

「第2回 ヒト受精胚等へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する合同会議」ヒアリング  
2019年9月18日(水)

# 先天性／遺伝性疾患の 研究・診療の立場から

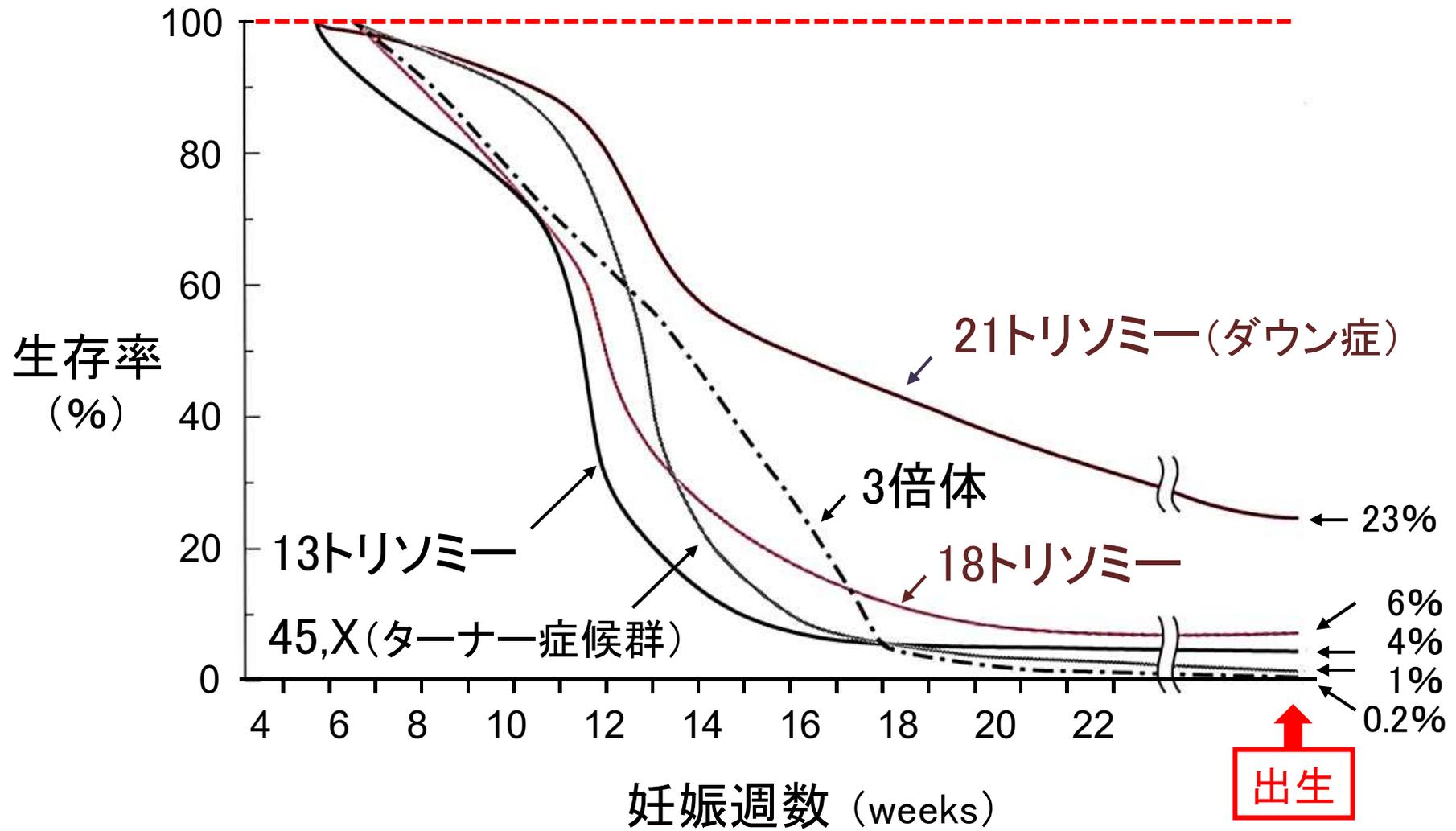
国立成育医療研究センター 研究所長  
日本人類遺伝学会 理事長  
松原 洋一

# 先天性／遺伝性疾患

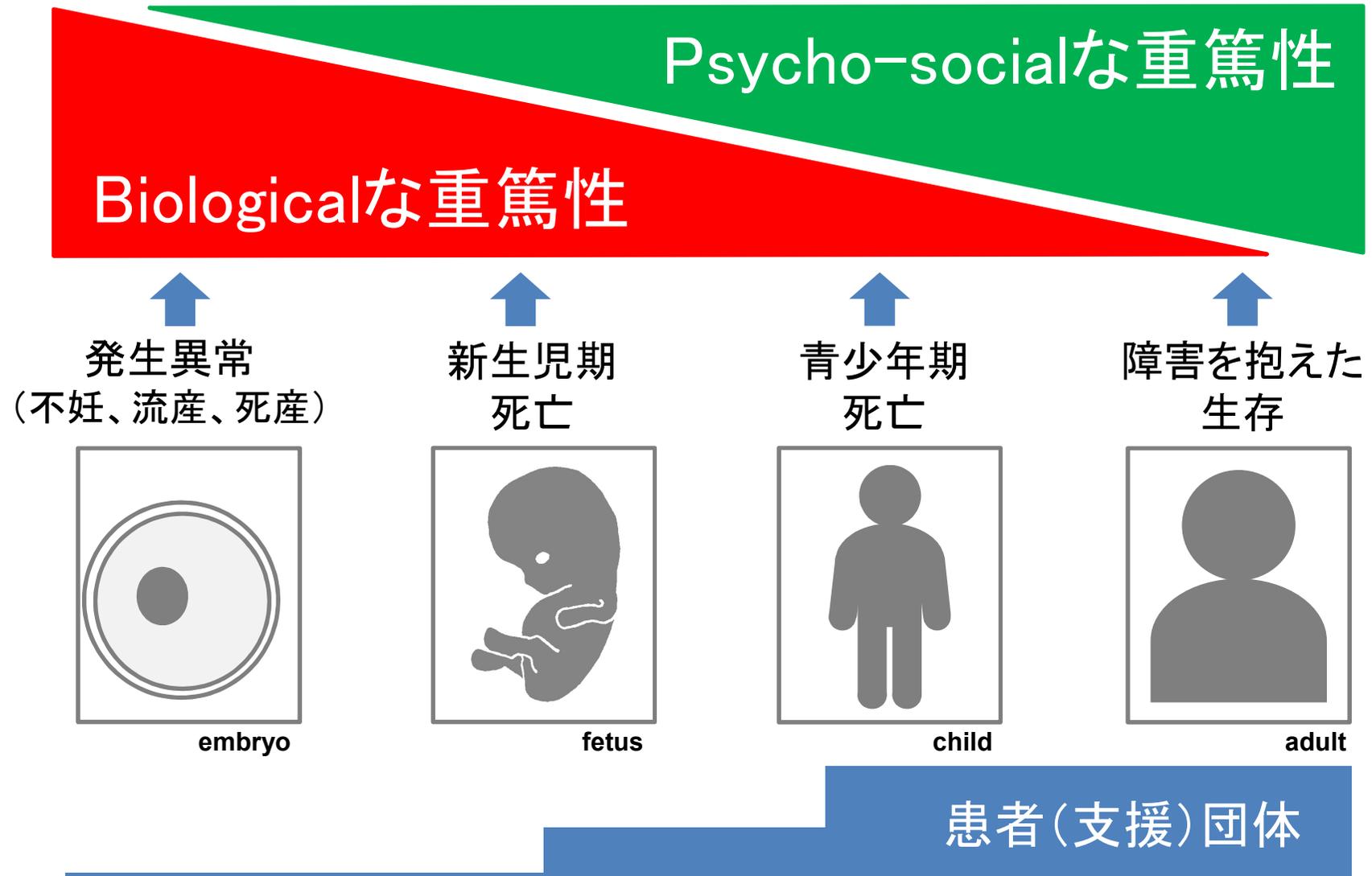
---

- 「遺伝性疾患」の種類は、8,000種類を超える
- ひとによって思い描く疾患は異なる
  - 患者自身の体験
  - 家族や知人を通じての経験
  - マスコミから得た知識
- 「重篤な疾患」の概念は専門領域によって異なる
  - 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

# 生存可能な染色体異常の胎内淘汰



# 「重篤」な遺伝性疾患とは？



様々な疾患の当事者とその家族の声に耳を傾ける必要がある 4

① 先天性・遺伝性疾患における研究の必要性  
および想定される研究内容について

# 想定される対象疾患と研究内容

---

## 1. ゲノム編集による疾患特異的遺伝子変異修復の可能性と効率を検討する研究

- ・ 将来的なゲノム編集の臨床応用を念頭に置いた研究
- ・ ほぼすべての遺伝性疾患が対象となり得る

## 2. 疾患発症機構や病態の解明に有用な研究

- ・ 直ちに治療法開発に結びつくものではない
- ・ 斬新な予防／治療戦略や医学的知見を生み出す可能性
- ・ 対象となり得る疾患：

### 1) 初期胚における特異的遺伝子発現制御が関わる疾患

- ① DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症
- ② 女性発症X連鎖性遺伝疾患
- ③ インプリンティング異常症

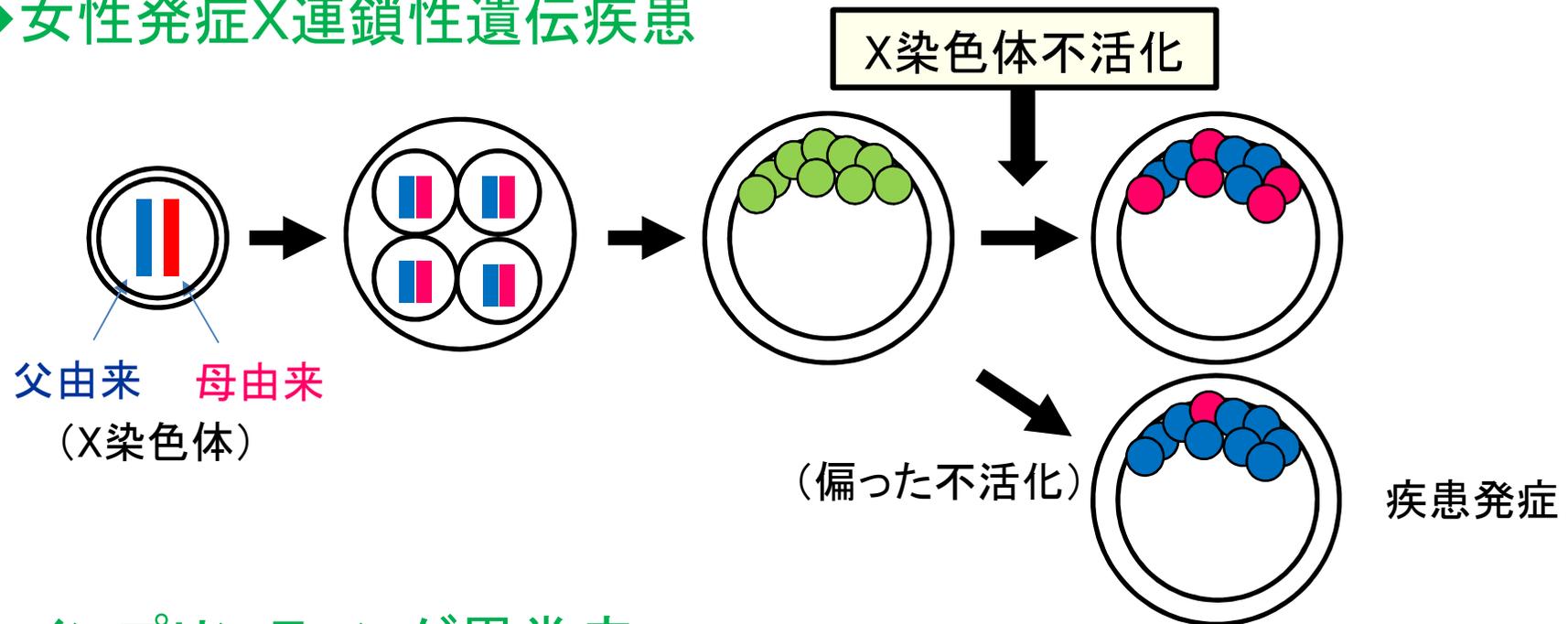
### 2) 染色体異数性疾患、染色体異常疾患 (例: 発生や排除の機構の解明)

### 3) ミトコンドリア病 (例: 父由来ミトコンドリアDNAの消失機構の解明)

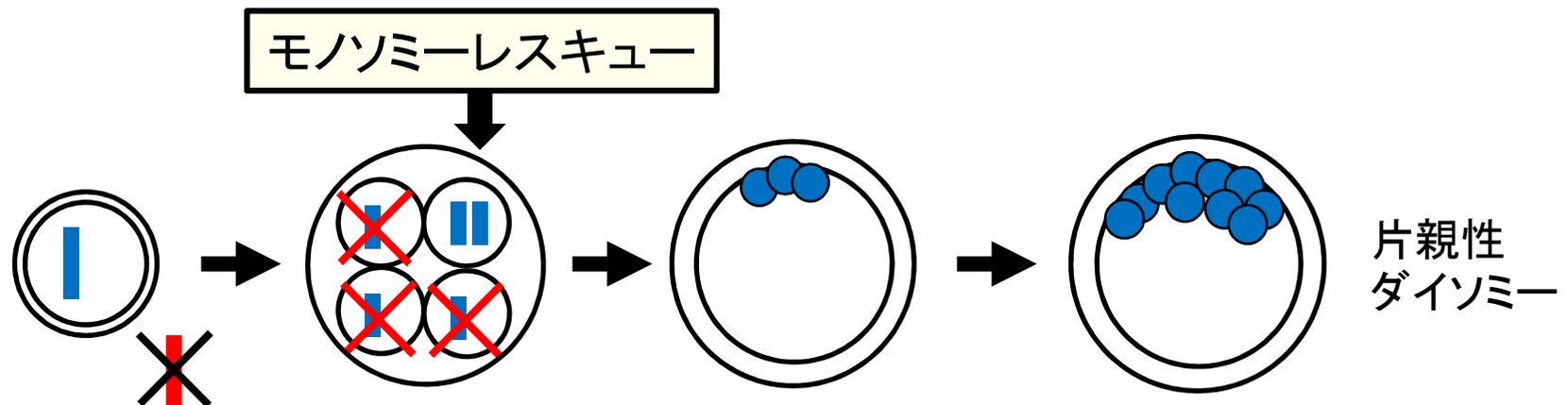
### 4) 遺伝性腫瘍疾患 (例: 発生初期に新たに生じる変異の解明)

# 初期胚における特異的遺伝子発現制御が関わる疾患(例)

## ◆女性発症X連鎖性遺伝疾患



## ◆インプリンティング異常症



# 日本医学会「ゲノム編集技術の医学応用に関するワーキンググループ」

表 1. ヒト受精卵にゲノム編集技術を用いることによって疾患の病因、発生機序等の解明に資する可能性がある疾患リスト			
分類名	疾患名	概要	難病等
DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症	ICF症候群	DNAメチルトランスフェラーゼ DNMT3B変異による。特徴的な顔貌、易感染性、栄養吸収不全を特徴とする。	指定難病65（原発性免疫不全症）に内包小児慢性特定疾病
	Kabuki makeup症候群	ヒストンメチル化酵素であるMLL2遺伝子変異による。特徴的な顔貌、側弯、精神発達遅延、成長障害を呈する。	指定難病187、小児慢性特定疾病
	Sotos症候群	ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ NSD1変異により、大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、瘦華、心疾患、尿路異常、側弯などを呈する。	指定難病194、小児慢性特定疾病
	Weaver症候群	ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ EZH2変異により、出生前からの過成長、大東症、特徴的な顔貌、骨年齢促進、発達遅延などを呈する	指定難病175小児慢性特定疾病
	ルビンシュタイン・ティビ症候群	ヒストンアセチルトランスフェラーゼ CREBBP変異により、精神運動発達の遅れ、特徴的な顔貌、幅広い拘指趾、低身長、てんかんなどを呈する。	指定難病102、小児慢性特定疾病
	ATR-X症候群	クロマチンリモデリング因子であるATR-X遺伝子の異常により発症し、重度の精神運動発達遅滞、αサラセミア、特徴的な顔貌、外生殖器異常、骨格異常、独特の行動・姿勢異常を呈する。	指定難病180、小児慢性特定疾病
	4p-症候群	4番染色体短腕(4p16.3領域)の欠失と領域内にあるメチルトランスフェラーゼ MHC11遺伝子の半数不全により、重度精神発達の遅れ、成長障害、難治性てんかん、特徴的な身体所見を主徴とする	指定難病198小児慢性特定疾病
女性発症X連鎖性遺伝疾患	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ジストロフィン異常による小児期発症の筋ジストロフィーの代表的疾患。原則男児に発症、10歳以降に呼吸不全・心筋症を呈する。	指定難病113（筋ジストロフィー）に内包小児慢性特定疾病
	ファブリー病	ライソゾーム内の加水分解酵素αガラクトシダーゼの活性低下による。学童期までに発症、腎障害、脳血管障害、虚血性心疾患、心筋症、皮膚病変、四肢末痛、角膜混濁など全身性症状。	指定難病19（ライソゾーム病）に内包小児慢性特定疾病
	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	尿素サイクルの酵素オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)の欠損。新生児期に発症し、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。	指定難病251（尿素サイクル異常症）に内包小児慢性特定疾病
	Rett症候群	メチル化CpG結合タンパクMECP2変異による。乳児期早期に睡眠、筋緊張の異常などから発症し、姿勢異常、重度の知的障害、てんかんなどが年齢依存性に出現する。	指定難病156、小児慢性特定疾病
	先天性ミオチューブラーミオパチー	ミオチューブラリン遺伝子の欠損による。生直後あるいは乳児期より、顔面を含む全身の筋緊張低下を呈する。先天性ミオパチーのひとつで重症乳児型。	指定難病111（先天性ミオパチー）に内包小児慢性特定疾病
インプリンティング異常症	鏡・鏡方症候群	14番染色体のインプリンティング異常（父親性ダイソミー）により羊水過多、呼吸障害、腹壁異常、特徴的な顔貌・摂食障害などを呈する。	指定難病200
	テンブル症候群	14番染色体のインプリンティング異常（母親性ダイソミー）により、低出生体重、低身長、筋緊張低下、発語遅延、思秋期早発などを呈する。	-
	アンジェルマン症候群	15番染色体q11-q13に位置するインプリンティング遺伝子UBE3A（本来母性アレルのみ発現している）の機能喪失により発症。重度の精神発達遅延、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする。	指定難病201小児慢性特定疾病
	偽性副甲状腺機能低下症	20番染色体にあるインプリンティング遺伝子GNASの異常によりGsα蛋白活性が低下して発症。肥満、低身長、異所性皮下骨化、短指症、第4中手指の短縮、円形顔貌、知能障害などを呈する。	指定難病236、小児慢性特定疾病
	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	11番染色体短腕15.5領域にあるインプリンティング遺伝子群の異常による。臍帯ヘルニア、巨舌、巨体を三主徴とし、新生児期より発症する。	小児慢性特定疾病

インプリンティング異常症	ブラダー・ウィリ症候群	15番染色体染色体(15q11-13領域)の父性発現遺伝子群の欠失により発症（母親性ダイソミー）。発達遅滞、筋緊張低下、行動異常に加え、肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などを呈する。	指定難病193、小児慢性特定疾病
	新生児一過性糖尿	生後6ヶ月未満に発症する遺伝性糖尿で、その約70%が6番染色体(6q24)のインプリンティング異常によるもの。哺乳障害を呈する。	小児慢性特定疾病
	ラッセル・シルバー症候群	7番・11番染色体のインプリンティング領域の異常によるとされる。重度の子宮内発育遅延、身体左右非対称、低身長、性発育不全、相対的大頭を伴う逆三角形の顔貌を特徴とする。	-
染色体異数性疾患	18トリソミー症候群	18番染色体全長あるいは一部の重複による。胎児期からの成長障害、先天性心疾患（VSD、ASD、PDA、DORVなど）、食道閉鎖症、鎖肛、水腎症、難聴、悪性腫瘍（Wilms腫瘍、肝芽腫）などの症状を呈する。	小児慢性特定疾病
	13トリソミー症候群	13番染色体全長あるいは一部の重複による。小頭症、小眼球症、口唇口蓋裂、成長障害、重度の発達の遅れ、けいれん、喉頭・気管軟化症、先天性心疾患（心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、両大血管右重起始症など）などを呈する。	小児慢性特定疾病
	21トリソミー症候群	21番染色体全長あるいは一部の重複による。先天性心疾患（心内臓欠損症や心室中隔欠損症など）、消化器疾患（十二指腸閉鎖や鎖肛）、環軸椎亜脱臼、白血病、けいれん、認知障害、白内障、難聴、甲状腺機能異常症などを呈する。	小児慢性特定疾病
染色体異常疾患	環状20番染色体症候群	20番染色体が環状となっている。6歳頃から発症する難治性の非産性てんかん重複を主徴とし、知的障害・行動障害を呈する。	指定難病150
ミトコンドリア病	ミトコンドリア病	核DNAあるいはミトコンドリアDNAの変異により、ミトコンドリアでのエネルギー産生が進行性に低下し、筋力低下、知的退行、記憶力障害、けいれん、心筋症、腎障害、貧血などを呈する。	指定難病21、小児慢性特定疾病
遺伝性腫瘍疾患	網膜芽細胞腫	染色体13q14領域に存在するがん抑制遺伝子であるRB1遺伝子の異常により、乳幼児に発症する悪性の眼内腫瘍。	小児慢性特定疾病
	ウィルムス腫瘍	小児悪性固形腫瘍で神経芽細胞に次いで発生頻度が高い腎原発悪性腫瘍。尿道下裂、無虹彩、半身肥大、巨舌などを合併する症例が散見され、また約1%に家族内発生が見られる。腎芽腫を多発する症候群も知られる。11p13に位置するWT1遺伝子の変異が15%に見られる。	小児慢性特定疾病
	フォン・ヒッペル・リンドウ病	von Hippel-Lindau腫瘍抑制遺伝子(VHL)変異により中枢神経系の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞がん、褐色細胞腫、脳脊髄瘤が発生する多発腫瘍性疾患	小児慢性特定疾病
	リンチ症候群	遺伝性非ポリポーシス性大腸がんのひとつであり、MSH2・MLH1・MSH6・PMS1・PMS2変異が原因。大腸がんの若年発症、異時性あるいは同時性の大腸多発がんおよび多臓器がんの発症を呈する。	小児慢性特定疾病（PMS2異常症）
	家族性腺腫性ポリポーシス	APC遺伝子の胚細胞変異により、大腸の多発性腺腫を主徴とする。消化管あるいはその他の臓器にも様々な腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生する。	小児慢性特定疾病
多発性内分泌腫瘍1型（ウェルマー症候群；MEN1）	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群	BRCA1またはBRCA2遺伝子の生殖細胞系列変異により、若い年齢で乳癌・卵巣癌を発症する。乳がんは若年発症、同時/異時、同側/対側に見られる。	-
	リー・フラウメニ症候群	p53遺伝子の変異により軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病などを小児期あるいは若年成人期に発症する遺伝性がん症候群。	-
	多発性内分泌腫瘍2型（シップル症候群；MEN2）	MEN1遺伝子(11p13)の変異により副甲状腺腫瘍、膵膵膵管内分泌腫瘍、下垂体腺腫を中心として多発性に腫瘍または過形成を生じる疾患	小児慢性特定疾病
多発性内分泌腫瘍2型（シップル症候群；MEN2）	RET遺伝子(10q11.2)の変異により甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺腫瘍を中心として多発性に腫瘍を生じる疾患。	小児慢性特定疾病	

② 研究に用いられる可能性のある  
ヒト受精胚の取り扱いについて

研究に用いられる可能性のあるヒト受精胚は、現段階では下記のようなものが想定される：

- (A) 生殖補助医療を終了した方から提供される余剰胚
- (B) 先天性／遺伝性疾患の患者で母体に戻さないこととなった胚



- ほぼすべての研究で、ゲノム解析が実施される
- インフォームドコンセントで、ゲノム解析の実施や二次的所見（偶発的所見）が発見される可能性を伝え、情報開示の有無などを協議しておくべき。
  - （例）家族性乳がんの病因変異が見つかった場合、母親の健康問題に直結
- 必要に応じて遺伝カウンセリングなどを提供できる体制の整備が求められる。

### ③ 倫理審査委員会の要件について

ほぼすべての研究で、当該疾患に関連するゲノム解析  
や遺伝子操作が実施される



倫理審査委員会には、現行指針に加えて

- 1) 遺伝医学の専門家
- 2) 遺伝医療の専門家 (臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー)
- 3) 当該疾患に関連する患者(支援)団体の代表者

同じではない

が委員として参加すべきである

# 私見

- ・ ヒト受精卵を対象としたゲノム編集は、先天性／遺伝性難病に苦しむ患者・家族にとって大きな福音となる可能性があり、一定の規約の中で自由な研究を推進すべき
- ・ 必然的にゲノム解析を伴う研究であり、その観点から倫理審査および研究実施に当該専門家が関与すべき
- ・ 当事者としての様々な疾患の患者／家族を交えた議論が必要
- ・ 性急な治療法開発を目指すべきではない。十分な基礎研究が行われることなく、「医療」という名の下に、ヒト胚のゲノム編集が実施されることは防止すべき
- ・ 諸外国における状況を勘案しながら、わが国の規約を設定すべき（ボーダーレスの時代、知的財産としてのゲノム編集）
- ・ 国家としての優生医療政策に結びつけてはいけない