

総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会及び「ヒト胚の取扱いに
関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォースの検討における
有識者ヒアリング資料（抜粋）

○1ページ

「遺伝性難病の研究・診療の立場から」

松原 洋一 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所長

（平成30年7月27日、第110回生命倫理専門調査会、第9回タスク・フォース
資料2-1）

○6ページ

「科学技術は社会を発展させるが社会の状況によっては人類の幸福を大きく左右する」

伊藤 たてお 日本難病・疾病団体協議会理事会参与

（平成30年7月27日、第110回生命倫理専門調査会、第9回タスク・フォース
資料2-2）

○20ページ

「ヒト受精胚にゲノム編集を用いる、遺伝病の病態解明等に資する基礎的研究について」

八代 健太 京都府立医科大学 大学院医学研究科 解剖学教室 教授

（平成30年12月26日、第14回タスク・フォース 資料3-1）

○28ページ

「ヒト受精胚にゲノム編集を用いた病態解明基礎研究の可能性」

堀田 秋津 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 主任研究員／特定拠点講師

（平成30年12月26日、第14回タスク・フォース 資料3-2）

○37ページ

「難病診療の向上への期待」

原田 久生 一般社団法人 全国ファブリー病患者と家族の会 会長

（平成31年2月25日、第16回タスク・フォース 資料2-1）

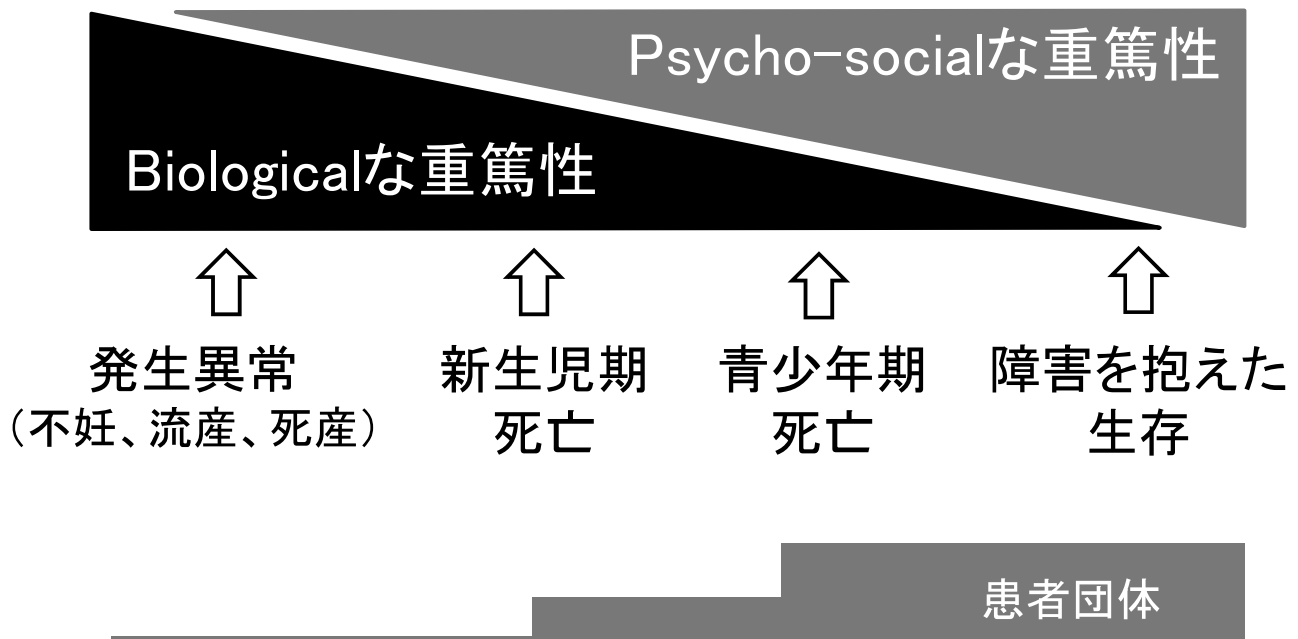
遺伝性難病の 研究・診療の立場から

国立成育医療研究センター
松原 洋一

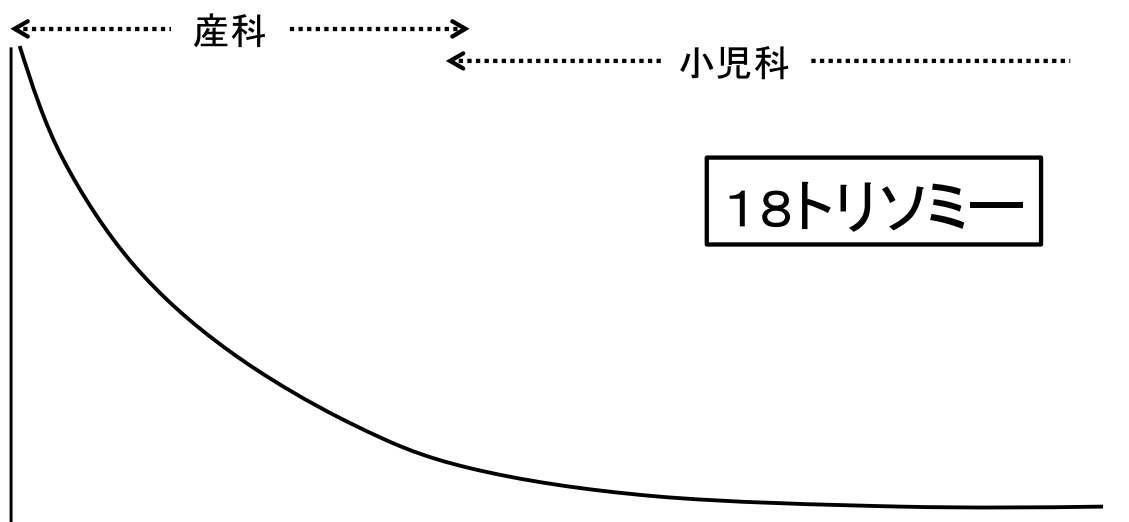
「重篤」な遺伝性疾患とは何か？

- ひとによって思い描く疾患は異なる
家族や知人を通じての経験
マスコミから得た知識
- 医師の専門領域によっても異なる
産婦人科：流産、死産
小児科：新生児・乳幼児期の致死疾患
神経内科：治療法がない成人の神経疾患

「重篤」な遺伝性疾患とは？



同一疾患における多様性



↑
流産

↑
死産



<https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/trisomy-18-edwards-trisomy-13-patau>

<https://www.youtube.com/watch?v=UcKtJ4AktcA>



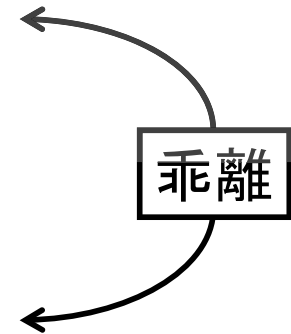
ヒト胚の取り扱い: 研究 vs 診療

研究

- ・ 厳しい規制、指針の存在

医療

- ・ 患者との契約に基づき実施
- ・ 受精卵に対する“医療行為”の実践
(例) 着床前診断による受精卵の遺伝学的選別
- ・ ボーダーレス(国境を越える検体輸送)



わが国における優生学的政策の歴史

1940(昭和15) 国民優生法

官学民一体となった推進

1945 欧米諸国における優生政策への批判・反省
新しい遺伝カウンセリングの誕生

1948(昭和23) 優生保護法

1996(平成8) 母体保護法

強制断種等に係る条文の削除

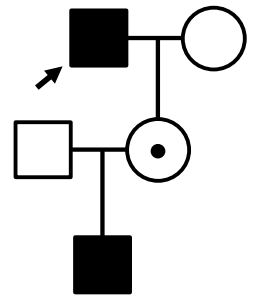
優生保護法における対象疾患(1948)

| | |
|-------------|-------------|
| 精神分裂病 | 多発性軟性神経纖維腫 |
| そううつ病 | 結節性硬化症 |
| てんかん | 先天性表皮水疱症 |
| 遺伝性精神薄弱 | 先天性ポルフィリン尿症 |
| 顕著な性異常 | 先天性手掌足蹠角化症 |
| 顕著な犯罪傾向 | 遺伝性視神経萎縮 |
| ハンチントン氏舞蹈病 | 網膜色素変性 |
| 遺伝性脊髄性運動失調症 | 全色盲 |
| 遺伝性小脳性運動失調症 | 先天性眼球震とう |
| 神経性進行性筋萎縮症 | 青色強膜 |
| 進行性筋性筋栄養障害症 | 遺伝性難聴又はつんぼ |
| 筋緊張症 | 血友病 |
| 先天性筋緊張消失症 | 裂手、裂足 |
| 先天性軟骨発育障害 | 先天性骨欠損症 |
| 白児 | 癩疾患 |
| 魚鱗癬 | |

患者個人の立場から

ファブリー病 男性

「これまで70年間生きてきた中で、
孫に病気を遺伝させてしまったと
いう事実が一番つらいです」



遺伝性疾患「予防」のための医学的介入

現行

ゲノム編集

着床前診断

出生前診断

Bioethics Council Rules Heritable Genome Editing "Ethically Acceptable" In Certain Circumstances

NEWS | Jul 18, 2018 | by Ruairi Mackenzie, Science Editor, Technology Networks



The Nuffield Council on Bioethics (UK)



20 weeks embryo
(Lennart Nilsson)

遺伝子変異の
修正

遺伝子診断
による選別

人工妊娠中絶

(罹患受精卵の救済)

(罹患受精卵の排除)

(罹患胎児の排除)

17 July 2018

Heritable genome editing: action needed to secure responsible way forward

Nuffield Council of Bioethics (UK)

Genome editing

An inquiry by the Nuffield Council on Bioethics has concluded that editing the DNA of a human embryo, sperm, or egg to influence the characteristics of a future person could be morally permissible.



科学技術は社会を発展させるが 社会の状況によっては 人類の幸福を大きく左右する

DIYバイオロジーと遺伝子ドライブ、クローン技術、
優生思想と人類の叡智とのサバイバルの時代

総合科学技術・イノベーション会議第110回生命倫理専門調査会および
第9回「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方」
見直しに係るタスク・フォースの合同会議(2018年7月27日)
一般社団法人 日本難病・疾病団体協議会 伊藤たてお

患者の気持ちと家族の気持ち

- 遺伝子、遺伝子治療という言葉に多くの患者・家族は反応する。
- けれどもその多くは自分の病気への治療への期待と希望以外の情報は持っていないのではないか。それだけでも十分ともいえるが。
- しかし「ゲノム編集」とか「ヒト受精胚」のことは知らない。
- アンケート調査をしようにもターゲット集団を絞りきれない。
- アンケート調査は、まずは説明から入らなければならないが、どのように説明をすれば正確にいえるのかという技術はまだ開発されていない。
- 病気を治したい、もし病気が治るのであれば、という期待の段階に多く患者たちはとどまっている。

「ヒト受精胚」を説明するとすれば

ヒト受精胚は、「人」そのものではないとしても、
「人の尊厳」という社会の基本的価値観の維持のため
特に尊重されるべき存在であり、
かかる意味で「人の生命の萌芽」として
位置付けられるべきものと考えられる。

(「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」平成16年7月23日総合科学技術会議)

ということだけでよいのだろうか？

3

研究にヒト受精胚を用いる意味とは？

- 患者・家族が「ヒト胚」「生命の萌芽」をどのように捉えているのかはよくわからない。疾患団体によってもその水準は異なっている。
- 病気の科学的研究のため必要だからか？
- 科学的合理性、社会的妥当性、安全性の他に、患者などの関係者の「きもち」も汲み取ることは必要ないのか？
- 「きもち」とは単なる不安とか期待とか、理解できないものへの恐れというものなのか？
- 研究者は、適切な目的、方法等に加えて適切な倫理性に基く自制心をもって研究に挑んでいると信じて良いのか？
- それ以外に何かがあるのか？
- 研究と治療の違いはあるのか？

4

「先天性の難病等の疾患」について

- 難病の患者と家族にとっての希望は、治療であるが、研究とか治療において先天性とそうではない疾患との区別はどうなっているか？
- 治療には、効果と同時に副作用等のリスクがつきものであり、不安を伴うがそれにはどのように対応するのか？期待と現実あるいは可能性についてのバランスをとればそれでよいのか？
- 生命の選別になるという不安を持つこともある。
- 患者個人の中にも治療を受けたい、しかし治療によるリスクが怖いという矛盾が共存している。
- 先天性の疾患にも重度のものから軽度のものまで存在しており、一つの集まりとして取り扱うのは無理があるのではないか。
- 患者と家族の間には大きな溝がある。決して同じ人格ではない。

5

患者の生き方がどの程度反映されるのか

- 当然ながら同じ病気の患者もみな同じ受け止めをしているわけではない。同じ期待、同じ希望、同じ恐怖を抱えているわけではないからだ。
- そしてそれは患者の生きてきた過程、病気の経過、育った環境によって異なり、その違いは大きい。
- 生きるということ、死ぬということ、病気による環境や将来に対する期待の変化などだけではないが、そのことが「病気が同じという理由」だけでひと括りに捉えられることへの不満は大きい。
- データというものの中へ没入されることへの違和感も大きい。
- 最先端の治療を受けるというときに、それらの患者の「気持ち」はどこまで尊重されるのだろうか。

6

優生学的観点について

- 先天性難病は根絶しなければならないものなのか。
- 先天性難病等の根治的治療には、このような疾患(障害)を持つ人たちが産まれない、引き継がれないようにするといった優生学的な考え方が含まれてはいないだろうか。そのことに、気付いていない研究者も多いのではないか。
- アウシュビッツの前段階にドイツでは精神疾患患者や重い障害を持った人たちを列車で抹殺施設に運んでいたという歴史も戦後明らかになった。
- 日本でも戦後優生保護法によって精神疾患や障害があるとされた人たちに強制不妊手術をしたということ明らかにされている。
- 科学者にとってもそれは忘れてはならない負の遺産ではないか。

7

「根絶」しなければならない病気や障害はあるのか

- 人の幸福とか不幸とかは誰がどのように判断するのか。
- それは科学によって克服されるものなのか、それとも科学以外の何か、つまり政治によって克服されるものなのか。あるいは宗教によって克服されるものなのか。
- 優生学的誤りから抜けきれない科学者と行政、と言われてもよいのか？
- それらの判断も患者と家族に投げかけられるべき性質のものなのか？

8

親類や子孫、一般社会への影響

- 患者と家族の疑問・質問は子孫のことにも及ぶ。
- 患者会とは「この子の」病気を治したい。この苦しみを次の世代には引き継がせたくない、という思いで、会を作りそして加入した人たちが構成されている。
- しかし「遺伝子治療」の出現によって新たな困惑も生じている。
- 子孫への影響、親類にまで及ぶ影響、一般社会との関係性などをどう整理すればよいのかという戸惑いは少なくない。
- それに対して「科学」だけで、研究を進める立場だけでの対応でよいのだろうか。
- 遺伝カウンセラーなどのインフォームドコンセントは果たしてどのように機能するのか。
- 不安や疑問に対応するだけなのか。患者・家族説得する役割なのか。

9

経済的負担は貧富の格差を拡大させる？

- ヒト胚や遺伝子を用いた研究とその成果の応用については新たな課題も患者たちに投げかけられている。
- みんな等しく公平にその恩恵を受けることができるのか。
- それはその費用や受診している医療機関によっても生じるのか。
- それを当然として受け止める患者・家族、あきらめる患者・家族、初めから自分への適応を考えていない患者・家族、そのようなことを信じていない患者・家族たちがいる。
- 今後の社会においてこのような事態が多くなると思われるが、これが社会的な規模になるとしたら、新たな社会問題となるのではないだろうか。
- 「それは今考えるべき課題ではない」と言い切ってもよいのだろうか。

10

日本の患者会は・・・（参考までに）

- 多くの疾患団体や、立場の異なる団体の意見を集約し、難病対策と難病法の制定に対する期待を次の6点に集約した。

11

JPA(日本難病・疾病団体協議会)が 新たな難病対策として目指したもの

全ての難病を
医療費助成の
対象に

障害者と同じ
福祉施策

難病患者の
就労支援

小児慢性疾患の
トランジション

治療研究の
推進と
地域格差の解消

高額医療費
限度額引き下げ

12

厚生科学審議会疾病対策部会 難病対策委員会は次のように議論をまとめた

- 難病患者団体の代表、研究者、医師会、看護、介護、リハビリなどの医療関係団体、地方自治体、ジャーナリスト、福祉との関係者など多くの関係団体やステークホルダーが集められた難病対策委員会の議論はまとまる様相すら見えなかった。
- 金澤一郎委員長(故人)がその議論を次のようにまとめることによってこの委員会の目指す方向が一致した。
- この中間まとめと中間報告は日本の医療と福祉政策にとって、難病対策にとどまらない大きな示唆を含んでいる。
- ヒト胚を用いた研究や遺伝子治療、ゲノム編集等の課題においても可能か？期待されてはいるが。

13

患者団体も一緒に作った 難病対策の基本的な認識と基本理念

「基本的な認識」(2011年12月 難病対策委員会中間的整理)

「希少・難治性疾患は遺伝子レベルの変異が一因であるものが少なくなく、人類の多様性の中で、一定の割合発生することが必然」であり、したがって「希少・難治性疾患の患者・家族を我が国の社会が包含し、支援していくことがこれからの成熟した我が国の社会にとってふさわしい」ことを基本的な認識とした。

「難病対策の基本理念」(2012年8月 難病対策委員会中間報告)

難病の治療研究を進め、疾患の克服を目指すとともに、難病患者の社会参加を支援し、難病にかかっても地域で尊厳を持って生きられる共生社会の実現を目指すことを難病対策の基本理念とする。

厚生労働省健康局疾病対策課資料より

DIYバイオ報道の衝撃①

- 2018年6月25日NHKクローズアップ現代+で「DIYバイオ」についての特集が放送された。
- 一般家庭でもガレージでもゲノム編集ができる。ベントーラボと呼ばれているキットが安価に市販されている。
- すでに日本でも一般人を対象としたバイオクラブと呼ばれる体験実験室や初心者講習会がひらかれている。クラブマネージャーは「バイオはとても楽しいもの」と無邪気にコメントしていた。扇風機でも遠心分離機の代わりになる、と作ってみせていた。
- 中学生でもできるという。「ブロック遊びのようなもの」という。まだ社会のことも十分に理解できないうちにゲノム編集をゲーム感覚で行う恐ろしさ。

15

DIYバイオ報道の衝撃②

- コメンテーターやアナウンサーから最後にリスクについてのコメントもあったが、時間が短く、一般視聴者の耳には残らない程度だったと感じた。
- SNSでこの番組について発信したが、反応はわずかだった。だが、その番組のコメンテーター役の専門家の説明がアップされていることを教えていただいた。貴重なご意見だったので紹介させていただく。

https://www.facebook.com/iwasaki.hideo.5/posts/1948009675251575?hc_location=ufi

16

DIYバイオ報道の衝撃③

- 朝日新聞でも7月1日のGLOBEで「すぐそこに遺伝子」を特集している。
- 番組やその後の報道などではバイオハッカー、コミュニティラボ、DIYバイオロジー、超過速度的、DNA革命、ビジネス、遺伝子ドライブ、デザイナーベビー、遺伝子テクノロジー、クローン技術、バイオハザード、ベントーラボ、オープンサイエンスなどの言葉が氾濫している。
- 「遺伝子組み換えで、なりたい自分になれる」という発言があったが、その背景には「優生思想」は感じられないか。
- 動機らしい動機も見当たらない無差別殺人、ヒトを殺してみたかっただけという殺人が氾濫している時代、障害者や高齢者への無差別殺人が相次ぐ世界にあって、あいまいな「良心」とか不確実な「常識」を当てにした対策でよいのか。

17

DIYバイオ報道の衝撃④

- 原子力発電所もテロに備えた対策を強化するという。
- バイオの世界(ムラ?)は性善説でよいのか。
- 研究を妨げるのが悪なのか、という問題にも患者・家族はさらされている。モラトリアムの期限はいつまでなのか。
- もっとも大きな衝撃を受けたのは、多くの研究者はそれらのことをすでに知っていたということだ。
- そのことがこのタスク・フォースでも生命倫理専門調査会との合同会議でも誰一人専門家の方々は発言されなかったということだ。質問されない限り不都合には触れないほうが良いという暗黙の了解事項だったのか。
- GLOBE7/1の田中郁也記者(科学医療部)は「議論を急がなければならない。加速する技術にコントロールが及ばなくなる前に」と書いている。

18

今までの議論はなんだったのか

- 「ヒト胚」のタスク・フォースと生命倫理専門調査会の今までの議論を振り返る必要はないのか。これらの社会の現状を反映していたのか？科学的な議論とその解説に偏ってはいなかったか？
- 多くの国民と患者・家族はこの情報の偏りの中で何を頼りに判断せよというのか。それとも素人の判断は当てにしていけないという認識なのか。
- 確かに多くの国民は専門的な論理で理解することはできない。しかし直感的にでも選択をすることはできるのだ。

19

ゲノム編集は「趣味の世界」でもよいのか

- 科学を一部の研究者だけのものにならないという点では「オープンサイエンス」は肯定されるときも、その過程からはとんでもないものが創り出される危険も同居している。失敗や間違いが垂れ流される危険に満ちている。ということについての対処はどうなっている？
- 遺伝子や再生医療などの諸研究と臨床応用に対する規制や管理との違いはあるのか？

* ゲノム編集が趣味や遊びであっても良いのか、それが科学の発展に寄与するものとして肯定するのか。

20

科学技術の発展が 人の幸福に貢献するとばかりはいえない

- 人の幸福は「人類の幸福」へとつながるのか？
- ゲノム編集の技術は人生の終末期医療や生殖医療にも大きく影響をもたらす。
- いずれ宗教世界にも大きな影響をもたらす。
- (現にイスラム圏ではポケモンですら排撃の対象となっているという。一部のキリスト教にも広がるであろう)
- 科学は技術革新を競うだけでよいのか、人類の幸福とは何かを常に考えていかなければならないのではないか。
- 国民的な課題とするためにはもっと大胆に情報を国民に知らせなければならぬと考える。

21

国民(患者)の理解に基づく研究を

- 近年の医学を含む科学技術は高度化、専門化が著しい。また、これらに加えて研究の国際化の影響も有り、使用される用語もカタカナ化、専門化が進んでいる。
- このため、国民(患者)からは、すぐに理解することが困難な内容が、専門用語により説明されることから理解することすらあきらめなければならない状況となっている。
- ヒトに関連する医学関連研究の実施にあたっては、国民(患者)の理解が重要であることから、専門的な内容を理解してもらうための努力が必要である、という認識は共有されているか？

22

国民の知らないところで行われる「科学」は危険だ、と歴史は言っている

- 今は非常事態ともいえる状況に直面していると思われる。
- 議論を急ぎ、かつ国民の理解の下に研究を進める努力が必要である。
- その為の方策のひとつとして「ELSI」の導入を至急検討しなければならないと考える。
- ごく最近ゲノム編集とDIYバイオロジーに関連する問題について、ある出版社から新書が発刊された。
- 今後も同様の書籍の出版は続くだろう。そこではこの専門調査会とT・Fの存在意義すら問われてもいないのであれば、問題はいつそう混迷するのではないだろうか。

23

研究でのELSI組織の必要性

- 「ELSI」は、Ethical(倫理的)、Legal(法的)and Social(社会的問題)Issues(課題)の頭文字
 - 遺伝学等のライフサイエンス分野の研究が社会と向き合う際に生じる課題、及び、その課題に対する一連の議論や取り組みを指す。
 - 生命の尊厳、差別の抑止、情報保護、知る権利、などの面において、どのように対応していくかといった事柄を対象として検討を行う
- * すでになんらかの組織が活動している。それらの論議も私たちの論議に取り入れるべきではないだろうか。

24

日本難病・疾病団体協議会(JPA)の活動とその立ち位置・・・(参考までに)

- 厚生労働省の補助金を得て、戦後の患者会の歴史と患者たちの声を集め「日本の患者会WEB版」として情報を提供している。一部に過ぎないが海外でも関心を呼んでいる。
- それは同時に戦後の日本の科学技術と医療の発展の歴史でもある。
- ゲノム編集と遺伝子治療、再生医療等々と、それらとの患者会の関わりについても次の時代へと引き継がれていくことになる。
- 患者会の総合的な意思としては「病の完全な克服」ではない。「安心して暮らせる社会」であってほしいということだ。これは「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」の根幹理念となっている。

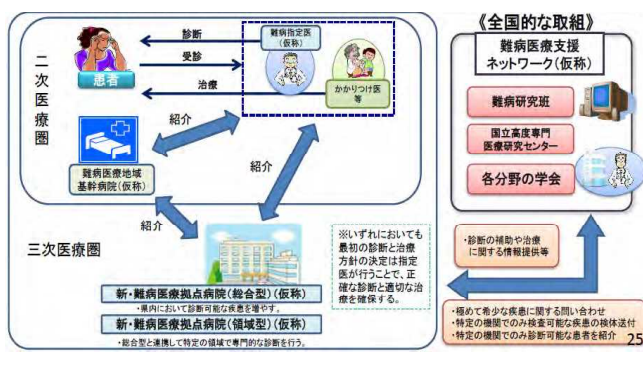
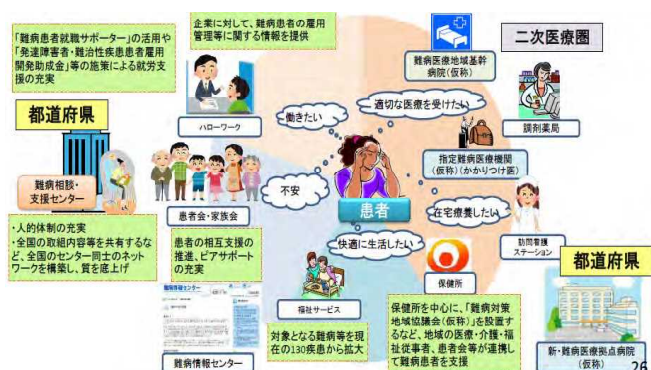
25

難病患者の苦闘の歴史 日本の患者会WEB版

- 【経 緯】 2007年に難病支援ネット北海道(現在NPO)の単独事業「日本患者運動史」として取り組み開始
2013年に厚労省難病患者サポート事業委託費(JPA受託)「日本の患者会」と改題、20014年度から補助金事業へ
- 【目 的】 患者運動の初期からの患者会の機関紙・誌の散逸を防ぐ。
患者会の結成時の患者・家族の声を収録する。
患者会の歴史と日本の社会保障史の年表を作成する。
海外の患者会に日本の患者会を紹介する。
- 【収録内容】 患者会機関紙・誌、記念誌、実態調査
患者運動初期のリーダーたちへのインタビューなど
- 【URL】 <http://pg-japan.jp/>

26

これからは当事者(患者・家族)が支える難病対策へ



伝える ↑ 支える ↑ 要望する ↑ 参加する



難病患者・障害者・高齢者が 安心して暮らせる社会の実現を

今までに行われたヒト胚に対するゲノム編集の例

| 著者 | 方法 | 国 | 論文 |
|---------------------------|--------------|----|---|
| Tang, L. <i>et al.</i> | CRISPR-Cas9 | 中国 | <i>Mol Reprod Dev</i> 85 , 461-463, (2018). |
| Zhou, C. <i>et al.</i> | Base Editing | 中国 | <i>Protein Cell</i> 8 , 772-775, (2017). |
| Tang, L. <i>et al.</i> | CRISPR-Cas9 | 中国 | <i>Mol Genet Genomics</i> 292 , 525-533, (2017). |
| Ma, H. <i>et al.</i> | CRISPR-Cas9 | 米国 | <i>Nature</i> 548 , 413-419, (2017). |
| Liang, P. <i>et al.</i> | Base Editing | 中国 | <i>Protein Cell</i> 8 , 811-822, (2017). |
| Li, G. <i>et al.</i> | Base Editing | 中国 | <i>Protein Cell</i> 8 , 776-779, (2017). |
| Fogarty, N. <i>et al.</i> | CRISPR-Cas9 | 英国 | <i>Nature</i> 550 , 67-73, (2017). |
| Kang, X. <i>et al.</i> | CRISPR-Cas9 | 中国 | <i>J Assist Reprod Genet</i> 33 , 581-588, (2016). |
| Liang, P. <i>et al.</i> | CRISPR-Cas9 | 中国 | <i>Protein Cell</i> 6 , 363-372, (2015). |

CRISPR-Cas9 6報; 米国1, 英国1, 中国4
Base Editing 3報; 中国3 /9報

英国で行われたヒト受精卵に対するゲノム編集を用いた基礎研究の例

研究の背景: 現在は、IVFで出生にまで至る確率が低く、手間とコストがかかりすぎる。

現状の生殖医療でのIVFイメージ

100の受精卵
(遺伝子は正常の胚)



胚盤胞: 半分以下

25を子宮へ → 10胚が3ヶ月齢以上に発生・成長

なぜこのように確率が低いのか、発生しない原因を解明し、生殖医療の手間とコストを軽減する目的。

BBCより引用
<https://www.bbc.com/news/health-41269200>

生殖医療をより洗練したものにする目的の研究を2016年にHFEAが認可

ARTICLE

Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis

Norah M. E. Fogarty¹, Aidan McCarthy¹, Kirsten E. Snijders², Benjamin E. Powell¹, Nasta Kublikova³, Pazi Blakely⁴, Rebecca Lee⁵, Kay Eider⁶, Sissy E. Wumath⁷, Jaesik Kim⁸, Vahlene Machysya⁹, Jero Klotzjung¹⁰, Jin-Soo Kim¹¹, Dagan Wells¹², Ludovic Vallier¹³, Alessandro Bertoni¹⁴, James M. A. Turner² & Kathy K. Stokan¹

Nature 550, 67-73 (2017)

分かったこと;
✓ OCT4の異常により胚盤胞へ発生できなくなる(マウスは発生できる)

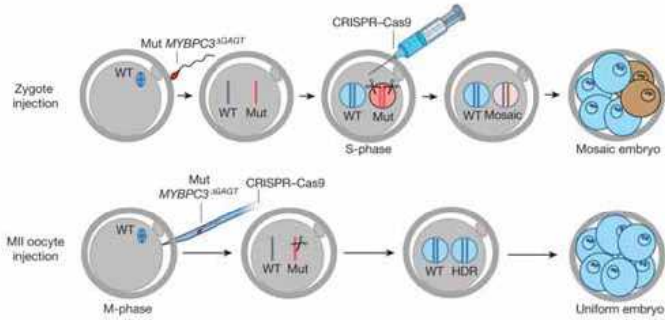
米国で行われたヒト受精卵に対するゲノム編集を用いた遺伝病治療への基礎研究の例

ARTICLE

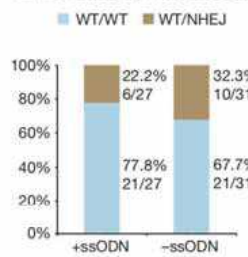
Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma^{1,2}, Maria Marzi¹, Catherine¹, Sang Wook Park^{1,3}, Jun Wu^{1,4}, Yeonmi Lee¹, Keichiro Suzuki¹, Amy Kwok¹, Dongmei Li¹, Takamasa Harama¹, Siddiq Ahmed¹, Huey Zhang¹, Crystal Sun Dykora¹, Ying Li¹, Eunja Kang¹, A. Simon Park¹, Dawid Kim¹, Sang, Tao Kim¹, Rashid Gungor^{1,2}, Yong Gu^{1,2,3}, Xun Xu^{1,2,3}, David Harrington¹, Sacha A. Krutz¹, David M. Lee¹, Diana H. Wu¹, Don P. Wolf¹, Stephen B. Hartner¹, Juan Carlos Izpisua Belmonte¹, Paula Amato¹, Ji, Seon Kim^{1,5}, Sanjay Kant¹ & Shoukhrat Mitalipov^{1,6}

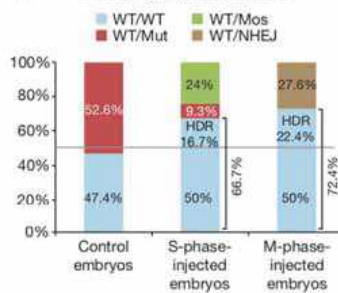
Oregon Health & Science University
Nature 548, 414-419 (2017)



d HDR with and without ssODN



e Embryo genotype distribution



WT:野生型
Mut: 元々の4bpの欠失変異
NHEJ: 非同末端結合修復
Mos:モザイク

このような研究は、新規作成胚を用いなければ行えない

分かったこと;

- ✓ 鋳型としてのオリゴDNAは要らない
- ✓ 胚全部の細胞が修復される確率が、第2減数分裂分裂(M II)期の場合のほうが、DNA合成(S)期に作用させるよりも良い

単一遺伝子異常に拠る疾患の例

| 疾患 | 遺伝様式 | 原因遺伝子 | 症状 |
|-----------------|-----------|------------------|----------------|
| 血友病 | 伴性潜性 | 第8/9因子 | 血が固まらない |
| 嚢胞線維症 | 常染色体潜性 | CFTR | 呼吸不全,肝不全 |
| デュシヤンヌ型筋ジストロフィー | 伴性潜性 | ジストロフィン | 筋力低下, 心不全,呼吸不全 |
| マルファン症候群 | 常染色体顕性 | フィブリリン1またはTGFBR2 | 解離性大動脈瘤 |
| フェニルケトン尿症 | 常染色体潜性 | フェニルアラニン水酸化酵素 | 精神発達遅延 |
| 副腎白質ジストロフィー | 伴性潜性 | ABCD1 | 退行 |
| フリードライヒ運動失調症 | 常染色体潜性/顕性 | フラタキシン | 筋力低下,呼吸不全 |
| フォン・レックリングハウゼン病 | 常染色体顕性 | NF1 | 神経に多発する神経線維腫 |
| ウィルソン病 | 常染色体潜性 | ATP7B | 銅代謝異常に拠る肝不全 |
| 遺伝性乳がん・卵巣がん | 常染色体顕性 | BRCA1/2 | 乳がん, 卵巣がん |
| 家族性大腸ポリポーシス | 常染色体顕性 | APC | 多発性ポリープ・がん |
| リー・フラウメニ症候群 | 常染色体顕性 | TP53 | 多くの臓器にがんが多発 |
| 網膜芽細胞腫 | 常染色体顕性 | RB1 | 網膜の腫瘍 |

など

>10,000疾患, ヒト全体で2%程度の頻度

Vector A.McKusickら, Mendelian Inheritance in Man

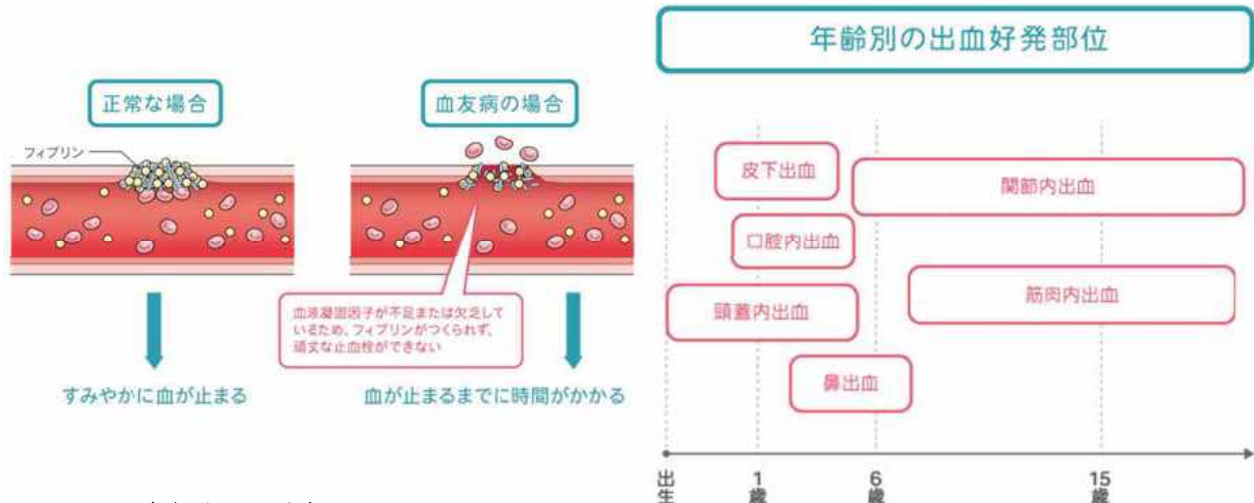


川崎医療福祉学会誌14, 1-9 (2004)より改変・引用

理論上は、単一遺伝子に拠る異常で生じる疾患は、すべて治療対象にできる。

血友病

- ✓ 第VIII, IX因子遺伝子の異常
- ✓ 伴性潜性遺伝
- ✓ 男児出生数の5000~1万人に1人. 日本に約6千人
- ✓ 出血傾向
- ✓ 生涯、第VIIIもしくはIX因子製剤の定期的投与を要する
- ✓ ロシア皇帝ニコライ2世の皇太子アレクセイ

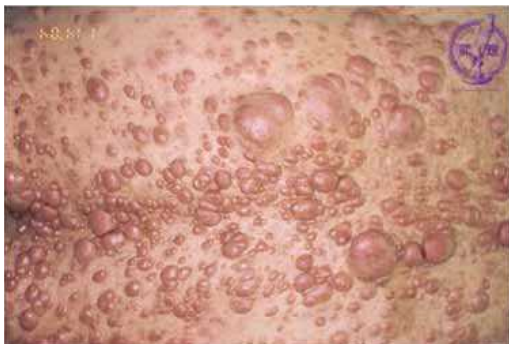


ヘモフィリアナビゲーターより改変・引用
<https://www.hemophilia-navi.jp/disease/index.html>

フォン・レックリングハウゼン病 (神経線維腫症1型)

- ✓ NF1遺伝子の異常
- ✓ 常染色体顕性遺伝
- ✓ 1/3000の発症率. 日本で約4万人
- ✓ 多発する末梢の神経線維腫
- ✓ 度重なる腫瘍の切除が必要

ジョセフ・メリック氏 1862-1890
 (エレファント・マン)

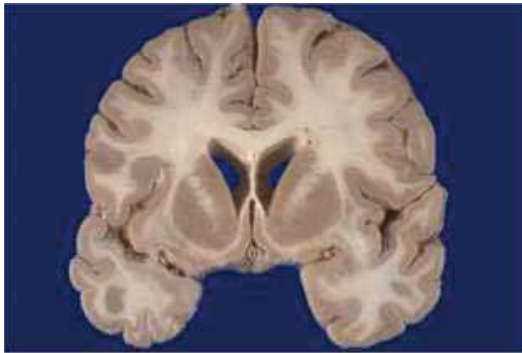


多発する神経線維腫とカフェオレ斑
 社団法人 日本病理学会 教育委員会編集
 病理コア画像より引用
<http://pathology.or.jp/corepictures2010/20/c06/01.html>

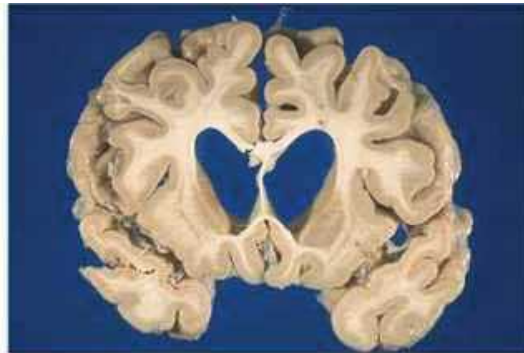
BBCより引用
<https://www.bbc.com/news/uk-england-leicestershire-36478601>

ハンチントン病

- ✓ huntingtin遺伝子の異常
- ✓ 常染色体顕性遺伝
- ✓ 5~6人/100万人の発症率. 日本に約1千人
- ✓ 大脳中心部にある線条体尾状核の神経細胞の変性
- ✓ 進行性
- ✓ 舞踏運動などの不随意運動、精神症状、行動異常、認知障害など
- ✓ 30~40歳で発症. 発症から約10~20年の罹病期間



正常



ハンチントン病

UAB CENTER FOR NEURODEGENERATION
AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
Knowledge that will change your world

より改変・引用

<https://labs.uab.edu/mccgray/research-areas/huntington-s-disease>

ヒト受精卵に対するゲノム編集を用いた 病態解明研究の可能性

- ✓ 14日ルール
- ✓ 通常は6~7日しか技術的に培養できないが、最近13日間培養できる技術が開発

Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues

Marta N. Shabazi¹, Agnieszka Jedrusik^{1,2}, Sanna Vuorio^{1,3}, Gaelle Recher^{1,4}, Anna Hupalowska¹, Virginia Bolton¹, Norah M. E. Fogarty¹, Alison Campbell¹, Liani G. Devito¹, Dusko Blic¹, Yakoub Khalaf¹, Kathy K. Niakan¹, Simon Fisher¹ and Magdalena Zernicka-Goetz^{1,5*}

NATURE CELL BIOLOGY 18, 700-708 (2016)

Self-organization of the *in vitro* attached human embryo

Alessia Deglincerti^{1*}, Grit F. Croff^{1*}, Lauren N. Pletka¹, Magdalena Zernicka-Goetz², Eric D. Siggia³ & Ali H. Brivanou¹

NATURE 533, 251-254 (2016)

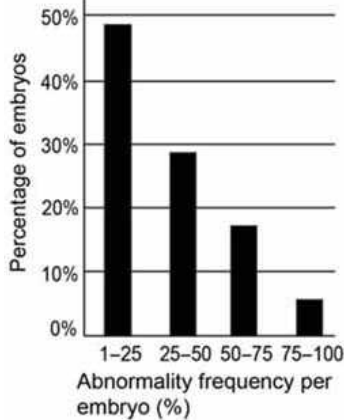


In many countries, human embryos cannot be grown in the lab past 14 days of development or beyond the initiation of gastrulation.

Nature 564, 183-185 (2018)

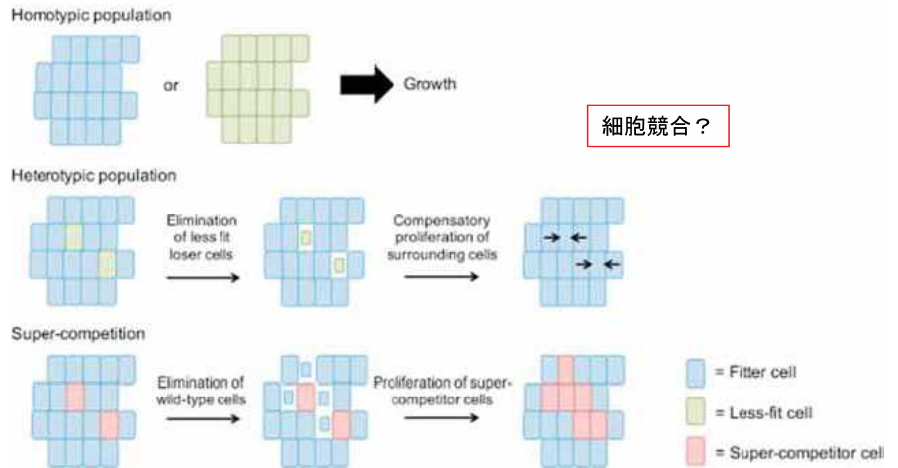
遺伝的素因に拠って生じる疾患(癌を含む)の病理病態を解析することは、多くの場合にこの方法では難しい。

発生初期に生じる染色体異常の頻度は想像以上に高い



Human Reproduction 31, 312-323 (2016)

Cell competition: elimination of less-fit cells in heterotypic cell populations



細胞競合？

Dev Cell 38, 621-34 (2016)

- ✓ なぜ卵割開始後の初期には染色体の異常が生じやすいのか？
- ✓ 染色体異常が生じた卵割球が失われて行くメカニズムは？細胞競合？
- ✓ 特定の遺伝子異常・染色体異常が生じていても、なぜ発生してしまうのか？

生殖医療補助目的の基礎研究と、目的がオーバーラップ

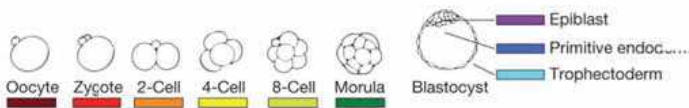
ヒトの胚を研究せねば分からない例

LETTER

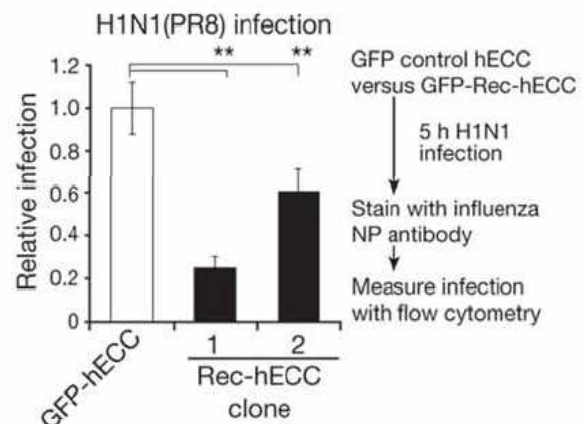
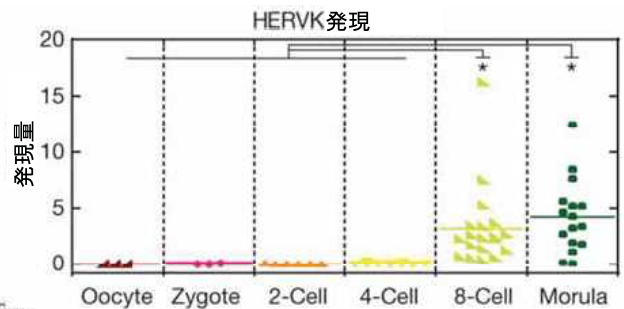
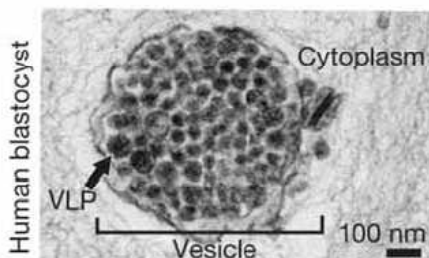
Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells

Edward J. Grew¹, Ryan A. Flynn², Shawn L. Chavez^{3,4,5}, Nicholas L. Bayless⁶, Mark Wossidlo^{3,4,5}, Daniel J. Wesche¹, Lance Martin⁷, Carol B. Ware², Catherine A. Blish⁸, Howard Y. Chang⁹, Renee A. Reijo Pera^{3,4,5} & Joanna Wysocka^{2,10,11}

NATURE 522, 221-225 (2016)



HRVK: Human endogenous retrovirus K

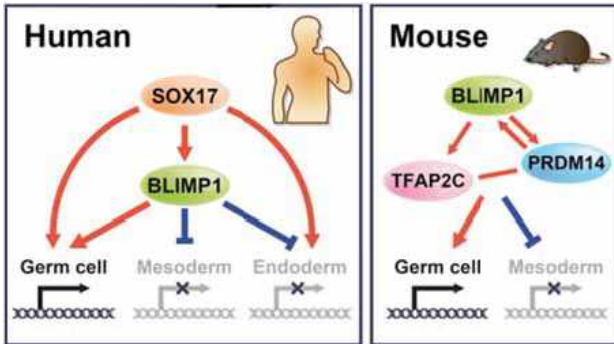


- ✓ ヒト胚で、レトロウイルスが再活性化
- ✓ IFITM1: interferon-induced transmembrane protein 1 が活性化され、感染に抵抗性を発揮
- ✓ 初期胚でのウイルス感染に対する防御策

SOX17 Is a Critical Specifier of Human Primordial Germ Cell Fate

Naoko Irie,^{1,2,3,4} Leehee Weinberger,^{1,5} Walfred W. C. Tang,^{1,5,6,7} Toshihiro Kobayashi,^{1,2,5} Sergey Yvukov,^{1,2,5} Yair S. Manor,¹ Sabine Dietmann,¹ Jacob H. Hanna,^{1,6} and M. Azim Surani^{1,2,3,4}
¹Wellcome Trust Cancer Research UK Gordon Institute, Tennis Court Road, University of Cambridge, Cambridge CB2 1QN, UK
²Department of Physiology, Development and Neuroscience, Downing Street, University of Cambridge, Cambridge CB2 3EG, UK
³Wellcome Trust Medical Research Council Stem Cell Institute, Tennis Court Road, University of Cambridge, Cambridge CB2 3EG, UK
⁴The Department of Molecular Genetics, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76101, Israel
⁵Co-first author
⁶Co-senior author
 *Correspondence: naoko.irie@wellcome.ac.uk (N.I.H.H.), s.surani@gpi.cam.ac.uk (M.A.S.)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.113>
 This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Cell 160, 253-268 (2015)

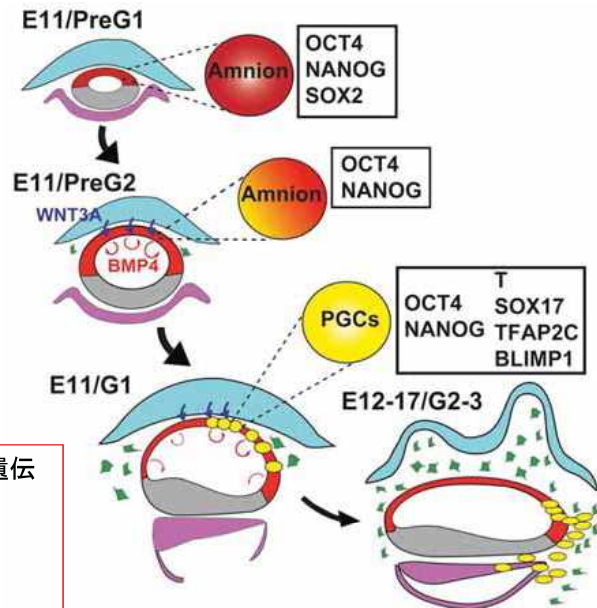


- ✓ マウスと違い、ヒトではSOX17遺伝子を含む特異な遺伝プログラムが生殖細胞系列を生み出す(ヒトES細胞)
- ✓ マウスと異なり、サルでは生殖細胞系列は「羊膜(aminion)」から生じる
- ✓ ヒトでもサルと同じ機構なのか？

The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion

Kotaro Sasaki,^{1,2} Tomonori Nakamura,^{1,2} Naohiro Okamoto,^{1,2} Yukihiro Yabuta,^{1,2} Chizuru Iwatori,^{1,2} Hideaki Tsuchiya,^{1,2} Yasunari Seita,^{2,3} Shinichiro Nakamura,^{2,3} Naoto Shiraki,^{2,3} Tetsuya Takakawa,^{2,3} Takuya Yamamoto,^{2,3} and Mitoru Saitou^{1,2,3,4,5,6,7}
¹Department of Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
²IST, ERATO, Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
³Research Center for Animal Life Science, Shiga University of Medical Science, Seta-Tsukinowa-cho, Otsu, Shiga 520-2192, Japan
⁴Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Shogoin Kawahara-cho 51, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
⁵Center for IPS Cell Research and Application, Kyoto University, 53 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
⁶Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Yoshida-Ujiinoyama-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
⁷AMED-CREST, AMED, 1-7-1 Damachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, Japan
 *Lead Contact
 *Correspondence: saito@life.med.kyoto-u.ac.jp
<http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2016.08.007>

Dev Cell 39, 169-185 (2016)



ナフィールド生命倫理審議会 (NCB: Nuffield Council on Bioethics)

- ✓ 1991年にNuffield財団によって設立され、1994年からは財団と英国 Medical Research Council、Wellcome Trustの資金で運営されている独立機関。
- ✓ 生命倫理の分野で、英国政府の政策に対して影響力を有し、国際的にも高く評価されている。



Editing human embryos 'morally permissible'

17 July 2018



Should we or shouldn't we be allowed to modify human DNA in future children?

An inquiry into the ethical issues surrounding genetically altering a human embryo has found there is "no absolute reason not to proceed".

But appropriate measures must be put in place before it becomes UK law, said the report - which calls for further research both medically and socially.

Inquiry chair, Prof Karen Yeung, said: "The implications for society are extensive, profound and long-term."

The use of genome editing in embryos for assisted reproduction in humans is currently prohibited by UK law, but is permitted in some research. Scientists can do gene editing on discarded IVF embryos, as long as they are destroyed immediately afterwards, for example.

Heritable genome editing could be used to wipe out genetic diseases in certain families by deleting or permanently changing any troublesome code in embryos, or the sperm and egg.

But the field is attracting controversy over concerns it is opening the door to designer babies.

Commenting on the Nuffield Council of Bioethics' review of genome editing, Dr

BBCより引用 <https://www.bbc.com/news/health-44849034>

ナフィールド生命倫理審議会レポート ～ゲノム編集とヒトへの生殖医療～

2018年7月

- ✓ 現在の科学的知見、技術、医学的要請、国際的観点からの倫理的側面を精査した結果、将来の医学的な可能性を考慮すると、遺伝病治療を目的とした基礎研究を禁止せねばならない根拠は見当たらない。
- ✓ 2つの原則：
 - (1) 次世代の福祉・幸福:これを保証し、これに矛盾しない
 - (2) 社会の正義と連帯:分断、差別、不利益を増大させない
- ✓ 研究機関への勧告:(1)安全基準と実施法の確立,(2)ゲノム編集による生じ得る社会福祉的問題の精査
- ✓ 政府への勧告:(1)社会的議論を尽くし、(現在は禁止されている)‘heritable genome editing interventions’を可能にするべく法を改正,(2)社会的議論をするための独立機関の設置
- ✓ 臨床応用へ向けた勧告:徹底したリスクアセスメント,ライセンス付与による規制,個別に審査,個人と集団の長期モニタリング



Nuffield Council on Bioethicsより引用

<http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction>

まとめ

✓ ゲノム編集ツール

CRISPR-Cas9とBase Editorが主流。

✓ 現在まで行われたヒト胚に対するゲノム編集を用いた研究例

9例(米国1, 英国1, 中国7)。

✓ ヒト胚に対するゲノム編集により治療の可能性がある遺伝病

単一遺伝子異常に拠るもの。>10,000疾患。特に常染色体顕性遺伝の疾患。

✓ ヒト胚に対するゲノム編集による病態研究の可能性

14日以内のみ。限定的。卵割時の染色体異常に関する研究、など。

✓ ヒトの特異性／特殊性(ヒト胚からしか得られない知見)

初期胚のウイルス感染防御システム、始原生殖細胞の発生過程、など。

✓ 英国ナフィールド生命倫理審議会レポート 2018年7月

臨床での治療法確立を目指したヒト胚にゲノム編集を施す「基礎研究」を容認。

2018, 12/26 (水)

第14回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係るタスク・フォース
中央合同庁舎第4号館4階共用第2特別会議室



ヒト受精胚にゲノム編集を用いた 病態解明基礎研究の可能性



京都大学 iPS細胞研究所(CiRA)
臨床応用研究部門

堀田 秋津 (Hotta Akitsu)

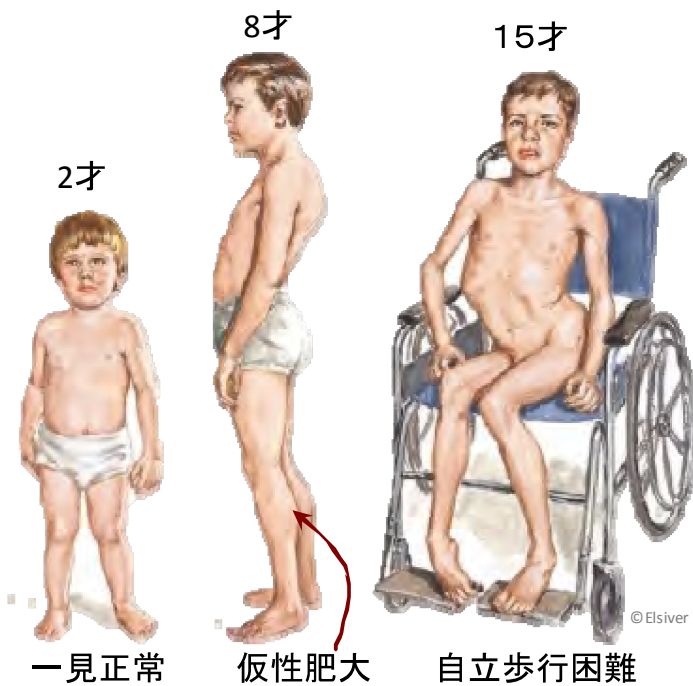
1

はじめに

- 自身は筋ジストロフィーなどの難病に対する遺伝子治療研究を行っており、筋組織等でのゲノム編集治療開発を目指している。
- 正確な統計は見つけられなかったが、少なくとも年間数千から数万規模の余剰受精卵が生じている現状。
- ドナーが希望する場合、ES細胞研究以外の基礎研究への道筋を整備することは、社会的・倫理的にも必要ではないかと考える。
- 本日の話題: 基礎研究として、余剰胚にゲノム編集等の遺伝子改変技術を用いると、どのような科学的メリットが想定されるか？

2

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)



• 進行性の筋萎縮

- 筋ジストロフィー(指定難病113)の中で最も重症
- 全身の運動機能低下
- 呼吸および心機能低下
- 平均寿命: 31 ± 5歳

• 推定患者数

- 国内: 約3,500人
- 世界: 約250,000人

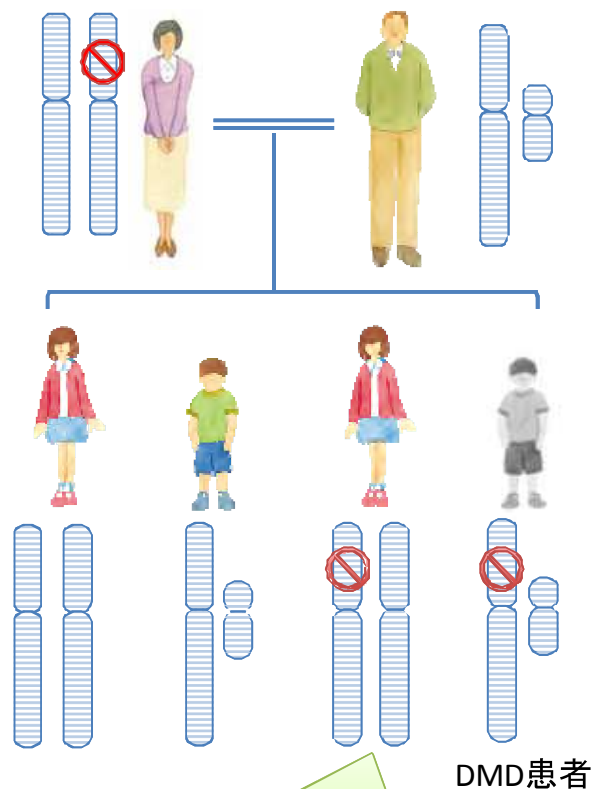
• X染色体連鎖

- 主に男児で発症
- 女性は無症状が多い
- 希に発症女性が存在

♀: Manifesting carrier

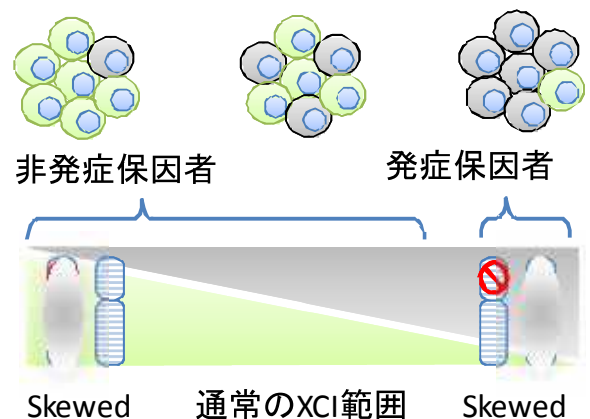
3

女性のDMD患者の場合



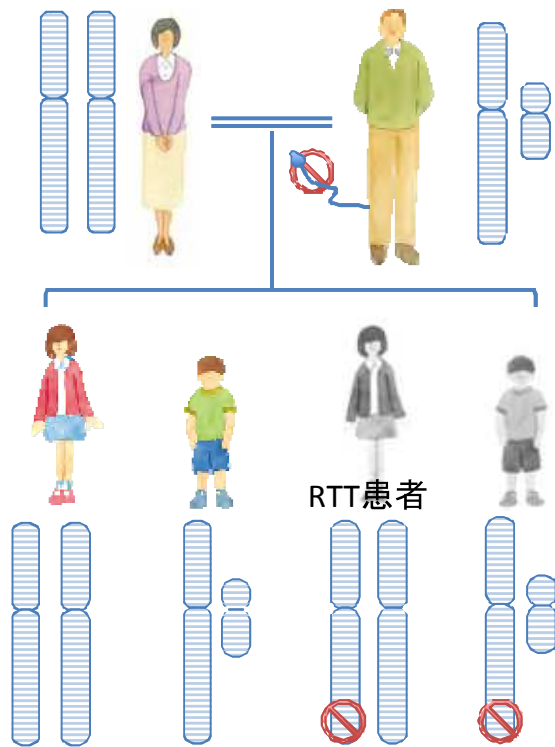
一般的に女性は発症しないが...

X染色体不活性化(XCI)のパターンにより、希に筋ジス症状が出る場合がある。
(DMD保因者の3-8%)



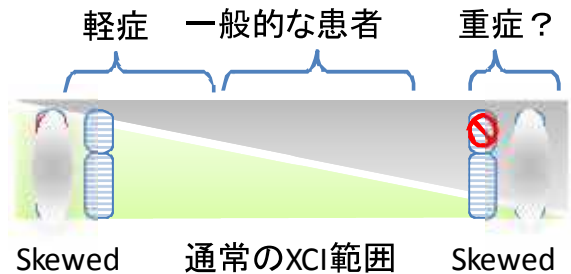
4

レット症候群の場合



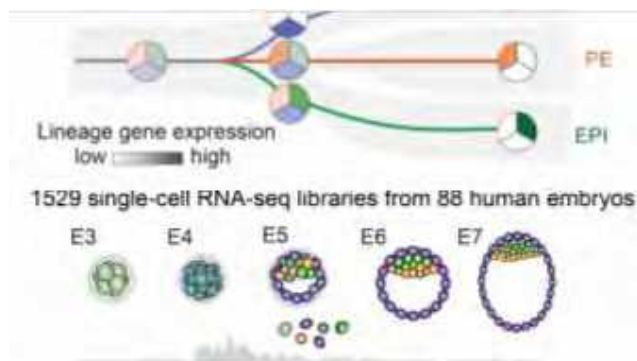
Rett症候群

- 進行性神経疾患(指定難病156)
- 99.5%が女児孤発性
- 推定国内患者: 約5,000人
- X染色体MECP2遺伝子変異
 - 主に女児で発症
 - 男児は基本Lethal
 - 軽症女児はSkewed XCI

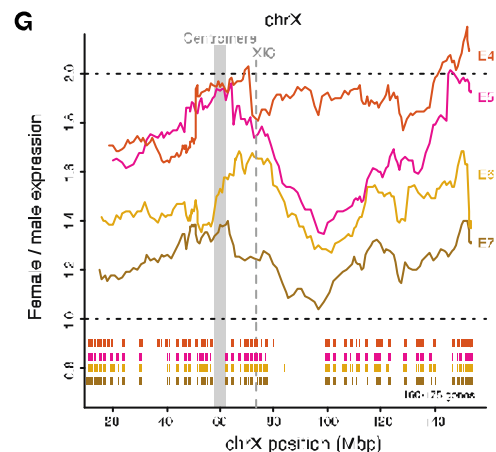


5

ヒトのX染色体不活性化(XCI)



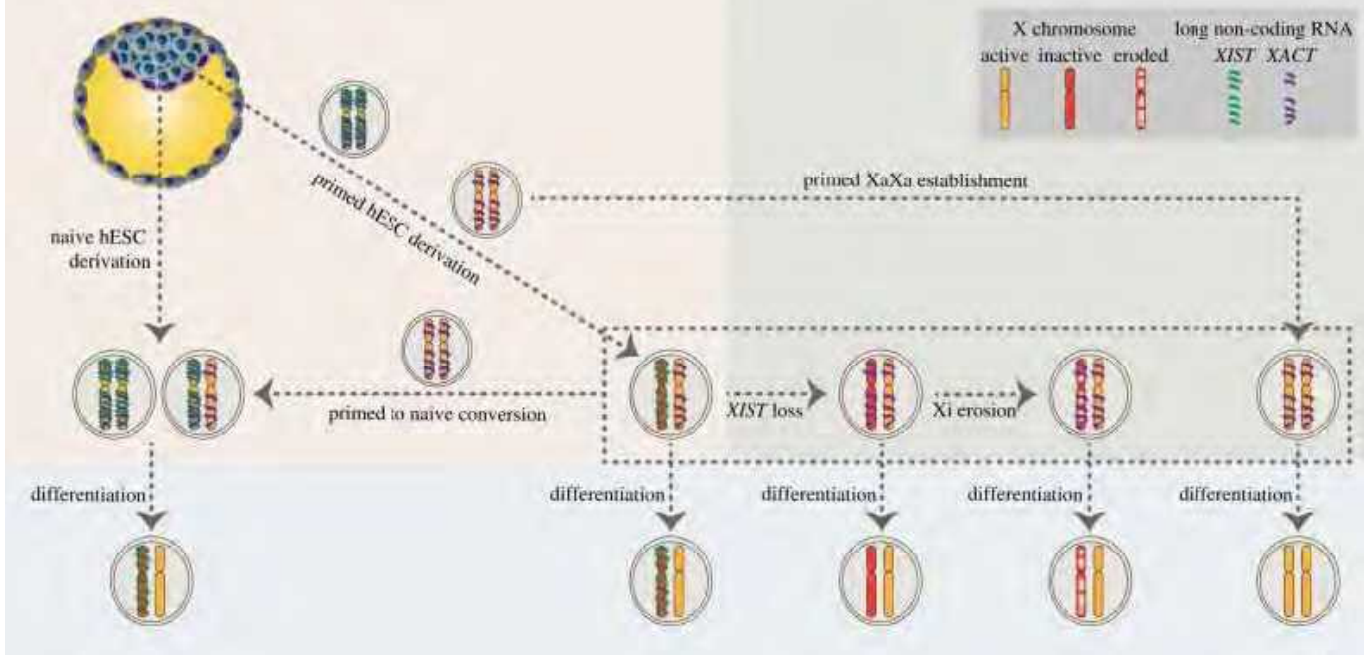
[Petropoulos S et al., Cell, 2016]



- 女性(XX)はX染色体を2本持ち、男性(XY)よりもX染色体からの遺伝子発現量が多くなってしまふ。
- 片方の染色体を不活性化することで、X染色体からの発現量を調整。(X chromosome inactivation: XCI)
- X染色体遺伝子変異疾患例: 血友病、X-SCID、脆弱性X症候群、アルポート症候群、球脊髄性筋萎縮症、等々...
- XCIは着床前初期胚の段階で決定される。

6

ES/iPS細胞はXCIパターンが不安定

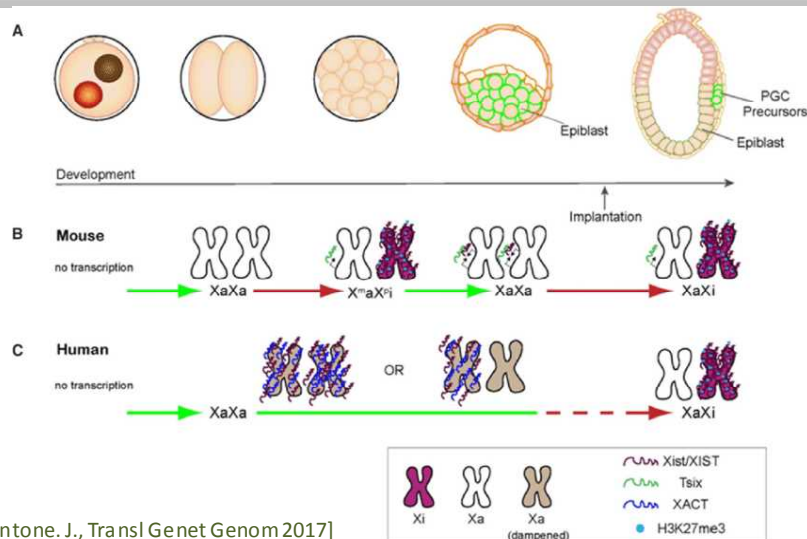


[Sahakyan A, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017]

ES/iPS細胞は樹立方法や株毎にXCIの状態が異なる。
 ⇒ XCIの成立過程を解明するためには受精卵での解析が必要

7

XCI分子機構はヒトとマウスで異なる



[Cantone J., Transl Genet Genom 2017]

- マウス: Xist RNAがXCI誘導に大切
- ヒト: XIST RNAは存在するが、XCIパターンと相関しない場合もある (特にES/iPS細胞)。最近XACT RNAが発見され、こちらの方がより重要な可能性。

[Vallot C et al., Nat Genet, 2013]

⇒ ヒト受精卵でXCI関連遺伝子をゲノム編集し、XCI状態を解析することで、XCI誘導や維持に関わる遺伝子群の同定が期待される。

8

受精卵でXCIを研究する意義

• XCIの分子メカニズム解明

なぜSkewed XCIは発生するのか？どのような分子が関わっているのか？In vitroで受精卵のXCI過程を再現しつつ、ゲノム編集や遺伝子導入でXCI関連遺伝子进行操作することで、XCI誘導の有無を調べることは可能ではないか。

• XCIの人為的誘導

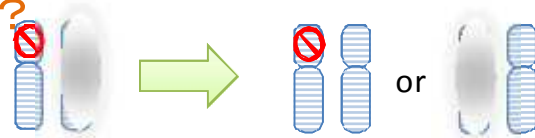
ヒトのXCI誘導に必要な分子が解明されれば、人為的にXCIを誘導し、特定の染色体全体を不活性化できる可能性。

⇒ 変異X染色体を体細胞で不活性化できれば、女性筋ジス等の治療に応用できるのでは？



• XCIの人為的解除

⇒ 正常X染色体を体細胞で活性化できれば、レット症候群等の治療に応用できるのでは？



9

ダウン症や他の染色体異常症への応用可能性

ダウン症候群の治療法？

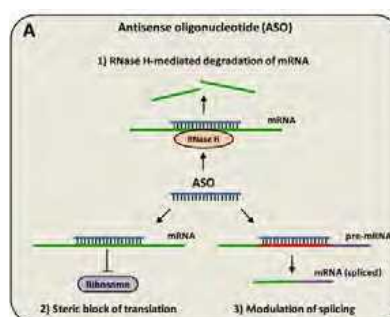


ヒトXCI誘導機構を理解し、任意の染色体でXCI誘導を再現できれば、**ダウン症等の染色体異常症や部分トリソミーの治療法開発に応用できるのでは？**

染色体異常症

- ダウン症候群 (chr 21 trisomy)
- エドワーズ症候群 (chr 18 trisomy)
- クラインフェルター症候群 (XXY)
- 部分トリソミー

補足: 核酸医薬により、標的遺伝子発現抑制も可能
⇒ 必ずしもゲノム配列を改変しなくても良い可能性

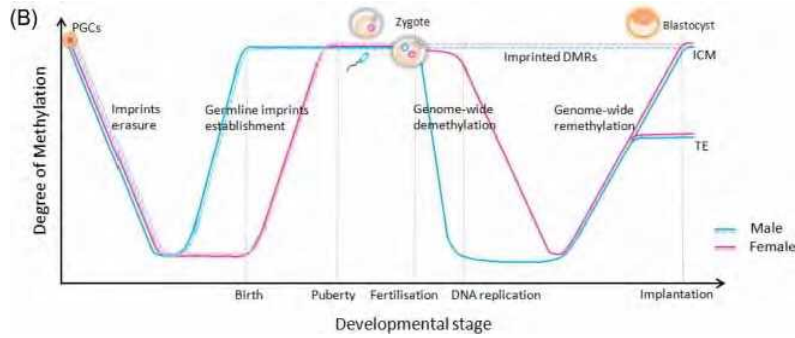


脊髄性筋萎縮症治療薬
⇒ SMN2タンパク質発現を誘導するアンチセンス核酸



10

インプリンティング研究の可能性



DNAメチル化やインプリンティングも初期胚で確立される。

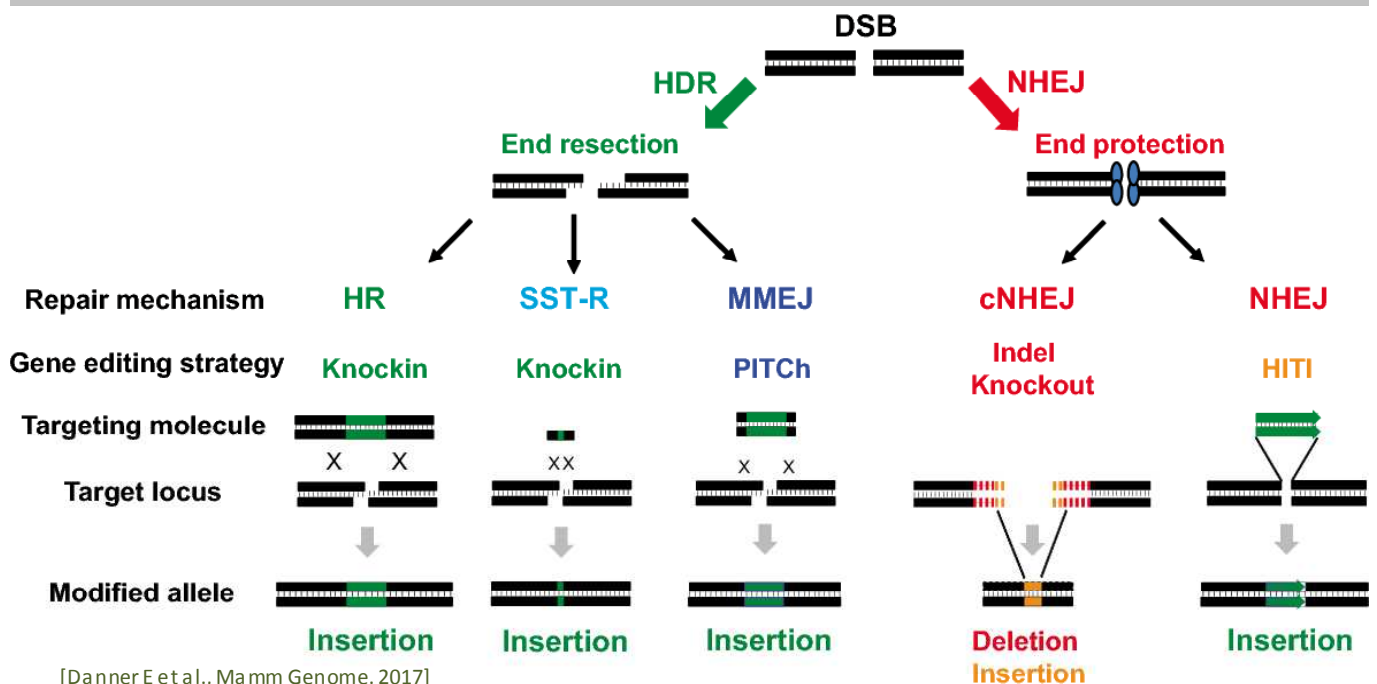
⇒インプリンティング誘導や維持の分子機構が解明されれば、インプリンティング異常症の発症原因解明や治療法の開発に繋がる可能性。

先天性インプリンティング異常症の例

- Angelman症候群
- 偽性副甲状腺機能低下症タイプIb
- Silver-Russell症候群
- 新生児一過性糖尿病
- Prader-Willi症候群
- Beckwith-Wiedemann症候群
- 網膜芽細胞腫 (Retinoblastoma)

11

ゲノム編集は細胞のDNA修復経路に依存



国内外で様々なゲノム編集手法が開発されているが、細胞種に応じて使用できる手法や効率が大きく異なる。

⇒受精卵の分裂スピードに追いつけるゲノム編集技術も必要か。

12

DNA修復機構は細胞種に依存

オフターゲット変異検出有

- Fu Y et al., Nat Biotech, 2013 (CRISPR in U2OS, HEK293 and K265 cells)
- Hsu PD et al., Nat Biotech, 2013 (TALENs/CRISPR in 293T cells)
- Cradick TJ, et al., Nuc Acids Res, 2013 (CRISPR/ in HEK 293T cells)
- Lin Y et al., Nuc Acid Res, 2014 (CRISPR in HEK 293T cells)
- Tsai SQ et al., Nat Biotech, 2014 (CRISPR in HEK 293 and U2OS cells)
- Liang P et al., Protein Cell, 2015 (CRISPR in Trippronuclear zygotes)
- Schaefer KA et al., Nat Methods, 2017 (CRISPR [plasmid + RNP] in mice)

オフターゲット変異検出無

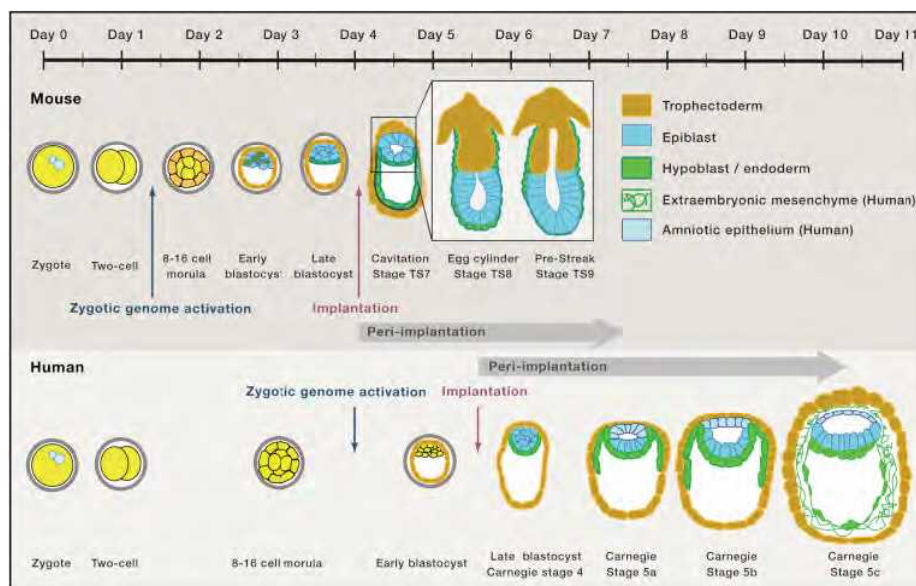
- Yusa K et al., Nature, 2011 (TALENs in iPS cells)
- Ousterout DG et al., Mol Ther, 2013 (TALENs in immortalized myoblasts)
- Smith C et al., Cell Stem Cell, 2014 (CRISPR in iPS cells)
- Veres A et al., Cell Stem Cell, 2014 (CRISPR in ES/iPS cells)
- Suzuki et al, Cell Stem Cell, 2014 (TALENs in iPS cells)
- Li HL et al., Stem Cell Reports, 2015 (TALENs/CRISPR in iPS cells)
- Iyer V et al., Nat Methods, 2015 (CRISPR [RNA] in mice)

ヒト受精卵での下記情報はほとんど不明。

- ゲノム編集効率？ DNA修復機構？ オフターゲット変異リスク？
 - 変異導入パターンおよびDNA修復経路 (NHEJ, MMEJ, HDR, etc..)？
- ⇒ **そもそもゲノム編集がどこまで利用できるのかも検討が必要。**

13

「ヒトの発生・分化・再生機能の解明」



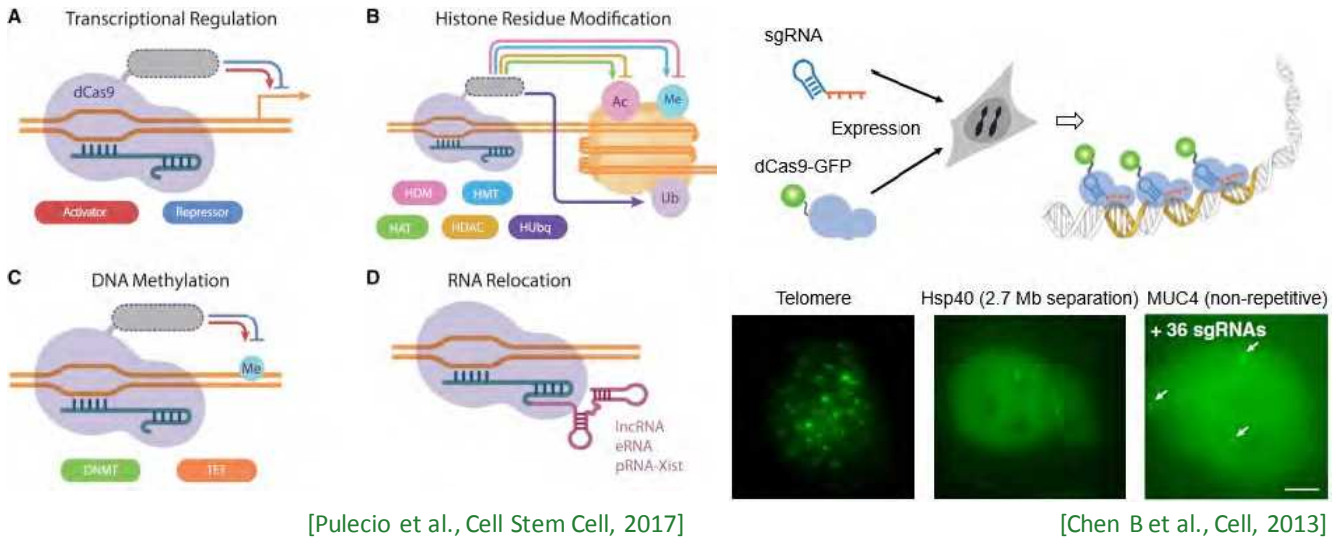
[Rossant J, Tam PPL., Cell Stem Cell, 2017]

現状、ヒトの初期発生過程はまだ未知のブラックボックス。

⇒ 初期胚の維持機構や分化能力を解明するために、遺伝子改変、細胞のラベリングやレポーター挿入等のゲノム編集技術が有用。

14

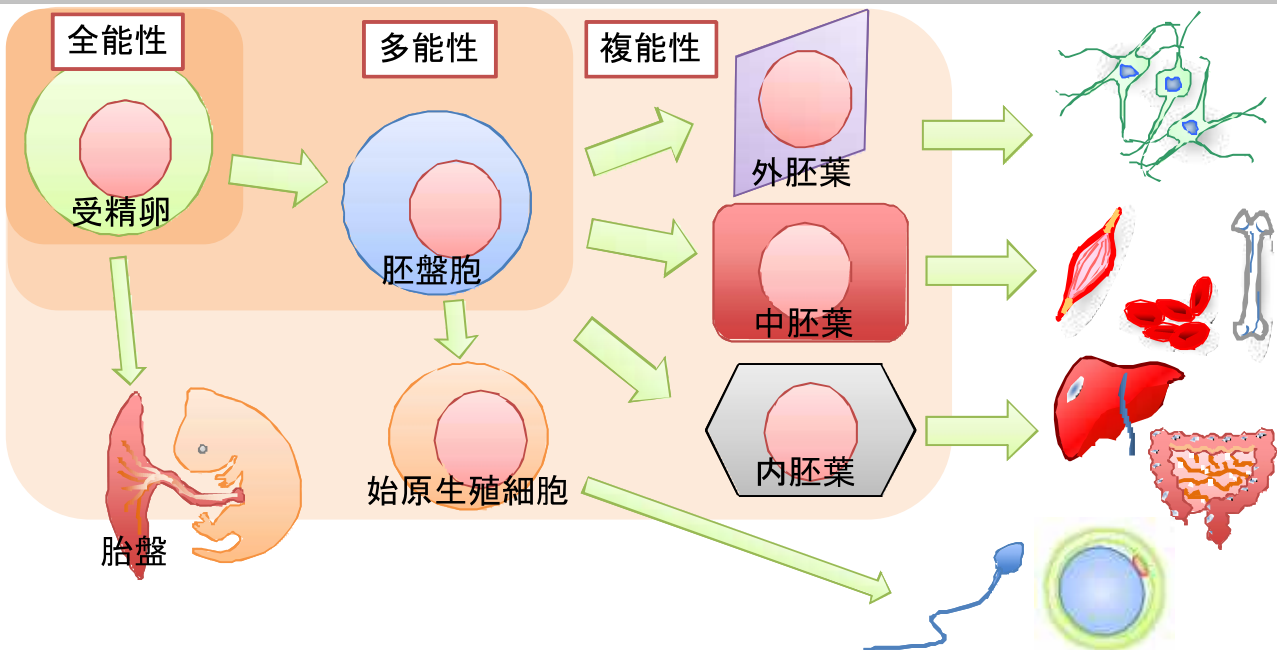
最先端の“切らない”ゲノム編集技術



- 狭義のゲノム編集: 二本鎖DNA切断を誘導し、宿主のDNA修復機構によってDNA配列を書きかける。
 - 広義のゲノム編集: 任意のDNA配列部位に任意の機能ドメインをリクルートすることにより、塩基置換(Base editor)、エピゲノム改変、可視化等の様々な局所的変更に誘導する。
- ⇒ 今後、治療研究等へも応用される可能性大。

15

iPS細胞を超える分化全能性細胞が樹立可能に？



ES/iPS細胞(多能性幹細胞)には胎盤系列への自然分化能力は無い。
 ⇒ 初期胚の維持機構に大切な遺伝子群が解明されれば、iPS細胞を超える「人工全能性幹細胞 (iTS細胞)」が誘導可能になる可能性。

16

総括

受精卵や生殖細胞に対して、ゲノム編集等の遺伝子改変技術を用いることで、科学的に意義があると想定される基礎研究の提案例。

- ① 新規ゲノム編集方法論開発
- ② 初期胚でのDNA修復機構解明
- ③ XCIやDNAメチル化等のエピジェネティック機構解明
- ④ 発生過程の可視化、遺伝子破壊や制御
- ⑤ ゲノム編集胚からのES細胞樹立
- ⑥ 新規幹細胞の樹立

⇒受精卵を単に観察するだけでなく、遺伝子改変などの介入実験を行うことにより、発生過程の理解や疾患解明、治療研究に繋がる知見が得られると考えられる。

難病診療の向上への期待

第16回「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」
見直し等に係るタスク・フォースの会議
平成31年2月25日(月)



一般社団法人
全国ファブリー病患者と家族の会
Japan Fabry Disease Patients and Family Association (JFA)
www.fabrynet.jp

日本ライゾーム病患者家族会協議会 31疾病指定難病/8疾病7団体

- 1.ゴーシェ病 2.ニーマン・ピック・病A.B型 3.ニーマンピックC型 4.GM1ガングリオシドーシス 5.GM2
ガングルノシドーシスTay-Sachs病、Sandhoff病、AB型 6.クラッペ病 7.異染性白質ジストロフィ 8.マ
ルチプルサルファターゼ欠損症 9.ファーバー病(Farber病) 10.ムコ多糖症Ⅰ型 11.ムコ多糖症Ⅱ型
12.ムコ多糖症Ⅲ型 13.ムコ多糖症Ⅳ型 14.ムコ多糖症Ⅵ型 15.ムコ多糖症Ⅶ型 16.ムコ多糖症Ⅸ型
17.シアリドーシス 18.ガラクトシアリドーシス 19.ムコリピドーシスⅡ型、Ⅲ型 20.α-マンノシドーシス
21.β-マンノシドーシス 22.フコシドーシス 23.アスパルチルグルコサミン尿症 24.シンドラー
chindler)病/神崎病 25.ポンペ(Pompe)病 26.酸性リパーゼ欠損症(Wolman病) 27.ダノン
Danon)病 28.遊離シアル酸蓄積症 29.セロイドリポフスチノーシス 30.ファブリー(Fabry)病
31.シスチン症



患者と家族のおかれている状況

・2016年8月23日国への要望書提出

(塩崎厚労大臣: 遺伝子治療(ゲノム医療含む)の総合的対策の要望) 従来の造血幹細胞移植(ライソゾーム)、酵素補充療法治療薬の効果は限定的であり、薬が届きにくい部位では症状は不可逆的に進行していくことがわかってきました。遺伝子変異など原因が分かっているにも関わらず、これまで患者数が極めて少ないことにより十分な治療薬開発がなされておられません。欧米では遺伝子治療の取り組みが始まっているが、医師と患者で国内導入をはかるが一向に興味を示さないのが実情です。他の国から後れを取ることがないよう我が国の研究開発の推進を、ユニバーサルな倫理規定創設を含めて総合的対策を講じていただくよう要望します。一その後、その年の秋の難病対策委員会で数回にわたって取り上げられた。

・発症の年齢や症状: 痛み(4.5歳から)、徐々にあらゆる臓器に障害をおこす(個人差)。

・現在の治療の効果: 対症療法(各症状領域全般にわたる)

: 酵素補充療法(3、2004～、2週に一度、生涯に渡って点滴治療、10種類)

: シャペロン療法(1、2018～、2日に一度飲む経口薬、2時間前後水以外はダメ、生涯に渡って、遺伝子の形があつ患者向け)

・将来に臨む治療法: 再生医療(IPS細胞)

: 遺伝子治療(国際治験第Ⅱ相、2019～、遺伝子治療会社20社以上、2億)

: **ゲノム編集(個別化治療、オーダーメイド医療: Precision Medicine)**

・体内の遺伝子変異正常の配列に修正する:**ゲノム編集による治療**

・正常な遺伝子を導入する(造血幹細胞): **遺伝子治療**



遺伝疾患の患者と家族の思い。 患者の数はドラマの数になる。

・46歳独身の彼はファブリー病、熱いところでの仕事は無理、だから冷凍庫会社にアルバイトとして入る。正社員では入れなかった。自分より症状の重い弟や母親に対して治療をすすめるのだがいつも喧嘩になってしまう。

・弟(ファブリー病)44歳結婚して2人の女の子の4人暮らし、この生活を維持するために会社に病気のことが言えず、治療もしていない。その女の子2人もファブリー病。

・それを見た母親71歳(ファブリー病)は診断されているものの治療は止めている。心臓に負担が来ている。親が子を思う気持ち。

・子どもの仕事への気持ち。弟は間もなく腎不全になる。

・44歳の男の子(ファブリー病)今は1人暮らし、父親からの援助で暮らしている。症状もきつく仕事にありつけない。幼い時から母親(ファブリー病)に対する憎しみから母親と会話したことが無い。父親が窓口。

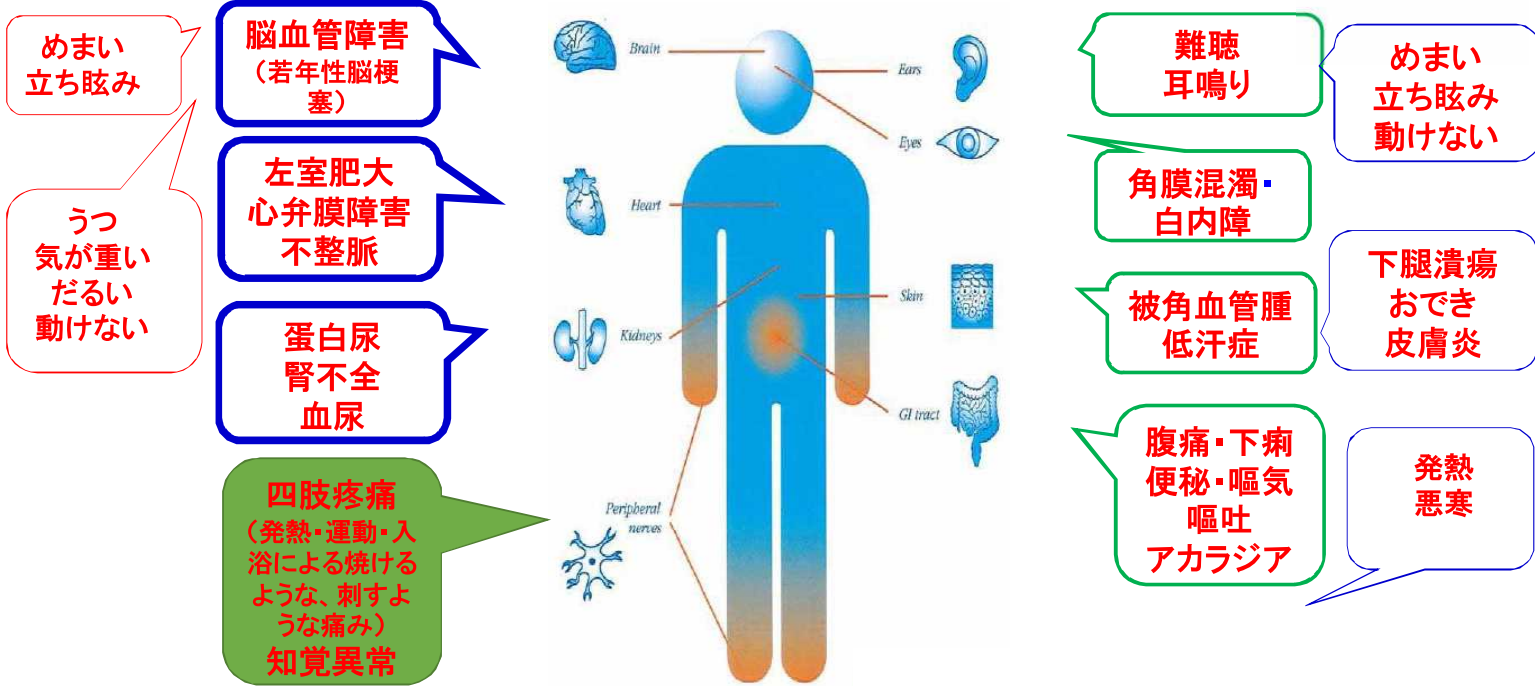
・母親は子供に悪いことをした思いが強く、毎日が悔やまれてならない日々を過ごす。

・姉(ファブリー病)は結婚して、子どもが1人できた(ファブリー病)。

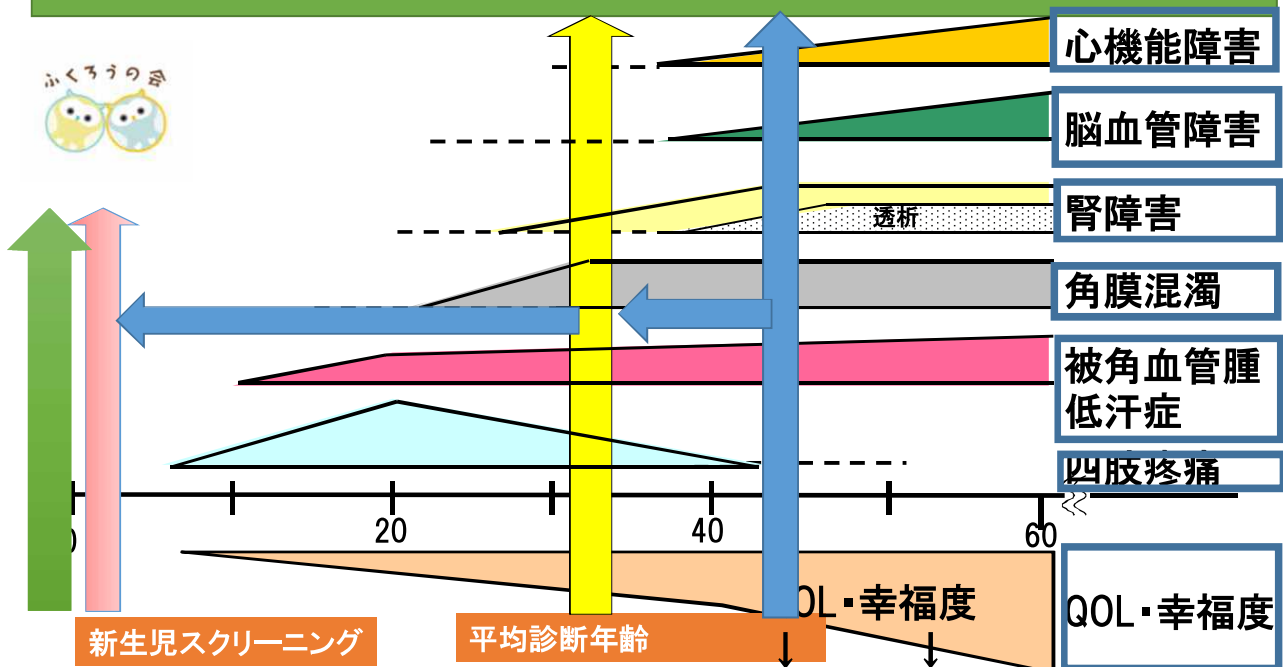
・父親のみが健常者でそれ以外はみんなファブリー病患者。父親はみんなより早く死ぬわけにはいかない状態。ぎりぎりの状態でバランスをかついてとっている。

・父親に何かあれば一気に家庭関係が崩れてしまう。そんな家庭。

ファブリー病の全身症状



ファブリー病患者の自然経過は不可逆的



Linhart A, Elliott PM. *Heart* 2007; 93: 528-35.

病気の原因解明や治療法の開発を目指した基礎研究を行うために、人の受精卵にゲノム編集技術を行うことについて、どのように考えるか

- ・ユニバーサルな倫理規定の整備。
- ・人の受精卵にゲノム編集技術を行うことについての制度設計の整備。
- ・原因遺伝子を正常化して、発症を予防できる可能性がある。
- ・人の受精卵にゲノム編集を行う場合、対象とする受精卵は不妊治療（体外受精）で余剰となった受精卵で、本人の同意が必要となる。
- ・不妊治療を行っている患者にはファブリー病の保因者で着床前診断の希望者も想定される。
- ・研究に用いた受精卵は必ず廃棄。



「人の受精卵にゲノム編集を行う研究に慎重な意見」

- ・そのような方法以外にも治療法があるなら不要ではないか
 - ・着床前診断で正常な遺伝子を持つ受精卵を選べば良いのではないか
 - ・それでも人の受精卵を用いた研究を行うべきであると考えるか
- これまでの造血幹細胞移植（ムコ多糖症等）、酵素補充療法治療薬（ファブリー病・ムコ多糖症・ポンペ病・ゴーシェ病）の効果は限定的であり、進行を止めたり、遅らせたりは出来ているが、薬が届きにくい部位では症状は進行していくことがわかってきました。遺伝子変異など原因が分かっているにも関わらず、これまで患者数が極めて少ないことにより十分な治療薬開発がされていない。
 - 原因解明と治療法の開発に繋がらない。
 - 数多くの余剰の受精卵があると聞いています。治療法開発等への有効活用を期待したい。



結論



- ・遺伝性・先天性疾患のゲノム編集技術による基礎研究は、慎重にまた将来悔やまれることのないよう、その先の臨床研究にも期待したい。

一般社団法人全国ファブリー病患者と家族の会
(別称:ふくろうの会)原田久生