

ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究の取扱いに係る

検討の留意点(事務局前回提示)及び主な意見

1. はじめに

【コメント】

- ① 日本においては、関係研究を行う場合は、研究機関の倫理審査委員会に上がってくると考えられる。そこに対するガイダンスを与えるという趣旨でまとめることが考えられる。
- ② 序文に、①ゲノム編集技術を用いた研究が急速に進展していること、②この技術が従来より精微に遺伝子を改変し、またその利用する研究が広汎であることから、当調査会では、倫理的論議が急務であるとされる「ヒト受精胚」に対する技術応用について検討したこと、③海外で出された声明や、ユネスコの宣言などを参照し、「平成16年の基本的考え方」に則って以下の結論に至ったとすることなどを記載することが考えられる。

3. ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる基礎的研究

(0) 基礎的研究で、ヒト受精胚をゲノム編集技術により遺伝子を改変することについて

【検討の留意点】

- 基礎的研究において、ヒト受精胚のどのようなゲノム編集技術の適用が考えられるか。
 - ア) 改変対象 : 疾患関連遺伝子、その他の遺伝子、DNA
 - イ) 改変の種類 : 切断、切断及び挿入 (ゲノム編集技術の場合)
 - ウ) 改変の範囲 : 通常の人々のゲノムに自然に起こり得る変化の範囲、その範囲外
- 「体細胞」に対する遺伝子の導入研究の取扱いとの関係

【コメント】

- ① ヒトゲノムと人権に関する世界宣言 (UNESCO) (抄訳出典:文部科学省資料)

第1条 ヒトゲノムは、人類社会のすべての構成員の根源的な単一性並びにこれら構成員の固有の尊厳及び多様性の認識の基礎となる。象徴的な意味において、ヒトゲノムは、人類の遺産

である。

第10条 ヒトゲノムに関するいかなる研究又はその応用も、特に生物学、遺伝学及び医学の分野におけるものも、個人又は該当する場合は集団の人権、基本的自由及び人間の尊厳に優越するものではない。

第24条 ユネスコ国際生命倫理委員会(IBC)は、本宣言に述べられている諸原則の普及に貢献すべきであり、さらに、それら諸原則の適用及び論議の対象となる技術の発展によって提起される論点の検討にも貢献すべきである。同委員会は、弱者集団などの関係当事者と適切な協議を実施すべきである。同委員会は、この宣言のフォローアップについて、特に生殖細胞系列の操作のような人間の尊厳に反する可能性のある行為の特定について、ユネスコの手続き規則に則って総会に勧告を行い、助言を与えるべきである。

- ② 「平成16年の基本的考え方」を踏襲するならば、「ヒト受精胚へゲノム編集技術を用い遺伝子を改変することは許されないであろう。」ということになると考えられる。

(1) ヒト受精胚を関連研究目的に作成・利用することについて

【検討の留意点】

- 『平成16年の基本的考え方』の“ヒト受精胚の取扱いの基本原則”の、当該基本原則の例外が許容される条件から整理することが考えられるのではないか。
- 研究目的として考えられること (研究対象とする遺伝子の機能で区別するイメージで目的を列挙)
 - ア) 胚の初期発生や発育(分化)における遺伝子の機能、仕組み解明
(生殖補助医療の向上に資する目的、遺伝性疾患の原因の解明目的 他)
 - イ) 遺伝性疾患の新しい治療法(予防法)の開発 (次の世代)
 - ウ) 疾患の新しい治療法(予防法)の開発 (次の世代)
 - エ) 疾患とは関連しない目的 (エンハンスメント(増強)目的)
- 研究目的に、新たに胚を作成するか、その他の胚の利用 (余剰胚、3PN胚)
- 動物実験では、かなりの胚の数を実験に使用する状況があることの考慮
- 「Ⅱ」の(将来的な)臨床利用[・医療]に関する整理と整合性を取る必要がある。

【コメント】

- ① 研究目的には、直接的な第一義的目的と、近い将来に向けての目的があるかもしれない。切り分けをどのように表現するか。
- ② ライフサイエンス分野の基礎的研究は、基本的には研究者の好奇心により行われている。研

研究者が基礎的研究にとどめるのか、治療に向かうことまでを考えているのかを明らかにする。

- ③ 議論の出発点は、何等かの仕組み自体を明らかにすることより、それに付随して不妊を含めた障害や異常など疾患に絡めたものが含まれている、ヒト胚を使用する基礎的研究をどうするかが許される出発点ではないか。

この場合、イからエの区別は非常に難しく、何が基礎研究なのか、先々に臨床利用を見据えていない研究があり得るのかあり得ないのかという根本的な議論にならざるを得ない。

- ④ (ア)疾患と言っても実際、不妊を含めた発育・発達段階の変化を対象するもの、(イ)生まれてから起こってくる遺伝性の疾患又は現在、治療法の無い疾患、(ウ)現時点でも治療法はないことはないので当面は何ともないが、先々、もっとよい治療法など、区別としてグレーになる認識をもつ必要がある。
- ⑤ 「エンハスメント」という用語も、疾患と関係する／関係しないという分け方からは難しい。例えば、老化を食い止めるというアンチエイジング的なものの扱い。
- ⑥ 関係基礎的研究の可否においては、本当に使わなければならないかは1つの不可欠な条件となる。
- ⑦ 各研究目的を、次の世代の治療法のための基礎的研究と、1世代でもって治療を行うことに役立つ治療法の開発のための情報・知見が得られるものに分けて考えることが適当ではないか。
- ⑧ 区別に関し、基礎的研究が進めば進むほど、臨床応用に近づくところがあるのではないか。
- ⑨ 「動物での研究を待って、ヒト受精胚へゲノム編集技術を用いなければならない研究の推進の是非が諮られるが、実施する場合には、国際的状況も踏まえたうえで、科学者だけでなく、様々な立場の人々の意見が行かされ、社会的合意が得られるものでなければならない。」との記載が考えられる。

(2) 関係研究の進め方及び、進め方を担保する手法等

【検討の留意点】

- 研究を進める方向であれば、「平成16年の基本的考え方」の、「2. 制度の内容」の「(1) ヒト受精胚の研究目的での作成・利用」を参考にすることも考えられるのではないか。

(参考文章(抜粋))

- ・ ヒト胚をどのように取扱うかは、個々の人の倫理観や生命観を反映して、国民の意識も多様であり、今すぐ強制力を有する法制度として整備するのは容易でないと考えられる。
- ・ 他方、ヒト受精胚尊重の趣旨から強制力を伴わない国のガイドラインとして整備されたES指針について、これまでの運用上、実効性の点で特に問題を生じていない。

- ・したがって、かかる社会規範は、当面は国のガイドラインとして整備すべきであるが、当ガイドラインの遵守状況等を見守りつつ、国は新たな法整備に向けて、今後とも引き続き検討していくものとする。

【コメント】

- ① 基礎的研究について、既存の研究関係指針等との関係を整理し記載する。
- ② 関係研究を止めることはどうかと考える気持ちがある。なんだか危ないところまで行ってしまいそうな気がするといった場合に、社会が把握して一緒に考えるというある種の方法論の道をつけておく(社会に投げ返せる仕組みの提案)方が、次の段階に来たら考えるというよりも現実的ではないか。(意見は基礎的研究のことだけでない。臨床利用とは線が引きにくいことも踏まえて。) 【臨床利用へのコメントの再掲】

4. ゲノム編集技術を適用したヒト受精胚を臨床利用すること (臨床研究等を行うこと)

(1) 現時点で、行うべきでないとする理由及び、行うべきでないとする程度

【検討の留意点】

- 『平成16年の基本的考え方』における、「遺伝子治療」に対する記載を準用できるのではないか。治療目的での体細胞に対する遺伝子の導入研究の取扱いとの関係性。
- 研究目的等として考えられること
 - ア) 遺伝性疾患の新しい治療法(予防法)の開発 (次の世代)
 - イ) 疾患とは関連しない目的 (エンハンスメント目的)
- ゲノム編集技術の可能性
- ゲノム編集技術により、想定されるリスク
- 「I」の基礎的研究の「考え方」との整合性を取る必要がある。(関係基礎的研究を是としない場合は、検討する必要はなくなる。)
- 日本の現指針体系での位置づけの状況、例えば、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の内容。
- 臨床利用における、現時点での“超えてはならない一線”は何か。
- 平成27年12月の「ヒトゲノム編集国際サミット」でまとめられた声明のなかで、生殖細胞系列へゲノム編集し臨床利用することに関連して、提起された6つの課題。
 - [1] 標的以外の編集(オフターゲット効果)のリスクと不完全な編集(モザイク)のリスク、
 - [2] ヒトの遺伝子が受ける遺伝子変化に係る有害性予想の困難さ、

- [3] 個人と将来の世代の両方への影響を考慮する責務、
- [4] 一度ヒトに適用されれば、元に戻すことは難しく、1つの地域や国に留まらない事実、
- [5] 一部の人間に対する永久的な遺伝子の「エンハンスメント」の社会的な不公平感の深刻化又は強制的に使用される可能性、
- [6] ヒトの進化を意図的に変えることについての道徳上及び倫理上の考慮

【コメント】

- ① ヒト受精卵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は否定できないと考えられる。
- ② 1つめ： 科学的な事項で、どんどん改善される傾向にある事項。
 2～3つめ： 個体に対しゲノム編集した場合はどうか。わからないことが起こるのではないかの懸念。自信を持って遺伝子を触る資格を人類は持っているかどうか。
 4つめ： 1つの地域や国にとどまらない課題であること、
 5つめ： エンハンスメントの検討、
 6つめ： 非常に安全となっても、意図的に変えることに問題がないかどうかの検討。
 4～6は、社会から見たときに考えないと行けない事項
- ③ 「種としてのヒト生命の統一性(integrity)」にまで影響を及ぼすということについてはストップをかけることになると考えられる。技術の進展のなかでどの段階からそこが明らかになっていくかということは現段階では見極めは難しい。その視点を取り込む必要がある。
 一個人の問題という問題を超越するレベルで考える話であり、そこに問題が出てくる。
- ④ ヒトゲノムと人権に関する世界宣言 (UNESCO) (抄訳出典: 文部科学省資料)
 - 第1条 ヒトゲノムは、人類社会のすべての構成員の根源的な単一性並びにこれら構成員の固有の尊厳及び多様性の認識の基礎となる。象徴的な意味において、ヒトゲノムは、人類の遺産である。
 - 第10条 ヒトゲノムに関するいかなる研究又はその応用も、特に生物学、遺伝学及び医学の分野におけるものも、個人又は該当する場合は集団の人権、基本的自由及び人間の尊厳に優越するものではない。
 - 第24条 ユネスコ国際生命倫理委員会(IBC)は、本宣言に述べられている諸原則の普及に貢献すべきであり、さらに、それら諸原則の適用及び論議の対象となる技術の発展によって提起される論点の検討にも貢献すべきである。同委員会は、弱者集団などの関係当事者と適切な協議を実施すべきである。同委員会は、この宣言のフォローアップについて、特に生殖細胞系列の操作のような人間の尊厳に反する可能性のある行為の特定について、ユネスコの手続き規則に則って総会に勧告を行い、助言を与えるべきである。 【再掲】

- ⑤ 遺伝子について人がよく理解できるようになっても、100%わかるようにはならないという、人が知るということに対して少し一歩引いた謙虚な思いのようなことを含めることが考えられる。
- ⑥ UNESCOの人権宣言にある「人類の遺産」や声明の6つめのことを重んじると、やはり実際に改変すべきでないということになるのではないか。
- ⑦ 声明の6つめの人工的に人類集団の進化を変える視点については、他の方法でこれまでかなり実施されてきていると考えられる。ある種の遺伝病を排除する方向に様々な技術を使う、着床前診断を含めてである。それをもって線を引くことはよく考える必要がある。議論がつくされないことは、注意深く考えていく論調とすることが考えられる。
- ⑧ 本当に重篤な遺伝病を改善するために技術開発を進めていく考え方と、人間の集団の中に、遺伝的に何らかの弱さを持っている集団がいるが、その集団をむしろ包摂して人類全体として進まなければならない。それが人類としての種を大切にすることだという考え方の2つのせめぎ合いになる。したがって線が引きにくい。
- ⑨ 関係研究を止めることはどうかと考える気持ちがある。なんだか危ないところまで行ってしまいそうな気がするといった場合に、社会が把握して一緒に考えるというある種の方法論の道をつけておく(社会に投げ返せる仕組みの提案)方が、次の段階に来たら考えるというよりも現実的ではないか。(意見は基礎的研究のことだけでない。臨床利用とは線が引きにくいことも踏まえて。)
- ⑩ 将来的な治療ということで期待している人たちがどういう方々がいて、その方々がどう考え思っているかということは、生命倫理専門調査会では把握していない。議論の余地が臨床利用にはたくさんある。したがって、将来の可能性は完全に否定できない。
- ⑪ 弱者を包含する社会全体のあり方の観点を入れる。当該技術の推進ですべてが解決されるわけでは多分ないと考えられることから。
- ⑫ 障害のある方も関係の患者の方も1人1人価値観が違うと考えられ、様々である。

以上

(参考1)

○ 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での認識について (第95回提出の「資料3」より、検討に資する事項の抜粋)

1. ゲノム編集技術とは

(1) 「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。

(2) 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)

(3) 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。

(4) 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

(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。

(2) ゲノム編集技術は、マーマセツ、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

(1) 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。

(2) マーマセツ(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。

(3) 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. 整理事項1（ヒトの3PN胚を研究目的で利用すること関連）及び、整理事項2（基礎的研究の実施関連）

(1) 中国の研究に用いた3PN 胚について（試料の選択）

3PN 胚は、間違って精子が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。

(2) 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）。

(3) 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。

(4) 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)

(5) 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。

(6) 「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。

(7) 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。

(8) 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、その規程に従わなければならない。(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)

- (9) 「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。

- (10) 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。

- (11) 「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。

- (12) 「**遺伝子治療等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的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。」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。

- (13) 「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。

(14) 「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

6. 整理事項3 (臨床利用関連)

(1) 「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。

(2) 「遺伝子治療等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的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。」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】

(3) 「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。

(参考2)

○ 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。

(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。

(参考3)

○ 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。（「人の尊厳」を踏まえた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。

（ヒト受精胚尊重の原則の例外）

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。また、これらの条件を満たすヒト受精胚の取扱いであっても、人間の道具化・手段化の懸念をもたらさないよう、適切な歯止めを設けることが必要であるとしている。

（人受精胚尊重の原則の例外が適用される条件）

○ 遺伝子治療等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

『遺伝子治療等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的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4)

○ 研究者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。