

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—

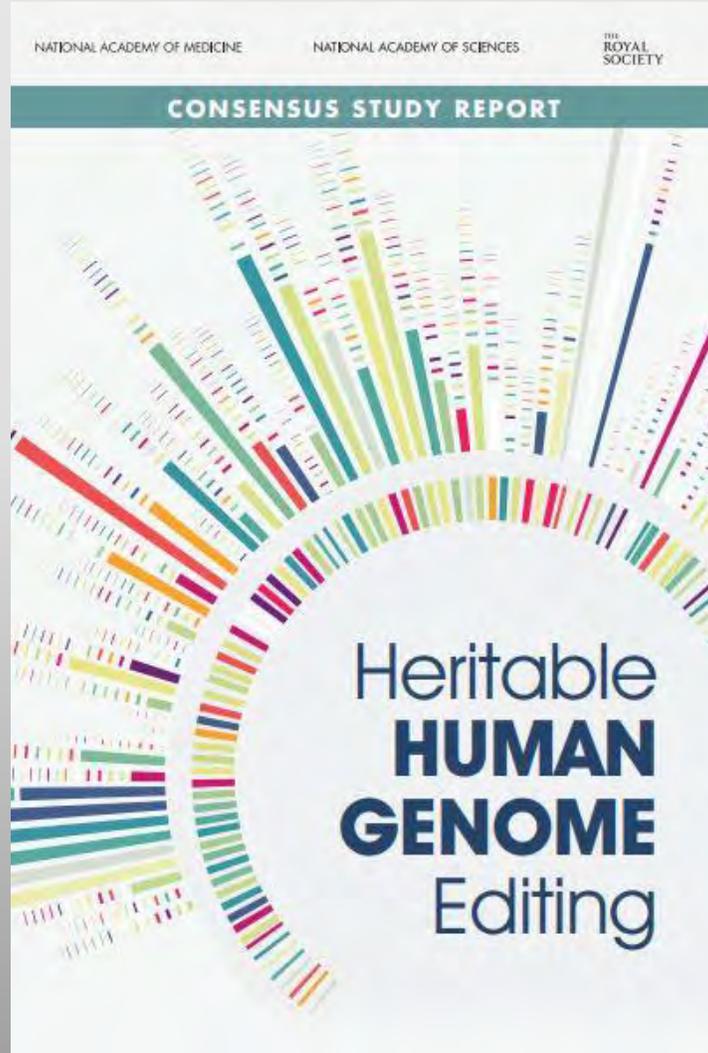
ヒトゲノム編集の臨床応用に関する 英米アカデミー国際委員会の報告について



阿久津英憲

国立成育医療研究センター
研究所 生殖医療研究部

International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing



委員会の構成と体制

“**International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing**”（以下、「委員会」とす）は、**米国科学アカデミー（NAS）/医学アカデミー（NAM）と英国王立協会（The Royal Society）**により招集され、**10カ国-計18名の専門家**により構成されている。

さらに、International Oversight Board of leaders from national academies of sciences and international institutionsが14名の著名な専門家から構成され、委員会の運営、報告書の査読など監視委員会として組織されている。

活動

2019年6月に全体での活動を開始した。一般にも開放したPublic meetingを2シリーズ（2019年8月ワシントンDC；2019年11月ロンドン）開催し、2020年1月に委員会のみ会議をワシントンDCで行った。他に、2019年10月には、各分野の専門家によるWebinarが実施された。世界各地から各分野の有識者、計44名を本委員会に招請した。

パブリックコメントも収集した。Public meetingはHP上で動画視聴可能であり、そこでも広くコメントを収集し、報告書作成へ活用した。



International Oversight Board

Co-chairs

- Victor Dzau, U.S. National Academy of Medicine
- John Skehel, The Royal Society of the U.K.

Members

- Arnaud Bernaert, World Economic Forum
- Carlos Henrique Brito de Cruz, São Paulo Research Foundation
- Suzanne Cory, Australian Academy of Science
- Felix Dapare Dakora, African Academy of Sciences
- Jeremy Farrar, The Wellcome Trust
- Jim Kim, Global Infrastructure Partners
- Marcia McNutt, U.S. National Academy of Sciences
- Qi Zhou, Chinese Academy of Sciences
- Venkatraman Ramakrishnan, The Royal Society
- K. Vijay Raghavan, Government of India
- Janet Rossant, The Gairdner Foundation and University of Toronto
- Rajiv Shah, The Rockefeller Foundation

Sponsors

Department of Health and Human Services

National Academy of Medicine Initiatives Fund

National Academy of Sciences Cicerone Endowment Fund

Rockefeller-Foundation

The Royal Society (UK)

Wellcome Trust

委員会立ち上がりの背景

第2回国際サミット（2018年11月）



Lovell-Badge R. *Development* 2019

Statement by the Organizing Committee of the Second International Summit on Human Genome Editing

November 29, 2018

A PROPOSED TRANSLATIONAL PATHWAY

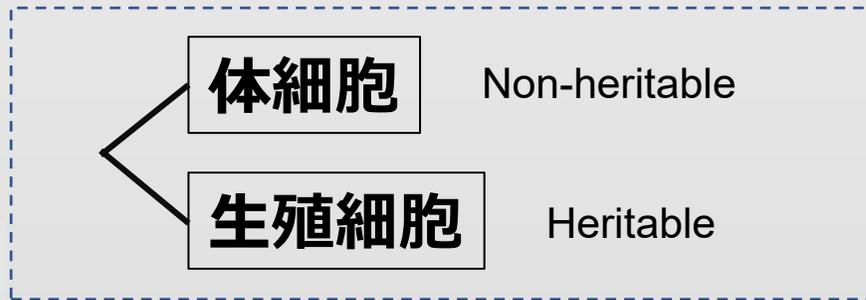
A translational pathway to germline editing will require adhering to widely accepted standards for clinical research, including criteria articulated in genome editing guidance documents published in the last three years.^a

Such a pathway will require establishing standards for preclinical evidence and accuracy of gene modification, assessment of competency for practitioners of clinical trials, enforceable standards of professional behavior, and strong partnerships with patients and patient advocacy groups.

厳密で責任ある臨床応用への道筋（translational pathway）を定義する時が来た

用語について-1

“Terminology Used in This Report”



Heritable human genome editing (HHGE) について

To distinguish between germline genome editing that is done for research purposes and that done for clinical purposes, the report uses the following terms: a) the phrase “genome editing in human embryos” or equivalent description when such editing is conducted as part of basic and preclinical laboratory research; and b) the term “**heritable human genome editing (HHGE)**” to refer to any editing in germline cells that is done in a clinical context, with the intent of transferring any resultant embryos to a woman’s uterus for gestation.

- 基礎的な実験研究は、例えば、ゲノム編集技術を開発したり、病気のメカニズムを理解したり、初期の発生を理解したりするのに利用できる。ゲノム編集は、多くの種類の細胞、動物モデル、または研究に用いられる初期ヒト胚で行うことができる。しかし、この研究は実験室でしか行われておらず、人での妊娠は決して起こりません。

- 研究目的で行われる生殖細胞系ゲノムの編集と臨床目的で行われる編集を区別するために、報告書は以下の用語を使用する:
 - a) “genome editing in human embryos”という語句、またはそのような編集が基礎および、前臨床検査研究 (preclinical laboratory research) の一部として行われる場合の同等の記述。
 - b) “HHGE”とは、結果として得られた胚を、拳児の目的に、子宮へ移植することを意味する。

“HHGE”は、臨床的条件下で実施されるgermline editingであり、その胚は生殖の目的のため移植される

基礎研究（実験室）用途との受精卵ゲノム編集とを区別するため

用語について-2

Translational pathway: 臨床応用への道筋

参考：英国の事例

The Pathway toward the Regulated Use of **Mitochondrial Replacement Techniques** in the United Kingdom (Box 1-2)

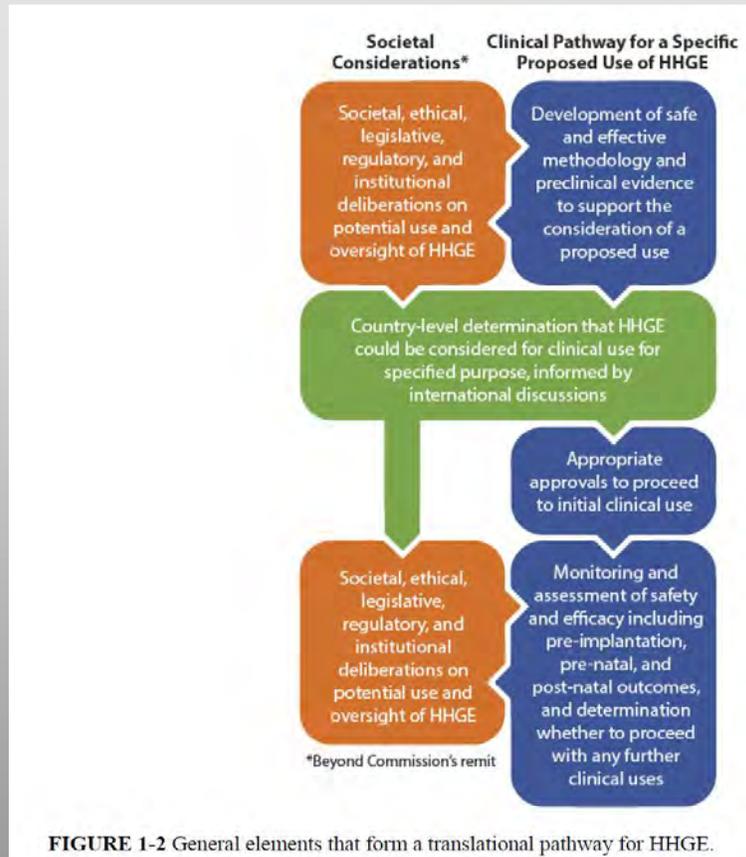


FIGURE 1-2 General elements that form a translational pathway for HHGE.

トランスレーショナル・パスウェイを形成する要素

社会的な検討事項

-HHGEの実施可能性と監視に関する、社会的、倫理的、法律的、規制上および制度上の審議

安全かつ有効性を担保するHHGEの開発

-安全かつ有効性を裏付ける方法と評価・判断する知見

当該国での判断

-国際的な議論を取入れ、HHGEが正しい目的、状況なのか

審査・承認手続きは適正か

HHGE安全性、有効性のモニタリングと評価

-生殖操作および周産期管理の厳密な審査・評価、出産後の転機などの判断

委員会の対象

委員会 (International Commission) のタスク

- *Develop a framework for a responsible clinical translational pathway for initial uses of heritable human genome editing, in the event that a society decides to permit them*
- *Consider technical, scientific, medical, and regulatory requirements, as well as those societal and ethical issues that are inextricably linked to these requirements*
- *Not charged with addressing broader societal and ethical issues on HHGE*

社会が許容し得る最初のHHGE開発で、基礎研究から臨床応用までのフレームワークを提示

「想定し得るHHGEについて、社会が受け入れられるとした際」、生殖細胞に対するゲノム編集の技術的、科学、医学、規制および倫理的要件を検討するフレームワークをつくる

ただし、HHGEに関する広範な社会的、倫理的課題に対し対応することは困難

HHGE報告書の3つの重要なポイント

#HHGECommission

1. **No clinical use of HHGE** should be considered until it has been clearly established that it is possible to efficiently and reliably make precise genomic changes without undesired changes in human embryos. **Further research is necessary**

HHGEの臨床利用は認められない

2. Before any country decides to approve the use of HHGE, there should be national and international mechanisms to ensure that the preclinical requirements have been met for initial responsible use

HHGEの使用を適切に検証、評価する自国内および国際的なしくみが必要

3. Any clinical use of HHGE should proceed cautiously, with initial uses restricted to a limited set of circumstances as per the criteria set out in the report

臨床利用となるHHGEは、非常に限られた状況に限定されるべき

#HHGECommission

勧告1 <科学的知見の現状>

ゲノム編集を受けたヒト胚の妊娠する試みは、ヒト胚に望ましくない変化をもたらすことなく、効率的かつ確実に正確なゲノム改変を実施しうることが明確でない限り、またそれが明確になるまで、実行されるべきではない。これらの基準はまだ満たされておらず、基準を満たすためにはさらなる研究と検討が必要である。

勧告2 <社会的意思決定の重要性>

HHGEの臨床応用を許可するかどうかを国が決定する前に、広範囲にわたる社会的対話を行う必要がある。HHGEの臨床応用は、科学的小よび医学的考慮だけでなく、本委員会が扱える範囲を超えるような、社会的および倫理的課題も引き起こす。

勧告3 <HHGEのありうる臨床応用の分類>

基礎的な知識の進歩同様、用途、状況、考慮事項が大きく異なるため、HHGEのありうる応用すべてに適用可能なトランスレーショナル・パスウェイを明確化することは不可能である。

勧告4 <HHGEのありうる臨床応用の分類>

人類初となるHHGEの使用は、ある国家が万が一それらを許可することを決定するとしたら、以下の基準のすべてを満たす場合に限られるべきである：

1. HHGEの使用は深刻な単一遺伝子疾患に限定されること。本委員会では深刻な単一遺伝子疾患を、高い罹患率または早期死亡を引き起こすものと定義する。
2. HHGEの使用は、深刻な単一遺伝子疾患の原因であることが知られている病原性遺伝的変異を、関連する集団で一般的であり、非疾患原因と知られている配列へと変更する場合に限定されること。
3. 編集された胚から生まれた個人が潜在的なベネフィットもなくHHGEのリスクにさらされないよう、病気の原因となる遺伝子型をもたない胚はすべて、ゲノム編集および移植の対象とならないこと。
4. HHGEの使用は次の状況に限定されること： 将来的に親となる人が、①ゲノム編集を実施しなければ、深刻な単一遺伝子疾患を持たない遺伝的に関連した子供を持つことが出来ない場合、または、②正常な胚になる割合が異常に低い、かつ、着床前遺伝子検査を少なくとも1サイクルは試みたが不成功であったため、生殖の選択肢が極めて限られている場合。

勧告5 <HHGE応用実施案についての科学的検証と基準>

妊娠を確立しようとする前に、**前臨床試験**の証拠からHHGEが十分に高い効率と精度で実行され、臨床的に有用であることを実証する必要がある。どのようなHHGEの初期応用においても、安全性と有効性に関する前臨床的証拠は、編集されたヒト胚に関する有意義なコホート研究に基づく必要がある。また、そのプロセスが、以下のように、高い正確性をもって適切な数の胚をつくり選定できることを実証するべきである：

- ・意図された編集が施され、他の編集がなされないこと
- ・オフターゲットサイトでの編集プロセスによって導入された追加のバリエーションがない
- ・編集プロセスによって導入されたモザイク（細胞間）がないこと
- ・妊娠を確立するのに適した臨床グレードのものであること
- ・異数性の割合が、標準的なARTと比べて、予想より高くないこと

勧告6 <HHGE応用実施案についての科学的検証と基準>

HHGEの初期臨床応用はすべて、推奨5に記載されている前臨床試験の証拠の基準を満たす必要がある。臨床応用の計画に、移植前にヒト胚を以下の項目を参照して評価する点も含める必要がある：

- ・標準的な体外受精に匹敵する胚盤胞段階までの発生のマイルストーン
- ・次の項目を示す胚盤胞期の生検⇒①すべての生検細胞における意図した編集の存在、および標的遺伝子における意図しない編集の証拠がないこと、②オフターゲットサイトでの編集プロセスによって導入された追加のバリエーションの証拠がないこと。
- ・厳密な評価の後に、規制当局が胚を母体に戻すことに承認する場合、妊娠中のモニタリングと、結果として生まれる子供と大人の長期フォローアップが不可欠である。

勧告7 <生殖の選択肢に影響を与うる将来的な発展>

研究の推進として、幹細胞から機能的なヒト配偶子を生産する方法の開発へ繋がるべきである。このような幹細胞由来の配偶子を大量に生成できることは、病気の原因となる遺伝子型のない胚の効率的な生産、検査、および選定を可能にし、延いては将来の親が疾患の遺伝を回避するためのさらなるオプションを提供する。しかし、生殖医学におけるそのような体外由来の配偶子の使用は、注意深く評価されなければならず、医学的、倫理的、および社会的問題を引き起こす。このようなゲノム編集なき配偶子は、HHGEの臨床応用を検討する前に、生殖補助医療技術において承認される必要がある。

勧告8 <HHGEの監視システムの不可欠な要素>

HHGEの臨床応用を検討するすべての国において、以下の条件がすべて満たされるべきで、それを担保するシステムと規制体制が必要である：

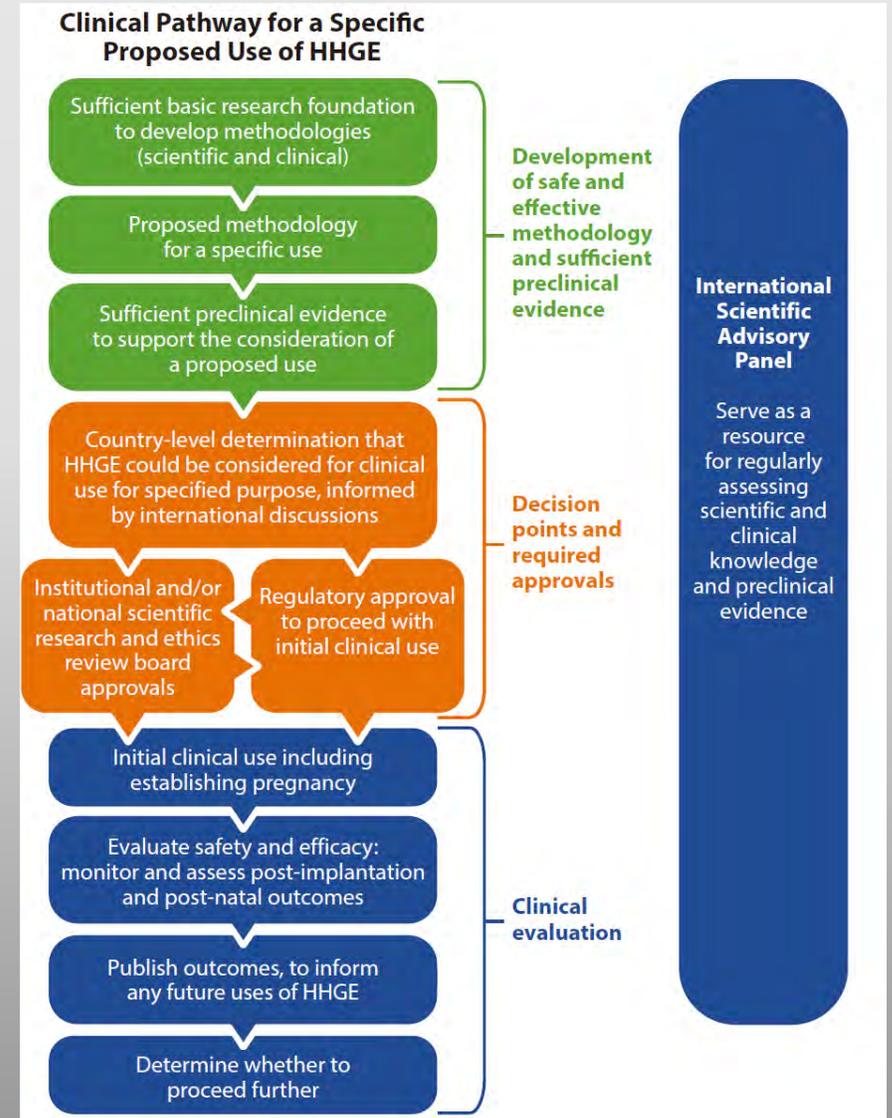
- HHGE関連の活動を行う個人およびその監視機関は、人権、生命倫理、グローバルガバナンスに関する既存の原則を遵守すること
- HHGEのクリニカルパスには、ミトコンドリア置換法、着床前遺伝子検査、体細胞ゲノム編集などの関連技術のベストプラクティスが組み込まれていること
- 臨床応用が考慮される程度にまで技術が進歩していることを示唆する、ゲノム編集技術の進歩ならびにHHGEの安全性と有効性に関して、独立した国際的な評価から得られた結果から意思決定が通知されること
- HHGE臨床応用申請の科学的観点および倫理的観点からの事前審査は、適切な組織またはプロセスによって念入りに行われケースバイケースで決定が下されること
- 審査されたHHGE臨床応用の申請に関する通知は、適切な機関によって提供されること
- 承認された申請の詳細（遺伝的状态、検査手順、実施される研究室またはクリニック、監視を提供する国の機関を含む）は、家族のプライバシーを保護しながら、公開されること
- 詳細な手順と結果は査読付きのジャーナルに公開され、当該分野を進歩させる知識を普及すること
- 個々の研究者と研究機関の責任ある科学的行動に関する規範が遵守されること
- 研究者や臨床医は、HHGEの安全性・有効性、長期モニタリング、社会的受容性の評価に影響を与えるような妥当な科学的、臨床的、倫理的、社会的進展の結果を整理し共有するためのオープンな国際的議論の場を設け参加することで、リーダーシップを発揮すること
- HHGEの臨床応用を申し出る前に、その臨床応用の実践的ガイドライン・標準・指針が作成され、採用されていること
- 作成されたガイドラインからの逸脱の報告がなされ検討され、必要に応じて制裁が課されること

勧告9 <生殖の選択肢に影響を与える将来的な発展>

HHGEの臨床応用の前に、明確な役割と責任を持つ国際科学諮問委員会（ISAP）を設立する必要がある。ISAPには多様性に富み、しかも学際的である委員が必要であり、ゲノム編集と生殖補助技術両方の安全性と有効性に関する科学的証拠を評価できる、第三者的な専門家を含める必要がある。

ISAPは以下のようなものであるべきである：

- HHGEの依拠する技術の進歩と評価に関する定期的なアップデートを提供し、技術または橋渡しに関するマイルストーンに到達するために必要なさらなる研究開発を推奨すること
- HHGEの臨床応用が検討されうる状況下で前臨床の要件が満たされているかどうかを評価すること
- 規制の範囲内のHHGE応用からの臨床アウトカムに関するデータをレビューし、将来的にありうる臨床応用に関する科学的・臨床的リスク・ベネフィットについて助言すること
- 推奨10で説明される国際機関に対して、また、国の規制当局の要請に応じて、責任ある橋渡しについて情報提供および助言を行うこと



#HHGECommission

勧告10 <生殖の選択肢に影響を与える将来的な発展>

当初具体化されたHHGEの臨床応用の種類から外れてしまうような申請についてプロセスを進めるためには、適切な立場にあり、多様な専門知識と経験を持つ**国際機関が、提案されている臨床応用の評価・推奨を行う必要がある**。この国際機関は以下の通りであるべきである：

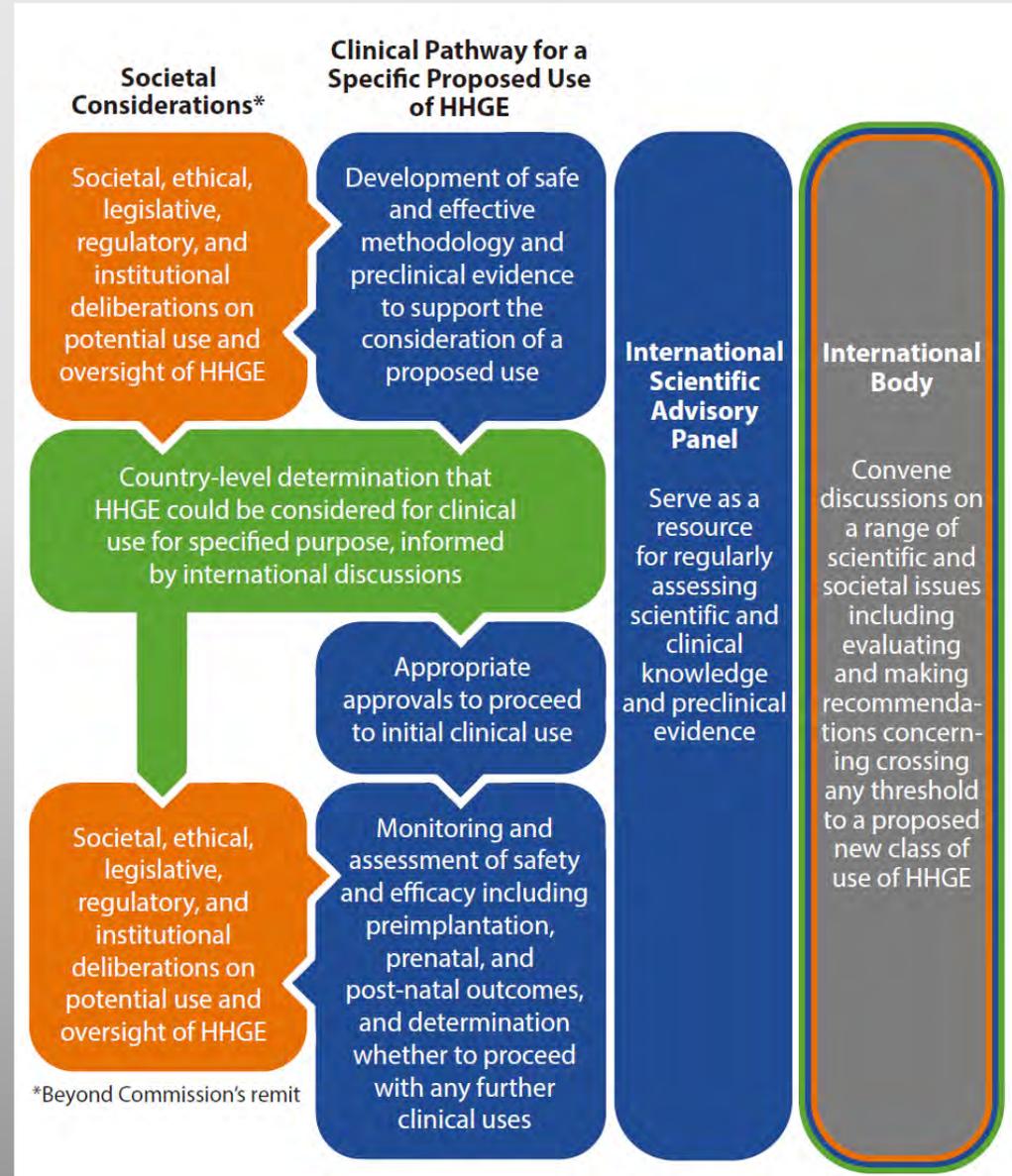
- ・提案された新しい臨床応用の種類とその制限を明確に定義すること
- ・新しい種類の臨床応用に伴う社会問題について透明性のある継続的な議論を可能にし、そうした場を設けること
- ・新しい種類の臨床応用のための責任あるトランスレーショナル・パスウェイを提供すること

勧告11 <生殖の選択肢に影響を与える将来的な発展>

確立されたガイドラインまたは推奨された基準から**逸脱したHHGE研究または臨床応用に関する懸念**が受け止められ、関係性のある国内の当局に伝えられ、公開されるような国際的なメカニズムを確立する必要がある。

国際的な連携、体制が必要

#HHGECommission



HHGEの適用可能性を分類

- ゲノム編集の効果
- 遺伝子型と表現型の因果関係
- 遺伝病を遺伝するリスクがある見込みのある親が、その疾患のない遺伝的に関連した子供をもつために利用できる既存の選択肢



Category A – Serious monogenic (single gene) diseases in which all children would inherit the disease genotype

Category B – Serious monogenic diseases in which some, but not all of a couple's children would inherit the disease-causing genotype

Category C – Other monogenic conditions with less serious impacts than those in Categories A and B

Category D – Polygenic diseases

Category E – Other applications not related to heritable disease

Category F – Monogenic conditions that cause infertility

- A) 深刻な単一遺伝子疾患の原因となる遺伝子型を受け継ぐケース（重篤な疾患または早期死亡を引き起こす単一遺伝子の疾患）
- B) 全員ではなく一部が深刻な単一遺伝子疾患の病原性遺伝子型を受け継ぐケース
- C)それほど深刻な影響を及ぼさない、他の単一遺伝子状態を伴うケース
- D) 多因子遺伝子疾患を含むケース
- E) HHGEの他の応用を伴うケース。新しい特性を強化または導入するか、人類から特定の疾患を排除しようとする変更が含まれる
- F) 不妊症を引き起こす単一遺伝子の特殊な状況

Category Aの疾患について

#HHGECommission

カテゴリーA：すべての子が疾患の遺伝子型を継承する重篤な単一遺伝子疾患のケース

- 浸透率が高い重篤な単一遺伝子疾患。すべての子が病原性遺伝子型を受け継ぐ。
- ・常染色体優性遺伝病。一方の親が2つの病原性対立遺伝子（ホモアレル）
- ・常染色体劣性遺伝病。両親が2つの病原性対立遺伝子
- ・伴性劣性遺伝性疾患。将来の母親が2つの病原性対立遺伝子を伝え（影響を受けたホモ）、父親が自分の唯一のX染色体に病原性対立遺伝子を伝える場合（影響を受けたヘミ）、すべての子が影響を受ける。

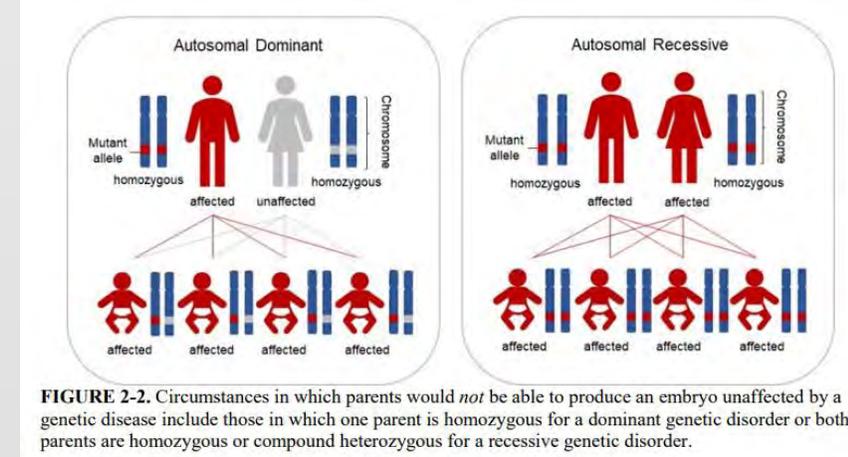


FIGURE 2-2. Circumstances in which parents would *not* be able to produce an embryo unaffected by a genetic disease include those in which one parent is homozygous for a dominant genetic disorder or both parents are homozygous or compound heterozygous for a recessive genetic disorder.

確率論の見地から、この要因は、通常のカップルよりも病原性対立遺伝子を伝える。集団の病原性変異の異常に高い頻度がみられる場合、近親（血族）であるカップルの集団の有病率が高い場合、または疾患を有する者が婚姻する傾向がある場合。医学的見地から、このカテゴリーの要因は、例の数が少ないマイノリティのみに適用される。一方の親または両親の罹患が関係するため、妊孕性を温存したまま生殖可能年齢まで生存している者という条件に合致する重篤な単一遺伝子疾患の場合にのみ生じる。このカテゴリーの要因が起こりうる重篤な単一遺伝子疾患の例は、ハンチントン病のような常染色体優性遺伝病や、嚢胞性線維症、鎌状赤血球貧血、ベータサラセミアなどの常染色体劣性遺伝病などである。

特徴

出生前診断と着床前遺伝子診断では遺伝的に無影響の胚を同定する機会がない

ゲノム編集の手技に付随するリスクにさらされる胚は、重篤な単一遺伝子疾患の病原性遺伝子型を伝えるだけとなる

Category Bの疾患について

#HHGECommission

カテゴリーB：一部の子が疾患の遺伝子型を継承する重篤な単一遺伝子疾患のケース

- 浸透率が高い重篤な単一遺伝子疾患.
 - ・常染色体優性遺伝病. 両親が常染色体優性遺伝病の病原性対立遺伝子のヘテロ
 - ・常染色体劣性遺伝病. 一方の親が常染色体劣性遺伝病の影響を受けたホモ接合体で、もう一方の親がヘテロ接合体保有者である場合. 例は、Founder effect. 対立遺伝子の多様性が抑えられる結果となり、特定の病原性対立遺伝子が集団で比較的高頻度で残存
 - ・伴性優性遺伝疾患. 母親が病原性対立遺伝子のヘテロ接合体である場合、平均してすべての子の50%が病原性遺伝子型を継承することになる。母親がヘテロ接合体保有者で、父親が病原性対立遺伝子を伝えない場合、性別が男性の子の50%は病原性遺伝子型を平均して継承することになる。性別が女性の子の50%はヘテロ接合体保有者となり、典型的には臨床上影響はみられないが、時に遺伝的に影響のみられないX染色体不活性化が時に生じる結果、女性には疾患のさまざまな徴候がみられる。

カテゴリーBのカップルは、カテゴリーAのカップルよりはるかに多くみられる。WHOは、単一遺伝子疾患が世界の出生率の1%に存在すると推定している。一部の単一遺伝子疾患は、HHGEの責任あるトランスレーショナルパスウェイを定義する目的上、重症度の定義が当会議の定義に合わないことから、これらの例の一部のみがカテゴリーBに分類される。カテゴリーBにはすべてのカップルの0.1%以上が含まれると推定し、世界では100万人超のカップルが該当すると見込んでいる。

たとえば、家族性腺腫性ポリポシスは結腸の外科的切除をしない場合、実質的に100%浸透率を示す。非常に高い浸透率を設定した場合、そのような癌の症候群が重篤な遺伝病とみなされる可能性がある。

考慮点：カテゴリーBは、2つの重要な点においてカテゴリーAと異なる。

カテゴリーBでは、疾患遺伝子型をもたないためゲノム編集を必要としないものを含め、ゲノム編集の手技に関連のあるリスクの影響をすべての胚が受ける。影響を受けない胚の編集を回避するHHGEの開発が必要。二つ目は、PGTサイクルがうまく適応できない症例

ハンチントン病、早発性アルツハイマー病、家族性腺腫性ポリポシスなど

まとめ

- HHGE報告書(2020)は11の勧告を提示
- 3つの重要なキーマッセージ
 - HHGEの臨床利用は認められない
 - HHGEの使用を適切に検証、評価する自国内および国際的なしくみが必要
 - 臨床利用となるHHGEは、非常に限られた状況に限定されるべき
- 社会が許容し得る最初のHHGEを想定し、基礎研究から臨床応用までのフレームワークを提示
- HHGEが対象となり得る条件を分類

謝 辞

HHGE報告書(2022)の分析

- 国立国際医療研究センター臨床研究センター
生命倫理研究室長 山本圭一郎先生
- AMED 成育疾患克服等総合研究事業
「ヒト受精胚の包括的視点を通じた基礎的研究基盤を構築
する研究」(代表 阿久津英憲;2019-2021)

ご清聴ありがとうございました



国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development