

日本学術会議・学術フォーラム「ゲノム編集技術のヒト胚等への応用について考える」
2019年11月24日(日) 日本学術会議講堂
講演4:14:15-14:35 pm

難病研究におけるゲノム編集

医療現場からの課題と期待

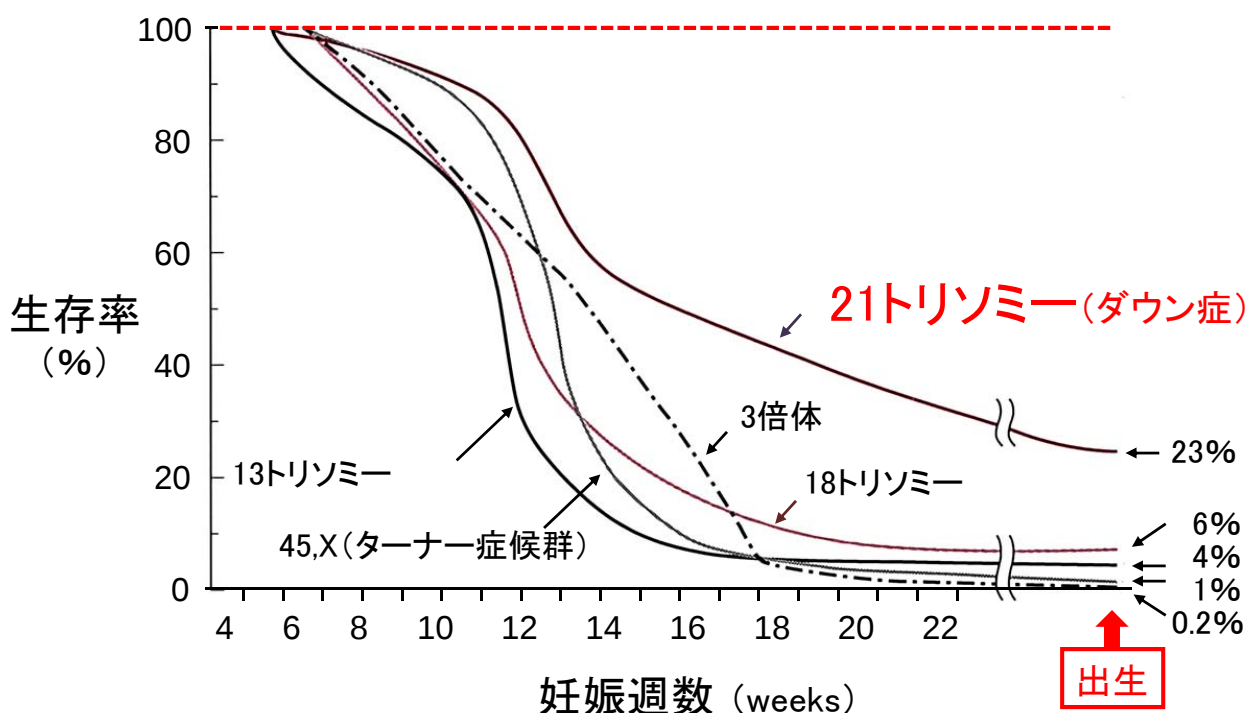
国立成育医療研究センター 研究所長
松原 洋一

重篤な遺伝性難病とは？

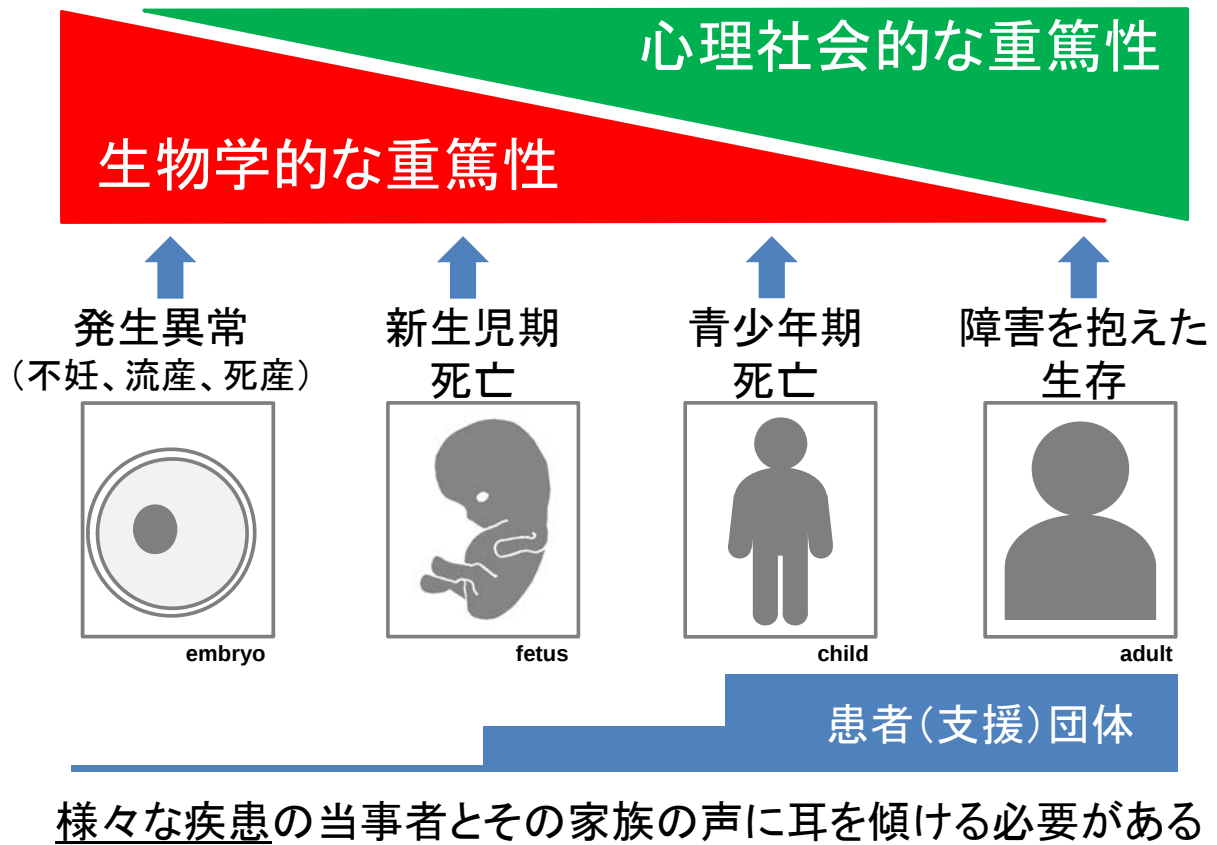
遺伝性疾患

- ・「遺伝性疾患」の種類は、8,979種類(11/15現在)
- ・ひとによって思い描く疾患は異なる
 - 患者自身の体験
 - 家族や知人を通じての経験
 - マスコミから得た知識
- ・「重篤な疾患」の概念は診療領域によって異なる
 - 産婦人科：流産、死産
 - 小児科：新生児・乳幼児期の致死疾患
 - 神経内科：治療法がない成人の神経疾患

生存可能な染色体異常の胎内淘汰



「重篤」な遺伝性疾患とは？



ゲノム編集研究の対象疾患

想定されるゲノム編集研究の対象疾患と研究内容

1. ゲノム編集による遺伝子変異修復の可能性と効率を検討

- ・ 将来的なゲノム編集の臨床応用を念頭に置いた研究
- ・ ほぼすべての遺伝性疾患が対象となり得る

2. 疾患発症機構や病態の解明

- ・ 直ちに治療法開発に結びつくものではない
- ・ 斬新な予防／治療戦略や医学的知見を生み出す可能性
- ・ 対象となり得る疾患：

1) 初期胚における特異的遺伝子発現制御に関わる疾患

- 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
- ② 女性発症X連鎖性遺伝疾患
- ③ インプリンティング異常症

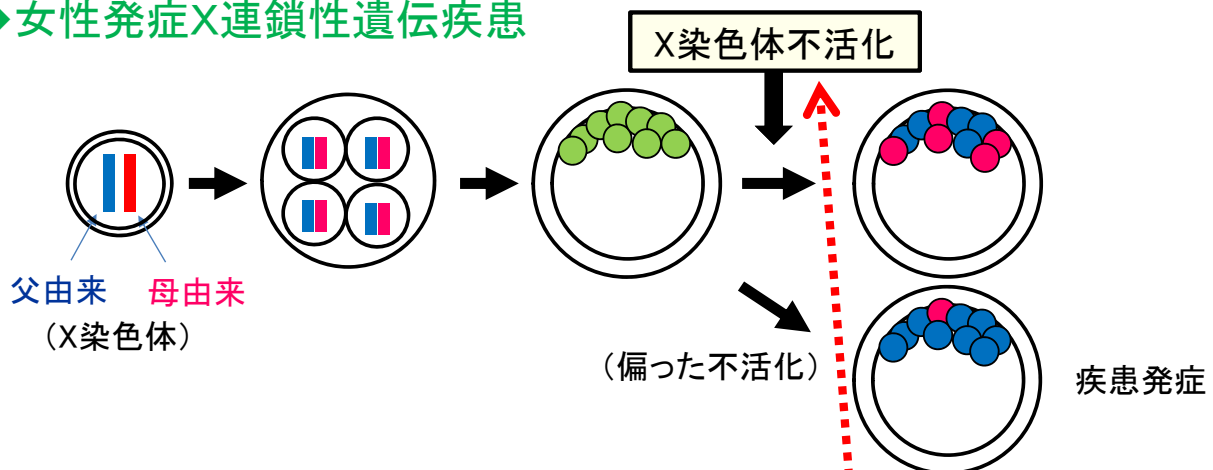
2) 染色体異数性疾患、染色体異常疾患(例:発生や排除の機構の解明)

3) ミトコンドリア病(例:父由来ミトコンドリアDNAの消失機構の解明)

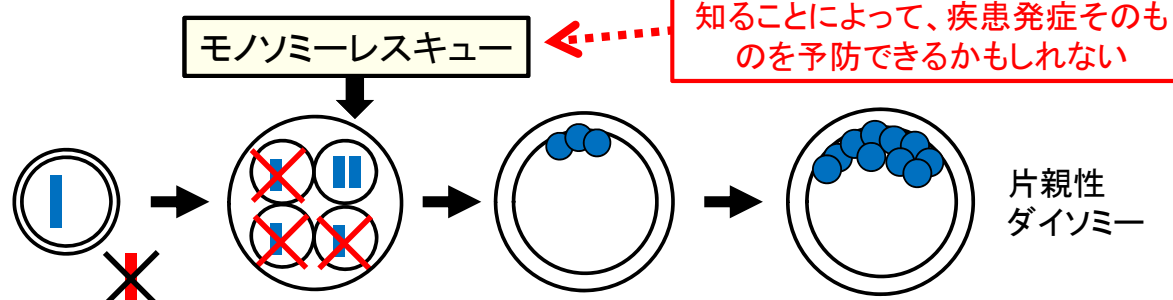
4) 遺伝性腫瘍疾患(例:発生初期に新たに生じる変異の解明)

初期胚における特異的遺伝子発現制御に関わる疾患(例)

◆ 女性発症X連鎖性遺伝疾患



◆ インプリンティング異常症



日本医学会「ゲノム編集技術の医学応用に関するワーキンググループ」

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、青年期促進、発達の遅れ、症瘕、心疾患、原腸異常、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、大変態、特徴的な顔貌、青年期促進、発達遅延などを呈する	指定難病175小児慢性特定疾病
	ルビシユタイン・テイビ症候群	ヒストンメチルトランスフェラーゼ KMT38BP1変異により、精神運動発達遅延、特徴的な顔貌、低血圧・低指趾、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延、αサラセミア、特徴的な顔貌、外性器異常、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番染色体短鎖(4p16.3 領域)の欠失領域内にあるメチルトランスフェラーゼ NSD1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特徴とする。	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	ジストロフィン遺伝子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	ライソソ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、角膜混濁など多発性症状。	指定難病19（ライソソーム病）に内包小児慢性特定疾病
	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、嘔乳力低下、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特性に出現する。	指定難病156、小児慢性特定疾病
	先天性ミオチューブラミオパシー	ミオチューブラリン遺伝子の欠損による。生後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。先天性ミオパシーのひとつで重症乳児型。	指定難病111（先天性ミオパシー）に内包小児慢性特定疾病
インプリンティング異常症	銀・緯方症候群	14番染色体のインプリンティング異常（父親性ダイノミ）により羊水過多、呼吸障害、腹型異常、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（母親性ダイノミ）により、低出生体重・低身長、筋緊張低下、発語遅延、思春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などの行動を特徴とする。	指定難病201小児慢性特定疾病
	毒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Gsα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・ウィーデマン症候群	11番染色体短鎖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。顕著ヘルニア、巨舌、巨体を主徴とし、新生児期より発症する。	小児慢性特定疾病

インプリンティング異常症	ブラダー・ウィー症候群	15番染色体染色体 (15q11-13領域) の父性染色体遺伝子群の欠失により発症（母親性ダイノミ）。発達遅延、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192、小児慢性特定疾病
	新生児一過性糖尿	生後6ヶ月未満に発症する遺伝性糖尿病で、その約70%が希少染色体 (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。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)、発達遅延、顔紅、水腎症、腎臓、消化器腫瘍 (Nile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、嚥下・呼吸器化症、先天性心疾患（心室中隔欠損症、心室中隔欠損症、大動脈弁狭窄症など）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（心内臓床欠損症や心室中隔欠損症など）、消化器疾患（十二指腸閉鎖や胆道、胆嚢腫瘍など）、白血病、けいれん、認知障害、白内障、緑内障、甲状腺機能亢進などを呈する。	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（心内臓床欠損症や心室中隔欠損症など）、消化器疾患（十二指腸閉鎖や胆道、胆嚢腫瘍など）、白血病、けいれん、認知障害、白内障、緑内障、甲状腺機能亢進などを呈する。	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炎症性てんかんを主徴とし、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	mtDNA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、知的遅行、認知力障害、けいれん、心筋症、腎障害、耳聾などを呈する。	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	小児悪性固膜腫瘍では神経芽腫に次いで発生頻度が高い腎母細胞性腫瘍。胎生下胚、無虹彩、半身肥大、巨大なを合併する症例が散見され、また約1%に家族性発症が見られる。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	won 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、腎細胞がん、褐色細胞腫、膵臓がんを多発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、悪性性あるいは同時性の多数大腸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）
	家族性線維性ポリポーシス	MPZ遺伝子の胚細胞変異により、大腸の多発性腫瘍を主徴とする。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腫瘍病変が発生する。	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遺伝子の生体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、両側/異側/対側に見られる。	-
	リー・フラクメニ症候群	p53遺伝子の変異により軟部組織肉腫、骨肉腫、閉鎖性乳がん、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）	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、副甲状腺内分泌腫瘍、下垂体腫瘍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（シュッパ症候群：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

優生思想

人間はみな、優生思想の持主

- ・ 配偶者選び

イケメン、美人、高身長、高学歴など

- ・ こどもへの期待

五体満足、心身頑健、頭脳明晰など

⇒ 遺伝的な要因が大きい、「優れた」形質を希望する傾向

優生学的課題

国家としての優生政策

VS

個人としての優生思想

わが国における優生学的政策の歴史

1940(昭15) 国民優生法

官学民一体となった推進

1945(昭20) 欧米諸国における優生政策への批判・反省
新しい遺伝カウンセリングの誕生

↓ にもかかわらず

1948(昭23) 優生保護法 (胎児条項、強制断種)

1996(平8) 母体保護法 (強制断種等に係る条文の削除)

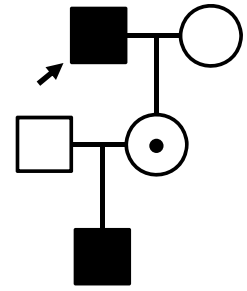
過去の優生政策に対する検証と反省がなされていない！

疾患予防の選択肢

ある難病患者さんの声

ある指定難病疾患をもつ男性

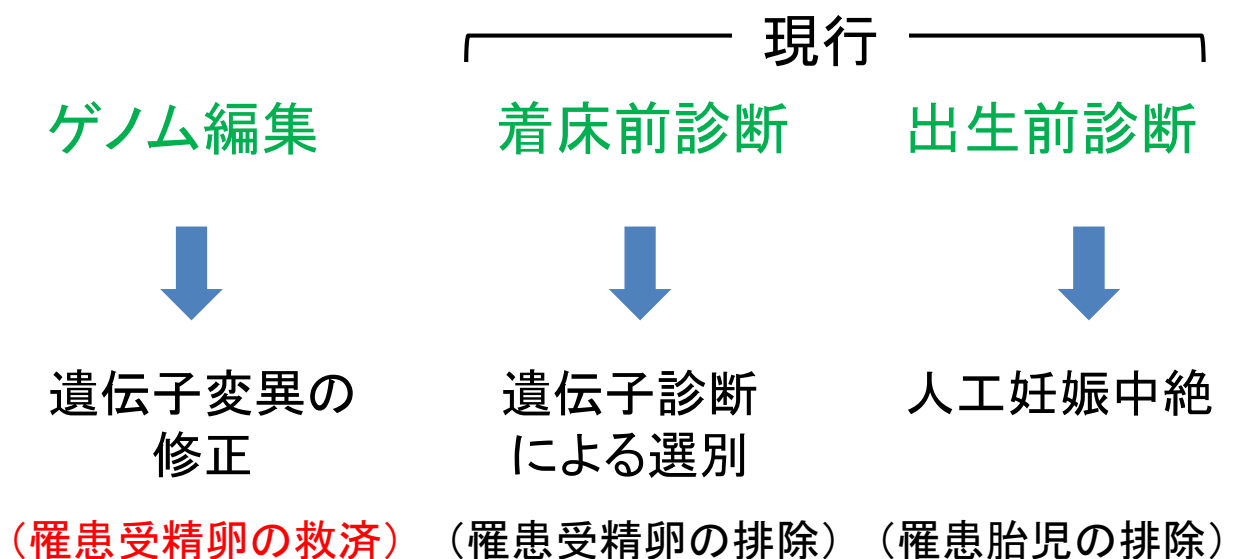
「これまで70年間生きてきた中で、
孫に病気を遺伝させてしまったと
いう事実が一番つらいです」



第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
シンポジウムⅡ（2018年6月30日）

シンポジスト: 佐藤友紀 (大阪大学)

遺伝性疾患「予防」のための医学的介入



**Heritable genome editing:
action needed to secure responsible way forward**
Nuffield Council of Bioethics (UK)

17 July 2018

Genome editing

An inquiry by the Nuffield Council on Bioethics has concluded that editing the DNA of a human embryo, sperm, or egg to influence the characteristics of a future person could be morally permissible.

将来の子孫に影響をおよぼすヒト胚・精子・卵子の
ゲノム編集は、倫理的に許容され得る



私 見

- ・ ヒト受精胚を対象としたゲノム編集は、先天性／遺伝性難病に苦しむ患者・家族にとって大きな福音となる可能性があり、一定の規約の中で自由な研究を推進すべき
- ・ 必然的にゲノム解析を伴う研究であり、その観点から倫理審査および研究実施に専門家が関与すべき
- ・ 当事者としての様々な疾患の患者／家族を交えた議論が必要
- ・ 性急な治療法開発を目指すべきではない。十分な基礎研究が行われることなく、「医療」という名の下に、ヒト胚のゲノム編集が実施されることは防止すべき
- ・ 諸外国における状況を勘案しながら、わが国の規約を設定すべき（ボーダーレスの時代、知的財産としてのゲノム編集）
- ・ 国家としての優生医療政策に結びつけてはいけない