遺伝子診断・ゲノム編集技術の倫理的課題

岩本禎彦*

Ethical problems in gene testing and genome editing

Sadahiko IWAMOTO

要約：最近の遺伝子解析技術の爆発的進化は、臨床医学における遺伝子診断を、ますます身近なものにすると期待されている。遺伝子診断の中でも生殖細胞系列の遺伝子診断は、①将来の発症予見性、②生涯変化しないこと、③非発症保因者を診断できること、④血縁者、人種、地域共同体に共有されている可能性があること、という、他の医療情報にはない特徴を持つために、最も倫理的な配慮が必要である。とりわけ保因者診断、発症前診断、出生前診断には、遺伝カウンセリングが必須である。また、次世代シーケンサーを用いて全ゲノムやエクソーム解析を行った場合には、本当に診断したかった症候に関連した遺伝子異常だけではなく、予期せぬ遺伝子に配列異常が見出された場合にどう伝えるべきかが問題になっている。遺伝性疾患の根本的治療として、従来、ウイルスベクターを用いた治療が行われているが、受精卵や胚を治療の対象とすることは禁じられている。最近、中国で受精卵のゲノム編集が実施されたことが発表され、物議を醸している。ヒトの生殖細胞のゲノム編集についての議論を、日本でも開始するべきと考える。その際、人類遺伝学を正しく理解しておくことが重要なことである。

Key words: genetic diagnosis, gene therapy, genetic variation, prenatal diagnosis, mutation frequency

1. はじめに

血友病や遺伝性血小板凝集異常症のような単一遺伝性疾患は、それぞれの疾患に関連する遺伝子産物に何らかの機能的変化をもたらす塩基配列の異常が原因となる。このことは、1970年頃からの分子生物学の発展と共に明らかにされ、今日、周知のものとなってきた。遺伝性疾患が示す様々な表現型のバリエーションについても、また、薬剤代謝や副作用に関連する遺伝的多型など医療行為の選択に関して

も、遺伝子診断はますます重要な情報となっていくだろう。さらに、最近の遺伝子解析技術の爆発的進化は、ヒト全ゲノムの解読に要するコストを20年前の100万分の1にまで下げること成功した。このことによって、臨床医学における遺伝子診断は、ますます身近なものになっていくだろうと期待されており、このタイミングで、遺伝子診断とその治療についてもう一度、考え直すことは重要なことである。遺伝子解析研究倫理に関わりつつ遺伝カウンセリングにも携わっている経験をもとに、遺伝医療における倫理問題を論じてみたい。

2. 遺伝子診断の倫理的課題

1) 生殖細胞系列遺伝子診断とは

遺伝子の本態、即ちDNAやRNAを用いた診断行

岩本禎彦

1982年3月 自治医科大学医学部
卒業
同年4月 鳥取県立中央病院にて
初期研修
1984年4月 鳥取県僻地中核病院
勤務(～1991年3月)
1991年4月 自治医科大学 法医学・人類遺伝学 助教
1992年4月 同 講師
1996年2月 同 准教授
1997年9月 University of Washington, visiting scientist
1998年7月 自治医科大学 復職
2004年4月 自治医科大学 人類遺伝学部門 教授
2011年4月 現職

*責任者連絡先：

自治医科大学分子病態治療研究センター人類遺伝学研究部

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

Tel: 0285-58-7341, Fax: 0285-44-4902

E-mail: siwamoto@jichi.ac.jp

為は、遺伝性疾患(生殖細胞系列:その個体が生来保有する遺伝情報を原因とする疾患)だけが対象ではない。ガンや白血病のように体細胞のクローン性増殖によって特徴的に現れるゲノムの構造異常や遺伝子発現の変化を調べる体細胞遺伝子検査、そして感染症の病原体の核酸を検出する病原体遺伝子検査も遺伝子診断として臨床的に行われている。これらの遺伝子診断の一部は既に、保険収載され、一般的になってきているが、この中で、最も倫理的問題を孕み、その実施に慎重を期すべきなのは、生殖細胞系列の遺伝子診断である。なぜなら、その遺伝情報は全ての体細胞に共通して存在し、しかも、親や兄弟、子供ともその情報を共有している可能性があるから、患者個人を対象とした医療行為として診断を行っているにもかかわらず、家族に共通するかも知れない情報を明らかにしようとしていることを意識する必要があるからである。他の医療情報にはない生殖細胞系列の遺伝情報が持つ特殊性は、①将来の発症予見性、②生涯変化しないこと、③非発症保因者を診断できること、④血縁者、人種、地域共同体に共有されている可能性があること、にある。

2) 本邦特有の遺伝医療における問題

遺伝は家族を巻き込んだ問題となり得ることであるという論点から、ここで、遺伝性疾患の家族における状況の日米比較を行った研究結果を、紹介しておく。米国では、遺伝性疾患の子供が生まれても、運が悪かったと思い、誰のせいでもないと思える。日本では遺伝性疾患の子供が生まれたことで家系に“汚れた血”が存在することに気づき、それを恥として隠す、そしてしばしばその血が入ってきた契機になったと疑われる母親は家族から迫害の対象になることが、報告されている¹⁾。この調査が行われてから四半世紀経とうとしているのに、それほど状況は変わっていないことを遺伝カウンセリングのたびに感じている。なぜだろうか。一つは、日本人における遺伝学教育の不足がある。中高等教育におけるカリキュラムの不足だけでなく、医学部においても遺伝学講義が独立した科目として教育が行われている大学の方が少ないことは、正しい遺伝医療を主体的に実践、啓蒙すべき人材を育てる能力に欠けていることを示唆している。もう一つは、幸いにも日本人には白人に高頻度(1/2~3000人)に生まれる嚢胞

性線維症やアフリカ系民族の鎌状赤血球症(1/50~100人)のような身近な遺伝病がなかったことが、かえって私たちに遺伝性疾患を対岸の火事として捉えさせ、社会あるいは人類全体にとって不可避の多様性の一部と認識させることを妨げてきたのだと考えられる。

3) 遺伝子解析研究と遺伝学的検査の違いとそれぞれの倫理規範

患者あるいはクライアント自身に対する臨床的判断を目的とした遺伝子診断は、遺伝学的検査の一部に分類される。これに対し、遺伝子解析によって、診断可能かどうか検討したり、新たな遺伝子解析技術を開発することなどを目的としてヒトゲノムを扱う場合は、研究に分類される。遺伝子を扱う研究に対する倫理的規範は、文部科学省、厚生労働省および経済産業省が共同で作成した「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成25年2月8日全部改正)としてまとめられており、様々な規制が設けられている。これに対し、遺伝子診断の倫理規範としては、日本人類遺伝学会と遺伝医学関連学会が提唱し日本医学会がまとめた「遺伝学的検査のガイドライン」があるが、様々な留意点が述べられているに過ぎず、規制ではない。しかし、一般臨床では意識することのない遺伝医療における配慮すべき事項が記載されているので、主な留意点を次に紹介するが、できればご一読いただきたい。

4) 遺伝学的検査における倫理的課題

では、遺伝学的検査が孕む、倫理的課題にはどのようなものがあるだろうか。まずは、遺伝学的検査とは何かを理解することから始めなければならない。遺伝学的検査とは、前述したような生殖細胞系列の遺伝情報をDNAあるいはRNAを用いて調べる検査(狭義の遺伝子検査)だけではない。遺伝性疾患の診断に関わる医療行為は全て対象になると言って良い。例えば、先天代謝異常症の新生児マススクリーニングについても「遺伝学的検査のガイドライン」の対象である。遺伝子情報と生化学情報等を同レベルで扱うことは、従来、趨勢であった「ゲノム特殊論(genetic exceptionalism)」²⁾からすれば、奇異に映るであろう。しかし、遺伝性疾患の診断そのものが遺伝情報であることに気づけば、遺伝学的検査の方法がどうあれ、既に遺伝性疾患を発症している患者の

検査結果ならびに診断名については、全て個人情報として高度に秘匿されるべき事項であることは明らかである。逆に医療者側にとってみれば、診断根拠となった検査方法が遺伝子情報であろうと生化学情報であろうと、診療方針に大きな影響を持つ検査結果は、患者のケアに関わるスタッフ全員が共有すべき情報として診療録に記載されるべきである。しかし、前述したように、遺伝子情報はその普遍性(全ての細胞に共有)と生物学的特性(疾患によっては高度の予見性がある)故に、次に述べるような状況では、患者血縁者にも必要な情報となるということが、他の遺伝学的検査と決定的に異なる。即ち、生化学的遺伝検査と異なり、血清や尿などの特定の試料を必要とせず、身体の中の細胞から得られたかにかかわらずゲノム DNA さえ手に入れば良いし、未発症であっても、原因となる遺伝的バリエーションを保有しているかどうかを明らかにできる。したがって、場合によっては、その情報は親子何世代にもわたって必要とされる可能性があるため、遺伝情報は、通常の診療録よりも長期間の保存が必要になる。

患者血縁者に遺伝学的検査が行われる状況としては、①非発症保因者の診断、②発症前診断、③出生前診断がある。血友病患者の母親は非発症保因者の可能性があるが、患者の遺伝子変異が既知の場合には凝固因子レベルの検査よりも遺伝子検査の方が、クリアカットな保因者診断を可能にする。保因者かどうかを診断することは、次子における疾患の再発リスクを知らせることになり、専門スタッフによる遺伝カウンセリングとインフォームド・コンセントが必要なことは当然である。

神経変性疾患や遺伝性ガン症候群のように一定年齢までは発症しない疾患についても遺伝子診断はその発症原因となる遺伝子異常を検出することが可能である。未発症アットリスク(at risk)の人の検査を発症前診断といい、遺伝性乳癌を例にとると、乳癌発生母地を予め切除することによってリスクを低減できるメリットがある。しかし、ハンチントン病のように現在予防法も治療法もない疾患の場合、病的ア ril を持たないと判明した場合ならまだしも、発症前に原因遺伝子に異常があることを告知された場合、絶望の淵に追い込まれるだけで、本人にとって全く福音とはならない。したがって、治療法のない疾患

の発症前診断は、慎重を期すべきであり、やはり、専門スタッフによる遺伝カウンセリングが必須である。

出生前診断は、アットリスクの胎児あるいは胚が原因遺伝子に異常を持つかどうかを、羊水の細胞や受精卵の一部あるいは最近では母体血漿中を流れる無細胞性の胎児 DNA のいずれかを用いて、明らかにしようとする行為である。生まれ来る子供が五体満足であることは全ての親の願いだ。しかし、出生前診断の主たる目的は、胎児あるいは胚が出生後、重篤な遺伝性疾患を発症することを回避することにある。即ち、発症することが予見された場合は、胎児であれば人工妊娠中絶し、胚であれば子宮に移植しないことを判断するための診断技術とも言える。したがって、出生前診断は「生命の質」に基づく選択的出産によって優生学的な差別を助長する危険を内包していると指摘するグループもある³⁾。優生学の思想は、ナチスの優生思想が有名で、遺伝病、遺伝的精神疾患が減れば、社会保障費が減少し、産業の生産性が上がり、軍隊も優秀になるという、民族改善思想であった。この目的のために多くの虐殺行為や、強制不妊手術が行われたことから、優生学はネガティブな響きを持つようになった。今日このような国家による優生学はさすがに廃れたが、個人による優生学が出現し、出生前診断はまさにそのツールであると批判されるわけである。しかしながら、一人目の子供が重篤な遺伝性疾患でそのケアに疲れ果て、次の子は健康で手のかからない子供でなければ育てられないと思う親の気持ちは理解でき、そのために出生前診断を行うことは許されて良いような気がする。日本人類遺伝学会は、出生前診断に関する見解を発表しており、妊娠期前半に行われる出生前診断は、胎児が重篤な遺伝性疾患などに罹患している可能性があり、何らかの手法により精度の高い診断情報が得られる場合に、考慮されるものとしている(<http://jshg.jp/introduction/notifications/19941200.html>)。しかし、重篤な遺伝性疾患とそうでない疾患との間に明確な線引きはないし、適応疾患名がリストアップされているわけでもない。一般に、重篤な遺伝性疾患とは比較的若年発症し、治療法はなく、死亡率も高い疾患を指し、この意味では、血友病を出生前診断の適応とすることには無理がある。しかし、親が熱望する場合、生命倫理を盾にそれを

明確に拒絶するのは、易しいことではない。

もう一つ、遺伝子解析技術の進歩によって新たに浮上した問題がある。次世代シーケンサーは全ゲノムやエクソーム配列を比較的簡単に解析可能としたが、その結果、本当に診断しなかった症候に関連した遺伝子異常だけではなく、予期せぬ遺伝子に配列異常が見出されることがある(incidental findings)。例えば、遺伝性乳がん関連遺伝子 BRCA1 に乳がん発症リスクを高める既知の遺伝子異常が見いだされた場合は、その結果は DNA 提供者に伝えられるべきであろう。しかし、発症リスクとどう関係があるかわからない配列のバリエーションはどうだろうか。ノックインマウスを作製して、発症リスクを高める可能性があることを確かめる義務があるとは思えないが、少なくとも調べた全配列情報の所得権は法的には本人に帰属するとされているので、とりあえず配列情報を返せばすむのだろうか。あるいは、神経変性疾患のような発症前診断になってしまう場合はどうすべきだろうか。全ゲノムのリシーケンスを行うと、30~40 個の遺伝子変異が見つかるとの報告もある。アメリカ医療遺伝学・ゲノム学協会では、治療可能な 24 疾患に関連する 56 遺伝子については結果を患者に返すべきだと勧告したが⁴⁾、日本では、それをどう扱うべきかについて議論が始まったばかりである。

3. ゲノム編集技術の倫理的課題

1) 遺伝子治療技術の進歩

遺伝性疾患をもたらす遺伝子異常が見出された場合、遺伝子の機能を回復させることによって、根本的な治療を可能にしたいと、患者を目の前にしたことの医療者ならば誰しもが思うことだろう。遺伝性疾患の遺伝子治療の試みは、1990 年、米国においてレトロウイルスベクターを用いた ADA 欠損症に始まり⁵⁾、既に、3000 例以上の成功例がある。ADA 欠損症における遺伝子治療のプロトコルは、免疫制御の中心を担うリンパ球の機能不全の結果として生ずる免疫不全を、ADA 酵素遺伝子発現カセットをゲノム DNA に挿入することによって安定的な酵素の発現を促し、疾患を改善しようとする戦略である。さらに根治的な方法として、造血幹細胞にベ

クターを導入することによって、X 連鎖免疫不全症の治療が行われ、遺伝病の最初の治癒ケースとして報告された⁶⁾。しかし、その後のトライアルで危惧していた事態が生じ、遺伝子治療戦略の見直しを迫られた。レトロウイルスベクターは、逆転写された DNA が、ゲノムにランダムに挿入されるため、挿入場所によっては、周辺遺伝子の機能を破壊したり、逆に発現亢進を生ずる場合がある。患者造血幹細胞の癌遺伝子近傍に投与されたベクターが、挿入されたことによって、癌遺伝子を活性化し白血病を発症したのだ⁷⁾。このことから得られた教訓は、レトロウイルスやレンチウイルスのようにゲノムにインテグレートされるベクターを、殊に多能性幹細胞に用いる遺伝子治療後は腫瘍の発生に留意しなければならないということだった。アデノ随伴ウイルスベクター(AAV ベクター)は、めったにゲノムに挿入されることはなく、ベクター DNA はエピゾームに保存され、細胞分裂の少ない細胞では、搭載された遺伝子が安定的に発現する。AAV ベクターを用いた遺伝子治療は、副腎白質ジストロフィーや血友病を対象に実施され、一定の成果を挙げている^{8,9)}。

2) 遺伝子治療に関する倫理規範

遺伝子治療の臨床研究に関する倫理指針は平成 14 年、文部科学省と厚生労働省が公布し、平成 20 年改正され、現在に至っている。この指針では、遺伝子治療を臨床応用する遺伝性疾患の対象として、やはり、重篤な遺伝性疾患としている。しかも、遺伝子治療による治療効果が、現在可能な他の治療方法に比べて明らかに優れていることが予想されるものであって、遺伝子治療を受けるものの利益が不利益を上回ると予想されるものであることとされている。また、生殖細胞等の遺伝子改変は禁じられていて、ヒトの生殖細胞または胚(胚盤形成以前の胚細胞)は、ES 細胞研究でもそうだが、臨床研究に用いてはならない。これらの細胞にゲノムインテグレート可能なベクターを導入し、発生を継続した場合、挿入されたベクターは成体となったヒトの生殖細胞にも導入されているため、次の世代にもベクター配列は継承される可能性がある。生殖細胞系列のゲノムに挿入されたベクターが胚から個体への発生にどのような影響があるかは挿入部位が予測不可能であることもあって、考えつかない疾患を呼び起こす可

能性もある。生殖細胞系列の遺伝子改変を許せば、重篤な遺伝性疾患の治療目的などという曖昧な歯止めは、突破される可能性がある。そうなれば、背の高くなる遺伝子や頭のよくなる遺伝子改変など、いわゆるデザイナーズベビーを生み出すことにもつながりかねない。遺伝子治療が行われる細胞を体細胞に限定することは、現時点で必要な規制である。

3) ゲノム編集技術を用いた engineered embryo

ベクターを用いた遺伝子治療では遺伝子発現カセットだけではなく、ベクター配列なども、ゲノム配列に挿入されてしまい、しかも、ヒトゲノム配列のどこに配置されるかは運次第である。しかし、究極の遺伝子治療は、例えば、遺伝子診断によって点変異で早期終了コドンが出現するいわゆるナンセンス変異の塩基置換をワイルドタイプの塩基に戻し、ベクター配列など余計な外来配列をゲノム配列に残さないことが理想である。ゲノム編集技術は、この理想的な遺伝子治療を可能にする技術として注目されている。ゲノム編集では、編集したい配列を正確に認識して切る酵素が必要である。そのための人工制限酵素として、第一世代の zingfinger nuclease (ZFN)、第二世代の TALEN そして、第三世代 CRISPR-Cas が用いられている。とりわけ、CRISPR-Cas9 はコンストラクト作製の容易さと、切断効率の高さから、2012 年に最初の報告が行われて以来、急速に普及している。CRISPR-Cas9 はユニーク配列を持つ一本鎖ガイド RNA がターゲットに結合し、Caspase9 が DNA を切断する。2 本鎖 DNA が切断される (double strand break: DSB) と、末端に相同性がない場合、数塩基の欠失を生じて再結合するため、ガイド RNA をアミノ酸コード領域にデザインすれば、遺伝子は破壊され、ノックアウトマウスの作製などに盛んに利用されている。CRISPR-Cas9 による切断と同時にターゲット配列周辺に修復したい DNA 配列 (Homology directed repair (HDR) template) を細胞に導入することによって、相同組み換えが生じ、塩基置換や、挿入欠失を導入することもできる (図 1A)。つまり、上手くいけば、疾患の原因となっている配列の異常をワイルドタイプへ修復することができる。それだけではなく、2 種類のガイド RNA を用い、2 つの染色体領域をまたぐドナーテンプレート導入による染色体転座修復の可能性まで提唱されている。しか

し、この技術もまだ完璧ではない。一つは、ガイド RNA に依存する切断配列特異性が完璧ではなく、ターゲット以外の類似した配列に DSB を起こすことがある (オフターゲット切断)。もう一つは、修復効率の問題で、受精卵への CRISPR-Cas9 導入による単純なノックアウトマウス作製効率は約 50% 以上と高いが、ドナーテンプレートによる修復は 10% 程度と低い¹⁰⁾。さらに、マウス受精卵の状態に依存するのではないかと考えられているが、ゲノム編集できた細胞とそうでない細胞の入り交じったモザイクマウスが生まれることがあることも問題である¹¹⁾ (図 1B)。

このような未だ不完全な技術をヒトに応用しようとする試みには、多くの人が早すぎると感じるだろうし、日本の研究者なら、ヒトの生殖細胞等の遺伝子改変禁止という条項が入った倫理指針に逆らってまで、この技術を用いたいとは思わないだろう。ところが、2015 年春、中国のグループが、β サラセミアの受精卵を使って遺伝子改変の試みを行い、4 月 18 日、Protein & Cell という雑誌に論文が発表された。3 前核受精卵という、卵子に 2 つの精子が受精し、5 日程度で死んでしまう卵 (絶対に発生しないので倫理的問題を回避できていると主張したいのだろう) に、CRISPR-Cas9 をマイクロインジェクションで導入し、半分程度の卵で意図したとおりのゲノム編集が行われていたことを明らかにした¹²⁾。しかし、マウスの実験などで予想されていたように、オフターゲットのゲノム切断も生じていたことと、狙ったとおりの修復ができた細胞とそうでない細胞が混在したモザイク状態の胚も観察されたことを明らかにした。この結果から、もっと技術を改良しないと臨床には使えないという、至極当然の結論で結んでいた。これに対し、Nature と Science 誌 (両雑誌にこの論文は投稿されていたが、倫理問題を理由に reject していた) は、コメントを発表し、それぞれ「ヒトの生殖細胞ゲノムを編集すべきでない」¹³⁾、「ヒト胚を編集するな、科学界が警告」¹⁴⁾ という記事を書き、論議を呼び起こしている。いずれも、未完成のこの技術を用いて、ヒト生殖細胞系列のゲノムを改変する研究は一時、ストップすべきで、まずは、科学者、生命倫理学者、法曹界、一般市民などを巻き込んだオープンな議論を基にルールを作ることが必要だと

図1 CRISPR/Cas9 システム

(A)CRISPR/Cas9 の構造と遺伝子編集の仕組み。guide RNA 5' 末 20 塩基がコーディング領域の相補的配列に結合すると、Cas9 が double strand break (DSB) を生じさせる。断端に Non-Homologous End Joining による DNA 修復が行われると、末端の数塩基の欠失や挿入が起こりその数が 3 の倍数以外ならフレームシフト変異 (InDel frameshift) となり、遺伝子機能は破壊される。また、DSB の時、相同配列内に修復したい配列を持つドナーテンプレート (HDR template) を入れておけば、望み通りの塩基置換を生じさせることができる。しかし、切断部位の特異性は 20 塩基で決定されているため、類似した配列におけるオフターゲット切断が生じる可能性がある。(B)マウス受精卵に、CRISPR/Cas9 と HDR template を注入すると、2 倍体の片方のみが修復されればヘテロマウス、両方が修復されればワイルドタイプ、そして受精卵が既に卵割を始めている場合などでは、修復された細胞とそうでない細胞の混在したモザイクマウスが出来上がる。

訴えている。日本でも、ようやくゲノム編集に関する話題が TV プログラムなどで紹介されるようになってきたが、ヒト胚のゲノム編集についても議論が活発に行われることが望まれる。

4) 無視されている突然変異のリスク

遺伝性疾患の遺伝子解析によって判明した“汚れた血”は、遺伝子編集で修復してしまえば安心だろうか。また、遺伝病は本当に対岸の火事に過ぎないのだろうか。遺伝学を理解していれば、これらは、明らかに間違っていることがわかる¹⁵⁾。600~700 種類知られている常染色体劣性遺伝病の多くは、4~10 万人に 1 人の割合 (q^2) で生まれるが、それぞれの疾患の保因者頻度 ($2pq$) はおよそ 100 人に 1 人と見積もられ、1/100 に 600~700 種類をかけると、全てのヒトは 6~7 つの劣性遺伝病の保因者である。つまり、遺伝性疾患は対岸の火事では済まされない

し、ゲノム編集で修復しても別の“汚れた血”が隠れていることに気づくべきである。また、突然変異も避けることはできない。ヒトは平均的生存期間に 10^{17} 回ほどの細胞分裂を繰り返すと見込まれているため、 6×10^{26} 個の塩基が DNA に複製される。しかし、DNA ポリメラーゼの複製精度は $10^{-9} \sim 10^{-11}$ に 1 塩基置換を生じる程度なので、一生の間に各遺伝子にはかなりの数の変異が生じていることになる。生殖細胞も例外ではない、殊に精原細胞はほぼ一生細胞分裂を続けるので、出生までに全分裂を終える卵原細胞に比べて変異率が高い。実際、突然変異によるある種の優性遺伝病の発生頻度は、父親の年齢が上がるほど上昇することが知られている。また、突然変異率は、実際のどの程度なのか、X 連鎖劣性遺伝疾患をモデルにした場合、次のように推定することができる。(A)を、ある人類集団における X 連鎖劣性

遺伝病の保因者頻度、(I)を男児における発症頻度、(μ)を、新たな変異の発生頻度、(f)を、この疾患の罹患者が父親となり得る頻度、とする。世代間で I と A の頻度が変動しなければ、次の2つの等式が成立する。

$$I = \mu + \frac{1}{2}A \quad (1)$$

$$A = (I \times f) + 2\mu + \frac{1}{2}A \quad (2)$$

(1)の式は、男性患児は、女性における新生突然変異頻度と保因者から1/2の確率で生まれる割合を足した頻度で生まれてくることを示しており、(2)の式は、女性保因者頻度は、男性患者が子供を作る頻度と、男女両方における新生突然変異による新たな保因者が生まれる頻度、そして女性保因者が1/2の確率で保因者を産む頻度を足したものであることを示している。例えば、Duchenne型筋ジストロフィーの場合、患者は子供を作ることができないので、 $f=0$ である。したがって、 $A=2\mu+A/2$ となるから $A=4\mu$ 、 $I=3\mu$ 、つまり、Duchenne型筋ジストロフィー患者の3人に1人は新たな突然変異によって生まれてくることを意味しており、臨床的観察に合致している。血友病Aの場合、 $f=0.7$ と仮定すると、 $A=18\mu$ 、 $I=10\mu$ となり、患者10に1人は突然変異による発症だと推定される。これらのことから、遺伝性疾患は、地球上の生物にとって宿命と言えるものであり、全ての人の子孫に生ずる可能性はあることを理解して倫理的課題を解いていく必要があると考える。

4. おわりに

遺伝子解析技術の発達に伴い、ヒトゲノムに潜む様々なバリエーションが持つ意味が、広範に解き明かされようとしている。それに伴って生じてきた様々な課題と共に、遺伝子治療、殊にヒト胚におけるゲノム編集について紹介し、その問題点について私見を交えながら論じてみた。倫理に正解はなく、社会・分化などと関わり合いながら醸成されるものと思っている。読者の方々の議論の糧になれば幸いである。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 川島ひろ子：ヒトゲノム研究と社会(藤木典生, D. メイサー, 編), 東京, ユウバイオス倫理研究会, 1992.
- 2) 額賀淑郎, 津谷喜一郎：「遺伝子例外主義」問題の動向. 日医雑誌 **134**: 2385–2390, 2006.
- 3) 林 弘正：非侵襲的出生前遺伝学的検査についての刑事法的一考察. 武蔵野大学政治経済研究所年報 **8**: 1–108, 2014.
- 4) Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics: ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* **15**: 565–574, 2013.
- 5) Anderson WF, Blaese RM, Culver K: The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to Consider response with clinical protocol, July 6, 1990. *Hum Gene Ther* **1**: 331–362, 1990.
- 6) Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nussbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A: Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* **288**: 669–672, 2000.
- 7) Marshall E: Clinical research. Gene therapy a suspect in leukemia-like disease. *Science* **298**: 34–35, 2002.
- 8) Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, Vidaud M, Abel U, Dal-Cortivo L, Caccavelli L, Mahlaoui N, Kiermer V, Mittelstaedt D, Bellesme C, Lahlou N, Lefrère F, Blanche S, Audit M, Payen E, Leboulch P, l'Homme B, Bougnères P, Von Kalle C, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Aubourg P: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* **326**: 818–823, 2009.
- 9) Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, Chowdary P, Riddell A, Pie AJ, Harrington C, O'Beirne J, Smith K, Pasi J, Glader B, Rustagi P, Ng CY, Kay MA, Zhou J, Spence Y, Morton CL, Allay J, Coleman J, Sleep S, Cunningham JM, Srivastava D, Basner-Tschakarjan E, Mingozzi F, High KA, Gray JT, Reiss UM, Nienhuis AW, Davidoff AM: Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* **365**: 2357–2365, 2011.
- 10) Fujihara Y, Ikawa M: CRISPR/Cas9-based genome editing in mice by single plasmid injection. *Meth Enzymol* **546**: 319–336, 2014.
- 11) Yen ST, Zhang M, Deng JM, Usman SJ, Smith CN, Parker-Thornburg J, Swinton PG, Martin JF, Behringer RR: Somatic mosaicism and allele complexity induced by CRISPR/Cas9 RNA injections in mouse zygotes. *Dev Biol* **393**: 3–9, 2014.
- 12) Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J,

- Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J: CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* **6**: 363–372, 2015.
- 13) Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J: Don't edit the human germ line. *Nature* **519**: 410–411, 2015.
- 14) Kaiser J, Normile D: Bioethics. Embryo engineering study splits scientific community. *Science* **348**: 486–487, 2015.
- 15) Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Genetics in Medicine*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.