

# 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

(第23期・第2回)

平成28年10月5日

内閣府 日本学術会議事務局

日 時： 平成 28 年 10 月 5 日（水） 14：00～16：00

会 場： 日本学術会議 6 階 6－A（1）（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、佐藤委員、  
柘植委員、町野委員、苛原委員、金田委員、高橋委員、藤井委員、  
（11名）

欠 席 者：岡野委員、建石委員、松原委員（3名）

説 明 者：宮岡 佑一郎先生（公益財団法人東京都医学総合研究所再生医療プロ  
ジェクトプロジェクトリーダー）

事 務 局：駒形事務局長、竹井事務局次長、井上参事官、石井参事官、有江上  
席学術調査員、中山上席学術調査員他

議 題：1. 前回委員会議事要旨（案）及び議事録作成方針の確認

2. オフターゲット変異の解析と課題

・宮岡先生からの説明

3. 遺伝子治療の進展と体細胞ゲノム編集治療の可能性と今後の課題

・金田委員からの説明

4. ゲノム編集を活用した生殖補助医療の可能性と今後の課題

・苛原委員からの説明

5. その他

資 料：資料1 オフターゲット変異の解析と課題（議題2関連）

資料2 遺伝子治療の進展と体細胞ゲノム編集治療の可能性と今後の  
課題（議題3関連）

資料3 生殖医療とゲノム編集技術に関する日本産科婦人科学会と日  
本生殖医学会の考え方（議題4関連）

○五十嵐委員長 それでは、定刻になりましたので、第2回医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方検討委員会をこれから開催いたします。お忙しいところをお集まりいただきましてありがとうございます。

委員は14名いらっしゃるんですけども、現時点で11名御出席いただいておりますので、定員数を満たしております。

また、今日は特別に御説明を頂く方として、東京都医学総合研究所の再生医療プロジェクト、プロジェクトリーダーの宮岡佑一郎先生におこしいただいております。後ほど御説明をしていただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

それから、この委員会の運営の支援のために、有江先生と中山先生のお二人に、上席学術調査員に御就任いただきました。あわせて、後ほどお二人から自己紹介をしていただきたいと思っています。

初めに配付資料の確認をしたいと思います。机の上にある配付資料を御確認いただきたいと思いますが、資料が1から3までありますけれども、足りない方がいらっしゃったらお申し付けいただきたいと思っています。

それから、この検討委員会は原則公開で、配付資料も学術会議のホームページに掲載をされることになっております。

それから、配付資料で、個人情報とか未発表の研究成果などがもしございましたら、ホームページに公表する際には除外して公表いたしますので、その点につきましても事務局に御指摘いただきたいと思っています。

よろしいでしょうか。

それでは、これから始めたいと思います。

初めに出席者の御紹介をさせていただきます。今回初めて御出席になります苛原先生から自己紹介をお願いしたいと思います。よろしくお祈りします。

○苛原委員 徳島大学の苛原でございます。私は、専門は生殖医療、不妊治療を専門にさせていただいております。今、日本産科婦人科学会の倫理委員長と、それから生殖医学会の方は理事長をさせていただいております。この領域に関しましては、どちらかというとならゲノム編集した等のものの後の臨床応用（ゲノム編集技術やゲノム編集した細胞を治療や生殖補助医療などに用いる研究）、そういうものに関して学会等で勉強させていただいているということであり、非常に微力ではありますが、お役に立てればと思っております。どうぞよろしくお祈りいたしたいと思っています。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。どうぞよろしく申し上げます。

それから、先ほど御紹介いたしました上席学術調査員として有江先生と中山先生に御就任いただいたんですけども、初めに有江文栄先生から自己紹介をお願いいたします。

○有江上席学術調査員 初めまして、上智大学生命倫理研究所の有江文栄でございます。私の専門は医療倫理、そして研究倫理でございます。研究倫理コンサルタントとしても活動しておりますし、また、医療機関や研究機関などの倫理審査委員も務めております。ゲノム研究やゲノムの医療に関しては、私は専門ではございませんが、生命倫理の専門家ということで、しばらく関心を持ってこの問題、特に人のゲノム編集に関する問題に関しては、とても関心を持って見てきておりました。今回、このように調査員になりましたけれども、本当に余り知識は少ないかもしれませんが、できるだけ頑張って、貢献できるようにやっていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

続きまして、中山早苗先生からお願いいたします。

○中山上席学術調査員 成育医療研究センターで研究員をしております中山早苗といたします。私の専門は分子生物学とウイルス学です。ずっと研究室で実験をしてきた仕事をしてきたんですけども、こういった委員会に参加させてもらうのは初めてです。実際の研究現場と、こういった委員会で決められた行政のことをつなげていけるように、微力ながら頑張っていきたいと思っています。どうぞよろしく申し上げます。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。どうぞよろしくをお願いいたします。

それでは、初めに議題1の、前回の委員会の議事要旨（案）と、それから議事録作成方針の確認に移りたいと思います。

前回、議事要旨の御確認は、既にメール等で先生方にお送りさせていただいております。この場で何か御指摘いただけるところはありますでしょうか。少し余計なことなんですが、議事要旨をより分かりやすくするために、括弧付きで意味を補っているところが数か所ありますけれども、それも御了解いただきたいと思っております。

いかがでしょうか。

特に御指摘がない場合には、御了解を頂いたということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、これはそのまま学術会議のホームページに掲載をさせていただきたいと思っております。

次に、これからの議事録作成方針につきまして御確認、あるいは御討議を頂きたい点がござ

います。

この委員会は、皆さん御存じのように、非常に社会的に注目が高い委員会でございます。人の生殖細胞、それから受精初期胚を対象とするゲノム編集に関わる検討を行うという、こういう委員会は、恐らく日本学術会議においても初めての委員会でもありまして、これからこの委員会で、いろんな面から専門的に議論がされるわけでございます。今後の、より有意義な議論を行うためには、この検討委員会としても、正確に議論の内容、流れなどを把握する必要があると考えているところであります。

そのためには、この検討委員会における検討の状況を正確に記録して、それからそれをお伝えするということが必要と考えています。

ということで、第1回目は事務局で、議事録要旨という形で作っていただいたんですけども、もしこの委員会の先生方の御同意が得られましたら、この会議、資料の公開に加えまして、詳細な議事録を作って、ホームページで公開するということが必要ではないかと考えています。

これは、ほかの省庁の重要な委員会ではそのようなことが行われているわけでありまして、別に特別なことではないのではないかと思えます。基本的には、速記者による議事録を作りまして、それをホームページに掲載することまで考えているわけですが、これにつきましては、7月29日に開催をされました日本学術会議の幹事会の懇談会で了解を得ているところであります。

それから、委員の先生方にも、事務局の方からお尋ねをいたしました。そして、速記録を作るということには基本的に御了解を頂いているところであります。

ただ、ほかの省庁の委員会でもそうですけれども、簡単に申し上げますと、速記録を公表する前に、あらかじめ委員の方に一度目を通していただきまして、原稿の推敲ができることを基本としたいと考えています。もちろん、これはマナーだと思いますが、常識の範囲内で変更するということとか、それから、どこを変更したかということが分かるように変更をしていただくというようなことが基本ではないかと考えます。

そういうわけで、発言内容と、それから発言者の氏名も残りますし、それから、場合によっては、意味を補うために、今回の議事録の要旨にもあるような括弧付きも、必要があれば入れさせていただきたいと考えておりますし、それから、議事録（案）は委員会で確認をして、承認を得られれば、学術会議のホームページに掲載することになります。

ということで、基本的にそういう方針でいきたいと思いますが、委員の先生方から御意見を頂きたいと思えます。

○阿久津幹事 特に、問題ないと思います。この手続きは他の省庁の委員会では行われていることでもありますし、一般の人たちにとっても、次第や資料だけを見ても、なかなかやっぱり分かりづらいということがありますし、専門家以外の方々にも、ここで進めている内容をご理解いただくというためには、この詳細な議事録というのは、必要だとは思いますが。

○五十嵐委員長 御意見ありがとうございました。

ほかにはいかがでしょうか。御要望でも何でも結構ですけれども、よろしいですか。

それでは、基本的には速記録による議事録を作っていただいて、それを御推敲いただき、確認した上でホームページに掲載するという方針にさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、次の題に移らせていただきます。

議題2は、「オフターゲット変異の解析と課題」ということで、初めに宮岡先生からお話を頂きまして、その後で質疑応答に入りたいと思います。

宮岡先生よろしいでしょうか。どうぞよろしく願いいたします。

ハンドアウトの資料1に相当するお話を、これからさせていただきます。

○宮岡参考人 紹介していただきました、東京都医学総合研究所の再生医療プロジェクト、プロジェクトリーダーの宮岡と申します。今日は、「オフターゲット変異の解析と課題」としまして、私自身も、今ゲノム編集技術を使って、主にヒトのiPS細胞（induced pluripotent stem cells、人工多能性幹細胞）のゲノムを編集しまして、疾患モデルであったり、将来的な再生医療の応用であったりといった研究を進めております。研究者の視点から私なりに考えまして、今後のゲノム編集を使った医療応用の二つの例としまして、大きく二つにここで分けさせていただきますまして、単一の細胞株を用いる場合、例えば、ゲノムを編集したiPS細胞の医療応用などの場合と、細胞集団を用いて医療に使う場合、例えば、生体内・生体外ゲノム編集による医療応用などについて、二つに分けて発表したいと思います。

先ほど先生方のお話がありましたとおり、受精卵を編集するという医療も、遠いかどうか私は分かりませんが、将来的にはあるかもしれませんが、かなり倫理的な問題を先にクリアする必要がありますので、今回、そこについては、お話しはいたしません。

単一細胞株の場合についてお話しします。

単一細胞株を使って、ゲノム編集と組み合わせて医療応用する場合は、例えばですが、遺伝性疾患を持っている患者さんから、例えば、iPS細胞を樹立（作成）し、その樹立したiPS細胞の持つ（ゲノムの）変異をゲノム編集で直してやって、修正してやって、その細胞を分化させ

移植するというような方法が考えられます。実際、こういった医療応用を目指した研究が進められているわけですが、このように細胞をクローニング（単離培養）して、均一な細胞集団を樹立してから医療に使う場合は、かなり考えられるのは、とにかくその細胞集団の全ゲノムを解析して、異常がないかということを確認するというに尽きるのではないかと考えております。

このようなクローニングされた細胞を実際に移植治療に使う例としましては、もちろん皆さん御存じだとは思いますが、先行列が、加齢黄斑変性のiPS細胞移植治療、2014年9月に高橋政代先生（理化学研究所多細胞システム形成研究センター）を中心になされた臨床治験ですけれども、この基準が、恐らくかなり近い基準が、ゲノム編集を使った治療についても行われると想像します。

これは山中先生（京都大学）の発表から拝借したのですが、そのときの基準というのは、残存プラスミドの否定（導入したいDNAの増幅や挿入の際に必要となる人工DNA鎖。外来のものであるため、ゲノム編集後は細胞内に存在しないことが求められる）であったり、SNP（Single-nucleotide polymorphism、一塩基多型）アレーによる（ゲノム）コピーナンバー解析、あるいは、全ゲノムシーケンス（全ての遺伝子配列を読み取る技術）による遺伝子変異・構造異常解析、またメチローム解析（発生・分化に伴うDNAメチル化状態の解析）というものが行われております。

ゲノム編集をした、単一のクローニングをした細胞株を使った医療の場合は、恐らくほぼ同等の基準となると私は想像しております。というのは、結果的に、ゲノムに異常のない細胞集団が得られれば、それを生体内に移植しても、恐らく問題ないという判断が下りると私は予測しております。

考えられるものとしては、残存プラスミドの否定、先ほどのiPS細胞の場合は、山中因子、外から入れる遺伝子のプラスミドの（残存の）否定だと思うんですが、この場合は、ゲノム編集ツールのベクターなどの外来性のプラスミドの（残存の）否定になると思います。

当然、SNPアレーによるコピーナンバー解析や、全ゲノムシーケンスによる遺伝子変異・構造異常解析などが必要になると考えております。

メチローム解析に関しましては、これは、iPS細胞は体細胞から幹細胞にリプログラミング（すでに分化した細胞を未分化状態に戻すこと（初期化））しているということで、これは行われていると思うんですが、これが実際必要かどうかというのは判断が難しいところではあるんですが、必要であれば、やればいいのではないかと考えております。

私の見解としましては、これらの基準を満たせば、臨床治験、あるいはその先の医療応用というのは可能なのではないかと考えております。

このような細胞移植治療をめぐる状況ですが、実際こういった患者さんからiPS細胞を作って、ゲノムを編集して、それを分化して移植するというアプローチが、研究が進んでいるわけですが、実際のところとしましては、樹立のところ、またゲノムを編集するところ、そして安全性を評価するところに、非常に多大な時間と費用がかかっている、かかるということは事実であります。例えば、高橋先生の行ったiPS細胞の移植研究では、このゲノム編集の部分がないにもかかわらず、やっぱり樹立と安全性評価のところでは相当な費用がかかっておりますので、これらのうちどれか、あるいは全てにおいてブレークスルーが必要になるのではないかなとは考えております。

ただ、ゲノム編集技術というのは、皆さんも御存じかもしれませんが、非常にすごい速度で進んでおりますので、実際に治療に使えるような技術が開発されることも、大いにあり得るかなとは考えております。

加えて、これも皆さん御存じだと思いますが、京都大学のiPS細胞研究所を中心としまして、HLA (Human Leukocyte Antigen、免疫拒絶反応を司る分子) ホモ接合体 (同型接合体、同じ対立遺伝子をもつもの) のiPS細胞、いわゆるスーパードナーiPS細胞 (免疫拒絶が起きにくいHLA型の組み合わせを持つ人から作製されたiPS細胞) が備蓄され始めております。こういったiPS細胞が、本当に患者さんに、他家移植 (自己以外の組織を移植すること) であっても免疫拒絶を起こさずに使えるようであれば、こういったゲノム編集を使った細胞株を使った治療というのは、そこまで必要性が高まらないかもしれません。

ただ、何がうまくいって、何がうまくいかないかというのは、まだ誰も知らないところではありますので、多角的なアプローチで、いろんな方法で医療応用を進めるのは重要じゃないかと考えております。

これが単一細胞株の場合なんですが、次に、細胞集団を用いる場合についてお話しします。

これは、細胞集団と言っている意味は、今現在、このゲノム編集技術の医療応用というのは、私個人としては、全体的にこちらの方に移行しつつあるのかなと思うんですが、例えば、ゲノム編集ツールを、もう実際の患者さんの体の中に直接導入して、患者さんの細胞の中で直接ゲノムを編集してしまうような手法であったり、あるいは、骨髄移植のように、一時的に細胞を取り出しまして、そこでゲノムを編集して、すぐに患者さんに戻すというような治療法が考えられております。

私は昨年12月までアメリカに留学していたせいで、FDA (Food and Drug Administration、米国食品医薬品局) のレギュレーション (規制) について聞いているんですが、正確な数字は定かではないですが、申し訳ないですが、たしか2週間か、細胞外から取り出して2週間以上培養すると、(注: (※) FDAの定めるところの “minimally modified” に分類されるために、実際は4日間で運用されているようです。出典: 「FRDTS 2014-246 guidance 12-19-14.pdf ( <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm427692.htm> ) 」) 圧倒的に、その患者さんの中に細胞を戻す規制というか、ハードルがものすごく高くなるんです。ですので、出してすぐに編集して、すぐに戻すというような方向に進んでいるような印象を持っております。

このように、細胞集団として治療に用いられる場合は、先ほどの単一細胞株のゲノムシーケンス配列のように、編集の正確性を評価するための明確な基準というのはまだ定まっていないというふうに私は感じております。

このゲノム編集の正確性なんですけれども、私は二層になっているというふうに考えております。ゲノムは当然30億塩基 (塩基とは、核酸 (DNAやRNA) の大きさを示す単位のこと) であるわけですが、一つ目、レベル1の正確性というのは、このゲノムの狙った箇所だけを編集するということが第1の正確性だと思います。

ところが、それだけじゃなくて、例えば、もともとの配列が、ここではCだったときに、例えば、変異を修正して治療に用いたいと考えた場合に、例えば、CからTに置換したいと思ったときに、例えば、これがCからAに変わってしまえば、これは望んでいない置換になってしまいますし、いわゆるこうやって組換えで置換を引き起こすだけじゃなくて、例えば、欠失や挿入が、狙った箇所であっても起きてしまえば、それはやはり正確性を欠く編集になるわけです。なので、狙った編集だけを狙ったところに導入するという正確性も、レベル2、二層目の正確性として評価する必要がある、将来的にはあると考えております。

これから、それぞれの評価法について、既に発表されているものを幾つか紹介したいと思います。

最初にレベル1の、狙った箇所だけを編集する正確性の評価法について二つお話しします。

一つ目が、これは韓国のグループが昨年発表した論文なんですけれども、Digenome-Seqという次世代シーケンサー (数百万ものDNA分子を同時に配列決定可能な技術) を用いた方法です。

これはどういう方法かといいますと、まず細胞を、Cas9なりヌクレアーゼ (DNAを切断する酵素。この場合はゲノムDNAを切断する酵素。) を使って、ゲノム編集技術を使って、とにか

くゲノムを先に編集します。何も編集しない、全部野生型のゲノムを持っているコントロールの細胞も用意して、それらの細胞から、まずゲノムDNAを一旦抽出します。鍵は、その抽出したDNAを、インビトロ（生体外で人工的に構成・調節された環境）で、その細胞を編集したヌクレアーゼと全く同じヌクレアーゼで切断します。これはインビトロで行います。コントロールとして、何も切断していないゲノム配列、要するに野生型の配列なんですけれども、それも用意します。

それを次世代シーケンス、ショットガンシーケンス（ゲノムDNAなどを短いランダムな断片にして配列を決定し、それらの重なる部分をつなぎ合わせていくことで元の長いDNA配列を決定する手法）でゲノムをばらばらにして配列を読むんですけれども、当然、コントロールの細胞では、全てのリード（次世代シーケンスで同時解読する多数のDNA配列のうちの1つ）がランダムに散らばって、均一に散らばるわけですが、このように、ヌクレアーゼで切断した場合は、ショットガンするとき、既にヌクレアーゼを切っている場所がありますので、そこから始まるリードというのが有意に増えるわけです。ですので、切断された箇所から始まるリードの数で、その切断箇所を検出することができます。

インビトロですけれども、例えば、狙っていないところにこういったピークがあらわれると、そこは狙っていない箇所を切ってしまうということ、オフターゲット（ゲノムDNAの中で標的としていない箇所のDNA配列を変えてしまうこと）活性を検出することができます。

さらに、実際にその編集した細胞で、同じように酵素で切断してやると、当然野生型の、100%のゲノムが改変されるということはなかなかありませんので、野生型の配列として残っているものが切れた名残としまして、そこから始まるピークが検出され、さらに、配列が変わっている場合は、そこを認識できなくなって、ヌクレアーゼが切れなくなっていることが多いので、実際にそこで何が起きているか、例えばインデル（インサクションとデリクションをまとめた呼称）、インサクション（DNA配列の挿入）やデリクション（DNA配列の欠失）が起きてきてなくなってしまったリードも、そこに蓄積することになりますので、実際に細胞の中で起きたオフターゲット——これはオフターゲット活性だけではなく、オフターゲット変異自体も検出することができます。

このオフターゲット変異の検出限界は、大体0.1%、若しくはそれよりやや低いぐらいというふうな報告されております。

もう一つの方法としましては、GUIDE-Seqという方法が報告されております。これも、昨年アメリカのグループによって発表されました。

この方法は、簡単に言うと、非常に人工的に、自然界にはない配列を持つ二重鎖オリゴDNA（数十塩基程度の短いDNA断片）のタグ（目印としての役割を果たすDNA配列）を、ゲノムを編集するときに、同時に細胞に導入します。そうすると、細胞というのは、DNA二重鎖切断が起きたときに、こういった小さいタグをゲノムの中に、その切断箇所に取り込む活性があることが知られておりまして、切れたところに、単純にこの特殊な配列が組み込まれるということが起きます。

細かいことは省略しまして、要するにここに、切れた箇所に非常に特異的なタグが入りますので、その（タグの配列に）特異的なプライマー（DNAの複製時に必要な核酸の断片）を使うことによって、そのタグが挿入された直近のゲノムDNAの配列をPCR（Polymerase chain reaction、特定のDNA部位を増幅する技術）で増幅する（鋳型となるDNAとプライマーが相補的に結合した後、プライマーの一方の端を起点として、鋳型DNAと相補的な塩基配列を持つ新しいDNA鎖が合成される）ことによって、次世代シーケンサーで解析することができます。

このように、レベル1の、狙った箇所だけが編集されていることを検出する方法としましては、やはり次世代シーケンサーを使った解析が幾つか報告されています。当然、そのゲノム全体を見ないと、オフターゲットがどこかというのは、やっぱり見つけることができないので、やはり次世代シーケンサーの力を使った解析方法が多いのではないかと考えております。

ここまでの、レベル1の正確性を使って、実際にもう、もしかしたら皆さん御存じだと思いますけれども、アメリカでフェーズ2のクリニカルトライアル（第II相の臨床治験）まで行っている、ゲノム編集を使った臨床治験についてお話しします。

これは、サンガモ・バイオサイエンシーズという会社のジंकフィンガーヌクレアーゼ（標的とするDNA配列を認識して結合するジंकフィンガーというタンパク質の一部とゲノムを切断する酵素の融合タンパク質で、ゲノム編集を行うためのツールの一種）によって、T細胞（免疫を担う細胞の一種）、あるいは、そのT細胞を含むというか、そのもとになるCD34陽性の幹細胞（T細胞を含む、様々な血液の細胞に分化することのできる未分化な血液細胞）の中でCCR5（C-C motif chemokine receptor 5）を破壊するという、遺伝子破壊を行うという治験です。

CCR5は、HIV（human immunodeficiency virus、ヒト免疫不全ウイルス（エイズウイルス））がT細胞に侵入する際に使う分子ですので、それを破壊してやると、T細胞は——すみません、そのT細胞の中でCCR5を破壊してやると、もうそのHIVが、CCR5がないので、そのT細胞には侵

入することができなくなります。そうすると、このT細胞がHIV耐性になりますので、HIVを駆逐してくれることが期待されるわけです。

これは、もともと、とある患者さんが、なぜかHIVを自然に駆逐した人がいまして、その人の遺伝子をよく調べると、実はCCR5が、その人は自然発生的に壊れているということが明らかになって、その知見を利用した臨床治験で、非常に有望な結果が得られていまして、どんどん、人を増やして治験を行っている段階です。

ポイントは、このように遺伝子破壊する場合は、先ほどもお話ししましたとおり、狙った箇所さえ何か起きてくれれば、そこで何が起きるかに関しては、そこまで注視しなくても良くて、とにかく遺伝子が何割かでも壊れてくれれば、それで目的が達成されるわけです。

実際にそういった、遺伝子破壊を使ったゲノム編集を使った治験というのが、やっぱり先に進んでいる傾向があります。例えば、ほかの治験ですと、T細胞の中でPD1 (Programmed cell death protein 1) をノックアウト (遺伝子破壊) するような、それもやはり遺伝子破壊するような治験が、たしかアメリカで承認を得て、これから始まるころであったりという流れがあります。

これからさらに、ゲノム編集の可能性を広げていくという意味では、やはり、狙った編集だけを導入するという、レベル二つ目の正確性というのも必要性になってくるのではないかと考えております。

このレベル2の正確性の検討法に関しましては、狙った箇所がもう分かっておりますので、これも次世代シーケンサーであります。もう少し規模が小さくて大丈夫で、例えば、Amplicon-Seq (PCRという特定の部位のDNAを増幅する技術で増幅されたDNA分子の1つ1つの配列を大量に解析する技術) のように、狙った箇所のゲノムDNAを増幅するプライマーを設計して、とにかくそこを増やして、ディープシーケンス (配列を解読するDNA分子数を増やして存在比率の低い変異などでも感度良く検出するための次世代シーケンスのアプローチ) で解析するという方法が、まず考えられます。

ですが、次世代シーケンサーを使うので、なかなか簡便性、なかなか技術的に難しいところもありますので、私自身の研究を少しお話しさせていただきますと、私自身は、このデジタルPCRという方法を使いまして、この正確性を検討しております。

デジタルPCRはどのような方法かといいますと、従来のPCRですと、野生型アリル (対立遺伝子、一つの遺伝子の異なるタイプのそれぞれのこと) とか、HDRアリル (HDRという、DNA組み換えを介してDNAを修復する機構によって編集された対立遺伝子) とかNHEJアリル (NHEJという、

ランダムなDNAの挿入や欠失が起きながらDNAを修復する機構によって編集された対立遺伝子が全部まざった状態で増幅しますと、数が多い野生型アリルに、ほとんどほかのシグナルがかき消されてしまうんですけれども、デジタルPCRは、この油滴によって、ナノリットル（10億分の1リットル）スケールの非常に小さな油滴に分割することで、各油滴の中には、大体ゼロ～数個のゲノムしか入らない状況にしてやって、そこでシグナルを増幅しますと、数が少ないアリルからの増幅、シグナルであっても着実に増やすことがとできて、データの詳細は省略いたしますが、シグナルを2次元で展開することによって、野生型アリルを持っている油滴と、NHEJ（DNAが切断された際に、頻繁にDNAの欠失や挿入を伴いながら、切断されたDNAの両端を結合させて修復するDNA修復機構）が起きているアリルや、HDR（DNAが切断された際に、DNA配列相同性を持つ鋳型DNAとの組み換えを介しながらDNAを修復するDNA修復機構）によって正確に置換を起こせたアリルなど、その3つをちゃんと検出することができて、高感度かつ定量的に正確性を評価することができております。

これは、この成果は論文（Miyaoaka et al., Nat Methods 2014、Miyaoaka et al., Sci Rep 2016）として発表しまして、現在、レベル2の正確性をより高めた編集技術が確立できないかということで研究を進めているところです。

今日の発表をまとめますと、単一細胞株を用いる場合には、全ゲノム配列解析をすればよいと思います。細胞集団を用いる際には、2層の正確性を両方評価する必要があって、ゲノムの狙った箇所だけを編集するための正確性の評価には、Digenome-SeqやGUIDE-Seqなどのディープシーケンシングが有効で、狙った編集だけを導入するレベル2の正確性の評価には、Amplicon-SeqやデジタルPCRなどが有効です。

私は12月まで留学しておりましたので、仕事のかなりの部分は留学先で行いまして、今年の1月からは東京都医学総合研究所の研究室を立ち上げております。現在、3人まで人が増えております。こういった研究費を頂いている財団にも感謝いたします。

どうもありがとうございました。

○五十嵐委員長 宮岡先生、どうもありがとうございました。ゲノム編集した後の正確性の評価という点で、いろいろ最近の成果を御披露していただきましたけれども、御質問、御意見、どうぞ。

○石井幹事 いろいろ、アメリカの規制の見方とかも含めて勉強になりました。

お伺いしたいのは、生体外ゲノム編集治療に特化してなんですけれども、やっぱりオフターゲット変異の（有無）、あるいはオンターゲットの改変ができたかについての確認は、移植前

には、多分やった方が、確実にいいとは思いますが、先生がお示しになったCCR5を壊すエイズ治療の臨床試験は、2014年に『New England Journal of Medicine』に発表になっていますけれども、そこでは、移植した細胞のオフターゲット変異は確認していません。

僕は、ただ医療というのは、ベネフィットとリスクのバランスでもって進めるものなので、別に（確認）していないこと自体は驚きませんが、ただ、やはり気になるのは、今から10年以上前、フランスであったX-SCID（X-linked severe combined immunodeficiency、X連鎖重症複合免疫不全症）の遺伝子治療（造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常な遺伝子を導入して、正常なリンパ球の生産を回復させることに成功した）で、（ゲノムに）ランダムに挿入されるとみられていたレトロウイルス（ベクター）（レトロウイルスゲノムが染色体ゲノムに組み込まれる性質を利用して導入遺伝子の運び屋（ベクター）として利用されているが、挿入部位はランダムである）が、オンコジーン（がん遺伝子）の近傍に挿入され、（オンコジーンを）活性化させ、被験者ががん（白血病）を発症して、死亡事故が起きた。やはり、確認できるものであれば、やった方がいい。

一方で、先生の言及で、FDAは2週間以上カルチャー（培養）する場合は、かなり厳格に審査すると、今日先生が第1相、第2相の試験についてお話をされたんですけども、現実的に、生体外ゲノム編集治療のときに、編集した細胞を2週間以内に、（ゲノム）コンプリヘンシブ（包括的に）にオフターゲット変異を解析することはできるのか、できないのか、そこが重要かと考えます。（※参照）

○宮岡参考人 非常に重要な質問で、まず最初に、これは一応議事録に残るということで、2週間という数字は確認が必要で、その正確性を僕は担保できない、本当申し訳ないです（実際には4日でした）。もうちょっとちゃんと調べてくれば良かったんですけど、私の印象としては、かなり厳しいのではないかなというふうに。本当にその、実際に治療に使う細胞そのもの、その細胞の変異を調べるというのは、時間的にかなり厳しいのではないかと予測しております（実際には4日でしたので、解析を行うことは非常に困難かと思われまます）。（※参照）

多分、サンガモ（サンガモ・バイオサイエンス社）がやっていることとしては、事前にそれ以外の、ほかの人の細胞であったり、その実験レベルの段階で、実際に移植しない細胞でそういった実験を繰り返して、恐らく大丈夫だろうということをやっていると思うんですが、当然、その患者さんごとにゲノム配列は異なると思うので、それは正に、本当にリスクとベネフィットのバランスをどう評価するかということになるというふうに思います。

○石井幹事 確かに、その臨床試験の報告の前の論文では、ポテンシャル・オフターゲットサ

イト（事前に把握しうるゲノム中のオフターゲット変異発生場所）をきちっと確認して、それがどのくらいの頻度で起きるのかまで把握して、しかも、セルプロセッシングセンター（細胞加工施設）で、実際にこのZFN（Zinc finger nuclease、ジンクフィンガーヌクレアーゼ）の（改変の）フィージビリティ（実行性）をチェックした上で臨床試験をしているので、確かなやり方ではあると思いますけれども、事実としては、投与した細胞のオフターゲット変異は調べていないで、関連の研究も、多分同じようなやり方で臨床試験をしているように思っています。

以上です。

○五十嵐委員長　ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○高橋委員　ありがとうございます。

GUIDE-Seqというのは、非常にいい方法だとは思いますが、結局、そのタグの濃度がどれくらいあるか、十分供給されないと検出できない可能性がありますよね。なので、理論的には、確かに非常に時間を短縮できて、速い機会で見られるかもしれないと思いますが、本当に大丈夫かというところはどうなんですか。タグの量が十分でなければ、当然ディテクションの検出限度はどんどん変わっていきますよね。狙った細胞に、本当にそれだけのタグが入るんですかという質問になるかと思うんですが。

○宮岡参考人　非常に重要な質問で、当然、その濃度によっても変わるでしょうし、タグ自体に当然DNA配列があるわけですので、恐らく、僕の推測にしか過ぎませんが、周りのDNA配列によって、もしかしたらバイアスがかかっている、偏りが起きている可能性は大いにあるというふうに思います。

ただ、濃度が足りないということは、オリゴDNAのタグですので、モル濃度的には相当な数を供給している技術だと思いますので、濃度そのものよりは、いろんなそのほかの実験の条件によって変わっているかなというふうに、私の印象としては思っております。

あと、もう一つ重要なことなんですけれども、GUIDE-Seqというのは、そのタグ自体が、ゲノムを編集するその場にはないと解析できないです。タグが実際に細胞に入りますので。対してDigenome-Seqの場合は、編集した細胞をとってきて、その細胞のゲノムを抽出して、外で切って配列するということが可能ですので、先ほどの質問にあったように、恐らくGUIDE-Seqというのは、実際に治療に使う細胞そのものではできないですね、完全に外来遺伝子を入れちゃっていますので。対して、Digenome-Seqの場合は、もちろん時間的な問題はあるんですが

も、編集した細胞を後から解析するということは、一応可能かなというふうに。そこは大きな差があるということで補足させていただきます。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○石川副委員長 さっきの石井委員の質問に戻っちゃうんですけども、FDAが、2週間じゃないかもしれないけれども、2週間とある期間を決めて、それ以降のものについてはレギュレーションが強いというお話でしたけれども、そもそも、その期間で決めて、そういうふうにレギュレーションの濃淡をつけている理由は何なんですか。

例えば、さっきのお話ですと、その2週間の間にオフターゲットを、プラクティカルに全ゲノムで検出するのは難しいという話であるから、2週間は別の理由でそういうふうに決まったとしても（※参照）、コストのことは今置いておくとして、オフターゲットを探すことができる十分な時間を見込んで、その時間設定をすれば安心じゃないかと思ったんですけども。

○宮岡参考人 確におっしゃるとおりだと思います。多分、こういった技術とかができる前の基準だと思います。もちろん、想定されていた何週間以内というのは、先ほど申し上げたとおり骨髄移植のようなもので、それよりも先のものに関しては、例えば、間葉系幹細胞であったり、そういったものはもっと昔からありますので、そういった本当に培養して、長くかかって体に戻すものという、そういった二極のような状況の、名残という変な言い方かもしれませんが、そういったこと、歴史的背景があって現在に至っているのではないかと私は予想しています。

なので、実際、現状に合わせて、もしかしたらレギュレーションが変わるということも可能かもしれませんし、さっきの質問に戻りますと、生物情報科学の技術もどんどん進んでいますので、もしかしたら、その期間内に終わらせるということも可能になるかもしれないです。僕は生物情報学にそこまで強くはないので、もしかしたら現状の技術でも時間内にできるのかもしれませんが、費用的なこと——費用は置いておくとすると、技術的にぎりぎりできるか、できないかなのかなというふうには思います。

○石川副委員長 そうすると、今、あまり現状が正確には分からないみたいですので、せっかく上席学術調査員の方が就任されたので、この2週間なり何週間というのはどうやってセットされて、どうやって導入されて、それが何か合理的な理由で、このゲノム改変でも使われているのか、あるいは、何かそういうトラディショナルな、今までの慣例に従っているだけなのかというのを、上席学術調査員の方に調べていただいて、また次回にでも御報告いただければなと。よろしいでしょうか（※参照）。

○金田委員 2週間かどうか私は知りませんが、宮岡先生がおっしゃったとおりなんです。やっぱり、その取り出したリンパ球等を、そんなに長く培養できないんです。ADA欠損症とかX-SCIDでやっているのは、大体3日～4日です。（細胞を）取り出して、そこでレトロ（レトロウイルスベクター）でトランセクション（遺伝子導入）して体に戻すまでに、大体4日ぐらいだと思っています。

ですから、その2週間を変えるかどうかは私も知らないんですけれども、やっぱり今の次世代シーケンサーの能力からいくと、やっぱり時間的には非常に厳しいんじゃないかなと思っています（※参照）。

ただ、X-SCIDで白血病が出ましたね、あの後どうしたかというのと、LAM-PCR(linear-amplification mediated polymerase chain reaction)(レトロウイルスのゲノム挿入部位を同定する方法)という方法が導入されて、レトロウイルスの配列とタグとの間でPCRをかける。それを経時的に患者さんのリンパ球をとってきてやる。そうすると、クローン化（がん化）していくかどうかというのが分かるわけです。

レトロウイルスは、いろんなところに最初入って、それで、やっぱり増殖メリットを得たものだけがクローン化（がん化）していくわけですので、そういうことが起こりそうだったら、抗がん剤の治療をするなり、あるいはHSV-TK(herpes simplex virus-thymidine kinase)（ヘルペス単純ウイルス由来のチミジンリン酸化酵素）を入れておいて、ガンシクロビル(抗ウイルス剤)で自殺させてしまうというような方法が、遺伝子治療の分野ではとられていますので、もしも、ゲノム編集でそういうマーカーを、とってきたリンパ球で経時的に見ていくことができるのであれば、より実際的にその副作用、有害事象を防げるんじゃないかなというふうには思っています。

○宮岡参考人 その規制というのは、日本も同じというふうに考えていいんですか。

○金田委員 どの規制ですか。

○宮岡参考人 （細胞を）とってきて（体内に）戻すまでの期間。

○金田委員 いや、日本でそういう規制があるがどうか分かりませんが、全部日本はアメリカのプロトコルでやっていますので、やっぱりそのTリンパ球を、一旦PHA(phytohemagglutinin)（リンパ球の幼弱化促進剤）とかでアクティベートして、それでトランスフェクション（遺伝子導入）する関係上、できるだけ短時間で、通常4日ぐらいの間でというのが普通です。規制があるかどうか分かりません。

○五十嵐委員長 どうぞ、最後をお願いします。

○佐藤委員 非常にテクニカルな質問をさせていただきたいと思います。全ゲノムシーケンスをされるということなのですが、ショートリード（数十から数百塩基程度の長さの配列を大量に決定）で読むのか、ロングリード（千塩基以上を連続して決定）で読むのかということがあると思うんです。イルミナ（Illumina; 次世代シーケンサーの一つでショートリードで配列決定する）でつないでいったときに、例えば、その染色体の組換えが起こっていないかというようなことが、見えるかどうかということが問題にならないのかどうか。

ですから、パックバイオ（PACBIO; 次世代シーケンサーの一つでロングリードに適している）のようなロングリードを読まないといけないのかどうかといったところに関して、今どのように考えておられるのかということを知りたいのと、あと、先ほどの話の中にも出てきたと思うんですけれども、やっぱり細胞の不安定性というのがあるんじゃないか。特に、私は植物の専門なので、植物の場合ですと、（細胞）培養化すると、レトロトランスポゾン（RNAとして動く遺伝子）などが飛んで、やはり遺伝的な変異が起こりやすいというようなことがありますので、同じようなことがあるのかどうか。その場合に、ゲノム編集した部分は非常に正確なだけけれども、それが培養している間にキメラ（異なる遺伝子特性をもつ細胞がまじりあった細胞の状態）になってしまう、モザイク（キメラと同義）になってしまうという可能性があるのかどうかといったところについて、どの程度検討されているのかということをお教えいただけると有り難いんですが。

○宮岡参考人 私の理解する限りでは、高橋先生を中心としてiPS細胞の移植治療を行った際には、ロングリードではなくて、普通のイルミナの（ショート）リードだったというふうに理解しております。ただ、本当に限界までといったら変ですけども、とにかく深く、読めるだけ読んだというふうに聞いています。

染色体レベルというか、若しくはもっと大きいレベルというか、例えば、メガベース（100万塩基）とか、それぐらいのレベルの転座とか組換えに関しても、それに関してはディープシーケンスじゃない方法で検討しているはずだと思います。

細胞の不安定性に関してですけども、おっしゃるとおりでして、例えばヒトの、iPS細胞だけじゃなくて、ES細胞も含めて、典型的な染色体の異常というのでも知られていますので、やっぱり起きやすい異常というのがあります。

ただ、既にiPS細胞の移植手術がなされていることから分かるように、維持することが不可能というほど不安定かということ、そうではなくて、ちゃんと核型（染色体の形・大きさ・数）も、（DNA）配列も正常を維持されて増やすことは、今、可能は可能ということですし、編集

したiPS細胞のゲノム配列を解析した発表の例もあるんですけども、同じように、その正常な配列を保って、入れたかった編集だけを入れることも可能ということは示されています。ただ、全てそうなるかという、もちろんそうではないという状況だと思います。

○佐藤委員 一点。多分、それはどのように管理するかということだと思います。植物の場合、正にそこが重要じゃないかと思っただけで、細胞をどう管理するかということになるんじゃないかと思うんですが、いかがでしょう。

○宮岡参考人 管理というのは、例えば、培地の条件であったりとか、そういうことですか。

○佐藤委員 結局、ゲノム編集したものをきちっと評価して、そして評価されたものだけを使っていく。石井先生がちょっと言われたのに近いのかもしれないですけども。

○宮岡参考人 そうですね、そのとおりだと思います。さっきの細胞集団を使うか、単一細胞を使うかという話になると思うんですけども、単一細胞を使う場合は選択することができますので、良かったものだけを。そういう意味では、やや簡単というに変ですけども、一応、いいものさえとれてしまえば、それが使えるので、それは簡単なんですけども、集団を使う場合になると、評価はより難しいかなというふうに思います。そういう意味でも、やっぱり評価して管理するということは、大事ではあると思います。

○五十嵐委員長 貴重なお話で、まだまだ解決しなきゃいけない点がたくさんあるということが逆に分かりましたけれども、宮岡先生どうもありがとうございました。

では、時間も押していますので、議題3の、「遺伝子治療の進展と体細胞ゲノム編集治療の可能性と今後の課題」ということで、金田委員からお話を頂きたいと思います。よろしくお願いいたします。資料2を、皆さん御用意ください。

○金田委員 では、「遺伝子治療の進展と体細胞ゲノム編集治療の可能性と今後の課題」ということで、この丸4つは、もう石井先生からこういうので話したらどうかというサジェスチョンを頂きましたので、できるだけこういう形で話をさせていただきますが、まず、現在の遺伝子治療がどういうふうになっているのかということを知っていただくために、幾つかスライドを最初に紹介させていただきます。

右のスライドは、『The Journal of Gene Medicine』が半年に1回まとめている、世界での遺伝子治療の臨床研究の数なんですけれども、1989年から99年までは、非常にどんどん増えていったわけなんですけれども、不十分な技術であるにもかかわらず、これでしか治せない病気から始まりましたので、大き過ぎる期待があったということです。

その後、やっぱりいろんな問題が出てきまして、十分な成果が上げられない一方で、死亡事故とか発がんなんかの重大な問題が浮上しまして、2000年代はもう冬の時代でございまして、どんどん落ちてくる。

ところが、2011年以降は基盤技術が開花して、しかも推進体制の整備が進んで、多くの成功例が相次いで報告をされています。現在、遺伝子治療を支えている幾つかの技術に関しましては、レンチウイルスベクター（エイズウイルスを改変したウイルスベクター）、それからアデノ随伴ウイルスベクター（パルボウイルス科に属するウイルスでその組み換え型ウイルスベクター）、これらで長期の遺伝子発現が可能となりました。がん治療分野においては腫瘍溶解ウイルス（腫瘍細胞で特異的に増殖し腫瘍細胞を破壊するウイルス）とか、遺伝子改変した自己のT細胞であるCAR-T(chimeric antigen receptor-T cell)（腫瘍細胞を認識する抗体分子とT細胞受容体のキメラ分子を持つT細胞で腫瘍細胞を特異的に攻撃できる）ですね、これが随分成果を上げるようになりました。

昨年に『Nature』誌に出たレビューですけれども、遺伝性疾患、それから血液腫瘍、レンチウイルス（LV）とか、アデノ随伴ウイルスのAAVというのが用いられていますし、もちろん、レトロウイルス（RV）も使われていますけれども、注目していただきたいのは、この有効率です。非常に、100%に近いぐらい、この治験で有効性が実証されるようになった。それから期間です。年単位でそれが実現できているという状況になってまいりました。

そのおかげでと申しますか、西欧諸国初めての遺伝子医薬品（Glybera）というのが2012年11月2日にヨーロッパで承認をされています。これはリポ蛋白リパーゼ欠損症の治療薬で、（リポ蛋白リパーゼ欠損症の症状は）このように高脂血症になりますし、キサントーマ（皮膚にもれ出た脂質を組織球が貪食してできる結節）が出ますし、網膜の変性も起こる。ただ、特に、欧米では100万人に1人～2人なんですけれども、この膵炎で亡くなるぐらい重症な方がおられるということでもあります。

この人たちに対して、AAV(アデノ随伴ウイルス：adeno-associated virus)のタイプ1というのを、これは筋肉（の細胞）に特異的に入るベクターですけれども、これを使って、リポ蛋白リパーゼ（LPL）の遺伝子を入れて、長期に遺伝子を発現させるようにした。2004年に申請をしました。27名の患者さんにフェーズ1（治験の第一相で主として少数の患者で安全性を調べる）とフェーズ2（治験の第二相で主として少数の患者で有効性を調べる）をやって、2004年からやり合って、2012年、だから8年間、結局は有効性が担保できていたということでもあるかと思うんですけれども、こういう治療薬が出ました。

ただ、薬価が問題でありまして、1ミリオンダラーということですので、なかなか広まらない状況ではございます。

それから、ADA(adenosine deaminase)(核酸代謝酵素)の遺伝子を欠損した免疫不全症は、これは一番最初に遺伝子治療がなされた対象疾患でございますが、これの治療薬、Strimvelisというのが、グラクソ・スミスクライン社(GSK)から申請が出されて、今年の3月に欧州医薬品庁で承認をされています。

これは、取り出した末梢リンパ球ではなくて、造血幹細胞を使って、レトロウイルスベクターで、無菌バッグの中で遺伝子を導入して、これも大体3日~4日ぐらいの間で患者に戻すということでもあります。18人の患者さんをフォローしていますが、14年間フォローして、ようやく遺伝子治療薬として認められました。この18人の方は全員生存されていますけれども、感染症の治療などなくて生存されたというのは、8割の方はもう無治療で、酵素補充(欠損酵素の蛋白質製剤を投与する)もなく生存できたということでもあります。

社会からの財政支援、Telethon(欧州で行われている研究支援のための市民の寄附募集活動)というのがあったということと、GSK(グラクソ・スミスクライン社)が臨床研究のデータをそのまま引き継いで申請することができたというのが大きなポイントであります。

一方、アメリカでは、アムジェン社が、腫瘍溶解のヘルペスウイルスをメラノーマ治療薬としてFDAに申請をして、昨年10月に認められて、ヨーロッパでは12月に承認を受けています。IMLYGICあるいはT-VECと言われているものですが、これは腫瘍細胞(内)で優先的に増殖をするだけではなくて、免疫細胞を活性化するという意味で、GM-CSF(granulocyte monocyte-colony stimulating factor)(造血幹細胞の分化促進因子)の遺伝子を強発現できるベクターとしても使えるように改変をしたものであります。死細胞から抗原が出てくる、それを免疫細胞が浸潤をして、提示をして、抗腫瘍免疫を活性化することができますので、二つの大きな作用(細胞死誘導と抗腫瘍免疫活性化)でメラノーマの治療薬になったというものであります。

ただ、治験のデザインが非常に巧妙でありまして、規制当局もそういうのに柔軟に対応したということで、治療薬として認められています。

このように、遺伝子治療の従来の方法というのは、遺伝子の変異があっても、それを直す治療ではありませんで、ウイルスベクターを入れて、正常の遺伝子を強発現する。あるいは、これはプラスミドDNAである場合もありますけれども、たんぱく補充のかわりにこの遺伝子を入れて、劣った細胞機能を回復するという補充療法であったわけで、(遺伝子の)変異はそのま

ま残るという方法でありました。

そこに、人工制限酵素を使って、特定の部位でDNAを切断するというゲノム編集の技術が非常に現実的になって、こういう考え方は前からあったんですけども、効率がこの数パーセント~50%ぐらいの確率で起こるといのは、この現在の3つのゲノム編集技術が出てきてからであります。そこに正常なDNA断片があると、遺伝子のDNA配列の置換が起こります。相同組換え修復（細胞が本来もつ遺伝子修復機構の一つ）を利用して遺伝子の修復が起こりますので、それで変異が修復されるということでもあります。

しかし、宮岡先生も先ほど申し上げられたように、これは非常に、まだまだ効率が低い。変異を直すということは、まだ臨床では行われていません。実際には、先ほどもお話しになったように遺伝子破壊する、正常な鋳型のDNAを入れなくて、入れないと単に切るだけですから、特定の部位を切って遺伝子を破壊してしまうという方法でゲノム編集が現在応用されています。特定の遺伝子を破壊しているものですけども、これは遺伝子修復よりも効率が高いということが言われていて、20~50%ぐらいは、こっち（遺伝子破壊）は起こる。これ（遺伝子修復）は数パーセント~10%ぐらいじゃないかと、遺伝子によりますけれども、その程度の違いがあります。

これだけではなくて、私ども遺伝子治療の分野では、このゲノム編集をもっと広く使おうということで、特定の部位に遺伝子を入れるという方法の方が、より治療効果を高めることができるということで、こちらを今かなり集中して、研究が進んでまいりました。

これでは、遺伝子の挿入部位が制御不能でありますので、先ほど出ていたように（X-SCIDの事例）、（目的でないところへの挿入によって）白血病が起こるといようなこともあり得るんですけども、遺伝子の中には、ここに入れば、ほとんど有害な効果が出てこないという部位がありまして、それは、一つは、例えば、アデノ随伴ウイルスベクターが潜むAAV-S1というのが19番染色体の長腕のところにあります（生物は進化の過程で多くのウイルスが感染し、ゲノムの中にウイルスゲノムの一部が残されている）けれども、ここに入ると、ほとんど何も起こりません。こういう領域に遺伝子を入れて強く発現させる。

こっち（遺伝子修復）は、効率はまだまだ、変異を直すというのは低いわけです。ですから、普通の（遺伝子）発現力では足りない、そうじゃないところ（挿入しても有害な効果がでない部位）に入れて強く（遺伝子）発現させるということの方が、治療効果が高いんだということが分かってきて、こちらが、今かなり注目をされています。

大変小さくて申し訳ないんですけども、ゲノム編集技術を用いて行われている体細胞の遺

伝子治療の非臨床研究の代表例としては、ウイルス感染症ですね、さっきのエイズもそうです。それから、がんに関しては、CAR-Tのものがあります。血液疾患は、X-SCIDをやろうということとか、後で紹介するβサラセミア(赤血球のヘモグロビンの変異による貧血症)とかもターゲットであります。

肝疾患(肝臓の疾患)、後でチロシン血症(チロシン代謝の異常で血中チロシンが高値になり引き起こされる肝障害などを伴う疾患)の話をしていただきますけれども、Enzymereplacementと書いてございますが、これはアルブミン(遺伝子)のプロモーターの下に、アルブミンの遺伝子を壊して治療遺伝子を入れようというものです。インビボ(体内)でこれはやるので、100%入るわけじゃない。たかだか10%ぐらいです。しかし、アルブミンが1割なくなっても、全く体には異常がありませんけれども、1割でも、アルブミンのプロモーターの下で非常に強く、その入れた遺伝子を発現させてやると治療効果が出るというのが、血友病とか、それからライソゾーム・ストレージ・ディジーズ(ライソゾーム酵素の機能異常により糖蛋白質や脂質などが蓄積する先天性疾患)とか、そういったものに応用しようという研究が、今進んでおります。PCSK9(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)というのは、これはLDLレセプターを壊してしまうプロテアーゼ(タンパク分解酵素)なんですけれども、これを破壊してしまうことでLDLレセプターの寿命を長くして、LDLのコレステロールの取り込みを強めて、高コレステロール血症を治すというようなことも、実験としてやられています。

それから、神経・筋疾患では、後でマウスの筋ジストロフィーの話を出しますが、今、アンチセンスを使って行われているエキソンスキップ(蛋白質をコードする遺伝子領域のエキソンをいくつか飛ばしてmRNAを作らせる方法)ですね、あるエキソンを飛ばして、不完全だけれどもある程度機能のあるジストロフィン(筋線維の構造を保持する巨大な蛋白質)を作ろうという方法がありますが、これをゲノム編集でやろうということが進んでいます。

あるいは皮膚疾患、それから目の疾患。レーバー黒内障(網膜色素細胞の遺伝子の変異による先天性の失明症)というのは、欧米ではある程度多い、光を全く感じない先天性の網膜(色素)変性症なんですけれども、このタイプ2(の治療法)は、(原因遺伝子である)RPE65という遺伝子が短いので、アデノ随伴ウイルスベクターに入れて網膜(細胞)に直接打つ(遺伝子導入する)という、従来の遺伝子治療で事足りているんです。これは非常に効率よく、9割ぐらいの人が成功しています。

しかし、(レーバー黒内障には)15も変異が、タイプがあって、この(タイプ10の原因遺伝子である)LCA10(Leber Congenital Amaurosis 10)というのは、7.5キロベース(7500塩基)

の非常に大きな遺伝子に変異をしている。ですから、これ（遺伝子全体）を今のAAVベクターには（大きすぎて）入れられないんです。これ（遺伝子変異）をゲノム編集で直そうということが考えられて、今までの遺伝子治療ではできない方法が考えられているということでございます。

さっき申し上げた肝臓の疾患の一つの例として、遺伝性高チロシン血症Ⅰ型というのがありますが、これはチロシン代謝に関与するフマリルアセトアステート・ヒドロラーゼ、FAHという遺伝子のポイントミューテーション（点変異）で、このフマリルアセトアステートがたまります（血中のチロシンレベルが上昇する）ので、肝障害が起こる。ただ、肝細胞の1万個に1個でも、もし正常の、この（FAH）遺伝子を発現すれば、症状は改善するということが分かっておりますので、直接これはCRISPR/Cas9をヒドロダイナミック・ジーン・デリバリー（マウスなどで遺伝子を含む大量の水溶液を静脈内投与し、肝臓に遺伝子を発現させる方法）という方法で肝細胞に入れました。大体250個の肝細胞に1個の割合で正常のFAH（遺伝子）が発現するという程度ですけれども、1万個に1個でも機能が改善しますので、マウスではこのような改善が見られている。

これ（オフターゲット効果）は、直接この肝細胞をとってきて調べているわけじゃないんですけれども、この方法でやれば、ほとんどコンピューター上の検索では、ピュータティブなサイト（コンピューター上での推定されるゲノム部位）は三、四か所あったんですけれども、実際には、ここはCas9によって切断されずに、シーケンス上もインデル率（ゲノムDNAにおける遺伝子の欠失と挿入）というのは0.3%未満であったという報告であります。

それから、生殖細胞のゲノム編集実験は、モデルマウスでやられています。これは、筋ジストロフィーのモデルマウスで、このモデルだと、（ジストロフィン遺伝子の）ポイントミューテーション（が原因）でジストロフィンがつかられないんですけれども、これを、CRISPR/Cas9を受精卵に入れて（ポイントミューテーションを）直そうという試みがされています。

11匹のマウスを調べて、7匹が相同組換えが起こって修復された。4匹は一部飛んでいた（遺伝子の一部が欠失していた）んですけれども、変異部位が欠失して、インフレームで連結して（アミノ酸配列に大きな影響がなかったため）機能したということです。ただ、このホモログスリコンビネーションリペアー（相同部位での組換えによる変異部位修復）が起こったというのは、大体全胎仔の0~9%ぐらいの率であったということです。

それからもう一つ、前にも問題になりましたけれども、この生殖細胞だと、全ての細胞で、

このCRISPR/Cas9が働くタイミングというのが一個一個ずれる可能性がありますので、2～100%でモザイク形成（ゲノム編集が起こった細胞と起こらなかった細胞が1つの個体の中に混在する状態）が起こっていたということです。しかも、そのモザイク形成の場合に、修復細胞の割合と筋肉の回復傾向が相関しましたので、このモザイク形成というのを克服するというのが、もしも生殖細胞のゲノム編集が許されれば、非常に大きな問題かと思っていますが、オフターゲット効果は、32のポテンシャルサイト（コンピューター上で予想される部位）を調べたけれども、コントロールと差がなかったという報告があります。

アメリカで承認されているゲノム編集の臨床試験は、宮岡先生も申し上げられたとおり、この総説を書いた人は、「グリオブラストーマ（悪性神経膠芽腫）」と書いているんですけども、これは調べましたけれども、これは全く間違いでありまして、全部エイズの臨床試験でございます。しかも、遺伝子のノックアウト（遺伝子破壊）によるものであって、遺伝子の修復ではありません。

これが先ほどのもの（エイズの遺伝子治療の事例）です。CCR5(C-C chemokine receptor type 5)（リンパ球表面のケモカイン受容体）delta32というのが、先ほど宮岡先生が申し上げられた、こういう換算で、HIV耐性であったからというので、ここを壊しても（患者に）安全で効果があるということでやった。11～28%の細胞のCCR5が編集を受けていたということで、そういう細胞が有意に寿命が長くて生き残るということでございます。

「ほとんどの患者でHIVのDNAは検出されず」と書きましたが、ちょっとそれは言い過ぎ、「減少し」ということでございます。減少し、（HIVの）RNAは検出限界以下であったということとであります。

現在、このヘマトポイエティックステムセル（造血幹細胞）でのCCR5の破壊の臨床試験が、今年の初めぐらいまでは登録中でありましたけれども、今やっているかもしれません。

先ほど石井先生が触れられた、オフターゲットがないのかというのは、非臨床研究で確かめているんです。石井先生も、CCR5が36%切れるという、オンターゲット（標的部位でのゲノム編集）が36%という状況で、CCR2は5.4%切れている、（CCR2）のところにも修飾が起こっています。これは、CCR5の隣にCCR2があるんです、染色体異常で。そういうことが起こる。ただ、これ（CCR2）が潰れても問題ありませんというのは、彼らは一応言っておりますけれども。

それから、アクチンバインディング・リム2（ABLIM2）というたんぱく（の遺伝子の切断）が、大体0.005%で起こりますけれども、ほかは全く、ノット・ディテクタブル（検出限界以下）であったということとあります。

このエイズの治療、ゲノム編集の治療というのは、どんどん今アメリカでも進んでいまして、最初は（ゲノム編集する細胞は）末梢のT細胞でしたけれども、今は骨髄の造血幹細胞や前駆細胞へと移行していますし、最初は（遺伝子導入法は）アデノウイルスが使われましたけれども、電気穿孔法、エレクトロポレーションへ移行しておりますし、（療法は）単剤であったのが、一応こういう骨髄の前処置をする、コンディショニングということで、より骨髄に生着するというような方法と一緒に併用されているということでもあります。

それから、エイズ以外で一つ臨床研究が報告されたのは、これはイギリスでやられたCAR-T(chimeric antigen receptor-T cell)（腫瘍細胞を認識する抗体分子とT細胞受容体のキメラ分子を持つT細胞で腫瘍細胞を特異的に攻撃できる）細胞の、他人のCAR-T細胞をゲノム編集（して移植）するということでもあります。

この子は急性リンパ性白血病なんですけれども、CAR-Tセル（細胞）でセルセラピー（細胞治療）をやろうとしたんですが、本人の免疫機能が悪くてT細胞を集められない。他人からとってきて、改変してやろうとしたけれども、他人は当然、（他人の）T細胞はこの子の細胞を攻撃する。その（攻撃する）原因というのは、この他人のT細胞の受容体なので、これをTALEN (Transcription activator-like effector nucleases)（植物の細菌から分離されたDNA特異的認識システムを利用してDNAの特定部位を切断する人工制限酵素をつくりゲノム編集を行う方法）で壊そうすみません、これは消し忘れて、これは間違いですので、これはこうじゃありませんので無視してください。

TALENを用いて壊してしまおうということで、このT細胞の受容体を壊す。そうすると、導入した他人の遺伝子の改変T細胞は、患者の細胞を異物として認識せずに攻撃しない。こちらの腫瘍細胞を攻撃できる。

もう一つ、このCD52 (cluster of differentiation 52)（白血球表面の蛋白質の1つ）というのを壊しているんですけども、これは、白血病の治療で抗体治療が使われるんですが、これ（白血病治療用抗体）のターゲットなんです。これを壊しておかないと、この（移植した）T細胞も壊れてしまう（攻撃されてしまう）のでということで、ついでにこのCD52も壊したということで、この二つをゲノム編集した改変T細胞を受けた（移植した）子は元気になっています。

それから、βサラセミア（ヘモグロビンの変異で起こる貧血症）の貧血症がありますけれども、これの遺伝子治療は、レンチウイルスベクターを使って、造血幹細胞への遺伝子導入で、これは従来の方でうまくいっているんです。どんどんヘモグロビンが増えて、症状を改善したん

です。

ところが、ずっと調べていくと、遺伝子挿入によって、HMGA2 (high mobility group AT hook 2) (非ヒストン核蛋白質で細胞増殖を促進する)という遺伝子の高発現が起こって、それが赤芽球(赤血球になる前駆細胞)特異的に認められて、これが細胞クローンの増殖を促しますので、白血病になっていく、腫瘍化する可能性がある。今はまだ大丈夫です(腫瘍化は認められていない)けれども、こういう危険なものをゲノム編集でやってはどうかということが、今考えられています。

そのためには、BCL11A (B-cell lymphoma/leukemia 11A) というタンパクは、 $\beta$  グロビンの遺伝子の制御タンパクなんです。BCL11Aがあると  $\beta$  グロビン(成人の赤血球のヘモグロビン1つ)が発現しますが、これがないと  $\gamma$  グロビン(胎児期のヘモグロビンの1つ)が発現をして、そして  $\beta$  グロビンと同じように作用をします。今 ( $\beta$  サラセミア貧血症の患者は)、 $\beta$  グロビンにミューテーションがあるので、(正常な)  $\gamma$  グロビンに変えたい(代わりに作用してもらいたい)んです (BCL11Aがなければ  $\gamma$  グロビンが作用できる)。ところが、BCL11Aというのは、いろんな細胞に発現していますので、赤芽球特異的にこれをノックアウト(遺伝子破壊)できないかということで探していくと、BCL11Aにスペシフィック(特異的)の、エリスロイド(赤血球の前駆細胞) スペシフィックなエンハンサー(転写活性を増強する遺伝子配列)というのが見つかりましたので、このエンハンサーをゲノム編集で壊そうということが、今後  $\beta$  サラセミアの治療でなされる可能性があります。

体細胞でのゲノム編集を用いた遺伝子修復によって治療が期待される疾患としては、先ほどの高チロシン血症の例がそうですけれども、遺伝子修復細胞が変異細胞の中で選択的な増殖を期待できる、非常にわずかな割合であっても効果が期待できるものとして、そういうものがターゲットになるんじゃないか。

それから、現在の遺伝子治療で有害事象が認められたり、あるいはその可能性がある疾患が対象になるということで、白血病を起こしたX-SCIDであるとか、先ほどのHMGA2が非常に高くなる  $\beta$  サラセミアは可能性があります。

それから、最初に申し上げた部位特異的挿入法というのをを用いるのなら、もっと多くの疾患を今後対象とすることができて、将来的には、この体細胞のゲノム編集法は、現在の遺伝子治療法に取ってかわる可能性もあると思います。

問題点としては、もちろんオフターゲット効果ですけれども、エクスピボ(*ex vivo*、組織細胞を体外に取り出して実験する方法)の場合には、正確に修復された細胞を分離して、移植可

能な量まで培養できるかどうかということ。それから、インビボの場合には、人工制限酵素とウイルスベクターの免疫原性というのが少し問題にされています。

それから、これは前にも話があった、中国の研究者がヒトの不完全な受精卵を使って、 $\beta$ グロブリンの遺伝子をターゲティングした実験ですけれども、遺伝子が修復されたものというは、54の受精卵のうち4個であった。オフターゲット効果であるとか、あるいは $\gamma$ グロブリンの遺伝子が壊れていたりというようなものもありましたけれども、ちゃんとその全ゲノムの配列を調べていませんので、本当にオンターゲット効果だけがあるというのが7%かどうかというのは、まだまだ分かりません。

それから、モザイクの問題がございます。

ヒト生殖細胞に関しては、遺伝子改変を禁止するというのは、遺伝子治療等の臨床研究の指針で定められていますし、我々が日米の遺伝子細胞治療学会からも共同声明を出しましたし、苛原先生たちと関連4学会からの提言という中にも盛り込んでございます。

体細胞を対象としたゲノム編集による遺伝子治療については、想定されるリスクでありますけれども、ダブルストランドブレイク（DSB、DNAの二重鎖切断）が起こりますので、染色体の異常が起こって、発がんとか、いろんな疾患の危険性が増大しますし、もちろんオフターゲット効果によっても細胞機能の異常がある。

ただ、こういうゲノム不安定性というもの、そのものを直接評価することができませんので、安全性や毒性で評価せざるを得ない状況であります。

ただ、ダブルストランドブレイクというのは、ゲノム編集を受けなくても生体内で恒常的に起こっているから、そんなに気にする必要もないんじゃないかという意見もある一方で、やっぱり非常に頻度が問題で、ゲノム編集でどれぐらいダブルストランドブレイクが起こるかということにも関係してくるかもしれません。

最後ですけれども、フォローアップのあり方としては、安全性や毒性を最小限に抑える技術革新として、Cas9の精度を上げるという変異Cas9とか、ニッケースという、DNAの二本鎖の片側のみをそれぞれ切断することによって特異性を上げるとか、ガイドRNAを変える。特に短縮型がいいんだということが論文としては出ております。

それから、オフターゲットの検索に関しては、先ほど宮岡先生がおっしゃりましたので、もうこれはいいかと思えますけれども、バイアスメソッド（狙いをつけたところだけを調べる方法）として、予想配列を調べるという方法と、アンバイアスド（網羅的に全部調べる方法）のメソッド、Guide-Seqとかの話も、Digenome-Seqの話も宮岡先生がなさいました。

エキスピボあるいはインビボでゲノム編集を受けた個体の長期のフォローアップが必要です。遺伝子治療に関わる人たちがトラウマなのは、X-SCIDの遺伝子治療がうまくいったと言っていたのに、3年後には白血病が相次いで出現したということと、先ほどのADA欠損症の遺伝子治療では、遺伝子治療製品の承認まで患者を14年間フォローしているということがありますから、この程度の年数というのが、少なくとも必要ではないかと考えております。

以上でございます。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

それでは、御質問いかがでしょうか。

どうぞ。

○石井幹事 質問というか、先生はかなりコンプリヘンシブ（包括的）に御解説いただいたので、これは質問ではなくてコメントです。

一つは、やはりゲノム編集が登場したことによって、新しい治療概念、それは遺伝子破壊治療というものが生まれたということです。僕は、それは一見奇妙ですけれども、その言葉が当てはまるように思います。ただ、臨床的に、そういう遺伝子異型（バリエント、同じ対立遺伝子で一部異なる配列が存在する場合）を持っている、バリエントを持っている人は実際に存在し、そのような破壊をやることは（临床上）正当性があるのであれば、僕は目くじらを立てる必要はなく、一般の人々も、偏見を持たない方がよいと思っております。

ただ一方、気になるのは、今日の先生のお話にはありませんでしたが、中国で、このゲノム編集のがんの遺伝子治療の臨床試験を進めていて、先日、ネイチャーの記者に取材された際、改めて調べたら、既に5件ぐらい臨床試験が開始されています。今話題になっている、オブジーボ（がん治療に用いる免疫チェックポイント阻害薬の一つ）の標的分子、PD-1（Programmed cell death 1）を破壊する（生体外ゲノム編集治療の）臨床試験がどんどん進められているのですけれども、本当にそれでいいのかなと気になっています。これはコメントです。

もう一つは、宮岡先生の発表と先生の発表を聞いて思ったのは、やはりオフターゲット変異について、このゲノム編集に特異的な、重要なポイントですけれども、その評価のあり方、特に臨床応用における評価のあり方のコンセンサスは（現在）ないとみてます。それは、多分この委員会の重要な結論の一つで、そのコンセンサスは、必ず、今後必要ではないかと考えます。そのコンセンサスはどういう手順で形成すべきなのか、それは、先生が主宰されている遺伝子細胞治療学会なり、あるいはこの委員会かもしれませんが、やはり（取り組むことが）必要と思いました。

コメントです。

○金田委員 ありがとうございます。

○五十嵐委員長 先に阿久津先生から。

○阿久津幹事 どうもありがとうございます。

個人的には、ゲノム編集、いわゆる通常行われている遺伝子治療、これまで行われてきた遺伝子治療の技術的な改善というか、すごくそれを発展的に貢献するというものなのかなとはいうふうに思っています。

実際、日本で医療を行うというケースでの確認なのですが、これは現状は今、医薬品医療機器等法、薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）で行う治験等で進める場合と、臨床研究だったら再生医療等新法（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）で行えるということによろしいでしょうか。

○金田委員 エクスビボの場合は、再生医療等新法でいきますけれども、インビボのは、遺伝子治療の指針（厚生労働省の定める遺伝子治療臨床研究等の指針）に沿ったことになり、臨床研究の場合は。治験だと、もちろんそうじゃなくて、もうPMDA（医薬品医療機器総合機構）直接ということになります。今までの体制で、それは評価できていると思っています。

○阿久津幹事 ありがとうございます。

○五十嵐委員長 柘植先生。

○柘植委員 とても専門用語が多くて難しいんですが、それなりに少しは分かるかなという、問題点とか課題がすごく分かる御説明を頂きましてありがとうございます。

それで、最初の2枚目のところに書かれていた、遺伝子治療臨床研究の推移のところ、本当に1999年までの遺伝子治療で、大き過ぎる期待というか、それは本当に研究者の側も、医療者の側も、それからマスメディアも、「これでできるんだ」という形で、私などが見ていると、「大丈夫かな、患者さん、実験台なんじゃないかな」という、すごく痛々しいというか、患者さんのお手紙が出たりして、これに期待して、賭けているんだというような、手紙なんかもマスコミで報道されたことが今思い浮かべられたんですけども、先生の方から、これだけ技術の課題とか、臨床研究の課題とか、御自分で御理解されて説明して下さる中で、この大き過ぎる期待とか、そういうその後の低迷というのは、技術が不十分だったからというようなこともあったと思います。

そういう同じ道を歩まないためにどうしたらいいんでしょうかねと、教えていただけないかなと。せめて先生の御意見を、今回のゲノム編集においてでの。

○金田委員　そうですね、多かれ少なかれ、何かこういうのをたどるのは避けられないとは思いますが、やはりきっちりと今の技術の評価をするということが非常に大切で、もう一つは、やっぱりあまりそれを利益として考えるような集団が出てくると、そのデータ全てが出てこないということがあって、遺伝子治療でゲルシンガーさん（アデノウイルスベクターの大量投与を受けて死亡した尿素回路控訴欠損症の18歳の男性）というのが亡くなったのも、そういうことが実はあって、利益相反のことですよね。

だから、そのあたりは、今かなり整備はされてきている部分ですけども、しかし今でも、レーバー黒内障の目の治療で、大学側が出しているデータだと、「1年ぐらいで駄目になる人もいるよ」と言っているのに、ベンチャーの方は、「いや、8年はもつんです」とかという。だから、ちょっとそのあたりを、ちゃんと社会が非常にフェアに、科学的なデータをもとに議論をするという姿勢が必要なんじゃないかなというふうには思いますけれども。

○柘植委員　ありがとうございます。

○五十嵐委員長　大変貴重な、公明性が大事だということがここでもまた出てまいりましたけれども、そのためにこの委員会があるというふうに理解していただきたいと思います。

時間がかかり、予定よりも少し超過しておりますので、御質問もあると思いますけれども、次の4番目の議題にいきたいと思います。「ゲノム編集を活用した生殖補助医療の可能性と今後の課題」ということで、苛原先生お願いいたします。

○苛原委員　それでは、御準備いただいている間に始めさせていただきたいと思いますが、今日はこのような機会を頂きましてありがとうございました。今、先程来、話がありますように、ゲノム編集のターゲットというのは、体細胞と生殖細胞という二つのものがあると思います。私たち（日本産科婦人科学会と日本生殖医療学会）は生殖医療を担う学会として、生殖細胞に関する総括的な問題点を提起させていただきたいというふうに思っております。

まず最初に、そうはいいましても、前提として現在の体外受精、胚移植、特に卵子、受精卵を扱っているもの（日本の生殖補助医療）がどんな状況にあるかということを知っていたくのが一番いいかなと思いますので。

まず、これは体外受精・胚移植がどんどん増えてきたことを示していきまして、FET（凍結胚移植：Frozen embryo transfer）と書いているのは、これは一旦胚を凍結して、また元に戻したやつです。ICSI（顕微授精：Intracytoplasmic sperm injection）というのは、卵

子の中に精子を1匹だけ、顕微鏡のもとに放り込んだという周期。普通のIVF（体外受精：In vitro fertilization）というのは、これは通常の卵子をとって、試験管の中で精子と一緒にして、自然に受精を待つというものでありまして、大体今、（日本における生殖補助医療（ART）は）2013年で37万ですが、2014年のデータを9月に出していきまして、39万周期、今いっております。

（3つの手法は）大体3分の1ずつぐらいが行われているというところではありますが、生まれてくる子供に関しましては、御覧のように、2013年が大体4万2、3千ですが、2014年は、実は4万6千ぐらいいっていきまして、そのうちの4分の3が凍結を用いた体外受精（FET）であります。ということは、約5万人ぐらい、近々のうちに、多分40万を超えまして、2015年は（ART治療は）多分40万周期を超えると思いますが、（体外受精によって）生まれてくる子供も、もう5万人ぐらいに近づくとおもいます。

ということは、日本で100万人ぐらいしか生まれない中の5万人が体外受精で生まれる子供でありまして、（FETで生まれてくる子供は）そのうちの4分の3ですから、4万人弱が一旦凍らされた受精卵を用いて妊娠しているんだということで、多分、将来的には、これだけの人数がいますと（会場内に30人程度いた）、二、三人体外受精で生まれる子供（がおり）、（そのうち、凍結した卵子から産まれてくる子供が）一人がいるという状況になるとおもいます。

そういう中で私たちが最近経験することですが、生殖医療で、遺伝子疾患に関して考え方が以前と大きく変わってきているとおもいます。少子化と高齢妊娠・出産化によりまして、妊娠を希望してくる方が1人か2人しか生まない。絶対的に異常のない子供を生みたいという希望が非常に増えてきております。

一方では、遺伝子異常を調べる技術が進歩してまいりまして、代表的なのは新型の出生前診断で、もう血液を採るだけでダウン症が分かるというふうな方法も利用されるようになってきました。

それから、遺伝子疾患に対して治療法が進歩してきていますので、早く知ること自身、メリットがあるかも分かりません。

それから、最近の動きとして、遺伝子検査を、これは、例えば、がんになりやすいだとか、**異常な**ことも含めまして、遺伝子を調べるということ自身が社会的に結構寛容になってきているような状況が背景にあるんじゃないかというふうに思っています。

私たちは、長年、着床前診断という、受精卵の段階で遺伝子診断をしてという治療を臨床研究としてやってまいりました。これは、ゲノム編集に関して（の議論）とよく関係があります

ので説明させていただきますと、着床前の遺伝子診断には二つありまして、特定の遺伝子をターゲットにする場合は、ジェノミックダイアグノーシス、PGD（着床前遺伝子診断：Preimplantation genomic diagnosis）と呼んでいます。

それに対して、網羅的に検査をする場合は、遺伝子スクリーニング、PGS（着床前遺伝子スクリーニング：Preimplantation genomic screening）というんですが、最近、生殖医療の方面では、ジェノミックテスト（PGT（遺伝子検査：Preimplantation Genomic test））というふうに呼ぶことが多くなってきておりますが、これは特定の遺伝子をターゲットにしない、例えば、数的異常があるとか、そういうふうなことが診断の対象になります。

これ（着床前遺伝子診断の手順）は簡単でありまして、胚盤胞（受精後約5日後、着床前の胚形成初期の状態）のときに2細胞程度をとってきて遺伝子診断を行う。昔はFISH（Fluorescence in situ hybridization、蛍光色素を用いて染色体の中にある特定部位を検査する方法。特定の染色体の構造異常、数の異常を検出する）でやっていました。最近までarrayCGH（Array comparative genomic hybridization、すべての染色体の不均衡を検出する）でやっていましたが、最近では新型のシーケンサーを用いる（すべての染色体の構造及び数異常を高い精度で検出できる）ことが外国ではよく行われています。（検査した胚は）同じように子宮に戻すということでやっております。

それ（着床前遺伝子診断）に関しては、臨床研究としてやってまいりましたが、今は一例一例（着床前診断に関する審査小委員会）で審査をやっていくという方法で、重篤な遺伝性疾患に関してはPGDをやっておりますし、もう一つ、習慣流産で遺伝子異常があると、流産をしやすいという場合があります、それも（PGDを）やっておりますが、一応スクリーニング（PGS）は絶対的に目的としないということでやってまいりました。

（日産婦がPGDを認めてから）17年間経つわけですけれども、その間に、大体遺伝性の疾患、習慣性流産、500例ぐらいやっております、そのうちの4分の3が習慣流産で、4分の1ぐらいが遺伝性疾患であります。だから遺伝性疾患は、17年間で百二、三十で、もうちょっと現在は増えていますけれども、それぐらいの程度であります、内容を見ていただくと、対象（の遺伝性疾患）としては、もうほとんど筋ジストロフィーです。

先ほど、金田先生の方から、筋ジス（筋ジストロフィー）の受精卵を用いて、そういうの（ゲノム編集実験）が動物実験でもいろいろ考えられているということもお聞きしますけれども、（ゲノム編集実験の）ターゲットになりやすいのは、多分こういう疾患（重篤な遺伝性疾患）ではないかなというふうに思っております。

(遺伝子) 診断にはいろんな意見がありまして、肯定的な意見というのは、やはりちゃんと、重篤な遺伝性疾患とか、流産だけに限ればいい検査じゃないかとか、あるいは、実際に妊娠した後に(異常が)分かって、赤ちゃんに問題がある場合には、中絶という行為が今行われているわけですが、(遺伝子診断を行うことによって) こういうことから避けられるとかいうことがあります。一方では、否定的な意見としては、やはり網羅的に使われるんじゃないかとか、安易に行われるんじゃないかという、こういう背景がありまして、現在は(日産婦はPGDを臨床研究として認めています) PGSは認めていないというのが現状であります。

ただ、これはゲノム編集をやったとしても同じなんですけれども、こういう遺伝子の診断をやったり、ゲノム編集した場合も同じかも分かりませんが、そういうふうなものを実際に卵子に対してやった場合、十分卵子が採れたとしても、生検可能、チェック可能だとか、移植可能になってきますと、(胚移植数は) もうこんなに減ってくるんです。だから、決してこういうやり方は、現在の段階では、効率がいい診断方法だとか、そこまではまだ進んでいない可能性があります。

ですから、ゲノム編集をやったとしても編集はできたとしても、ずっとここまで行ったときに、本当に(子宮に)返して、さらにそれが妊娠するかというと、非常にまだ効率が低いのではないかというふうに思っております。

それは、現在ゲノム編集技術と生殖医療の関わりを考えてみますと、今言ったような特定の遺伝子異常を持った配偶子とか受精卵を、その段階で遺伝子改変を行う。こういうことによって妊娠させてという、こういう技術というのは、やはりまだ時間がかかるのではないかと。まだ、今すぐに臨床応用が近いということは少ないのではないかとこのように思っています。

しかし、一方で、もしこれのヒト(の胚や配偶子)を用いた研究を行うためには、やはり胚とか配偶子を研究用のために提供する必要がありますので、凍結している胚とか配偶子はたくさんあります。現在、凍結というのがもう一般化していますので、産婦人科の体外受精を行っているクリニックには、何十万個とは言いませんけれども、それに近いぐらいの胚が凍結されて存在をしているというのも事実でありまして、やろうと思えば、今でもこれは(研究に)提供ということは可能になってくるだろうというふうに思います。

ゲノム編集で、こういういろんな段階があります。もちろん、治療を配偶子の段階とか、胚の段階でやる場合もあれば、受精卵であれば、iPS細胞を用いた配偶子なども最近俎上に乗ってきていますので、iPS細胞から、あるいはES細胞から精子をつくったり、卵子をつくったりという時代がやってくるかも分かりません。そうなりますと、(ゲノム編集治療の) 希望

者は増えてくるんじゃないかなと思います。

結果的に、もし生殖医療にゲノム編集を導入しようとして、私たちが考えないといけないことは、一番は、やっぱり安全性の担保じゃないかと思うんです。これが体細胞と生殖細胞の大きな違いでありまして、体細胞は、百歩譲りますと、御自分の体細胞を、御自分が生きている間だけ、それが（安全で）あればという点がありますけれども、生殖細胞に関しては、次の世代、その次の世代、更にもっと将来について、実際に異常発生とかに関連して、安全性が担保されているのかということが大きな問題になると思います。

それから、先ほど言いましたように、生産性（受精率や着床率）の問題がまだまだ低いということが言えます。

それから、あと倫理問題ですね、どんな疾患（が対象となる）なのか。もし対象となるときたら筋ジス(筋ジストロフィー)が多いかも分かりませんと言いましたが、そういうものも含めてコンセンサスが必要だし、これを商売にされると非常に問題があるかというふうに思います。

ですので、当面、基礎研究に限定して、安全性と（生産）効率技術の改良をすべきであるというふうに思いまして、先ほど金田先生がおっしゃいましたように、こういう4学会（日本産科婦人科学会、日本生殖医学会、日本遺伝子細胞治療学会、日本人類遺伝学会）での要望書（「4学会合同提言」）を出して、臨床応用を行わないということを、現状としてお願いをしたところでもあります。

今後、この学術会議からの御提案もあると思いますし、学会同士でも考えていることではありますが、ゲノム編集を研究したりする場合に、どのような歯止めをしたらいいのかということになるんですが、今、日本産科婦人科学会が生殖医療を規定しているのは、実はこちらの学会の見解、自主規制でやっております。いろんな方法がありまして、法令に基づく規制もありまして、クローンをつくるなということで、これはもう法律になっていますし（特定胚の取り扱いに関する指針）、行政によるガイドラインとしては、ES細胞の樹立、これは規定されておりますが（ヒトES細胞の樹立および使用に関する指針）、体外受精とか着床前診断に関しては、学会の自主規制でやってきています。

果たして、今回のこのゲノム編集に関連したものが、どれがいいかということは、なかなか難しいところではありますが、いずれにしても、何らかの規定を考えていかないといけないのではないかと考えています。

日本産科婦人科学会は、このようにたくさんの方の見解を持っていて、特に、ゲノム編集に関わっているのは、体外受精に関するものと、ヒト胚・卵子の凍結と、特にこれではありますが、

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解ということで、もしこれらの受精卵、精子・胚・卵子等を取り扱う研究であれば、必ず学会に届け出て、チェックを受けることということにしております。

これは最後であります。現在、本邦の生殖医療の領域では、ゲノム編集を生殖医療に取り入れるというのは、まだ日程に上っておりませんが、中国で去年来報告がある、あるいは、中国のこういう医療はもうボーダーレスの時代になりまして、日本からも出かけていく（中国で医療を受ける）というふうな形も必ずありますので、この（遺伝診療の）高まりというのは、極めて近々に具体化する可能性があります。

生殖医療は、先ほども言いましたように、次世代を考えながらやる医療でありますので、体細胞とは違って、特に特別な倫理的な配慮が必要でありまして、そういう面で、日本産科婦人科学会は見解によって管理を行ってきました。それが適切かどうかは、このゲノム編集については検討が要るんじゃないかと思っています。

しかし、その重篤な遺伝性疾患において、急速に診断法とか治療法が進歩していく中では、やはりその硬直化した管理では、非常に将来に禍根を残すんじゃないか。やっぱり、（進歩に）合わせた柔軟な対応ができる環境づくりが必要ではないか。

一方で、新技術というのは、いつも思うことですがけれども、全く禁止してしまいますと、世界の中で2周遅れ、3周遅れになりまして、本当にそれが日本国においての大きな問題になると思います。国内においてその技術を育成・保持しておく。これは特定の施設できちっと育成・保持していく必要があるんじゃないかと思っています。

最後に、生殖補助医療施設が、胚や配偶子の供給施設になる可能性がありますので、これに関して、やはり具体的な指針が必要であり、学会を含めて検討していく必要があるんじゃないかと思っております。

以上です。どうもありがとうございました。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

それでは、苛原先生のお話に何か御質問、御意見が……

どうぞ。

○石井幹事 今日の苛原先生のお話を完全に理解しているか、やや怪しいですけれども、一つコメントで、一つ質問です。コメントというのは、少子化が進む中で異常のない子供といえますか、多分、平たく言うと健康なお子さんが欲しいというニーズがあるということですよ。その背景でPGD（着床前診断：Preimplantation Genetic Diagnosis）の御紹介を頂きました。

そういう先天異常のあるお子さんの出生のリスクがある御夫婦にとって、予防といえますか、健康なお子さんを授かる、一つの方法として、臨床研究として日本では（PGD：着床前診断が）許されていると。

そこで、ゲノム編集についても、その目的としては、やはり変異を修復して健康なお子さんを持つという使い方があり得るだろうと、そのための基礎研究は容認されるべきだと、4学会指針とかを読んでもそう理解しているんですけども、でも、やはりもう一回立ち返ると、PGDがあるのになぜそこまで（追及しようとするのかと感じますし）、PGDでほとんどの御夫婦のそういう悩みは解決できるんじゃないでしょうか。

一方で、常染色体優性（遺伝）で、ホモ接合体の、御夫婦の少なくともお一人がそういう場合は、確かに説得力があります。でも、そのような方々が、日本の中でどれだけいるのか、ニーズがあるのかというのがアンクリア（不明瞭）な中で、基礎研究はやっていくというのは、社会的にはサウンドはしない（共感は得られない）ように思います。これはコメントです。

一方で、先生の話は、遺伝的なアプローチをとる目的としては、疾患予防だというお話はよく分かりましたが、最近、報道とかがあった、大阪のクリニックによる、自家ミトコンドリアを移植して不妊を治すという（臨床研究）は、僕は金田委員が示された遺伝子治療等指針の第七条に違反している可能性が高いと思っているのですけれども、それが臨床研究として、しかもあの報道を信じるならば、本当にクリニカルプレグナンス（臨床的妊娠）がすでに達成されているということですよ。でも、僕は（生まれるお子さんの健康にとって）かなり危険ではないかなと思うわけです。

苛原先生の話を知っていると、遺伝的なアプローチを（生殖細胞系列に用いる目的）というのは、健康なお子さんが欲しい夫婦のためであると。しかし、昨今の日本産科婦人科学会の立場での発表からは、不妊治療として使う方が、どうも実際取り組んでいきたい研究目的にみえますが、どちらに進みたいのかが分からないのですけれども。

○苛原委員 まず、PGDで十分じゃないかという話ですけども、PGDというのは、そういう疾患を持った子供さんを、という受精卵を排除するという方法なんです。でも、それしかとれない（疾患をもった受精卵しかできない）カップルもいらっしゃるわけです。幾らやってもそれしか出てこないというか。そういう人たちには、やはりゲノム編集のような形で、受精卵そのものを治していくという方法も、将来的にはあるのかなという点が考えられるんじゃないかと思います。それが答えになっているかどうか分かりませんが、いずれにしても、そういう形が考えられます。

今日は、ミトコンドリアのお話は、次に機会がありましたらまたあれですけども、あれ自身は、先生、確かにおっしゃる、（遺伝子治療等指針の第七条に）違反しているかどうかは置いておいて、あれ自身（自家ミトコンドリア移植）の有用性というのは、まだ分かっているわけではないというふうには思っています。だから臨床研究でデータを集めてくださいということはお話ししておりますけれども、一応、現在のところ、2人ぐらい子供が生まれましたということをお話しになっておられますが、それが本当に、年齢的なこととか、様々なことをこれからチェックをしていって、データを集めて、本当に有用な方法になって、それが一般化させていくものかというのは、まだ検討があるので、臨床研究として報告的にやってくださいというふうに、今はお願いをしているところであります。

○石井幹事 ただ、以前、似たような方法で、他者の卵子からミトコンドリアを移植するオープラスミックトランスファー（Ooplasmic transfer, 卵子細胞質移植）（を使う女性不妊の治療）で、アメリカではターナー症候群（の胎児）ですとか、あるいは発達障害のお子さんが生まれるという事態があって、FDAがブレーキをかけたという事例がある中で、実際（この）オーグメント（については）、アメリカではこのFDAが、それ（生殖細胞系列の遺伝子改変）は（遺伝子治療の規制の観点から）臨床試験として（申請を）してくれという話になっていました。FDAは国（米国）の機関ですが、日本では、厚生労働省の遺伝子治療（等臨床研究に関する）指針（の第一章第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止）がありますが、国は（オーグメントの規制見解について）何ら（詳細に）コメントしている様子はないです。このまま（オーグメントの医療提供が）進んでいって（健康なお子さんが生まれたらいいですが）、もし先天異常のお子さんが生まれたら、どういうふうに因果関係を把握して、誰が責任を取るのかという問題に発展しかねないですよ。

○苛原委員 それは、医療的なことを云々ということになると詳しい話になってしまいますので、それはあれですけども、現在、世界的に、アメリカがどうかといわれるとちょっと難しいですけども、その他の国で少しずつ、（自家ミトコンドリア移植は）やっぱりやり始められていまして、データが集まってきているようです。

だから、他人のミトコンドリアを入れたわけでは、今回はありませんので、御自分の細胞のミトコンドリアを入れたわけですが、実際にどちらかというところ、それが本当に有効的なものなのかどうかというのは、結構、私自身は、それは考えないといけないところではありますが、先生のおっしゃる、これは倫理的に非常に問題があってというあれじゃなくて、まず、臨床の試験としてやっていただく中で、臨床のデータを集めてくださいというものではないかという判

断のもとに、そういう今のような結論を出したんです。

○石井幹事 ただ、今日宮岡先生のお話を聞いて、2週間ぐらい培養する場合は（実際は4日でした）（※参照）、リスクとしては培養変異なのか分かりませんが、きちっと厳格な管理を必要とするという（ふうに）、アメリカ規制当局が判断（しているわけです）。ミトコンドリアを自家移植するから安全とは限らないですよ。ミトコンドリアを（卵子前駆細胞から）取り出して、加工して、何日ぐらい保存して、どのような形で移植しているのかというデータはよく分からないですけれども。

僕は欧州生殖医学会の会員で、その（オーグメントの）ランチョンセミナーも聞いたんですけれども、それでも分かりません。そのような（安全性が不確かな）方法を、日本でどんどん進めているということ自体が信じられないのと、この様子であれば、もうゲノム編集を（生殖医療として）実施しても全然おかしくないですよ、この日本で。私は、この（厚生労働省遺伝子治療等臨床研究に関する）指針は全く機能していないということを痛感しました。恐ろしい国だと、この日本を（みなさざるをえません）。

○苛原委員 意見として拝聴しておきますけれども、医療としての可能性というよりは、今は臨床研究として、将来的に臨床を応用すべきかどうかということを検討しましょうということで、今進めております。

○石井幹事 私も、ミトコンドリアの変異が不妊症と関連しているという論文はよく読んでいますし、一つのアプローチとしての可能性はありそうですけれども、前臨床研究（非臨床研究）のデータなどの情報開示がない。規制当局も、一体何を考えているか分からないというこの状況は、非常に不安です。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○柘植委員 スライドの4ページの、最近の生殖医療での遺伝子疾患への考え方なんですが、これは苛原先生が臨床をされていて、患者さんと接しておられる中での御印象だということだったら、そうでしょうねと思うんですが、一応社会とか文化の研究をしている者としては、これを断言して、ここに、実際に、「妊娠希望者が異常のない子供を望む場合が増えた」とか、それから、「社会が遺伝子検査を実施することに寛容になっている」という言い切りだと、私は異論がありますというふうに申し上げたいんですが、やっぱり臨床家として先生が普段お目にかかっている患者さんは、それ（遺伝子検査）を要求してこられる患者さんを御覧になっているんだと思うので、それをしたくないから行かないという方たちもいらっしゃると思いますし、私がインタビューとかアンケート等をした中で、こういう方もいらっしゃるけれども、そ

うじゃないという方も、もちろんあえて受けない、医者には行かないという方もいらっしゃると思いますので、その辺を確認したいんですけれども。

○苛原委員 ありがとうございます。あくまでも、これは私が今考えていることということで、それで御理解いただいたらいいんですけれども、しかし、以前、今から20年、30年前の患者さんの人たちと、それから現在来られる患者さんの人たちを、やっぱり比較しますと、明らかにそういう状況が増えてきていることは、僕は間違いないんじゃないかと思います。比率の問題と言えばそれまでですけれども。

それから、「寛容になっている」という言葉の、その「寛容」のあり方がちょっと誤解を招いたかも分かりませんが、しかし、今、この一般的な検査においても、簡単に、「遺伝子を調べましょう」、あるいは「こうしましょう」という、健康診断的に結構受けられる方も増えてきています。でも、昔の時代は、そういうふうなことというのは、やはりハードルが非常に高かったように思うんです。そういう意味で、それ（遺伝子）を調べること自身を毛嫌いするという言葉が悪いですが、そういうふうな時代のものからちょっと変わってきているんじゃないか、そういうふうには理解していただければ有り難いかなと思います。

○柘植委員 一言だけなんですけど、その20年、30年前と違うということは、やっぱり技術が進歩して、それを医療者が、「こういう検査ができます、こういう治療ができます」ということを勧めているという反論があるかもしれませんが、そういう情報も提供され、理解され、というのが変化している一つの理由だと思いますので。

○苛原委員 それは確かにそうです。そういうふうにして、やっぱり変化してきたんだろうと思います。

しかし、また一方では、今は我々のところに来るのは私たち以上に、インターネットで調べたりとか、様々なことをやって、患者さんの方が、もう耳の方が非常に進歩してしまって、本当にそういう面を感じます。なので、そういうこともありながら変わってきているというふうに思っております。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○町野委員 先ほどのミトコンドリアの問題に戻りたいと思うんですけれども、かなりこれは重要な問題だと思うんです。といいますのは、この検討会で議論するとき、現在の法令及び指針等がどのようになっている、もしかしたら、それを改める必要があるのか、あるいは、その規制が及んでいないところで、何かしなきゃいけないということを考えるかという問題ですね。

遺伝子治療の指針というのは、現在これ妥当しております、問題にされたのは、要するに生殖細胞とヒト胚の遺伝的形態を変化することは許されないという、第7というところの番所がある（遺伝子治療等指針の第七条）んですけれども、今のミトコンドリアのそれ（自家ミトコンドリア移植）というのが、これに抵触するということになるかどうかということですね。

これは、今日は恐らく時間的余裕がないと思いますけれども、この射程範囲について、この指針の、とにかく監督官庁といいますか、所管しているのは厚生労働省と文部科学省でございますから、そちらの方から、少し一応のお返事といいますか、どのように考えられるかと。もちろん、政府の見解が全てではないということは確かですけれども、ちょっとやっていただきたいという具合に思います。どうも失礼しました。

○五十嵐委員長 大変貴重な御指摘ありがとうございます。

先生御指摘のように、今日はもう時間がありませんし、資料等もありませんので、これは宿題ということで、次回以降に対応させていただきたいと思います。

どうぞ。

○宮岡参考人 ヒトの胚のゲノム編集は、中国で最初にやられて、イギリスで実験することの承認が、たしか下りたと思うんですけれども、日本でも具体的にそういった動きはあるんでしょうか。

○苛原委員 今のところは、ないと思っております。

○阿久津幹事 イギリスの例は、下りたんですけれども、まだ前臨床研究的な項目が足りないということで、その追加実験、追加研究をやっているもので、臨床は行っておりません。

苛原先生の御発表で、質問というか意見なんですけれども、16ページで、「生殖医療を規定する枠組み」というものの中に、これは、ここに一つプラスして、「ヒト受精胚の作成を行う生殖（補助）医療に関する倫理指針」というのがここに入ってくるとは思います。

今後、当然ながら、現時点でゲノム編集を胚に施して、それを移植するということは、当然行うべきではないと思いますが、次に重要になってくるのが、胚を使ったゲノム編集による研究を認めるか、認めないか。認めるんだったら、どういった研究がというのも、今後すごく重要になってくると思います。あとは、どのように行うかというのも、とても重要にはなってくるとは思います。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。大変、これは臨床に関係していることなので、非常に具体的で、かつ現状がどうなるかということをお理解いただくと同時に、これから更にいろんな問題があるんだということが今理解されましたので、これについては、これから

対応が必要になってくると思います。

時間もちょっと押しておりますので、そろそろこれで、今日予定していた御発表、それから御討議は終了したいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、今後のことですが、次回の開催日、あるいは議題等について、事務の方から何かございますでしょうか。あるいは、委員の方から何か御指摘ありますでしょうか。

まず、事務の方からどうですか。

いいですか。じゃ、石井先生、御意見をお願いします。

○石井幹事 今回、委員長、幹事の方で、次回予定していた議題のプライマリーな（主な）ところは、生殖細胞や受精卵のゲノム編集の基礎研究の妥当な目的など、そういったものを議論しようと思っておりましたが、今日、町野委員からも、法令が今どうなっているかチェックした方がという話も受けたので、一回私どもの方で、幹事・委員長の方でよく議論をして、もう一度皆様の方に予定を、審議内容を御提案させていただくことでよろしいでしょうか。

あともう一つは、最近いろんなところで、このゲノム編集をめぐる一般市民との会合が催されておまして、本委員会も、せっかくこの議事内容は公開していますし、これを読んだ市民の方もおられると思うので、一度公開の議論の場を設けたいと思っています。その日程はまだ決まっておられませんし、事務的にはいろんな制約があるようですので、いつかということもまだ言えませんが、そういったことも今後検討させていただければと思います。

○五十嵐委員長 先生のおっしゃっているのは、市民公開講座みたいな、セミナーみたいなものをやろうということですか。

○石井幹事 そうですね。

○五十嵐委員長 分かりました。そういう御提案をただいま頂きましたけれども、基本的によろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、御意見ございますか。よろしいですか。

事務局の方は、何かありますでしょうか。

○井上参事官 まず、次回の日程調整につきましては、今お話を頂きましたので、それを踏まえまして、役員の方々と御相談させていただいた上で、先生方に照会をさせていただきたいと思っております。次に、本日の議事録でございますけれども、これも速記者から案を頂きましたものにつきまして、役員の先生にお諮りをして、その上で先生方に、事前にお目通しを頂ければと考えております。

以上でございます。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

それでは、ちょうど終了の時刻になりました。今日は活発な御意見を頂きまして、本当にありがとうございました。次回、またどうぞよろしく願いいたします。

これで終了したいと思います。

(注) 議事録中のカッコ書き部については、意味の正確性や分かりやすさのために補足をしたもの。

—了—