

(5) 体細胞（体性幹細胞含む）ゲノム編集治療の開発

現在の体細胞ゲノム編集治療の開発は、遺伝子治療の30年近くわたる歴史の延長線上にあるが、ゲノム編集技術はまだ萌芽期にあり、人工ヌクレアーゼを導入に使うことを思料すると、慎重に倫理審査を行い、想定されるリスクより利益が上回るのか見極めることが重要である。そのような慎重な開発を導くルール整備が必要である。

① 遺伝子治療の開発経過

遺伝子治療は、米国でアデノシンデアミナーゼ欠損による重症免疫不全症（ADA-SCID）に対する治療研究[1]が開始された1990年以来、27年の歴史があり、世界で少なくとも2463件の臨床研究が実施されてきた[2]。我が国では、1995年に北海道大学で実施されたADA-SCIDに対する遺伝子治療臨床研究以来、22年の歴史があり、42の臨床研究が実施された[2]。

かつて、生体内遺伝子治療研究におけるアデノウイルスベクターの免疫原性[3]や、生体外遺伝子治療研究におけるレトロウイルスベクターの遺伝子導入による白血病の有害事象[4]が発生した。しかし、近年は大きな有害事象なく、比較的安定して臨床研究が進んでいる[5]。我が国では臨床研究で致命的な有害事象は確認されていない。

現在、腫瘍溶解ウイルス[6]を含む遺伝子治療製剤の承認数は世界で7（中国2、フィリピン1、ロシア1、米国1、EU2）だが、我が国における承認例はまだない。

② 体細胞ゲノム編集治療開発の現状

体細胞ゲノム編集治療は、遺伝子治療と同様、生体外ゲノム編集治療と生体内ゲノム編集治療に大きく分けられる。

世界で、ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9を使う臨床研究は、生体外ゲノム編集治療で14（内2つは終了。第一相ないし第二相試験）、生体内ゲノム編集治療で4（全て第一相試験で進行中）ある。これら研究の実施国は米国と中国である。生体外ゲノム編集治療はHIV、転移性肺非小細胞がん、浸潤性膀胱がん、前立腺がん、および胃細胞がんなど、生体内ゲノム編集治療は子宮頸の前がん病変部位、血友病B、ムコ多糖症I型とII型を対象としている[7]。HIV患者にZFNでCCR5（C-C chemokine receptor type 5、HIVウイルスの感染に必要）を破壊したT細胞を投与した、米国第一相試験については論文報告があり、概ね安全であることが確認された[8]。

他、TALENは、他家CAR（chimeric antigen receptor）T細胞のT細胞受容体とCD52の破壊に使われ、この多重遺伝子改変T細胞はB前駆細胞性急性リンパ性白血病発症児の特別治療に供された（英国）[9]。

現在、我が国におけるゲノム編集治療の臨床研究計画で承認を受けたものはない（5月24日UMIN-CTRでの検索結果）。

③ 体細胞ゲノム編集治療の位置づけ

体細胞ゲノム編集治療は患者同意の上で、遺伝子改変を導入手段として直接あるいは

間接的に使う点で、従来型の遺伝子治療の延長上にあり、遺伝子改変による効果あるいはリスクを長期に及ぼし得ると考えられる。

体細胞ゲノム編集治療は人工ヌクレアーゼの細胞あるいは組織（臓器）への導入と遺伝子改変が必要である。人工ヌクレアーゼをウイルスベクターやプラスミド DNA の形態で投与する場合、従来の遺伝子治療と同様のリスク管理が必要となる。人工ヌクレアーゼの導入は mRNA やタンパク質の形態でも理論的には導入可能であり、実際、米国での HIV に対する生体外ゲノム編集治療研究で mRNA の形態で導入されている。従来の遺伝子治療はおおむね外来遺伝子の導入であったが、ゲノム編集治療では、HDR による遺伝子導入の他、NHEJ で CCR5 や PD-1 など標的遺伝子の破壊が頻繁に採用され、多様な遺伝子改変による治療概念が拡大したといえる。

一方、ヒト細胞の遺伝子ではなく、子宮頸の前がん病変部位に感染しているヒトパピローマウイルスのゲノムを破壊するがん治療研究も進行中で、新しい治療法が生まれつつある[10]。

④ 開発上の留意点

体細胞ゲノム編集治療のリスク管理では、選択した遺伝子改変アプローチの妥当性および人工ヌクレアーゼの設計と精度検証が重要である。以下、留意事項を挙げる。

生体内ゲノム編集治療で HDR [13]を採用し、遺伝子導入する場合、Genomic Safe Harbour としてどの遺伝子座が妥当か十分に検討する。CCR5, AAVS1, ROSA26 がよく知られるが、上述の血友病 B、ムコ多糖症 I 型と II 型を対象とした治療件中では、ALB が選択されていた。

NHEJ[11]による遺伝子破壊治療を検討する際、まず、同様の臨床ケース (e.g. CCR5 破壊治療における‘ベルリンの患者’ [12]) と同等とみなしうるか比較検討が重要である。比較できる臨床ケースがない場合、その NHEJ の妥当性について倫理審査委員会で多角的かつ十分に議論されるべきである。

人工ヌクレアーゼ設計において、標的遺伝子における DNA 切断部位の選定、複数の DNA 切断あるいは多重編集の妥当性などを慎重に検討する。まず前臨床研究で、標的遺伝子の改変効率のみならず、オフターゲット効果あるいはオフターゲット変異の評価を行い、設計した人工ヌクレアーゼの精度を見定める。オフターゲット効果あるいはオフターゲット変異の評価は、ポテンシャルオフターゲットサイトでの評価のほか、可能な限りゲノムワイドスケールで解析する。動物実験では、移植した遺伝子改変細胞の体内動態や、生体内での遺伝子改変の分析に加え、安全性、治療効果を可能な限り長期間評価する。また、ヒト細胞株や患者由来細胞を用いた試験で人工ヌクレアーゼの精度を詳細に評価する。リファレンスゲノムと患者ゲノムの差異 (e.g. SNP[14])などを考慮し、臨床で使用する人工ヌクレアーゼや gRNA を慎重に決定する。

ゲノム編集治療の開発が黎明期にある間は、リスクと利益のバランスから、臨床研究の対象症例は、重症あるいは他に代替療法がないケースが望ましい。生体外ゲノム

編集治療の場合、リスクと利益のバランスによっては、移植する遺伝子改変細胞のオフターゲット変異の調査は必須ではないが、可能な範囲で細胞移植前に調査すべきである。生体外ゲノム編集治療の **First-in-human** 試験では、第一相試験では体細胞、第二相試験以降に造血幹細胞を使うなど、段階的にリスク評価を進めるなどを考慮すべきであろう。

⑤ 課題点

今後の倫理審査委員会における体細胞ゲノム編集治療研究計画の審査で、重要な課題はリスクの評価である。米国で実施された、ZFN で CCR5 を破壊した T 細胞を投与した第一相試験では、患者に移植する前に、T 細胞でのオフターゲット変異は調査されなかった。これは、リスク-ベネフィット比較衡量のみならず、移植細胞を体外で 4 日以上培養する場合に課される FDA の規制 (FRDTS 2014-246 guidance 12-19-14 の ‘minimally modified’ 分類) も意識されたためかもしれない。しかし、上述のとおり、治療に使う細胞は移植前にオフターゲット変異などを可能な限り調査すべきである。現在、オフターゲット変異の評価のコンセンサスが世界的にみてもまだ統一見解はない。オフターゲット変異の問題を関連学会で連携して検討を進め、臨床におけるリスク評価のあり方について統一方針を確立することが望まれる。

日本では、遺伝子治療研究と同様に、体細胞ゲノム編集治療の臨床研究でウイルスベクターを使う場合はカルタヘナ法の規制対象となる。遺伝子導入を目的とする生体内ゲノム編集治療は厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」、生体外ゲノム編集治療は **First-in-human** の再生医療と解釈しうるため「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(第一種再生医療等) の規制対象と思料される。しかし、規制上の隘路はありえる。例えば、タンパク質や mRNA で人工ヌクレアーゼを導入するケースはどのように扱われるか。このような疑問について、2017 年から開始された厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」が答えることを期待する。

一方、日本における遺伝子治療製剤の承認製剤はゼロである。ゲノム編集の卓越した遺伝子改変能力を治療として本格的に開発するには、臨床研究の指針のみならず、厚生労働省と PMDA が関連の治験指針を整備することを強く要望する。

(6) ゲノム編集を用いる生殖医療の開発

遺伝子治療黎明期より、遺伝子改変を伴う生殖医療の臨床応用は、出生子における健康リスク、誤用や乱用の恐れなど論争を招いてきた。この医療の実施は世界的にも僅少で、不妊治療を目的として、ミトコンドリア DNA の構成を変化させるものがほとんどであった。ゲノム編集を伴う生殖医療の実行性は増したといえるが、日本の規制や社会の現状を考えると、ゲノム編集を用いる生殖医療は実施すべきではない。

① 遺伝子改変を用いる生殖医療の歴史

生殖細胞や受精卵の段階で遺伝子を改変すれば、出生子の全身に効果を与えうる。そのため、遺伝子改変を用いる生殖医療は遺伝子疾患の子への遺伝予防に有望という見解がたびたび示されてきた。一方で、欧州では遺伝子改変を伴う生殖医療は、法的に禁止している国が多い(英国、ドイツ、フランス、オランダ、イタリアなど)。一方、英国は2015年、重篤なミトコンドリア病の遺伝予防を目的とするミトコンドリア提供(前核移植と紡錘体核移植)を合法化した。日本では、生殖細胞や胚での遺伝子改変を伴う生殖医療は、厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の下、禁止となっている[19]。

世界初の臨床応用は卵子細胞質移植と呼ばれる不妊治療を目的としたケースであった。1997年に米国クリニックから報告された[15]。顕微授精の際、第三者提供卵子由来の細胞質(ミトコンドリア DNA 含む)を不妊女性の卵子に注入するものだったが、胎児においてターナー症候群が2例見られたなど有害事象のため、FDA は医療として安易に実施せず、臨床試験として申請するように指導した。以後米国で試験承認例はない。2003年、中国で、同様に不妊治療を目的とした、受精卵間での前核移植によりミトコンドリア DNA を入れ換える生殖医療が実施された[16]。その結果、三胎妊娠に至ったが減胎後、残る2胎児も死産となった。この出来事によって中国厚生省が関連行為を禁止とする指針を制定した。

近年、メキシコで、ミトコンドリア病予防のため卵子で紡錘体核移植を行う生殖医療が2015年、実施され、男児が生誕したが、リスク説明の不備が指摘されている[17]。日本では、2016年から自家ミトコンドリアを卵子に移植する不妊治療の臨床研究が進行しており、妊娠に至ったという報道がある[18]。

② ゲノム編集を用いる生殖医療の現状

ゲノム編集を用いる生殖医療のアプローチは、受精卵での改変のみならず、精子幹細胞や卵子での改変もありえる。また、iPS 細胞で遺伝子改変した後、生殖細胞に分化誘導するアプローチもありえる。現在のところ、ゲノム編集を用いる生殖医療の実施例や臨床試験はない。

ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究の論文はこれまで中国から3つ報告されている[20, 21]。いずれも、CRISPR/Cas9 を用いており、ヒト受精卵における遺伝子改変の実行性を実証した、HDR での低い改変効率、モザイク、オフターゲット変異の問題が完

全に解消されたわけではない。動物実験が示すように、精子幹細胞のゲノム編集は生体外で詳細にオフターゲット変異を調査しうるアプローチだが、体内あるいは体外で精子に分化誘導する方法が実用段階にない。iPS 細胞から生殖細胞を分化させる過程でゲノム編集を使う可能性もあるが、iPS 細胞自体、販売承認事例がない。

ゲノム編集研究が進展したとしても、子の健康リスクは実質的に残るであろう。発症が懸念された遺伝子疾患とは別の疾患を子で発症させ、福祉を損なう重大な結果をもたらす恐れがある。操作方法は異なるが、卵子細胞質移植におけるターナー症候群の事例が潜在的リスクを示している。

③ 生殖医療における位置づけ

ゲノム編集を伴う生殖医療を、卵子細胞質移植と同様に、不妊治療目的で実施することが想定される（卵子老化でみられる異常染色体異常の修復ではなく、TUBB8 変異のある卵子の修復など）が、親の不妊治療のために子にリスクをもたらす医療は正当化困難である。

将来的には、英国のミトコンドリア提供と同じく、重篤な遺伝子疾患のキャリアーの夫婦が遺伝的つながりのある子をもつ一つの選択肢に位置づけられるかもしれない。具体的には、着床前診断 (PGD) が有効でない、常染色体優性遺伝疾患のホモ接合体や、一部のミトコンドリア病の子への遺伝予防を目的とする場合、子でのリスク - ベネフィット比較衡量から子の福祉を考慮した生殖医療と解釈できるかもしれない。

④ 社会における位置づけ

患者に対するゲノム編集治療に比較して、ゲノム編集を使う疾患遺伝予防のための生殖医療は社会的見地から必要性が低い。家族を形成する手段としては、配偶子提供や、血縁は全くないものの特別養子縁組という選択肢もある。仮に、ゲノム編集を重篤な遺伝子疾患の遺伝予防に使うにしても、子の全身に重大な副作用をもたすリスクがあることに変わりなく、安易に、あるいは大規模に行われるべき医療ではない。

一方で、ICMART[23]の統計によると、日本は調査参加国中、第一位の生殖医療大国となっている。世界での総治療回数 136 万回の内、日本一国だけで 26 万回と世界の 19%を占める。これは単に不妊患者が多いということではなく、35 歳以上の高齢患者が多く、また JISART ガイドライン[24]はあるが、公的な配偶子提供制度がないことが関係している。さらに、日本では特別養子縁組制度の利用も少ない。すなわち、日本の人々は不妊の場合、生殖医療に依存する傾向が強いとみられる。

この社会状況の中、重篤な遺伝子疾患の遺伝予防を目的として、ゲノム編集を使う生殖医療を実施するのは、倫理的、社会的に問題がある。まず、遺伝子疾患のない子をもつ代替法として、配偶子提供を選ぶことが困難である。また、当初は遺伝子疾患の遺伝予防として導入しても、不妊治療に転用、利用拡大され、多くの子の健康に問題が生じる恐れがある。日本には生殖医療に直接関係する法規制はないためである。さらに、転用されて、社会的目的で親が子に外観、身体的、知的能力など形質を追求

するエンハンスメントに墮落する恐れがある。エンハンスメントのために、ゲノム編集を伴う生殖医療を実施することは、子の福祉にかなうとは考えにくく、かつ子に健康リスクを強いるため、正当化できない。

⑥ 課題点

国全体でみて、日本は生殖、そして生殖医療のあり方を十分できず議論できず、そのまま時間が経過している状況である。結果として、生殖医療に関する法規制の整備が他先進国と比較して大きく遅れている。ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律[25]はあるものの、ゲノム編集を想定した規制内容となっていない。遺伝子改変を伴う生殖医療は厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の下、禁止となっている[19]。しかし、ゲノム編集が遺伝子導入でなく、mRNA やタンパク質の形態で人工ヌクレアーゼを導入する場合は、この規制の対象ではない。

我が国が社会規範なく、生殖医療に強く依存している現状を鑑みると、ゲノム編集を用いる生殖医療を目指す方針は執ることはできない。本検討委員会主催の公開シンポジウム参加者に対するアンケート結果でも、ゲノム編集により遺伝子改変した胚を胎内に移植する臨床研究を受け入れられると回答した人は14%に留まった。

(7) ヒト生殖細胞系列ゲノム編集の基礎医学研究

これまで発表された関連基礎研究は3つあり、全て、受精卵での遺伝子改変実験で、中国から発表された。今後我が国の研究者が本基礎研究を実施することも想定されるが、中国の一連の論文が倫理的懸念を呼んだことを考えると、安易に実施するべきではない。遺伝子改変を伴うヒト胚研究の妥当な目的、実験範囲、研究審査について規範を設ける必要がある。

① 研究の現状

ヒト生殖細胞系列ゲノム編集の基礎研究は、受精卵、卵子、精子幹細胞などが研究対象として想定しうる[27]。また、ヒトES細胞やiPS細胞（元の体細胞含む）から生殖細胞を分化誘導する過程でゲノム編集を行うこともありうる[28]。

ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究はこれまで3報告あり、いずれもCRISPR/Cas9システムを用いている[29, 30, 31]。2015年と2016年に発表にされた論文では、倫理審査委員会の承認後、生殖補助医療を受けた患者から異常受精卵（3PN胚、3日程度で発生が停止する異常胚）の提供を受けて、CRISPR/Cas9をmRNAの形態で精密注入して遺伝子改変した結果を報告している[29, 30]。2015年に報告された論文[29]では、86個の3PN胚を使い、 β サラセミアの遺伝子予防を想定したHBB変異修復の可能性が調べられた。その結果、HDRでの低い遺伝子改変効率、モザイク、オフターゲット変異の問題が確認された。一方この研究は、ヒト受精卵ゲノム編集の拙速な応用やエンハンスメントへの誤用の恐れなどの懸念を世界的に呼んだ。2016年の論文[30]は、213個の3PN胚を用いて、CRISPR/Cas9でCCR5 Δ 32変異導入の可能性を調べた。ここではHDRのほか、NHEJも使い、一部のガイドRNAの組み合わせで良好な遺伝子改変結果を得た。ポテンシャルオフターゲットサイトを調べた限りではオフターゲット変異は見られなかったが、調査については限定的なものであった。また、やはりモザイクの問題も確認された。一方、この論文の研究妥当性を疑問視する声が世界的に上がった。

2017年に報告された論文[31]では、前2論文で異常受精卵を用いたことが遺伝子改変に影響を与えた可能性などをふまえ、実験条件を見直した。すなわち、正常な受精卵に対してCas9をタンパク質の形態で注入する系を採用した。倫理審査委員会の承認を受けた後、HBBとG6PD遺伝子に変異がある2人の男性から精子の提供受け、それぞれ10個、正常に受精した胚（2PN）を作製した。HBB変異を持つ胚は4つ、G6PD変異を持つ胚は2つ生じ、それぞれにCRISPR/Cas9タンパク質を注入した。培養2日後に調べたところ、遺伝子改変が起きたのがHBB変異胚で2つあり、目的の修復がみられたのはそのうち1つで、しかもモザイクであった。G6PD変異がある2個の胚ではいずれもゲノム編集が起き、目的の修復が認められたが、そのうち1つはモザイクであった。一方、全ゲノムシーケンシングを含む解析ではオフターゲット変異は認められなかった。結局、オフターゲット変異がおきず、モザイクでない目的のみの変異修復ができた胚は20個中1個であった。

2017年に報告された論文[31]では、前2論文に比べて技術的に進歩したという見方

があるが、遺伝子改変効率は高くなく、依然としてモザイクが大きな問題とする指摘も上がった。さらに、受精卵ではなく生殖細胞でのゲノム編集の方が有効かもしれないとの示唆もあった[32]。一方、実験のために胚を作製した正当性などの懸念の声も上がった。

その他、子でのミトコンドリア病発症を予防する目的で、マウス卵子にヒトミトコンドリア病患者の細胞を融合させ、Mito-TALEN で変異ミトコンドリア DNA を駆逐する基礎研究も報告されている[33]。このアプローチは英国で合法化されたミトコンドリア置換と違い、ドナー卵子は不要である。

総じてみると、中国で実施されてきた研究は、国内規制を順守しながら、倫理的配慮（異常受精卵の使用や培養期間をごく短期間に限局）を加えつつ、生殖医療応用を目指して実施した基礎研究であるが、国際的な倫理的懸念や論争を呼んだ。その主な理由は、国際的に物議をかもしている、生殖細胞系遺伝子改変の臨床応用を目指した基礎研究であるためと考えられる。

一方、欧州では、科学的な目的の基礎研究が進行していることが報じられている[34]。英国フランシスクリック研究所 Kathy Niakan が初期発生を理解のため、余剰胚を使い、ゲノム編集で OCT4 を改変する実験のライセンスを HFEA (Human Fertilization and Embryology Authority) から得たとの報道があった。また、スウェーデンのカロリンスカ研究所 Fredrik Lanner はゲノム編集で遺伝子破壊を行い、初期発生に重要な遺伝子を探索する研究の許可を Swedish regional ethics board (EPN, SE) から得ている。

② 想定しうる研究目的

ア 将来の臨床応用に向けた基礎研究

(ア) 重篤な遺伝子疾患の遺伝予防（子での発症予防）のための基礎研究

OMIM データベースによれば対象となる変異は少なくとも 4980 はありそうである[35]。受精卵や生殖細胞において、HDR で常染色体や性染色体上の遺伝子変異を修復する可能性、ミトコンドリア DNA 変異については NHEJ で変異ロードを低減する可能性を調べる実験となろう。

(イ) 変異修復による不妊治療に向けた基礎研究

加齢に伴う卵子の老化でみられる染色体異常は女性不妊の主な要因の一つである。しかし、染色体異常をゲノム編集で修復するのは現状極めて困難であり、研究目的として妥当ではない。一方、近年不妊に関与する遺伝子変異が見出されている。例えば、TUBB8 遺伝子の変異には微小管の挙動に異常をもたらし、卵子の減数分裂に支障をきたすことで不妊の原因となっていることが報じられている。これら遺伝子変異の修復を、始原生殖細胞、あるいは iPS 細胞において行うことが考えられる。

一方、男性不妊の 5～10%にみられる Y 染色体の AZF 領域の微小欠失は CRISPR/Cas9 などで修復できる可能性がある。また TEX11 遺伝子のいくつかの変異は、精子形成における減数分裂に問題を起こし、無精子症による男性不妊の原因であることが知

られている[36]。これらのケースでの実験は精子幹細胞かそれ以前の始原生殖細胞を対象として実施することになろう。欠失修復後は、成熟精子に分化誘導させ、発生能を確かめる受精実験が必要となるかもしれない。

(ウ) 配偶子形成や初期発生機構を解明する科学研究

この研究から得られる成果は生殖医療の技術の維持、向上、安全性確保に資すると考えられる。例えば、

- ・胎盤と内部細胞塊（個体発生の元）の分化分子機序
- ・受精卵後の卵割期でおこる染色体分配にかかる分子機序
- ・ミトコンドリア複製に関わる分子機序（ミトコンドリア及び核ゲノム）

などが考えられる。ゲノム編集のアプローチとしては、NHEJやHDRの他、CRISPR/Cas9を活用したゲノム特定領域の標識、一過性遺伝子発現制御が考えられる。

受精卵、配偶子（特に卵子）を用いた研究で有意義なデータを得られそうな見通しから、「重篤な遺伝子疾患の遺伝予防（子での発症予防）のための基礎研究」、「遺伝子変異修復による不妊治療に向けた基礎研究」と、「配偶子形成や初期発生機構を解明する科学研究」が、さらなる検討に値する。

③ 一般の人々の見方

一方、基礎研究といえども、ヒト胚研究、しかも遺伝子改変を伴うことから懸念する人々は当然いるであろう。本検討委員会主催公開シンポジウム参加者に対するアンケート結果によれば、ヒト生殖細胞系列ゲノム編集の「基礎研究、臨床研究ともに受け入れない」人は5%いた。一方、ゲノム編集により遺伝子改変した胚を胎内に移植する臨床研究に対する姿勢を問わなければ「基礎研究は実験目的の受精も含めてどのような内容でも受け入れる」人は28%いたが、最も多かったのは「科学的な基礎研究で、実験目的の受精を行わないならば受け入れる」35%、ついで「臨床研究を目指さない科学的な基礎研究であれば、実験目的の受精も含めて受け入れる」23%となった。

以上の結果から、英国やスウェーデンで実施されている科学的な知見を得ることを目的とする基礎研究であれば、人びとの理解を概ね得られる可能性があると考えられた。また、その基礎研究に際して受精を行うことについても人々の理解が得られるかもしれない。一方、パブリックコメント【案件番号 185000474】「生殖補助医療研究目的でのヒト受精胚の作成・利用に関する倫理指針の整備に関する意見募集の結果について」（公募期間：平成22年7月9日～平成22年8月7日）においても、意見提出した15人のうち、13名は実験目的のヒト胚作成に反対した。したがって、科学研究に目的を局限したとしても、ヒト受精卵作成の必要性は厳格に審査される必要がある。中国の3つ目の論文では研究のためにヒト胚を作成し、ゲノム編集を実施したが、倫理審査には2年ほど要したという。許可された場合でも、胚の培養期間は14日以内、ないしは作成日から原始線条が現れるまでとする事実上の国際コンセンサスを遵守すべきである。

ヒト生殖細胞系列ゲノム編集の基礎研究の場合、ヒト胚の利用・作成の他、遺伝子改変という要素が加わることで、上記とは異なる印象や懸念を人々に与えていることが想定される。ゆえに、遺伝子改変の目的は受精および発生に関する重要な知見を得るためであること、ヒト胚作成を行う場合の科学的必要性、ヒト胚の使用数の妥当性、実験で使用するヒト胚や生殖細胞の徹底管理、ヒト胚培養のいわゆる 14 日ルールの厳守などについての実験審査、ならびに研究過程および結果の透明性の確保が重要である。

④ 規制に関する考察

生殖細胞系列ゲノム編集の基礎研究は様々な実験系がありえるが、その際、遵守すべき国の指針として以下のものがある。

- ・(ES 細胞を樹立する場合) ヒト ES 細胞の樹立に関する指針
- ・(生殖細胞を作成する場合) ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針 *この場合、受精胚の作成は禁止
- ・(胚作成する場合) 生殖補助医療研究目的でのヒト受精胚の作成・利用に関する倫理指針

上記に該当しない研究、例えば、精子幹細胞やいわゆる余剰胚を用いてゲノム編集を行う研究は現在、国の規制はない。

ヒト生殖細胞系列ゲノム編集の基礎研究を社会と調和しながら進めるためには、①適用すべき指針のガイダンス、②関連指針の改正 (iPS 細胞から作成した生殖細胞の受精の禁止の見直しなど)、③行政指針の抜本的な整理統合、④関連規制法の制定、のいずれかの対応、あるいはこれら対応を合わせて行うべきである。

⑤ 展望

ゲノム編集の登場で、ヒト発生の理解、不妊に関係する遺伝学的基盤の解明、ある種の生殖医療開発へ向けた基礎研究が可能になったのも事実である。ヒト生殖細胞系列ゲノム編集の基礎研究の社会的理解を得るには、適切な規制の下、個別の研究計画について慎重な審査を受けた後に実施すべきである。また、社会から誤解を受けない研究の透明性確保と丁寧な説明が重要であろう。

<参考文献>

- [1] ADA-SCID (アデノシンデアミナーゼ欠損症) に対する治療研究が 1990 年に開始され、遺伝子治療法がサイエンス誌 (2002) で報告され、治療薬 Strimvelis (グラクソ・スミスクライン社) が 2016 年 3 月に欧州医薬品庁で承認された。
- Aiuti A, Slavin S, Aker M, Ficara F, Deola S, Mortellaro A, Morecki S, Andolfi G, Tabucchi A, Carlucci F, Marinello E, Cattaneo F, Vai S, Servida P, Miniero R, Roncarolo MG, Bordignon C. ‘Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning.’ *Science*. 2002 Jun 28;296(5577):2410-3.
- [2] 「The Journal of Gene Medicine」誌が半年に一度、世界中の遺伝子治療の実施状況をアップデートしている。ホームページ URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1521-2254](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-2254)
- [3] 尿素回路控訴欠損症をもつ被験者が、アデノウイルスベクターの大量投与を受けて、感染症によって死亡した (ゲルシンガー事件)。
- [4] X-SCID 患者の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、正常なリンパ球の生産を回復させるという治療法であったが、レトロウイルスベクターはゲノムにランダムに挿入される性質のために、がん遺伝子近傍に挿入され、被験者が白血病を発症した。
- [5] Naldini L. ‘Gene therapy returns to centre stage.’ *Nature*. 2015 Oct 15;526(7573):351-60.
- [6] IMLYGIC (Amegen 社) がメラノーマ治療薬として、米国 FDA (2015 年 10 月) と EU (2015 年 12 月) に承認された。
- [7] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ZFN&Search=Search>
- [8] Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, Spratt SK, Surosky RT, Giedlin MA, Nichol G, Holmes MC, Gregory PD, Ando DG, Kalos M, Collman RG, Binder-Scholl G, Plesa G, Hwang WT, Levine BL, June CH. ‘Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV.’ *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):901-10.
- [9] Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolia P, Stafford S, Butler K, Rivat C, Wright G, Somana K, Ghorashian S, Pinner D, Ahsan G, Gilmour K, Lucchini G, Inglott S, Mifsud W, Chiesa R, Peggs KS, Chan L, Farzeneh F, Thrasher AJ, Vora A, Pule M, Veys P. ‘Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells.’ *Sci Transl Med*. 2017 Jan 25;9(374). pii: eaaj2013.
- [10] Mino T, Mori T, Aoyama Y, Sera T. ‘Inhibition of human papillomavirus replication by using artificial zinc-finger nucleases.’ *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)*. 2008; (52):185-6.
- [11] 非相同末端結合修復: 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

- [12] 遺伝的に CCR5 に変異をもっていることによって HIV 耐性であるドナーからの骨髄移植によって、HIV 陽性患者が治癒した。その患者は「ベルリンの患者」と呼ばれている。
- [13] 相同組み換え修復：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
- [14] 一塩基多型：一塩基の変異によって多様性が見られること
- [15] Cohen J, Scott R, Schimmel T, Levron J, Willadsen S. “Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs.” *Lancet*. 1997 Jul 19;350(9072):186-7.
- [16] Zhang J, Zhuang G, Zeng Y, Grifo J, Acosta C, Shu Y, Liu H. “Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF.” *Reprod Biomed Online*. 2016 Oct;33(4):529-533.
- [17] Zhang J, Liu H, Luo S, Chavez-Badiola A, Liu Z, yang M, Munne S, Konstantinidis M, Wells D, Huang T. “First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nuclear transfer for mitochondrial DNA mutation causing Leigh syndrome” The American Society for Reproductive Medicine’s 2016 meeting, 0-267 October 19, 2016
- [18] 産経ニュース 2016. 8. 29
<http://www.sankei.com/life/news/160829/lif1608290023-n1.html>
毎日新聞 2016. 8. 30 <http://mainichi.jp/articles/20160830/ddm/012/040/056000c>
- [19] 遺伝子治療等臨床研究に関する指針第一章第七「生殖細胞等の遺伝的改変の禁止」“人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。）の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない”
- [20] Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J, Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J. “CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes.” *Protein Cell*. 2015 May;6(5):363-72.
- [21] Kang X, He W, Huang Y, Yu Q, Chen Y, Gao X, Sun X, Fan Y. ‘Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing.’ *J Assist Reprod Genet*. 2016 May;33(5):581-8.
- [22] 2015 年 10 月法律施行。HFEA で認可を受けた施設のみ提供され、深刻な症例に限り臨床応用される。
- [23] ICMRT ホームページ URL : <http://www.icmartivf.org/>
- [24] JISART（日本生殖補助医療標準化機関）ホームページ URL : <https://jisart.jp/>
- [25] ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律 平成 12 年 11 月成立
- [26] Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance (2017) DOI:

<https://doi.org/10.17226/24623>

- [27] Ishii T. Germline genome-editing research and its socioethical implications. *Trends Mol Med*. 2015 Aug;21(8):473-81.
- [28] Irie, N. et al. SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell*, 160 (2015), pp. 253-268
- [29] Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J, Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J. “CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes.” *Protein Cell*. 2015 May;6(5):363-72.
- [30] Kang X, He W, Huang Y, Yu Q, Chen Y, Gao X, Sun X, Fan Y. ‘Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing.’ *J Assist Reprod Genet*. 2016 May;33(5):581-8.
- [31] Tang L, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol Genet Genomics*. 2017 Mar 1. doi: 10.1007/s00438-017-1299-z.
- [32] Le Page, M. First results of CRISPR gene editing of normal embryos released. *New Scientist*.
<https://www.newscientist.com/article/2123973-first-results-of-crispr-gene-editing-of-normal-embryos-released/>
- [33] Reddy, P. et al. (2015) Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. *Cell* 161, 459-469.
- [34] Callaway, E. Gene-editing research in human embryos gains momentum.
<http://www.nature.com/news/gene-editing-research-in-human-embryos-gains-momentum-1.19767>
- [35] OMIM URL : <https://www.omim.org/statistics/entry>
- [36] Ishii, T. Reproductive medicine involving genome editing: clinical uncertainties and embryological needs. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jan;34(1):27-31.
- [37] 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 第一章 第七「生殖細胞等の遺伝的変化の禁止」
“人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。）の遺伝的変化を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的変化をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない”

