

英国ナフィールドカウンシル・オン・バイオエシックス(ナフィールド生命倫理評議会)のバックグラウンドペーパー「人工ヌクレアーゼを用いたゲノム編集技術に関する重要な発展、問題、および問いの同定」(2015年4月10日公表)の概要

(Nuffield Council on Bioethics, 'Identifying key developments, issues and questions relating to techniques of genome editing with engineered nucleases. Background paper')

Authors: Dr Ainsley J. Newson, University of Sydney, Australia Dr Anthony Wrigley, Keele University, UK

作成：京都大学大学院文学研究科倫理学専修 修士一回生 田中創一朗

京都大学大学院文学研究科 倫理学専修 准教授 児玉聡

本バックグラウンドペーパーは、英国の生命倫理に関するシンクタンクであるナフィールド生命倫理評議会が、ゲノム編集に関して本格的な報告書を作るかどうかを判断するための基礎資料となるものである。日本国内においてゲノム編集にかんする議論を行う上でも役に立つと思われたので、概要をまとめた。目次は以下のとおりである。

A.要約

B.導入

C. 技術の状況:ゲノム編集の科学

C-a.人工ヌクレアーゼを用いたゲノム編集の方法

C-b.ゲノム編集の応用

C-c.ゲノム編集は非連続的 discontinuous/転覆的 disruptive な技術か?

D.ゲノム編集の倫理的問題

D-a.ゲノム編集の応用すべてに関して重要な包括的な倫理的問題

D-b.人間へのゲノム編集の使用から生じる倫理的問題

D-c.ゲノム編集を人間でない動物に用いることから生じる倫理的問題

D-d ゲノム編集を植物に用いることから生じる倫理的問題

E.ゲノム編集におけるガバナンス、規制、ポリシー

E-a.イギリスでのゲノム編集の法的許容可能性

E-b.ゲノム編集へのガバナンスのアプローチ

E-c.個別のポリシーは必要か?ゲノム編集に対する一つのガバナンス上の反応

F.ナフィールドカウンシルが提示したい課題

G.結論

A. 要約¹

1

この論文は、人工ヌクレアーゼ(**engineered nucleases**)を用いたゲノム編集技術の科学的、倫理的、そしてガバナンス上の側面を論じるものである。第一に、3つの主要なゲノム編集に関する科学的な状況と、それらの人間、動物、植物に対する適用が論じられる。第二に、倫理的概念と、これらの技術から生じる問題が同定される。第三に、ゲノム編集のガバナンスに伴う考慮を挙げる。最後に、検討すべき疑問を挙げる。

B. 導入

2-4

ゲノム編集が従来の技術と異なるのは、以下の2つの点である。①より低い失敗率で、ゲノムを非常に個別かつ正確に変えることができる②より簡単で、安価に確立することができる。②に関して、現在主流の技術を廃絶させる可能性があるという意味で、ゲノム編集は転覆的(**disruptive**)²な技術でありうる。

¹ この「要約」は、原文にあるゴシック見出し「要約」を指す。なお、以下に凡例をしめす。

- ・ ボールド強調の見出しは、原文でゴシック体で見出しであることを指す。便宜上、大文字アルファベットによるナンバリングを付した。
- ・ 大文字アルファベット-小文字アルファベット (C-a など) が付されたボールド強調の見出しは、原文でゴシック+イタリック体で表記される見出しである。単にゴシックのみの見出しの下位見出しであると考え、このようなアルファベットでのナンバリングを付した。
- ・ 本文中の段落の前に記されている数字 (1, 8-10) などは、それに続く段落が原文でその数字が付されたパラグラフの要約であることを示す。つまり、8-10であれば、原文のパラグラフ 8 からパラグラフ 10 の内容を要約したことを示す。
- ・ 本文中下線で強調される語句は、原文でゴシック強調の語句である。

² 原語の **disruptive technology** は、「破壊的技術」と訳される場合がある。しかし本稿では、社会や自然に害悪を与える技術である、といった誤解が「破壊」という語が持つイメージから生じることを懸念し、あえて「転覆的」という語をあてた。

5-6

倫理的考慮としては、従来の遺伝子組換えにまつわる問題が再び問題となり、技術それ自体に関する新しい問題はとくにないように思われる。しかし、ゲノム編集技術がその適用の広さと正確性のゆえに持つ射程範囲(scope)についての懸念がある。この技術は遺伝子組換えの転換点(tipping point)をもたらす可能性があり、それはその使用に関する倫理、ポリシー、ガバナンス、法の再評価を必要とするだろう。また、新しい領域におけるガバナンスに向けた戦略を考える機会、そしてガバナンスへの様々なアプローチを評価し、何が理想のガバナンスアプローチに役立つか熟考する機会ももたらす。

C.技術の状況:ゲノム編集の科学

7

ゲノム編集は細胞内の対象域に変化をもたらし、この変化は僅かな消去から正確なシーケンスの変化にいたるまで、様々である。その適用も様々であり、潜在的には無限である。

C-a.人工ヌクレアーゼを用いたゲノム編集の方法

8-10

ゲノム編集には二段階あり、①ヌクレアーゼ（エンドヌクレアーゼ）が、ゲノム内の任意のシーケンスを切断し②細胞にもともと備わる DNA 修復機構が切断部を修復し、任意の変化をもたらす。この修復機構には非相同末端連結修復 NHEJ と、外的な DNA 片が作用する相同性組み換え修復 HDR の二種類があり、前者は効率がよいが間違いが多く、後者は正確だが効率が NHEJ よりも悪い。前者は遺伝子機能のノックアウト効果があり、後者は単一のヌクレオチドの編集や正確な変化の導入に用いられる。

11-19

ゲノム編集の方法は 3 種類現れている。ZFNs、TALENs、CRISPR-Cas9 である。CRISPR-Cas9 は他 2 つに対して、柔軟性において勝り、蛋白質の加工の必要もなく、同時に複数の変化をさせることもできる。しかし、CRISPR-Cas9

であってもオフターゲット(標的外、off-target)の切断という問題は生じうるし、HDRがNHEJよりも効率が悪く、頻度も低いために、望まないDNA修復が起こる懸念も残る。

C-b. ゲノム編集の応用

20-22

ゲノム編集は、遺伝子治療もしくは細胞治療に応用できると推定されている。また、HIV/AIDSの治療、がん診断や治療などの臨床医学にも応用されようだろう。

23

また、狙った遺伝子の変化は、遺伝子の構造、機能、統制の調査を含む、発生生物学や構造生物学といった基礎科学にも応用されようだろう。

24-25

ゲノム編集は人間でない動物にも植物にも応用されている。動物においては組み換えされた猿や豚などを誕生させた研究があるし、植物においてはZFNを使用した農作物がすでに商業的に利用できるようになっている。

C-c. ゲノム編集は非連続的(discontinuous)/転覆的(disruptive)な技術か？

26

ゲノム編集技術は、従来の技術から漸進的に進歩した(incremental)ものとも、(4で定義された意味での)非連続的/転覆的なものとも捉えられる。従来の技術との違いは、変化のより高い操作性と正確性、よりよい効率とより少ないオフターゲット挿入問題である。従来と同様な点は、通常の遺伝子機能の修復、未だ残るオフターゲットの効果の懸念である。妥協的な見解としては、ゲノム編集という方法は従来の技術と連続的だが、その応用や利用(uptake)は転覆的かもしれないという見解である。

27

ゲノム編集を「非連続的」または「転覆的」だとカテゴライズした場合に最も重要な検討すべきことは、このカテゴライズによってゲノム編集の倫理的評価やガバナンスにどのような影響があるかということである。

D.ゲノム編集の倫理的問題

28

遺伝子組換えの一形態として、ゲノム編集はすでに他の文脈で調査されているさまざまな倫理的考慮を引き起こす。ここでは、ゲノム編集に関してこれらの考慮がどのように現れるか、そしてその応用による新しい懸念のいかなるものが他のところでまだ生じていないかを同定する。

29-30

現段階で生命倫理においてゲノム編集の倫理という新しい領域が設立されるようには思われないが、重要な倫理的考慮が、技術の射程範囲(scope)の含意するものから生じる。ゲノム編集技術の発展は、ゲノムを速く、効率的に、そして安価に変えられるようになることを意味する。それにより、変化させられるゲノムの側面はより様々なものになり、その規模もこれまで考えられてきたよりもかなり大きくなる。このような射程範囲の拡大がどう倫理的に重要であるのかを問わなければならない。

31

そのような倫理的な重要性を捉える一つの手段が、帰結主義的な推論である。結果の重大さや規模が大きくなれば、それは行為のポジティブな帰結とネガティブな帰結の分析に直接に反映される。しかし、この方法では捉えられない、これまで生じなかった別の倫理的帰結があるかどうかという問いは残される。

32-33

射程範囲(scope)の問題の規範的推論が重要になるのは、ある行為が重大な変化を引き起こしうるとき、すなわちそれが転換点の問題(tipping point issue)となる時である。ゲノム編集に関して言えば、それがますます使用されれば、そ

れが生命の様々な領域での標準(norm)になるという転換点を迎える。このことから、その応用は潜在的に転覆的である。現在のガバナンスは、技術へのアクセス、資源、社会的影響がより小さい規模での文脈で同定されたものであるのもはや不十分である。当初は治療の技術であった整形手術がそうであったように、技術が発展しコストが下がれば、適用条件が広がっていく。そのため、新しい規制が必要となる。

D-a.ゲノム編集の応用すべてに関して重要な包括的な倫理的問題

34-35

ゲノム編集の応用すべてに関して重要となる広い倫理的問題がある。まず、安全性の問題である。人間の治療的利用に際しては、オフターゲット切断のリスクがよく管理される必要がある。予防原則アプローチを用いたくなるが、このリスク忌避の姿勢は必ずしも新技術に対しての既定の立場なのではない。

36

ゲノム編集の持つ射程範囲(scope)からは、たくさんの便益が生じる。疾病問題の解決、将来世代の厚生、環境的もしくは社会経済的便益などである。

37

ゲノム編集の商業化や特許化が進めばゲノム編集技術は高価になり、資源と社会的正義の問題が生じる。とりわけ、技術を使用するだけの費用を用意できない発展途上国での受容を制限することになるかもしれない。

38

デュアル・ユースの問題もある。すなわち、ウィルスの遺伝的操作や、兵器やデザイナーアニマル目的の遺伝子移入、商業目的で特定の特性を産出するために穀物や動物を過剰に使用することなどである。

39

また、合成生物学と同様、ゲノム編集技術にも「指向的進化」(directed evolution, 方向付けされた進化)に関する懸念が生じる。

D-b.人間へのゲノム編集の使用から生じる倫理的問題

40

人間に対する遺伝子改変に伴うすでに確立された問題、とりわけ生殖系列改変(germ-line modification, GLM)のもつ予見不可能な危険が、人間に対するゲノム編集にとってもふたたび生じるだろう。しかも、その射程範囲を考慮すると、より広範な生殖系列改変は、今までとは異なった形で問題であると考慮されるだろう。

41

ゲノム編集の正確性は、現在の体細胞遺伝子治療における問題を克服する手段をもたらす。オフターゲットの変異の可能性は完全に消えはしないとしても、遺伝子治療のリスクを軽減するだけでなく、遺伝子改変の精妙さ(nuance)を高めることにもなるだろう。

42

また、ゲノム編集は望ましい遺伝子を選択するために従来のように体外受精卵の選択を必要としないので、生殖補助医療に伴う胚の廃棄の問題に関する懸念を減らすことができるかもしれない。

43

ゲノム編集は遺伝子改変を比較的低いコストで行う手段を提供するが、以下に列挙するような、その便益の分配における公正の問題が残されるだろう。

- (a) 社会的正義：発展途上国の、技術と技術の便益へのアクセスの問題
- (b) 表出主義的(expressivist)懸念：生殖系列の介入の有無にかかわらず、遺伝病を廃絶しようという試みは、遺伝病の人の存在をも「望ましくない」と見なしており、尊敬を欠いていることになるという懸念
- (c) 商業化によるコスト増：もし従来の技術が完全にゲノム編集にとって代わられる（ゲノム編集が転覆的である）のならば、ゲノム編集の経済的コントロール・資源のコントロールはより大きな影響をもつことになるだろう。
- (d) 遺伝子改変の発見（不）可能性(detectability)：ゲノム編集技術は細胞の自然的な修復機構を利用するので、改変が行われたことを発見できないかも

しれない。

44

社会的正義の問題を考える際には、ニーズの考慮を踏まえるべきである。ゲノム編集はコストが低い。そのため、伝統的な科学研究の枠組みにおいてはしばしば不利な状態にあった珍しい病気の人々を益するためにも用いられうる。すでに他の有効な手段（PGD、胚選択、生殖細胞選択、遺伝カウンセリング、養子など）のある場合には、ゲノム編集は胚の廃棄を減らすことや出生後の体細胞治療が可能になるなどの利点を持つけれども、ゲノム編集技術の発展やアクセスのニーズはないであろう。

45

人間の集団に対するゲノム編集技術の研究と初期試験(initial testing)にあたっては、以下の問いが考慮される必要がある。

- (a)いつ人間への試験を行うか？
- (b)どの患者（集団）か？
- (c)人間への試験の初期段階でのリスクをどう評価するか？

D-c.ゲノム編集を人間でない動物に用いることから生じる倫理的問題

46

これまで述べたような人間に対するゲノム編集の問題の多くが、動物に対するゲノム編集にもあてはまる。加えて、動物の遺伝子改変一般に関わる問題もある。生物多様性を脅かしてしまうことや、改変された動物が食物連鎖の一部として消費されてしまうことである。ゲノム編集技術は遺伝子改変のもう一つ的手段であり、その使用のほとんどは動物や植物への応用であり続けるだろう。特にゲノム編集の広範な発展についてのさらなる考慮は、以下のようなものである。

- (a)農業における社会的正義の問題：ゲノム編集された動植物を用いることのできる企業が支配的になると、小規模農家が負の影響を受けるという問題。伝統的な農業実践が失われる可能性もある。

- (b)世界経済への影響：特許による保護は、発展途上国が遺伝子改変された動物を導入するのが妨げられるかもしれない。しかし、家畜や生産物の質、量などは大きく改善する見込みがある。
- (c)一般市民からの信頼：43(d)に述べたようにゲノム編集が使用されたかどうかが発見しづらいため、食物の供給やラベリングに対する信頼の問題が目立つようになるかもしれない。
- (d)医療における便益：ゲノム編集された動物を薬剤やワクチンの開発に用いることで、リスクを削減し便益を最大化できる可能性がある。より健康な動物や、ある種の環境に適した動物を生み出す可能性もある。
- (e)ゲノム編集は遺伝子組換え動物を無駄なく作ることができるが、結果的にはより多くの遺伝子組み換え動物を生産することになってしまう。

D-d ゲノム編集を植物に用いることから生じる倫理的問題

47

農業や消費の懸念に加えて、生殖系列を改変することによる将来の影響への懸念も生ずる。植物の場合のゲノム編集の直接の懸念は、以下のようなものである。

- (a)種の生物安全性：従来の遺伝子組換え穀物と同様、他家受粉や、バクテリアや微生物が逃げ出すことによって野生種が脅かされる可能性がある。
- (b)生物多様性：遺伝子改変された穀物が多数を占めるようになれば、環境の変化等が生じた場合に適応できず広範な不作や飢餓をもたらさう。
- (c)食物連鎖の一部として改変された穀物が消費される
- (d)農業の社会経済的な要素
- (f)³健康上の便益：植物の栄養価を高めたり、不健康な成分を減らしたり、保存期間を長くしたり、殺虫剤の使用が少なくすむようにしたりできる。
- (g)公衆の信頼

48

ゲノム編集も、穀物栽培のツールとして、従来の遺伝子組換えと同様の倫理的懸念があてはまるだろう。しかしこの領域はこれまで、遺伝子改変や遺伝子

³ 原文ママ。(g)も同様。

組換え穀物の開発に対してと同じ程の精査や規制を受けてきてはいない。

E.ゲノム編集におけるガバナンス、規制、ポリシー

49-50

ゲノム編集がいかに管理されるか、また新出の生命技術の理想のガバナンスの要素はなにかを問うことは適切であるように思われる。新しい技術の発展においてガバナンスはどんな役割をどう果たすべきかというより広い考慮もある。

E-a.イギリスでのゲノム編集の法的許容可能性

51

少なくとも以下のような法と規制が関わるように思われる。

52

体細胞遺伝子治療に関する応用：Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004。いかなる応用も、研究の許可を得るためには EU 臨床試験指令の要件を満たす臨床倫理委員会によって評価される必要がある。

53

人間の生殖系列を変更する改変：Human Fertilisation and Embryology Act 1990。胚を形成する細胞の遺伝的構成を変化させる認可はありえない。ミトコンドリア移入を促進させるよう提案されている規制も、ゲノム編集の使用は許さないように思われる。ゲノム編集を人間の胚細胞に用いるのは、研究目的のみならば認可のもとで可能であるように思われる。

54

人間でない動物の改変：遺伝子組換えを含む、この種の研究すべてを統制するすでにある規制の対象になるだろう。

55

植物への使用：すでにある EU とイギリスの規制、カルタヘナ議定書 (Cartagena Protocol on Biosafety) のような国際的なものに関わる。しかし、現時点での規制には問題がある。EU の規制は遺伝子改変のために用いた方法に依存するが、必ずしも最終的な生産物にゲノム編集が用いられたかどうか発見することはできない。イギリスの BBSRC (Biotechnology and Biological Sciences Research Council) はこの限界を強調し、むしろリスクと影響によって植物の特性を評価すべきだと指摘している。

56

Environmental Protection Act 1990 では、「遺伝子改変された」を、生物の遺伝子もしくは遺伝物質が「人為的に改変される」ことを伴うと定義している。「人為的に改変される」は、「交配や自然の組み換えのうちで自然的に生じる過程でない仕方に変えられた」と定義されている。しかしゲノム編集は細胞のもともと持っている修復機構を用い、また導入されたヌクレアーゼが細胞内で永遠にとどまるかも知られていないため、この意味で「人為的」と考えられるかどうかはさらなる調査を要する。アメリカの農務省はすでに、「少なくともある種の ZFNs を用いた植物の改変は遺伝子組換えとは考えられないだろう」と示している。

E-b. ゲノム編集へのガバナンスのアプローチ

57-58

ゲノム編集はいかに統制されるべきか。不確実な生命技術のガバナンスにおいては予防原則 (precautionary principle)を適用することが主流であるが、このアプローチには批判もある。近年では他のアプローチも現れている。これらのアプローチがゲノム編集に応用されうるか、また望ましいか、そしてもしそうだとしたらどのようにかを決めるために、これらのアプローチを評価する余地がある。

59

予測的ガバナンス (anticipatory governance) : 予見 (foresight)、参与

(engagement)、統合(integration)の三要素がある。予見は、可能な技術の応用や使用を前もって予測することに関わる。参与は、様々なステークホルダーの役割を、関連する技術の発展において彼らの果たすべき役割を考えるために、増進することにかかわる。統合は、予見と参加を、最終的な結果を具体化する社会技術的な過程において取り上げることににかかわる。予測的ガバナンスを行う上での課題は、関連するシナリオを予見すること、そして、いまだ潜在的なステークホルダーである市民を参与させることと、まだゲノム編集に関わったことのない研究者に彼らの仕事の関連性を認識させることである。

60

少し異なるガバナンスが、適応的ガバナンス(adaptive governance)である。以下の4要素をもつ。①関係者と大衆を真に集合的に認識する②関係性と研究責任を、信頼性を高めるために管理する③ゲノム編集の変容や発展に適応的になる④柔軟性(すべての人に同じサイズ(one size fits all)、という姿勢を取らない)。使用可能な新情報を取り入れながら、柔軟な規制を作っていく。潜在的な大衆によって問題が提起される可能性はあるが、多様な領域としてのゲノム編集にふさわしいように思われる。

61

責任ある研究と技術革新(Responsible research and innovation, RRI)。以下の要素があると言われている。①研究と技術革新の、適切な論拠と目標点についての民主的なガバナンス②現在と将来の技術革新とそれらの科学と社会への影響に対する、広い枠組みでの応答性③「責任」を、すべてのステークホルダーが不確実さの元で動いているという環境の中で形作る。研究者と規制者の相互作用によっても特徴付けられる。しかし、実践的な見通しはそう簡単にはいかないだろうとも指摘されている。

62

自主規制は、外部からの監督(external oversight)に効果がない、もしくは邪魔になるという場合に好まれる。合成生物学において採用されている、資源を共有し目標を標準化するなどの原則がゲノム編集にも望ましく、ふさわしいかどうかは興味深い。

E-c. 個別のポリシーは必要か？ゲノム編集に対する倫理的なガバナンス上の対応

63

ここまでゲノム編集はいくつかの現在ある法や規制の対象域内にあり、役立ちそうなガバナンスはいくつかあるということは見た。しかし、ゲノム編集がガバナンス上の個別対応を必要とするのか(ゲノム編集技術そのものの規制)、もしくはその対応は応用の仕方に応じて分割されるべきなのか(農作物利用など応用分野における規制)、ということはまだ明らかでない。

64

ゲノム編集のガバナンスがいかなる形をとるにせよ、以下の様な考慮は役に立つ。

- ・初期の段階で繰り返されることを個別に規制するのではなく、中長期的視点に立つことで、柔軟性を欠くことにつながる「ばらばらの piecemeal」規制を避ける。
- ・科学の進歩に適応的になる。
- ・「テック・マイニング(tech mining)」のような技術を用いて、科学的な領域をはっきりとマッピングする。
- ・この技術のリスクやありうる応用を評価する際、品質の保証がなされることを確実にする。
- ・ステークホルダーと広く関わる。一方で、純粹に「欠如モデル(deficit model)」のアプローチを避ける。
- ・開示性と説明責任を確実にする。

F. ナフィールドカウンシルが提示したい課題

65

ゲノム編集は倫理的分析の目的上、一つの実体と考えられるべきか？もしくは、倫理やガバナンスの考慮は、応用やリスクという領域に焦点を絞るべきか？

66

ゲノム編集は潜在的な「転換点」として見なされるべきか？

67

ゲノム編集を用いた遺伝子治療の開発に見込みがあるとした場合、人間の被験者を用いる試験の適切な制限と規制はなんだろうか？

68

ゲノム編集の正確性と射程範囲(scope)の広さに照らすと、生殖系列の改変に対する倫理的・ガバナンスの考慮は再訪されるべきだろうか？

69

どのような種の法的規制がゲノム編集とその応用にふさわしいか？現在のイギリス・EUの規制はふさわしいか？

70

どのような包括的なガバナンスへのアプローチがゲノム編集に用いられるべきか？ガバナンスはまず第一に方法やありそうな応用の情報を用いるべきか？

71

ゲノム編集において資源の共有という約束はふさわしく、望ましいか？もしそうなら、その方法やその応用が考慮されるべきか？

72

ゲノム編集が転覆的な技術かどうかの答えは、その使用や応用から生じる倫理的・ガバナンス上の問題の考え方に影響するべきか？

G. 結論

73

ゲノム編集には倫理的問題が不可避免的に生じる。それらは、さまざまなステークホルダーによって開かれた形で考慮されなければならない。またゲノム編

集は、新技術のガバナンスのあり方を検討する機会、現在の法的規制の限界づけ、新しいガバナンスの枠組みの評価の機会をもたらす。

74

ゲノム編集が生じさせる倫理的問題のうち新しいものは、その射程範囲 (scope)の含意によって生じるものである。それゆえ、倫理や規制を重大さやアクセスの観点から考慮する必要がある。

75

ゲノム編集は一つのとりわけ新しい発展だと考えられるべきではないかもしれない。「ゲノム編集の倫理」というように囲ってしまうのは浅はかなのかもしれない。けれども、様々な領域で起こっている遺伝子改変がより広範になる可能性にたいして我々がいかにアプローチすべきか、というさらなる考慮は不可欠だろう。