはまず動物で行うべきであるので、動物の受精卵を使ったゲノム編集の研究についての情報も必要であると考えられる。
- ③ ゲノム編集技術を規制する「根拠」と規制する「手法」の在り方について確認しておく必要がある。【再掲】
- ④ (現在、関係指針で禁止されている。)ヒト受精胚を対象としてゲノム編集による遺伝子治療については、(次の世代の)先天性の難病の治療として将来の可能性を否定は出来ないと考えられる。しかしながら、医学的・科学的な面からの安全性、技術的な確実性、分子機序等を含む科学的な実証が大いに不足している。「臨床を基にした研究」を実施するには、何れの疾患に対する臨床研究を想定するにしても POC (proof of concept) が得られるような段階までには全く至っていないと考えられる。
- ⑧ ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を伴う研究において、胚を体外で扱える期間、体内への移植を行わないことを遵守することは必要と考えられる。

(現時点の認識、考え方)

- ・
- ・

(2) ゲノム編集技術による遺伝子改変を伴う基礎的研究の実施について、①可否をどのような考え方をうい整理するか。②研究目的等から実施を制限することを考える必要があるか。また、③段階的な実施の観点から考える必要があるか。④それらを当該研究の実施にあてはめるとどのように整理されるか。

(主な意見等)

① 英国において、ゲノム編集技術によるヒト受精卵への遺伝子改変を行う研究が申請されているという情報があった。その研究は、疾患研究に関わることを念頭においているものではなく、着床前の初期胚での分子機構を明らかにするという研究目的であった。

② 研究は多様性(例えば、ア)初期発生の仕組みの基礎的理解のための研究。イ)治療目的での臨床的な応用のための基礎的研究。ウ)単に知識を得るための研究など。)を持つ。
遺伝子改変を伴う関連研究をどう考えるかについては、研究者はよく検討する必要がある事項である。エンハンスメント的な目的も含めて考えておくことが適当である。

③ 「平成16年の基本的考え方」にある、“ヒト受精卵は、「人」へと成長する「人の生命の萌芽」であり、「人の尊厳」という社会の基本的価値を維持するために、特に尊重しなければならない。”という考え方をもとに、例外としてはこういうことがあると整理をすることが基本となるのではないかと考えられる。

【再掲】

④ 研究目的の妥当性を倫理的な側面から整理し考えてみることが考えられる。

⑤ 人の胎内への移植を前提としない研究(=基礎的研究)も、ア)将来的には臨床目的に繋がりが得るので当面は行わないとすべきという考え方又は、イ)その点は言及せずに、とにかく臨床使用も行わない又は当面は行わないとする考え方があるが、その点の議論が必要である。

⑥ 人の胎内への移植を前提としない研究(=基礎的研究)は必要である。

人に試す前に動物を使った研究、体細胞を使用した研究による技術の確立が必要である。その後、動物の生殖細胞又は受精卵に対して技術が本当に使えるかを確認することが必要である。

即ち、**基礎的研究と雖もどういう手順を進めていくべきか、確定的な手順作成はできないにしても、現時点ではこういう考え方ができるか**ことを整理すべきである。

- ⑦ 中国の研究のような、基礎的研究があり得るのか。今後とも議論が必要である旨をまとめるやり方もあると考えられる。**日本の研究がどうなっているのか分かることが整理には必要**であると考えられる。
- ⑧ 臨床応用の適否の視点から条件を考える場合、純粋な基礎的研究にとって返って厳しい条件を示すことになる危惧がある。
- ⑨ 日本国内においては、ゲノム編集技術によるヒト受精卵への遺伝子改変に係る臨床研究は禁止され、個体に発生に対する制度的な枠組み(禁止の担保)としては、強制力を伴わない国の指針により整備されている状況と考えられる。一方、個体の発生に関係しない、人の胎内への移植を前提としない研究(=基礎的研究)については、明確な言及はないと考えられる。
- ⑩ **想定される法的・倫理的・技術的課題の抽出**を行う。【再掲】
- ⑪ **ルールを策定して対応すべき事項かどうかを並行的に検討**していく必要がある。【再掲】
- ⑫ **ゲノム編集技術を規制する「根拠」と規制する「手法」の在り方について確認**しておく必要がある。【再掲】
- ⑬ 議論にあたって、**現在ヒト受精卵を使う研究がどの程度行われているかについて一度整理**しておく必要があると考える。**あまり行われていないのであれば、その原因はどこにあるか等**について考察も必要であると考えられる。

(現時点の認識、考え方)

- ・
- ・
- ・

＜事項2の関係事項の整理＞

- 「平成16年の基本的考え方」においては、医療目的でのヒト受精胚の取扱いについて、医療そのものを直接の検討対象としていないが、ヒト受精胚の取扱いを伴うものについては、その限りにおいて検討対象としており、「**ウ 遺伝子治療**」について次の言及をしている。

ウ 遺伝子治療

ヒト受精胚に対する遺伝子治療は、確実性・安全性が確認されていないことから、ヒト受精胚を損なう取り扱いである上に、生殖細胞系列の遺伝子改変を通じて後の世代にまで悪影響を残すおそれもあることから、現時点では容認できない。これを認めないとする文部科学省及び厚生労働省の「**遺伝子治療臨床研究に関する指針**」(平成14年3月)の取扱いは、現時点において適切と考えられる。

- 現在、ヒト受精胚に対する遺伝子改変に言及する**法律は存在しない。**

「**遺伝子治療臨床研究に関する指針**」(厚生労働大臣告示)では、現在も「**人の生殖細胞又は胚の遺伝子改変を目的とした遺伝子治療臨床研究及び、人の生殖細胞又は胚の遺伝子改変をもたらすおそれのある遺伝子治療臨床研究は行ってはならない。**」と**禁止**されている。この指針では、ゲノム編集技術自体を直接的に言及はしていない。

この指針に法的な強制力は伴わないが、公的研究費では、当該指針等の関連する指針を遵守して行うことを条件に支出されている。

+

- 「平成16年の基本的考え方」において、ヒト受精胚の研究目的の作成・利用については、その取扱いの期間を限定する必要があるとし、その取扱期間を**原始線条の形成前までに限定**すべきであるとしている。それを受けて、「**ヒト受精胚の作成を行う生殖医療研究に関する倫理指針**」(文部科学大臣・厚生労働大臣告示)には、次のような記載となっている。

第2 取扱期間

作成されたヒト受精胚は、原始線条が現れるまでの期間に限り、取り扱うことができる。ただし、ヒト受精胚を作成した日から起算して14日を経過する日までの期間内に原始線条が現れないヒト受精胚については、14日を経過する日以後は取り扱わないこととする。なお、ヒト受精胚を凍結する場合には、当該凍結保存期間は、取扱機関に参入しないものとする。

+

- 「**人を対象とする医学系研究に関する倫理指針**」(文部科学大臣・厚生労働大臣告示)は、人(試料・情報等を含む)を対象として、傷病の成因及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として

実施される活動を対象としている。

この指針の適用の場合は、研究計画は、研究者の所属研究機関の倫理審査委員会での実施の判断に基づき適否が決められることになる。【再掲】

+

- 日本遺伝子細胞治療学会(JSGCT)と米国の関係学会が、平成27年8月に出した「人のゲノム編集についての日米の遺伝子細胞治療学会からの共同声明」では、人以外の動物での受精胚や生殖細胞などのゲノム編集研究を進め、それをもとにして、正常な発生能力を欠く人の受精卵を用いる研究の指針作りから始めていくべきではないかという考えが示されている。

【再掲】

+

- 「ヒトES細胞の樹立に係る指針」等に基づく、ヒトES細胞の国内樹立機関は2機関ある。

【事項3】 ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行い、それを医療（臨床研究を含む。）目的で利用することについて、現時点で考えておくべき事項及びそれらへの考え方

<整理のポイント(案)>

(1) 現時点で予想される、①遺伝性疾患の治療目的(A)、②A以外の疾患の治療目的又は、③治療目的以外の目的の各目的での利用において、遺伝子改変に伴う倫理的・社会的課題などの配慮すべき事項(リスク)はどのように整理されるか。

(2) 配慮すべき事項(リスク)への対処としては、①現時点で考えられることがあるかないか。それに基づき、②それらを踏まえ、現時点で予想される各目的への応用に必要なことは何か。

(3) (1)及び(2)を踏まえ、ゲノム編集技術によるヒト受精胚への遺伝子改変を行い、それを医療目的で利用することについて、①現時点でどのように考えるか。その理由は何か。また、②倫理的・社会的に超えてはならない一線はどのように整理されるか。その理由は何か。

(主な意見等：(1)～(3))

① 世代を超えた人の遺伝子改変につながるようなことは、日本でも行わないとし、日米の遺伝子細胞治療学会の声明で言及しているように、必要な動物実験を先に実施すべきであることなどを、まずは検討してみる。

② 現時点、ゲノム編集技術は、臨床利用を行うべき技術の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。即ち、臨床目的でのヒト受精卵への適用は現時点で行うべきではないと考えられる。

③ 仮に、遺伝性疾患にゲノム編集技術の適用し臨床研究(人の胎内移植を意図)の場合、どのように始めるかを考えると、いろいろな組み合わせで受精させて、遺伝病を持つ受精卵を選ぶ。それに対しゲノム編集技術を適用し、異常な箇所を治すことになる。

逆に、これは遺伝病の遺伝子の入っていない受精卵を選ぶことでもあるので、着床前診断し、正常なものを選べれば、ゲノム編集技術を適用する必要はないということになる。

このような研究の技術的な点も押さえたうえで、必要かどうかの議論をすることに注意が必要である。

④ 着床前診断は歴史があるが、例えば、それにより重篤な遺伝病が発見されると、異常な割

球を廃棄し、割球のなかで正常なものを戻すことが行われている。

- ⑤ クローン技術等規制法の内容に準じて、ヒト受精胚への遺伝子改変に係る研究の歯止めは、ヒト又動物胎内に移植させないことに当然なるのではないかと考えられる。
- ⑥ 想定される法的・倫理的・技術的課題の抽出を行う。【再掲】
- ⑦ ルールを策定して対応すべき事項かどうかを並行的に検討していく必要がある。【再掲】
- ⑧ ゲノム編集技術を規制する「根拠」と規制する「手法」の在り方について確認しておく必要がある。【再掲】

(現時点の認識、考え方)

- ・
- ・
- ・

＜事項3の関係事項の整理＞

- 「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」(平成12年12月6日法律第146号)；

(禁止行為)

第三条 何人も、人クローン胚、ヒト動物交雑胚、ヒト性融合胚又はヒト性集合胚を人又は動物の胎内に移植してはならない。

+

- 現在、ヒト受精胚に対する遺伝子改変に言及する法律は存在しない。

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(厚生労働大臣告示)では、現在も「人の生殖細胞又は胚の遺伝子改変を目的とした遺伝子治療臨床研究及び、人の生殖細胞又は胚の遺伝子改変をもたらすおそれのある遺伝子治療臨床研究は行ってはならない。」と禁止されている。この指針では、ゲノム編集技術自体を直接的に言及はしていない。

この指針に法的な強制力は伴わないが、公的研究費では、当該指針等の関連する指針を遵守して行うことを条件に支出されている。【再掲】

+

- 「平成16年の基本的考え方」においては、医療目的でのヒト受精胚の取扱いについて、医療そのものを直接の検討対象としていないが、ヒト受精胚の取扱いを伴うものについては、その限りにおいて検討対象としており、“**ウ 遺伝子治療**”について次の言及をしている。

【再掲】

ウ 遺伝子治療

ヒト受精胚に対する遺伝子治療は、確実性・安全性が確認されていないことから、ヒト受精胚を損なう取扱いである上に、生殖細胞系列の遺伝子改変を通じて後の世代にまで悪影響を残すおそれもあることから、現時点では容認できない。これを認めないとする文部科学省及び厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年3月)の取扱いは、現時点において適切と考えられる。

7. その他

- (1) 人関係へのゲノム編集技術による遺伝子改変の研究について、生命倫理専門調査会のみが検討し方向性を決定する事項ではないのではないか。国内の研究者コミュニティ等における自律的な議論が期待される。
- (2) 「人の体細胞へのゲノム編集技術による遺伝子改変の研究」(基礎的研究)(医療目的)について、言及しておく必要があるかどうか。
- (3) 人の精子又は卵子を試料とし、ゲノム編集等により遺伝子改変をする研究について、本件に絡んで考えておく必要があるかどうか。

(主な意見等)

- ゲノム編集技術は、2倍体である胚に対して行うことが一番有効と考えられる。卵子も考えられるが精子は難しいと考えられる。編集できた精子を選別することが難しい。
- ヒト受精胚の遺伝子治療の潜在的な対象となる方々の意見は聞くべきと考えられる。当該科学技術の恩恵を受ける可能性のある方々を理解すべきではないかと考えらえる。
- 現行、第三者の細胞質ミトコンドリアによる重症ミトコンドリア病治療が英国で想定されている。この件も人の胚、生殖細胞を取扱い、広義の遺伝子改変(3者のゲノムからなる胚を作成)とも考えられる。これは難病治療が目的であるが、生殖補助医療技術と胚を取扱うことから、この領域もゲノム編集と併せて含め議論すべきではないかと考えられる。ヒト受精胚を用いた研究は研究目的の多様化等により、「平成16年の基本的考え方」では対応できない可能性もあり、見直しも含めて検討が必要なのかもしれないと考えらえる。

【参考1】

○ ヒト受精胚の取扱いの基本原則（概要）

研究目的でのヒト受精胚の利用に関する基本的な考え方は、『ヒト胚の取扱いに関する基本的な考え方』（平成16年7月23日総合科学技会議）に示されている。

そこでは、ヒト受精胚が、「人」へと成長しうる「人の生命の萌芽」であり、「人の尊厳」という社会の基本的な価値を維持するために、特に尊重しなければならないとされている。また、研究材料として使用するために新たに受精によりヒト胚を作成しないことを原則とするとともに、その目的如何にかかわらず、ヒト受精胚を損なう取扱いが認められないことを原則とするとしている。（ヒト受精胚尊重の原則）

また、一方で、人の健康と福祉に関する幸福追求の要請も、基本的人権に基づくものであるため、その要請に応えるためのヒト受精胚の取扱いについて、一定の条件を満たす場合には、たとえ、ヒト受精胚を損なう取り扱いであるとしても、例外的に認めざるを得ないとしている。

さらに、例外が認められるためには、①そのようなヒト受精胚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が十分な科学的合理性に基づいたものであること、②人に直接関わる場合には、人への安全性に十分な配慮がなされること、及び③そのような恩恵及びこれへの期待が社会的に妥当なものであること、という3つの条件をすべて満たす必要があるとしている。

○ 遺伝子治療臨床研究における生殖細胞等の遺伝的改変の禁止の規程

『遺伝子治療臨床研究に関する指針』（厚生労働大臣告示）においては、疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する“遺伝子治療等臨床研究”について、以下のような規定を設けている。

★第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。）の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝子改変をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない。

【参考2】

○ サイエンスコミュニティ等の動き（H27.12 末迄）

1. 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)
2. 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)
3. 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について言及を含めた声明を発表している。(H27.4) (H27.9)
4. 上記1～3の声明等の主な言及事項（共通事項ではない）
 - ① 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改変
 - ② 人の体細胞へのゲノム編集技術による遺伝子改変（基礎的研究）(臨床応用)
 - ③ 人の生殖細胞、受精卵へのゲノム編集技術による遺伝子改変（基礎的研究）(臨床応用)
 - ④ 後の世代への影響（影響が世代を超える可能性への言及）
 - ⑤ 後の世代への影響を検証する科学的な方法が、現時点で無いこと
 - ⑥ 研究指針[異常胚の研究目的利用]の必要性
 - ⑦ 当該遺伝子改変に対する、関係の社会的な合意形成の必要性
5. 米国科学アカデミー、米国医学アカデミー、中国科学院及び英国王立協会が主催する「International Summit on Human Gene Editing」が、平成27年12月1日から3日にかけて、ワシントン D.C.で開催された。
 - ①「基礎及び前臨床研究(Basic and Preclinical Research)」、②「体細胞の臨床利用(Clinical Use, Somatic)」、③「生殖細胞系列の臨床利用(Clinical Use, Germline)」、④「フォーラムの必要性(Need for an Ongoing Forum)」について、声明(statement)をまとめている。
 - ①について ;
 - ア) 明らかに必要。適切な法、倫理ルール又は監視の下で推進すべきである。
 - イ) 改変細胞をヒト胎内に戻すようなことをすべきではない。
 - ②について ;
 - ア) 有望で価値のある臨床応用としては、体細胞のゲノム配列の改変に向けられる。こ

のゲノムを持つ細胞は、次世代に承継されないからである。

③について；

- ア) 生殖細胞系列のゲノム編集は、多くの重要な課題(提示)を有している。
- イ) 提示の事項が達成されない限り、生殖細胞系列のゲノム編集による様々な臨床利用を進めることは、無責任(irresponsible)であるだろう。
- ウ) 適切な規制の監視のもとで、どのような臨床利用も進めるべきである。
- エ) 現在、関係の基準は、提案される臨床利用に対して十分ではない。
- オ) 科学的知見の進展や社会の見方の深化により、生殖細胞系列のゲノム編集による臨床利用は、規制的な方法に基づき再検討されるべきである。

④について；

- ア) 国際的なコミュニティは、人の健康と福祉を向上する限りにおいて受け入れられない活動を思いとどまらせるために、ヒト生殖細胞系列に対するゲノム編集の適切な使用に関する標準の構築及び規制の調和に努力すべきである。
- イ) 米国科学アカデミー等は、国の政策決定者などのガイドラインの作成や、国間の連携を推進するために、ゲノム編集の臨床利用の可能性について話し合うための国際フォーラムを開催していく。

【参考3】

○ ゲノム編集技術自体についての研究者ヒアリングの概要

1. 国立成育医療研究センター 乾先生 (H27.7.31)

①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、その時に臨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。

②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改変する(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。

③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)

①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。

②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。

③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)

①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および発現遺伝子等がヒトに近い。

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。

②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球を調べた場合、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うると考えられる。

③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は、沢山の実験動物が必要である。これをマーモセットで考え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。