

# 日本学術会議

医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方検討委員会

議事要旨

(第23期・第1回)

平成28年7月8日

内閣府 日本学術会議事務局

日 時： 平成 28 年 7 月 8 日（金） 13：00～15：00

会 場： 日本学術会議 6 階 6－C(2)会議室

出 席 者：五十嵐委員長、石川副委員長、阿久津幹事、石井幹事、岡野委員、  
佐藤委員、建石委員、柘植委員、町野委員、松原委員、金田委員、  
高橋委員、藤井委員（13 名）

欠 席 者：苛原委員（1 名）

事 務 局：駒形事務局長、竹井次長、小林企画課長、井上参事官、石井参事官  
他

議 題：1．委員長等の選任について  
2．今後の活動方針について  
3．その他

資 料：資料 1 委員名簿

資料 2－1 課題別委員会設置要綱

資料 2－2 課題別委員会設置提案書

資料 3 ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変の概要と問題点

資料 4 Human Gene Editing 報告

資料 5 ゲノム編集技術の生命倫理に関する国際的な議論の動向

資料 6 人のゲノム編集に関する関連 4 学会提言

資料 7 ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について（中  
間まとめ）

資料 8 【参考】ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方

資料 9 今後の審議事項案

●事務局より

配布資料の確認

配布資料の中で未公開研究成果や個人情報があれば削除する。

●石川世話人（※次項目にて副委員長就任）より本委員会（資料2）設置の経緯について説明（資料2）

遺伝子改変手法のひとつであるゲノム編集はここ数年、急速に発展した技術であり、ヒトを含むほぼすべての生物に使うことができる。昨年3月、中国の研究所からヒト受精卵（染色体数異常により、正常胚には発生しないもの。）においてゲノム編集技術を用いた論文が発表され、今後ヒトにおいてゲノム編集技術が利用される可能性に対する危惧が世界的に高まった。これに対し、国内では4つの学会が共同で声明を発表した。世界的な動きとしては、昨年12月に米ワシントン DC でゲノム編集に関するサミットが開かれ、問題提起がなされた。ゲノム編集技術に対する危惧が高まる中、サイエンスとして有用な技術であるという点をふまえつつ、使用上どのような指針がありうるか、検討を行うことが求められている。このような背景のもと、日本学術会議の課題別委員会として本委員会が設置された。

●自己紹介

各委員より自己紹介。

●委員長、副委員長、幹事2名の決定

委員長：五十嵐委員

副委員長：石川委員

幹事：阿久津委員、石井委員

●関係省庁の紹介

内閣府、厚生労働省、文部科学省より、各省庁の役割紹介

●五十嵐委員長

本委員会は、広い視野からの検討を行うため、医学や医療に関わる先生だけでなく、法学、社会学、生命倫理に関わる先生にもご参加いただいている。十分な情報をお持ちでない先生もおられるため、初めに高橋委員より、ゲノム編集技術について、主に従来の遺伝子組換えとの違いの観点から簡単にご説明をいただく。

●高橋委員よりゲノム編集技術に関する説明（資料3）

従来の遺伝子改変の方法として、外来の遺伝子を組み込む遺伝子導入（トランスジェニック）と、内在性の遺伝子を特異的に書き換えるES細胞を用いた方法とがある。これら従来法と比べ、ゲノム編集技術は特異性が高くかつ遺伝子改変効率が良いという特徴があり、内在性の遺伝子を特異的に書き換えることを受精卵や体細胞で行うことができる。

CRISPR-Cas9によるゲノム編集技術では、はじめに、ガイドRNA（CRISPR）でDNAの特異的な配列を認識し、つづいて、ガイドRNAに結合するタンパク質（Cas9）でその部位を特異的に切断する。結果、DNAに傷ができ、それが修復される際に変異が入り、遺伝子の機能が失われる。たとえば、野生型が黒毛のマウス（C57/BL6J）の受精卵に本技術を用いて黒毛遺伝子を欠損させると、白毛（ホモで遺伝子欠損：1セット2個からなる黒毛遺伝子の両方が欠損）が生まれる。この実験例では、一塩基の書き換えを想定して行っていたが、塩基配列を調べると、遺伝子の片方は書き換え、片方は欠失となっているものが多かった。欠失は比較的容易だが、書き換えの効率は低いと考えられる。また、必ずしもすべての細胞で遺伝子改変が起こるわけではなく、黒毛の部位と白毛の部位がある個体（モザイク：遺伝子が改変された細胞と野生型の細胞が混在する個体）が生まれることもある。さらに、ねらった部位でない配列に変異が生じる場合もある。ゲノム編集技術の応用としては、筋肉量をコントロールする遺伝子（ミオスタチン）を欠損させることで、筋肉量が2倍のウシを作出した例などがある。

基礎研究分野ではすでにゲノム編集技術は広く用いられている。今後、動植物の品種改良技術として利用される可能性がある。これまで、1.5倍の大きさのマダイや、前述の筋肉量2倍のウシなどの例がある。なお、原理的に、ゲノム編集技術を用いて改変された遺伝子は、自然界で誘導された変異と見分けがつかない。医療分野においては、HIVやβサラセミア（地中海貧血）などの疾患において体細胞を使った治療がすでにトライアルとして行われている。一方で、ヒト生殖細胞に対するゲノム編集技術に関しては、現状、正確性・特異性の面においてまだまだ解決すべき問題があり、倫理的な問題も残されている。

五十嵐委員長

マーマセット受精卵においてゲノム編集を用いた研究をなさっている岡野先生より一言、もし何かございましたら、お願いしたい。

岡野委員

中国のグループが一昨年発表したマカクザルを使った論文では、表現型の解析は行われておらず、疾患モデルを作成したという報告にとどまっていた。霊長類ではジャームライントランスミッション（改変遺伝子の生殖系列への移行）をするES細胞がないため、受精卵でゲノム編集をしなければならない。特定の割球のみで遺伝子改変が起こり、他では起こって

いないモザイク胚の問題があるが、私たちのグループでは、条件を詳細に検討しすべての細胞で同一のゲノム編集が起こっている条件をつかみ、すべての細胞でゲノム編集が起こっているマーマセット (IL-2R $\gamma$ c ノックアウト) の作出に成功し、免疫不全モデルとして最近発表した。遺伝子破壊ではなく、遺伝子にポイントミューテーションを入れたり、ベクターなどを挿入するというノックイン技術については、まだまだ確実性の点でハードルが高い。目的以外の遺伝子を破壊してしまうオフターゲットが起こる。仮にヒトに応用した場合を考えると、まだまだ技術的に未熟と考える。

阿久津幹事

受精卵で実験を行う場合、モザイク胚が問題となると考えていたが、先日の岡野先生の論文を見て、モザイクの発生率を大幅に下げられており、この分野の進歩がすごく速いと感じた。岡野先生がマーマセットで行っていたようなモザイクの発生率の下げ方は特別な技術なのか。

岡野委員

いくつか工夫を凝らした。ベクターは、ZFN、TALEN (Zinc Finger Nuclease、Transcription Activator-Like Effector Nuclease) を使った。ZFNでは、一つの遺伝子について16種類ほど作り、フィibroblastを形質転換し、ゲノム編集効率の最も良いものを選んで受精卵に入れ、8細胞期で編集効率を確認し条件を決めた。TALENについては広島大学山本先生作成の効率の良いものを用いた。CRISPR-Cas9についても、これから条件検討を行う。

石川副委員長

霊長類では他の生物種と比べてハードルが高かったのか。また、今その壁を突破されたが、類人猿への応用のテクニカルな面では近い将来可能になりそうかどうか。

岡野委員

マーマセットは多産系で一匹のメスが生涯80匹ほど生む。しかし、排卵数の多いマーマセットであっても条件検討のための十分な受精卵を得ることが大きな障壁となった。大型霊長類ではこの点が最も困難と思われる。また、ゲノム編集のスピードと割球の分裂速度は種によって異なるが、2細胞期になる前にゲノム編集が完了しなければモザイクとなってしまうため、モザイクを回避する上で、技術上の問題となると思われる。ただし、この点を除けば、他の点においては同様にして実験をすることはできると考えられる。これらをクリアしたうえで、ねらった箇所に編集が起こすことができるかどうかについては、なお検証しなければならない点となる。

建石委員

ヒト受精卵をこうした研究に使用する場合、当事者の同意という点についてはどのようにお考えか。

岡野委員

当グループでは、ヒトへの応用は考えていないため、そうした議論はこれまでしていないが、行うという前提ではなく仮にもしそうしたことが行われることがあるならばという仮定のもとでお答えさせていただくと、適切にインフォームドコンセントが実施され、倫理的な配慮としかるべきルールの下で行われるべきと考える。

佐藤委員

タンパク質、プラスミドいずれの状態に入れているか。植物では、プラスミドの場合はほとんどないが、動物ではどうか。核酸がゲノムに挿入される可能性についてはどの程度あるか。

高橋委員

環状のプラスミドで入れている。効率が良く取り扱いが容易なため。PCRによるスクリーニングで挿入のあるものは除き、インサクションフリーで目的の編集が起きているもののみをユーザーに送っている。

岡野委員

時間短縮のため、ZFN、TALENの場合は、RNAで入れている。CRISPR-CAS9ではタンパク質として入れる予定。いずれもゲノム上にインサクションされる危険性は極めて低いと考える。

佐藤委員

断片が残っている可能性は？

高橋委員

全てについて確認はしていないが、一部について確認したところなかった。

五十嵐委員長

つづいて昨年12月に開かれた米国科学アカデミー等によるゲノム編集サミットの概要について、出席された高橋委員よりご発表いただきたい。

●米国科学アカデミー等によるワシントンゲノム編集サミットについての説明（資料4）

(高橋委員)

中国の発表を発端として世界的にゲノム編集に関する関心が高まるなか、会議はヒト生殖細胞に対するゲノム編集の条件が満たされるまでの原則的な禁止（試験管内での培養実験は除く）と、H I Vや $\beta$ サラセミア等の治療法としての有用性の観点からヒト体細胞に対する編集は推進の必要があるという趣旨のもと、中国科学アカデミー、イギリス王立協会、米科学アカデミーによる共催で3日間に渡り開催。

今後の予想される展開、3点に集約

- 1、ヒト体細胞ゲノム編集の臨床試験は、現状の遺伝子治療の規制の枠組みの中で進めること。
  - 2、ヒト生殖細胞ゲノム編集は、さまざまな問題点が解決されるまで、特別な条件下での基礎研究を除き、行うべきではない。
  - 3、ヒト生殖細胞ゲノム編集の国際的な規制の枠組みについては、今後様々な地域、人々から広範な意見の聴取を行うべき。
- 本会議もそのうちのひとつと位置付けられる。

五十嵐委員長

つづいて、石井先生より、生命倫理に関する国際的な動向について、ご説明をお願いしたい。

●ゲノム編集技術の生命倫理に関する国際的な議論の動向（資料5）の説明（石井幹事）

1. ヒト遺伝子改変に関する議論

ヒトの遺伝子改変については、介入対象としては、体細胞か生殖細胞系列、ゲノムでは、核ゲノムかミトコンドリアゲノムとなる。リスク管理については、体内に長期間とどまり、次世代に伝承される点が、体内動態をもとに管理される一般の薬剤のリスク管理と異なる。体細胞であってもウィルスベクターを導入し生殖細胞に移行した場合は、次世代に伝わる。社会的な価値としては、一過的な治療ではなく、根本治療となる。悪影響としては、適用外使用や社会的目的による使用が考えられる。

ヒト遺伝子改変をめぐるこれまでの流れとしては、70年代に組換えDNA技術が使われ始め、第1回アシロマ会議が研究者の自発的な発意により開かれたが、これが、現在の遺伝子組換え体封じ込め・拡散防止措置の規制につながった。80年代になると、非遺伝性のものは医療として発展させてよいのではないかと、一方、遺伝性のものについては控えるべきではないか、という議論が初出。90年代に入ると、米N I Hで初の体細胞の遺伝子治療が、97年には初の生殖細胞系列のmtDNA改変による不妊治療が行われた。99年には、遺伝子治療における被験者男性の死亡例が、02年には、フランスで遺伝子治療後、全く別の疾患（白血病）が誘発された例が報告された。同年、世界アンチ・ドーピング機構は遺伝子ドーピング防止の観点からシンポジウムを開いた。（現在は、禁止ルールが策定されている。）03年には、中国で、12年には欧州で初めての遺伝子製剤承認。14年、H I Vのゲノム

編集治療。15年には、イギリスでミトコンドリア病の遺伝予防を目的としたミトコンドリア改変のプロトコルが解禁され、現在に至る。

体細胞の遺伝子治療については、これまで2000以上の臨床試験が実施され、知る限り4製品ほど承認されている。安全性に関しては、臨床前にかなり確保できる印象があるが、リスクとベネフィットをいつ、どのように見極めるか、被験者をどのように選択するかなど、個々の臨床試験ごとに慎重な判断が必要。副作用も長く見なければならない。医療のアクセスとコストについては、患者一人当たりの投与コストが非常に高く、患者にとって本当にメリットのある遺伝子治療の提供の仕方が考える必要がある。美容や抗老化を目的とした使用の動きについては懸念をもっている。

生殖細胞の遺伝子改変については、遺伝子疾患の遺伝（発症）予防、不妊治療などを目的として、主に医療として数例実施されている（国内では臨床研究として実施）。リスクは、胚発生不全、流産、子孫への影響等。生命倫理の論点として、ヒトの遺伝子プールが人為的に乱される点や、人間の改変（エンハンスメント）などがある。社会的論点としては、技術による血縁への過度な追求が養子縁組へもたらす影響等。

## 2. ヒトゲノム編集に関する議論

オフターゲット変異、染色体異常、モザイクなどが問題となる。

## 3. 国際ヒト遺伝子編集サミット後の動向

2015年4月米NIHは、基礎研究といえどもヒトゲノム編集には研究助成しないことを発表し、5月にはホワイトハウスが、ヒト受精卵におけるゲノム編集の臨床使用は行うべきではないと声明を出した。10月、UNESCO国際生命倫理委員会IBCは遺伝形質の非倫理的改変を避けるため禁止を呼びかけた。

生殖細胞へのゲノム編集技術の適用は体細胞と異なり、倫理的な要素が大きくなる。サイエンスとしての研究、応用を見据えた基礎研究を分けて議論しなければならない。

## 4. 今後の論点案

①臨床応用：妥当な目的（体細胞、生殖細胞系列）

②学術研究ならびに基礎研究：生殖細胞系列での妥当な目的

- ・ 卵子、精子、胚：正常、異常
- ・ 医療で生じたものの利用と、研究のために入手（作製）

③1と2における留意や注意事項など

④関連規制：見直しの要否

⑤社会とのコミュニケーションの在り方

臨床の場合、ゲノム編集を用いる本当に妥当な目的、状況、使い方とは何なのか、考える必要がある。学術としての研究でなく、応用を見据えた基礎研究の場合、その正当性についてよく考える必要がある。また、社会とのコミュニケーション、どのくらい確からしい話かということを含めて、丁寧に行っていくことが求められる。



阿久津幹事

イギリスは初期胚における遺伝子の発現解析を行ってきて、その延長の上でゲノム編集を必要な方法として取り入れた。イギリスでは、ミトコンドリア病に対する治療が法的に認められたが、実際に行われているかは把握していない。しかしこれを行うにあたって社会とのある程度時間をかけた対話が必要であると認識している。政府だけでなく、第三者（NPO等）が分かりやすいものを作成・提示して、一般社会とやり取りしていくことが必要。科学技術の進展だけでなく、このような方面も重要である。

柘植委員

体細胞と生殖系列の細胞とに大別してお話しされていたが、体細胞から精子や卵子ができることはあるのか、もしある場合、その取り扱いはどうになるのか、というのが第一点目の質問。2つ目の質問としては、倫理や社会の面から、「患者がすごく望んでいること」ということが強調されることがあるが、望む患者団体と同時に、慎重な患者団体、批判的な患者団体が必ずある。ほかの技術で補えることは、補うべきと考えるが、ほかの治療法を進めるべきところ、新しいゲノム編集技術へ専門家が移ってしまい他の治療法の研究が進まないということも懸念される。

石井幹事

体細胞にウイルスベクターとして入れた場合精液に移行し、意図しない生殖系列の改変が起こる場合などもある。

石川副委員長

体細胞を採取して、iPS等を介して生殖細胞を作った場合はどうか、というのがご質問の意図だろうか。

石井幹事

（iPS等を介した生殖細胞作製については、）ヒトで臨床応用につながる成功例はまだない。

患者の要望はさまざまだが、しっかりと受け止め、慎重に見極める必要がある。

議論をわかりやすく進めるうえでは、（まだ生まれていない）受精卵とすでに存命の患者の場合とで、論点を分けたほうがいい。

また、たとえば、何らかの遺伝子病キャリアの夫婦が子供を持つことを考える場合には、着床前診断、養子縁組など他の方法もあることを念頭におく必要がある。

金田委員

遺伝子病学会では、世代を超えて影響が及ぶものは禁止の立場をとっている。このため、i P S等を介して生殖細胞を作った場合も禁止としている。おっしゃる通り、他の治療法が成功している場合、必ずしも受精卵へのゲノム編集という手法を使う必要はないと考える。

昨年度、生命倫理専門調査会で中間まとめを出した。

i P SやE S細胞から生殖細胞を作り基礎研究を行うことはできるが、胚を作ることは現状、国内では認められていない。

●「人のゲノム編集に関する関連4学会からの提言」（資料6）の説明（金田委員）

中国の論文が出たことを受け、アメリカと共同で声明を出した。体細胞については進める、臨床応用は禁止という内容。理由は、世代を超えた場合、どこまで安全性を見ればよいか、判断ができないため。さきほどの（石井委員の報告にあった）遺伝子治療後に白血病となった例では3年間大丈夫だったが、3年後に発症している。最近新しく承認された薬では14年間患者をフォローしたものもあるがそれでも十分かわからない。世代を超えた場合については、はたしてどこまで見ればよいか、科学的に定めることができない。このため、世代を超えるものについては、禁止とした。基礎研究に関しては、ここではまだはっきりと書いていない。その後、昨年末、4学会で共同声明を発表した（1～4の提言、資料6）。

2について

この技術を使えば望みの遺伝子を持つ人を作ることができる。美容や能力向上など治療以外の目的でも使うことができるが、人の多様性が失われるということがあるため、医療関係者やあらゆる分野の技術者研究者に対し禁止する、という文言を入れた。

3について

内閣府から、基礎研究については容認するというまとめが出たが、実際に進めていくためには、きちんとした指針が必要であり、その中に臨床応用を禁止するということも盛り込んでいただく必要があると考える。われわれは、ゲノム編集自体を法的に規制してほしいとは思っていない。審査体制を法的に規制していただきたいと思っている。

4について

科学者だけが先走って解決できる問題ではない。ここから人類が改変されるという事態が起こりうる（という大きな問題である）ため、社会全体がこれに合意すること、社会に判断を仰ぐ必要がある。

五十嵐委員長

（共同声明に関わった）松原委員、藤井委員からもし追加がございましたら、お願いしたい。

松原委員

できるだけ早い段階で世に提言するべきと考えていた。その理由は、C R I S P R - C a s

9が非常に簡単で安価な技術であるため。この点、遺伝子治療、臓器移植などと全く異なる。体外受精のクリニックは日本に 500～600 ある。そこで受精卵があれば、技術者が簡単にできるほどの状況にある。そのためガイドラインがなければ大変な事態になると懸念している。

藤井委員

法的に規制するのはよくないが、現状に鑑み、こうした提言・指針を早期に出すべきと考え出すこととなった。学術会議で提言を出したあとの効果についてはいかがか。

五十嵐委員長

アカデミアが指針を出すということは大きなアピールになる。法律の必要性はまた別の議論となる。方向性については今後の議論の中で決めていきたい。

建石委員

ヨーロッパ（仏、独）の現状をみると、生命倫理に関して、医学が介入することに関して、人間の尊厳などの原則の法律があるべきと考える。日本にはない。法律で規制するのは医学会では反対が多い感触を持っているが、法律は原則を作るものであり、実施に関しては指針にゆだねる形となる。日本は何が生命、生命倫理の根本的な定めがない中で、いろいろな指針がある。さらに学会の会告もある。審査体制に対する処罰、指導も学会の会告ではできないため行政的な指針等が必要となる。今回のような重要な内容については、できれば法律が望ましいと考えるが、それができない場合は行政のガイドラインを作っていただけたらと思っている。

五十嵐委員長

時間の都合上、このトピックについては、今後、時間をとって議論していきたい。続いて、内閣府板倉上席政策調査研究員より、「ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について」についてご説明をお願いしたい。

●「ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について」（資料7）内閣府板倉上席政策調査研究員より説明

生命倫理専門調査会では、本年4月に本中間まとめを発表した。生命倫理専門調査会委員の阿久津先生、また、ご講演などの形で石井先生や高橋先生にもご協力をいただいた。本中間まとめは、まずは生命倫理専門調査会としての見解をまとめるという観点から発表したものとなっている。生命倫理専門調査会は資料8にあるようにヒト受精胚に係る議論を重ねてきた。ヒト受精胚は生命の萌芽であり非常に大事なものであることから、安易にヒト受精胚を損なう研究が認められるものではないが、平成16年の「ヒト胚の取扱いに関する基本

的考え方」に従って検討を行った。結論として、臨床利用については、現時点ではいくつかの課題が存在するため容認はできないが、胚の初期発生や発育、分化における遺伝子の機能解明に資する基礎的研究については、容認できる場合があるとした。なお、基礎的研究の進め方については、ヒト受精胚の利用について認められている研究に係る指針に準じた管理のもとで、個別の倫理審査委員会で判断されることを提案している。

これをきっかけに、研究者コミュニティや国民一般での議論が進むとともに、社会的合意形成が促されるようにとの思いで作成している。本日の学術会議の議論の様に研究コミュニティでの議論の熟成を期待している。

●今後の審議の進め方について（資料9）五十嵐委員長より

計6回ほどの審議を経て提言をまとめていきたい。今後について、何かございましたらお願いしたい。

岡野委員

国際幹細胞学会では、安全性を認めるまでやってはいけないのか、そもそもやってはいけないのか、という問題が出ていた。現時点の取り組みだけでなくそうした将来的なことも考え議論してもよいのではないかと思います。また、進化の問題、優生学的な問題から、脆弱な遺伝子を排除することはよくない考えるが、その場合、着生前診断をすれば、ゲノム編集技術は不要ではないかということにもなり、どのように統一的な考え方をしたらよいか、デリケートな議論だが、そこまで踏み込むとよいのではないかと思います。

五十嵐委員長

岡野委員の意見は、ほかの進んでいる技術との関係についても考えながら議論をすべきとの示唆と思う。

（以 上）

（注） 文章中のカッコ書きの箇所については、事務局が意味の正確性等を期するため、補足として記載したもの。