

2019年度 瀧川ゼミ 「遺伝性疾患予防のためのゲノム編集」

報告者：唐戸 匠、スヘイル 亜那武、本村 穂夏

論点

昨年の11月、中国の学者がHIV患者の受精卵をゲノム編集によってHIVへの耐性を持たせ、双子の女兒を誕生させた事が世間を騒がせた。

生殖細胞に対するゲノム編集技術は盛んに研究されており、高度な発展を遂げているものの、技術的問題点が多いとされることから臨床応用はタブーとされてきた。それに加え、生殖細胞の編集は後の世代にも影響を及ぼすことや、デザイナーベビーへ繋がりがねないなど、倫理的な問題点も提起されている。

今回の中国の学者によるゲノム編集は、いくつかの疑わしい点はあるにせよ、さしあたり、予防目的の編集と位置づけることができる。そして今後の技術発展により、現在懸念されている技術的な問題点が解消される可能性もある。仮にそうなった場合、高い確率で予想される疾患を予防ないし治療する目的での生殖細胞へのゲノム編集は解禁されるべきだろうか。

定義

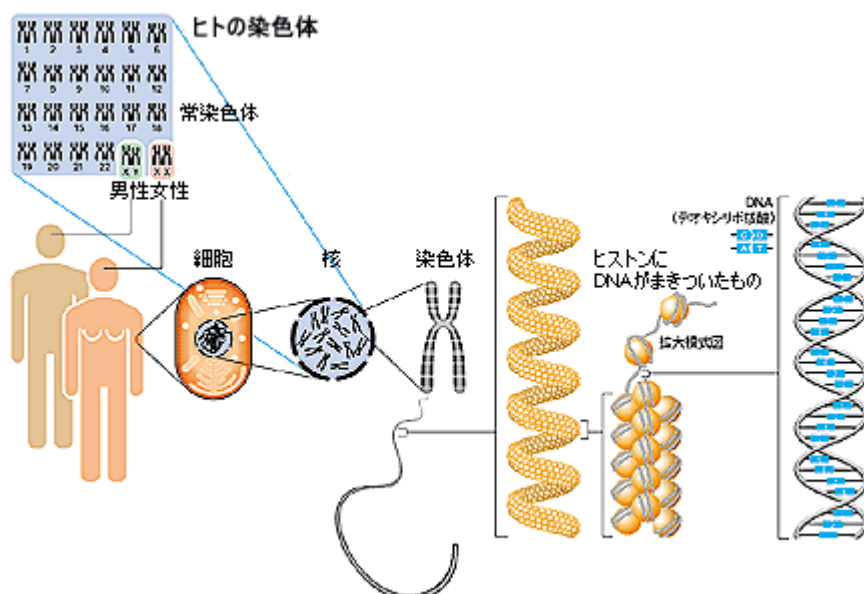
・「ゲノム」とは

ヒトの細胞には、核が入っており、その中に格納されているのが染色体である。ヒトの場合、一つの核の中に22対の常染色体と、1対の性染色体の、計23対46本の染色体がある。染色体は、ヒストンと呼ばれるタンパク質に、DNA(デオキシリボ核酸)が巻き付いて出来ている。これらのDNAのうち、塩基の結合・配列によって、遺伝情報をもつものが遺伝子である(全てのDNAが遺伝情報を持つわけではない)。遺伝子の情報に基づき、体内で様々な働きをするタンパク質が合成される。

ヒトの場合、23本の染色体を1セットとして、性染色体2本1対を除いて、同じ染色体が対で存在する。この1セットに含まれる遺伝情報全体の事を「(ヒト)ゲノム」といい、正常な生命活動を保持する基礎となる。

・「ゲノム編集」とは





特定の遺伝子を細胞に挿入するだけの「遺伝子組み換え」とは異なり、「ゲノム編集」とは、DNAの特定の部位を酵素により切断することで、特定の機能を喪失させたり、他の遺伝子を組み入れることで新たな機能を持たせること。2013年に開発された「CRISPR/Cas9（クリスパー／キャス9）」という技術により、容易に行えるようになった。

ヒトの体細胞のゲノムを編集するのであれば、その編集の結果が子孫に伝わることはないが、受精卵・精子・卵子といった生殖細胞を編集すると、子孫にも伝わってしまうため、倫理的な懸念が指摘されている。

・「胚」とは

○「医学的には胚とは、多細胞生物の個体発生初期を言う。広義には、出生するまでの個体として独立に食物を取る以前のもの全てをさすこともある。胎生の動物では、胚は胎芽、さらに成長して胎児となる。ヒトでは、発生第4週初期に、ほぼ円筒形の胚子になり、以後第8週末までを胚子期と言う。第9週以降出生までは胎児期といい、胚子は胎児となる」

○胚とは多細胞動物の個体発生初期のものをいい、ヒトでは受精後2～8日までの個体を示す。（南山堂医学 大事典 18版、1625 頁）

○胚とは、多細胞生物の個体発生における初期の時代を言う。多細胞動物においては、卵割をはじめて以降の発生期にある個体、胚葉の分化が現れて以降のもの、或いは器官原基の出現以降のものなど、広狭さまざまに使用されるが、特にドイツ語では器官原基の現れる前の個体を Keimとよんで、狭義の Embryo と区別することが多い。（岩波書店、生物学辞典 第3版 989 頁）

⇒要するに、初期の細胞分裂（卵割）を始めるころの受精卵の事を指す

ゲノム編集の現状

・食品分野での実用化

厚生労働省は10月より、ゲノム編集により特定の遺伝子を切断し、機能を喪失させた食品について、届け出制度を開始した。こうした食品は、安全性審査無しで販売が可能となる。従来の品種改良と同程度ものとみなされるため、この届出は任意ではあるが、届け出をすることで「国のお墨付き」が得られるということで、積極的な利用が期待されている。

尚、遺伝子を切断し、他の遺伝子を挿入するタイプのゲノム編集の場合、遺伝子組換え食品と同じ規制対象にかかり、安全性審査が必要となる（現在、日本では遺伝子組換え食品の商業栽培は行われていない）。

食品の遺伝子改変と規制				
	従来の品種改良	ゲノム編集		遺伝子組み換え
手法	交配や放射線などによる突然変異	狙った遺伝子を切断	狙った部分に遺伝子を加える	外部から遺伝子を加える
ルール	規制対象外	任意の届け出制	遺伝子組み換え食品の規制対象	
表示	なし	任意	あり	あり

・各国の生殖細胞へのゲノム編集の臨床研究に対する規制状況

日本：遺伝子治療等臨床研究に関する指針（行政指導）

人の生殖細胞又は胚を対象とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚に対して遺伝的改変を行う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。（罰則なし）

イギリス：HFEA（ヒト受精・胚研究許可庁）の規制における禁止事項

「許可された」胚以外を女性に着床することは禁止されている（核やミトコンドリアのDNA操作が行われた場合は、「許可された」卵子、精子とは認められない）。

ドイツ：ドイツ胚保護法（Emryonenschutzgesetz）第5条：ヒトの生殖系列細胞の人工的改変

（1）ヒトの生殖系列細胞の遺伝情報を人工的に改変する者は、最高5年の自由刑もしくは罰金刑に処せられる

（2）人工的に改変されたヒト生殖細胞を受精に利用する者は、同様に処罰される

(3) 未遂も処罰の対象となる

フランス：

人体尊重法（1994年）

人間の肉体の尊厳についてのものであり、人類の完全性への侵入、優生学的な動きによる人間選別、子孫に何らかの変化をもたらすような遺伝子の特性の転換を禁止している。

生命倫理法（1994年）

制定の際に、遺伝性疾患の予防および治療目的以外での遺伝子操作が禁止され、それを根拠に生殖目的クローニングと治療的クローニングも禁止と解釈された。

（実際に治療を目的として行われた例がある）

スペイン：組織法第10号、刑法

重大な欠陥や疾患を排除する目的以外での遺伝子型改変を伴うヒト遺伝子操作、生殖以外の目的でのヒトの卵子の受精、クローニングによる同一のヒトの作成等に対する罰則を規定

オーストラリア：ヒトクローン禁止法20条（4）禁止胚の定義

（f）細胞に改変が加えられたヒトの子孫に遺伝性のあるような改変の方法でゲノムが改変されたヒト細胞を含むヒト胚

中国：ヒト生殖補助技術管理規範（行政指導）

生殖目的での卵原形質、核移植技術の使用及び配偶子、接合し又は胚の遺伝子の生殖目的での操作は禁止（罰則なし）

⇒ゲノム編集技術等を用いた受精胚等の臨床利用に関する条例（罰則あり）の立法作業中

⇒各国の認識する課題

社会的倫理的課題：エンハンスメントによる不公平性（に繋がりがかねない）、世代を超えて影響が残る

科学技術的課題：オフターゲット（予期しない効果が起きること）、モザイク（遺伝的に異なる形質の細胞が混在すること）

・日本のゲノム編集に関する議論と考え方

平成16年「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」

「人の尊厳」を踏まえたヒト受精胚尊重の原則：

ヒト受精胚は「生命の萌芽」であり、研究材料として使用するために新たに受精により作成してはならない。

例外的に、ヒト受精胚の取扱いによらなければ得られない生命科学や医学の恩恵及びこれへの期待に十分な科学的合理性が認められれば、安全性に十分配慮したうえで認められることがある。

平成28年「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

ゲノム編集技術をヒト受精胚に用いる基礎的研究は、ヒト受精胚尊重の原則の例外である。

研究として行われる臨床利用のみならず、医療提供として行われる臨床利用も、容認できない。即ち、ゲノム編集技術を用いたヒト受精胚を、ヒトの胎内へ移植することは容認できない。

令和元年「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係る報告（第二次）

以下の基礎的研究について、個別計画の適切な審査を前提として容認

（余剰胚にゲノム編集技術等を用いる遺伝性・先天性疾患研究／新規胚にゲノム編集技術等を用いる生殖補助医療研究／余剰胚に核置換技術を用いるミトコンドリア病研究）

臨床利用については、現時点において、ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚の人又は動物への胎内移植は容認されないとの見解とともに、法的規制を含めた制度的枠組みの検討を関係省庁に求める。

⇒厚生科学審議会科学技術部会の下に、「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用のあり方に関する専門委員会」を設置し、現在議論が行われている。

事例

・ゲノム編集食品

生命の設計図を改変して作られる“ゲノム編集食品”。国内で解禁され、近く販売が可能になる。ゲノム編集の技術を使えば、肉厚のマダイや栄養価が高いトマトなどを短期間で開発することができ、私たちの食卓に大きな影響を及ぼす可能性がある。遺伝子組み換え食品とゲノム編集、この両者、いったい何が違うのだろうか。例えば、害虫に強い遺伝子組み換えのトウモロコシの場合。害虫を駆除するタンパク質を作るバクテリアに着目し、その遺伝子を組み込みました。このように、遺伝子組み換え食品では遺伝子を入れるのに対し、今開発されているゲノム編集食品では遺伝子を切ります。これが大きく違うのです。新たに遺伝子を入れる遺伝子組み換え食品は、それによって人間に害を及ぼすことがないか、国の安全性審査を受けることが義務づけられています。企業は成分解析や動物実験などを行い、アレルギーの原因物質や発がん性物質などが新たに生み出されていないことを確認します。そのデータを国の食品安全委員会に提出。厳格な審査を受けた上で、許可を得る必要があります。一方、今開発されているゲノム編集食品は、もともとある遺伝子を切るだけだとして、今回、国は安全性審査は必要ないと決定しました。

・目の病気の治療

遺伝子を効率的に改変できるゲノム編集技術の「クリスパー・キャス9」を使い、目の病気の原因遺伝子を修復する遺伝子治療の臨床試験を米国で年内に始めると、米バイオテクノロジー企業が15日までに発表した。クリスパー法で人の体内で遺伝子を直接操作する世界初の臨床試験という。病気の治療はゲノム編集の応用で最も期待されている分野の一つで、成否は今後の遺伝子治療の広がりをお占う試金石になる。昨年発覚した中国の研究者による受精卵へのゲノム編集のように影響が将来世代に引き継がれる恐れはなく、遺伝子の改変は患者の患部に限定されると想定している。

中国

2018年11月、中国の研究者、賀建奎（フー・ジェンクイ）氏が世界で初めてCRISPR-Cas9（クリスパー・キャスナイン）と呼ばれるゲノム編集技術を使ってDNAを編集した双子の誕生を発表し、世界に衝撃が走った。賀氏は、エイズウイルス（HIV）の感染リスクを下げるためだったとしているが、発表されたとたん、人間に対して遺伝子操作技術を使うことへの倫理的・医学的論争に火が付いた。HIV耐性をもつ子どもを誕生させることが目的だったというが、学会からは「間違った実験」として批判の声も上がる。彼は科学における倫理や責任といった議論を避けるために、過去2年にわたり極秘で活動を続けてきたという。生物学の歴史に名を残すために、違法行為とみなされる可能性もある研究をひっそりと進めていたのだ。ルルとナナと呼ばれる双子は今回の実験の唯一の成果ではないという。質疑応答で「実際にいくつの受精卵を着床させたのか」と聞かれた賀は、着床させた受精卵はほかにもあることを認めた。ただ、まだ妊娠初期段階にあるため、出産につながるかは判断できないとしている。これまでにCRISPR-Cas9を施した胚盤胞（着床できる段階まで育った受精卵）は31個あり、うち7割前後はゲノム編集に成功した。このため、さらなる検査を行って5人の女性の体内に戻す予定だったが、研究は一時的に中断しているという。南方科技大学と中国当局による調査を受けているためだ。

HIV耐性をもつ子どもの誕生が目的

ハーバード大学の生化学者デイヴィッド・リューが、医学的な見地から今回の研究の必要性を尋ねる場面があった。賀はゲノム編集の目的について、エイズウイルス（HIV）への耐性をつけるためと説明していた。具体的には、HIVに感染している男性と未感染の女性というカップルを選び、受精卵の遺伝子を操作することで、胎児がHIVに感染しないようにしたと

いうのだ。ただ、HIVポジティブの親から子への感染を防ぐ方法はほかにも複数あり、あえて遺伝子操作を選んだことを問題視する声は多い。

リュウが「HIV一般という意味ではなく、今回のそれぞれの被験者について、遺伝子操作を選んだ医学的な理由を説明してほしい」と質問すると、賀は自分の研究は被験者となった患者だけでなく、HIVに苦しむ世界中の子どもたちのためのものなのだと答えた。

彼は中国のある村を訪れたときの話を引き合いに出した。この村では住民のHIV感染率は30パーセントに上り、子どもたちは感染の恐怖におびえながら日々の生活を送っているという。そして、彼は自分の実験の成果について「誇りに思っています」と言ったのだ。

時期尚早かつ間違った実験

ノーベル生理学・医学賞の受賞者でもあるボルティモアはその際、賀のやったことは、ゲノム編集を巡って責任ある行動を求めたNASの指針に沿ったものではないという意見も述べている。

NASのほかのメンバーも同様に懸念を示している。ウィスコンシン大学マディソン校の生命倫理学者アルタ・チャロは『WIRED』US版の取材に対し、電子メールで「賀博士の発表を聞いたうえで、やはり時期尚早かつ間違った実験だったという結論に達しました。必要性も見つからず、大部分は無意味です」と回答した。

また、今回の研究プロジェクトで彼女が最も問題視しているのは、被験者たちが署名した同意書を読むと、これがエイズワクチンの治験であるかのような印象を受ける点だ。

同意書には、実験は被験者にとって「おそらく」有益であるという内容が含まれている。参加者たちは、これが治療を伴う研究プロジェクトであると誤解したかもしれないというのだ。

それでは、遺伝子操作が行われた残りの受精卵はどうなるのだろう。当局などが介入したことでプロジェクトは一時的に凍結され、受精卵も冷凍保存されているはずだが、チャロは「どうなるかまったくわかりません」と言う。

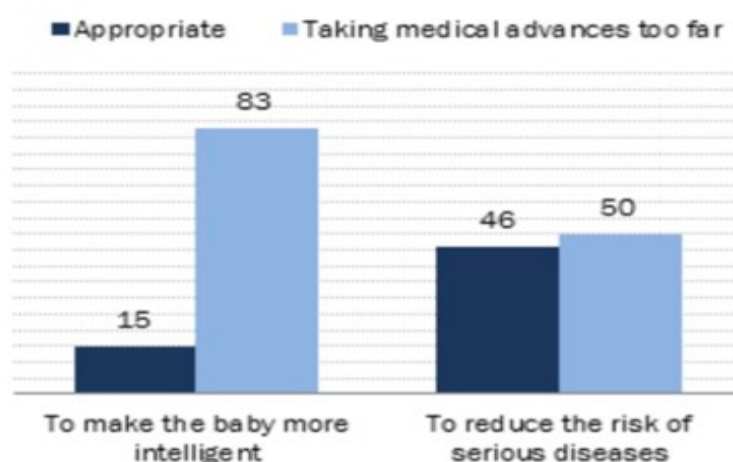
問題点

このゲノム編集によって双子の寿命が縮められてしまったかもしれないという研究結果が発表された。米カリフォルニア大学の研究者らが英国の遺伝子データベースを分析したところ、賀氏が双子のDNAに加えた改変とよく似た遺伝子型の人は、そうでない人と比べて、76歳になる前に死亡する確率が平均して21%高いことがわかったのだ。生物学者であるラスムス・ニールセン氏は、「ひとつの遺伝子が変わった影響はひとつだけと考えがちですが、実際には複数の影響をもたらす場合があります。人間の遺伝子を編集する場合、検討すべきことは山のようにあり、その結果を予測するのは困難であるという点も非常に重要です。ある状況で有利となる遺伝子型が、別の状況では逆に不利になることもあるのです」と話している。現時点のゲノム編集では、意図せぬ部位をも切断してしまうオフターゲットの発生を完全に排除することは難しい。それにより、新たなアレルゲンの発生や、細胞のがん化が誘発されることがありえる。つまり、今の時点ではベストな判断だとしても後世ではどうなっているかわからないということだ。人為的に人類の進化に影響を及ぼすことが許されるのかという倫理的な問題が発生する。

世論

Genetic Modifications for Babies

% of U.S. adults saying that changing a baby's genetic characteristics for each purpose is ...



Survey of U.S. adults August 15-25, 2014. Q33-34. Those saying don't know are not shown.

PEW RESEARCH CENTER

2014年にアメリカで行われたアンケートでは、知的な子供の誕生のためにデザイナーベビーを利用することに対しては賛成が15%、反対が83%であるが、深刻な病気のリスクを減らすための手段としては賛成が46%、反対が50%となっている。また、2018年に行われたアンケートでは、先天的な病気を治療するために赤ちゃんにゲノム編集技術を使うことを容認できると考える人が72%に上った。

日本では2017年にYahoo!上で行われた「ゲノム編集どうかんがえる？」という意識調査では、「積極的に容認すべき」が18.9%、「慎重に進めるべき」が74.5%、「どちらともいえない」が6.6%であった。

〈賛成意見〉

- ・ 遺伝性の病気を治療することができ、病気を持っている人が子供を産むことができるようになり、誰にでも安心して子供を持つ機会を提供できるようになる。
- ・ あらかじめ病気をなくせば生まれてから子供に治療や日常生活における負担をかけることがなくなる。
- ・ 遺伝子組み換えよりも正確で安価に行うことができる
- ・ 治療費がかからなくなる。
- ・ 遺伝子検査などの技術と組み合わせたら、さらに病気を持った子供を妊娠するリスクが少なくなり中絶や生まれた後の親による虐待などをあらかじめ防ぐことができる。
- ・ 様々な格差や差別を解決することができる。

〈反対意見〉

- ・ 技術的な面が進歩したからといって100%成功させるのは不可能でありではゲノム編集によって誤った編集をしてしまい逆に病気や障害を発生させてしまうリスクがある。また世代を超えて影響してしまう可能性がある。
 - ・ 病気の治療以外の目的でつかわれてしまう恐れがある。
- 「デザイナーズ・ベビー」
- 親が子供の身長や髪の毛の色を望みどおりにデザインして生む子供。
- ・ 先天的な病気を治すことで、多様な個性を受け入れる社会を否定したり障害がある人の差別に繋がったりしてしまう恐れがある。
 - ・ 経済的な格差によって命の重さが変わってしまうこともある。
 - ・ 責任の所在が分からない

【参考文献】

- ・ AERA dot. - 朝日新聞デジタル「『神の領域』に近づくゲノム編集 人間での研究はどこまで許されるか」
<https://dot.asahi.com/aera/2016090800161.html?page=1> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ NHK「解禁！」ゲノム編集食品”～食卓への影響は？～」
<https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4331/index.html> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 厚生労働省「ヒト受精胚等に対するゲノム編集技術等に関する規制・検討状況の比較表(案)」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000555870.pdf> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 厚生労働省「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用の現状について」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000534500.pdf> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 産総研・サイエンス・タウン 未来の科学者のために 「遺伝子の招待」
https://www.aist.go.jp/science_town/scientist/scientist_01/scientist_01_01.html (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 消費者庁「遺伝子組換え食品」
https://www.caa.go.jp/policies/policy/consumer_safety/food_safety/food_safety_portal/genetically_modified_food/ (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 日本経済新聞「ゲノム編集食品、食品表示義務なし 流通制度固まる」
<https://www.nikkei.com/article/DGXMZ049976870Z10C19A9000000/> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 内閣府「ヒト受精胚へのゲノム編集に係る資料集」
<https://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/haihu93/sanko.pdf> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 内閣府「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方(案)」
<https://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/haihu26/siryu2.pdf> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 間崎 剛、2018、『ゲノム編集の原理と利用、そして課題』 「名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報」、第10号、65-71
<https://www.nuas.ac.jp/IHN/report/pdf/10/07.pdf> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ デザイナーベビー
<https://www2.rikkyo.ac.jp/web/taki/contents/2015/20150917.pdf> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 時論公論 「ゲノム編集 どこまで認められるか」
<https://www.nhk.or.jp/kaisetsu-blog/100/238427.html> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ 国際会議で基礎研究容認 国内法規制急務
<https://mainichi.jp/articles/20151227/k00/00e/040/079000c> (2019. 11. 23最終アクセス)
- ・ “いのち”を変える新技術 ～ゲノム編集 最前線～
<https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/3694/1.html> (2019. 11. 23最終アクセス)