

ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について(回答)

2018 年 11 月に中国でゲノム編集が行われた受精胚から姉妹が誕生したとの南方科技大学・賀建奎副教授(当時)の報告があり、事実とすれば人類の遺伝情報に後世に伝え得る人為的な操作が加えられたことになり、重大な懸念が各方面から提示されたことは記憶に新しい。日本医学会も日本医師会とともに 2018 年 11 月 30 日に「ゲノム編集技術を用いたヒト受精胚による児の誕生に関する報道について」声明を発表し(<http://jams.med.or.jp/news/047.html>)、「今後、同様な非倫理的行為が行われることのないよう、こうした研究や医療に携わるすべての者に対して強く要請」とともに、「科学技術の進展は、疾病の予防や治療等に大きな貢献を果たすものと、多くの期待が寄せられることから、ヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究等の適切な在り方やそのルールの構築について、日本医師会及び日本医学会としても、積極的に議論に参画していくなかで、そうした期待に応えていきたい」と表明している。よって、ヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究等については明確なルール作りと、ルールからの逸脱を防止する対応策を講じることが必要である。

日本医学会・日本医学会連合は、内閣府総合科学技術・イノベーション会議 生命倫理専門調査会より「ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について」平成 30 年 2 月 28 日付の照会を受けた。これを受け、日本医学会・日本医学会連合に加盟する 129 学会に対してゲノム編集技術を用いた研究の現状について調査した上で、ゲノム編集の医学応用研究に特に関連がある 14 学会の代表者から成る「日本医学会連合・ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」を設置し、検討を行った。現段階での検討結果を以下の通り報告する。

日本医学会・日本医学会連合は、ヒト受精胚にゲノム編集技術を用いる研究については、技術的な問題に加えて、「人の生命の萌芽」であるヒト受精胚を対象とし、研究実施後は「滅失」を必ず伴うことから、非常に重い生命倫理的課題が含まれていると考える。仮に研究を実施するとしても、ゲノム編集対象の遺伝子を特定できるか、初期胚においてゲノム編集の効果を解析する方法があるか、予備的な動物実験が十分行われているか、ES 細胞等を用いた研究での代用ができないかなど、ヒト受精胚にゲノム編

集技術を用いる研究の特性に鑑み、事前にその必要性和実現可能性を検証することが必須と考える。加えて、ゲノム編集技術を用いる科学的合理性が認められたとしても、期待される研究成果からみて、ヒト受精胚の滅失を伴うことが許容できるかについて、生命倫理に基づいた慎重な議論のうえ、個別の研究実施に対する倫理的判断を求められることは言うまでも無い。以上の大前提に基づき、本報告書では「ヒト受精胚にゲノム編集技術を用いることによって、疾患の病因、発生機序等の解明に資する」可能性について、具体的な疾患あるいは疾患群における科学的合理性を中心に述べることとする。

照会の対象とされている指定難病および小児慢性特定疾病には、原因が不明であったり、出生後に起こる発癌、炎症、自己免疫などであったり、胎生期における外因性の理由による発生異常によるものや、単一遺伝子の変異による遺伝性疾患であったとしても、出生後しばらくして症状が明確になるものなどが多く含まれている。そのような疾患では、特定の遺伝子に対してゲノム編集を行って、原始線条形成までの初期発生の観察によって、発生機序等の解明に有益な情報が得られる可能性は低い。従って、原始線条形成までの初期発生の観察によって、発生機序等の解明に有益な情報が得られる可能性があるのは、初期胚において起こる現象に密接に関連して発症する疾患と考えられる。個々の事例におけるゲノム編集を用いた研究については、研究目的、研究手法等に基づき、個別に検討する必要があるが、上記の観点から、指定難病および小児慢性特定疾病等について特定の遺伝子に対してゲノム編集を行って、「疾患の病因、発生機序等の解明に資する」成果を得られる可能性がある候補疾患について一般的な考察結果を以下に記述する。

病因で分類した候補疾患群は、大きく3群別できる。以下に記述する各病因分類の概要は、別添1を、各個別疾患については別添表1を参照されたい。

1) 「DNA あるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症」は、ヒト初期胚で機能していると考えられる遺伝子の異常によるものである。従って、問題となる遺伝子を編集して機能を変えることにより、DNA あるいはヒストンのメチル化がどのように変化するかを詳細に解析することができれば、この疾患の発症機構に迫ることができる可能性がある。

2)「女性発症X連鎖性遺伝疾患」、「インプリンティング異常症」、「染色体異数性疾患」、「染色体異常疾患」、「ミトコンドリア病」は、初期胚における発生過程の異常によって生じると考えられる。但し、遺伝子の発現がヒト初期胚においてどのように制御され、どのように発生が進行するかについての研究は開始されたばかりであり、これら疾患に関連する発生過程の異常をどのように追究するかについては、さらなる科学的知見の集積を必要とし、具体的にどの遺伝子をゲノム編集することによって、これらの機構を解明できるかは今後の研究の展開に依存している。

3)がんに関連する候補疾患として「遺伝性腫瘍疾患」を挙げるが、前述の2群に比べ、発症機構にはさらに複雑な要因を含んでいる可能性があり、どのようなゲノム編集技術を用いた研究を初期胚に対して行うことによって、この疾患のメカニズムに迫ることができるのか、現時点では未知数である。

以上の通り、日本医学会・日本医学会連合は、「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」を設置し、病因から一般的な検討を行った結果、「ヒト受精胚にゲノム編集技術を用いることによって、疾患の病因、発生機序等の解明に資する」可能性があるのは、初期胚において起こる現象に密接に関連して発症する疾患が候補としてあげられるとの検討結果を得た。但し、これらはあくまでも候補となり得る疾患の例示であり、ヒト受精胚にゲノム編集技術を用いる研究によって必ず病因が明らかになるとは言えない。よって、個々の事例におけるゲノム編集を用いた研究の容認の可否については、研究計画の妥当性、予想される研究成果の意義等に加え、生命倫理的観点および社会的妥当性について、患者、患者家族、臨床医師等の幅広い関係者からの意見、および諸外国の文化的、歴史的な背景を含む規制等の状況に基づき検討することが必要である。

2019年3月22日

日本医学会長 門田 守人

別添1 各候補疾患分類の概要

DNA あるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症

DNA あるいはヒストンのメチル化は、個々の遺伝子の発現量を調節するエピジェネティック制御を行っている。このメチル化を触媒する酵素が欠損することにより、遺伝子の発現異常が生じて複数の臓器・組織に異常をもたらす。

ヒト初期胚においてこれらのメチル化酵素遺伝子のゲノム編集を行い、DNA あるいはヒストンメチル化状態を解析することによって得られる研究成果が、各疾患の病因、発生機序等の解明につながる可能性がある。

女性発症 X 連鎖性遺伝疾患

X連鎖劣性遺伝性疾患は、X染色体を1本しか持たない男性には重い症状が発生するが、女性は健常なX染色体も持つため通常症状が現れない。ただし、女性のX染色体は2本のうちの1本が通常ランダムに不活化されるが、X染色体の不活化が健常なX染色体に極端に偏って不活化 (skewed inactivation) されると、X連鎖劣性遺伝性疾患は女性においても発症することがある。

マウス着床前期胚では父親由来のX染色体は絶対不活化され、胎盤系列の細胞ではこのパターンが維持される。一方で、ヒトではそのような明確な差はなく、父親あるいは母親由来のどちらのX染色体が不活性化されるかは、受精から着床周辺期に決定されるがその機構は分かっていない。従って、ヒトのX染色体不活化機構を、受精胚にゲノム編集技術などを用いる研究によって明らかにすることにより、女性発症X連鎖性遺伝疾患の発症機構を探ることができると考えられる。

インプリンティング異常症

ヒトは父親と母親から同じ遺伝子を二つ受け継ぐが、いくつかの遺伝子については片方の親から受け継いだ遺伝子のみが発現することが知られており、これをゲノムインプリンティングという。発現する側の遺伝子に異常があると様々な症状が現れる。

ゲノムインプリンティングは、DNAのメチル化によるエピジェネティック制御により、生殖細胞から初期胚のステージで起こる。とくに生殖補助医療の普及とともに、これまで非常にまれであったインプリンティング異常症の発生頻度が増加していることから、受精胚にゲノム編集技術などを用いる研究によってゲノムインプリンティング機構を明らかにすることにより、インプリンティング異常症の発生機構の理解につながると考えられる。

染色体異数性疾患

ヒトの初期発生では、染色体数が異常な細胞が自然に発生し、また異常なものが排除される現象が起きており、その頻度はマウスに比べて圧倒的に高いと報告されている。このような染色体異数性が排除されないことによって、トリソミーなどが生じる可能性がある。このような染色体の異数性がどのように発生したり、排除されたりするのか、その機構は不明であり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機構解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

染色体異常疾患

環状 20 番染色体は不安定であり、初期発生のあいだの脱落と核型正常化というイベントが起こる可能性がある。このような染色体の形態異常がどのように発生したり、排除されたりするのか、その機構は不明であり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機構解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

ミトコンドリア病

ミトコンドリア DNA は母系遺伝するとされてきたが、父母双方からのミトコンドリア DNA が存在するミトコンドリア病家系が報告されている。両性遺伝した患者は優性遺伝形式を示し、核遺伝子側の因子の存在が想定される。このような胚発生における父由来ミトコンドリア DNA の消失機構を解明するには、受精前もしくは受精時から研究する必要があり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機構解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

遺伝性腫瘍疾患

遺伝性腫瘍疾患は、がん関連遺伝子における変異が体細胞でなく生殖細胞系列に認められ、家族性に発症が集積するものを指すが、なかには発端者の両親には変異は認めず、発生の極めて早い段階で新たに生じる変異が原因と思われる症例が認められる。ゲノム編集をもちいて初期胚における解析を進めることで、このような遺伝性腫瘍疾患の発症・病態メカニズムの解明につながる可能性がある。

表 1. ヒト受精卵にゲノム編集技術を用いることによって疾患の病因、発生機序等の解明に資する可能性がある疾患リスト

分類名	疾患名	概要	難病等
DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症	ICF症候群	DNAメチルトランスフェラーゼ DNMT3B変異による。特徴的顔貌、易感染性、栄養吸収不全を特徴とする。	指定難病65（原発性免疫不全症）に内包 小児慢性特定疾病
	Kabuki makeup症候群	ヒストンメチル化酵素であるMLL2遺伝子変異による。特徴的な顔貌、側弯、精神発達遅延、成長障害を呈する。	指定難病187、小児慢性特定疾病
	Sotos症候群	ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ NSD1変異により、大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側弯などを呈する。	指定難病194、小児慢性特定疾病
	Weaver症候群	ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ EZH2変異により、出生前からの過成長、大東症、特徴的な顔貌、骨年齢促進、発達遅延などを呈する	指定難病175 小児慢性特定疾病
	ルビンシュタイン・テイビ症候群	ヒストンアセチルトランスフェラーゼ CREBBP変異により、精神運動発達の遅れ、特徴的な顔貌、幅広い拇指趾、低身長、てんかんなどを呈する。	指定難病102、小児慢性特定疾病
	ATR-X症候群	クロマチンリモデリング因子であるATR-X遺伝子の異常により発症し、重度の精神運動発達遅滞、 α サラセミア、特徴的な顔貌、外生殖器異常、骨格異常、独特の行動・姿勢異常を呈する。	指定難病180、小児慢性特定疾病
	4p-症候群	4番染色体短腕(4p16.3領域)の欠失と領域内にあるメチルトランスフェラーゼ WHSC1遺伝子の半数不全により、重度精神発達の遅れ、成長障害、難治性てんかん、特徴的な身体所見を主徴とする	指定難病198 小児慢性特定疾病
女性発症X連鎖性遺伝疾患	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ジストロフィン異常による小児期発症の筋ジストロフィーの代表的疾患。原則男児に発症、10歳以降に呼吸不全・心筋症を呈する。	指定難病113（筋ジストロフィー）に内包 小児慢性特定疾病
	ファブリー病	ライソゾーム内の加水分解酵素 α ガラクトシダーゼの活性低下による。学童期までに発症、腎障害、脳血管障害、虚血性心疾患、心筋症、皮膚病変、四肢末端痛、角膜混濁など全身性症状。	指定難病19（ライソゾーム病）に内包 小児慢性特定疾病
	尿素サイクルの酵素オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	尿素サイクルの酵素オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）の欠損。新生児期に発症し、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。	指定難病251（尿素サイクル異常症）に内包 小児慢性特定疾病
	Rett症候群	メチル化CpG結合タンパクMECP2変異による。乳児期早期に睡眠、筋緊張の異常などから発症し、姿勢異常、重度の知的障害、てんかんなどが年齢依存性に出現する。	指定難病156、小児慢性特定疾病
	先天性ミオチューブラーミオパチー	ミオチューブラリン遺伝子の欠損による。生直後あるいは乳児期より、顔面を含む全身の筋緊張低下を呈する。先天性ミオパチーのひとつで重症乳児型。	指定難病111（先天性ミオパチー）に内包 小児慢性特定疾病
インプリンティング異常症	鏡 - 緒方症候群	14番染色体のインプリンティング異常（父親性ダイソミー）により羊水過多、呼吸障害、腹壁異常、特徴的な顔貌・摂食障害などを呈する。	指定難病200
	テンブル症候群	14番染色体のインプリンティング異常（母親性ダイソミー）により、低出生体重・低身長、筋緊張低下、発語遅延、思秋期早発などを呈する。	-
	アンジェルマン症候群	15番染色体q11-q13に位置するインプリンティング遺伝子UBE3A（本来母性アレルのみ発現している）の機能喪失により発症。重度の精神発達遅延、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする。	指定難病201 小児慢性特定疾病
	偽性副甲状腺機能低下症	20番染色体にあるインプリンティング遺伝子GNASの異常によりGsa蛋白質活性が低下して発症。肥満、低身長、異所性皮下骨化、短指症、第4中手骨の短縮、円形顔貌、知能障害などを呈する。	指定難病236、小児慢性特定疾病
	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	11番染色体短腕15.5領域にあるインプリンティング遺伝子群の異常による。臍帯ヘルニア、巨舌、巨体を三主徴とし、新生児期より発症する。	小児慢性特定疾病

	ブラダー・ウィリ症候群	15番染色体染色体 (15q11-13領域) の父性発現遺伝子群の欠失により発症 (母親性ダイソミー)。発達遅滞、筋緊張低下、行動異常に加え、肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などを呈する。	指定難病193、小児慢性特定疾病
	新生児一過性糖尿病	生後6ヶ月未満に発症する遺伝性糖尿病で、その約70%が6番染色体 (6q24) のインプリンティング異常によるもの。哺乳障害を呈する。	小児慢性特定疾病
	ラッセル・シルバー症候群	7番・11番染色体のインプリンティング領域の異常によるとされる。重度の子宮内発育遅延、身体左右非対称、低身長、性発育不全、相対的大頭を伴う逆三角形の顔貌を特徴とする。	-
染色体異常数性疾患	18トリソミー症候群	18番染色体全長あるいは一部の重複による。胎児期からの成長障害、先天性心疾患 (VSD、ASD、PDA、DORVなど)、食道閉鎖症、鎖肛、水腎症、難聴、悪性腫瘍 (Wilms腫瘍、肝芽腫) などの症状を呈する。	小児慢性特定疾病
	13トリソミー症候群	13番染色体全長あるいは一部の重複による。小頭症、小眼球症、口唇口蓋裂、成長障害、重度の発達の遅れ、けいれん、喉頭・気管軟化症、先天性心疾患 (心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、両大血管右室起始症など) を呈する。	小児慢性特定疾病
	21トリソミー症候群	21番染色体全長あるいは一部の重複による。先天性心疾患 (心内膜床欠損症や心室中隔欠損症など)、消化器疾患 (十二指腸閉鎖や鎖肛)、環軸椎亜脱臼、白血病、けいれん、認知障害、白内障、難聴、甲状腺機能異常症などを呈する。	小児慢性特定疾病
染色体異常疾患	環状20番染色体症候群	20番染色体が環状となっている。6歳頃から発症する難治性の非症瘳性てんかん重積を主症状とし、知的障害・行動障害を呈する。	指定難病150
ミトコンドリア病	ミトコンドリア病	核DNAあるいはミトコンドリアDNAの変異により、ミトコンドリアでのエネルギー産生が進行性に低下し、筋力低下、知的退行、記憶力障害、けいれん、心筋症、腎障害、貧血などを呈する。	指定難病21、小児慢性特定疾病
遺伝性腫瘍疾患	網膜芽細胞腫	染色体13q14領域に存在するがん抑制遺伝子であるRB1遺伝子の異常により、乳幼児に発症する悪性の眼内腫瘍。	小児慢性特定疾病
	ウィルムス腫瘍	小児悪性固形腫瘍では神経芽腫瘍に次いで発生頻度が高い腎原発悪性腫瘍。尿道下裂、無虹彩、半身肥大、巨舌などを合併する症例が散見され、また約1%に家族内発生が見られる。腎芽腫を多発する症候群も知られる。11p13に位置するWT1遺伝子の変異が15%に見られる。	小児慢性特定疾病
	フォン・ヒッペル・リンドウ病	von Hippel-Lindau腫瘍抑制遺伝子 (VHL) 変異により中枢神経系の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞ガン、褐色細胞腫、膵病変が発生する多発腫瘍性疾患	小児慢性特定疾病
	リンチ症候群	遺伝性非ポリポーシス性大腸がんのひとつであり、MSH2・MLH1・MSH6・PMS1・PMS2変異が原因。大腸がんの若年発症、異時性あるいは同時性の大腸多発がんおよび多臓器がんの発症を呈する。	小児慢性特定疾病 (PMS2異常症)
	家族性腺腫性ポリポーシス	APC遺伝子の胚細胞変異により、大腸の多発性腺腫を主徴とする。消化管あるいはその他の臓器にも様々な腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生する。	小児慢性特定疾病
	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群	BRCA1またはBRCA2遺伝子の生殖細胞系列変異により、若い年齢で乳癌・卵巣癌を発症する。乳がんは若年発症、同時/異時、同側/対側に見られる。	-
	リー・フラウメニ症候群	p53遺伝子の変異により軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病などを小児期あるいは若年成人期に発症する遺伝性がん症候群。	-
	多発性内分泌腫瘍1型 (ウェルマー症候群; MEN1)	MEN1遺伝子 (11p13) の変異により副甲状腺腫瘍、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腺腫を中心として多発性に腫瘍または過形成を生じる疾患	小児慢性特定疾病
多発性内分泌腫瘍2型 (シップル症候群; MEN2)	RET遺伝子 (10q11.2) の変異により甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺腫瘍を中心として多発性に腫瘍を生じる疾患。	小児慢性特定疾病	