

DFG（ドイツ研究振興協会）他「ゲノム編集の見込みと限界」要約
(Chancen und Grenzen des genome editing
The opportunities and limits of genome editing)

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
京都大学国際高等教育院 教授 服部高宏
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29日に、DFG(ドイツ研究振興協会) (<http://www.dfg.de/>)
が、

- ・ドイツ国立学術アカデミー レオポルディーナ
(<http://www.leopoldina.org/de/home/>)
- ・ドイツ科学技術アカデミー (<http://www.acatech.de/>)
- ・ドイツ科学アカデミー (<http://www.akademienunion.de/>)

の三つのアカデミーと共同で、「ゲノム編集の見込みと限界」と題して発表した
声明を要約したものである。後日、本声明についてのより詳しい解説を公開す
る予定であるが、ひとまず要約のみを掲載することとした。

以下の声明は、(1) 声明を出すにいたった背景状況の説明、(2) ゲノム編
集技術の概説、(3) ゲノム編集技術のさまざまな利用方法が持つ可能性と生じ
うる問題の概説、(4) 結論および政策作成者と科学者への勧告、という構成を
とっている。なお、原文は一冊の冊子体で、前半が独語、後半が英語で、同内
容の記述となっている。原文は以下の URL より入手可能である。

[http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2015/s
tellungnahme_genome_editing_2015.pdf](http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2015/stellungnahme_genome_editing_2015.pdf)

全体の構成

概要

1. 声明の背景
2. ゲノム編集の原理
3. ゲノム編集の応用
 - 3.1 基礎研究の応用
 - 3.2 バイオテクノロジーと植物育種における応用
 - 3.3 ジーンドライブ技術の特殊な状況
 - 3.4 医学における応用
 - 3.5 人間の生殖細胞に対する遺伝的介入
4. 結論と勧告

概要

近年、「ゲノム編集 (genome editing)」や「ゲノム手術 (genome surgery, Genomechirurgie)」と呼ばれる CRISPR-Cas9 などの技術により、従来の技術よりも非常に簡単に、狙いの遺伝子改変ができるようになったため、分子生物学研究に革新がもたらされている。分子生物学の基礎研究においては、従来扱えなかった生物で研究を行うことや、これまで明らかにされていなかった遺伝子の機能を解明するなど、新たな可能性が開かれた。また、応用研究についても同様であり、植物育種やバイオテクノロジーに新しい可能性が開かれ、また人間の遺伝病に対する体細胞遺伝子治療も見込まれる。今後も基礎研究が必要であり、ドイツはゲノム編集技術の発展に寄与すべきである。同時に、人間のニーズと環境を尊重しながら、ゲノム編集の安全で責任ある応用の確立に協力すべきである。

2015 年の 4 月、中国の研究者が、生育不可能な胚を用いて、CRISPR-Cas9 によってヒトゲノムを改変できるかどうかに関する研究を行った。この実験から、ゲノム編集技術はこのような応用がなされるには未だ全く十分に発展してはいないことが示された。加えて、このような実験は、遺伝性疾患の治療や人間の生殖系列の全一性 (integrity, Unversehtheit) に関して社会的・倫理的・

法的な問題、そして研究の自由の限界に関する問題を生み出す。ドイツでは、生殖系列の治療、および改変された生殖細胞を生殖に用いることは、ドイツ胚保護法（German Embryo Protection Act, Embryonenschutzgesetz）の5節に従い、禁止されている。

国立学術アカデミーレオポルディーナ、国立科学技術アカデミー、ドイツ科学アカデミー、ドイツ研究振興協会（DFG）は、ゲノム編集は非常に高い科学的な可能性を秘め、倫理的・法的に受け入れられうる様々な研究領域があることを強調する。この技術は、不適切な使用法や、倫理的・法的な影響が評価されていない応用法と自動的に結びつけられしきではない。DFGと上述の諸アカデミーは、あらゆる種類のヒト生殖系列改変に関する国際的なモラトリアムの要請を支持する。このモラトリアムによって、科学者・政治家・社会に対して、未解決の問題を議論し、この技術の利益とリスクを評価し、将来の規制のための勧告を作るための猶予期間が与えられるべきだ。しかし、このモラトリアムによってゲノム編集技術の発展一般が規制され、ひいては見込みあるゲノム編集技術による新しいアプローチが制限されてしまうべきではない。

1. 声明の背景

ゲノム編集の新技术、とりわけ CRISPR-Cas9 は、分子遺伝学のツールとして数年前に開発された。それらは従来の方法よりも簡単で時間もかからず、費用対効果が高いため、分子遺伝学研究や生物医学において世界中で用いられている。ゲノム編集技術を用いた基礎研究での使用や応用のほとんどは倫理的・法的に許容可能だということは、強調されなければならない。しかし、この新しい技術は、責任ある使用法の限界についての問題を生み出す。

生育不可能な胚での研究によって、中国の研究者たちが示したのは、この種の細胞に対して現在用いられうるゲノム編集のアプローチは、依然として責任ある医学的応用のためには十分に効果的で正確ではないということだった。彼らの発見は、遺伝子治療、とりわけ生殖系列に影響を与える遺伝子治療は、今後認めるべきかどうか、またいかなる条件のもとで認めるべきか、という議論を再燃させた。現在、ヒト生殖系列に対する全ての分子遺伝学的な介入を禁止する自発的な国際的モラトリアムの要求がなされている。

2. ゲノム編集の原理 (principles, Prinzipien)

制限酵素（「遺伝子ハサミ」）が 40 年以上前に発見されてから、分子生物学者たちはゲノム内の特定の遺伝子を改変できるようになっていた。ここ数年で、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、TALENs、CRISPR-Cas9 が、遺伝子ハサミとして発見・開発された。これらの新しいツールは、DNA 配列の中のほとんど全ての配列に対して、正確に狙いを定め、切れ目を入れることができる。これにより、一歩進んで、特定の DNA 構成部分または DNA の丸ごと一区画に至るまで、交換もしくは除去することを可能にした。ジンクフィンガーヌクレアーゼや TALENs に比べて、CRISPR-Cas9 は非常に効率的に、また時間とコストをかけずに用いることができるので、世界中のますます多くの研究室で採用されている。

CRISPR 配列（CRISPR sequences, CRISPR-Sequenzen）は 1987 年に *Escherichia coli* というバクテリア内で発見された。それから 20 年経って、この配列とほとんど同一の DNA 配列のものが多くのバクテリアと古細菌のゲノム内で生じていること、またこの DNA 配列が、それらのバクテリアや古細菌の、バクテリオファージによる感染に対する免疫システムの一部であるということがわかった。このシステムには、Cas タンパク質、すなわち、ガイドとなる特定の RNA 配列と結合することができる遺伝子ハサミも含まれる。このガイド RNA が、ゲノム内のどの相補的な DNA を標的とし、遺伝子ハサミにより正確に切断するかを決定する。CRISPR-Cas9 をゲノム編集に応用することに関する主要なブレイクスルーは、2012 年に起こった。Emmanuelle Charpentier と Jennifer Doudna の率いる研究チームが、ガイド RNA 結合と、標的認識のメカニズムを明らかにし、はじめてバイオテクノロジーの道具として開発したのだ。

3. ゲノム編集の応用

3.1 基礎研究での使用

数年前までは、分子遺伝学の研究は、ショウジョウバエやマウスや酵母菌など、改変のための分子生物学的ツールと十分な基礎知識が存在するモデル生物（model organisms, Modellorganismen）に依存していた。CRISPR-Cas9 は、すでに短期間の間に微生物、植物、動物、人間の細胞に応用されてきた。さらに現在では、これまでは分子遺伝学研究ではほとんど扱えなかった生物も、研究と応用に用いられることが可能になっている。加えて、この技術が正確で効率がよいために、従来明らかになっていなかった遺伝子の機能や遺伝子ネット

ワーク内での相互作用を解明することが可能になった。

従来、特に比較的構造が複雑な動物や植物を用いるとき、個々の遺伝子の不活性化や改変には非常に多くの数の実験動物や植物が必要であり、しかも数ヶ月もしくは数年を要していた。CRISPR-Cas9 特有の機能メカニズムおよび高い選択性と効率性によって、多くの生物において、いまや数週間のうちに様々な遺伝子を同時に改変することができる。原則として、それぞれの研究において必要な実験用動植物の数はかなり減少し、ジーン・ドライブ (ch.3.3 を見よ) のような技術も実現可能になった。同時に複数の遺伝子改変を導入しうることにより、人間の多因子疾患 (アルツハイマー病や心疾患など) の複雑な遺伝子構造をモデル生物で再構成することも原理的には可能になった。それゆえ、これらの疾患の原因や進行、また治療法や予防手段を従来よりも効率的に調査できるだろう。

3.2 バイオテクノロジーと植物育種における応用

新しいゲノム編集技術は比較的短期間のうちに、数多くの新しい応用のアプローチを切り開いた。そのうちには、以下のものが含まれる。

- ・抗ガン剤、栄養サプリメント、抗マラリア剤の合成に重要な物質であるメバロナートをより多く生産する酵母株を作る。
 - ・潜在的なバイオ燃料として、キシロースを分解する酵母株を作る
 - ・抗生物質の工業生産に重要な細菌種であるストレプトマイセス内において、望ましい代謝物を増やしたり望ましくない代謝物を減らしたりするために、生合成の経路を合理的に改変する。
 - ・無害もしくは有益な微生物を殺すことなく、抗生物質耐性を持つ病原菌を選択的に除去する。
 - ・細菌耐性のあるコメや、ウドンコ病耐性のあるコムギの分子育種。
- 加えて、他の穀物での見込みあるモデル研究。

従来の遺伝子改変による育種では、遺伝子導入の際に用いられる細菌やウイルスの遺伝物質の痕跡が残ったために、生産物内の外来の遺伝子配列を探すのが容易であったし、「遺伝子改変されている」と特徴づけるのも容易であった。近年のゲノム編集の発展により、さまざまな生物から遺伝物質の一部を

取り除くことや、外来の遺伝子配列を挿入せずに遺伝子改変を行うことができるようになった。そしてこのような遺伝子改変は自然発生の変異によっても生じうるため、しばしば問題の変異が自然のものなのか人間によって導入されたものなのかを見分けるのが不可能である。ドイツ生物安全性中央委員会 (ZKBS) の声明では、ジンクフィンガーヌクレアーゼによって改変された生物は、RNA やタンパク質として遺伝子ハサミが細胞内に導入される場合、「遺伝子改変されていない」と分類している。ゲノム編集を用いて得られた新種の植物が、従来の手法で育種された植物と容易には区別できない場合もある。すでに諸アカデミーは、新しい分子育種法によって得られた植物種の分類、評価、承認が持つ広範な規制上の影響について、立場を示している（参照：http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_03_26_Statement_on_Molecular_Breeding_final.pdf）。

3.3 ジーンドライブ技術の特殊な状況

ジーンドライブは、個々の遺伝子が子孫に受け継がれる効率を、高等生物において通常である 50%以上に高める。この現象はゲノム編集によって狙った仕方で促進されうる。現在、野生種のペスト菌の無害化を目的に、改変された遺伝子をそれらに導入するためにジーンドライブを用いることが提案されている。この技術は、マラリアやデング熱への対策、外来種の抑制にも応用されうるだろう。

何年もの間、研究者たちはマラリア病原体を媒介できないように遺伝子改変したハマダラカを作ることによってマラリアの伝播を抑制しようとしてきたが、限られた成功しかえられなかった。近年ハエのモデルで開発されたジーンドライブ技術である変異原連鎖反応（**mutagenic chain reaction, mutagenen Kettenreaktion**）は、ハエのゲノム内に挿入された **CRISPR-Cas9** システムに基づいた遺伝要素を含んでいる。遺伝子改変が、狙った仕方で非常に効率的に、当の遺伝子の両方のコピー（**both copies of genes, beide Kopien**）に伝播する。そしてそれは、後続の雑種世代においても生じるのである。その結果、遺伝子改変された生物のほぼすべての子孫が、新しい遺伝子変異に関してホモ接合体となる。しかし、変異を群の全体に 10~20 世代のうちに広げるには、大量の改変された生物が投入される必要がある。改変された生物もまた自然淘汰の対象となるため、それらが継続的に増えて行くのは、それらが繁殖可能になるまで

成長することができ、かつ自然の個体に比べて著しく不利でない場合に限られる。

未だジーンドライブにより改変された生物の試験的な放出は行われていないが、このような段階になるまでには、ドイツ遺伝子改変法が求めるような大規模なリスク評価が必要であるだろう。環境システムへの介入は広範囲にわたる影響を持ちうる。それゆえ、我々は環境保護もしくは回復の手段を開発し、この技術の使用について、またその限界はどこに置かれるべきかについての社会的な対話を行う必要がある。

3.4 医学における応用

基礎研究やバイオテクノロジーだけでなく、**CRISPR-Cas9** の医学における応用の可能性も重要である。ある最近の論文では、マウスの遺伝的な変異 (inherited mutation) を **CRISPR-Cas9** を用いて修正したところ、チロシン血症を治療するのに成功したと報告された。さらに、人間の造血幹細胞中の **CCR5** という遺伝子に、**HIV** に対する先天的な耐性をもたらす変異を人為的に生み出すことにも成功した。これら 2 つは、この技術の潜在的な可能性を示す印象的な事例となっている。しかし、前者の例では、現段階での技術の欠点も示した。肝臓に **Cas9** 酵素を到達させるためには大量の液体を血液に注入する必要があった。また、変異は肝臓のほんの一部の細胞 (0.1%) でしか生じなかったのだが、このことはこの事例での病気には有効だったが、他の同種の病気に応用するには不十分である。

少数の例外を除いて、体細胞治療目的で体細胞に導入された遺伝子変異は生殖細胞を変化させず、ゆえに次世代以降に受け継がれることはない。科学コミュニティは **CRISPR-Cas9** に基づいた体細胞遺伝子治療の臨床研究が数年内に行われることを期待している。**CRISPR-Cas9** を臓器や組織に導入するには、直接注入するか、もしくは造血幹細胞など特定の種類の細胞を体外で治療し、それを体内に移入し直すという仕方がある。

しかし、この技術が医学応用される前に、乗り越えられねばならない課題がいくつかある。まず、**CRISPR-Cas9** の基本的な分子メカニズムが更に研究されなければならない。次に、医学応用のためには、個別の狙ったタイプの細胞が遺伝子改変され、望まない変異 (オフターゲット変異) が防止されるように、さらなる効率性、選択性、安全性が必要である。また、人間の遺伝子間や個々

の遺伝子変異間の複雑な相互作用に対する必要な理解も得られていないし、DNA を内包しているクロマチンについてのゲノム全域的な知識も欠けている。個々の遺伝子が活性化されるか抑制されるか、そしてそれがどの程度なのかが決まるのは、このエピジェネティック[後成的]なレベルにおいてである。科学者達はまだクロマチンについて初歩的な理解を得たばかりである。クロマチンは環境的要因にもかなり影響を受ける。このことは、単純な遺伝子の変化であつてさえ、その長期的な帰結は信頼できる仕方では予想され得ないということである。興味深いことに、CRISPR-Cas9はこの[クロマチンの解明という]分野においても重要な技術である。なぜなら、それによつてはじめて、狙った仕方でエピゲノムに影響を与えることができるようになり、エピゲノム研究者に新たな可能性がもたらされたからである。

3.5 人間の生殖細胞に対する遺伝的介入

2015年の4月に中国の研究者たちが、CRISPR-Cas9技術の可能性を調べるために、IVFにおいて使用されなかった生育不可能な胚の、中国でよく見られるサラセミアという常染色体劣性遺伝の血液疾患を引き起こす変異が生じうる遺伝子に、ある変異を導入するという研究を行った。この研究で報告された効率の低さと多数のオフターゲット変異は、CRISPR-Cas9のこのような応用はいまだ発展途上にあるということを示している。このような状況なので、科学者達はゲノム編集の応用可能性については現実的な立場にとどまるべきであり、1990年代初頭の遺伝子治療のときのように、市民の間に根拠の無い不安や現実からかけはなれた希望を生み出すようなことをするべきではない。

中国の論文は、生殖系列に影響を与える遺伝子治療は、将来認めるべきかどうか、またいかなる条件のもとで認めるべきか、という議論を再燃させた。すでに多くの科学者が自発的な国際的モラトリアムを要求しており、それは人間の生殖細胞をゲノム編集することの科学的、医学的、倫理的、法的、規制上の含意を、技術の応用に先立って議論するためである。人間の生殖系列の遺伝子改変はドイツと他の13のヨーロッパ諸国では禁止されているが、アメリカやイギリスなどにいる何人かの国際的なオピニオンリーダーは、なんらかの例外を検討するつもりである。このような例外とは、単一遺伝子による重篤な遺伝病の治療に向けた基礎研究や、特定の感染症や民族病などのリスクを最小化する努力に向けたものであろう。

我々は未だ、「ヒト遺伝子のコンサート (concert of human genes, Konzert der Gene)」の理解からは程遠い。人間の生殖系列の遺伝情報を狙った通りに改変した場合ですら、予測不可能な影響を持つかもしれないのである。いつの日か、重篤な遺伝病が後続世代に受け継がれるのを阻止するためのゲノム編集技術の責任ある応用に求められる効率性、特異性、安全性の要件が実際に満たされるとしても、生殖系列への介入が許容可能なかどうか、またいかなる条件のもとで許容可能なかは、明らかにされなければならない。モラトリアムによって、これらの技術が安全に、透明性ある仕方で、そして倫理原則と調和する仕方で――将来においても――扱われることが、確実にされるべきである。

4. 結論と勧告

1. DFG と諸アカデミーは、ゲノム編集の科学技術としての大きな可能性を強調することが重要だと考える。そしてこの技術は、倫理的・法的な影響が評価されていない応用と自動的に結び付けられてしまうべきではない。この新技術により、従来利用可能であった方法に比べてより効率的で、より狙い通りの、したがってより制御可能な遺伝子改変が見込まれる。それらは、全ての分子生物学の基礎研究に関して、また植物育種・産業的なバイオテクノロジー・生物医学の応用可能性に関して、新しい領域を切り開く。

2. すでに開始されている科学的対話に加えて、ゲノム編集の科学的、倫理的、法的可能性とその限界および影響について、とりわけ治療的応用と生態系への潜在的に広範囲な介入に関して、公共の議論がなされるべきである。すべてのステークホルダー(利害関係者)にわかる仕方で情報を提供する客観的な議論をすること、そしていかなる決定も健全な科学的根拠に基づいていると保証することが重要である。技術は更に研究・改善されるべきであり、ドイツはあらゆるレベルにおいてこうした重要な発展に貢献すべきであり、同時に、人類と環境を視野に入れながら、ゲノム編集の安全で責任ある応用の確立に協力すべきである。

3. ゲノム編集の医学応用を適切に評価するためには、それに先立って、体細胞遺伝子治療と生殖系列内の次世代に引き継がれる遺伝子変異との間の具体的な違い、そして双方の利点と欠点についての、はっきりとした見通しを得なければ

ばならない。そして新しいゲノム編集技術を体細胞遺伝子治療に用いることができるようになるためには、それに先立って慎重に賛成論と反対論と、長期的な影響を調査しなければならない。また、これらの技術を幹細胞移植などのすでに確立された技術と比較しなければならない。

4. DFG と諸アカデミーは、子孫のゲノムに影響を持ちうる人間の生殖系列のあらゆる遺伝子改変に対する自発的な国際モラトリアムの要請を支持する。このモラトリアムによって、科学者・政治家・社会に対して、未解決の問題を議論し、この技術の利益とリスクを評価し、将来の規制のための勧告を作るための猶予期間が与えられるべきである。このモラトリアムにおいては、「胚」と「生殖系列」の定義の見直しの必要性も考慮に入れられるべきである¹。しかし、このモラトリアムによってゲノム編集の技術的な発展一般が規制され、ひいては見込みあるゲノム編集技術による新しいアプローチが制限されてしまうべきではない。ベルリン・ブランデンブルク人文科学アカデミーの学際的なワーキング・グループによる「遺伝子技術報告会 (Gene Technology Report)」による声明は、人間に対するゲノム編集の倫理的、法的、政治的影響を詳細に検討している。

5. 動植物の育成・育種において、遺伝子変異が従来 of 育種方法を通じて自然の過程で得られたのか、ゲノム編集によって得られたのかを見分けることがますます難しくなっている。それゆえ、「遺伝子改変された」生物のプロダクト・ベースの評価と規制が、明らかに必要である。また、我々はドイツにおける生物安全性研究の質が高い水準を保つことを保証しなければならない。

(第5章「5. 手法」は、ワーキング・グループのメンバーとワーキング・グループ設立の経緯に関する内容である。ワーキング・グループは分子生物学や遺伝学などの科学者および法学者、神学者など 12 名、科学アドバイザーが 1 名、外部のレビュワーが 3 名である。ワーキング・グループは 2015 年 6 月に設置され、8 月に報告書がまとめられ、9 月に外部のレビュワーが査読を行い、ドイツ国立学術アカデミーレオポルディーナの常設委員会の長と DFG の執行部によって

¹ 原文の注 28 において、これらの語の定義があいまいであることが指摘されている

承認された。)