

日 本 学 術 会 議

提言

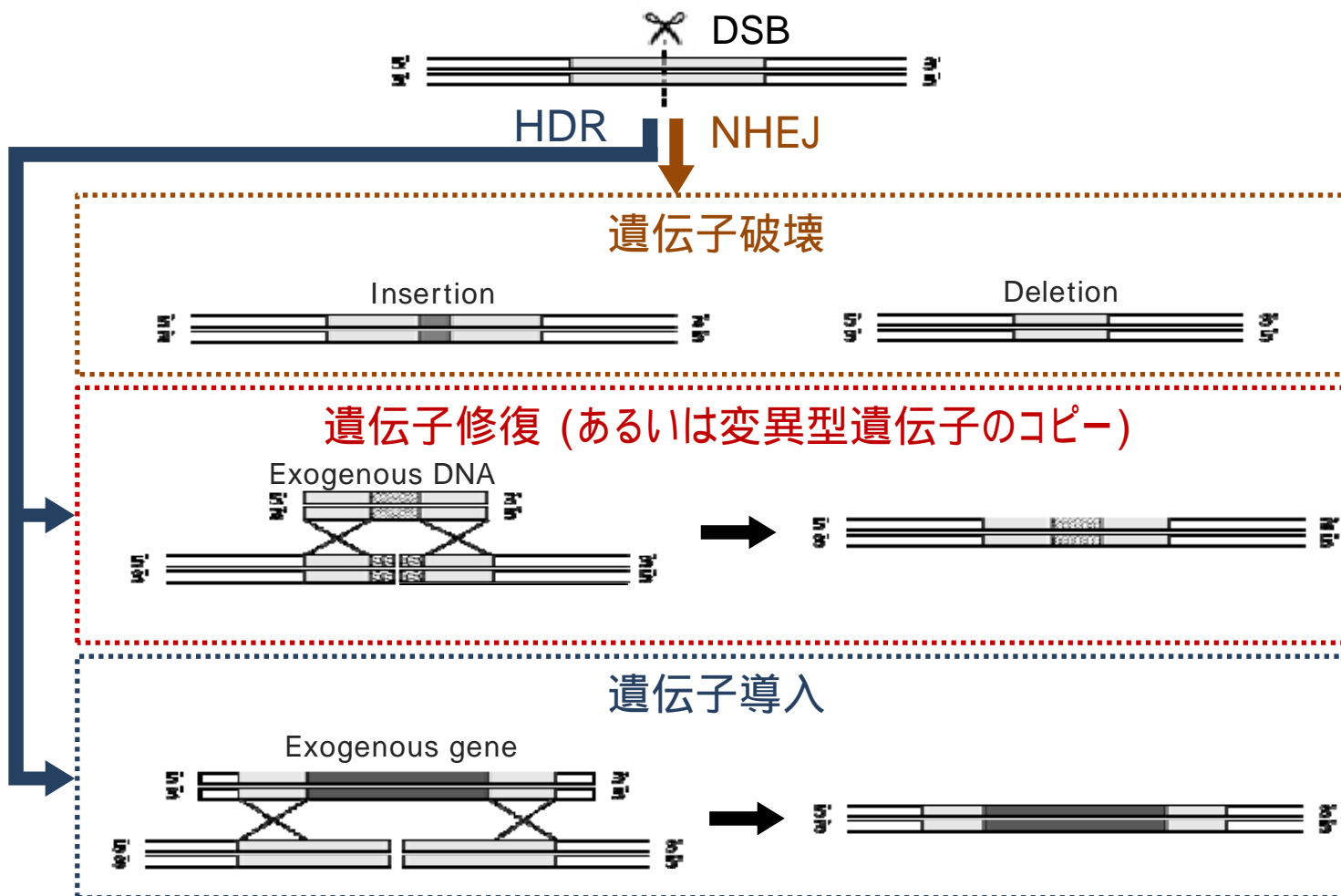
我が国の医学・医療領域における
ゲノム編集技術のあり方

2017年 10月11日

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
第4回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォース

ゲノム編集：人工のDNA切断酵素を細胞に直接導入

人工DNA切断酵素の形態：DNA, mRNA, タンパク質



高効率, 多用途性, 多重改変

オフターゲット変異、染色体異常、モザイク

背景

ゲノム編集技術は、今や、医学研究において不可欠なツールとなりました。

海外では既にエイズやがん治療開発を目的とした臨床試験が進行中ですが、リスク評価の体系は不明確です。

また、ゲノム編集技術はヒト受精胚における遺伝子変異の修復を目的とした基礎研究でも使われ、倫理的懸念を呼んでいます。

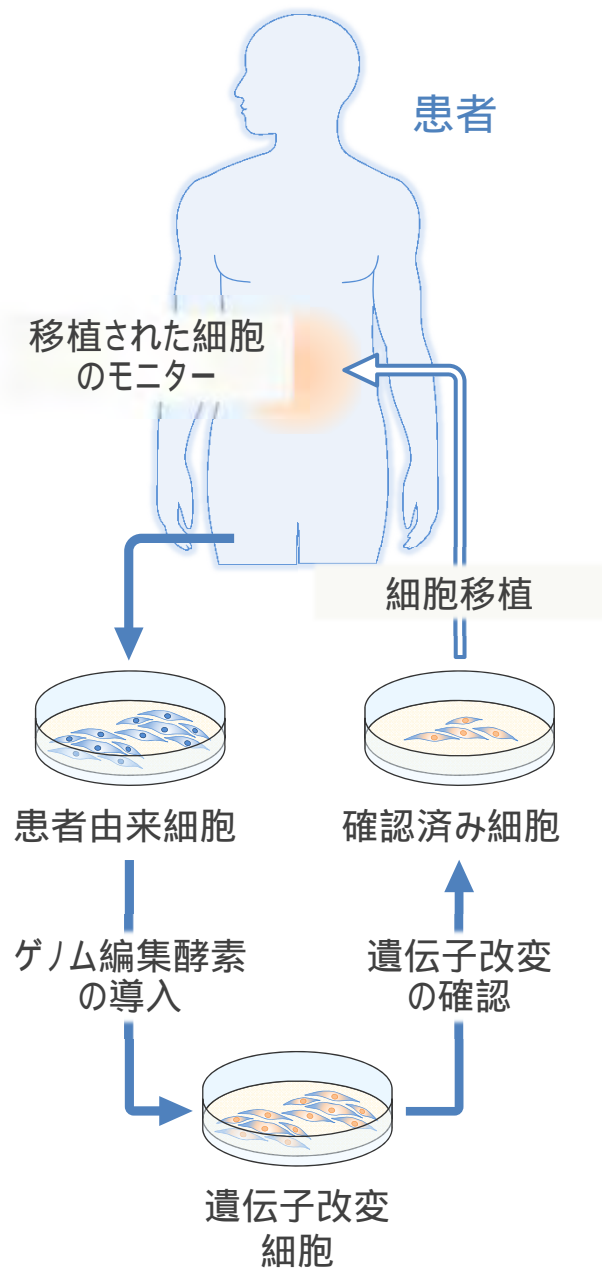
日本でゲノム編集技術を適切に医学研究に利用し、また社会に受け入れられる医療に慎重に応用していく上で重要な事項を検討しました。

検討の経過

- ・平成28年7月8日 第1回検討委員会に始まり、平成29年7月25日 委員会まで合計12回の委員会審議
- ・検討にあたり広く意見をいただくため、平成29年4月30日 日本学術会議講堂にて公開シンポジウム「ヒト受精卵や配偶子のゲノム編集を考える」を開催（一般からの参加132人）



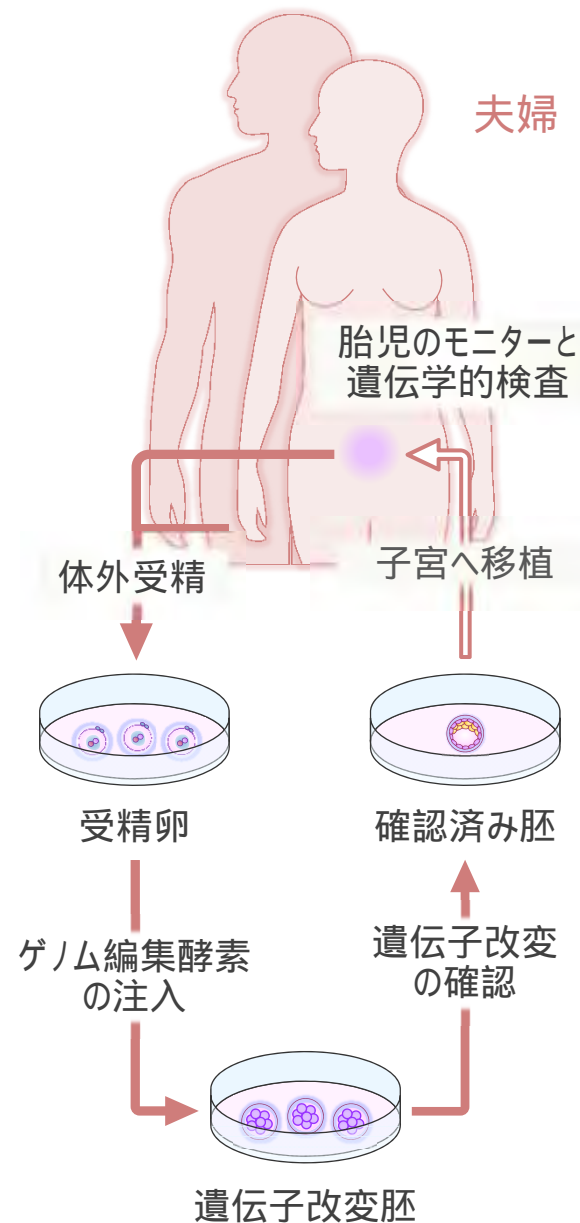
(自家) 生体外 ゲノム編集治療



生体内 ゲノム編集治療



生殖細胞系列 のゲノム編集



提言(1)と(2) 体細胞ゲノム編集治療について

提言(1) 臨床研究における倫理と規制

生体外ゲノム編集治療は「再生医療等安全性確保法」の、生体内ゲノム編集治療は「遺伝子治療研究指針」の規制の対象であり、それぞれの規制に基づき、慎重に開発されるべきです。

また、遺伝子導入をせずにゲノム編集を行う臨床研究は、現行の「遺伝子治療研究指針」の対象ではないため、厚生労働省が体細胞ゲノム編集治療の臨床研究に関する必要な規制を作することを期待します。

提言(2) 製品開発の支援体制

「医薬品医療機器等法」の枠組みの中で進められるゲノム編集治療製品の開発について、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構は、オフターゲット変異等のリスクを評価するための基準を作るなど、具体的な相談支援を明らかにしていただきたい。

*これまで承認となった遺伝子治療製剤は世界で8程度（中国2、フィリピン1、ロシア1、EU2、米国2）あるが、日本ではまだ承認製品はない。

提言(3) ゲノム編集を伴う生殖医療の臨床応用のあり方

ゲノム編集を用いて生殖細胞あるいは受精胚に遺伝子改変を施す生殖医療は、出生する子どもへの予期せぬ副作用などの重大な医学的・倫理的懸念があるうえ、その実施についての社会的議論が不十分です。

従って、ゲノム編集技術の生殖医療への応用は、現在行うことは適切でなく、最低限、国の指針により、当面は禁止するべきと考えます。

一方、安全性の課題が改善し、市民の考え方が変わり倫理的課題が解決された場合でも、ゲノム編集を伴う生殖医療の実施の可否については、継続的に慎重に議論を続けることが必要です。

また、ゲノム編集を含めたヒト生殖細胞・受精胚を実験的に操作することを国が法規制する必要性についても検討するべきです。

提言(4) ヒト生殖細胞・受精胚ゲノム編集を伴う基礎研究の規制

この基礎研究で得られる科学的知見は、ヒトの生殖や発生過程の解明を通じて生殖補助医療の向上に資することが期待されますが、倫理的懸念を踏まえると、実施に際しての研究者の慎重な態度が必要です。

現時点では、生殖医療応用を目指す基礎研究については控えるべきです。

ただし、将来個別の基礎研究が出てきた場合は、国が慎重に審査し、実施が認められる場合であっても、研究者に国の指針を遵守させること、また、文部科学省と厚生労働省が中心となって研究の適切な審査体制を含む指針等を整備することを強く求めます。

提言(3)関連 生殖医療応用を当面禁止すべき理由

重篤な遺伝子疾患の変異を高い確率で子に遺伝させる可能性がある夫婦が、健康で血縁のある子をもつための選択肢の一つに位置づけられるかもしれないが、

○遺伝子改変の確認と臨床的帰結に関する問題

- ・着床前診断によるオフターゲット変異の検査はまだ技術的に困難
- ・オフターゲット変異等で出生子で先天異常が起きた場合、重大な倫理的問題に
- ・出生前診断後、人工妊娠中絶が選択された場合の倫理的検討が不十分

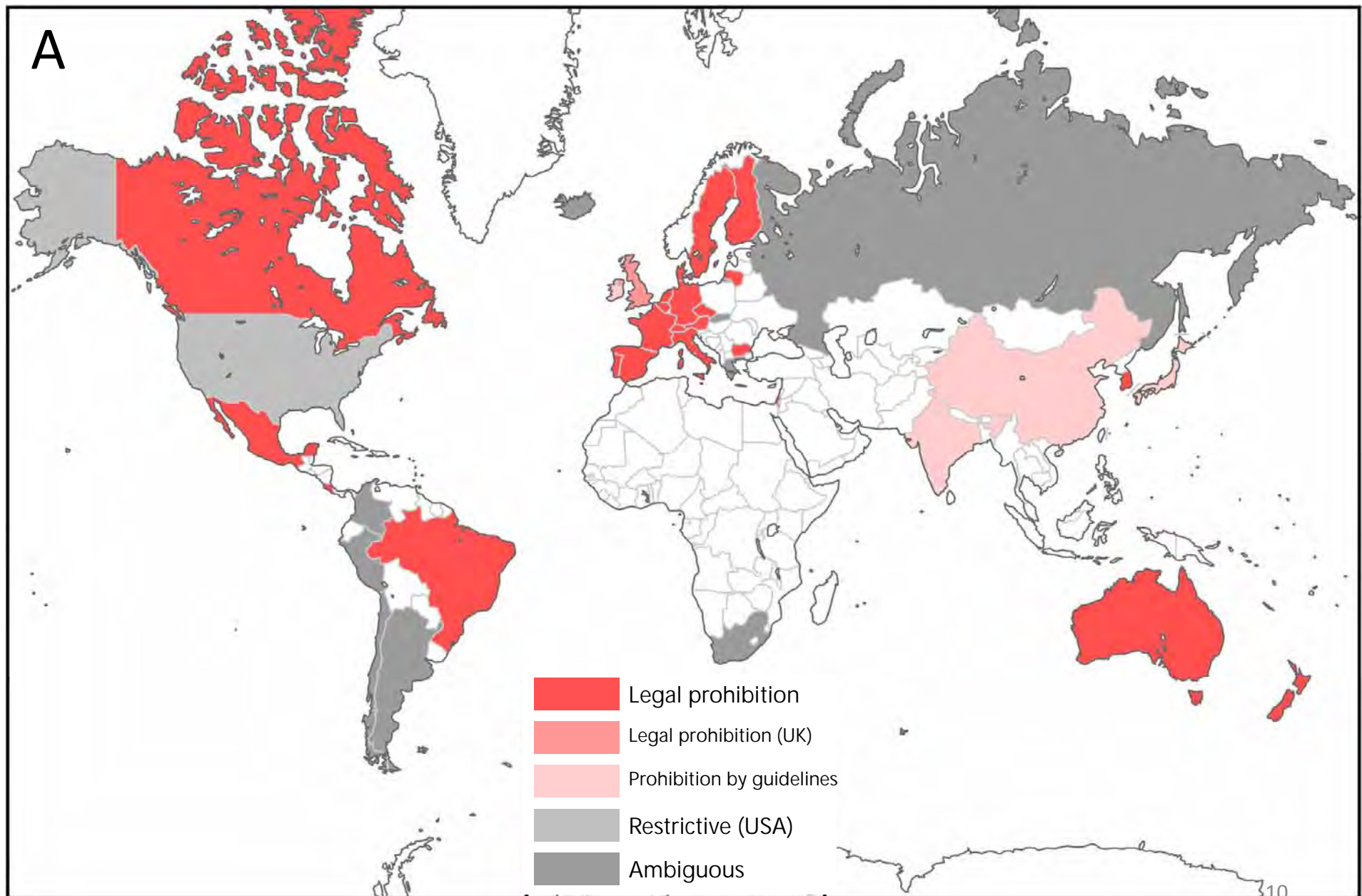
○日本は臨床応用の前提と代替法が不備

- ・着床前診断が社会で受容され適切に利用できる状況にない
- ・代替法として配偶子提供があるが、日本では制度未確立

○日本は生殖医療をめぐる社会的議論が不十分

- ・日本は生殖補助医療に極度に依存した国(2010年総治療回数で世界一位)
- ・特別養子縁組や子をもたない選択が十分に考慮されにくい状況
- ・遺伝子疾患予防の目的で社会導入した場合、不妊治療、エンハンスメントへ転用される、あるいは日本国民が海外に渡航して利用する恐れがある。

日本は生殖細胞系列の遺伝的改変の臨床応用を、法ではなく指針で禁止



提言(3)関連 近年の国による関連規制例

* 提言5、6ページ参照

○英国

2015年、ミトコンドリア病予防のための卵子あるいは受精胚での核移植を合法化した。Human Fertilisation and Embryology Act 1990において、核DNAあるいはミトコンドリアDNAを改変したヒト生殖細胞・受精胚の生殖利用は禁止されたままである。

○米国

国際ヒト遺伝子編集サミット後の2015年12月に成立したConsolidated Appropriations Act 2016 Sec. 749は、FDAが遺伝子改変された生殖細胞（胚も含む）を生殖に使う臨床研究申請の審査の為に連邦資金を使用することを禁じている。この予算付加条項（法）は間接的ではあるものの、関連臨床研究の実施を禁止している。

○イスラエル（参考）

Amendment Law No. 3 Prohibition on Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Change in Reproductive Cells), 5776/2016 (valid till May 23, 2020) この改正法も、サミット後に成立。生殖細胞系列の遺伝子改変の臨床応用を禁止する一方、見直し規程があり、また5年程度毎の際にも見直すこととなっている。

ヒト生殖細胞系列の遺伝的改変を国が法規制する必要性の検討

* 提言5, 11-13, 18, 19参照

遺伝子治療研究指針 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うち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。）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。

- この厚生労働省指針では「遺伝子治療等とは、…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ことをいう」
- しかし、Cas9タンパク質とgRNAを胚に注入する場合等は定義から外れるのではないか
- また、2017年6月、AUGMENTという卵子でのミトコンドリアDNA改変に該当する不妊治療の臨床研究で生誕との報道があったが、厚生労働省は本条項にあたらぬという
- 仮に指針違反したとしても、研究資金の返還、提供制限が主であり、公的資金を受けていない研究機関や医療機関に対する規制としては限界がある
- そもそも、研究指針は研究者に向けたもので、実験的な胚操作を伴う生殖医療を利用する可能性がある市民に対する規範ではない。

本指針第七は関連臨床研究に対する規制として実効性があるとは言い難く、そもそも社会規範として機能するか疑問と史料。

ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律

* 提言18, 19参照

○ヒトにクローン技術を適用する問題点

1. 「人の尊厳の侵害」 人間の唯一性の崩壊、人の道具化
2. 「社会秩序の混乱」 家族秩序の混乱
3. 「安全性の問題」 動物実験で死産・過大児等が多く安全性が未確認

○規制（下線の基礎研究は規制下で許可）

- 本法律で母胎への移植が禁止されている胚

人クローン胚

ヒトの亜種： ヒト動物交雑胚、 ヒト性集合胚、 ヒト性融合胚

- 特定胚指針で母胎への移植が禁止されている胚

一卵性多児の人工的生産： ヒト胚分割胚、 ヒト胚核移植胚、 ヒト集合胚

一部ヒト要素をもつ動物性胚： 動物性融合胚、 動物性集合胚

日本には、法の下、ヒト生殖細胞系列の実験的操作を伴う生殖と関連基礎研究の規制実績がある

提言(4)関連 生殖医療応用を目指す基礎研究は控えるべきとする理由

* 提言4, 5, 13, 14

表 ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究の動向

発表順	使用受精卵	使用した受精 卵数合計	対象遺伝子	研究目的	遺伝子改変の条件	出典	実施国	備考（臨床応用の規制）
1	異常受精卵 (体外受精時の副産物)	86	HBB	生殖医療応用 (変異修復)	受精卵にCas9 mRNA + guide (g)RNA + 修復鋳型DNAを注入	Liang, et al. 2015	中国	厚生省指針「人類辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则2003」で禁止
2	同上	213	CCR5	生殖医療応用 (変異の導入)	受精卵にCas9 mRNA + gRNA ± 修復鋳型DNAを注入	Kang, et al. 2016	中国	同上
3	正常受精卵 (作製)	20	HBBとG6PD	生殖医療応用 (変異修復)	実験室で授精させた後、Cas9 タンパク質 + gRNA + 修復鋳型DNAを注入	Tang, et al. 2017	中国	同上
4	正常受精卵 (作製)	58 (一実験区の数)	MYBPC3	生殖医療応用 (変異修復)	実験室で授精させる際、同時にCas9 タンパク質 + gRNA + 修復鋳型DNAを注入	Ma, et al. 2017	米国	予算付加条項「Consolidated Appropriations Act Sec 749, 2016」で間接的に禁止
5	正常受精卵 (余剰胚)	37 (一実験区の数)	OCT4	発生学研究 (変異導入)	受精卵S期においてCas9 タンパク質 + gRNAを注入	Forgaty, et al. 2017	英国	Human Fertilisation and Embryology Act 1990で禁止
6	クローン胚	35 (一実験区の数)	HBB	生殖医療応用 (点変異修復)	卵細胞質にBase editor mRNA + gRNAを注入し、核移植、発生させた	Liang, et al. 2017	中国	厚生省指針「人類辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则2003」で禁止
未発表	受精卵 (余剰胚)	?	?	発生学研究 (変異導入)	不明	Lanner, et al.	スウェーデン	Genetic Integrity Act 2006で禁止

* 異常受精卵；一つの卵子に二つの精子が受精したもの。正常受精卵；一つの卵子に一つの精子が受精したもの

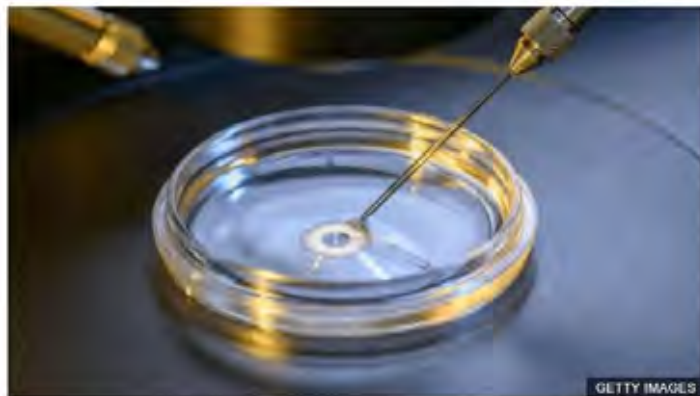
* クローン胚；ここでは、脱核卵子にホモでHBB-28(A>G)変異を持つ人の線維芽細胞を移植して作製

生殖医療応用をめざす基礎研究に比して科学的目的の研究は懸念は少ないように見える。また、臨床応用の規制状況なども関係するだろう。

中国から発表されたヒト受精卵一塩基編集に対する見解



The image shows a screenshot of a BBC News article. At the top, there is a navigation bar with the BBC logo and links for Sign In, News, Sport, Weather, Shop, Earth, and Travel. Below this is a red banner with the word 'NEWS' in white. Underneath the banner, there are links for Home, Video, World, Asia, UK, Business, Tech, Science, Magazine, and Entertainment. A red box with white text says 'TODAY'S NEWS IN VERTICAL VIDEO' and 'DOWNLOAD THE APP'. The article title is 'DNA surgery on embryos removes disease' in bold black text. Below the title, it says 'By James Gallagher' and 'Health and science reporter, BBC News website'. At the bottom of the article snippet, there is a date '© 28 September 2017', the category 'Health', and a share icon with the number '426'.



Precise "chemical surgery" has been performed on human embryos to remove disease in a world first, Chinese researchers have told the BBC.

Prof Robin Lovell-Badge, from the Francis Crick Institute in London, described parts of their latest study as "ingenious".

But he also questioned why they did not do more animal research before jumping to human embryos and said the rules on embryo research in other countries would have been "more exacting".

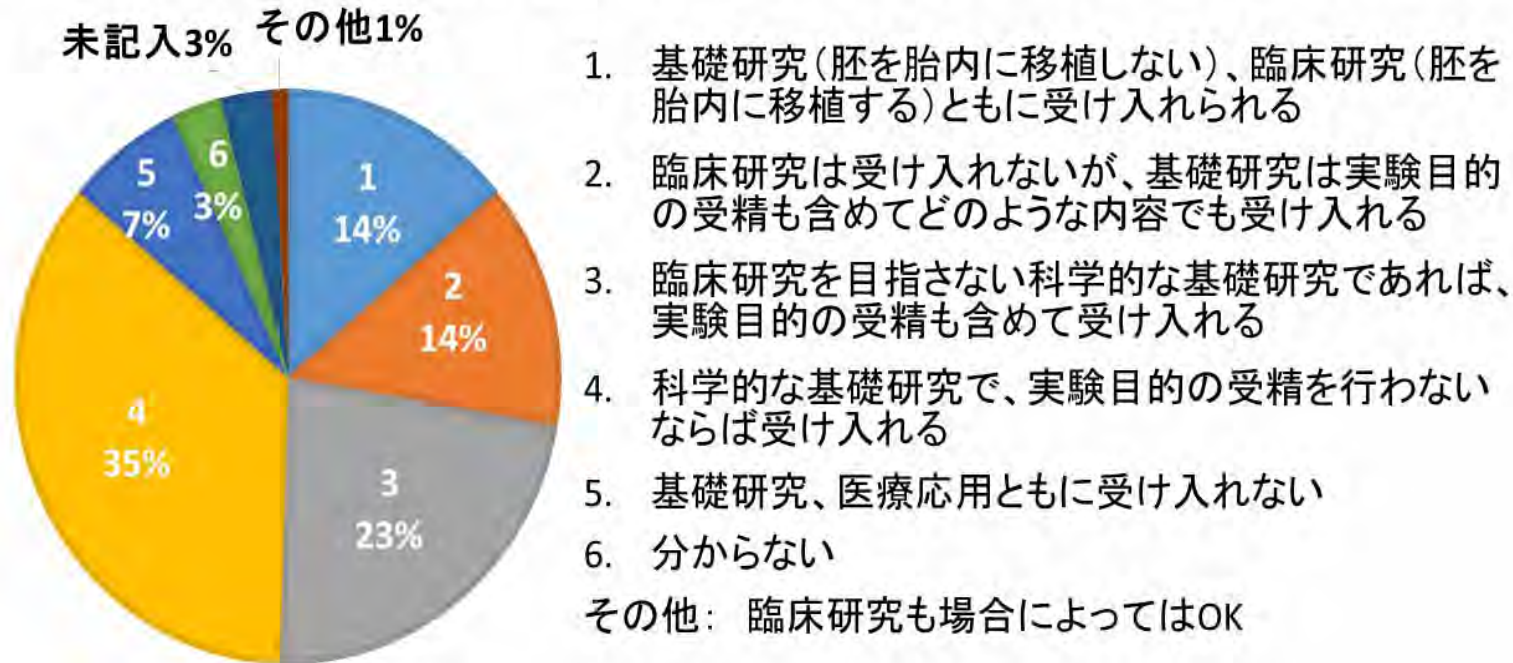
"There would need to be far more debate, covering the ethics, and how these approaches should be regulated.

"And in many countries, including China, there needs to be more robust mechanisms established for regulation, oversight, and long-term follow-up."

多くの国には日本も含まれるだろう

設問4 ヒト受精卵や配偶子のゲノム編集について

：ヒト受精卵などを遺伝子改変・部分標識などの操作することを受け入れるか



基礎研究に対する姿勢で、最も多かったのは

4「科学的な基礎研究で、実験目的の受精を行わないならば受け入れる」(35%)、次いで3「臨床研究を目指さない科学的な基礎研究であれば、実験目的の受精も含めて受け入れる」(23%)。

現時点では、生殖医療応用を目指す基礎研究は控えるべきと思料。