

## ヒンクストン・グループ「ゲノム編集技術とヒト生殖系列の遺伝子改変についてのコンセンサス声明」概要

作成：京都大学大学院文学研究科倫理学専修 修士一回生 田中創一郎

京都大学大学院文学研究科 倫理学専修 准教授 児玉聡

以下は 2015 年 9 月 10 日にヒンクストン・グループ(幹細胞と倫理・法に関する国際的コンソーシアム)が公表した声明の概要である。ヒンクストン・グループ(<http://hinxtongroup.org/>)は幹細胞研究に関して科学者、政策立案者、学術誌編集者、市民の相互理解を促進するために 2000 年代中盤から英米圏の研究者を中心に活動しており、2006 年以来(今回のものを含めて)5 つのコンセンサス声明を出している。以下の声明は、(1)ゲノム編集を用いた基礎研究の重要性、(2)ヒト胚への臨床応用の見込み、(3)規制とパブリックエンゲージメントの重要性の三つの節に分かれており、その三つに関して計 14 の論点がメンバー間でコンセンサスが得られた点として述べられている。なお、原文は以下の URL から入手可能である。 [www.hinxtongroup.org/hinxton2015\\_statement.pdf](http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf)

### 序文

ゲノム編集技術は、従来の遺伝子改変方法に比べてより仔細にかつ効率よく DNA を改変することを可能にした。この技術を幹細胞や人間の発生の初期段階に用いることは、人間の疾病や健康に対して大変広い影響範囲 (scope) を持つ。なかでも、複数の世代に影響をおよぼす人間の生殖系列の改変は大きな懸念をもたらしており、広範囲で開かれた議論を要するものである。

人間のゲノムに世代間で引き継がれる変化を生じさせる技術が段階的に発展するにつれ、上述の問題に関する議論はくりかえし生じてきたが、現在この議論が生じる文脈は劇的に変化している。科学がその規模、地理的な多様さを大きく増し、以前よりも多様な人々、文化、規制環境を含むようになっている。また、現代のゲノム編集技術、とりわけ CRISPR/Cas9 は以前の技術よりも非常に正確であるのみならず、簡便かつ安価であり、効率がよい。加えて、全ゲノムの解析が非常に短時間で安価にできるようになるなど、科学や医療も同様に進歩してきた。ヒト胚に対するゲノム編集に必要なと考えられる生殖補助技術の受容と利用も進んでいるが、体外受精等の技術が十分に規制されてい

る国もあり、そうでない国もある。こうしたことがらの結果として、ゲノム編集技術が、十分なデータを集めたり国際的な委員会でこの技術の利害を衡量する機会をもったりするよりも前に、生殖に関する文脈で使用されてしまうかもしれないという深刻な懸念がある。

以上の理由から、ゲノム編集技術の生殖に関する研究利用と臨床応用の両方がもたらす科学的、倫理的、規制上の問題に取り組む議論がさまざまなところでなされている。

ヒンクストン・グループの目標は、こうした議論に必要な情報を提供し、とりわけヒト生殖系列に対するゲノム編集技術の使用に関して決定を下す人々に有用な指針を提供することである。

我々ヒンクストン・グループは、様々な問題のなかでもより差し迫っており扱いやすいものを焦点においた。特定の文化的文脈を離れては解決できないような問題において合意に至ろうとは試みなかったが、基礎研究・臨床応用に関する問題では合意に至った。とりわけ、ゲノム編集は基礎研究と体細胞への臨床治療に対しては絶大な価値と可能性を持っているが、現時点では生殖目的での臨床応用を検討するほどには十分に発展していないという点では全員の合意を得た。

## 基礎科学研究における価値

ヒトへの臨床応用の話が一般人の間ではさかんだが、目下のところゲノム編集がおそらく最も活用されているのは、基礎科学研究における使用である。ゲノム編集技術、とりわけ CRISPR/Cas システムは非常に新しいものであるので、学ぶべきことがたくさんある。それゆえ、我々は以下のように合意を得た。

1. ゲノム編集はヒトと動物の生物学に関する根本的な諸問題に取り組むための道具として絶大な価値をもつ。ゲノム編集が関わる基礎研究は少なくとも以下の4つに大別される。(1)ゲノム編集技術自体を理解し発展させる研究、(2)ヒトと動物の生物学に関する問題に関する根本的な問題に取り組むための道具として用いられるゲノム編集、(3)ヒト体細胞への臨床応用に備えるデータを出すための研究、(4)生殖目的でのヒトへの安全な臨床応用の可能性に関する情報を提供するための研究、である。生殖目的での臨床応用に関してゲノム編集を用いることに反対する場合でも、その目的とは無関係な重要な研究が存在する。こ

のことをはっきりさせるために、上記の区別は重要である。ヒトの生殖に関する臨床応用目的でのゲノム編集の使用に関する懸念はあるが、それをもって科学的に擁護可能な基礎研究を妨害すべきではない、というのが我々の確信である。

2. ヒトの生殖の臨床応用に先立って、オフターゲット(off-target events, 意図した遺伝子改変以外に、副次的に生じる意図しない遺伝子の変化)、モザイク(mosaicism, 意図した遺伝子改変が一様ではなく、細胞ごとに異なった変化が生じること)の範囲や影響といった科学的な問題に取り組まなければならない。安全性と効率性の基準を開発するための詳細かつ柔軟なロードマップが作成されることを推奨する。そのようなロードマップは、少なくとも以下の要素を含むべきである。

- ・安全性と効率性を試験するために、生物学的・遺伝学的に重要な点で人間の生物学や遺伝学を反映した適切なモデル(動物モデルやヒト体細胞モデルなど)を用いる。

- ・効率性と特異性(specificity)を最大化し、モザイクとオフターゲットの発生を最小限にするように、ゲノム編集技術とその供給を最適化する。

- ・モザイクの評価、および発生過程にある胚・個体・その後続世代の健康状態に対するその影響を評価する。

- ・編集されたゲノムと、対照群となるゲノム(両親のゲノムや兄弟胚のゲノム)を(十分な範囲まで)遺伝子解析する。加えて、分子的・機能的な特性を把握する(転写分析など)。

- ・ゲノム編集を行った場合と行わない場合の変異(mutation)の数を比較し、ゲノム編集の結果生じる変異の程度を評価する。これには、ゲノムの分析、ガイド RNA 等のデザイン、オフターゲットが起こりそうな箇所の予測を行う *in silico* (コンピューター上で) の手法が助けになるだろう。人為的な変異が有害なものとなるかどうかを予測するための *in silico* のツールを開発する努力が必要である。

- ・予測された影響以外にも生じる複数世代間の影響を分析することができるような適切な動物モデルを用いる。

3. ゲノム編集の研究に用いられるヒト胚には、3つのカテゴリーがある。IVF(試

験管内受精)のあとに残った生育不可能な胚、IVFのあとに残った生育可能な胚、研究目的で作られた胚、である。いかなる実験もまずは科学的な妥当性という基準を満たさなければならない。特に、研究に利用可能な IVF 余剰胚のほとんどは単細胞の段階以上に発達しておりモザイクが生じやすいため、全ての細胞が改変される必要がある場合は、研究目的で作られた胚が必要になるだろう。我々は、ヒト胚にゲノム編集を行う研究を行いたい科学者が、どのカテゴリーの胚を用いるのかを慎重に考慮することを推奨する。さらに、研究に使用可能となる胚の数が少なくヒト組織が貴重なものであることを考慮すると、これらから得られる科学的な価値を最大化するために、研究の方法と得られたデータは、利用できるよう公開されるべきだろう。また、ヒト胚を用いた研究をすでに許可している国や地域(jurisdiction)は、その規制方針がさまざまなタイプのゲノム編集研究と整合的かどうかを評価するため、規制方針を見直す必要があるだろう。

#### **臨床での生殖に関する目的での人間に対するゲノム編集の見込み**

現時点では、生殖目的の臨床応用にゲノム編集を使用する可能性を検討するには十分な知識が得られていない。だが、安全性、効率性、ガバナンス上の必要が満たされたならば、この技術を道徳的に許容可能な仕方を使用することはありうる。とはいえ、そのためには以下のようなさらなる実質的な議論が必要とされるだろう。

4. ゲノム編集技術のいかなる使用(体細胞に関しても、生殖に関しても)にも、すでにある医療認可機関(medical licensing authorities)や政府の監督の管理下で細胞を操作することが要求される。いかなる医学的なイノベーションも、必要な基礎・臨床研究と、この技術をヒトの生殖に関わる文脈に用いることを安全性と効率性の観点から正当化するのに十分なデータを待たずしては、拙速である。この基準は体細胞への介入におけるイノベーションにもあてはまる。

5. 安全性、効率性、健全なガバナンスという基準が確立されたとしても、生殖目的でのヒトへの臨床応用に関するゲノム編集の様々な使用法について、倫理的な許容可能性を評価し決定を下すための国際的・地域的な議論が必要である。

6. 人間に対するゲノム編集は正義と公正(equity)に関する重要な懸念を生じさせる。誰のために治療が開発され、誰がアクセスをもつのかといった問題である。臨床応用に進む前に、臨床応用に関する優先順位付けが如何になされるか、またどういった基準(ニーズの大きさや頻度、遺伝的改変の性質、予測される実現可能性、すでに受け入れられている代替の治療法があるかなど)に基づいてなされるのかに注意が払われるべきである。

7. 深刻な疾病を引き起こす変異の修正から、疾病を予防する改変、そしてエンハンズメントというように、遺伝子への介入にはスペクトラムがあるだろう。個々の社会が、このスペクトラム上のどの介入が、適正に規制された臨床研究という文脈で許容されるべきかを決定する必要があるだろう。

8. 体外(*in vitro*)・体内(*in vivo*)での生殖細胞の改変、体外・体内での胚の改変、子宮内での胎児に対する遺伝子改変の間で共通な問題、または異なっている問題を同定するための、倫理的、科学的、規制に関する研究がなされなければならない。

9. 人間の生殖においてゲノム編集を試みる前に、監督体制(oversight structures)が築かれなければならない。効果的な監督には、前臨床データに対する適切な基準の開発が必要である(オフターゲットやモザイクの許容できる閾値や、オフターゲットの影響を測定する適切な方法など)。最初の試みは、純粋な臨床研究・臨床試験の文脈においてのみ行われるべきである。加えて、被験者と発達中の胎児の健康と福利と、妊娠の結果が、注意深くモニタリングされるべきである。また生まれた人の健康と福利についても、長期間の追跡調査がなされるべきである。

### ガバナンスと意味のあるエンゲージメントの重要性

ゲノム編集を基礎研究と生殖目的での臨床応用に用いることに関する科学的・社会的な決定には、適切なガバナンスと監督、そして実質的なパブリックエンゲージメントが重要である。それゆえ、我々は以下のことを推奨する。

10. ゲノム編集の研究と臨床での使用に関する決定は、包括的で熟議的なプロセス

スを経てなされるべきであり、そこには市民と政策立案者の実質的な参加が含まれる。また、自由な科学研究と社会的価値の最善のバランスの発見を目標とするべきである。さらに、パブリックエンゲージメントのアウトプットを政策立案プロセスに組み入れるための最善の方法を同定し、それを利用すべきである。

11. 臨床応用の規制を統制する政策を検討するにあたっては、技術的問題や安全性への懸念に基づく批判と、それ以外の道徳的考慮を反映した批判が区別されるべきである。技術的問題および安全性への懸念は、時間をかけ科学研究が進展すれば解決する可能性があるが、道徳的考慮は公共の議論の焦点でありつづけるかもしれない。

12. 科学雑誌の編集者は、ヒト組織のゲノム編集に関する研究を報告する論文に対する高い基準を支持し、促進するべきである。編集者は研究者に、彼らの研究が現地の法や政策に従っており、監督を行うすべての適切な倫理委員会によって是認されているという言明を要求するべきである。論文の著者たちは、自分たちの研究に影響する全ての利益相反を言明するべきである。編集者からの要求があれば、著者たちは倫理委員会に是認されたプロトコル、説明文書・同意書、その他研究の倫理性に関係するような書類や情報を提供するべきである。

13. 公共政策はヒトに対するゲノム編集の科学的研究を促進もしくは制限する大きな力をもつ。政策立案者は科学を規制する際には慎重になるべきである。国内および国際的に制定された政策は、科学の急速な進展と社会的価値の変遷に 대응されるよう、柔軟でなければならない。

14. 社会は科学を規制する権威をもち、科学者たちには法に従う責任がある。しかし、

a. 科学研究にたいするいかなる規制も、人や社会制度や社会全体に対する明白な危害のおそれ(demonstrable risks of harm)に対する合理的な懸念に基づくものでなければならない。政策立案者は、単に道徳的信念が異なることに由来する意見の不一致以上の実質的な正当化がない場合は、科学研究を規制するべきではない。

b. あらゆる科学と同様、ヒトのゲノム編集においても、政策によって研究を制約する場合、それを許容不可能である研究や応用に限定することが重要である。また、これらの政策が道徳的に問題となっている事柄の重大性と釣り合っていることが重要である。

上述した言明に関してはコンセンサス(合意)を得たのだが、取り組むべき重要な問題だと感じられるが合意に至らなかった問題もある。我々は、将来的には生殖目的でヒト胚にゲノム編集を用いることについて皆前向きであったが、この技術の使用を正当化するに足るような個別な事例が存在するのかどうかについては、現状のように詳細が与えられていない状況では、合意することが出来なかった。

(以下、運営委員会のメンバーおよびヒンクストン・グループの名前、謝辞、運営資金を提供した基金の名前が挙げられているが省略)