

第2回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
議事録

第2回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
議事次第

日 時：令和元年8月21日（水）10:00～11:57
場 所：労働委員会会館 講堂（7階）

1. 開 会

2. 議 事

- (1) ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用の制度的枠組について
- (2) その他

3. 閉 会

○五十嵐委員長 では、ただいまから第2回「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚の臨床利用のあり方に関する専門委員会」を開きたいと思えます。

お暑いところ、お忙しいところ、お集まりいただきまして、ありがとうございます。

初めに、事務局から出席者の状況と配付資料について御説明をお願いいたします。

○平課長補佐 厚生労働省大臣官房厚生科学課の平と申します。よろしく願いいたします。

本日は、15名中、13名の委員の皆様から御出席の連絡をいただいております。

なお、苛原委員、後藤委員から御欠席の連絡をいただいております。

本日は、参考人として、広島大学の山本先生にお越しいただいております。

続きまして、配付資料の確認をさせていただきます。本日は、ペーパーレス会議とさせていただきますので、皆様に配付してありますタブレットで資料を御参照ください。操作で御不明な点がございましたら、事務局にお問い合わせください。

また、傍聴者におかれましては、厚生労働省のホームページに資料を掲載しておりますので、そちらを御参照ください。

タブレットを御参照いただきまして、本日の資料は、議事次第のほかに、

資料1 ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用の枠組に関する論点整理(案)

資料3 武田委員 提出資料

参考資料1 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

参考資料2 レトロウイルスベクターの安全性についての遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の見解

参考資料3 委員名簿

となります。

資料2の山本参考人提出資料は、本日は非公開資料となるため、委員の皆様へのみ机上配付資料としております。後日、公開資料としてホームページに掲載いたしますので、御了承ください。

また、今後の議論の中で参照する可能性のある資料に関しましては、机上のファイルにまとめてありますので、適宜御参照ください。

これより先は、議事に入ります。会議冒頭のカメラ撮影はここまでとさせていただきますので、御協力をお願いいたします。

以上です。

○五十嵐委員長 ありがとうございます。

では、議事1「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用の制度的枠組に関する論点整理(案)」につきまして議事を行いたいと思えます。

資料の説明を事務局からお願いいたします。

○平課長補佐 よろしく願いいたします。

タブレットの資料1をごらんください。「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用の制度的枠組に関する論点整理(案)」ということで、前回、第1回の専門委員会で皆様に御意見をいただきまして、その御意見を踏まえた論点を事務局のほうで整理させていただきました。

ページをおめくりいただきまして、2ページをごらんください。論点の考え方としまして、ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用は、安全性が担保されていないという科学的課題や後世代への影響のおそれがあるなどの社会的課題、その他の倫理的課題があることから、現時点では容認できないということとなっております。

この考え方をもとに、臨床利用のあり方について制度的枠組を検討する上で、論点を以下の2点に絞って議論していきたいと考えております。

まず、1つ目としましては、規制対象とすべきゲノム編集技術等の範囲。2つ目が、ゲノム編集技術等の臨床利用が許容される条件という形に整理させていただきました。

本日は、この中で1つ目の、規制対象とすべきゲノム編集技術等の範囲ということで、少し科学的な話になりますけれども、1番を中心に議論を進めていきたいと考えております。

ページを2つおめくりいただきまして、論点1の規制対象とすべきゲノム編集技術等の範囲ということで、前回の専門委員会でいただいた意見を幾つか掲載しております。

ゲノム編集技術「等」にどこまでの技術を加えるのかということの検討が必要ではないかということであったり、体細胞の遺伝子治療を中心に、そのリスク等のお話をいただきました。

ページを1つおめくりいただきまして、遺伝子治療の分類を少し整理させていただいております。これは、ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボードの資料から引用させていただいておりますけれども、ここに記載しております遺伝子治療の分類ということで、左側に記載されております遺伝子治療というのは、実際にはin vivo遺伝子治療とEx vivo遺伝子治療に分かれるわけですが、遺伝子導入の方法であるとか、上から順に記載されております。

近年、ゲノム編集技術というのが遺伝子治療の中で読めるようになりまして、一番下の、配列の変化は伴わず、エピジェネティクスに作用して特定の遺伝子を修飾するということに関しても、一定程度、遺伝子治療の中で読めるような形で整理してきております。その中で、ゲノム編集技術というものが応用されるのは下から4つの部分。この部分に関しましては、基本的には特異的に塩基配列に結合するというのが特徴で、ターゲティングという、より正確性があるということの違いかと考えられますが、この部分がゲノム編集技術が応用される部分と考えられております。

1つページをおめくりいただきますと、遺伝子を切断するゲノム編集技術と切断しないゲノム編集技術ということで、図を示させていただいております。これは、現在利用されております体細胞の遺伝子治療と臨床研究に関する指針というものがございまして、遺伝

子治療の中にゲノム編集技術を読み込むときに指針の見直しをしております、その専門委員会のときに、どの範囲が遺伝子治療に入るのかということの議論のときに使用した資料になりますけれども、大きく分けて、遺伝子を切断するもの、切断しないものに分かります。

上から順番に1、2、3、4と記載されておりますけれども、1番は、二本鎖のDNAを切断して、欠失／挿入、相同組換えということが技術として起こる。

一方で、切断しないゲノム編集技術というものは、DNAそのものを脱アミノ化したり、また、下の3番、4番等にありますが、実際には塩基配列を変えずに、遺伝子の発現を制御する技術というのもございます。後ほど、武田委員、山本参考人から細かい技術のことは御提示いただこうかと考えておりますが、次のページをおめくりいただきまして、今回の論点としまして議論していただきたいところとして、この表を中心に進めていただければと思います。

規制対象とすべきゲノム編集技術等の範囲ということで、上段3つのところに、従来の遺伝子導入技術。前のページで言いますと、左側の遺伝子治療と、従来の遺伝子治療と言われるところをまとめさせていただきました。

事務局として、その下にゲノム編集技術、1つ前のページの1番から4番に相当する部分を表にまとめさせていただいて、DNAの切断の有無、特定の塩基配列改変の有無、エピジェネティクスへの作用のあり、なしということで少し整理させていただきました。不十分な資料ではあるのですが、ゲノム編集技術等の範囲を決めるという中で、論点としては右の2つの赤で記載されているオフターゲット、モザイクのリスクとか、次世代以降への影響、また従来の遺伝子治療等技術、ゲノム編集技術等を記載しましたけれども、一番下のその他の技術ということも想定されるかと思っております。今回、この赤の部分を埋めていただくようなイメージで議論していただければと思います。

今回、議論となるオフターゲット、モザイクの問題、次世代以降への影響というのは、次のページをおめくりいただきまして、生命倫理専門調査会の中間まとめで記載されたものをまとめさせていただいておりますけれども、赤で記載した、特にア、イの部分、オフターゲットのリスク及びモザイク発生のリスクがあるといったことであるとか、遺伝子改変による他の遺伝子等への影響は現時点で全く予想できないといったことに関しては、科学技術の進展により解決できる可能性があるかもしれない。ただ、現時点では確実性が問題であろうという問題が、前のページで言う、いわゆるオフターゲットリスクの問題に相当するかなと。

一方で、ウもしくはエのような科学技術が進展して解決されたとしても、後世代への影響であるとか、少し倫理的・社会的問題も課題として挙げられておりますが、そういった問題があるということも、それぞれの技術に対して問題かと思っておりますので、あわせて御検討いただければと考えております。

事務局からは以上です。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

きょうは、2つの論点を提示していただきました。1つ目の論点の規制対象とすべき編集技術等の範囲に関連しまして、参考人として広島大学大学院の山本先生においでいただいております。それから、本専門委員会の武田先生にも、きょう御出席いただいております。現時点でのゲノム編集技術がどの程度安全性があるか、それから今後臨床も含めて、どの程度期待できるかということについてお話を伺いたいと考えています。

では、まず山本先生、お話をお願いしたいと思います。

○山本参考人 広島大学の山本です。

きょうは、ゲノム編集技術をヒト受精卵等に利用するという観点を中心に説明いたしますが、イントロダクションとして少し一般的な話もさせていただきます。体細胞の遺伝子治療での現状、それに加えて、その技術の安全性をもとにして受精卵でこの技術を使う上での問題点について、技術的な安全性という部分を説明させていただきます。済みません、ハンドアウトの資料に番号がついておりませんので、1枚目のこういう資料という形で御説明させていただく形になりまして、非常に御不便をおかけしますが、お許し願います。

まず、1枚目の表のゲノム編集の基盤となる人工DNA切断酵素。これは、この会の先生方には十分御理解いただけたと思いますけれども、大きく分けまして人工制限酵素タイプとRNA誘導型の酵素の2つに分かれております。

人工制限酵素というのは、細菌が持っているタンパク質がDNAの塩基を認識して結合して、そこを切ったりする酵素を改変したものですけれども、一方でRNA誘導型ヌクレアーゼといいますのは、DNAの配列に対して総合的にRNAを結合させる、そういうRNAをつくり出して狙って切断するという大きく2つのタイプに分けられるということで、現在はRNA誘導型ヌクレアーゼが中心に使われております。

めくっていただきまして、1枚目の裏面ですが、この中でZinc Finger Nuclease (ZFN) とTALENというものが人工制限酵素タイプになります。CRISPR-Cas9というのが2012年に発見されまして、これは開発されましてという表現が正しいですけれども、ゲノム編集のツールとして使えるようになりました。まだ7年しかたっておりませんが、これは世界中の基礎研究で非常に安価に使うことができます。一方で、治療のために試薬メーカーがこれを使おうとすると、一時金だけで100億円以上かかるのではないかという情報も入ってきておりますので、体細胞の治療をするときに簡単に使えるわけではないという状況でございます。

下のゲノム編集の技術の大枠としますと、この技術は狙ったところをターゲットして切ることが根源になっておりますので、どの技術を使いましても、正確に切って、その切ったところを修復する過程で、通常、正確に直すのですけれども、ある確率でエラーを起こさせるというところがこの技術のポイントになります。エラーは起きているのですけれども、つながる。つながることによって、自然で起きるような突然変異を起こすこと

もできますし、狙ってきれいに改変することもできます。疾患モデルをつくることもできますということで、オールマイティの技術になります。加えて、右の遺伝子ノックインというのは、まさに遺伝子組換えに当たるわけです。本来持っていない遺伝子を、狙ったところにきちんと挿入することができる。

遺伝子組換えとゲノム編集と何が違うのですかという御質問をよく受けるのですけれども、ゲノム編集の場合には、切ったところに正確に入れることができますので、これまでの遺伝子組換えと違いまして、かなり精度が高いです。しかも、入れるコピー数をコントロールすることも可能になります。既存の遺伝子組換えというのは、多くの場合には、何コピー入るか、どこに入るかもわからないという技術ですので、それに比べれば、遺伝子組換えでありましても、ゲノム編集でやる遺伝子組換えにしましても、かなり精度が高いものになっておりますので、安全性の確保もできていると考えていいかと思えます。

2枚目の上のゲノム編集によるさまざまな改変です。ですので、遺伝子をノックアウトすることとノックインすること以外に、さまざまな、もっと正確な改変が可能になってまいります。例えば、正確な塩基置換、1塩基だけを変えることができますし、大きく欠失させるような、これは病気の場合に大規模欠失が起きたり、重複が起きたりというモデルの細胞や動物をつくることもできますし、がんでよく見られるような転座を起こすことも、培養細胞やマウスの個体レベルでも既に成功しております。

ZFN、TALEN、CRISPRに関する論文というのは、2012年のこの技術の開発以降、毎日、日割りにすれば何本の論文が出ているのだろうというぐらいの論文数が、2018年で見ますと4000~5000本になっているぐらいの勢いで、この技術はベーシックな技術になることは間違いないと考えております。新しい技術が出てきて、この技術がなくなるのではないかと言う方もおられるのですけれども、それはツールは変わるかもしれませんが、DNAを狙って切って改変するというゲノム編集は、恐らくなくならないと思います。PCRと同じレベルになるだろうと思われまます。

裏を見ていただきますと、ですので、原理的にゲノム編集のツールと呼ばれる人工DNA制限酵素やCRISPRを細胞の中に入れさえすれば、DNAを切ってくれて、あとは細胞内の修復にお任せするというだけでいけば、微生物から動物、植物、全ての生物に使うことができますので、基礎研究から応用に至るさまざまな産業開発にこの技術が利用できることは当然のことかと思えます。既に、世界中でこの技術を使った研究開発が進んでいるという現状でございます。

例えば、医療に関しましては、疾患モデル細胞や動物の作製というところで言いますと、慶應大学の岡野先生のグループとの共同研究ですが、ALSの原因遺伝子をiPS細胞で実際に再現するということができますし、あるいは患者さんの原因変異と思われる部分をゲノム編集の1塩基レベルで直すことによって正常なiPS細胞に戻す。そこから正常な細胞をつくり出して治療に使うということも、コストの面が解決できれば不可能ではない時代になってくるかもしれません。

次のページをごらんください。マーマセットの写真が出ておりますが、進行性の神経疾患等の治療には霊長類でのモデルというものが不可欠なわけですが、もう既に実験中央研究所の佐々木えりか先生のグループを中心に、ゲノム編集で、この論文では免疫不全のマーマセットをつくったわけですが、今、神経疾患モデルのマーマセットの作製が着々と進んでおりますので、間もなくそういう成果が出てくると思います。実際、薬の開発には、霊長類を使ったということが非常に重要な日本の技術のアピールポイントになるだろうと考えております。

受精卵の治療に入ります前に、遺伝子治療の可能性ということで、体細胞の治療ということは世界的なガイドラインでも積極的に進めていきたいと思いますということですので、in vivoゲノム編集治療、Ex vivoゲノム編集治療ということで、その可能性の概要の図を載せていただいております。

1枚めくっていただきまして、このときに我々もゲノム編集の体細胞の治療に関して積極的に進めるべきだろうということは、in vivoにおいても、Ex vivoにおいても考えておいたわけですが、少し重要な論文として昨年発表されました、1カ所の切断で起こり得る他の変異の可能性ということで、通常、1カ所で切った場合には、その切った部分での短い欠失やインサーションが起こることが中心であることは当然わかっていたわけですが、次世代シーケンサーで解析しますと、思った以上に大規模に起こり得ることがこのnature biotechnologyの論文で発表されました。

これを受けたときに、in vivoでゲノム編集を、例えばAAVのベクターにゲノム編集ツールを乗せて、長期間にわたってはさみを働かせることによって、狙いの改変を起こすだけでなく、そこから、もしかすると、この論文の中では5キロとか6キロ抜けることが起きている。これは培養細胞で調べている仕事ですが、そういうことが起こり得る。実際、私自身も共同研究者とマウスやラットで仕事をしている中で、1カ所切ったわけですが、予想以上に大きく何百ベースも抜けるケースが起きていたことを思い出します。

その理由とすると、切ったところが修復をかけるときに、通常は一番末端同士が近いので修復がかかるわけですが、ループしているような場合は染色体が複雑な構造をしておりますので、そうしたときに遠くの染色体の部分の位置が、たまたま切断の位置の近くに来たときに、もしかするとそこが修復の末端として使われてしまう可能性があるだろうと想像しております。こういうケースが起きてしまうと、体の中にそれを入れたときに体全体に、AAVであれば局所的に使うことができると思うわけですが、そういうことも考慮した上でin vivo治療というものを体細胞においてもやる必要があるのではないかと考えております。

一方で、Ex vivo治療のほうは、いい細胞を選べばいいということであれば、そういう大規模な欠失が起きた場合にも対応可能な細胞をつくることできると思いますし、がんをたたく強い免疫細胞をつくるという目的であれば、そこはリスクとベネフィットを考えればいいのかと思っております。

その下に女の子の写真が出ておりますが、この女の子は白血病で、骨髄移植が間に合わなかったので、キメラT細胞を使ったCAR-T療法で何とか治療したかったのですけれども、この女の子から必要な免疫細胞をとることができなかったので、ゲノム編集によって他家移植をするということで、CAR-T細胞のユニバーサル化のためにゲノム編集ツールを使っております。これは他家細胞を移植しますから、細胞を攻撃しないという改変と抗がん剤耐性を持たせるという改変の2つを行った、フランスのセレクトイクスの仕事ですけれども、こういう技術が使われるようになりました。こういうところでは、オフターゲットが少し高くても使っていくべきであると考えております。

一方、ページをめくっていただきまして、HIVの受精卵で今後耐性を持たせるというところで後半の話題になると思いますけれども、HIVに感染するときには、CD4とCCR5という2つの受容体を使いまして感染しますので、そもそもCD4を破壊すれば細胞が死んでしまうと思いますけれども、CCR5がない集団もおられますので、この集団の中で起きている変異を再現すれば、HIVに感染しない細胞ができるだろうということが基本的なアイデアです。

その下にありますように、実際のHIVの治療法としてEx vivo治療法に当たると思うのですけれども、HIVの患者さんから免疫細胞あるいは造血幹細胞を取り出してきて、これを第1世代のジンク・フィンガー・ヌクレアーゼによってCCR5を破壊した免疫細胞をつくって自家移植するということでの治療。これは実際に体内からウイルスが減少しているということで、治療効果が上がっているということは、アメリカのサンガモ・バイオサイエンス社で行われています。

めくっていただきまして、クリニカルトライアルとしてどれぐらい進んでいるのか。これは、1回目のこちらの委員会の資料を見させていただいているので、もう余り出す必要はないのかなと後から思ったのですけれども、実際にCRISPRで、in vivoでは、この後出てくるのですけれども、エディタス・メディシンがこれから始めようというところであるのですけれども、まだ行われておりません。

Ex vivoに関しましては、CRISPRを使った、がんの免疫力を高めるための治療であったり、遺伝性疾患の治療のために、ゲノム編集技術を使ってやられているような状況になります。

その下を見ていただきまして、実際にCRISPRを使った中国やアメリカでのEx vivoゲノム編集治療の狙いというのは、これは結果しか書いていないですけれども、T細胞からPD-L1が免疫細胞を抑制するための、本庶先生が発見されたPD-1を破壊すれば、がん細胞に抑制されないということで、中国とアメリカは臨床試験を行っているような状況のレベルになっています。

めくっていただきまして、これは産経新聞からとらせていただきましたけれども、これは目の治療を行う、レーバー先天性黒内障10型という治療のためにCRISPRを使うということを始めようという状況になっております。これに関しましては、先ほどのような、どんと抜け落ちたらどうなるかという問題に関して考えたときには、何か起きたときにも、目はある程度独立しているところがありますので、がん化した部分を焼き切ることも不可能

ではないかもしれないなど、個人的には思いました。

次に、発展技術に関しまして少し触れさせていただきます。発展技術としましては、人工制限酵素とRNA誘導型酵素の、DNAを切断する部分を取り払ってしまって、それ以外のいろいろなエフェクターをつけていきたいと思いますというので、これもまさにzinc-fingerが開発された当時から、アイデアとしては皆さん、ずっと考えられておりました。私自身もデアミナーゼを使った改変を一部やっていたのですけれども、誰でも考えるなどと思ったら、すぐ発表されてしまったということで、いろいろな組合せを研究者たちは行っております。

特に今回、めくっていただきますと、人工DNA脱アミノ化酵素というものが注目されております。ここで、1つ正確な情報としてお伝えしなければいけないのは、デアミナーゼを使うと切らないという表現をするのですけれども、切らないというのは正確な表現ではございませんで、ゲノム編集のツールは、二本鎖のDNAを同時に切断するというので、DNAを切断するという表現をしております。デアミナーゼはどうかというと、デアミナーゼは片一方の鎖は切ります。ニックと我々は言っているのですけれども、なので、DNAを切らないというのは、二本鎖DNAの切断はしないのですけれども、片一方の鎖は切るので。

片一方の鎖を切るということに対して、もう片一方の鎖が一本鎖の状態になっているときに、例えば複製の際に起こるような切断が起こると、その部分は二本鎖DNA切断になり得ます。実際にシトシンのベースエディターというのはオフターゲット作用が高いです。これはなぜかということ、一本鎖を切って、そのときに複製等で片一方の鎖が切れて、その部分にインサクションやデレクションが起きるということが、次の下の論文ですけれども、この論文と、もう一つ、イネの仕事でもあったのですけれども、シトシンのベースエディターはオフターゲットが高いということがnature biotechnology等で発表されております。

アデニン・ベースエディターのほうは高くない。これは今のところ共通認識ですけれども、ではアデニン・ベースエディターは二本鎖のうち的一本鎖を切らないかということ、そういうわけではありません。切ります。切るのであるけれども、アデニン・ベースエディターというのは、抵抗進化系を使ってつくった新しい酵素です。実際に標的がRNAだったものをDNAに使えるような形に改変したものですので、そういう意味では、DNAに対する親和性が恐らく弱かったので、うまく使えているのではないかというのが論文上でのディスカッションになっております。

ですので、DNA切断の有無ということでは言わせていただきますと、デアミナーゼの部分は片一方の鎖を切るというのが正確な表現になっておまして、切らないという言葉が非常に先行してしまいますと、皆さん、何も傷をつけていないのだと、研究者もそこをうまく利用しているところがあってよくないのですけれども、そうすると、安全っぽく聞こえる。ですが、片一方の鎖は切っているというのが基本的な技術であるということを御理解いただきますとありがたいと思います。

次のページですけれども、ヒト受精卵を使った研究における基本的な考え方としては、これは言うまでもないですけれども、基礎研究では生殖補助医療や遺伝性疾患の研究に使

って積極的に行っていくことが重要である。ヒトの発生を知るときに、マウスの研究だけでは不十分であるということはよくわかっていることですので、日本も率先して余剰胚等を使って進めていくことをやってくれるようなお医者さんの研究者がぜひふえてほしいなといつも思っているところでございます。

その下に、これまでのヒト受精卵・受精胚を使ったゲノム編集の基礎研究の流れ。ここには論文になったものしか出ておりませんので、1回目の資料を見させていただきましたら、いろいろ非常に詳しい情報が載っておりましたので、私も非常に勉強になりました。

めくっていただきまして、このような状況で第2回のゲノム編集の国際サミットを香港で昨年11月に開く直前になって、中国の賀建奎副教授がLuluとNanaを誕生させた。しかもHIVの耐性の子供をつくるということをCRISPRでやったということで、僕らゲノム編集関係の研究者は出てこられないだろうと思ったのですけれども、彼は出てこないやっていけないだろうと判断した。基礎研究はそれなりにきちんと積み重ねてはいるのですけれども、そもそもHIVの耐性にするものの必然性がないので、これは当然批判されるべき研究だったと思います。ただ、ゲノム編集を使わないと治らないような遺伝性疾患を対象にした場合にはどうだったのかというと、風向きは少し変わったのかなと感じております。

実際、そのLuluとNanaにどんな改変が加わったのかというのがCRISPR Journalに出ておりまして、CCR5というのは7回膜貫通型のタンパク質ですけれども、スカンジナビアの集団でdelta32という32個の塩基が抜け落ちたタイプのCCR5を持っている方は実際におられまして、生存には影響がございません。ただ、寿命が少し短くなるということがございますし、一方でこのCCR5が欠損することによって脳梗塞からの復帰が早くなるというプラスの面も出るという論文も出ております。

NanaとLuluに関しましては、Nanaのほうが切ったところがdelta32になるようにしたのですけれども、そのとおりにには当然なりませんし、Luluに関しては6つのアミノ酸が抜けるという改変になっただけで、これでHIV耐性になっているとは思えないというところでございます。

めくっていただきまして、これで国際的にはゲノム編集をヒト受精卵で臨床利用する方向はないだろうと思っていたのですけれども、ことしの6月に急にニュースが飛び込んでまいりました。ロシアの研究者が、HIVを使った、実際には基礎研究目的でロシアはやられていたという資料を私も見まして、前からやっていたのかということで、この計画が発表されて、これはまずいということで、日本ゲノム編集学会では、アメリカのGenome Writers GuildとヨーロッパのARRIGEというコミュニティと一緒に共同声明を出させていただきました。

めくっていただきまして、声明の全文は学会のページに出ておりますが、その中を少し抜粋させていただく中で、我々が非常に心配しておりますのは赤字の部分で「例えば標的とする部位においても、意図しない巨大な塩基の欠失や挿入、また染色体の逆位や再編成を引き起こす可能性があり、さらにこの影響がゲノムの他の場所にもおよぶ危険性を排除

できません」ということで、これはまさにnature biotechnologyの仕事で、1カ所切っても大きく抜け落ちる可能性があるということを回避できない限り、受精卵でこの技術を使うということは、現状では絶対にしてはならないと感じております。

当然、オフターゲット作用ということで、狙ったところにもそういうことが起こり得るので、狙っていない類似の配列や、類似ではなくても、オフターゲット作用として切れたりする可能性がある場所というのは実際には出てきておりますので、そういう部分をきちんとコントロールできるようにならなければ、この技術を受精卵に使うことは当然できないものと考えます。

めくっていただきまして、先ほどのオフターゲット、類似の以外の標的でもこういうことが起こり得るということは、よくよく考えなくてはいけない。これを抑える技術をつくらなくてはいけないと考えております。

もう一つ、モザイク性の問題もずっと議論されておりますように、受精卵の父方・母方の染色体の変異を直したい場合に、受精卵の中で直してしまわなければ、細胞分裂が起こった後に改変が起こってしまうと、細胞ごとに異なる改変になってしまうということが起こらないようにする技術というものをつくらなければ、この技術を受精卵で臨床利用のために使うことはできないと考えております。

最後に、私のほうでまとめさせていただいて、余りこういう言い方をしてはいけないのかもしれないですけども、現時点ではということが大前提になるのですけれども、オフターゲット変異導入を完全にする技術は確立しておりません。

予想以上に大きな欠失が起こる可能性が排除できていないということ。

デアミナーゼ等を利用した発展技術も必ずしも安全とは言えないということです。実際には、オフターゲットが高いタイプのものもわかっておりますし、どれが本当にオフターゲットかということ逆を判定しづらくなると考えられます。

モザイク性の問題。

さらに、ゲノム編集が目的どおりに実施できたかどうかを正確に検出する技術開発が急務だと思います。当然ですけども、ゲノム編集は、ある部分は確率的に正確に起きているか、起きていないかということが同時に起こります。もちろんバイアスはかけられますけれども、本当に目的どおりの、遺伝性疾患であれば、その疾患の変異が直ったものを選ぶということをせざるを得ないことになるかと思えます。そういうことを考えますと、着床前診断での確認が不可欠と考えております。

ただ、これらの技術を解決して、実際に生殖補助医療として、あるいは遺伝性疾患の治療法として使える可能性というのは必ず残すべきだと思うのですが、現時点では危険性が高いと考えております。

以上です。御清聴ありがとうございました。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。大変わかりやすく御説明いただきました。

何か先生に御質問等ございますでしょうか。

どうぞ、飯野先生。

○飯野委員 どうもありがとうございました。大変よくわかりました。

今回、ゲノム編集技術等の対象とする細胞について、受精卵ということをお話いただいたのですが、その前に配偶子、卵とか精子をゲノム編集することに関して、今のぐらい研究が進んでいるのか、現状を教えてください。

○山本参考人 国外では、マウスの研究であれば、もちろん生殖細胞の改変とか、例えばiPS細胞で改変しておいて、そこから精子や卵をとということが進んでいるのですが、日本でヒトの研究というところでは行われていないと思いますが、海外では倫理的な問題を回避するという目的で、あるいはセレクションがかけられるということ考えた場合に、生殖細胞でゲノム編集して、いいものをつくろうという動きはあるように思います。

同じだと思いますけれども、私の感覚でいったら、それは単に議論をかわすための方策でしかないように思うのですが、実際にはそういう考え方で、セレクションがかけられるというメリットはあると思いますけれども、そこでいいものをつくり出しておいて、変な改変になっていないものを選び出すということでしたら意味があると思うのですが、海外ではそういう考え方でやられているところも少なからずあるというのはいささか聞いております。

○飯野委員 ありがとうございます。

○五十嵐委員長 ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○加藤委員 ありがとうございます。

今の話ですが、生殖細胞の幹細胞を触るとセレクションができるというのはあり得るのですか。

○山本参考人 技術的には。私自身がやっているわけではございませんので、何とも言いがたい部分があるのですが、ゲノム編集がどれだけ効率よくできるかどうかというのは、その細胞にゲノム編集ツールをどれだけ効率よく導入できるかということにかかっていますので、そうしたときには、幹細胞的な細胞というのはナイーブなので、そういう意味で物理的な導入に対して非常に弱い傾向がありますので。もし僕がやるのであれば、元気に増殖している制限細胞あたりでゲノム編集するのが、恐らく一番やりやすいのではないかと考えます。

○加藤委員 もう一点聞いていいですか。Ex vivoの細胞を取り出して編集して細胞を戻すという体細胞の話ですが、その前にCRISPRを臨床に使おうとすると大変お金がかかるということをおっしゃったと思いますが、Ex vivoの編集治療でもお金の問題というのは非常に大きいのでしょうか。

○山本参考人 昔の特許の考え方でいきますと、そのツールを使ってつくった細胞には特許が及ばないという考え方ではあったのですが、ゲノム編集はそうではございませ

ん。ゲノム編集ツールを使ってつくった細胞にも、基本的には及びます。ですので、例えば基礎研究でCRISPRがこれだけ自由に使えているので、そういう細胞をつくりました、治療に勝手にやりましたといったら、必ず訴えられます。

そういう状況で、日本のゲノム編集の学会の中でも、アメリカのMIT、ハーバードのブロード研と、有名なUCバークレーのダウドナのグループの今年の係争が終わったように言われたのですけれども、実は起こりつつありまして、どちらが先に発見したのかということを含めた議論に恐らくこれからなる。この前の係争に関しては、UCバークレーが抵触しているのではないかということに、抵触していないという判断。今、両方成立しているわけです。ですので、やり方によっては、両方に特許料を支払わなくては行けないという状況になっています。

○加藤委員 ありがとうございます。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○甲斐委員 貴重な御報告ありがとうございます。

最後のページで先生がまとめられたところで、4カ所ほど「現時点では」と丸括弧でつけ加えられていまして、ここに非常に興味を持ったわけです。どちらかといいますと、現時点ではここに指摘されたような技術的な問題点があることはわかりましたが、この技術的な問題点というのは基礎研究を積み重ねていけばクリアできるのか、いや、基礎研究を続けても臨床利用で確認しないと、これはクリアできないということなのか。

つまり、CSTIでもやってきましたけれども、基礎研究は条件をつけて認めてよいということでルール化を進めてきましたが、ここで議論しているのは臨床利用でして、臨床応用は当面実施できないだろう、ということです。当面かどうかわかりませんが、ここで書かれている「現時点では」という意味合いは、専門家の観点からどちらで理解されておられるのかという点を教えていただきたいと思います。

○山本参考人 この4つの項目についての「現時点では」の重さは、それぞれかなり異なるというのが正直な答えですけれども、オフターゲット変異導入を回避する技術は確立していません。CRISPRは特に高いと言われていまして、オフターゲット作用が低いものもできています。ただ、低いものができるからといって、オフターゲットが起きていないことを証明することは非常に難しいといえますか、それはもしかすると自然の突然変異も起きますから、基礎研究の中でもバイオ細胞を使って培養していれば変異が入ってきます。

では、その変異のレベルに比べて、ゲノム編集ツール入れたときの変異率が有意に高くなければ、研究者はそれも安全でしょうと判断しますけれども、一般の方からしますと、ゲノム編集ツール入れた結果として起こっているものがどちらで起こっているかわかっていないものに関して、なかなか納得していただけないのではないかと思います。

オフターゲットの問題に関しては、医療の部分と、作物は人工変異育種をずっとやってきましたので、作物で起こり得ることは、みんな経験上、変なものが出たから、たくさん変異を入れてもいいものだけを使いましょうというバックグラウンドがあるのです。微生物

物であれば、閉鎖系でとりあえずやっておけば、何か変なことが起きたら全部排除すればいいでしょう。

でも、ヒトの場合には、可能な限りオフターゲットが起きないような形でできる技術をつくる必要がありますので、オフターゲットに関しての技術が確立した現時点では、完全にオフターゲットがないものをどれだけつくれる可能性があるかといったときには、オフターゲットをどう見るかというところが大事になってくるのですけれども、いいものはどんどんできてきますので、可能な限りオフターゲットの作用が起きないようなものができてくると思います。そういう意味では、ここはクリアできるだろうと思っています。ただ、判断基準や評価基準が物すごく高ければ、どうしても自然突然変異が起こるということがある状態を回避することができないとすると、なかなか難しい面はあるかと思っています。

2番目の問題は、技術的に何とか工夫すれば、大きく欠失が起きるようなことがないようなものをできないことはないのではないかと考えています。バイアスかけるようなゲノム編集技術というのも我々のところでやっているのですけれども、2カ所切ったら大きく抜けるのではなくて、1カ所ずつちゃんと変異が入りますという技術もできておりますので、抜け落ちが起きにくいような研究開発を進めていくということがポイントになるかと思っています。

今のところ、シトシンのデアミナーゼに関しては、オフターゲットは非常に高い。もう一つ、アデニンのほうのデアミナーゼに関しましては、オフターゲットは低いと言われてますし、片方の鎖は切りますけれども、その片方の鎖を切ったときに、もう片方の鎖が偶然切れたときにどれだけ変異が起きるかというときに、恐らくゼロではないので、そこをさらに回避するような技術をつくれなことはないだろうと考えます。

モザイク性を抑える技術はどうか。これは、本当に活性の高いものを一過的に使うようなやり方をすれば、例えばPlatinum TALENを我々第2世代は使っているのですけれども、マーモセットはCRISPRを使っていないのです。マーモセットの免疫不全の仕事は、今は全部第2世代酵素を使っています。第2世代酵素のほうがオフターゲットが低くて、しかもなぜかモザイク性が低い。これは、科学的な理由は全然わかっていないのですけれども、完全にゲノム編集ツール入れた世代で改変したサルができるということなので、そこはツール次第という部分もあったりしますので、全部をCRISPRで考える必要もないかなというところもございます。

ですから、この技術に関して、今CRISPRが中心なので、CRISPRベースで書いているところはあるのですけれども、別の技術を使うことによって、ここの「現時点では」という印象は、それぞれレベルが違ってくるのかなと考えています。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○三浦委員 ちょっと技術的なことから離れるのですが、今のお話とも関連して、CRISPRが今後どんどん普及するだろうというお話だったので、先ほどの特許の関係で、このCRISPRを使おうとしたら、この莫大なお金をどこも払い続けなければいけないのでし

ようかということ。CRISPR以外の技術が発展する可能性というのは、どのようにお考えですか。

○山本参考人 CRISPRは、基礎研究では、まさに宅急便で配付するような形でアメリカのNPOが配付している状況ですので、我々もいいものをつくったらどんどん出して、何千件というリクエストが来るのを全部そのNPOのAddgeneというのがやってくれていますので、それは研究の速度を上げるのに非常に役立っているのですが、一方、それを商業利用あるいは薬として使う場合には、今のところ、いろいろなところから聞いている情報ですと、一時金として非常に高額なお金を要求され、なおかつ年額幾ら、プラス売り上げに対して何%ということが想定されております。

ですので、それにかわる日本の国産技術というものを、まさに戦略的イノベーション創造プロジェクト（SIP）でありますとか、経産省のNEDOのプロジェクト、我々JSTのOPERAのプロジェクトの中で開発しております、日本の中でもCRISPRの別のタイプのものが別の特許で成立しているものがもう既に幾つかありますので、今CRISPR-Cas9と別のタイプのクラス2のタイプVというCpf1というものは別の特許になっています。このCpf1というのはブロード研が特許を握っています。それ以外に、CasXというのはまたダウドナのブロード研がとりましたので、3つ横並びになっている。さらに別のクラスのやつが開発が今、日本でも進んでおります。

ただ、こういう技術はおもしろくて、一番使いやすいものが一番初めに見つかってしまった。それは見つけやすかったのだと思うのですけれども、化膿連鎖球菌のSpCas9というのは本当に誰でも使ってしまうのです。非常に効率もいい。ですけれども、オフターゲットも高いということで、それをつくった基礎技術開発で進んだ応用に使えるような技術が置きかえられるだけの新しいツールが国産ベースでできるかと言われますと、それは僕は難しいと思います。

ですので、今のSpCas9の技術を使って大きくスクリーニングをかける等々しまして、実際に狙った遺伝子に関しては国産技術を使う、あるいは第1世代、第2世代のある程度特許料が抑えられて使えるような技術を使って、実際に応用に持っていくということをするのが一番効率的だろうと考えています。

○平川委員 このゲノム編集技術の臨床応用で、胎児、胎仔ないしは新生児にこの技術を治療的に応用する場合の、その現状ないしは将来性あるいは技術的な問題点があれば教えてください。

○山本参考人 その部分に関して、私は専門家ではないので、なかなか答えづらい面もございしますが、日本の中でゲノム編集治療を今やられようとしておられるのは、東大の濡木先生や自治医科大学の大森先生のグループが血友病の治療として、これはマウスの実験からですけれども、胎児の段階でゲノム編集を行うことによって、効率的に大人になっても凝固因子の発現が維持できるような治療法を開発されておりますので、胎児に対して特別にということ所で言ったときに、私としては余り答えを持っていないというのが正直なと

ころでございませぬ。申しわけございませぬ。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。質問がたくさん出まして、活発な議論になったと思います。

続きまして、武田委員から御説明をお願いいたします。

○武田委員 委員を拝命しています東大の武田です。

では、資料を画面で見させていただいて、その上で説明したいと思ひます。

私は、今回「ゲノム編集技術の現状」ということでしたけれども、既に山本先生からかなり詳しく説明がありましたので、どちらかというところの範囲までを考へるかということの参考になるようなエピジェネティクスのほうを中心に話させていただきます。ただ、前半は少しかぶるのですけれどもね。

私自身をちょっとだけ自己紹介させていただきますと、タイトルに書いてあるように生物学の教授をやっているということですが、現在は理学部長をやっています。一方、日本学術会議の会員で、生物の自分の研究に非常によくこの技術を、当初、CRISPRが登場する前から、ゲノム編集というのは基礎生物学者にとっては夢のような技術でしたので、早速取り入れて、ある意味フリークエントユーザーであるという立場であります。よく使っているということで、日本学術会議の中でゲノム編集技術に対して、社会的な問題を学術の立場から提言するような分科会を立ち上げたいのだが、委員長をやらぬかという形で、急に基礎研究の現場から、こういう議論に加わってしまったというのが私の背景です。

私自身は、ヒトではなくて基礎生物学者ですので、使いやすい小型魚類、ゼブラフィッシュとかメダカを使って、発生学と、ゲノムからどのように遺伝子が伝承されていくかというところを研究している研究者です。

今回、簡単に資料をつくってききましたけれども、資料をつくるに当たっては、同じゲノム編集分科会という日本学術会議の分科会の幹事をやっている国立研究開発法人の成育医療センターの阿久津先生のスライドを一部借りましたし、同じく日本学術会議の分科会の学術調査員を務めています成育センターの福井先生の協力を得てつくったということをお断りさせていただきます。

それでは、2ページ目、きょうのコンテンツですけれども、前半のほうはさらっと行きます。既に山本先生からカバーされている内容ですけれども、技術開発者ではないユーザーとして、こういうふうはこの技術を見ているということをお話した後で、2番目のエピゲノム編集に関する現状というか、イメージを皆さんに持っていただくような話をしたいと思ひます。よろしいでしょうか。

3ページは、もう言わずもがなのことですが、ゲノム編集技術、基本的には切るところから、特定の領域を特異的に切る技術でありまして、とにかく研究者にとっては、特異性というか、狙ったところにいろいろな改変を与えることが渴望されていたときに登場したということで、本当に夢の技術だと今でも思っています。実際、この技術を使って、いろいろな変異体、突然変異の魚をつくっていますけれども、今や学府の実習レ

ベルでできてしまうぐらい簡単です。

もちろんオフターゲットはたくさんありますので、いろいろな変異体をつくって、その中で共通するような表現形を見つけていくことになりますけれども、やれば必ずできるという技術で、しかも非常に初歩的な、基本的な分子生物学的な訓練を経れば、この技術を使って思いどおりに、少なくとも私は動物を扱っていますけれども、動物の改変はつくれるという状況になっています。

4 ページ目ですけれども、これも先ほど言いましたけれども、いろいろなことが起こる。生体は、ゲノムDNAに対して障害があったときにいろいろ修復するという能力を持って進化してきています。そもそも我々は、ゲノムを障害するようなケミカルな化学物質や放射線等にさらされながら生きてきていますので、いろいろな突然変異が自然に入ります。それを修復するというのを、進化的にシステムを獲得していますが、その修復が時々間違ってしまう。

これは逆に言うと、ある意味進化を誘発しているのです。悪くはないです。つまり、完全な修復が100%、常に行われると、ゲノムが安定なので進化しないという面があるのですけれども、これも進化的に獲得されたメカニズムです。直すのですけれども、時々間違ふ。その間違いが、ある意味で臨床応用のときにオフターゲットとして議論されるのだと思います。

しかも、切ったときにダブル・ストランド・ブレイク、2つ同時に切ったときに間違いが入りやすいということがよく知られていて、初期のCRISPRの技術は、このダブル・ストランド・ブレイクを使っているという意味で、間違いが発生することが多かった。5 ページ目にそれを書いていますけれども、修復過程にいろいろなことが起きてしまう。

例として論文を挙げていますけれども、先ほどnature biotechnologyのアラン・ブラッドリーもそうですが、この例は日本人が出した論文で、ダブル・ストランド・ブレイクが起こったところには予期しないことがたくさん起こるといふ。この論文ではレトロウイルスがreverse-transcribedでsequencesになって、それがたくさん入っている。我々の考え方はretrotransposonだらけなのですけれども、こういう過程でどンドンゲノムまで入り込む。それでも自然過程は残って、それを高頻度に誘発することが起こっているということが書いてあります。

そういうことで、先ほど言ったようにヌクレアーゼを少し改変する。ただ、guide RNAを使って特定の場所にこの酵素を持っているという機能は非常に重要ですので、これを利用して、このヌクレアーゼじゃなくて、いろいろな修復をそこに乗せてプラットフォームとして使って、いろいろなゲノムに対して改変を加えようという動きがたくさん出ているということで、先ほどあったようにいろいろな塩基の編集という形で、今、論文が出ている。

7 ページ、8 ページはその例ですので、これは後で見ていただければいいと思います。山本先生からも説明がありました。

ちょっと飛ばしていきまして、9ページですけれども、そうは言っても、例えばBASE editorでもオフターゲットはいろいろなことが起こっていきまして、右下の表を見ますと、自然状態でも起きますけれども、その20倍程度のオフターゲットがある。これをどういうふうに評価するかというのは今後の課題ですし、原因と湧出するものがわかれば、当然ながら技術開発が進んで、これを減らすことができる。ただ、もちろん自然の現象ですので、揺らぎ、必ずミスは起こるけれども、その評価をどう考えるかというのが今後の我々の人類の知恵かなと思っています。

一方、当然ながらそういうオフターゲットが起こることはある程度前提になると思いまされども、それをいち早く検出しようという技術開発も同時に行われるというのが10ページです。これはダブル・ストランド・ブレイクからほかのことが起こったときに検出するという技術ですけれども、こういったオフターゲットを減らすということと、それを検出するという両方の技術開発が進んでいるというのが現状です。

ということで、ここまではちょっとオーバーラップしましたけれども、我々利用者から見て、基礎研究者から見て、今どういう状況になっているか。もう一回まとめますと、オフターゲットは確かに残る。それで、オフターゲットが少ない技術開発は進行中である。一方、オフターゲットを評価する技術ももちろん進行中であるということがまとめだと思えます。

続いて、ちょっと詳しく言いますけれども、エピゲノム編集について、これから紹介させていただきます。御存じの先生方には無駄な情報かもしれませんが、最初に12番、エピジェネティクス、またエピジェネティック修飾とは何なのかというところをちょっと説明させていただきます。

生物の形質を支配しているのは、もちろんゲノムDNAに書き込まれた塩基配列の暗号で、そこに全ての生物情報が書き込まれているというのは周知の事実ですし、皆様御存じだと思いますが、実はゲノムの中のDNAというのはその情報だけじゃなくて、もっとほかの情報も持っているのだという話をこれから少しします。それが科学的な修飾です。ここで言うと、左の上を書いてあるDNA鎖というところに対しては、そのDNAのシトシンという塩基にメチル化という修飾がよく入りまして、それを入れる酵素があります。

それから、DNAというのは単独でひも状に存在するわけじゃなくて、ヌクレオソームという、右側を書いてありますけれども、8量体のタンパク質に巻きついています。その巻きつかれるほうの、これはヒストンタンパクで構成されているヌクレオソームですが、これに対してよく起こるメチル化とかアセチル化とか、いろいろな化学修飾が入ります。化学修飾が起こるとどんな影響があるかというところ、その化学修飾が入ることによって、入った近傍の遺伝子の発現が強くなったり、弱くなったり、またはとめられたりということが起こります。だから、これはゲノム情報に書かれているのではなくて、そこに化学修飾が入ったことによって、実は遺伝子の発現が変化するということが最近よく知られるようになっていきます。

しかも大事なところは、例えば12ページの右下で言うと、ある化学修飾、H3K4meと書いてあるのは、このヌクレオソームを構成している3番目のヒストン3の4番目のリジン塩基にメチル化が入るという意味です。これはちょっと見ていただければいいと思いますけれども、これが入ると遺伝子が活性化する。一方、27番目の塩基にメチルが入ると、これは遺伝子が抑制化するとか、こういうことが非常によく起こっていることが知られています。

次に13ページですが、こういったことをゲノムの情報とプラス、エピジェネティックな情報と呼んでいますけれども、ジェネティックはゲノムの情報、エピジェネティックはそれに付加的に加わる化学修飾の情報を指していますけれども、これは実は我々の個体の成長や維持、老化、病気も含めて、非常に多くの場面でこのエピジェネティックの修飾が変化することによって引き起こされている。または、その変化することが発生に必要であるということが知られていまして、右側に書いてありますが、発生と成長、多分化能、幹細胞の維持も含めてです。病気、それからゲノムのトランスポゾンという転移因子を抑えるために必要なこともメチル化がやっていますけれども、ありとあらゆるところにかかわっています。

もっと大事なことは、この修飾がいろいろな原因で入ります。入った後で、細胞分裂後にキャンセルされると思われる方が多いのですけれども、かなりの修飾は次の娘細胞に細胞分裂後に伝わるということです。そして、伝わったら伝わったで、そこで遺伝子発現に影響しますので、非常に長期間にわたって、この影響が残る。しかも、昔から知られていたのですけれども、最近だんだん研究が進んできたのですが、このエピジェネティックな修飾は、一部がもしかしたら生殖細胞を通して次世代に伝わるのではないかとということも考えられるようになって、第1の遺伝情報はDNAの塩基配列ですけれども、この修飾自身が第2の遺伝情報ではないかと言っている人がいます。

14枚目を見てください。実際に環境・栄養の変化とか周りのいろいろなストレスが、この核の中のDNAのエピゲノムのエピジェネティック修飾、これは相対的に言うときはエピゲノムと言っていますけれども、エピジェネティック修飾のパターンを変えることもたくさんあります。例えば、この表はちょっと細かくて恐縮ですけれども、マウスが多いですけれども、マウスの親の栄養状態を落とすと、子供のエピジェネティック修飾が変わる。その子供が生まれてくると、かなり違った栄養摂取のパターンをとる。

それから、生まれたばかりの子供を母から離すと、その影響が一生残るのは、エピジェネティック修飾が核の中に起こって、しかもそれが長期間残っている。こういうものはたくさんあります。

こういう研究を私自身も興味があってモデル動物でやり始めたときに出てきたのが、夢のテクニックと言われているCRISPRです。右側の模式図を見ていただければわかりますけれども、CRISPRというのは、ガイドRNAを使うことによって、自分が好きなところにタンパク質を運ぶことができ、そのタンパク質のところにこのエピゲノムを修飾するような酵

素をつければ、狙ったところにヒストンでもDNA鎖でもいいですけれども、修飾をつける。これは、実は塩基配列を一切いじらないです。だけれども、修飾をつけることによって、このつけたところの遺伝子発現を変えられる。発現が変われば、ヒトの表現形は変わります。動物の表現形は変わります。

だから、エピゲノムの研究ではこのテクニックが非常によく使われつつありまして、修飾をつけたときに遺伝子発現はどう変わるか、それがどう長期的に起こるかという研究をこのテクニックで私もやっています。ということで、このエピゲノム編集というのは今いろいろなもので使われて、主に培養細胞の領域ですけれども、個体のレベル。

15ページを見てください。赤字が個体レベルでやり始めましたけれども、ごめんなさい、「ゲノム編集」と書いてありますが、「エピゲノム編集」です。個体レベルでのエピゲノム編集は原理的に可能になりましたが、まだ成功例が少ないということで、その成功例の一つとして、最近やった16ページの魚ですけれども、こんなことを私がやっているという自己紹介で、ことし発表した論文です。ある特定の遺伝子の発現を抑えるために、発現を抑えるエピゲノム修飾を誘発する修飾酵素をつけて、魚の受精卵に入れるというのが一番左のa。

その結果、ゲノム解析してみますとbで、この酵素はかなり正確に狙ったところに行きました。bの黒い領域、下から2番目のカラムに黒いしまみたいなものがありますけれども、これは狙ったところにタンパク質がきっちり行っている。その結果、下のオレンジは新たに修飾が加わった。ゲノム全体で見ると、これはかなり特異性が高いです。もちろん、オフターゲットは一部あります。その結果、この遺伝子の発現がしばらく調べてみるとずっと低下している。こういうことで、原理的には個体レベルでも可能になるということです。

次の17です。では、これはどのように影響を個体に及ぼし続けるかということですがけれども、先ほど言ったとおり、エピゲノムやエピジェネティック修飾は、細胞分裂を通して次世代に伝わります。ということは、非常に長期の影響を個体に及ぼすことが予想されます。実際、これは状況証拠ですがけれども、17ページの例の上側では、第2次世界大戦中の一時期にオランダのある都市で飢饉が起こったのですが、そのときに母親が経験しているのです。

その子供で明らかに代謝異常の成人病の割合がふえているという疫学的調査があって、実際にエピジェネティック修飾の一つであるDNAメチル化を見てみると、正常の人とは違ったパターン、特に代謝関係遺伝子を中心に、その制御をするプロモーター領域のDNAメチル化が変わっている。これによって、飢饉に対応するような形で代謝が体の中で変わっている。それがずっと維持されている。正常な食事をとったときに、飢饉対応の体になっているので成人病が起りやすいと解釈します。

下はマウスの例です。マウスのある色を決める遺伝子のDNAメチル化のパターンが異なっているのですが、実は栄養状況によってメチル化が変わる。そうすると、白いマウスが生

まれたり、黒いマウスが生まれる。母親に食べさせているけれども、子供に影響する。これは、遺伝子変化はありません。そういう例です。

それから、18番を見てください。これは、日本語化する時間がなくてできなかったのですが、同じようなことが母親に、これは恐怖刺激とにおいづけの実験ですけれども、においづけをすると、子供にメモリがうつる。そのメモリのうつり方が、においを検知する、上のほうに書いてありますが、嗅覚受容体のメチル化がうつっている。生殖細胞です。となつて、実は遺伝子改変ほどではないかもしれませんが、基本的にエピジェネティック修飾を変えた場合には影響は長期にわたるといえることが予想されます。

19ページを見てください。エピジェネティック修飾というのは、ゲノムの情報と違って受精直後に完全にイレースされる、消去されると言われているのです。そうすると、先ほどの現象は説明できません。ですから、今、この業界は、どのようにその前の生殖細胞で変わって、エピジェネティック修飾がこのリプログラミングを通るのか、生き残るのか。それから、生殖細胞は個体に与えたストレスに対応したエピジェネティック修飾をゲノムにどうやって獲得するかというのは、我々の最もホットな領域になっています。

これが最後です。最後は、エピジェネティック修飾というのはそれぞれ普遍的な面もあるのですけれども、我々、魚を中心に調べていますけれども、どんどんヒトやマウスのデータが出てくると、このエピジェネティック修飾はヒトによって、種によってかなり違う。例えば、DNAメチル化のリプログラミングパターンは、哺乳類ではほぼ一緒ですが、魚ではリプログラミングがちゃんと起こっていないということが、我々の実験を含めてわかっています。

一方、その下のあるヒストンの修飾のパターンは、ヒトとマウスで、8セルステージと書いてあるところなどは明らかにパターンが違う。ですから、初期発生のところは種特異性が非常にあって、同じ哺乳類の中でも、これから霊長類のデータが出てくるかもしれませんが、マウス、霊長類、霊長類の中でも、ヒトとまた違うようなことが起こってくる。ここは、生物としても多様性が非常に高いところであるということで、我々はこの中から普遍的なものを取り出すのが基礎科学者の仕事ですけれども、もしかしたらヒトに応用するときはマウスだけでは足りないのではないかと思います。

ということで、発表は以上で、まとめです。

エピゲノム編集のところをまとめますと、ゲノムDNAの配列を変化させることなしに、狙った遺伝子の発現を長期的に制御することが、受精卵にCRISPRのテクノロジーを利用すると原理的には可能になる。ただ、先ほど言ったとおり、これがどの程度影響を及ぼすかということ。

それから、その前に基礎科学のレベルでは許せるぐらいのオフターゲットはないのですけれども、臨床に応用する場合にはオフターゲットの問題がある。

それから、何と言っても、これを入れたときに長期的にどうなるか。最終的には、徐々に世代を超えると薄まると言われているのですけれども、この影響はどうなるかというこ

と。

それから、何と言ってもゲノムDNAは変化していませんので、操作が行われるかどうかの検証がほとんどできないという問題。これを問題点として提起させていただきたいと思います。

以上です。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

それでは、何か御質問ありますでしょうか。

どうぞ、石原先生。

○石原委員 私は基本的に産婦人科医なので、発生過程にエピジェネティックは全部リセットされるという理解でいたのですけれども、先ほどメカニズム的なことは、まだはっきりわかっていないと言われたと思いますけれどもね。

○武田委員 私が言うのも何ですが、少なくとも疫学的にどうか、親の経験が子にうつるといふ幾つかの調査もあると思いますけれども、普通は全部消えるはずのエピジェネティック情報が残っているのではないかという疑いが昔からありました。最近、このリプログラミング過程で消えないものがあるということの一つとして、エピジェネティック修飾そのものは消されるのですが、例えばRNAという形で精子とか卵子から子供に伝わるという話もあります。ですから、これはまだ検証されていないというか、いろいろな学会の中では統一されていないと思います。

それから、一部の修飾に関しては、特にプロモーター領域の修飾に関しては、リプログラミングされていないのではないかということ。

それから、哺乳類の場合は、X染色体の不活性化ということが部分的に起こったり、母方のジーンとか父方のジーンがクライムされているときもあります。その領域に関しては、もちろん生殖リプログラミングを超えていますので、何らかのメカニズムが存在することによって、全部ではありませんが、一部は伝わるのではないかと考えられています。

○石原委員 ありがとうございました。

○五十嵐委員長 どうぞ、山口先生。

○山口（照）委員 今の話にちょっと関連するのですけれども、エピジェネティックの中でヒストンのアセチル化とDNAのメチル化の伝わり方に差異があると考えられるのか。

○武田委員 それはまだわかっていないのですが、最初はメチル化が注目されたのですが、最近の傾向はヒストン修飾は残っているのではないかと。また、RNAが残ることによって、特定の領域ですけれども、そこにヒストンの修飾酵素がまたやってくるのではないかと。形が考えられる。

○山口（照）委員 御案内のスライドでは、レトロトランスポゾンが入るという話がございいます。多分、ヒトではデータがないと思いますけれども、ヒトの初期胚のときにもトランスポゾンが活性化しているので、入るリスクはあるのではないかと。その辺は、先生は。

○武田委員 私、この辺の専門家じゃないのですけれども、当然同じ状況だと思います。

ですから、切ってしまうといろいろなことが起こる。自然界ではそういうことが残って、たくさんゲノムが変わっていつているのですけれども、それが非常に急速に起こる可能性がある。

○五十嵐委員長 どうぞ、飯野委員。

○飯野委員 エピゲノムは非常にさまざまな疾患、人間の疾患に関係することがよくわかっているのですけれども、結局どういうことが起きているのか。特に、種によって初期胚の発生が非常に違うということを考えると、ヒトの受精胚を使った基礎研究は非常に望まれるところかなと思いますけれど。

一方で、これはまだ基礎的な段階だと思うので、例えばエピゲノムによって生じるような疾患を、初期胚のエピゲノム制御を使って治療するというのは、まだまだすぐには視野に入っていない。今回の会議のテーマの規制対象とすべきゲノム編集技術等の範囲ということで考えると、エピゲノム制御についてどう考えていったらいいか。規制対象は、できるだけ漏れがないようにするのがいいのだろうと思うけれども、現時点でどこまでを見るか、先生の考えがあれば。

○武田委員 私は基礎研究者なので、大局的な立場に立ってお答えできる状況ではまだありませんけれども、研究者の感覚ということで述べさせていただくと、もちろんおっしゃるとおり、先ほどの問題はたくさんあります。影響も含めて。ただ、個体レベルの技術的な可能性はかなり固まってきているということですので、私自身は影響が予測できないという意味では、検討の余地は残しながら、当面はこれはやっていけないのではないかと思います。ですから、これはあくまでも技術革新が非常に早いと思います。ただ、危険性は非常にある。まだ予想できないことが多過ぎるという感覚はあります。

○五十嵐委員長 どうぞ、山口先生。

○山口（育）委員 済みません、きょうは声がかなり潰れていて、これ以上声が出ないので失礼します。2つ質問がございます。

先ほど、修復しているときにいろいろなことが起きる。切ったときに間違いが入りやすくて、それは技術開発で減じることができるというお話があったのですけれども、どこまで減ずれば安全性を確保したことになるのかという研究者の共通の議論があるのかどうかというのが1つ目の質問です。

それから、きょうの資料の17ページに、胎児期に飢饉を経験した人が後年残るとということが書いてあって、胎児期といっても時期によっていろいろ大きな変化があると思います。どの時点、あるいはどれぐらいの期間、影響を及ぼしたかということで変わってくるのかなのかということと、修復の対応によって、それが異なるのかということをお教えいただければと思います。

○武田委員 最初の話ですけれども、これはむしろ山本先生にお答えしていただいたほうがいいと思います。自然の突然変異率をそれなりに我々も持っています。それから、人類は70億人を超えていますので、遺伝的多様性は物すごくあります。そういうことに比べて、

許容されるリスクをどう捉えるかというのは、科学者個人によって全然違います。ただ、コミュニティとしては何らかの議論があってもいいかなと思っていますけれども、この点どうですか。

○山本参考人 非常に難しい問題なのですけれども、科学的にこれが許容されるかどうかという点だけから申し上げますと、自然突然変異で起こる変異率と、ゲノム編集ツール、さまざまなものがありますけれども、それを入れたときにランダムに起こり得る変異は差異がないということでは、科学的に安全かどうかということは評価できないと思います。

ただ、私の話のときに申し上げたのですけれども、それが受容のレベルと考えたときに本当にクリアできるかどうかというのは全く別問題です。この技術は、切ったこともそうですけれども、検知不能です。入れない技術ですから、検知不能なものに関して可能な限りの安全性を確保しながらといったときには、自然突然変異よりも高くない、同等のオフターゲットであれば、科学的にはこれは許容されるべきなのではないか。そこがラインだと思っています。

○武田委員 それから、どの時期の影響がエピジェネティック修飾の変化にきくかというのは、これは恐らくそれぞれの現象によってかなり幅があるものです。胎児期の話をしましたけれども、青年期までの早期ライフステージと最近は言うのですけれども、その間、いろいろなストレスで体の中のエピゲノムが変わるといことが言われています。ですから、一概にこの現象に対して、ここだというのはこれからの研究です。かなり幅広く捉えています。例えば、生まれた後のストレスも、同じようにその人に一生何らかの影響を及ぼすということによく言われております。

○五十嵐委員長 1歳ぐらいまではというのが、今、コモンな捉え方になっています。

ほか、いかがでしょうか。

どうぞ。

○伊藤委員 患者団体の伊藤です。

ものすごく難しい話だと思いますけれども、今までいろいろお話を伺っていたゲノム編集による遺伝子の改変というお話と、今のエピジェネティックの話とはどういう関連があるのか。これは、もしこの修飾でコントロールできるような時代になっていけば、ゲノム編集とはまた別な治療なり医療なりにつながっていくのか。どういう関係にあるのかが、ちょっとわかりにくかったのですけれども、教えてください。

○武田委員 私なりに説明しますと、もちろんほかの先生のほうがうまく説明できるかもしれませんが、ゲノム編集はDNAを変えるわけです。だから、情報を書き換えるけれども、その書き換えの対象が、エピゲノムのほうはAGCTという遺伝情報じゃなくて、それに影響する化学修飾。仮にこの化学修飾が次世代に余り伝わらないということになれば、その世代の中で終わってしまう技術になります。そういう意味では、ゲノム編集は次世代に確実に遺伝される編集に比べて、エピゲノムは確かに長期的な影響はあるけれども、多くの場合は次の世代に伝わらない技術であるというふうにも言えると思います。

○五十嵐委員長 よろしいですか。

○伊藤委員 もう一つ。DNAを改変しなくても済む現象というのは、これからの分野なのかもしれませんが、どういう現象でわざわざDNAを改変しなくても、それに近いようなものが起きるのか。それは将来的にはどういう可能性を秘めているのか、教えていただければと思います。

○武田委員 どちらかというとお医者さんに聞きたいのですけれども、つまり、ある遺伝子の発現が落ちていることによる病気があった場合には、こういった操作でその遺伝子の発現をしばらくは上げることができる。それによって成育が正常になるということで、具体的に例えば飯野先生、御存じですか。エピゲノム初期にきいて影響するような領域は御存じですか。

○飯野委員 私も専門家じゃないのであれですが、DNAのメチル化あるいはヒストンのメチル化というものを制御する酵素に異常があって疾患が起きるということは、あると思いますけれども、その場合、最初に考えられるのは、その酵素の異常を直す。要は、エピゲノムで直すとなると、どこをどういうふうに直せばいいのかということは、多分、現状では、これから先、基礎的な研究が進まないといけない状況ではないか。五十嵐先生のほうが詳しいのではないか。

○五十嵐委員長 先天性の内分泌のエピゲノムの異常で病気が起きるところまではわかっているのですけれども、それを治すというのは、今、飯野先生がおっしゃったように、そこまではまだ研究レベルでは達していない。ですから、遺伝子の異常がないにもかかわらず、エピゲノム異常で重大な病気が起きているということは、非常に広くわかりつつあるという状況ですね。

○武田委員 例えば、この遺伝子の発現が多くなると、より健康になる。これはエンハンズメントに絡むことで微妙ですけれども、それがわかっていたら、その遺伝子発現を上げるという操作は、実はエピゲノム編集ではできるといことがあります。

○伊藤委員 もう一つ、最後です。

そうすると、今までそういう病気であるかないかというのは、難病では遺伝子によって検査する、それによって証明するとか、しないという議論がずっと続いているし、実際に遺伝子検査を導入しようというお話です。でも、DNAには影響ないけれども、それがそういう特異な病気があるというのが対象にならなかったものが対象になるのか。福祉制度への結びつきにも影響してきますし、ばかにされているシャーマニズムというか、そういうことで心理的な側面からの治療ということも考えられるのかどうかで、今後のいろいろなものの取り組みが随分変わってくるような気がするのですが、そういうところまでは考えなくていいのか、いずれ考えなければならぬのか、もうちょっと教えていただきたい。

○武田委員 先ほどの委員の方からの質問、コメントがあったように、エピゲノム編集は可能性を秘めているのですけれども、非常に未熟な状況。しかも今までの多くの研究は、遺伝子情報がおかしいという話が多かったのですけれども、私としては、将来的には考え

なければいけないかもしれませんが、今すぐに治療に使うというテクニックという状況ではないと思います。ただ、できるということと、編集を施した個体にどう影響するかの研究はまだ十分ではないということで、検討の余地は残しつつ、これは今はやってはいけないのかなと思います。

○伊藤委員 ありがとうございます。

○五十嵐委員長 いろいろ御質問、御意見いただきました。ありがとうございました。

きょうは30分ほど時間が残されております。この時間を使いまして、論点1の「規制対象とすべき遺伝子導入技術の範囲」について御議論をお願いしたいと思います。先ほど事務局から御指摘ありましたように、資料1の7ページをごらんいただきまして、赤の部分について、特にクエスチョンマークのついているところに御意見をできるだけ集中したいと思います。もちろん、それ以外のことでも結構です。先生方の御意見をいただきたいと思っております。

どうぞ、山口先生。

○山口（照）委員 この表に関連する遺伝子治療技術の幾つかのバリエーションということで、私のほうからちょっと提案させていただきたい。この表のほかに見ていただきたいのは、参考資料2の従来の遺伝子治療、特に遺伝子を入れるノックイン型の遺伝子治療についての有害事象の観点から、ベクターごとのリスク分類を行っております。これは、成育医療センターで骨髄異形成症候群が発生したときの考え方を、遺伝子治療臨床研究審査委員会でまとめたものでございます。

結局、世界の遺伝子治療で白血病が起きたのは3種類の対象疾患しかございません。1つは、X-SCIDとWASとCGDで、このMDSが、がんとは言えないですけども、前がん状態と考えていいと思いますけれども、その3種類が知られております。それ全てがレトロウイルスを用いて行われるところで起きたのですけれども、ウイルスベクターごとのリスクの分類ということで、これは最初のX-SCIDが起きたときにも、FDAと我々でリスク分類をしたのですけれども、そのリスク分類について説明させていただきますと、リスクとして一番高いものは、レトロ、レンチ。つまり、挿入を起こすベクターであると高い。もう一つ、AAVとかアデノウイルスに関しては、非常に低い頻度であるけれども、挿入が起きる。ですから、リスクの高さからいえば低いけれども、リスクはゼロではない。

もう一つは、世界的には余りやられていないですが、日本で発見されたセンダイウイルスはゲノムには全く入らない。したがって、細胞質でのみウイルスが増幅するやつを使っている日本では開発が進んでいますけれども、その場合には、こういう挿入変異のリスクはゼロと考えていいのではないかとリスク分類をさせていただきました。

先ほどの7ページの表を見ていただきますと、その中で遺伝子を抑制するということでやるのであれば、あるいは遺伝子を導入するだけであれば、センダイウイルスを使えば挿入変異のリスクはないと考えていい。ただし、先ほどからのゲノム編集のようにターゲティングすることはまずできませんので、そういう意味ではそのリスクというのは本当に

ヒト胚で適用することの可能性があるのかといえば、前回は可能性も含めて議論したほうが良いと言ったのは、全部を含めて議論したほうが良いという話であって、適用できるとはなかなか考えにくいと思っております。したがって、従来のノックイン型の遺伝子治療に関していえば、この3つに関しては、ヒトの胚に適用するという意味では可能性としては非常に低いのではないかと考えております。

それから、もう一つクエスチョンがついております。これは、ヒト胚の基礎研究でのゲノム編集の適用というときに、「等」がついている意味の中には、siRNAとかアンチセンスとか、そういうものも含めて議論させていただきました。それが多分、この一番下に該当するだろうと思うのです。ですから、これをこの中で臨床適用する場合には、こういうものも含めて可否を議論した上で、やっていいという意味ではないですけれども、幅としてのゲノム編集「等」と、今回、事務局で「等」とつけていただいているものは、そういうものも含めて、どんな条件があればいいのかという議論をすればいいのかなと思います。

○五十嵐委員長 御意見ありがとうございました。

そのほか、いかがでしょうか。

はい。

○加藤委員 今の山口委員のコメントにちょっと質問したいのですが、要するに先生は、一番上の3種類を今回規制の対象に入れたほうが良いとおっしゃっているのか、入れなくてよいということでしょうか。

○山口（照）委員 一応、これは入れておいて俎上には乗せるのですけれども、適用できるかどうかというところで多分外れてしまうだろうと考えてはいるのですね。

○加藤委員 適用ができるというのは。

○山口（照）委員 ヒト胚に対する適用技術として議論するのは、別にいいだろう。逆に言うと、そうしておいたほうが良いのではないか。なぜかという、今、遺伝子治療臨床研究指針は、最初に事務局から説明いただきました大臣告示ですけれども、臨床研究しか遺伝子治療では禁止していないのです。だから、臨床適用になると、明確には禁止できないのです。そういう意味では、もしこれを禁止するのであれば、そこを入れておいて、それは適用すべきでないという結論を出したほうが良いのではないか。

○加藤委員 では、同じことですが、先ほどちょっとおっしゃった、その他の技術のsiRNAとか発現を変化させるような技術がありますね。それもここで明記するほうが良いと。

○山口（照）委員 やったほうが良いと。リスクをちゃんと評価した上で適用するのであれば、こういう条件でないという適用できないよという形にしたほうが良いのではないか。

○加藤委員 ありがとうございます。

○五十嵐委員長 少し具体的に説明していただきまして、よくわかりました。ありがとうございます。

どうぞ。

○三浦委員 事務局に質問ですが、最初の御説明の中で、今の7ページの表の上から3番

目、特定配列への導入。これは、ゲノム編集技術とは別の枠になっているのですが、5ページの分類の中で、染色体への遺伝子導入（特定配列への導入）はゲノム編集技術が応用されるほうに分類されています。この5ページと7ページの表の違いはどのように理解すればよろしいでしょうか。

○平課長補佐 5ページの説明を、従来の遺伝子治療に該当する部分が、表の上の3つに記載されています。その中で特定配列への導入というのは、従来の遺伝子治療の技術の中でも可能であるということで、ここに記載されております。同様に、特定の配列への導入ということ、ゲノム編集技術を使って実施は可能であると。ただ、従来のものと比べると、ターゲティングというところが加わりますので、より正確にという意味がゲノム編集の中で加わると考えますと、この表で言うとマル1のところ相当するかなと考えられますので、両方にかかると考えていただければと思います。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○飯野委員 これは前回御説明いただいたのかもしれないのですが、「ヒト受精胚等」の「等」の範囲というのはどこまでなのかというのがわからなくなってしまったので、御説明いただければと思います。

○平課長補佐 参考資料1が前回お出しした資料になるのですが、その7ページ目になります。済みません、資料のどこにも明確な記載がありませんが、考え方としては、ヒト受精胚のみならず、その前の段階の生殖細胞系列、胚、卵子、精子等も含める可能性があるのではないかとということで、議論の対象としています。

○飯野委員 わかりました。

○五十嵐委員長 どうぞ、加藤先生。

○加藤委員 恐らく事務局に整理していただく必要があるかと思いますが、生命倫理専門調査会のときには、どちらかというと受精胚に絞って議論していて、途中で何人かの委員の方々が、生殖細胞あるいはそれをつくり出す細胞をどうするのだという議論があったのですが、それは基礎研究という意味もあったので、どちらかというとヒト受精胚ということで議論した。

今回、この委員会では、臨床応用について規制をどう考えるかということになると、臨床応用にかかわり得るものは押さえておかないと、そこが抜けるとしっかり押さえることにならないので、ちょっとスイッチを入れかえて考える。そうすると、生殖細胞もあるし、それをつくり出し得る細胞も検討の中に入れないといけないのではないかと思います。だから、先ほどの表で言うと、技術をどう考えるかということと、対象となる細胞あるいは対象物をどう考えるかということが、後者については別の整理が要るのではないかと思います。そして、比較的広く扱う必要があるのではないかと思います。

○五十嵐委員長 事務局はどうでしょう。新しい提案があったわけですが。

○平課長補佐 加藤先生、おっしゃったとおりで、生命倫理専門調査会では、確かにヒト受精胚というところにフォーカスを絞って議論が進められてきたと思います。もちろん、

議論の途中で、特に新規作成胚の議論があったときだったと思いますけれども、精子・卵子へのゲノム編集技術等という話もあった中で、臨床応用する上において、その部分をカバーして検討しなければならないということで御議論させていただいております。

○五十嵐委員長 ありがとうございます。

ほかはいかがですか。

どうぞ、掛江先生。

○掛江委員 ありがとうございます。

ちょっと話が変わってしまうかもしれないですが、05番の参考資料1の7ページを先ほど御紹介いただいたと思いますけれども、この一番下の列に核置換技術という欄があるかと思えます。ここの一番右側の臨床利用のところは、前回資料の中で、法的規制を含めた議論をしましょうと言っている赤枠の中に含まれているかと思えます。

ここの部分には、例えばミトコンドリア病の核置換が含まれるかと思えますし、イギリスでは既に臨床応用されていたかと思うのです。遺伝子治療という括弧でそのような先天性の希少疾患・希少難病のことを見ていると、ゲノム編集ではないが、ゲノムを有する核自体を入れかえるという治療も同種の治療法にはなるかと思うのですけれども、そのあたりも今回の議論の中で取り扱うべきなのかどうなのかというところ、私の中では非常に疑問にどうか、よくわからなくて。

今回の資料1の7ページの中で言うならば、一番下のその他の技術のピンクの赤い帯の中に該当するのかと思うのですが、その中で、ミトコンドリア病の例を出させていただいているのは、イギリスではたしか平成27年10月に立法化して、これを臨床応用することを進めているとあったと思うので、日本でも今後、臨床応用に最も近い部分にある遺伝子治療的なものなのかと考えますと、ある程度この中で議論をしていく必要があるのかなと。

ただ、今までの資料などを拝見しますと、クローン技術規制法の対象であって、別の法律で規制されている部分ではあるかと思えますので、そのあたり、どういうふうに今後整理していくべきなのかというあたりを、ぜひ今回の議論の中で扱っていただければと思ったのですが。

○平課長補佐 ありがとうございます。

基本的には、今、御指摘いただいた技術に関しては、クローン技術規制法の特定胚指針の中で、ヒト胚核置換胚という形で整理されるかと思えます。現時点では、そちらの法律で規制されていることとなりますので、今後、臨床利用される場合におきましては、全体を見ながら、現行の法律等も考慮しながら検討を進めていかなければいけないと考えておりますので、規制の対象ということを考えると、現在は対象に入らないと考えていただければと思います。

○文部科学省前澤対策官 クローン技術規制法及び特定胚指針を所管しております文部科学省でございます。

現在の状況を御説明いたしますと、今、先生から御指摘いただいたCSTIの6月の報告書

に基づきまして、特定胚指針の改正、核置換技術を基礎研究として進めるための指針の整備に向けて進めておりますけれども、当面の間、胚の胎内移植は指針において禁止する。この指針は法律に基づくものでございますので、指針違反、イコール、法律違反になるということでございますけれども、その方向でございます。

それで、臨床として適切かどうかというのは、またちょっと別の御議論かと思っておりますので、そちらの方向性が出たところで、クローン技術規制法においてもどのような措置が必要なのか考えるという道筋ではないかなと考えております。

○掛江委員 ありがとうございます。

現行の規制の状況について、よく理解させていただきました。もちろん、別の法律で規制されているものなので、別の議論でというところも理解できるのですが、利用者側、患者側からしますと、非常にsimilarなというか、近い技術だと思っておりますので、ここの議論とそちらの議論が同じ理屈できちんと進むことが望ましいかと思っております。また今後、検討のときにいろいろ情報をいただければと思います。

ありがとうございます。

○五十嵐委員長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○山口（照）委員 先ほど加藤先生がおっしゃっていた範囲の話ですけれども、1つは、今までの基礎研究に関しては、受精胚という、もう使用しないものを使うということですが、今度、臨床応用を考えたときには、逆に2nではなくて、nのほうが効率よく、あるいは正確にできるような可能性があれば、むしろそっちのほうが実際には使われる可能性があるような気がするのです。そうすると、そういうものを含めて、範囲をちゃんと決めておかないといけないのかなという気がいたします。

○五十嵐委員長 どうぞ。

○加藤委員 そのとおりだと思いますし、この既にかかれていて、iPS細胞等から分割させた生殖細胞等という部分が、どの程度の技術進歩があって、ここが比較的表舞台に出てくるといいう可能性も少し考慮して、それも入れておかないといけないのではないかと私は思っています。

○五十嵐委員長 これも大変重要なことだと思います。御指摘いただき、ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○甲斐委員 今、お手元に7ページのところがちょうど開かれています。議論の対象として想定されるゲノム編集技術等ということですが、結局、法制化を考えるときには、議論の対象としてはきょうの一覧表でわかります。これを法律の文言として練り上げていくときに、どういう表現を使うか。恐らくゲノム編集技術ということと「等」となっ

て、「等」の中にはこれ、これを例示として示していくのか、あるいはそれ以外の技術的な方法でやっていくかということは、今後、事務局のほうで検討していただければ、ありがたいです。一種の規制の射程範囲ですね。最後は、結局そこにかかってくるので、法律家としては、今後そのあたりを見きわめていきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○五十嵐委員長 ありがとうございます。

どうぞ。

○武田委員 余り時間がないですけれども、先ほどエピゲノム編集の入れるか、入れないかの話で、ちょっとだけ私、思っているのですけれども、質問もありましたとおり、原理的には可能なのですけれども、まだまだ技術的には未成熟ということと。それから、どの病気を対象にするということもはっきりわかっていないという状況で、原理だけができる可能性があることを示されている状況で、この網をかぶせるのが正しいやり方なのか、もう少し状況を見て考えたほうがいいのかというのは、法律的にはわかりません。網をかぶせることによって、どういう弊害があるのか、また逆に言うと安心感が出てくるのかということに関しては、議論して決めていただければと思います。個人的には、そのベネフィットとリスクに関しては、私、専門家ではないので、ここで御議論いただければと思います。

○五十嵐委員長 ありがとうございます。

どうぞ。

○加藤委員 先ほどの甲斐委員の御指摘に関連して、世界の規制の仕方を見渡してみますと、余り個別の技術を法律レベルで記入することによって、後でいろいろ問題が出てというのが、うまく整理した言い方はできませんけれども、散見されると私は思っていますので、表現をどうするかをさまざまな観点から見てつくりたいといけないと思います。

○五十嵐委員長 前回の委員会でも、英国ではそのような反省があったという御指摘をたいたいと思います。ありがとうございます。

最後に、山口先生。

○山口（照）委員 前回の論点の整理の6ページ目に漫画があって、DNAメチル化までは色素の修飾まで全部書いてあるのですけれども、実は大臣告示の遺伝子治療臨床研究指針では、DNAのメチル化までは入れたのですけれども、ヒストン、アセチル化は入れていないのです。ただ、入れていないのは、現時点ではまだわからないからといって、先ほど武田先生のお話を聞いていて、もう少し議論が進めば、多分その辺を整理できるのかなという気がちょっとしております。技術進歩とかみ合って規制が変わっていかざるを得ないところもあるので、それは少し漠として書いていただかないと難しい点があるのかなという気がちょっといたしました。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

では、そろそろ時間ですので、意見交換はこれで終了としたいと思います。事務局で、

この議論をまとめていただきたいと思います。

続きまして、(2) その他ですけれども、何か事務局からございますでしょうか。

○平課長補佐 その他は特にございません。

○五十嵐委員長 ありがとうございます。

では、最後に連絡事項等をお願いいたします。

○平課長補佐 次回の委員会開催は、10月9日水曜日を予定しております。本日いただきました意見を事務局でまとめて、整理させていただきたいと思います。

なお、机上配付資料につきましては、そのまま机上に残していただきますようお願いいたします。

以上です。

○五十嵐委員長 どうもありがとうございました。

では、きょうの第2回の委員会はこれで閉会としたいと思います。

どうもありがとうございました。