

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

2016年 7月8日

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

石井 哲也

内容

1. ヒト遺伝子改変に関する議論
2. ヒトゲノム編集に関する議論
3. 国際ヒト遺伝子編集サミット後の動向
4. 今後の論点案

ヒト遺伝子改変

○介入対象

- 細胞：体細胞、生殖細胞系列
- ゲノム：核、ミトコンドリア（mtDNA）

○リスク管理

遺伝子改変結果が①長期間体内に留まる、②次世代へ伝承

↔ 薬剤は体内動態（ADME）を基に管理可

○社会的観点

- 価値：長期の寛解、治癒、予防
- 悪影響：適用外使用、社会的目的での使用

ヒト遺伝子改変を巡る議論

- 1975年 アシロマ会議 組換えDNA実験の自主規制
- 1982年 Splicing Lifeレポート: 遺伝性と非遺伝性
- 1990年 初の体細胞遺伝子治療実施 (米) : ADA-SCID
- 1997年 初の生殖細胞系列mtDNA改変による不妊治療 (米)
- 1998年 UCLAシンポジウム“ヒト生殖細胞系列の改変”
- 1999年 OTC欠損症遺伝子治療後に被験者死亡 (米)
- 2000年 AAASレポート“ヒト遺伝性遺伝子改変”
- 2002年 X-SCID遺伝子治療後に白血病発症により被験者死亡 (仏)
初のWADA シンポジウム“遺伝子ドーピング”
- 2003年 初の遺伝子治療製剤承認 (中国) : Gendicine
- 2012年 西欧初の遺伝子治療製剤承認 (EU) : Glybera
- 2014年 初の体細胞ゲノム編集HIV治療の報告 (米) : ZFN
- 2015年 疾患遺伝予防目的の生殖細胞系列mtDNA改変法が解禁 (英)
ヒト受精卵ゲノム編集の論文発表 (中国)
国際ヒト遺伝子編集サミット (米)
- 2016年 第二のヒト受精卵ゲノム編集の論文発表 (中国)

生殖細胞系遺伝子改変の主な論点

主に医療として数例実施（日本では臨床研究として実施）

• 目的

① 遺伝子疾患の遺伝（発症）予防：ミトコンドリア提供（まだ実施例なし）

② 不妊治療：卵子細胞質移植法、前核移植法、

自家生殖細胞ミトコンドリアエネルギー移植法AUGMENT（2015－）

• リスク

・胚発生不全、流産、死産、先天性疾患（子孫への影響）

・ミトコンドリア提供者の卵巣過剰刺激症候群

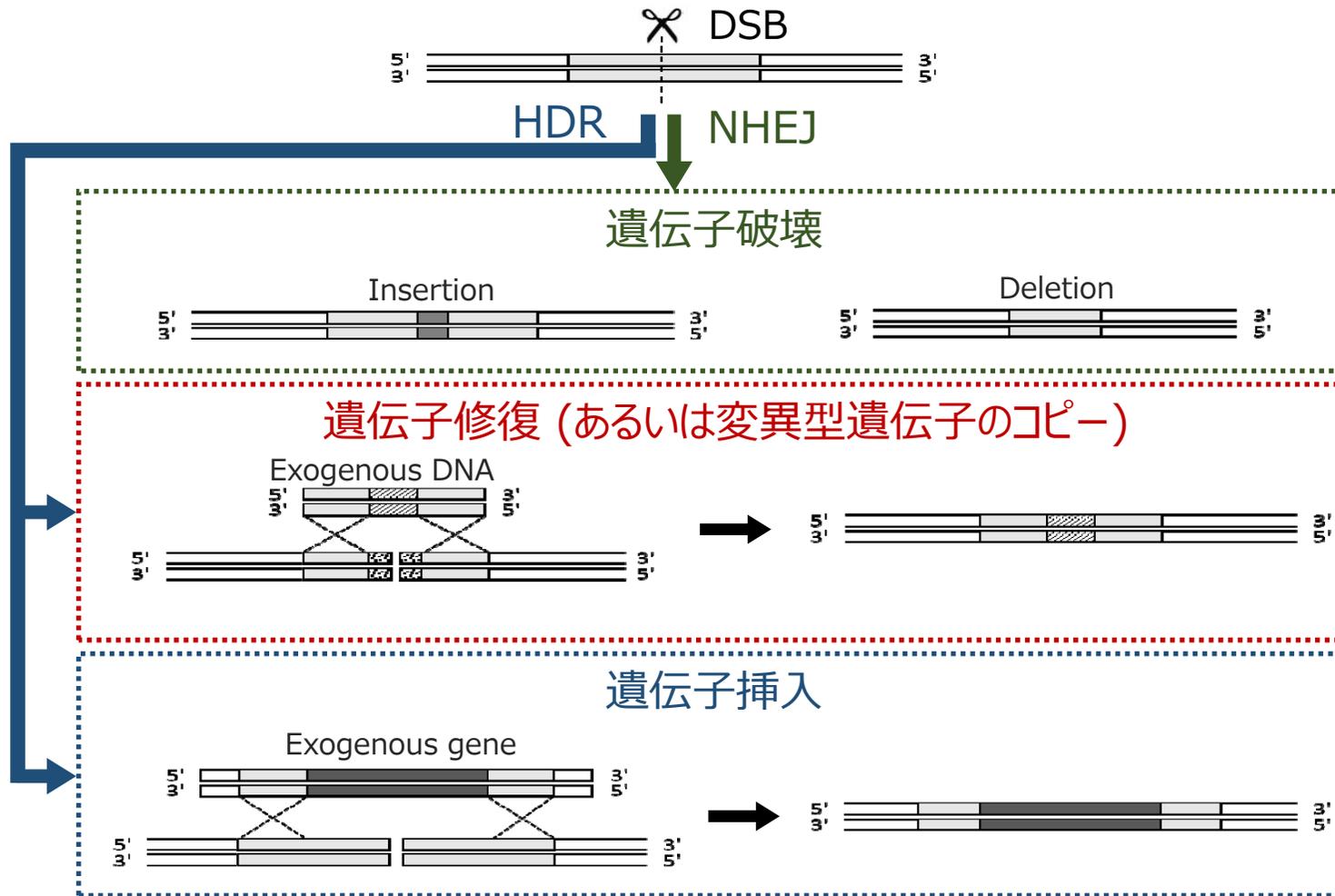
• 生命倫理

自然法、神聖法、遺伝子プール（優生学）、エンハンスメント（人間改造）

• 社会的観点

コストとアクセス、フォローアップ、血縁の過度の追及と養子縁組への無関心

ゲノム編集の医学利用



高効率, 多用途性, 多重改変

オフターゲット変異、染色体異常、モザイク

Infusion of auto ZFN-CCR5-disrupted T cells

Table 1. Patient Demographics and Cell Manufacturing.^{a,b}

Cohort and Patient No. [†]	Age yr	Race or Ethnic Group	Sex	Duration of HIV Infection yr	Baseline CD4 T-Cell Count per mm ³	Baseline CD4:CD8 T-Cell Ratio	SB-728-T Dose [‡]	SB-728-T CD3 [§] %	SB-728-T Cell Modification %	SB-728-T Pentamer Duplication per 10 ⁶ cells
Cohort 1										
201	54	White	M	20.2	665	1.38	1.00×10 ¹⁰	97.0	14.6	57,000
203	50	Black	M	21.1	659	0.59	1.08×10 ¹⁰	97.7	24.5	81,000
204	31	White	M	4.3	621	1.43	1.00×10 ¹⁰	97.9	10.9	47,000
205	50	White	M	2.4	955	1.99	1.00×10 ¹⁰	99.1	19.1	64,000
251	56	White	M	23.1	554	1.67	1.00×10 ¹⁰	98.6	14.4	57,000
253	38	Asian	M	2.8	997	0.98	1.00×10 ¹⁰	94.3	18.4	61,000
Median	50			12.3	662	1.41	1.00×10 ¹⁰	97.8	16.5	59,000
Cohort 2										
306	50	White	M	19.1	271	0.99	0.77×10 ¹⁰	93.1	20.9	60,000
308	37	Black	M	13.1	328	0.78	0.50×10 ¹⁰	97.5	25.3	67,000
309	48	Asian Indian	F	2.9	341	0.54	0.80×10 ¹⁰	92.3	27.7	67,000
351	60	Black	M	14.1	193	1.25	1.00×10 ¹⁰	97.7	25.4	73,000
354	41	Hispanic	M	15.6	220	0.50	0.90×10 ¹⁰	99.3	26.7	69,000
355	44	Black	F	16.2	272	0.65	1.00×10 ¹⁰	94.1	26.9	72,000
Median	46			14.9	272	0.72	0.85×10 ¹⁰	95.8	26.0	68,000

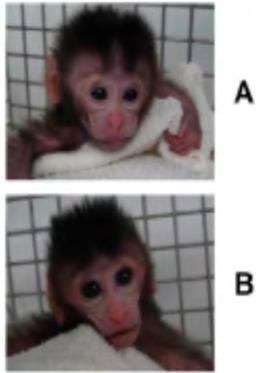
^a SB-728-T consists of autologous CD4 T cells in which the CCR5 gene was rendered permanently dysfunctional by zinc-finger nucleases.

[†] Cohort 1 comprised patients with adequate CD4 T-cell recovery after highly active antiretroviral therapy (HAART), defined as those with CD4 T-cell counts above 450 per cubic millimeter at screening, with a documented nadir of not lower than 300 per cubic millimeter. Cohort 2 comprised patients with inadequate CD4 T-cell recovery after HAART, defined as those with CD4 T-cell counts persistently between 200 per cubic millimeter and 500 per cubic millimeter at screening, despite 2 or more years of HAART.

[‡] A single dose of autologous CD4 T cells modified at CCR5 by SB-728-T consisted of an infusion of a median of 1.00×10¹⁰ total cells in cohort 1, and a median of 0.85×10¹⁰ in cohort 2.

[§] The percentages of total cells expressing the T-cell marker CD3 are listed.

前臨床研究ではオフターゲット効果の評価したが、移植に用いた改変T細胞ではオフターゲット変異は調べてない。



サル受精卵段階で最高40%の改変効率。
ゲノム84か所を調べた限りオフターゲット変異無し。
2つの遺伝子を破壊したサルが2匹生まれた。

Niu Y et al. Cell 2014, 836:-843

CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes

RESEARCH ARTICLE

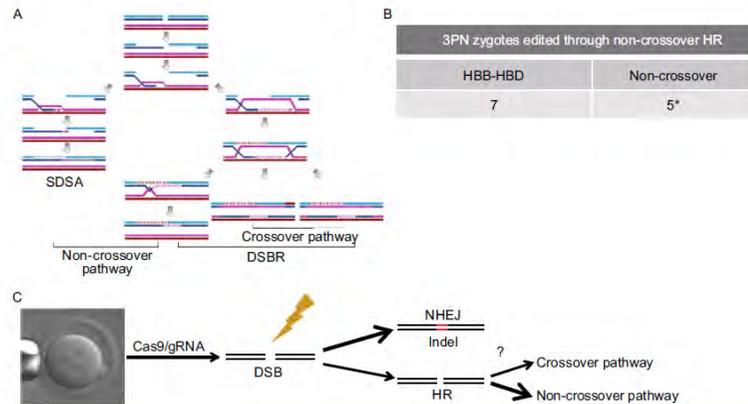
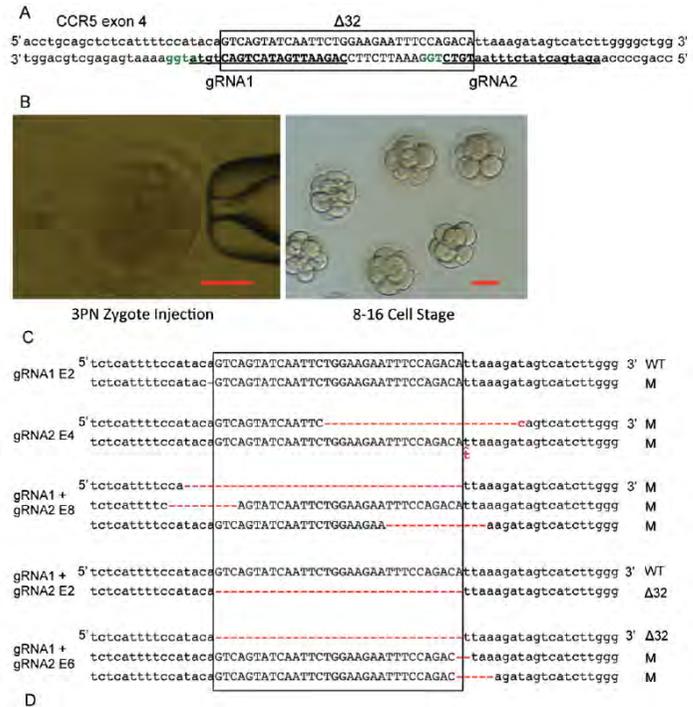


Figure 4. Repair of double-strand breaks at the *HBB* gene in human early embryos occurs preferentially through the non-crossover pathway when HDR is utilized. (A) In human cells, DSBs may be repaired through the double-strand break repair (DSBR) pathway or the non-crossover synthesis-dependent strand annealing (SDSA) pathway. Both crossover and non-crossover DSBR can occur. (B) The *HBB* locus from the 7 recombined 3PN embryos were similarly examined as above. * Indicates that the *HBD* locus failed to be amplified in two of the embryos. (C) In human embryos, repair of DSBs generated by CRISPR/Cas9 occurs mainly through NHEJ. If HDR is utilized, the non-crossover pathway is preferred.

Liang P. et al. Protein Cell 2015, 6:363-372

Protein & Cell



Kang X, et al. J Assist Reprod Genet. 2016, 33:581-8.

IVF副産物のヒト異常受精卵 (それぞれ86, 213個)で実験。
目的の改変はある程度できたが、オフターゲット変異やモザイクの問題が確認された。

THE NIH DIRECTOR

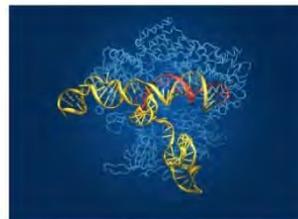
The NIH Director

April 29, 2015

Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos

- Photo Gallery
- Congressional Testimonies
- Advisory Groups
- Video & Sound Gallery
- Articles
- Statements

Genomic editing is an area of research seeking to modify genes of living organisms to improve our understanding of gene function and advance potential therapeutic applications to correct genetic abnormalities. Researchers in China have recently described their experiments in a nonviable human embryo to modify the gene responsible for a potentially fatal blood disorder using a gene-editing technology called CRISPR/Cas9.



Crystal structure of the Cas9 gene-editing enzyme (light blue) in complex with an RNA guide (red) and its target DNA (yellow). Wong, Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA

Genomic editing is already widely studied in a variety of organisms. For example, CRISPR/Cas9 has greatly shortened the time it takes to produce knockout mouse models of disease, enabling researchers to study more easily the underlying genetic causes of those diseases. This technology is also being used to develop the next generation of antimicrobials, which can specifically target harmful strains of bacteria and viruses. In the first clinical application of genomic editing, a related genome editing technique (using a zinc finger nuclease) was used to create HIV-1 resistance in human immune cells, bringing HIV viral load down to undetectable levels in at least one individual. All of these examples of research using genomic editing technologies can and are being funded by NIH.

However, NIH will not fund any use of gene-editing technologies in human embryos. The concept of altering the human germline in embryos for clinical purposes has been debated over many years from many different perspectives, and has been viewed almost

April 29, 2015
NIHは、基礎研究といえども
ヒトゲノム編集には研究助成
しないと声明



HOME · BLOG

A Note on Genome Editing

MAY 26, 2015 AT 10:40 AM ET BY JOHN P. HOLDREN



Summary: The White House fully supports a robust review of the ethical issues associated with using gene-editing technology to alter the human germline. The Administration believes that altering the human germline for clinical purposes is a line that should not be crossed at this time.

May 26, 2015
ホワイトハウスは、
ヒトゲノム編集の
臨床使用は行うべき
ではないと声明

WCSJ 2015、UNESCO IBCレポート



June 9. 2015
ソウル大学主催CRISPRシンポ
ジャーナリストらは中国の
黄行許に集中砲火を浴びせた。
彼はヒト受精卵ゲノム編集を
とりやめた。

UNESCO panel of experts calls for ban on “editing”
of human DNA to avoid unethical tampering with
hereditary traits



Human DNA Creative Commons CC0

A UNESCO panel of scientists, philosophers, lawyers and government ministers has called for a temporary ban on genetic “editing” of the human germline, calling for a wide public debate on genetic modification of human DNA.

At the close of a meeting at UNESCO in Paris, independent experts of the Organization’s International Bioethics Committee (IBC) published a report “*Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights*.” In it, the experts argue that “gene therapy could be a watershed in the history of medicine and genome editing is unquestionably one of the most promising undertakings of science for the sake of all humankind.”

But the IBC report cautions that “this development seems to require particular precautions and raises serious concerns, especially if the editing of the human genome should be applied to the germline and therefore introduce hereditary modifications, which could be transmitted to future generations”

The IBC therefore called for a moratorium on this specific procedure, at its meeting, on the human genome and human rights.

Oct 2. 2015
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。

<http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>

アムステルダムにおける国際シンポジウム

- 政府への現状報告のため
- 基礎研究、臨床応用について産、官、学、NPOから発表、議論
- 発表者はオランダ、次いで英、米が主体。アジアからは中国と日本が一名ずつ
- 体細胞ゲノム編集の臨床応用
楽観論が主
- 生殖細胞系列のゲノム編集の臨床応用
推進、慎重、反対に分かれた
- 英国ミトコンドリア提供は論争に
- 我が国の生殖補助医療の在り方に疑念を示された（ROSIのPNAS論文）

Symposium

Genome on demand?

Exploring the implications of human genome editing

5 & 6
November
Amsterdam

The new genome editing tool CRISPR/Cas9 brings the application of human genome editing to cure or prevent human disease within reach. Along with the many promises, these developments and especially the possible modification of the human germline raise societal and ethical concerns, which urge the scientific society and governmental organizations to discuss the need for governance.

In view of these developments The Health Council of the Netherlands (GR) and The Netherlands Commission on Genetic Modification (COGEM) organize an international meeting.

Speakers

- Annelien Bredenoord, University Medical Center Utrecht (NL)
- Ben Hurlbut, ASU School of Life sciences (USA)
- Christopher Gyngell, Oxford Uehiro Centre for Practical Ethics (UK)
- Cor Oosterwijk, Patient Organisations for Rare Genetic Disorders (NL)
- Frans Brom, Scientific Council for Government Policy (NL)
- Geoff Watts, Nuffield Council on Bioethics (UK)
- Hans Clevers, Hubrecht Institute (NL)
- Manuel Gonçalves, Leiden University Medical Center (NL)
- Marcy Darnovsky, Center for Genetics and Society (USA)
- Marianne Rots, University Groningen (NL)
- Patrick Hsu, Editas Medicine, (USA)
- Robin Lovell-Badge, The Francis Crick Institute (UK)
- Tetsuya Ishii, Hokkaido University (JP)
- Tony Perry, University of Bath (UK)
- Xingxu Huang, ShanghaiTech University (CN)

REGISTRATION & INFO: WWW.COGENSYMPOSIUM.NL

 COGEM

<http://www.cogemsymposium.nl/>

International Summit on Human Gene Editing

by the NAS, the CAS and the RS

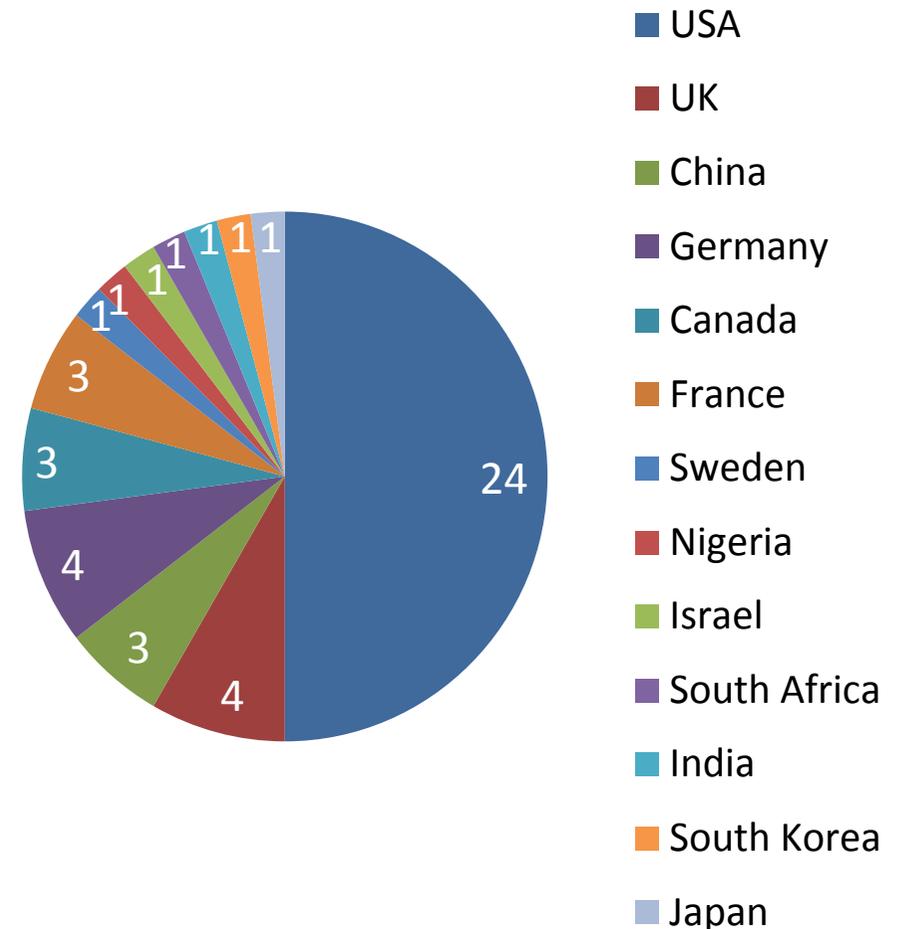
Dec 1-3, 2015. Washington D.C.



Day 3 Session 'Interrogating Equity'

ワシントンにおける国際サミット

- ヒトゲノム編集の基礎研究、臨床応用について学、NPOから発表、議論
- ホワイトハウス声明を背景に、一定の国際コンセンサス形成をめざしたもの
- 入念な事前打ち合わせ
- Day1、2はそれぞれ5セッション、Day3は2セッション
- ゲノム編集の優位性に終始し、オフターゲット変異評価のコンセンサスを目指す動きはなかった
- 生殖細胞系ゲノム編集
 - 学術的、基礎研究：容認論が強かった
 - 医療応用：推進派、慎重派、反対派と分かれた



招待講演者 & 討議者48人の内訳

生殖細胞系列編集の臨床応用：代表的意見

推進派

- Kyle Orwig : 精子幹細胞の改変が有望
- George Daley:ハンチントン病等の予防
- George Church:ミトコンドリア病等の予防、近親婚者での使用
- Sharon Terry:患者団体として必要性を唱える

慎重派

- Rudolph Jaenisch:変異修復の低効率、モザイク
- Jonathan Kimmelman:リスクVSベネフィット、倫理的観点
- Philip Campbell : 安全性、規制適合性、社会的議論を考慮

反対派

- Hille Haker:技術で血縁を求めるのは権利ではなく、臨床応用は禁止に
- Eric Lander : 疾患遺伝予防は一部考えられるが、説得力ある目的でない
- 私 : レアな症例の疾患遺伝予防はありえるが、誤用は避けられないだろう
- Ruha Benjamin:人々の形質が疾患に変わり、改変標的とされる恐れ

ゲノム編集がクリニックに持ち込まれたら…

Feb 11-20, 2016.
NEJM オンラインフォーラム

A.Charoの論考を基に、
ハーバード医学生がモデレーター
となり、エキスパートが議論。
このままいけば、
好ましくない幹細胞ツーリズムと
同様、医学的根拠のない
ゲノム編集医療や、
社会的目的のゲノム編集が
はびこる事態が起こるだろう。
どう備えるべきか議論した。

NEJM GROUP OPEN FORUM

NEJM Group brings you this interactive forum of authors, experts, and fascinating physicians to discuss with you the intricacies of modern medicine, cutting edge and career development! (#NEJMForum, @NEJMGroup)

6219 MEMBERS

Discussions About FAQ

@NEJM Ask the Authors & Experts: "On the Road (to a Cure?): Stem Cell Tourism and Lessons for Gene Editing"

Authors Experts Lead Moderators

Moderators

Questions & Answers About Authors Experts Lead Moderators

This discussion has ended. Thank you for participating!

> View other discussions

Log In or Create a free Medstro account

SHOW Show All (9)

Gordon Martin answered this question

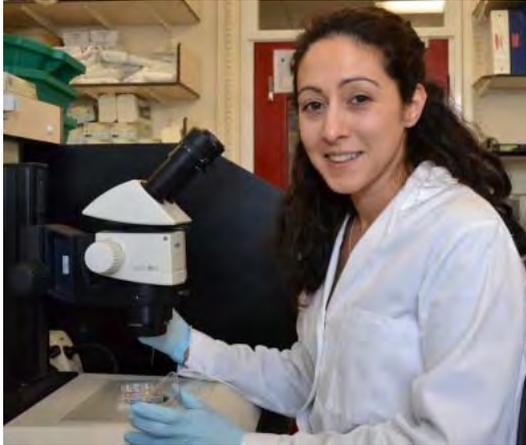
Omar Abudayyeh
Lead Moderator
Boston, MA
Harvard Medical School

Thank you and remaining thoughts

Today is the last day of this open forum. I would like to thank our study author, experts, contributors, and moderators for 10 days of fantastic discussion! I sincerely hope that this NEJM perspective continues to inspire conversations on issues...(more)

3
Share
471
on Feb 20

生殖細胞系列ゲノム編集：学術と基礎の研究



Feb 1. 2016.
Kathy Niakan, UK.
初期発生の理解のため
まずOCT4を改変するという。
HFEAはライセンス詳細を公開。
彼女が使うのはクリニックで
IVFの後生じた胚。

<http://www.nature.com/news/gene-editing-research-in-human-embryos-gains-momentum-1.19767>



April 19. 2016.
Fredrik Lanner, Sweden.
遺伝子破壊で初期発生に重要な
遺伝子を探索。 June2015に、
IRB承認得たと明かす。
おそらく彼が使うのはクリニックで
PGDやIVFの後生じた胚。

* 2016年5月オランダは法改正を行い、不妊、生殖補助医療技術、先天性疾患の研究の目的での胚作製を容認すると発表

ヒトゲノム編集に関する論点案

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）
3. 1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