

GCP レター

今回のテーマ

【ヒト受精卵胚へのゲノム編集を用いる研究について】

第 48 号 2019 年 1 月 8 日発行



発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

謹んで新春のお慶びを申し上げます。本年もどうぞ宜しくお願いいたします。



アドバイザリーボードメンバーからの新年のご挨拶



弦間昭彦先生

日本医科大学 学長

<先生からの一言>

新年明けましておめでとう御座います。

昨年、臨床研究法に基づいた臨床研究、特に、「特定臨床研究」について、倫理審査など、各研究施設の対応が進められてきたと思われまます。大変な変化と考えますが、今年も、GCPレターは、有用な情報を皆様のもとに正確にお届けできるよう心がけてまいります。

特定臨床研究に限らず、新薬開発を取り巻く環境、新しいエビデンスを生む環境作り、GCPレターの情報はますます広く必要とされ、活発な臨床研究が進められることを願います。よろしくお願ひ致します。

小林広幸先生

東海大学大学院 医学研究科 研究科長

総合臨床研究センター 所長

医学部 副学部長

<先生からの一言>

新年あけましておめでとうございます。

本年は亥年、亥に木編を補うと「核」となり内側の芯を意味することから「発芽に備えてエネルギーを貯める時期」ともされています。

個人では知識を増やす精神を育てる、組織では人材育成や基盤を固めるなど、内部の充実を心がけると次の飛躍につながる良い年になると思います。

臨床研究法が施行され間もなく1年が経過しますが、皆さまがたの組織の充実につながる情報をお届けできるよう努めてまいります。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

長谷川直樹先生

慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学病院 感染制御センター

教授/副センター長

<先生からの一言>

新年明けましておめでとうございます。

今年は臨床研究法の本格運用となります。臨床研究を取り巻く状況は大きく変化し、ますます複雑な手続きを要することになります、様々な準備も必要になり、対応にも追われることが予想されます。

真に必要な意義のある研究が残り、そうでない研究は淘汰されてゆくこととなりますが、GCPレターでは臨床研究についての理解を深め、よりよい研究を遂行するために必要な情報を発信してまいります。

鈴木千恵子先生

浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

特任助教

<先生からの一言>

新年あけましておめでとうございます。

昨年は臨床研究法の施行により、研究者等関係者にとっては慌ただしい年となりました。新たな年を迎え、心機一転したいところですが、現場の混乱はまだまだ続きそうです。一方で、再生医療やAI機器等の躍進により、医療の環境も変化してくるのではないのでしょうか。治験・臨床研究に従事する者として、時代の変化に押し流されずに、常に情報を収集し、知識を新たに、最適医療につながるエビデンスを求めて精進したいですね。

本年もどうぞよろしくお願ひいたします。

ヒト受精胚へのゲノム編集を用いる研究について

中国の研究者が、ゲノム編集技術を使って遺伝情報を改変した受精卵から双子の女兒を誕生させたことを、香港で開催された第2回ヒトゲノム編集国際サミットにおいて発表しました。この発表が事実であれば、倫理的に大きな問題であると考えられます。

今回は、ヒト受精胚[※]へのゲノム編集を用いる研究について、見てゆきましょう。

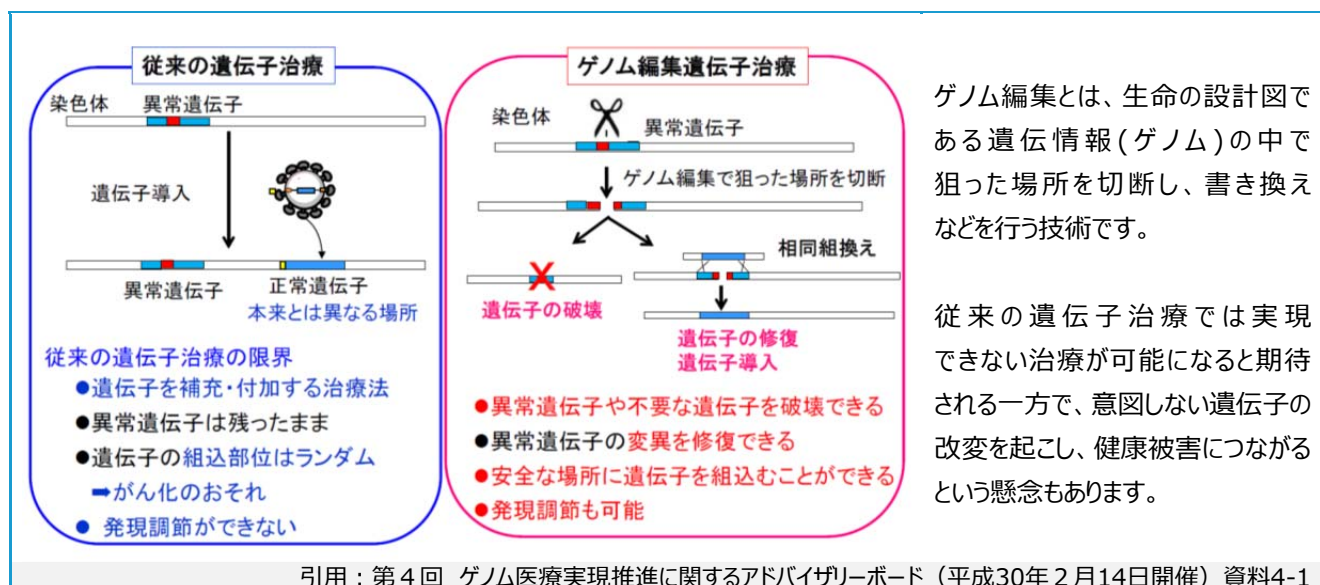
(※ ヒト受精胚：ヒトの精子とヒトの未受精卵との受精により生ずる胚をいう)

中国で行われたとされるゲノム編集の概要

今回の研究は、国や所属大学の審査を受けておらず、所属大学への報告も行われていません。また当該女兒を出産したとされる医療機関（深圳和美婦児科医院）が事実関係を否定しており、事実確認が取れていませんが、発表内容は以下のとおりです。

- ・ 中国南方科技大学の賀 建奎 (Jiankui He) 氏らのグループが本研究を行った
- ・ 夫がHIV感染者の夫婦7組を研究対象とし、そのうち1組が妊娠に至り、双子の女兒が誕生した
- ・ 体外受精の際に、夫の精子からHIVを除去し、HIV未感染の妻から卵子を採取して、受精後にゲノム編集^{※1}を行い、HIVが細胞に感染する際に関係するCCR5遺伝子^{※2}を破壊した受精卵を妻の子宮に戻した

※1 ゲノム編集(Genome editing)とは



※2 CCR5遺伝子

HIVが細胞へ侵入する際、細胞表面に出ているCCR5遺伝子を足がかりに、細胞（Tリンパ球やマクロファージ）の内部へ侵入するので、CCR5遺伝子が欠失している場合には、HIVに感染しにくいということが科学的に証明されています。

今回の事例では、夫だけがHIV感染者であり、妻はHIV陰性であったので、HIVを除去した夫の精子を受精させた段階で、受精卵にはHIVが存在しなくなります。

従って、双子の女兒をHIV感染から守るためにゲノム編集を行うことは必ずしも必要ありませんでした。つまり、本研究は、治療の目的でゲノム編集されたのではなく、もともと健康な身体（受精卵）にHIVへの抵抗力を持たせたということになります。これには、倫理的な問題とともに、技術的な面から考えても、（DNA上の）狙ったところとは違う場所を書き変えてしまう恐れ、あるいは「DNAの想定外の損傷」や「細胞癌化」等の危険性が危惧されます。

また、今回の事例で破壊したCCR5遺伝子は、全身の様々な細胞において重要な役割を担っていることが知られており、CCR5遺伝子を欠失させたマウスを用いた研究などから、以下の事例が報告されています。今回の事例は、結果的に、これらのリスクを双子の女兒（およびその子孫）に負わせてしまったこととなります。

- ☞ 角膜の血管新生が阻害されてしまうこと (Ambati et al., Vis Sci, 2003)
- ☞ 西ナイルウイルスの感染リスクが高まること (Glass et al., J Exp Med, 2005) (Glass et al., J Exp Med, 2006)
- ☞ インフルエンザウイルス感染による死亡率が上昇すること (Falcon et al., J Gen Virol, 2015)
- ☞ 糸球体腎炎を悪化させること (Turner et al., J Immunol, 2008) など

引用：一般社団法人日本ゲノム編集学会ホームページ (http://jsgedit.jp/wp-content/uploads/2018/11/statement_181130_2.pdf)

ゲノム編集技術は、子孫には伝播しない体細胞（生殖細胞や受精卵以外）を用いて様々な研究が進められている段階です。例えば、HIVに感染した患者自身のTリンパ球や造血幹細胞を取り出し、ゲノム編集技術を用いて、人為的にCCR5遺伝子を欠失させて、患者に移植して戻すという臨床試験（第I/II相試験）が、米国のSangamo Therapeutics社を中心に進められており、成果が論文発表されています（Tebas et al., N Engl J Med, 2014）。

受精卵の段階で遺伝子を改変するゲノム編集をめぐるのは、遺伝的な特質が子孫に受け継がれる可能性があることなどより、生命倫理や安全性に対する十分な議論が必要とされており、現時点では、多くの国で法律によって規制されています。

<受精卵ゲノム編集の各国の規制>

	基礎研究	母胎へ戻す
日本	指針 [※] 作成中	指針 [※] で禁止へ
中国	大学などの倫理委員会が認めれば可能	指針で禁止
米国	公的研究費の投入を禁止	当局が臨床試験を認めず
ドイツ	法律で禁止	法律で禁止

引用：日本経済新聞（2018年12月5日朝刊 2面）

※ 日本では、ヒトの受精卵に対するゲノム編集について、文部科学省および厚生労働省が、「**ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針**」の制定を進めています。

本指針案では『ゲノム編集をヒトの受精卵に施すこと』を**基礎研究に限って認め**、人や動物の子宮に戻し、妊娠、誕生させることを禁止しています。12月4日に開催された文部科学省の生命倫理・安全部会（第39回）において本指針案が了承され、今後、厚生労働省や内閣府の同様の審議会の了承を経たうえで、2019年4月にも運用が開始される見通しです。

ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針（案）

次に、「ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針」制定案の主な内容について見てゆきましょう。

指針に規定される主な内容 ～ 目的、ヒト受精胚の取扱い ～

【目的】

ヒト受精胚にゲノム編集技術等を用いる基礎的研究[※]について、ヒト受精胚の尊重、遺伝情報への影響その他の倫理的観点から、当該研究に携わる者が遵守すべき事項を定めることにより、研究の適正な実施を図る。

※ 基礎的研究：ヒトや動物に、ゲノム編集技術等を用いた受精胚を移植しない研究は可とする（個体産生につながらない）

【研究の要件】

当分の間、胚の発生および発育並びに着床に関する研究、ヒト受精胚の保存技術の向上に関する研究その他の**生殖補助医療[※]の向上に資する基礎的研究**に限る。

※ 生殖補助医療：人工的な技術を用いて精子と卵子を受精させて妊娠に導く技術（体外受精）

【ヒト受精胚の入手】

提供を受けることができるヒト受精胚の要件は以下のとおりです。

なお、研究材料として、**新たに、受精によりヒト受精胚を作成して使用することは禁止**されています。

- ▶▶ **生殖補助医療目的に用いる予定がないもの**のうち、提供者からヒト受精胚を滅失させることについての**意思が確認されているものであること**
- ▶▶ 研究に用いることについて、**適切なインフォームド・コンセントを取得したものであること**
- ▶▶ **凍結保存されているものであること**
- ▶▶ **受精後 14 日以内**（凍結保存されている期間を除く）のものであること
- ▶▶ ヒト受精胚の提供は実費相当額を除き、**無償**とすること

【胎内移植の禁止】

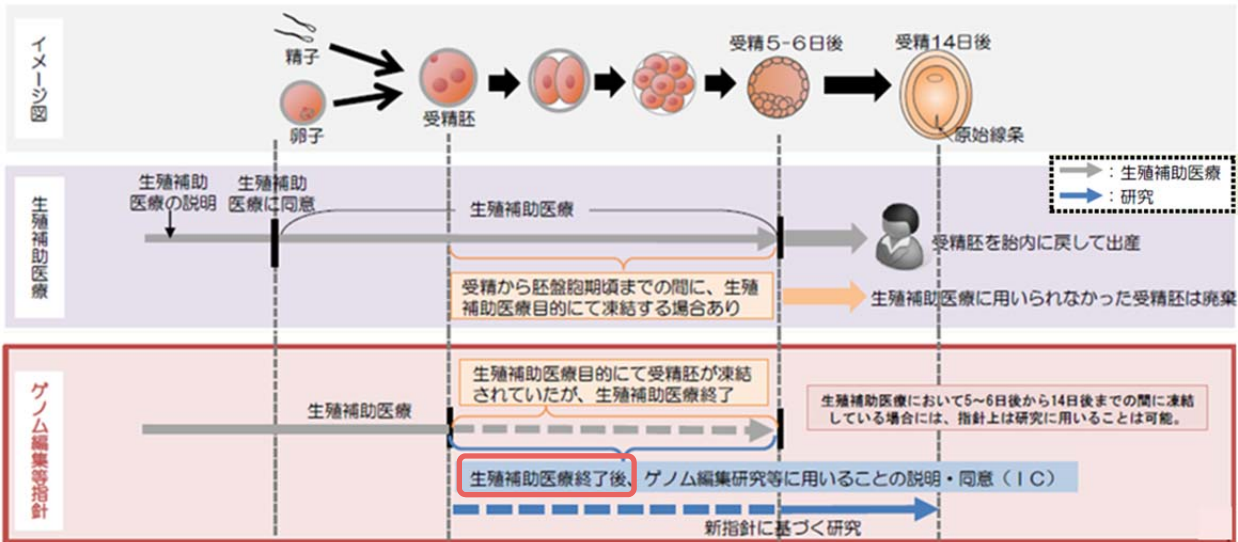
研究に用いたヒト受精胚を**人又は動物の胎内への移植禁止**

ヒト受精胚を人又は動物の**胎内に移植できる設備を有する室内での研究禁止**

指針に規定される主な内容 ～ インフォームド・コンセント ～

- ▶▶ ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究の説明は十分な理解が得られるよう、説明事項を記載した説明書を提示し、**分かりやすく行うこと**
- ▶▶ 説明時には、ヒト受精胚の提供者の個人情報を守るための適切な措置を講ずること
- ▶▶ 提供者からインフォームド・コンセントを受ける時期は、**生殖補助医療が終了した後**であること

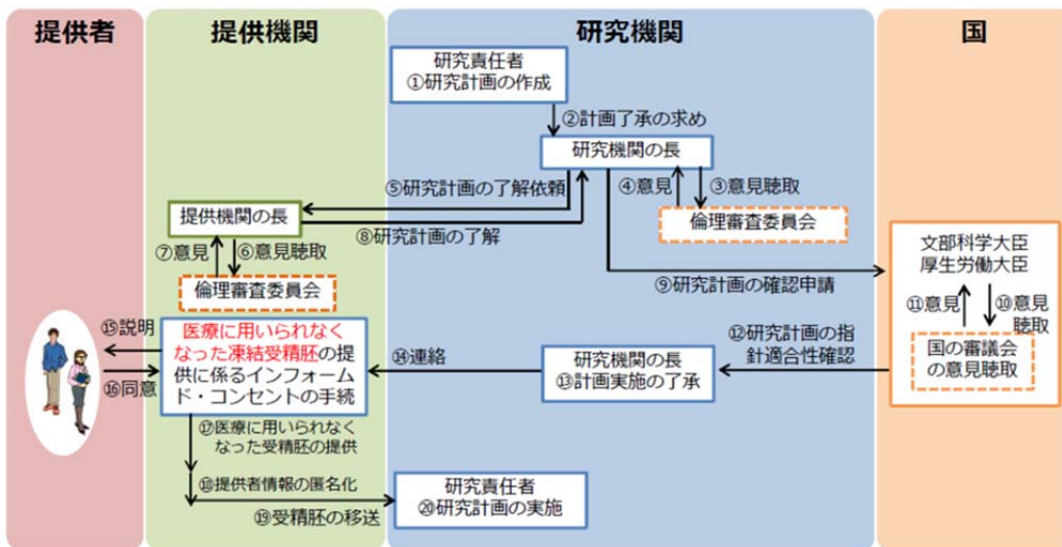
《同意取得時期》



引用：第3回ヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する合同会議（平成30年8月30日開催）資料2一部改変

指針に規定される主な内容 ～ 研究の手続きイメージ ～

研究の手続きは、以下の図に沿って規定されています。留意事項としては、各機関の「倫理審査委員会」による審査および「国」による「指針」への適合性について確認を行う2段階の手続きとすることが挙げられます。



※ ①～⑳は手続きの順番を表す
 ※ 研究機関と提供機関が同一である場合、⑤～⑧は不要。なお、その場合、研究機関の長、研究責任者、および研究実施者は、提供者の主治医を兼ねることができない
 引用：第112回生命倫理専門調査会第11回タスクフォース（平成30年9月28日開催）資料6-1

本指針が制定されると、不妊治療などの基礎研究が認められます。受精卵が発達する仕組みには、不明な点が多く、ゲノム編集を使った研究でこの仕組みが解明できれば、不妊治療の成功率が高められると期待されています。

<p>アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ</p> <p>今回のGCPLターはいかがでしたか。 GCPLターに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。</p> <p>アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス： ssi-advisory_board@j-smo.com</p> <p>GCPLターのバックナンバー： https://www.j-smo.com/advisoryboard/archive/</p> 	<p>【次回の発行予定】</p> <p>あけましておめでとうございます 本年もよろしくお願いたします</p>  <p>次回のGCPLターは 2019年2月28日発行予定です。 楽しみにして下さいね。</p>	 <p>Site Support Institute 医薬の進歩に、Human Valueを。</p> <p>住所：東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング TEL：03-6779-8160（代表） URL：http://www.j-smo.com/</p>  <p>CMIC サイトサポート・インスティテュート株式会社 ジミックグループ</p>
--	---	--