

日本学術会議・日本医学会連合主催 日本学術会議・学術フォーラム

ヒトゲノム編集と着床前遺伝学的検査について考える —新しい医療技術の利用のあり方

2022年11月26日

生殖医療におけるヒトゲノム編集と
着床前遺伝学的検査の意義と問題点



Tokushima University
Graduate School of Biomedical Sciences

徳島大学大学院医歯薬学研究部
産科婦人科学分野 特命教授
苛 原 稔

日本学術会議・学術フォーラム

生殖医療におけるヒトゲノム編集と
着床前遺伝学的検査の意義と問題点

筆頭演者氏名：苛原 稔
所属：徳島大学

私の今回の講演に関連して開示すべき利益相反事項はありません

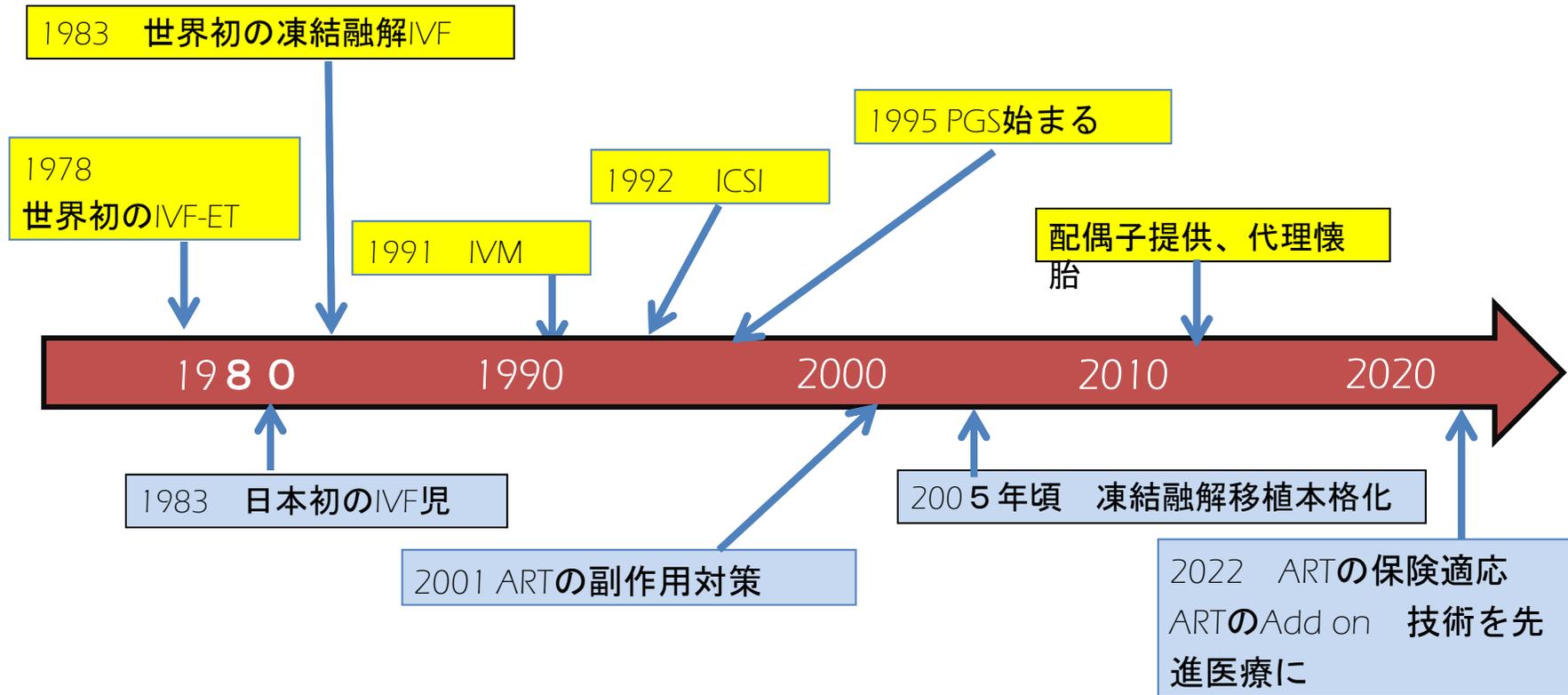
I. ARTは不妊治療の中核的技術になった

Louise Brown



1978年7月に英国で世界で最初の体外受精児が出生した。
それから約半世紀が経過した。

生殖補助医療（ART）技術の発展



1983年
東北大学で日本で初めての体外受精児の誕生



1984年
徳島大学でも体外受精児が誕生した

体外受精・胚移植に関する見解の公表

(昭和58年10月発表, 日産婦学会会長 鈴木雅洲)



体外受精・胚移植に関する見解

(1983年)

体外受精・胚移植は、不妊の治療の手段として行われる医療行為であり、その実施に際しては、わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し、本法の有効性と安全性を評価した上で、これを施行する

- 不妊患者のみを対象とする
- 施設認定制度を設ける
- 遺伝子操作を行わない
- 登録, 報告を義務づける

日本初の徳島大学倫理委員会



- 委員**
- 宮尾医学部長 (小児科)
 - 斎藤病院長 (麻酔科)
 - 檜沢教授 (病理医)
 - 勝沼教授 (基礎研究者)
 - 井上教授 (外科医)
 - 河村教授 (放射線医)
 - 円藤教授 (憲法学者)
 - 本家教授 (倫理学者)

申請書

倫理審査申請書
昭和57年12月14日提出

徳島大学医学部
倫理委員会委員長 殿

申請者名 森 崇英
所属名 産科婦人科学教室
職名 教授

※ 受付番号

1 審査対象	実施計画	出願公費課
2 課題名	ヒト体外受精(IVF)管内初通法	
3 主任研究者名	森 崇英	所属 産科婦人科学教室 職名 教授
4 分担研究者名	松下 茂彦 野田 洋人 上野 清司	所属 産科婦人科学教室 職名 助手 助 手 助 医 員
5 研究の概要	1977年7月世界最初の体外受精(IVF)管内初通法によるヒト体外受精(IVF)管内初通法は、 オーストラリア、英国、フランス、西独、スウェーデン、オランダ等諸国で、徳島大学にて正治療可能なIVF患者の	

判定書

ヒト体外受精(IVF)管内初通法についての倫理委員会判定

判定: 条件付承認

ヒト体外受精(IVF)管内初通法(以下「本法」という)は、従来は「医療行為」に限定して実施すること。

■ 医療範囲の限定

ヒト体外受精(IVF)管内初通法を「**医療行為**」に限定して実施すること。

■ 被実施者への配慮

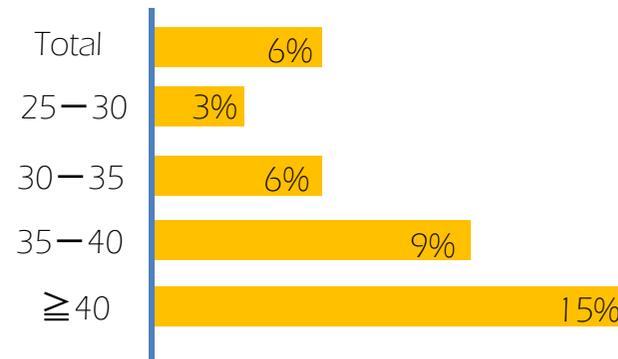
本法の実施対象者となった**夫婦及び出生児のプライバシーの権利は最優先されなければならない**。この方法による出生児は社会的関心を集めることが予想されるが、むしろ「**ふつうの子供**」として成長しうるように慎重に配慮すること。

■ 社会との対話

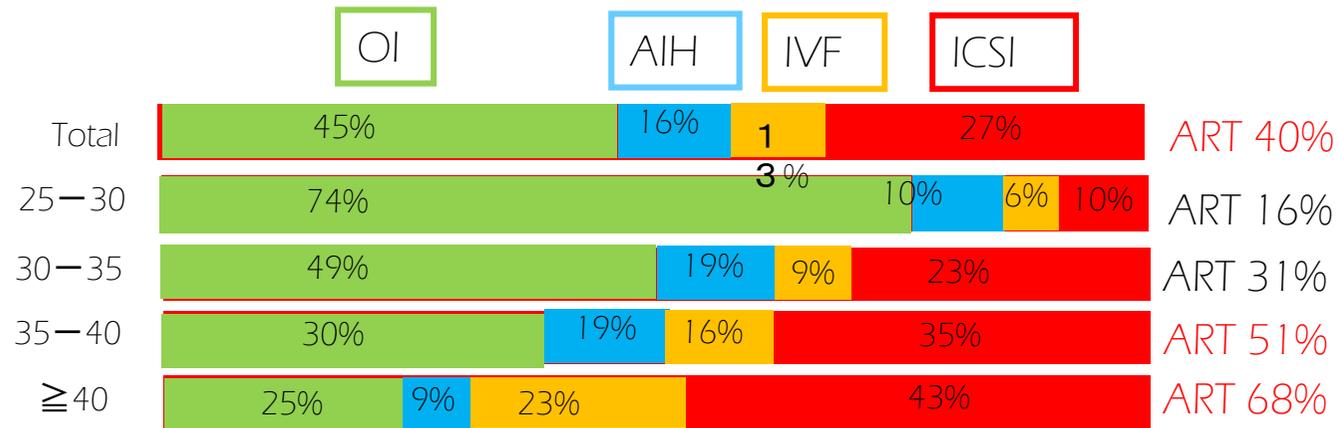
本法の実施を受けた夫婦及び出生児が直面すると予想される精神的、肉体的、家庭的及び社会的諸問題との対応については、**医療担当者や医療機関の能力を超えるものがある**と考えられる。従って、本法**実施前から出生児の成人に至る経過全体にわたって**、必要に応じて適切な処置をとることが不可欠と考えられるので、これらの**対応処置が早急にできる**よう国の**配慮**を期待したい。

推定される現在の生殖医療の現状

■ 不妊治療を受けた年齢別割合 (25-45 歳)

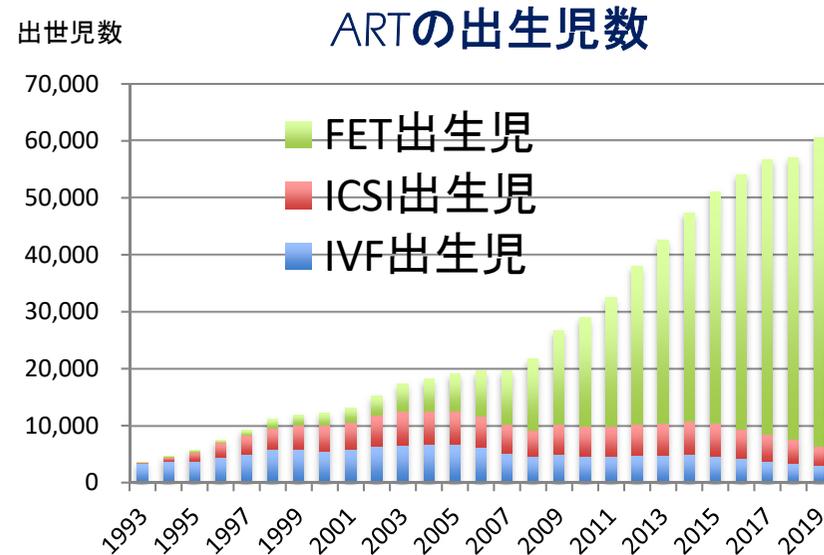
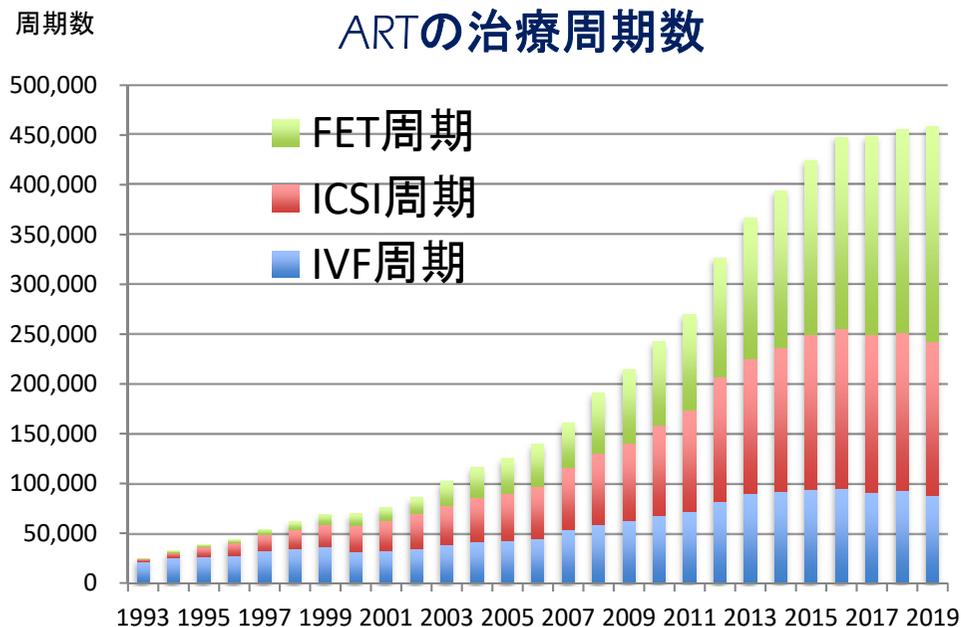


■ 不妊治療の内容



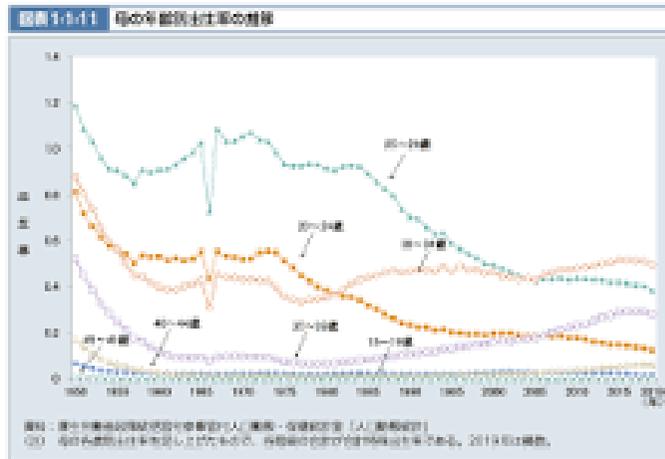
エコチル調査2周年記念シンポジウム資料より (演者改変)

日本におけるART医療（2019）

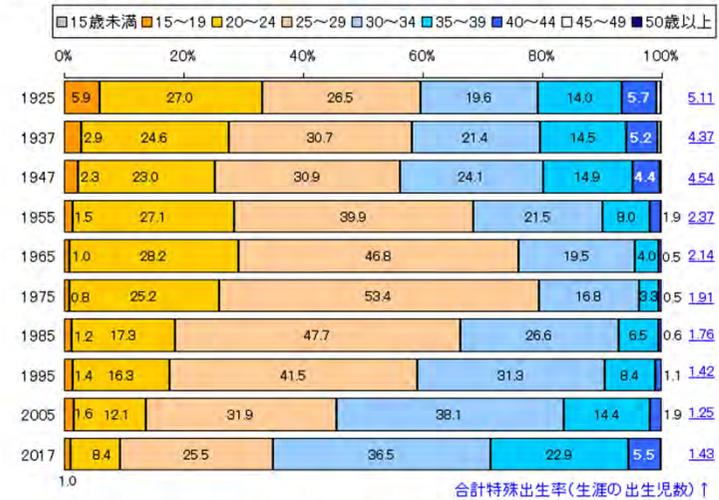


年	出生数総数 (人)	合計特殊出生率	ART出生児数 (人)	ART出生児 (%)
2020年	840,832		58,800	7.0
2019年	865,239	1.36	54,188	6.3
2017年	946,146	1.43	48,060	5.1
2016年	977,242	1.44	44,678	4.6
2014年	1,003,609	1.42	36,595	3.6
2009年	1,070,036	1.37	16,454	1.5

日本における女性の出産年齢



母親の年齢別にみた出生数の割合

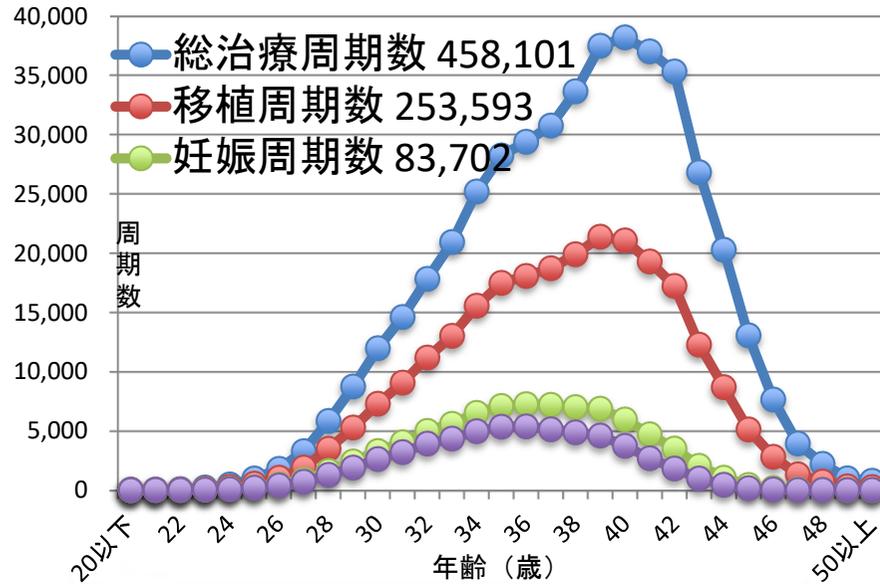


(注)15歳未満、45~49歳、50歳以上の数値表示は省略(2017年は、それぞれ、0.0%、0.2%、0.0%)
 (資料)厚労省「人口動態統計」、社会保障・人口問題研究所「人口統計資料集2006」

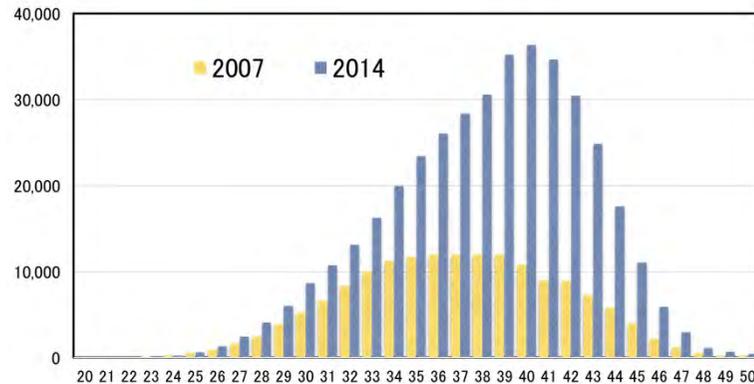
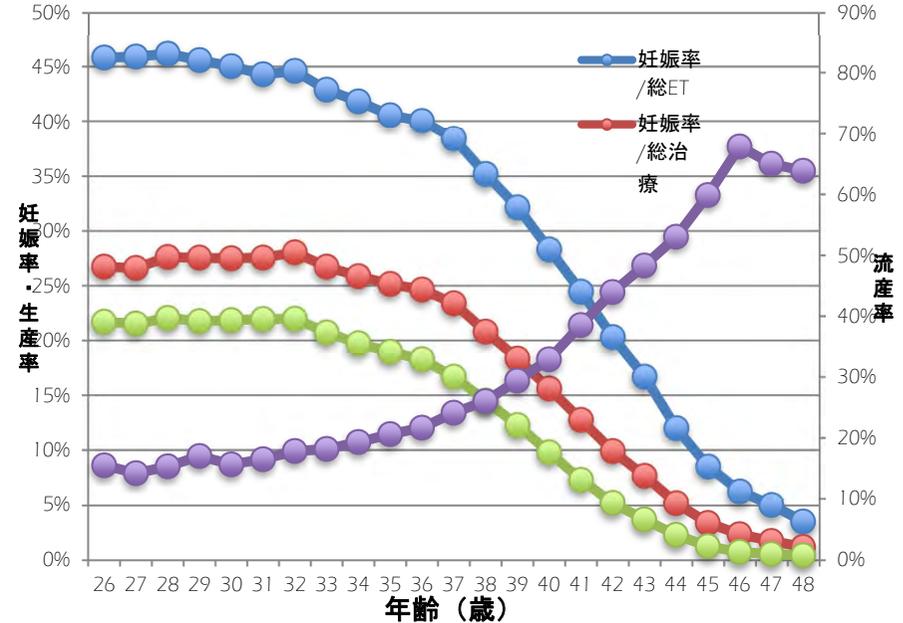
年	全出産児	35歳以上の母からの 出生児	40歳以上の母からの 出生児
1995年	1,187,064	9.5%	1.1%
2020年	840,832	29.5%	5.9%

不妊治療実施患者の高齢化と生産率の低下

ART治療周期数2019



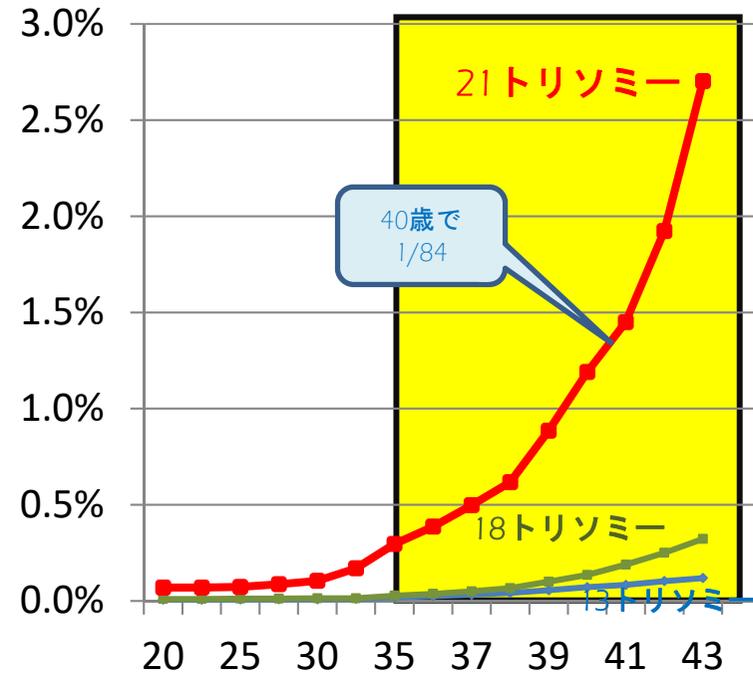
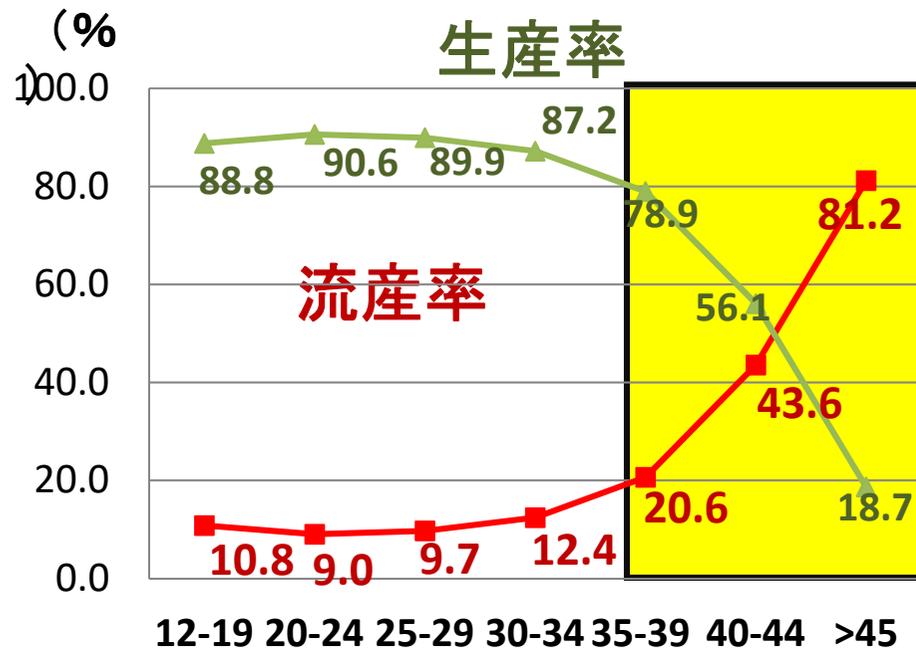
ART妊娠率・生産率・流産率 2019



2007年と2014年の周期数の比較

生殖医療現場の状況では
 着床率が低下する35歳以上への対応
 をどうするかが課題

高齢挙児希望者の増加を巡る問題



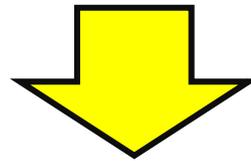
Gardner RJM. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling 4th Edition, New York, Oxford University Press 2011

生産率の低下、流産率の上昇、ダウン症の増加は高齢による受精卵の遺伝子異常

→着床前遺伝子診断の要望

生殖医療の課題を遺伝子研究の進歩が補完できる？

- 全ゲノムの解析が進んだ・・・ゲノム解析研究の進歩
- 最近の少子化・高齢妊娠により、児の異常の有無の検査を望むカップルが増えた・・・新型出生前診断
- 遺伝子異常を調べる技術が進歩してきた
・・・FISH法、アレイCGH、新型シーケンサー



- 遺伝性疾患児出産を避けるために・・・着床前遺伝子診断技術
- 高齢不妊患者への対応・・・着床前遺伝子診断技術
- 配偶子や受精卵の段階で遺伝性疾患の治療ができる・・・ゲノム編集技術

Ⅱ. 生殖医療における着床前胚遺伝子診断の意義と問題点

着床前胚遺伝学的検査

Preimplantation Genetic Test (PGT)

■ 単一遺伝子異常の診断を目的

PGT-Monogenetic/Single gene defects (PGT-M)

■ 染色体構造異常の診断を目的

PGT-Structural Rearrangement (PGT-SR)

■ 異数性の診断を目的

PGT-Aneuploidy (PGT-A)

体外受精技術の見解の改訂

体外受精・胚移植に関する見解（1983年）

- 体外受精・胚移植は、不妊の治療の手段として行われる医療行為であり、その実施に際しては、わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し、本法の有効性と安全性を評価した上で、これを施行する。
- 本法の実施に際しては遺伝子操作を行わない。



ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲についての見解（1998年）

- ヒトの体外受精・胚移植を不妊治療以外に臨床応用することを認めるが、適用範囲の歯止めのない拡大に繋げないため、実施機関と適用範囲は日産婦に申請し個別に審議し決定することとする。



着床前診断に関する見解（1998年）

着床前診断に関する見解（1998年）の公表

着床前診断の見解改訂に寄せられた医学的・倫理的意見

項目		肯定的	否定的
医学的有用性		<ul style="list-style-type: none">着床率が向上流産が減少する	<ul style="list-style-type: none">生産率向上は期待できないかも
倫理的	遺伝子検査	<ul style="list-style-type: none">重篤疾患や流産に関連する染色体異常に限定すればよい	<ul style="list-style-type: none">網羅的に検索でき他の目的に利用される
	胚の尊厳	<ul style="list-style-type: none">重篤な遺伝疾患児を産む可能性が回避される	<ul style="list-style-type: none">胚が子宮に戻されることなく廃棄される
	中絶操作がない	<ul style="list-style-type: none">母体の負担が回避	<ul style="list-style-type: none">安易に行いやすい

日産婦のPGTに対する考え方

- 臨床研究
- 対象
 - 1) 重篤な遺伝性疾患児の回避（PGT-M）
 - 2) 均衡型染色体構造異常に起因する習慣流産（PGT-SR）
- 対象を症例毎に学会が審査
- 網羅的スクリーニングは禁止

PGT-Mの成績

■PGT-Mは重篤な**遺伝性疾患児の回避**が目的

①成人以前に日常生活を強く損なう症状が発生する疾患

②生命予後が不良で生存が危ぶまれる疾患

重篤とされた疾患群 (1998～2016)		
A	神経筋疾患	91
B	骨結合織皮膚疾患	6
C	代謝性疾患	9
D	血液疾患	0
E	奇形症候群	1
F	染色体異常	14

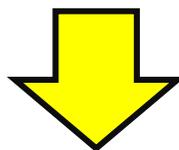
■ 時代の変化により重篤性の考え方が変わる
「**遺伝性がん**」などが**狙上**

PGT-Mの意義と疾患の重篤性問題

- ① 疾患の重篤性とは何か？
- ② 遺伝子異常の検査・診断法は適切か？
- ③ クライアントへの説明内容；遺伝カウンセリングはどうあるべきか？

●**遺伝カウンセリング**(Genetic Counseling)とは遺伝性疾患、あるいはその可能性を持つ当事者、家族、親族に対して生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるように、医学的判断に基づき適切な情報を提供し支援する診療である。

●**インフォームド・コンセント**(Informed Consent)とは医療行為などの対象者が、治療などの内容についてよく説明を受け十分理解した上で、対象者が自らの自由意思に基づいて医療従事者と方針において合意することであるとは異なる



重篤性を考える場合には、医療を実施する生殖医療医だけでなく遺伝の専門家を含めて広範な診療科の意見、倫理や法律の専門家の意見、該当する患者や社会一般の意見を総合的に検討すべきである

PGS(PGT-A)を巡る世界と日本の動き

欧米

- 1995年 Verlinskyら：PGSによる最初の出産例報告（13、18、21、X）
- 1997年 Gianaroliら：比較対照試験（13、18、21、X、Y）
- 2003年 Munné Sら：着床率の有意な改善（13、15、16、18、21、X、Y）
- 2004年 Staessenら：RCT否定的な結果
- 2006年 Twiskら：メタ解析で否定的結果
- 2007年 Mastenbroekら：NEJMにRCT結果発表
PGS群で低い出産率
- 2008年 ASRM, ACOG, BFSなどPGS推奨しない
- 2007年頃～アレイを用いたPGS
- 2010年 ESHRE PGD/PGSガイドライン臨床研究)

日本

- 1998年 日産婦 着床前診断 重度の遺伝性疾患
に対して認める
- 1999年 鹿児島大が学会に実施を申請
- 2004年 日産婦 慶應大の着床前診断の申請を承認
- 2006年 習慣流産をPGSの対象（スクリーニングは
目的としない）
- 2010年 着床前診断に関する見解 改定（スク
リーニングは目的としない）

日産婦学会のPGT-A/SR特別臨床研究実施の背景

- 高齢の挙児希望女性の増加
- 生検方法（極体検査法、栄養外胚葉生検法）や検査方法（マイクロアレイやNGS）の進歩
- 有用性の期待（国際的にPGT-Aの臨床研究が開始された）



ESHRE PGD ConsortiumによるPGS臨床研究（2010年～）

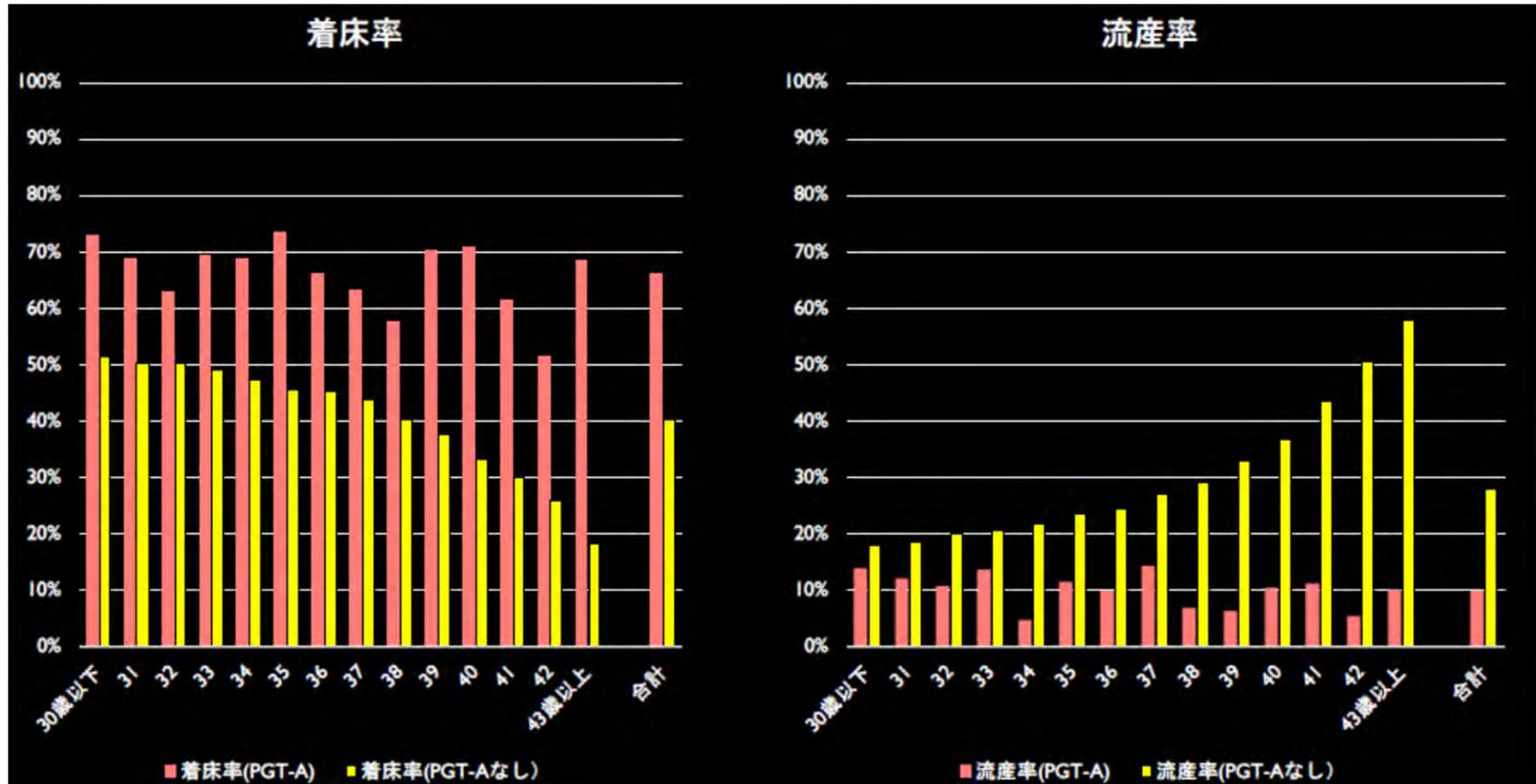
ESHREはアレイCGHを用いたPGSのデータ集積を開始した。
主なPGSの適応として、

- ①母体の高齢（37歳もしくは38歳以上）
 - ②反復着床不全（3回以上の良好胚移植不成功）
 - ③習慣流産
 - ④重症男性不妊
- その他染色体異常児出産既往
放射線治療既往、
単一胚移植などを挙げている。

- PGT-Aを医療として臨床応用するために有用性（有効性と安全性）を示す**科学的根拠**が必要
- PGT-Aの**医療体制の整備**に関する検討が必要
- 内在する**倫理的問題**や**社会的問題**の議論

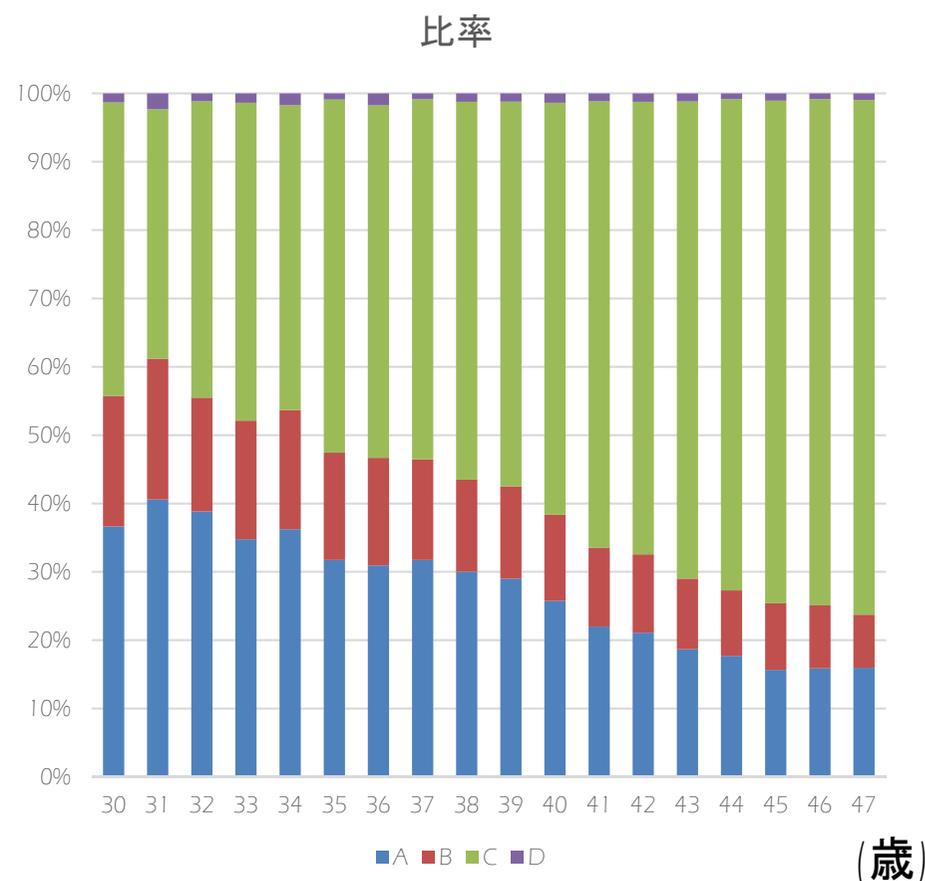
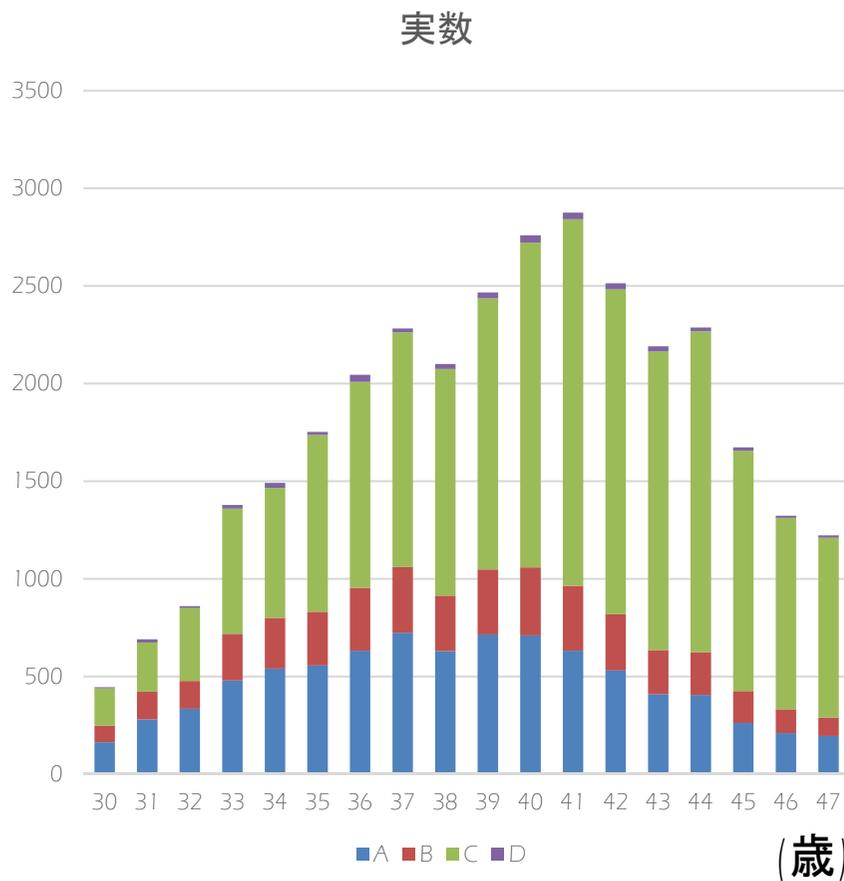
症例の年齢別着床率・流産率（中間報告）

日産婦ARTデータとの比較



正常胚を移植できれば年齢に関係なく良好な着床率が得られる

年齢別の着床率の高い移植可能胚（中間報告）



移植可能胚	A:適	移植に問題を認めない場合
	B:準適	移植可能であるが、解析結果解釈に若干の困難を伴う
	C:不適	移植には不適切と考えられる場合
	D:判定不能	検体が不適切なため、判定を実施できない場合
	N:解析不能	(DNA増幅までの過程に支障があった場合)

不妊・不育治療でのPGT-A/SRの意義と問題点

- PGT-Aは全体の出生率には貢献しないが、移植できれば妊娠率を押し上げ、移植あたりの流産率を低下させる
- PGT-Aは今まで視覚的に形態で行っていた胚選択に客観性を持たせる検査である
- PGT-Aは胚選択の客観的な指標を求める検査であり、特定の遺伝子異常の発見を目的とするPGT-Mとは基本的に目的が異なる



- 不妊・不育の治療法として患者の対象をどのように設定するか？
- 出生率には貢献しないことをどのように考えるか
- 胚へのダメージ→長期的な情報収集が重要→管理下におく医療

日産婦のPGT見解の改訂

旧PGT見解（細則を含む）

PGT-A/SR



不妊・不育治療に対するPGT-A/SRの見解と細則

- 実施施設の認定
- 実施者の審査
- 実施対象の制限
- 報告義務
- 遺伝専門家との連携

PGT-M



重篤な遺伝性疾患に対するPGT-Mの見解と細則

- 実施施設の認定
- 実施者の審査
- 実施症例の個別審査
- 対象の協議
- 他科の専門家、遺伝、法律や倫理の専門家との連携

Ⅲ. 生殖医療にどのようにゲノム編集技術を利用するか？

ゲノム編集技術を生殖医療に応用できるのか

ゲノム編集出産 世界から疑念 中国の研究者「双子が誕生」

2018/11/29付 | 日本経済新聞 朝刊

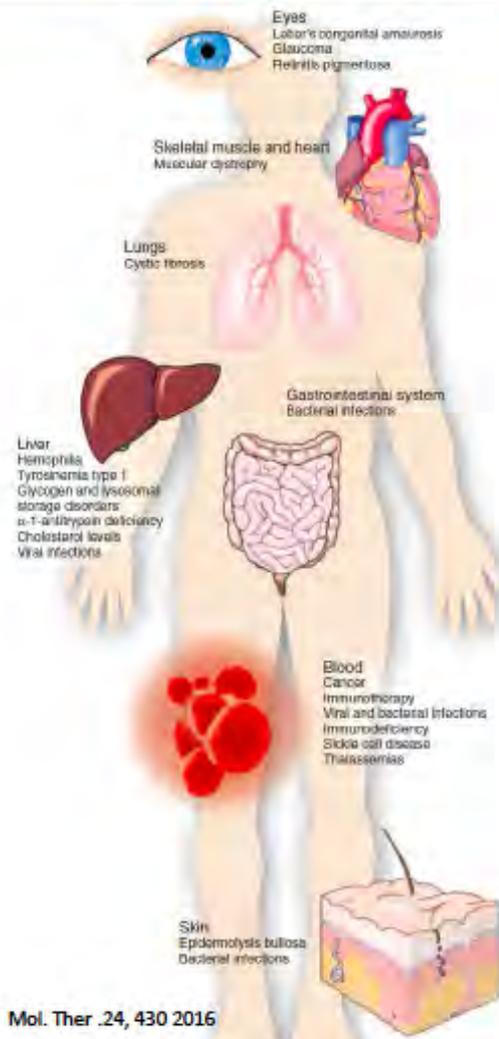
 保存  共有     その他▼

【香港=安藤淳】中国の南方科技大学（広東省深圳市）の賀建奎副教授は28日、香港で開催中の国際会議で、ゲノム編集という技術で改変した受精卵から世界で初めて子を誕生させたと発表した。エイズにかかった父のウイルスが子に感染しないよう遺伝子に手を加えた。生まれた双子の女兒は健康だという。参加者からは安全性や倫理面の問題があるとして批判や疑問の声が出た。

第2回ヒトゲノム編集国際会議で発表した。協力を得た…



ゲノム編集治療の対象疾患



眼:眼疾患(レーバー黒内障)

骨格筋、心臓:Duchenne型筋ジストロフィー

肺:呼吸器疾患(Cystic fibrosis)

肝臓:

- 血友病、リソソーム病、チロシン血症、高コレステロール血症(標的:PCSK9)、 α 1-アンチトリプシン欠損症

- ウイルス感染症(HBV)

皮膚:表皮水疱症

細菌感染症

血液細胞:

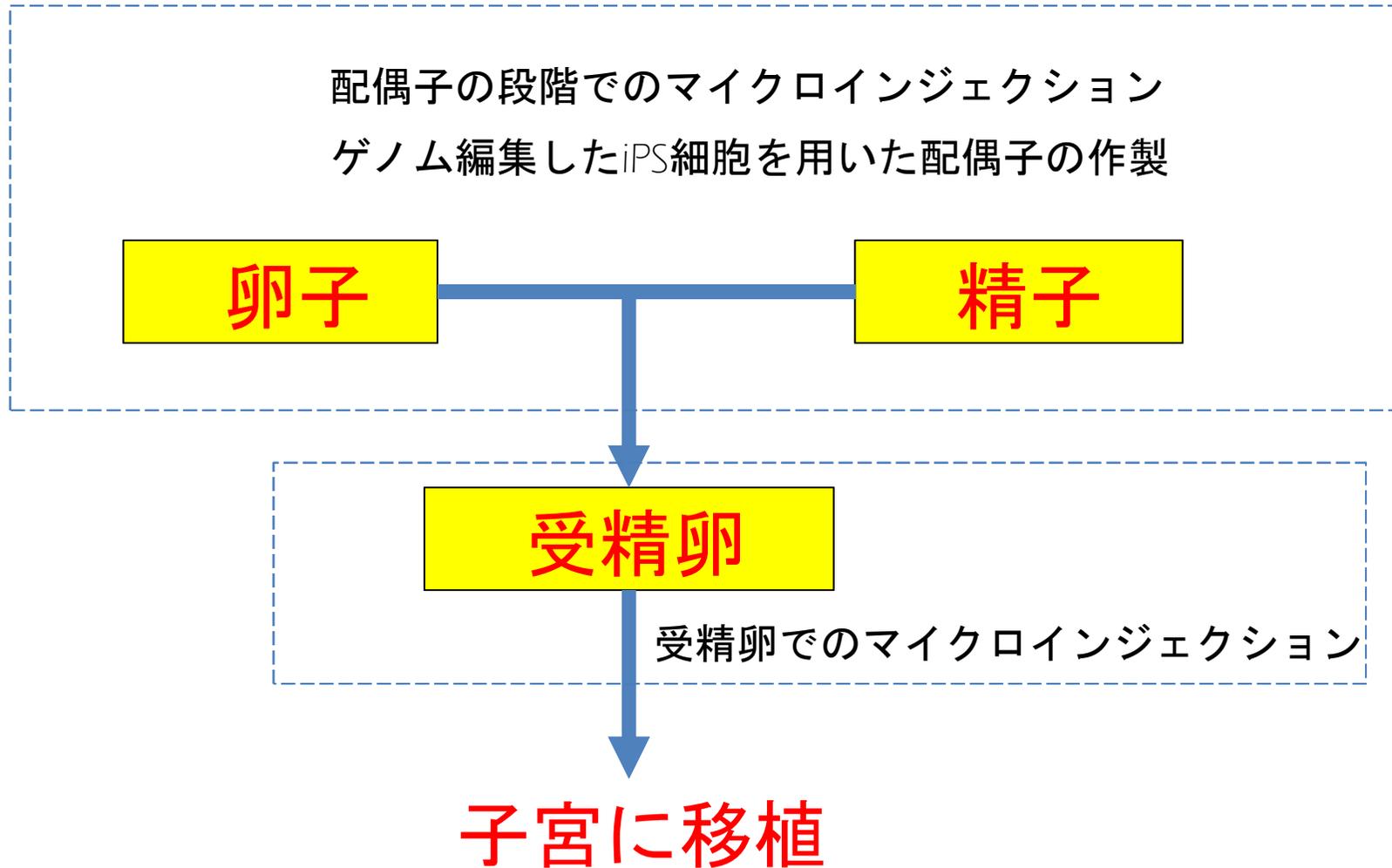
- 血液疾患(X-SCID, ADA-SCID, RS-SCID, Sickle cell disease, β -サラセミア)

- 癌に対するT細胞療法

- ウイルス感染症(HIV)

遺伝子疾患に限らず、様々な病気を対象に
研究開発が進められている

ゲノム編集技術への期待



配偶子や受精卵の段階で治療できるなら希望は多い？

生殖医療におけるゲノム編集技術の問題点

特定の遺伝子異常を配偶子や受精卵の段階で治療可能
(希望の方向へ遺伝子を改変)



- 安全性は担保されているか？
 - 配偶子や胚の異常発生や次世代への影響
- 生産率は十分か？
 - 出産に至る（受精率や着床率）頻度はまだ低い
- 倫理問題が解決されているか？
 - 対象疾患、国民的コンセンサス、商業主義の排除
個人の希望をどう扱うか

ヒト生殖細胞・受精卵（胚）のゲノム編集に関する留意事項

生殖医療に従事する医療関係者 各位

このたび、平成28年4月22日に内閣府生命倫理専門調査会から、「ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究についての中間まとめ」が公表されました。

それを受けて、ヒトの生殖細胞・受精卵（胚）を扱う生殖医療を担当する日本産科婦人科学会と日本生殖医学会は、ゲノム編集に関連する日本遺伝子細胞治療学会および日本人類遺伝学会とともに「**4学会合同の提言**」を公表しました。

両学会は、生殖医療に携わる医療関係者に対し、**中間まとめが示す指針と4学会合同の提言の内容を遵守し、ヒトの生殖細胞や胚のゲノム編集の実施は基礎研究の範囲にとどめ、臨床応用を行わないように求めます。**

平成28年4月22日

公益社団法人日本産科婦人科学会理事長 藤井知行
一般社団法人日本生殖医学会理事長 苛原 稔

想定される生殖医療におけるゲノム編集研究

- 受精のメカニズムに関する研究
- 胚発生に関する研究
 - 良好胚を得るための
 - 良好胚の選別（着床前診断）
 - 初期発生の異常
 - 加齢による変化（卵子若返：核置換、卵細胞質移植）
 - 未受精卵子の体外成熟
 - 顕微授精の受精率の改善
- 着床のメカニズムに関する研究
- 配偶子、胚の凍結保存に関する研究

ヒト胚研究の取り扱いの方向性（内閣府・厚労・文部合同会議）

		基礎的研究 ●ヒト胚の胎内移植を前提としない ●疾患関連以外の目的の研究（例えば エンハンスメントなど）は容認しない		臨床利用
胚の種類		余剰胚	新規胚	
ゲノム編集 技術等	生殖補助医療研 究目的	容認	容認	● 人または動物の胎内 移植は現時点におい ては容認しない ● 法的規制も含めた制 度的枠組みを今後検 討
	遺伝性・先天性 疾患研究目的	容認	容認の可否を検討	
核置換技術		容認	容認の可否を検討	

生殖医療におけるゲノム編集技術

- 生殖医療の領域では、まだゲノム編集は日程に上っていないが、最近の遺伝診療の高まりは近々に具体化する可能性がある。
- 重篤な遺伝子疾患においては、診断法や治療法の進歩で管理が変化して行くので、それに合わせた柔軟な対応が可能な環境づくりが必要
- 新技術は国内において育成・保持しておく必要があり（特定の施設での技術の確立）、並行して倫理問題の審議が必要である

IV. 新技術の利用のあり方について

生殖医療を規定する枠組み

- 法令に基づく規制：クローン技術規制法
- 行政によるガイドライン：ヒトES細胞の樹立および使用に関する指針
- 学会見解による自主規制：日本産科婦人科学会の各種見解
 - 生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解
 - 体外受精・胚移植に関する見解
 - 顕微授精に関する見解
 - 医学的適応による未受精卵および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解
 - ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解
 - 精子の凍結保存に関する見解
 - 提供精子を用いた人工授精に関する見解
 - ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解
 - 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解
 - 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解
 - ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲についての見解
 - 着床前診断に関する見解
 - 代理懐胎に関する見解
 - 胚提供による生殖補助医療に関する見解

生殖補助医療技術の応用のレギュレーションは？

革新的体外受精医療技術の開発と応用

重症不妊症の治療

学会における有用性・倫理性・社会的コンセンサスの検討

日産婦学会の見解

遺伝学的技術の導入
従来の医療倫理を越える技術

日産婦学会の見解の限界

国、学会、医療者、患者が参加する議論と公的生殖医療機構の必要性