

生殖細胞系列の遺伝学的変化の現状と
倫理的・社会的問題

2017年 6月16日
神戸大学人文・社会科学系融合研究領域

北海道大学 石井 哲也

内容

1. 医療コンセプトと歴史
2. ミトコンドリア (DNA) 操作
3. ゲノム編集
4. ELSI

ヒト受精胚 (人の生命の萌芽) の運命と見方

立場A
立場B
立場C

問い

- 私たちは、全員、同意なくこの世に生まれ、そして自己の生殖について決定できるようになる
- スタンダードな生殖医療は、親となる夫婦が通常同意する
- 重大な遺伝学的介入を伴う生殖医療の場合、親が同意すれば、いかなる目的でも正当化されるか
- その正当化に際する前提条件は何か

ヒト遺伝学的変化

○介入対象

- 細胞：体細胞、生殖細胞系列
- ゲノム：核 (nDNA, 常染色体遺伝、伴性遺伝)、ミトコンドリア (mtDNA, 母系遺伝)

○リスク管理

変化結果が①長期間体内に留まる、②次世代へ伝承しうる
⇔ 薬剤は体内動態 (ADME) を基に評価・管理可

○社会的観点

- 価値：長期の寛解、治癒、予防
- 悪影響：重大な健康被害、社会的目的への転用

生殖細胞系列の遺伝学的変化をめぐる議論

- 1975年 アシロマ会議 組換えDNA実験の自主規制
- 1982年 大統領倫理委員会Splicing Life報告書：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“遺伝子ドローピング”
- 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治療の論文報告 (米)：ZFN
- 2015年 疾患遺伝予防目的のミトコンドリア置換が合法化 (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)
- 2017年 NASEM報告書：ヒトゲノム編集：科学、倫理、ガバナンス (米)

ヒト生殖細胞系列の遺伝学的改変

遺伝学的改変

7

生殖細胞系列の遺伝学的改変

- ▶ 出生子の全身（生殖細胞含む）に大きな影響をもたらさうる。
- ▶ 遺伝子疾患の着床前予防への利用が想定されてきたが、世界初の臨床応用は不妊治療を目的とした。
- ▶ 倫理的、社会的観点からの批判も：
 - 将来世代に取り返しのつかない悪影響をもたらす
 - “自然法”や“神聖法”に反する
 - エンハンスメント等の社会的害悪をもたらす

かくして、欧州を中心に、ヒト生殖細胞系は改変すべきではないとするコンセンサスが形成されていった。

Baylis F, Robert JS: The inevitability of genetic enhancement technologies. *Bioethics* (2004) 18(1):1-26.

ミトコンドリア、進化、性

卵子中mtDNA 200,000-300,000 copies, approx. 30 mtDNA haplo-groups

Ishii T, Ed. Schatten H. *Human Reproduction: Updates and New Horizons* (2016)

Ooplasmic transfer 卵子細胞質移植

Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs
 Jacques Cohen, Richard Scott, Tim Schimmel, Jacob Levron, Steen Wiladtsen

Lancet 350, 186-187 (1997)

発生能の劣る卵子の原因は細胞質にあるであろう。ドナー卵子の細胞質を移植して正常化を試みた。医療として実施。

- Step 1. Aspiration of an immobilized spermatozoon
- Step 2. Aspiration of approx. 5-15% of donor cytoplasm using the same pipette
- Step 3. Injection of donor cytoplasm with a spermatozoon
- Step 4. Culture the fertilized oocyte for embryo transfer

Donor mature oocyte, Patient's mature oocyte, Zygote with heteroplasmy

Ishii T, Ed. Schatten H. *Human Reproduction: Updates and New Horizons* (2016)

卵子細胞質移植による不妊治療の顛末

Alana Saarinen.

ミシガン州在住。米国で卵子細胞質で生まれた17人の一人。健康なティーンエイジャーにみえる。

一方、妊娠中にターナー症候群が確認されたケースが二件おき、一人は流産、もう一人は減胎された。

また、同時期に生まれた子で発達障害の診断を受けたケースも。

FDAが介入し、以後、医療としては実施せず、臨床試験として申請するように指導。

2016年10月、出生子のフォローアップが報告されたが、一部家庭は回答せず。

Ishii T: Reproductive medicine involving genome editing: Clinical uncertainties and embryological needs. *Reproductive biomedicine online* (2017) 34(1):27-31.

ミトコンドリア置換 (MR)

GV transfer 卵核移植
 患者GV卵子, ドナーGV卵子, Enucleated oocyte, Karyoplast, 再構成卵子

Spindle nuclear transfer (SNT) 紡錘体核移植
 患者MII卵子, ドナーMII卵子, Enucleated oocyte, Karyoplast, 再構成卵子

Pronuclear transfer (PNT) 前核移植
 患者夫婦の受精卵, ドナー受精卵, Enucleated zygote, Karyoplast, 再構成受精卵

Ishii T, Ed. Schatten H. *Human Reproduction: Updates and New Horizons* (2016)

MRの経緯

- 90年代後半 PNTによるMR医療の提唱
- 2005年 筑波大グループがマウス疾患モデルを用いてPNTによるミトコンドリア病の発症予防を提唱
- 2009年 米国Oregon大グループがサルでMSTを実施、仔の出生を報告
- 2010年 英国Newcastle大グループがヒト胚を用いたPNTを実施、mtDNA解析結果について報告
- 2012年 米国Oregon大グループがヒト卵子を用いたMSTを実施、ES細胞のmtDNAについて報告
- 2012年 米国NYSCFグループが、ヒト卵子を用いたMSTを実施、ES細胞解析でヘテロプラスミー消失を報告
- 2013年 英国HFEAがMRの法的解禁を進言
- 2015年 英国議会がMRの合法化を決定、HFEA規制下での限局実施

13

英国：MRを巡る議論

Sharon Bernardi, from Sunderland in the North of England, is someone who mitochondrial replacement could have helped.



Bernardi has lost seven children to mitochondrial disease.

Sharon Bernardiは、Edwardを含めて、これまで7人の子供を失った。全てミトコンドリア病のためである。

14

<http://www.bbc.com/news/magazine-28986843>

The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015



英国は生殖細胞系列遺伝学的改変の合法化の先例をつかった。

- 重篤な遺伝病の遺伝予防目的
- キャリアー夫婦の**選択肢の一つ**
- **ライセンス付**と**クリニック**で実施
- **フォローアップ**を求める
- **年間10-20程度**の提供

“安全でないとは結論できない”

15

US NASEM：MRは臨床試験として容認可



2016年2月、FDAの諮問を受けた検討の報告書をMRは臨床試験ならば一定制約の下、実施は許容しうる。
制約：①親は重症なミトコンドリア病のキャリアー、②当面、胚移植は男性胚に制限、③フォローアップは少なくとも数年必要。

16

MRの倫理的問題

1. ドナー卵子(胚)をそのまま使えばいいではないか
2. MRに必要な卵子を倫理的に調達できるのか
3. 3人の遺伝的親から出生した子のアイデンティティ
4. 二人の女性が関与する卵子や受精卵の再構成
5. 疾患予防目的での解禁が他目的での利用へ滑落？
6. どのくらいの期間フォローアップすべきなのか

17

Ishii, T. Reproductive BioMedicine Online 29,150-155 (2014).

mtDNAの想定外の挙動

LETTER

Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations

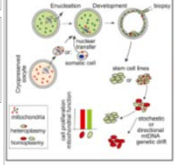
LETTER

Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease

2016年、置換後、細胞分裂につれて、数%残存している変異型mtDNAが再び増える現象が相次いで確認された。

Cell Stem Cell

Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes



特定ハプロタイプの女性から卵子提供してもらう必要がありそうだ。そもそも、英国は前臨床研究のデータが十分でないのになぜ合法化？

18

世界初のSNT：ミトコンドリア病予防目的だが・・・

2016年9月報道
メキシコでミトコンドリア病予防目的のSNTが実施され、男の子が生まれた。



John Zhang, 米国NYの医師。2003年、中国で不妊治療を目的にPNTを実施、三つ子は生誕なく死亡。

Zhang J, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reprod Biomed Online*. 2017 Apr;34(4):361-368.

- mtDNA ハプログループ 女性(I) 卵子ドナー (L2c)
- 結局、両親は子のフォローアップ検査を断った

世界初のSNT：ミトコンドリア病予防目的だが・・・

メキシコ法の下での規制は不妊治療の臨床試験のみ許可しており、このSNTは違法だ。

医師らは医学的、法的観点から反論できるだろう。逆にSNTを不妊治療に使う恐れが明らかになった。



Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case

César Palacios González^{1,2} and María de Jesús Medina-Arellano²

Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case

Tereyza Ishii

PNTを不妊治療目的へ・・・

2017年1月報道 ウクライナで不妊治療目的のためのPNTが実施され、生産した。今後も臨床研究として実施していくという。まだ、論文発表はなし。



First baby born using 3-parent technique to treat infertility

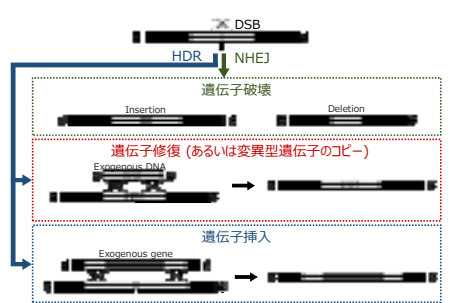
https://www.newsintst.com/article/2118334-first-baby-born-using-3-parent-technique-to-treat-infertility/

不妊治療 「卵子を返り」7人妊婦 卵母のミトコンドリア移植 大腸の遺伝子が初実用

2016年8月、大阪のクリニックが、AUGMENT：自家生生殖細胞ミトコンドリアエネルギー移植法を実施して、すでに二人妊娠しているとプレス発表。

しかし、厚労省は遺伝子治療等臨床研究指針 第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止 には当たらないという。

ゲノム編集：人工DNA切断酵素



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

CRISPR/Cas9で2つの遺伝子が破壊されたサル



サル受精卵にCas9 mRNA/gRNAを導入し、胚段階で最高40%の改変効率、そしてゲノム中の84か所を調べた限りオフターゲット変異は無かった。

Niu Y et al. *Cell* 2014, 836:843 上海科学大学 黄行许准教授 提供

ヒト受精卵を作り、ゲノム編集で変異を修復



Day 3 after injection

遺伝子変異を持つ男性から提供された精子を使ってヒト受精卵 20個作り、Cas9タンパク質/gRNAを注入。

3日目にDNA検査したところ、20個の胚の中で一つは変異が修復され、かつ調べた範囲ではオフターゲット変異はなかった。

Tang L. et al. Mol Genet Genomics 2017, doi:10.1007/s00438-017-1299-z 25

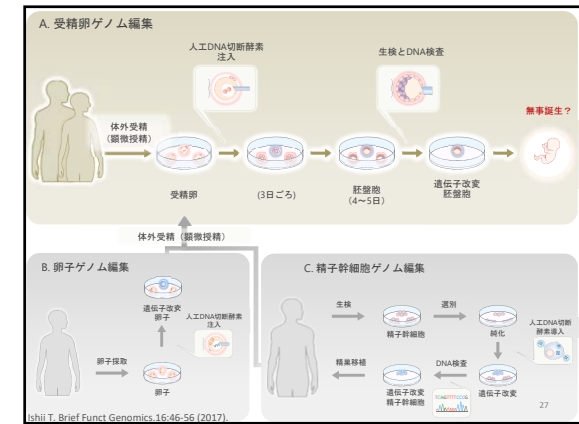
ヒト受精卵ゲノム編集を実施した研究者

2017/05/25 NHK総合【おはよう日本】
中国“世界初”ゲノム編集・ヒトになり得る受精卵で



将来 遺伝性の病気の治療にゲノム編集の技術を用いるならば正常な子供の出生が期待できる

26



全米科学アカデミー・中国科学アカデミー・英国ロイヤルソサエティー主催 国際ヒト遺伝子編集サミット

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



Day 3 Session 'Interrogating Equity' 28

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い、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
- Ruha Benjamin：人々の形質が疾患に変わり、改変標的とされる恐れ

29

全米科学アカデミー最終報告書2017



サミット2015の結語とは異なるトーン

- “clinical trials using heritable germline genome editing should be permitted”
- “only within a robust and effective regulatory framework”

30


ヒトゲノム編集：目的、利益、リスク

- 遺伝子疾患発症予防：親より子
 - ・ 遺伝子疾患のない、順調な人生スタート
 - ・ 予防失敗、別の疾患の発症

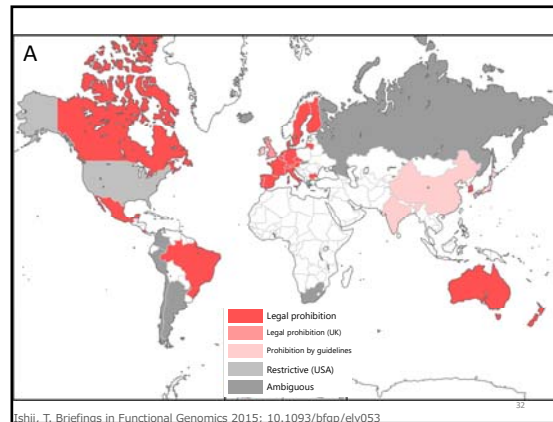
- 遺伝子変異による不妊の治療：子より親
 - ・ 遺伝子改変による遺伝的つながりのある子の追求
 - ・ 発生停止、流産・死産、先天異常児

- 社会的利用（デザイナーベビー）：子より親
 - ・ 親の希望の外観、運動能力などをもつ子の追求
 - ・ 先天異常、家族不和、乱用による社会混乱

* 着床前診断は疾患予防→不妊治療→性別判定（海外）と目的は拡大



31



国際規制環境：39か国

- Red: 法的禁止 (24か国)
- Pink: 核ゲノムDNAについて法的禁止 (英国)
* 英国は今年2月、ミトコンドリア移植を合法化 (2015年10月29日施行).
- Faint pink: 指針による禁止 (中国, インド, アイルランド, 日本)
- Light-grey: 禁止はせず、制限のみ (USA).
- Grey: 法的取り扱いがあいまい (9か国)

33

日本における 生殖細胞系列の 遺伝学的改変 ELSI

34

我が国における生殖医学関連規制

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年法律第146号）
 文科省・厚労省「ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針」（平成26年）
 文科省・厚労省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成29年改正） * 個人情報保護法改正」
厚労省 遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年）第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止
 文科省・厚労省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年）
 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（平成23年）

35

ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律

○ヒトにクローン技術を適用する問題点

1. 「人の尊厳の侵害」 → 人間の唯一性の崩壊、人の道具化
2. 「社会秩序の混乱」 → 家族秩序の混乱
3. 「安全性の問題」 → 動物実験で死産・過大児等が多く安全性が未確認

○規制

- ・ 法律で母胎への移植が禁止されている胚
 - ①人クローン胚、ヒトの亜種；②ヒト動物交雑胚、③ヒト性集合胚、④ヒト性融合胚
- ・ 特定胚指針で母胎への移植が禁止されている胚
 - 一卵性多児の人工的生産：
 - ⑤ヒト胚分割胚、⑥ヒト胚核移植胚、⑦ヒト集合胚
 - 一部ヒト要素をもつ動物性胚：
 - ⑧動物性融合胚、⑨動物性集合胚

日本ではMRの臨床実施は規制対象でない部分がある。

36

臨床試験におけるフォローアップ

英国MR規制はクリニックにフォローアップ計画提出を義務化

- 長期フォローアップが必要だが、どの程度の期間か
- 世代にまたがるフォローアップは実行性あるか
- 出生子の生涯にわたるフォローアップは強制は困難ではないか
- NASEM報告書は少なくとも数年必要とするが、中高年発症疾患の予防の場合は不適當
- 親が参加同意しても、あとで撤回する可能性も

合理的、倫理的フォローアップ方針なく実施することは無責任。

生殖細胞系列の遺伝学的改変：喫緊の問題

謝辞と最近の論文

Ishii T.
Peer commentary: Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case
J Law Biosci lsx015. Published: 09 May 2017. doi: <https://doi.org/10.1093/jlb/lx015>

Ishii T.
Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society.
Brief Funct Genomics. 2017 Jan;16(1):46-56.

Ishii T.
Reproductive medicine involving genome editing: clinical uncertainties and embryological needs. Reprod Biomed Online. 2017 Jan;34(1):27-31.

Ishii T.
5. Mitochondrial Manipulation for Infertility Treatment and Disease Prevention
Human Reproduction: Updates and New Horizons Ed. by Heide Schatten
Published Online: 30 DEC 2016. doi: 10.1002/9781118849613.ch5

研究費 科研費基盤C 26460586

* 岩波新書 新赤版1669 グラム編集を問う - 作物からヒトまで 7月20日発行

tishii@general.hokudai.ac.jp