

受精卵へのゲノム編集遺伝子研究に関する 世界的な取り組みや考え方

自己紹介



阿久津 英憲 (あくつ ひでのり)

**国立研究開発法人国立成育医療研究センター
研究所・再生医療センター センター長**

1995年弘前大学医学部卒業後、福島県立医科大学産婦人科へ入局。99年から2年間半、ハワイ大学医学部柳町隆造研究室研究員。2002年福島県立医科大学で博士号を取得、産婦人科助手。その後、米国国立老化研究所遺伝学研究室およびハーバード大学分子細胞生物学部研究員。05年国立成育医療研究センター研究所室長、14年同研究生殖医療研究部部長、23年2月より現職。

利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 阿久津英憲

所 属： 国立成育医療研究センター研究所

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

国際ヒトゲノム編集サミット



“International summit on human genome editing”

「国際ヒトゲノム編集サミット」は、**ゲノム編集技術の進歩とその科学的、医学的、倫理的および社会的影響**について国際的な対話を促進するための国際会議です。世界中の研究者、医師、規制当局、倫理学者、患者団体を含む様々なステークホルダーが集まり、ゲノム編集に関連するグローバルな問題について議論する機会となります。

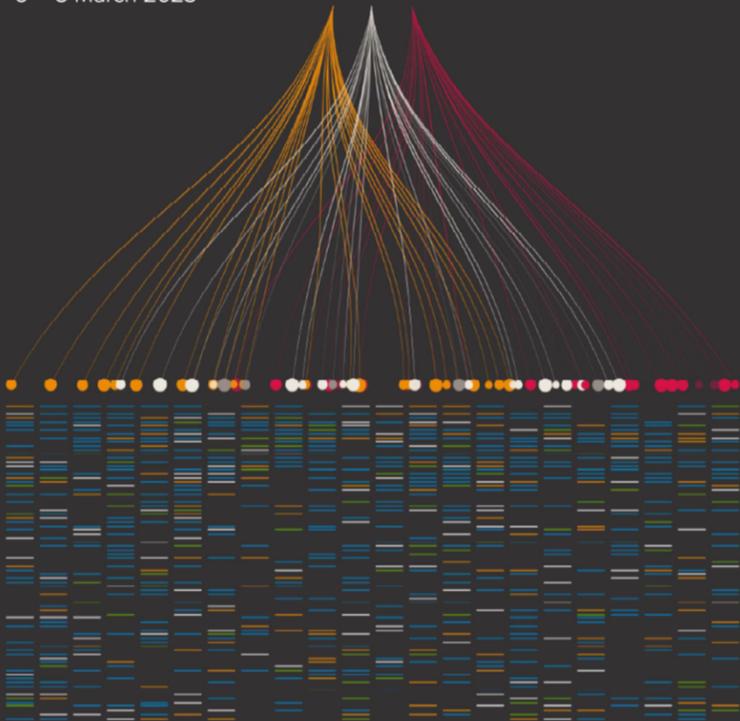
主に、米国の科学アカデミーと医学アカデミー、英国の王立協会と医科学アカデミーが主導し、世界の国・地域からの委員による委員会が組織されサミットが運営されています。

これまで、2015年にワシントンD.C.で、2018年に香港で開催されました。第三回のサミットは、ロンドンで開催され、これまでの議論を継承しヒトゲノム編集に関する重要な国際的対話が行われました。

国際ヒトゲノム編集サミット

Third international summit on human genome editing

6 – 8 March 2023



THE
ROYAL
SOCIETY

The Academy of
Medical Sciences

NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE AND
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

twas

第三回目のサミット（2023）の開始は、ゲノム編集ベビーの事象から

Agenda

Monday 6 March 2023

09:30 – 10:00 Introduction and History of Summits

- Linda Partridge, The Royal Society
- Victor Dzau, United States National Academy of Medicine & the United States National Academy of Sciences
- David Baltimore, The California Institute of Technology

Moderator: Robin Lovell-Badge

10:00 – 10:25 Regulation in China following 2018 clinical use of Heritable Human Genome Editing

- Yaojin Peng, Chinese Academy of Sciences
- Joy Zhang, University of Kent

Moderator: Alta Charo

10:25 – 12:50 Hopes and Fears for human genome editing

10:25 – 10:45 Genome editing for precision medicine: status and opportunities:

- David Liu, Broad Institute, Harvard University & Howard Hughes Medical Institute

10:45 – 11:15 *Morning break*

11:15 – 11:45 International equity for access to gene therapies:

- Jantina De Vries, University of Cape Town
- Natacha Salomé Lima, National Scientific and Technical Research Council (CONICET) & Universidad de Buenos Aires
- Ping Yan (in collaboration with Lu Gao, Yang Yang, Wenlong Lu and Wei Zhang), Dalian University of Technology

11:45 – 12:15 Hopes and fears for human genome editing:

- Kelly Ormond, ETH-Zurich & Stanford University
- Filippa Lentzos, Kings College London

12:15 – 12:50 Panel discussion:

- David Liu, Broad Institute, Harvard University & Howard Hughes Medical Institute
- Jantina De Vries, University of Cape Town
- Natacha Salomé Lima, National Scientific and Technical Research Council (CONICET) & Universidad de Buenos Aires
- Ping Yan, Dalian University of Technology
- Kelly Ormond, ETH-Zurich & Stanford University
- Filippa Lentzos, Kings College London

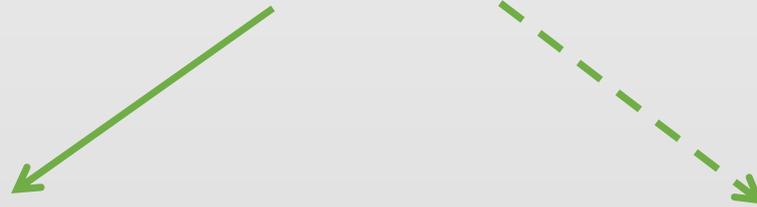
Moderator: Alta Charo

内 容

1. **ゲノム編集技術について**
2. **対象は何か；受精卵と体細胞**
3. **臨床利用の課題**

ゲノム編集技術

遺伝子治療



遺伝子を加える

塩基レベルで操作
→ “編集”
→ 遺伝子発現を
修復

ゲノム編集技術



人工ヌクレアーゼ

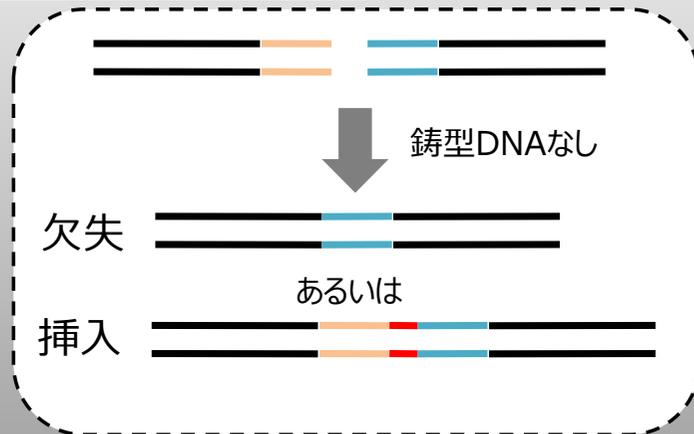
→ 狙った箇所を特異的に切断する

ゲノムDNA

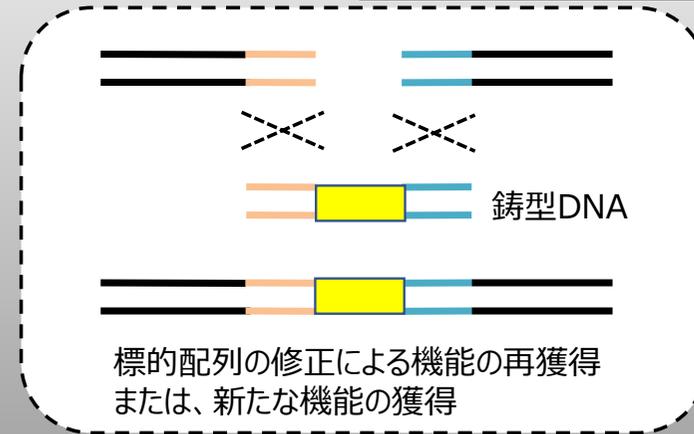
二本鎖切断
Double-strand break
(DSB)

非相同末端結合
Non-Homologous End Joining
(NHEJ)

相同組換え修復
Homologous Recombination
(HDR)

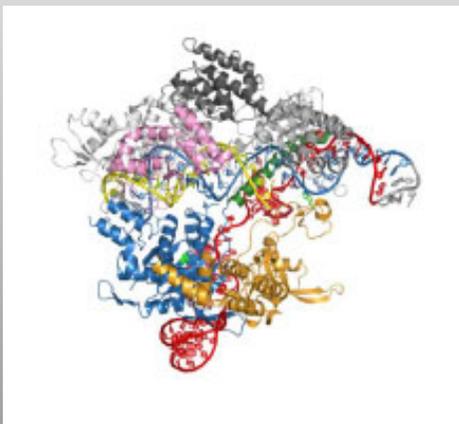
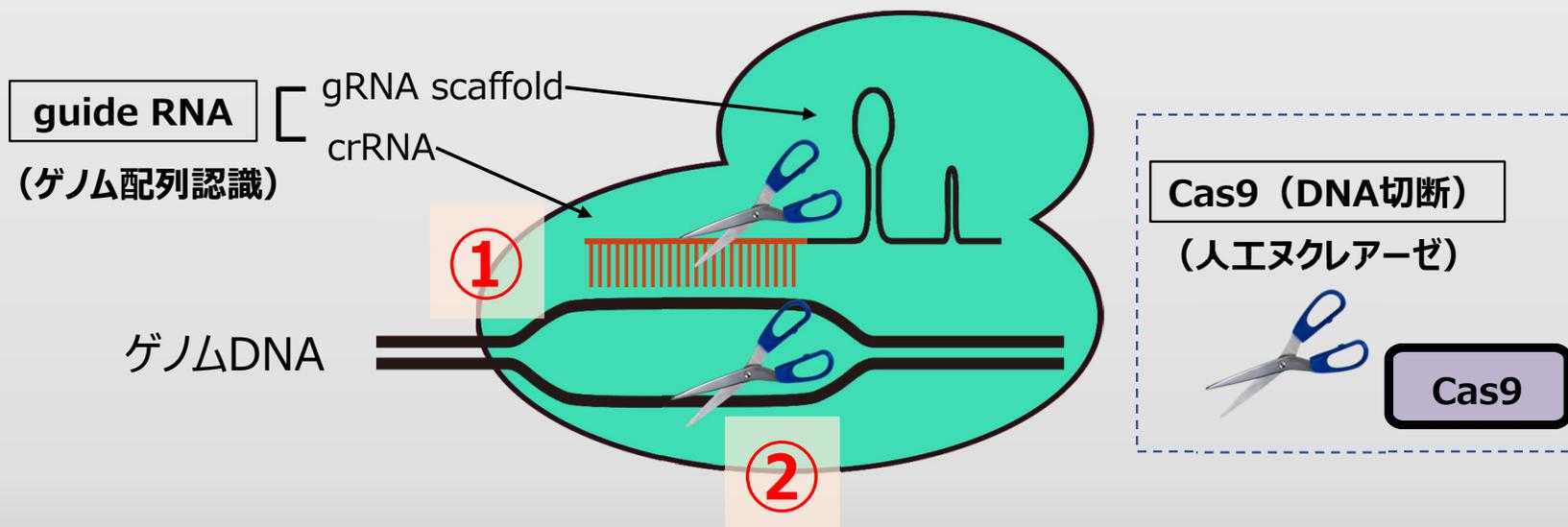


変異により機能の喪失
(遺伝子をこわす)



変異により機能の獲得
(遺伝子をなおす)

ゲノム編集技術



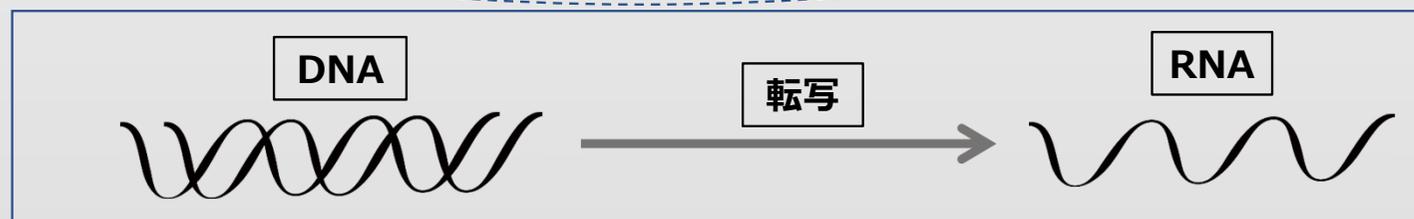
- ① RNA (gRNA) が約20塩基を認識.
- ② 人工ヌクレアーゼ (Cas9) が切断.

ゲノム編集技術

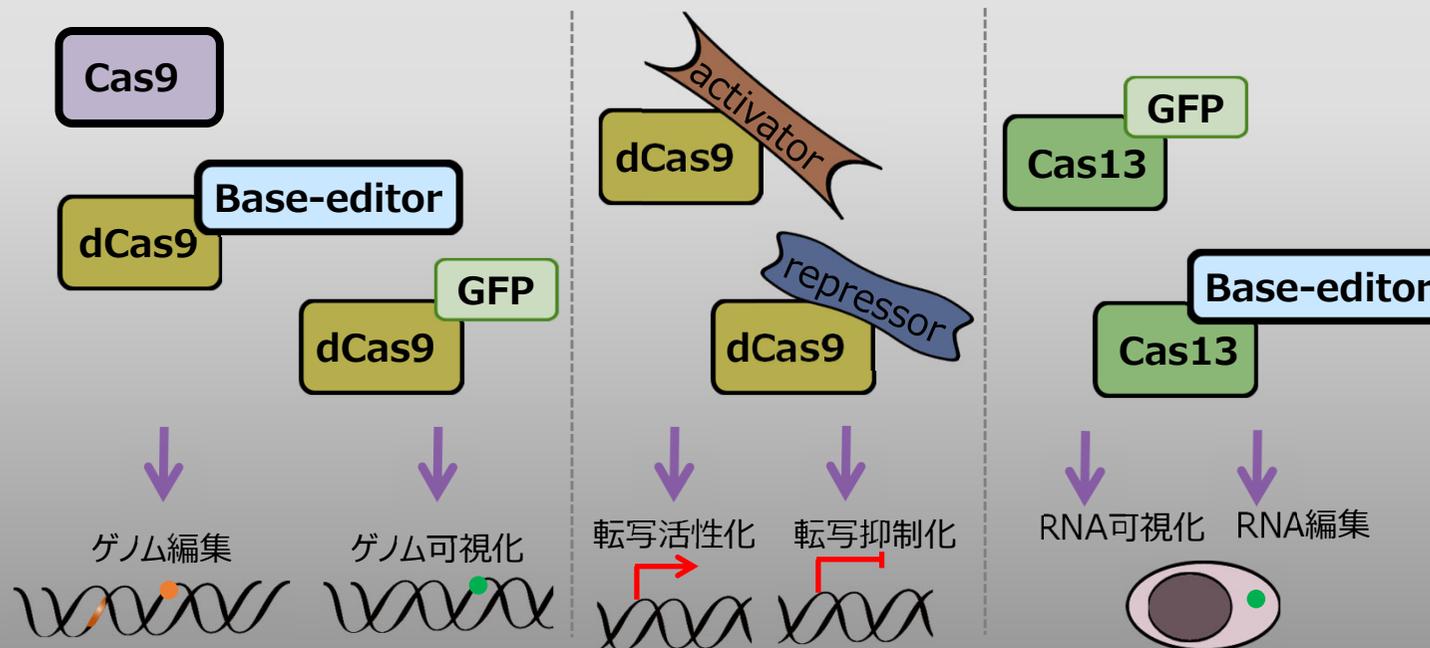
対象



セントラル
ドグマ



CRISPR/Cas
システム



用途

内 容

1. ゲノム編集技術について
2. 対象は何か；受精卵と体細胞
3. 臨床利用の課題

受精卵から個体発生へ

わたしたちの身体は

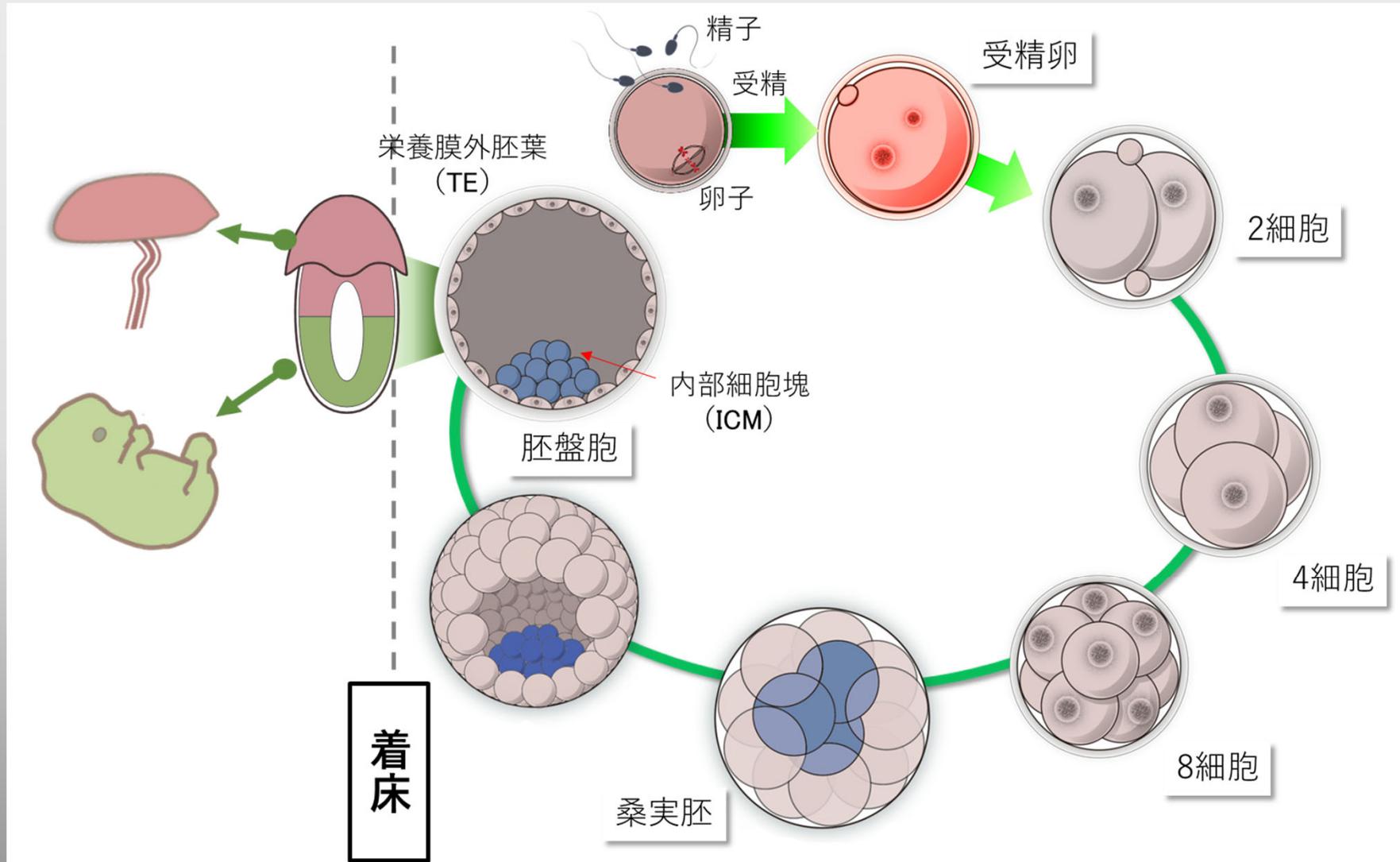


- ・全ての細胞へ影響
- ・世代を越える

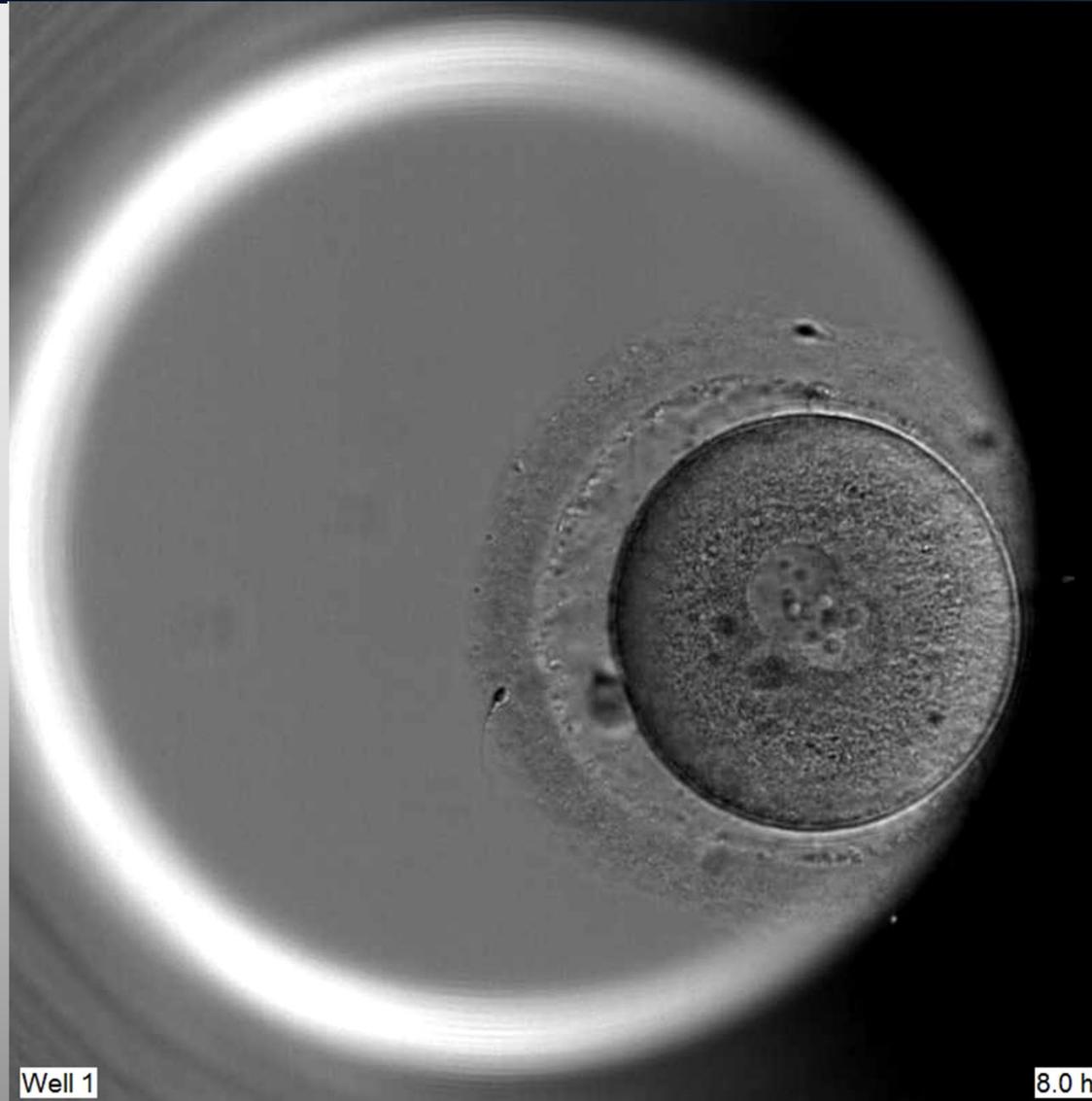


たった一つの細胞から始まる

受精から個体発生の流れ



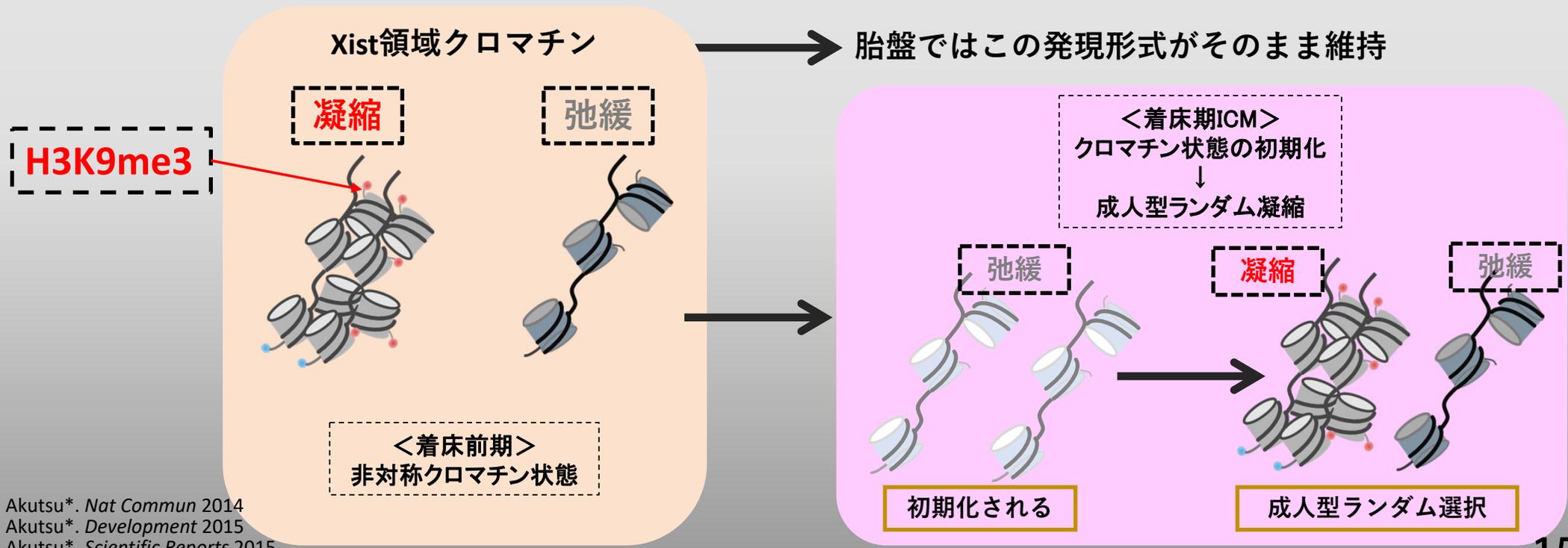
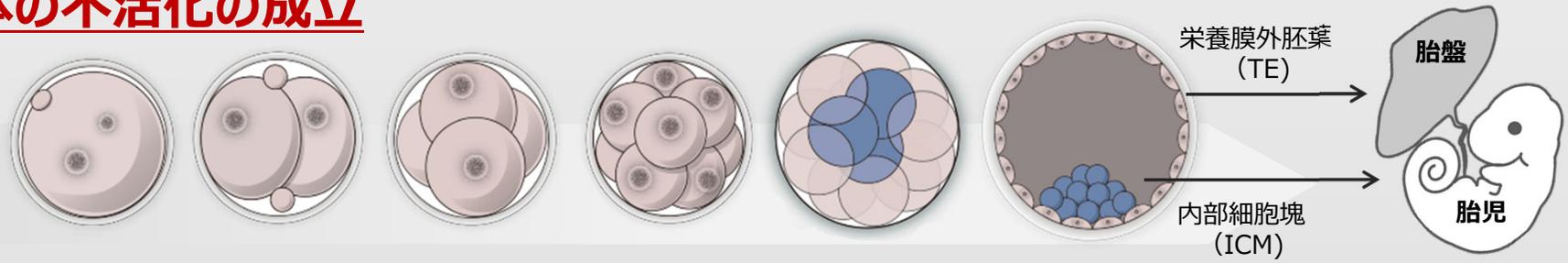
ヒト受精胚初期発生



Fogarty NE, et al. *Nature* 2017

着床前期：その後の発生に必要な分子プログラムが始まる

例：X染色体の不活化の成立



Fukuda, Akutsu*. *Nat Commun* 2014
 Fukuda, Akutsu*. *Development* 2015
 Fukuda, Akutsu*. *Scientific Reports* 2015
 Fukuda, Akutsu*. *Plos Genet* 2016

着床前期胚発生と疾患・病態との関係

ヒト受精胚の研究によって疾患の病因、発生機序等の解明に資する可能性のある疾患リスト (2019年3月)

日本医学会・日本医学会連合によるリスト

1. DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症
2. 女性発症X連鎖遺伝疾患
3. インプリンティング異常症
4. 染色体異数性疾患
5. 染色体異常疾患
6. ミトコンドリア病
7. 遺伝性腫瘍疾患

34
疾患

別添1 各発症疾患分類の概要

DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症

DNAあるいはヒストンのメチル化は、個々の遺伝子の発現量を調節するエピジェネティック制御を行っている。このメチル化を触媒する酵素が欠損することにより、遺伝子の発現異常が生じて複数の臓器・組織に異常をもたらす。

ヒト初期胚においてこれらのメチル化酵素遺伝子のゲノム編集を行い、DNAあるいはヒストンメチル化状態を解析することによって得られる研究成果が、各疾患の病因、発生機序等の解明につながる可能性がある。

女性発症X連鎖性遺伝疾患

X連鎖男性遺伝性疾患は、X染色体を1本しか持たない男性には重い症状が発生するが、女性は健全なX染色体も持ったため通常症状が現れない。ただし、女性のX染色体は2本のうちの1本が通常ランダムに不活性化されるが、X染色体の不活性化が健全なX染色体に極端に偏って不活化 (skewed inactivation) されると、X連鎖男性遺伝性疾患は女性においても発症することがある。

マウス着床前期胚では父親由来のX染色体は絶対不活性化され、胎盤系列の細胞ではこのパターンが維持される。一方で、ヒトではそのような明確な差はなく、父親あるいは母親由来のどちらのX染色体が不活性化されるかは、受精から着床異初期に決定されるがその機序は分かっていない。従って、ヒトのX染色体不活性化機序を、受精胚にゲノム編集技術などを用いる研究によって明らかにすることにより、女性発症X連鎖性遺伝疾患の発症機序を探ることができると考えられる。

インプリンティング異常症

ヒトは父親と母親から同じ遺伝子を二つ受け継ぐが、いくつかの遺伝子については片方の親から受け継いだ遺伝子のみが発現することが知られており、これをゲノムインプリンティングという。発現する側の遺伝子に異常があると様々な症状が現れる。

ゲノムインプリンティングは、DNAのメチル化によるエピジェネティック制御により、生殖細胞から初期胚のステージで起こる。とくに生殖補助医療の普及とともに、これまで非常にまれであったインプリンティング異常症の発生頻度が増加していることから、受精胚にゲノム編集技術などを用いる研究によってゲノムインプリンティング機序を明らかにすることにより、インプリンティング異常症の発生機序の理解につながると考えられる。

染色体異数性疾患

ヒトの初期発生では、染色体数が異常な細胞が自然に発生し、また異常なものが排除される現象が起きており、その頻度はマウスに比べて圧倒的に高いと報告されている。このような染色体異数性が排除されないことによって、トリソミーなどが生じる可能性がある。このような染色体の異数性がどのように発生したり、排除されたりするのか、その機序は不明であり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機序解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

染色体異常疾患

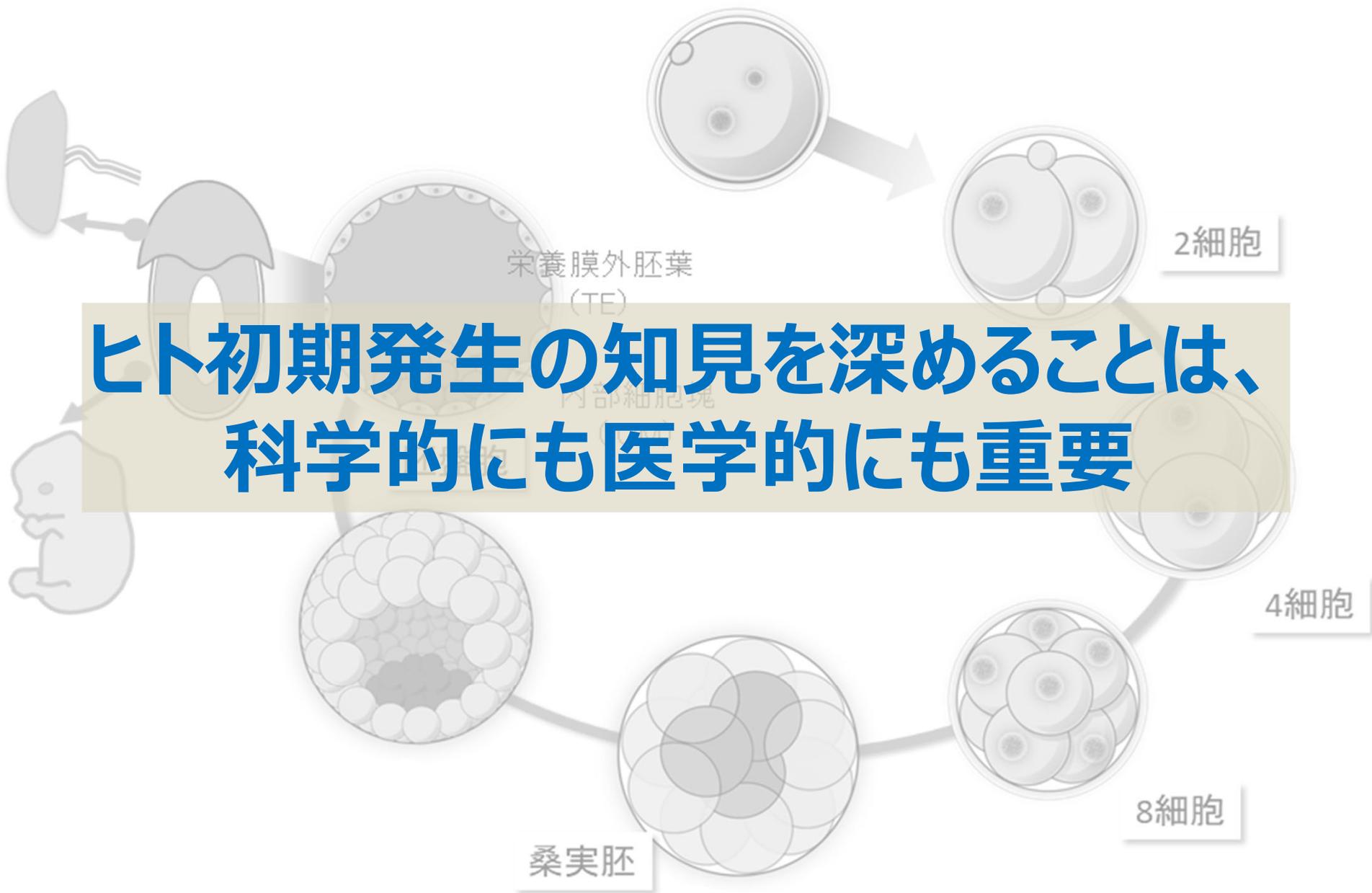
環状20番染色体は不安定であり、初期発生のあいだの脱落と核型正常化というイベントが起こる可能性がある。このような染色体の形態異常がどのように発生したり、排除されたりするのか、その機序は不明であり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機序解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

ミトコンドリア病

ミトコンドリアDNAは母系遺伝するとされてきたが、父母双方からのミトコンドリアDNAが存在するミトコンドリア病家系が報告されている。両性遺伝した患者は優性遺伝形式を示し、核遺伝子側の因子の存在が想定される。このような胚発生における父由来ミトコンドリアDNAの消失機序を解明するには、受精前もしくは受精時から研究する必要がある。初期胚におけるゲノム編集などを用いた機序解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

遺伝性腫瘍疾患

遺伝性腫瘍疾患は、がん関連遺伝子における変異が体細胞でなく生殖細胞系列に認められ、家族性に発症が集積するものを指すが、なかには発症者の両親には変異は認めず、発生の極めて早い段階で新たに生じる変異が原因と思われる症例が認められる。ゲノム編集をもちいて初期胚における解析を進めることで、このような遺伝性腫瘍疾患の発症・病態メカニズムの解明につながる可能性がある。



**ヒト初期発生の知見を深めることは、
科学的にも医学的にも重要**

ヒト受精胚研究の 世界の現状は？

ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究の動向

所属	研究目的	遺伝子	胚の種類,数	研究概要	報告
中国① 中山大学	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防目的	【HBB】 βサラセミア症原因遺伝子	3PN胚 86個	3前核胚に対しCRISPR/Cas9を用いてβサラセミア原因遺伝子(HBB)を欠損(ランダム変異導入)	2015.4 Protein cell
中国② 広州医科大学	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・疾患予防(HIV感染予防)	【CCR5】 HIVの感染受容体遺伝子	3PN胚 213個	3前核胚に対し、CRISPR/Cas9を用いてHIVの感染受容体遺伝子(CCR5)を欠損(ランダム変異導入)	2016.4 J Assist Reprod Genet
中国③ 広州医科大学	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【HBB】 【G6PD】 グルコース6リン酸欠損症(溶血性貧血)原因遺伝子	新規作成胚 HBB:10個 G6PD:10個	βサラセミア症又はグルコース6リン酸欠損症患者の配偶子を用いて、受精卵を新たに作成し、CRISPR/Cas9のゲノム編集の修復効率を検証	2017.6 Mol Genet Genomics
中国④ 広州医科大学	・ヒト受精卵への1塩基編集技術(BE3)の検証	【RNF2】 E3ユビキチンリガー RING2	3PN胚 25個	3前核胚に1塩基編集技術(BE3)を用いて編集効率を検証	2017.10 Protein cell
中国⑤ 上海交通大学	・ヒト受精卵への1塩基編集技術(BE3等)の確認	【HBB】、【FANCF】、 【DNMT3B】	3PN胚 49個	3前核胚に1塩基編集技術(BE3等)を用いて編集効率を検証	2017.10 Protein Cell
中国⑥ 中山大学	・ヒト受精卵への1塩基編集技術(BE3)の検証 ・遺伝性難病予防	【HBB】	人クローン胚 35個	βサラセミア患者の人クローン胚を作成し、1塩基を置き換えるゲノム編集(塩基編集)技術(BE3)を用いて原因遺伝子(HBB)の変異の修復を検証	2017.11 Protein cell
中国⑦ 上海科技大学	・ヒト受精卵への1塩基編集技術(BE3等)の検証 ・遺伝性難病予防	【FBN1】 マルファン症候群原因遺伝子	新規作成胚 46個	マルファン症候群患者由来精子とICを受けて入手した未成熟卵をin vitroで成熟させたものを顕微授精させ、1塩基編集技術(BE3等)により原因遺伝子(FBN1)の修復を検証	2018.11 Mor Ther
中国⑧ 中国科学院神经科学研究所	・ヒト受精卵へのTild-CRISPR法の確認	【OCT4】、【GATA6】	3PN胚	ヒト胚への効率、精密な遺伝子編集法Tild-CRISPR(targeted integration with linearized dsDNA-CRISPR)を開発し改変効率を検証	2018.5 Dev Cell
中国⑨ 合肥医科大学	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYBPC3】 肥大型心筋症原因遺伝子	3PN胚	3PN胚を用いて、CRISPR/Cas9による二本鎖DNA切断のメカニズムを検証。	2018.6 Mol Reprod Dev
中国⑩ 中国科学院神经科学研究所	・ヒト受精卵、新規作成胚、2細胞期および4細胞期胚割球への1塩基編集技術(BE3等)の確認	【HBB】、【OCT4】、 【EMX1】、【MUT】	3PN胚、新規作成胚、 2および4細胞期胚	受精卵、新規作成胚、受精卵の割球に1塩基編集技術(BE3)を用いて編集効率を検証	2019.5 Genome Biol
中国⑪ 広州医科大学	・ヒト受精卵への1塩基編集技術(BE3)の検証	【TTR】、【ALDOB】、 【COL9A2】、【PRE65】、 【KCNJ11】	3PN胚 93個	3前核胚に1塩基編集技術(BE3等)を用いて編集効率を検証	2019.9 Mol Ther Nucleic Acids

ヒト受精卵ゲノム編集の基礎研究の動向

所属	研究目的	遺伝子	胚の種類,数	研究概要	報告
米オレゴン健康科学大⑫	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYBPC3】	新規作成胚 145個	肥大型心筋症患者の精子と正常な卵子から新たに受精胚を作成。受精胚を作成する際、同時にゲノム編集することによる修復効率化の検証	2017.8 <i>Nature</i>
イギリス フランシス・クリック研究所⑬	不妊、初期発生の理解に資する発生学研究	【OCT4】	前核期胚 37個	受精胚や胚性幹細胞で特異的に発現している遺伝子（OCT4）を欠損させて、受精胚の発生における役割を解析	2017.10 <i>Nature</i>
米コロンビア大⑭	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【EYS】 網膜色素変性症原因遺伝子	新規作成胚	CRISPR/Cas9のゲノム編集の修復効率を検証 オフターゲット効果によりindelさらには、染色体レベルの欠損が認められた	2020.12 <i>Cell</i>
イギリス フランシス・クリック研究所⑮	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認	【OCT4】	前核期胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2021.6 <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>
米オレゴン健康科学大⑯	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認 ・遺伝性難病予防	【MYH7】 【MYBPC3】	新規作成胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2023.3 <i>Nat Commun</i>
ベルギー ゲント大学⑰	・初期胎盤発生の分子機序解明	【TEAD4】	前核期胚	ゲノム編集に成功し、TEAD4の機能はマウスと異なることが示唆された	2022.7 <i>Hum Reprod</i>
ベルギー ゲント大学⑱	・ヒト受精卵へのゲノム編集効率の確認	【PLCZ1】	新規作成胚	オフターゲットによる意図しない変異がおきてしまう	2023.8 <i>Mol Ther</i>

ゲノム編集ベビー誕生の突然の発表（2018年11月）



第二回ヒトゲノム編集国際サミット

南方科技大学（中国深圳市）
賀建奎（ハー・ジエンクイ）准教授



患者

夫：HIV陽性

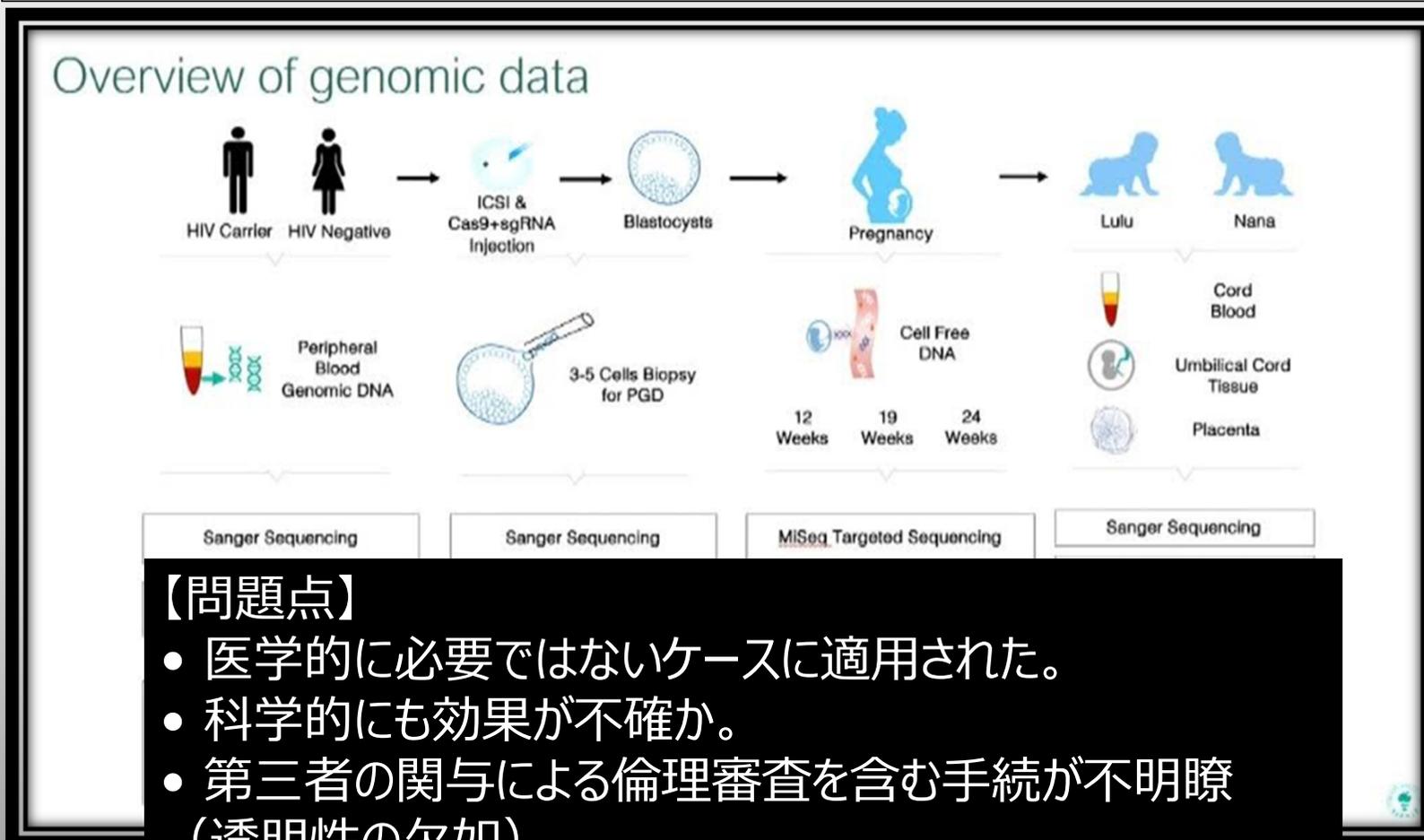
妻：健常

夫婦の受精卵に対し、

CRISPR/Cas9を応用しCCR5遺伝子へ変異をおこす。ゲノム編集受精卵を患者へ移植し双子の姉妹を出産。

ゲノム編集ベビー誕生の突然の発表（2018年11月）

賀建奎博士発表スライドより（Second International Summit on Human Genome Editing website）



ゲノム編集技術を用いたヒト受精胚による児の誕生に対する声明（日本医師会）

平成30年11月30日

ゲノム編集技術を用いたヒト受精胚による児の誕生に関する報道について

公益社団法人 日本医師会
会長 横倉 義武
日本医学会
会長 門田 守人

香港で開催された第二回ヒトゲノム編集に関する国際サミットにおいて、中国の南方科技大学の賀建奎副教授が、HIV（いわゆる「エイズウイルス」を言う）への感染を抑止するために、ゲノム編集技術を用いた受精胚を使い、双子の女兒を誕生させたとの報道がなされました。

実際に誕生したのか、その真偽は現時点では不明ですが、日本医師会及び日本医学会は、本件に対して極めて重大な懸念を表明すると共に、今後、同様な非倫理的行為が行われることのないよう、こうした研究や医療に携わるすべての者に対して強く要請いたします。

我が国において、ヒト受精胚は「人の尊厳」という社会の基本的価値を維持するために特に尊重されるべき存在であり、かかる意味で「人の生命の萌芽」として位置付けられています。

今回の行為は、産まれてきた女兒らの身体的、精神的、社会的な安寧を踏み躪るものであり、この考え方に照らすまでもなく、人の尊厳を無視し、生命を軽視するものであり、国際的な倫理規範から見ても常軌を逸したものであります。

また、HIVに関しては、他にも感染を防ぐ方法があることから、本行為における医学的必要性や妥当性はなく、技術的に確立していないゲノム編集をヒト受精胚に適用することは、医学・技術的な安全面からも大きな問題があります。

さらに、生殖細胞系のゲノム編集の影響は後の世代にまで影響が及ぶことから、人類という種に対する影響も極めて不透明であり、無責任極まりない行為であります。

科学技術の進展は、疾病の予防や治療等に大きな貢献を果たすものと、多くの期待が寄せられることから、ヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究等の適切な在り方やそのルールの構築について、日本医師会及び日本医学会としても、積極的に議論に参加していくなかで、そうした期待に応えていきたいと考えております。

このような非倫理的行為が今後二度と行われることのないよう、より一層注視してまいります。

内 容

1. ゲノム編集技術について
2. 対象は何か；受精卵と体細胞
3. **臨床利用の課題**

* 配偶子/受精卵へのゲノム編集技術応用



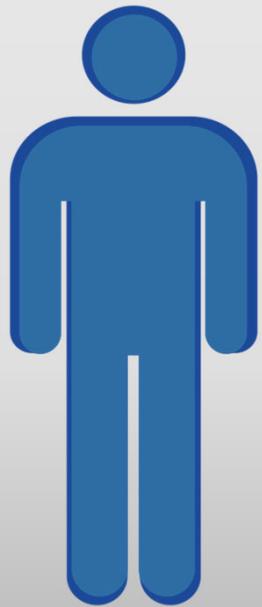
基礎研究

(受精卵ゲノム編集など)

遺伝的なゲノム編集 (生殖)

(**HHGE**; Heritable Human Genome Editing)

規制枠組み



体細胞

生殖細胞

規制枠組み

体細胞

遺伝的改変の臨床利用に関する現在の規制状況

ゲノム編集の対象となる細胞		自由診療	臨床研究	治験・製造販売
体細胞	In vivo 遺伝子治療	法による規制なし*	一定の規制手続きの下、 実施可能 (臨床研究法)	一定の規制手続きの下、 実施可能 (医薬品医療機等法)
	Ex vivo 遺伝子治療	一定の規制手続きの下、実施可能 (再生医療等安全性確保法)		

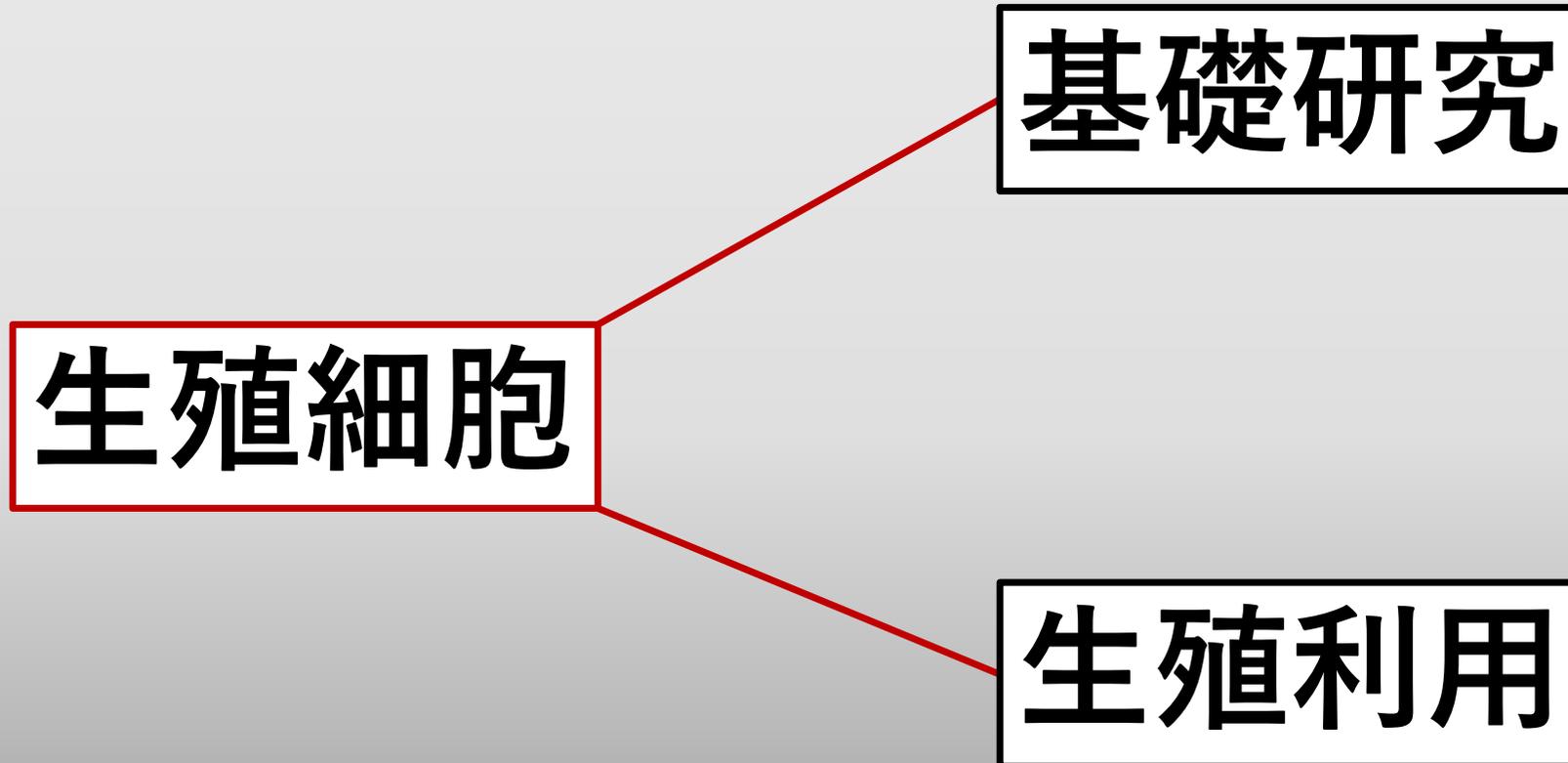
*「臨床研究法附則第二条」の規定による検討対象となる得る分野

「臨床研究法附則」第二条政府は、この法律の施行後二年以内に、先端的な科学技術を用いる医療行為その他の必ずしも十分な科学的知見が得られていない医療行為についてその有効性及び安全性を検証する為の措置について検討を加え、その結果に基づき、法律上の措置その他の必要な措置を講ずるものとする。

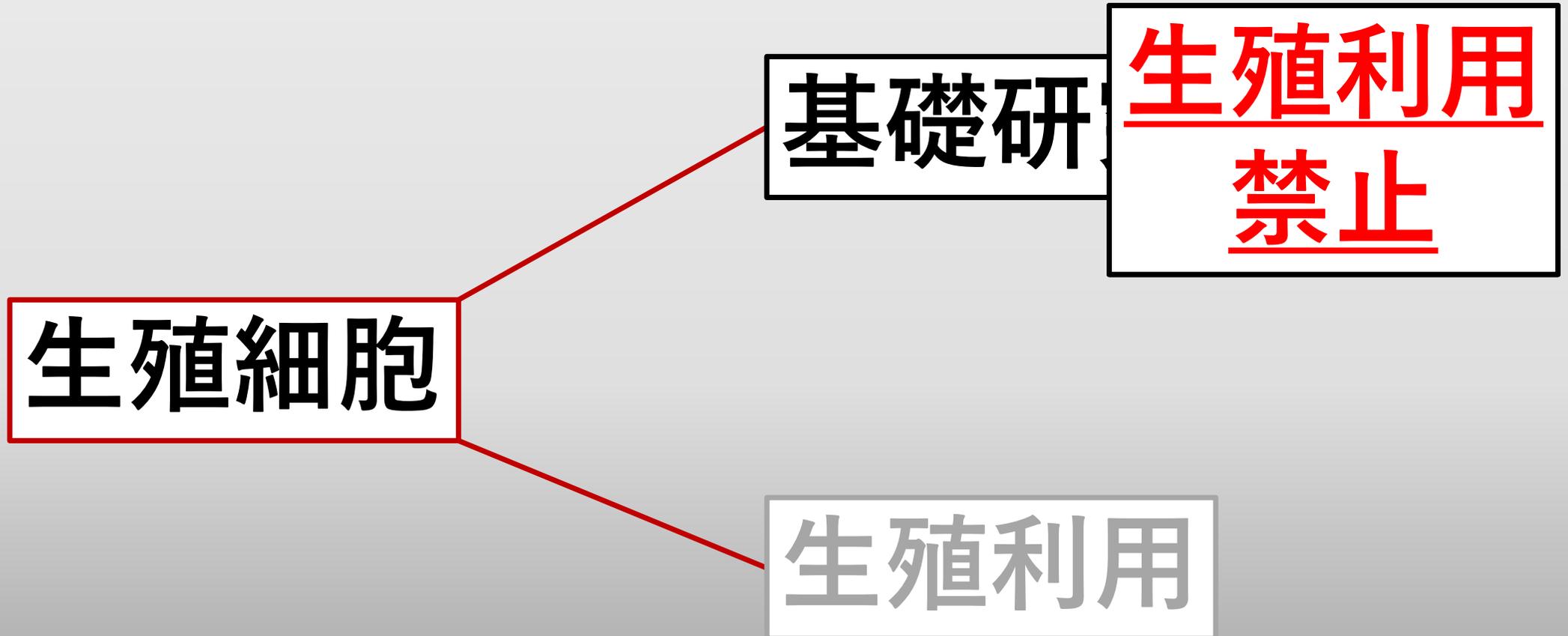
体細胞

生殖細胞

ゲノム編集と生殖細胞

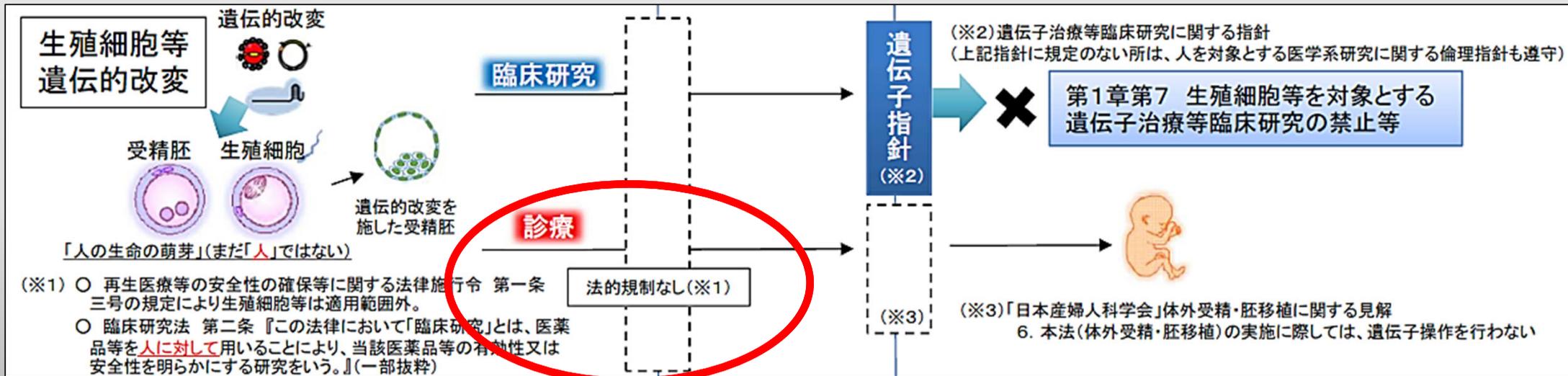


ゲノム編集と生殖細胞



ゲノム編集技術利用の規制（日本）

生殖細胞

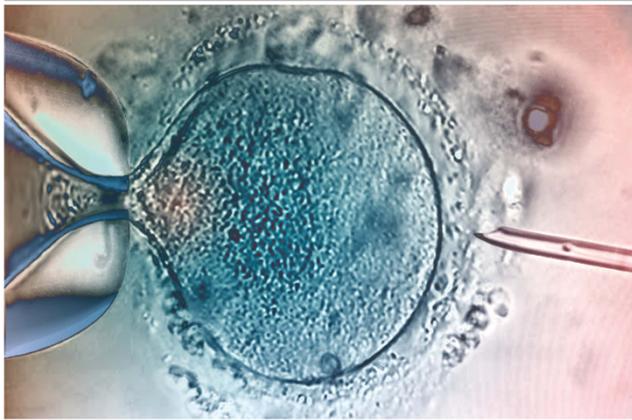


厚生労働省大臣官房厚生科学課遺伝子治療等臨床研究担当資料より

ミトコンドリア病予防のための受精卵

The world this week

News in focus



An *in vitro* fertilization technique that uses mitochondrial replacement can stop deadly diseases from being passed down generations.

FIRST UK CHILDREN BORN USING THREE-PERSON IVF: WHAT SCIENTISTS WANT TO KNOW

British fertility regulator reveals that at least one child has been born using mitochondrial replacement therapy, but details are scant.

By Ewen Callaway

Eight years after the United Kingdom became the first country to regulate the reproductive technique known as mitochondrial replacement, news has emerged that children have been born using the procedure.

The Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), the UK fertility regulator, confirmed that fewer than five UK children had been born using the procedure as of April 2023. The confirmation came in response

to a freedom of information request by the *Guardian* newspaper. The HFEA provided no further information about the procedure or the children.

"It's exciting news, but at the same time it doesn't tell us anything about whether the method has actually worked," says Dagan Wells, a reproductive geneticist at the University of Oxford, UK. "There are open questions, and we need to get answers as soon as possible."

Mitochondrial replacement therapy (MRT), which was legalized in the United Kingdom in

2015, is intended to prevent the inheritance of serious health conditions caused by mutations to mitochondria, cells' energy-producing organelles; such mutations often affect the heart, brain and muscles.

The procedure – sometimes called three-person *in vitro* fertilization (IVF) – involves moving nuclear genetic material from an egg or single-cell embryo with disease-causing mitochondria to a donor egg or embryo that has had its nuclear genetic material removed.

The procedure has been performed in

Nature | Vol 617 | 18 May 2023 | 443

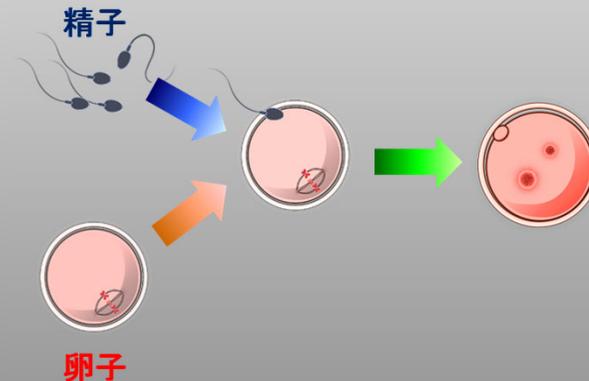
Nature 2023 May 18



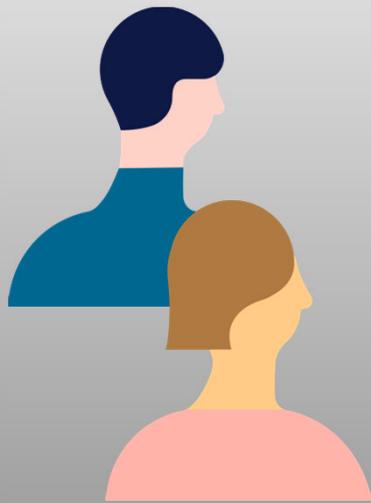
Mitochondrial donation treatment

Mitochondrial donation treatment can be used by people with severe mitochondrial disease to avoid passing the condition onto their children.

英国・HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority) が、重症ミトコンドリア病に対する受精卵への他家由来ミトコンドリア移植療法を認可。実施医療機関としては、The Newcastle Fertility Centre at Life 及び Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, Newcastle University。



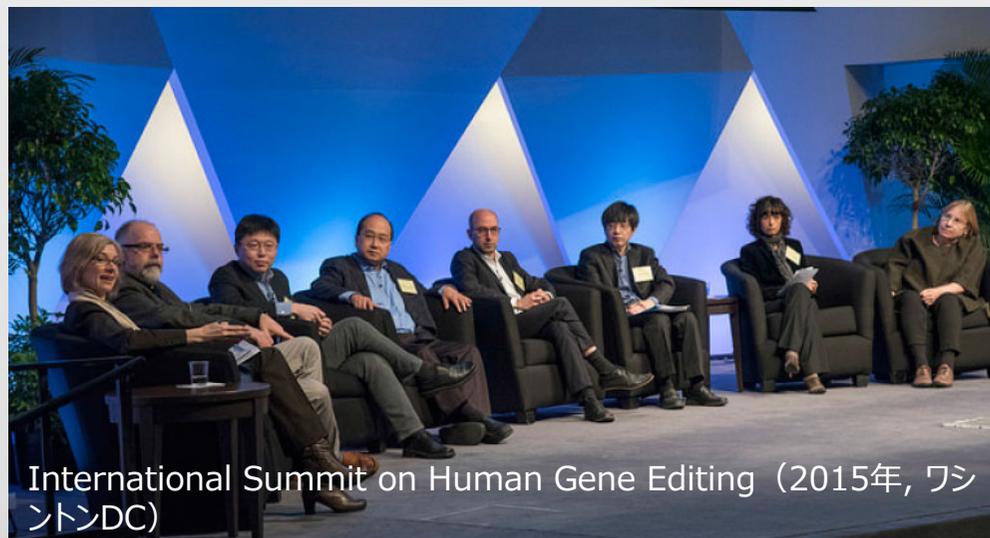
ヒト受精胚の遺伝子改変 臨床利用は 是か否か



→
(生殖医療技術)

- ・病気のない赤ちゃんをつくる
(遺伝病の予防)
- ・エンハンスメント
(特定の特性または強化を持つ
赤ちゃんをつくる)
- ・不妊症への対応

ヒトゲノム編集に関する国際サミット（2015年～）

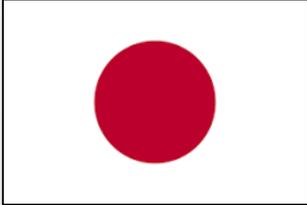


International Summit on Human Gene Editing（2015年, ワシントンDC）

(Meeting in brief; National Academies Press, 2015 Dec 1-3)

ゲノム編集技術・応用に関して、医学、生命科学、倫理、法律、政策など広い範囲の専門家による講演・議論が国際的な枠組みで行われた。これまで、計3回（ワシントンDC, 香港, ロンドン）開催されている。

ヒト受精胚ゲノム編集に関わる国内外の動き



内閣府総合科学技術・イノベーション会議（CSTI）
生命倫理専門調査会

厚生労働省

「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の
臨床利用のあり方に関する専門委員会」

厚生労働省・文部科学省・こども家庭庁

「ヒト受精胚等へのゲノム編集技術等を用い
る研究に関する合同会議」

文部科学省

「特定胚等研究専門委員会」

日本学術会議



WHO expert advisory committee on Developing global standards for governance and oversight of Human Genome editing



NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE AND NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES THE ROYAL SOCIETY

International commission on the clinical use of human germline genome editing

国際委員会の報告書：HHGE report 2020

ヒト胚へのゲノム編集に関する国際委員会の報告について

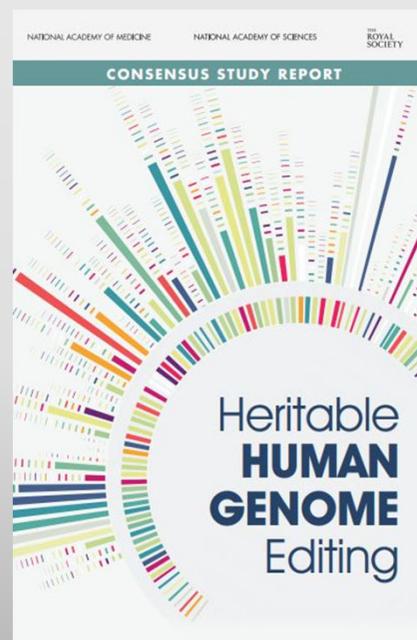
“International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing”

米国科学アカデミー（NAS）/医学アカデミー（NAM）と英国王立協会（The Royal Society）により招集され、10カ国-計18名の専門家により構成されている。

さらに、International Oversight Board of leaders from national academies of sciences and international institutionsが14名の専門家から構成され、委員会の運営、報告書の査読など監視委員会として組織されている。



Heritable Human Genome Editing (HHGE) (2020) 報告書：11の提言



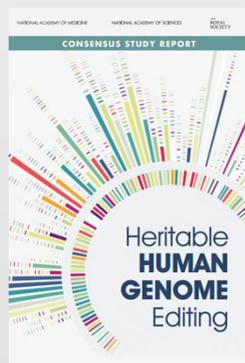
3つの重要なポイント

HHGEの臨床利用は認められない

HHGEの使用を適切に検証、評価する自国内および国際的なしくみが必要

臨床利用となるHHGEは、非常に限られた状況に限定されるべき

国際委員会の報告書：HHGE report 2020



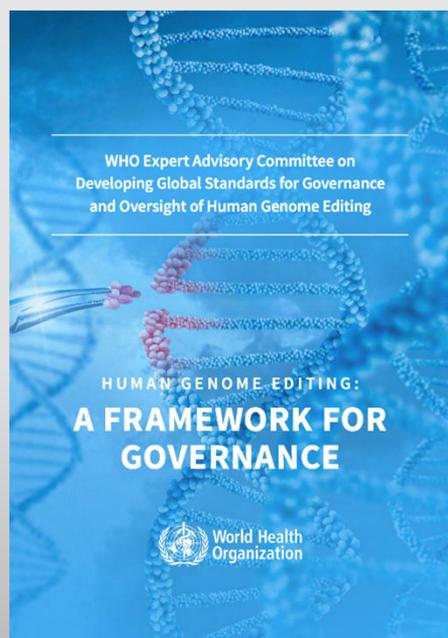
HHGEのありうる臨床応用の分類（6つのカテゴリーとして分類）

- A) 将来の親となる人の子供が深刻な単一遺伝子疾患の原因となる遺伝子型を受け継ぐケース（このレポートでは、重篤な病気罹患または早期死亡を引き起こす単一遺伝子性疾患として定義）
- B) その子供全員ではなく一部が深刻な単一遺伝子疾患の病原性遺伝子型を受け継ぐケース
- C) それほど深刻な影響を及ぼさない、他の単一遺伝子状態を伴うケース
- D) 多遺伝子疾患を含むケース
- E) HHGEの他の応用を伴うケース。これには、新しい特性を強化または導入するか、人類から特定の疾患を排除しようとする変更が含まれる
- F) 不妊症を引き起こす単一遺伝子の特殊な状況

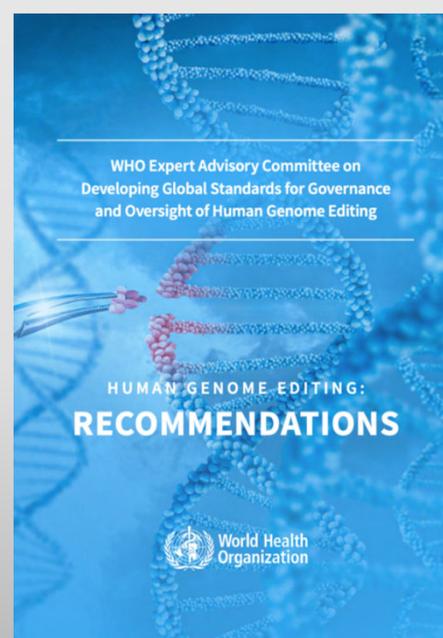
協力：国立国際医療研究センター臨床研究統括部 山本圭一郎先生

国際委員会の報告書：WHO報告書（2021）

WHO : Human Genome Editing 報告書（2021年）



ゲノム編集技術のガバナンスを
世界規模、各国レベル、組織レ
ベルで強化するための考え方



ガバナンス強化のためにWHO
や国連が世界の関係者とともに
実施すべき方策

ヒト受精胚とゲノム編集：重要な課題

“もし”HHGEを想定した場合

科学・医学的観点（個人的見解）

- ・他で代替できることはないか（PGT-M；着床前診断など）
- ・適応となる疾患はどれだけあるのか？
- ・Off-targetの影響
- ・Off-target解析方法と判断基準は？
- ・On-target効果は？
- ・受精卵で行う技術的課題；キメリズムの問題
- ・pre-Clinical studyの考え方と仕組が希薄な生殖医療で事前に Proof of Concept (POC)や安全性をどう評価するのか？
⇔規制の枠組みが整備されている「体細胞」と大きく異なる
（遺伝子治療製品，再生医療等製品）
- ・生まれた子の健康を永続的にフォローアップする仕組みは？
責任は？
- ・世代を超える影響についてどう評価し得るのか？

ゲノム編集技術を臨床目的で 受精卵に対して適応するのは是か否か

科学技術・医学的課題

- ・ゲノムあるいは染色体レベルでもおこる現象が予見できないものがある
- ・Off-targetをコントロールすることは現時点で困難
- ・ゲノム改変の解析や評価法が不十分
- ・受精卵で行う技術的課題と安全性の評価が不十分
- ・一方、対象となりうる疾患の検討や家族について

社会的倫理的課題

- ・生まれた子の健康を永続的にフォローアップする仕組みは？責任は？
- ・世代を超えてどう評価し得るのか？
- ・社会での合意形成は？
- ・「ヒトゲノムは人類の遺産である」（ユネスコ・ヒトゲノムと人権に関する世界宣言）

ゲノム編集技術を臨床目的で
受精卵に対して適応するのは是か否か

不適切な利用をどう防ぐのか

実施者側から

享受者側から

- ・社会へ情報発信、交流、教育は重要

国際的な枠組み

- ・技術、人は“モバイル”（移動自由）

ご静聴ありがとうございました