

第29回科学委員会

日時 平成30年7月3日(火)

14:00～

場所 PMDA会議室21～24(14階)

<開会～委員の出席状況と資料確認>

○事務局(下川) 定刻となりましたので「第 29 回科学委員会」を開催させていただきたいと思っております。本日はお忙しい中をお集まりいただきありがとうございます。

まず、委員の出席状況を申し上げます。親委員会 22 名の委員のうち 19 名に御出席いただいております。全委員の過半数に達しておりますので、設置規程第 7 条の規定に基づき本委員会の成立を御報告いたします。次に配布資料の確認をさせていただきます。座席表のほか議事次第、資料取扱区分表がございます。本資料として資料 1-1、資料 1-2、参考資料として 1 と 2 の 2 種類でございます。不足な資料があれば事務局までお願いいたします。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じ、取扱いとして「嚴重管理」「取扱注意」「その他」に分類し、それに応じた対応を取ることでございます。本日の配布資料は、参考資料 1 以外は「その他」に該当し、お持ち帰りいただいて結構ですが、参考資料 1 は、まだ専門部会の委員の委嘱が終了していない関係があり、お持ち帰りいただいて結構なのですが「取扱注意」でお願いいたします。それでは井上委員長、議事の進行をお願いいたします。

<議題：検討テーマについて>

○井上委員長 皆様、お暑い中をお集まりいただきありがとうございます。梅雨も明けたということですからかなり暑くなっています。今朝はサッカーを見て寝不足の先生もおられるかもしれません。前回、初めて委員長として司会をさせていただいて、少し硬くなってあまり皆さんの御意見を聞けなかったもので、今日は皆様の活発な御意見を伺えればと思っておりますので是非よろしく申し上げます。

議事次第 1 の検討テーマに入る前に、前回、メールで書面持ち回り開催で行った第 28 回科学委員会の結果について事務局から報告をお願いいたします。

○事務局(下川) 参考資料 1 を御覧ください。4 月に開催されました第 27 回科学委員会において、「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価について」の専門部会設置が決定いたしました。その後、6 月 15 日に第 28 回科学委員会を書面開催し、専門部会委員案を御了承いただき、参考資料 1 のとおり決定いたしましたので御報告いたします。

当該専門部会が始まりましたら、岩田部会長又は門田(淳)副部会長より、親委員会である本科学委員会において進捗報告をいただくことに

なります。

専門部会委員は参考資料 1 のとおりですが、親委員会の委員も、専門部会に御参加いただくことは可能ですので、参加希望の先生方がいらっしゃれば、事務局まで、後程メール等でも結構ですので御連絡いただければと思います。御報告は以上です。

○井上委員長 今の御報告につきまして、よろしいでしょうか。専門部会への参加、親委員は義務ではないのですが、なるべく議論に参加していただければと思いますので、どうぞよろしく願います。

よろしければ議題に移りたいと思います。議題 1 の「検討テーマについて」、始めたいと思います。科学委員会では、まず親委員会、すなわちこの委員会で議論すべき議題、トピックスを絞り、そのトピックごとに専門部会の人選を行い、専門部会を立ち上げることになっています。第 27 回科学委員会において、第 3 期、前期から申し送りのあった 4 つのテーマについて第 4 期のテーマ候補として御了承いただいた上で、「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価について」の専門部会設置が決定しました。残りの 3 つのテーマの優先順位については、前回の委員会で委員長の私に一任していただくということでしたので、副委員長の遠藤先生や事務局と相談して、これらのうち「ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方」についての議論を優先してはどうかということになりました。

その理由ですけれども、前回も少し御説明しましたが、今年の 2 月から 4 月にかけて、「ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード」が内閣官房で開催されており、ゲノム編集技術を含む遺伝子治療の研究開発の推進とその対応策についての議論がなされております。4 月 26 日に、取りまとめ報告書の中で、薬事規制の関係では、ゲノム編集遺伝子治療の安全性評価の明確化が求められているという状況があります。

また、つい最近のことですが、6 月 11 日に CRISPR/Cas9、ゲノム編集に使う酵素ですけれども、遺伝子を改変した細胞はがん化する恐れが高まるとの研究成果が『Nature Medicine』という国際的に非常に評価が高い雑誌に 2 報掲載され、現在世界的な注目を集めているというところです。

その一方で、外国では、2016 年より CRISPR を使用した臨床試験が開始され、世界ではゲノム編集治療の臨床試験が急増している状況にあります。こういうことを考え合わせますと、喫緊の課題として、この「ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方」は、科学委員会で取り上げるにふさわしいタイムリーなトピックではないかと考えたわけです。

このような背景から、本日の議題といたしましては、ゲノム編集について専門部会を立ち上げて議論するかどうか決定したいと思っております。そこで、本日は「ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方」について、お二人の委員の先生方、山口委員と小澤敬也委員から話題提供いただき、まず、外国の現状等も含めた現状把握と課題抽出を行いたいと考えております。まずは山口委員から、ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療に対する日本や世界の動き、課題について話題提供いただき、次に小澤敬也委員から臨床応用の観点からゲノム編集技術に関する話題提供をいただきたいと思います。その後、皆さんで、テーマとしてこれを取り上げるかを議論し、決定されれば専門部会を組織して検討していきたいという考えです。ここまでで何か御質問等ございますか、このまま進行してよろしいでしょうか。

それでは、まず山口委員から話題提供をいただきます。山口委員、よろしく願いいたします。

○山口委員

山口です。座って発表させていただきます。ちょっと遠くて見えにくいかもしれませんがハンドアウトを御参照いただければと思います。

本日、私から報告させていただきますのは、ゲノム編集の現状と先ほど井上委員長がおっしゃられました安全性の問題、それと海外の規制当局がゲノム編集に対してどういう対応を取っているかという点について、次に示しますような3つの話題に絞って御紹介させていただきます。

ゲノム編集の現状ですが、復習のために遺伝子治療製品のスライドから説明させていただきます。代表的には *in vivo* 遺伝子治療、いわゆるウイルスベクター、プラスミドなどございます。ウイルスベクターなど、そういうものを直接ヒトの体内に投与して行う遺伝子治療。それと体外で患者の細胞あるいは患者以外の細胞のケースもございますけれども、それを遺伝子改変あるいは遺伝子導入して体内に戻すという、*ex vivo* と *in vivo* という2つの遺伝子治療がございます。遺伝子導入を用いる場合、これまでの概念としては、特定の遺伝子をヒトの体内、間接的には細胞を通じてということになりますけれども、ヒトの体内に特定の遺伝子を導入して治療効果を狙うということになっておりました。

従来の遺伝子治療は、そのような異常遺伝子があったとしても、そこに例えば CGD の遺伝子であれば CGD を治すための CGD の正常遺伝子を体内に導入するという、例えば異常がある遺伝子のところに正常な遺伝子を導入するというのではなく、染色体外、あるいは染色体内に特定の遺伝子を導入する。ただし、そのときにはターゲティングというのは今までの遺伝子治療ではできなかったということが大きな特徴でござい

ます。

一方、右に書いてありますゲノム編集のほうは、例えば異常遺伝子があって、あるいは異常遺伝子がミューテーションを起こしているというようなケース、あるいは欠失しているというケースもあります。そういった場合にその遺伝子座にターゲッティングすることが可能である、異常になっているところに切れ目を入れるのですが、すなわち特定の配列を目指して、そこの遺伝子を切るという酵素からスタートしております。酵素で異常のある部分を切ることになります。これは CRISPR/Cas など、先ほど御紹介しましたものはみんな切るということだけが、まずターゲッティングの方法です。

一方、例えばそこに正常遺伝子を入れたい場合には、ドナーの DNA、正常な遺伝子配列を持ったドナーDNA をこのところに相同組換えで異常遺伝子を修復してあげる。ですから、切る場所は特定の部位を切って、あとは相同組換えで正常化するというようなターゲッティングができる。しかし、そのために、異常遺伝子や特定の遺伝子の機能消失、これは優性遺伝病の場合のケースですけれども、あるいは異常遺伝子の変異をドナーDNA を使って相同組換えによって修復する。もう 1 つはこういう修復でなくても、ある特定の配列を狙ってがん化とかリスクのないところに、特定の配列に遺伝子を導入するというのも可能ではないかというように考えられております。

こういうような、例えば異常遺伝子を修復できることから、遺伝子異常の正常遺伝子への変換が可能であれば、もうこれは究極の遺伝子治療になる可能性があるということで、非常に話題に上って様々な研究が進められているというところ です。

一方、狙いとしてはこういうことになってはいるのですが、例えばいくつかの有害事象の可能性が指摘されております。例えば改変効率を向上させる。これはターゲッティングする遺伝子のところを切るという酵素なのですが、切る場所はもちろんガイド RNA とか、配列を認識するところになっているのですが、この認識が必ずしも正確ではないということが指摘されております。したがって、目的としないところへの遺伝子の切断、あるいは染色体切断に伴う副作用、例えば切るという酵素ですから、切ってしまうと複数のところが切れる。この場合には転座や変異など、染色体に大きな変化が伴う可能性があります。先ほど、委員長もおっしゃられました相同組換えによるとき、p53 を抑制しないとむしろ相同組換えが起きにくいのではないかという論文が出ており、こういう意味でもがん化のリスクまで出てきたということになっております。

繰返しになるのですが、3 つぐらい、主にゲノム編集技術がございます。Zinc Finger Nucleases を用いて塩基をそれぞれ認識するタンパク質を挿入し、特定の遺伝子配列を認識させるという方法があります。それから、もう 1 つ TALENs という方法もありますし、一番最近になって、これが一番活躍していると考えられているのは CRISPR/Cas9 です。CRISPR/Cas は特定の遺伝子配列に対して相補的な RNA を入れて、しかも近くに palindromic structure という特定の配列が必要となります。このような配列とピンクで書かれた CRISPR/Cas という酵素なのですが、その酵素の複合体を導入することによって、まず遺伝子配列を認識して、この部位に切れ目を入れるという酵素になります。どういう特徴があるかということ、この酵素そのものは 1 つを製造しておくことで、特定の遺伝子配列を認識するためのガイド RNA を様々に取っ換え引っ換えすることによって、いろいろな遺伝子のターゲティングが非常に容易にできることになった。したがって、今、メインは CRISPR/Cas に移ってきているということになっております。これはちょっと繰返しになりますが、切るという酵素で特定の配列を切って入れる。これは例えば農作物のようなケースもございますし、農作物がこうすることで特定の配列を切って、あるいは切ってしまうとノックアウトするという行為は非常に簡単にできることになっております。そのほかにも、先ほど言いましたような相同組換えによる修復も行われております。

実際、ゲノム編集技術の臨床試験に関して、最初に行われたのは Zinc Finger Nucleases を用いた臨床試験です。これは 2009 年に行われております。CRISPR/Cas が出てきて、これが実際に使えるようになったということで急激に臨床試験の数も多くなってきております。恐らく、場合によっては iPS よりも CRISPR/Cas を用いたものが開発されてくるのではないかとこのように考えられております。

これは NIH の Clinical trial のホームページに載せられているゲノム編集の試験です。非常に多様なゲノム編集技術を用いた Clinical trial が行われており、HIV の除去、あるいはがんとかあるのですが、そのほかにヘモフィリアなど、遺伝性疾患に関してもゲノム編集技術が使われて開発が進められております。

そのほかゲノム編集技術に関して、先ほど 3 つほどリスクを申し上げましたけれども、それ以外に、例えば究極の遺伝子改変が行われるのであれば、もともとゲノムを持ったがんや受精卵に対してゲノム編集技術を応用することによって正常化できないか。これは御存じの方も多いと思いますが、人を使ったわけではないのですが、中国でヒト卵を使ったゲ

ノム編集の適用が行われております。

このように、ゲノム編集に関してはまだまだ未確定なところも多いので、例えば受精卵に用いることに関しては非常にリスクが高いという認識がございます。ただ、後で述べますけれども、遺伝子治療の規制として受精卵に対して遺伝子治療を行うことは禁止しております。ただし、今の CRISPR/Cas などを使った場合には遺伝子治療の定義に当てはまらない遺伝子改変を行うことができます。最初に述べましたように、海外でもそうなのですが、遺伝子治療は特定の遺伝子を導入するという、特に FDA などは特定の遺伝子をヒトの体内に導入することによって治療を行うことを遺伝子治療と言っています。

ところが、ゲノム編集の場合には遺伝子を導入しなくても、例えば先ほど言いましたように切断酵素のタンパク質そのもの、あるいはメッセンジャーであっても、うまい組合せを使えばゲノム編集ができてしまう。そういうことでは、今までの遺伝子治療の定義に当てはまらない治療というか、臨床試験が行われる可能性があるというところに大きな特徴がございます。そのことを次のところでお話させていただきます。

私が委員長をしております、遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直し委員会での議論をいくつか紹介させていただきます。もちろん PMDA は遺伝子治療製品を審査するところですが、遺伝子治療臨床研究は大臣告示、その中の定義などは遺伝子治療製品にも適用されるというようになっています。したがってこの遺伝子治療臨床研究の定義の部分については遺伝子治療製品にも大きく網が掛かることになります。

その遺伝子治療臨床研究指針でなぜこのような議論になったかという、今までウイルスベクターやプラスミドを用いるゲノム編集であれば、当然遺伝子治療という定義ができます。一方、ゲノム編集用の酵素をタンパク質や mRNA で導入した場合、今までの定義では遺伝子治療と定義できない可能性がある。これと、例えばオリゴ DNA、いわゆるガイド RNA を使った、特に CRISPR/Cas などがあるわけですが、現行の指針では遺伝子治療という定義から外れてしまうのではないかとということで議論を行いました。

指針の見直しに関しては、この定義について議論を行いました。今までは特定の塩基配列及び遺伝子を改変する、又は遺伝子を改変した細胞を体内に導入するという、今までの指針において、遺伝子治療とは特定の疾患の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を体内に投与するという、遺伝子を導入しないものは遺伝子治療にはならないという可能性がありました。それをこのように改訂することに

よって、要するに遺伝子を改変したという、改変する可能性もリスクも含めてこういう定義にすることによって、例えば今言った mRNA やタンパクを用いた場合にも遺伝子治療という定義にしようということです。それ以外にも様々な細かい点についてあるのですが、この定義が一番大きいところで、この定義を変えることによって、ゲノム編集に関しては全て遺伝子治療と定義できるように考えようとしたわけです。

ただ、この辺、いくつか問題がございます。あとで少し述べますけれども、ゲノム編集に関しては、先ほど言いましたように、もともと特定の遺伝子配列を切るというところから来ているのですが、切断しないゲノム編集というものが出てきています。要するに、特定の遺伝子配列は認識するのだけれども、例えばデアミナーゼをシステンデアミナーゼによって点変異を投入する、あるいは nick を入れるなど様々な方法がございます。そのほかに DNA のメチル化という、これはメチル化がどこまで持続するかということもありますけれども、このような切らないゲノム編集技術というものも出てきております。

ただ、ここまでですと、ゲノムを変化させているということで編集の中に入れられるかもしれない。例えばその 1 つの例、これは dead Cas という、Cas の機能を殺したというような意味になります。CRISPR/Cas はもともと、先ほど述べましたようにある特定の配列を認識してその部分を切るのですが、その切る部位というのは決まっております。切る部位をどちらか 1 つ変異させてやれば 2 本鎖の片一方しか切らない、nick を入れるだけという改変もできます。このことによって、これは B 型肝炎の治療の開発をしようとしたわけで、B 型肝炎ウイルスが増幅できないような、そういうゲノム編集を応用した研究が進められております。

もう 1 つは、今言いましたようにゲノムそのもののところの話、例えばメチル化でもデアミナーゼでもそうです。それ以外に特定の遺伝子配列のその付近、例えばヒストンの修飾を行った場合はどうするか、この辺はちょっと議論になりました。ただし、これに関しては実際にはゲノムそのものは触っていないので、今のところどう結論するべきか明確には至りませんでした。もう 1 つ、海外の規制当局もこの辺についてはどうするか、まだ結論が出ていないというように我々は思っています。実際、指針の定義の中ではヒストン修飾への指針の該当性は明確にせず、今後の開発状況を見て更に決めていくべきではないかと。こういうゲノム編集技術に関しては非常に開発あるいはそのスピードが速いので、今後、遺伝子治療の定義から外れるような新たな技術が登場した際には、その

都度、指針の改訂を行っていくことにしてはどうかということが、この遺伝子治療の指針の見直しの委員会では議論されました。

一方、これは成育医療研究センターが中心になって、PMDA や学との交流事業の中で遺伝子治療製品のほう、製品の品質安全性の確保に関する指針、昔は局長通知だったのですが、今は課長通知になっております。この課長通知もやはり先ほどの定義問題などでゲノム編集の全てが入るような定義にはなっておりません。もうすぐ改訂が出されると思うのですが、その中でも遺伝子治療とは疾病の治療等を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与する。これは、先ほどの遺伝子治療臨床研究と同じような定義がここに書かれております。したがって、こう書かれると、今までちょっと述べてきましたように、いくつか除外になってしまうようなケースが出てくるということになります。

これは先ほど委員長から御紹介がありましたように、ゲノム医療の実現に関するアドバイザリーボードでの議論の取りまとめです。この辺については現状認識と日本における今後の課題ということで、遺伝子治療の最先端の遺伝子工学技術を利用した治療法の開発が期待される一方、ゲノム編集そのものに関して、今のような複数の問題点という課題、どのように規制していくかという問題も含めて、安全性の問題についてもしゅっちゅう出てくるという状況になっておりますので、この辺に対するガイダンスの策定を予定しております。このガイダンス等も含め、委員会の中で、もしゲノム編集についてこういうものの整理ができれば非常に有用なことではないかと思っております。

海外の状況です。海外の状況に関しては、先ほど言いましたように、FDA に関しては遺伝子改変細胞とは、ということで、これは *ex vivo* 遺伝子治療のことを指しています。遺伝子を体外で導入した製品ということで、やはり定義としては日本と同じような定義になっております。

ただし、遺伝子治療において、遺伝子を導入することに対して定義することのスタンスになっております。これはちょっと日本と違うところですが、単なる遺伝子の検出だけでは遺伝子治療としないと考えているようです。

FDA Voice という、FDA のオピニオンが定期的が発出されているのですが、その中でゲノム編集について書かれております。いくつかゲノム編集については課題もあるのですが、もちろん高い有効性が将来期待されるということがあります。ただし、ゲノム編集の適用に関しては、従来の規制的枠組みを適用するように考えているということで、ゲノム編集技術は、その形質が遺伝することのない体細胞の遺伝子改変に限られ、

生殖細胞への適用は認められない。先ほど議論になったところでございます。そういう考え方を出してきているということです。

遺伝子治療臨床試験は最終的には FDA が審査するのですが、遺伝子治療が始まったときから NIH の RAC (Recombinant DNA Advisory Committee) が、FDA に出す前にここで議論をします。その中で、ゲノム編集技術に関する遺伝子治療について、科学的、臨床的、かつ倫理的観点から審査を行っておりますが、ゲノム編集技術に関しては、目的外の染色体部位への挿入や欠失によるオフターゲット変異などが課題になっていると言われております。

一方、EU でもヒト体細胞ゲノム編集に関する規制ということで、既存の遺伝子治療に関する規制や法律を当てはめるのが適当との考えで一致しているとされています。ただし、EU でも定義そのものに関しては、今までのアメリカ、日本での状況とほとんど同じです。EU の方に少し聞いたことがあるのですが、ゲノム編集に関して定義を変えることがあるのかと聞きましたところ、定義そのものは European Parliament で決まっていることなので、定義そのものは簡単に変えられない。むしろ、適用としていろいろ考えているということをおっしゃっていました。EU 指令により「生殖細胞の遺伝子改変を伴う遺伝子治療臨床試験」は、もちろん禁止されているところも共通している。

現在の改変された細胞の非臨床・臨床に関するガイドラインに関しては、ガイドラインではゲノム編集は扱われていないのですが、ゲノム編集技術はオフターゲットのゲノム改変などの新たな懸念があり、ガイドラインにおいて対処が必要だという考えで、2018 年の第 1 四半期に改訂ガイドラインのドラフトが提供される予定で、まだドラフトは出ていないのですが、いくつか改変についての議論が進んでいるということ聞いております。

最後に、ゲノム編集技術の安全性や品質評価です。先ほどのものをもう少し詳しく、安全性に関する問題を最後 4、5 枚のスライドで説明させていただきます。先ほど言いましたように、ゲノム編集技術で使われる技術としては、もちろんウイルスベクターとプラスミドがございます。こういうものを用いることもありますけれども、先ほど言いましたように mRNA やタンパクでも改変がよく行われています。

ゲノム編集というのは、最初はほとんど ex vivo 遺伝子治療であろうと思われていたのですが、例えばいわゆる molecular biology の非常に面白いところで、いわゆるパズルのような考え方で、in vivo でゲノム編集を行うときに、どういう設計をすれば非常に効率よく遺伝子改変が行える

かを、理研のグループとアメリカのグループで出したものです。マウスの脳内へのゲノム編集技術の適用に当たって、特定の配列を認識するような形でゲノム編集を行って、その配列がもし遺伝子改変されたら、もうその配列をターゲティングしないような配列の設計をするという、非常に巧妙なパズルを解くような設計をして、in vivo でも非常に効率よくゲノム編集を行えるようなデザインをしております。

ただし、この場合、委員会で議論したときに問題になったのは、使っているのは AAV ベクターという、比較的長期にわたって遺伝子が発現するベクターを使っているのですが、長時間にわたって導入した酵素が維持されており、当然、その間に遺伝子を切るという操作を行ってしまいますので、副作用として例えば染色体の切断など、切断は起きるのですが、二重切断が起きて転座や変異などのリスクも当然大きくなっていくというようになります。

オフターゲット効果に関しては、目的とする以外のところに、どのようなオフターゲットがあったかを測定すること自体が非常に困難であると考えられています。

1 つ考え方として、オフターゲットをあらかじめ予測する技術が必要ではないか。要するに、似たような配列のところに切っている可能性が高いので、そういうところをあらかじめ評価をしていく。

もう 1 つは、オフターゲットが起きたかどうかシーケンサーで解析するというのも考えられるのですが、ただし全体が変わってしまえば当然それは評価できるのですが、非常にまれな頻度で起こったようなものをシーケンサーでも、検出するのはかなり難しいのではないかとということが言われております。

これは転座のリスクです、実際にゲノム編集を行ったときに 2 つの切れ目が入ったときには転座が起きる。12 番と 15 番の染色体のキメラ染色体ができてしまっているようなケースが、実際の転座のリスクとして紹介されている論文でございます。

これは CRISPR/Cas によるゲノム編集が、がん抑制遺伝子など p53 のダメージを引き起こす。逆の言い方をすれば、p53 をノックアウトした細胞であれば非常に効率よく相同組換えが起こる。チャスラーが言っているのは、ゲノム編集をして相同組換えを起こす頻度は、この p53 がなければ高いということが紹介されています。したがって、逆に言えば、p53 のノックアウトされた、ゲノム編集された細胞が出てくるリスクがあるということになります。これは iPS を用いたケースでも報告されました。委員長もおっしゃられたように 2 つの報告が続いて出ております。

まとめですが、ゲノム編集を用いた遺伝子治療は究極の遺伝子治療になる可能性があると考えられています。特にゲノム編集で遺伝子切断を伴う遺伝子改変技術の開発がリスクを回避するために行われております。一方では、ゲノム編集はオフターゲットと言われる目的外のゲノムを切断するリスクや転座のリスク、最近では p53 遺伝子の抑制ということがゲノム編集の過程で起こる可能性があるということで、その安全性については慎重な解析が必要であると考えられています。

ヒト胚のゲノム編集の適用については、これはもう「ヒト胚の取扱いに関するタスクフォース」、内閣府のタスクフォースでも検討が進められておりますが、in vivo 遺伝子治療では意図しない生殖細胞改変リスクもあり、これは当然禁止する方向になっているわけです。ただし、in vivo 遺伝子治療ではターゲティングしないというか、意図しないでも生殖細胞の改変リスクというものも当然あるということになります。ゲノム編集ではタンパク質や mRNA、オリゴ DNA を利用するなどして、現在の遺伝子治療の定義の対象外になるものがありますので、この辺をどのように規制的に取り扱っていくのか。当然、3 ポツで言いましたように、いくつかのリスクをきちんと回避しながら開発を進めていく必要があるということになります。したがって、ゲノム編集技術を遺伝子治療製品として開発していく際に、解決すべき、あるいは明確にしておくべき課題を明らかにしておく必要があると考えられます。以上です。

○井上委員長

どうもありがとうございます。ただいまの山口委員の御説明について何か御意見や、御感想でもよろしいと思いますが、ございますか。この技術は基礎研究室ではもうかなり使っている技術でもあるのですが、これを治療に使うのはどの程度安全性が保たれるのかというのも、かなり議論が要るところではないかと思えます。御質問等ございますでしょうか。

では、私から最初にお聞きします。研究室でも、マウスの細胞を使ってゲノム編集技術を今使っているところですが、そもそも何かの遺伝子を導入して発現するというよりはずっとリスクが高いと思うのは、正しくない組換えというのがたくさん起こりますよね。ですから、そういう意味では、安全性を確保するためにはいろいろな工夫が要るのではないかと思いますし、ゲノム編集のいろいろな先生や方法を御紹介いただきましたが、それによってかなり難易度も違うところがあって、分類も必要ではないかと思えますが、その辺はいかがですか。

○山口委員

1 つは、先生がおっしゃったように、例えば長く発現しているようなものだと、当然、切るという酵素そのものがこの本体なので、そのリスクは高くなっていきます。ですから、例えば CRISPR/Cas にガイド RNA を入

れないで、要するに、CRISPR/Cas だけを入れると、プチプチと切ってしまう。そのように、そのリスクというのは当然付随してくるので、改変するときには、むしろ短期間の発現のほうが安全性は高いだろうということ、ベクターを入れてやれば当然効率性は上がるのですが、むしろ短期間に発現させて、その後はもう消失してもらったほうがいいのではないかという考え方もあります。

○井上委員長 なるほど。実験室レベルでは、例えばノックインなどをすると、いろいろなノックインのものが取れて、目的のものはその中の、率にもいろいろあると思いますが、半分以上できるとか、そういうものでもないような感じがするのです。短期間でやっても、そういう間違った変異が入るリスクが結構あるような。それはもちろん、長ければそれだけリスクが高くなると思うのですが、そういう意味では何か。

○山口委員 先ほど、in vivo のケースをちょっと御紹介しましたが、in vivo のケースは配列の A と B というのがあって、その A の配列の続きを認識するようにしています。その配列が、例えば homologous recombination で外れて、ここの間に入ってしまふ。その配列がなくなってしまうようにすれば、1 か所切っただけでは配列は残ってしまうかもしれないのだけれど、もう一度くっ付いてしまふ。離れてしまふと、そこの所に homologous recombination が起きやすくなる。そういう設計をすることによって、もう少しいろいろ細工はしてあるのですが、そのように相同組換えの効率を高くするにはかなりいろいろ工夫はされています。

○井上委員長 されているのですね、分かりました。何かほかに御質問等ございますか。

○遠藤副委員長 御説明どうもありがとうございました。先生も御存じだと思いますが、日本学術会議でも昨年、医学・医療領域におけるゲノム編集技術に関する提言というものが確かあったと思いますが、先生と同じような指摘、非常に期待度は高いが、まだまだ解決する問題が多いと。オフターゲットの問題や生殖医療の問題など、研究者サイドからもいろいろ問題点が指摘されています。そのため、PMDA や厚生労働省は安全性のガイドライン的なことを早く出したほうがいいのではないかと、研究者サイドあるいは難病や希少疾患をお持ちの家族の方からかなり期待されていると思います。非常に期待される技術だということはよく分かりますが、まだまだ問題点はあるので、やはりもう少し深く議論していく必要があるのではないかと。結論を言うわけではありませんが、そういう委員会的なものが必要ではないかと思いますが、いかがですか。

○山口委員 先生のおっしゃるとおりだとは思いますが。遺伝子研究の指針の改訂のときにも、やはり一般から意見を言っていたいただく方からも、そのような意

見もいただいています。それから、期待も非常に大きいので、逆に言うと、安全に早く進めるためにということで、考え方の整理や、科学委員会としての考え方を示すことは非常に重要なことではないかと思えます。

○井上委員長 ほかに何かございますか。

○鎮西委員 産総研の鎮西です。組換えの間違いや切る場所の間違いという話も出てきましたが、あとは、どこをターゲットにするかという話も当然入ってくると思いますが、そこは、例えば先生の臨床研究の指針の委員会などでは、どのように扱われるのでしょうか。

○山口委員 最初に少し申しましたが、非常に低頻度のもののオフターゲットを調べるのはほぼ難しいだろうというのが今の結論です。むしろ、あらかじめどういう所に起きやすいかを評価できないかという、そういう研究がなされています。切る配列というか、似たような配列を *in silico* で解析して、そういう所に切れ目が入っていないかなどを解析する方法。ただし、これも今はオールマイティーな方法はないというのがむしろ結論になっておまして、その辺の解析を進めていって、できるだけあらかじめ予測できるようなことが必要ではないかと。

それから、それ以外の解析方法があるのであれば、当然、オフターゲットを評価するような手法というものは出てくるかもしれませんが、先ほどから何度も申しますように、*molecular biology* というのはデザインによって意外と分かるようなケースがあります。その辺も今後に期待したいところです。

○井上委員長 ほかに、ございますか。今のオフターゲットの問題は、例えばガイド RNA を決めるときに、アルゴリズムで決めたりとか、いろいろありますよね。その技術がまだあまり良くないのでしょうか。

○山口委員 Palindrome 配列があって、ガイド RNA の構造というのは、ほぼ完成されたものだというふうには思っています。ただ、そこに使う Cas そのものをただ切るのではなくて、切らないで、ただ nick だけを入れるとか。もう一つは CRISPR/Cas の代りに使えるようなものがないかという開発も進んでいます。

○井上委員長 なるほど。

○楠原委員 ターゲットのところでお尋ねします。Epigenetics でガイド RNA の interaction の効率が変わるといった話も伺ったのですが、オフターゲットの起こりやすさというのは、先ほど先生がおっしゃったように、epigene を考えて考察しなければいけないのでしょうか。

それと、例えば ES など、むしろ初期化されている細胞と分化した細胞での結果を、将来の遺伝子治療に、胚に外挿するときに、どういう点を

考えていけばよろしいのでしょうか。

○山口委員 まず、1 つ目については、今は遺伝子治療そのものの安全性というのは、いわゆる遺伝子導入を行う遺伝子治療に関しては、世界でも 1,800 ぐらいのプロトコルが走っています。ただし、その中で、例えば挿入変異による白血病が起きたのは造血幹細胞だけなのです。それ以外では白血病の発症はありません。FDA もそういうことを言っておりまして、やはり、ある特定の細胞、今おっしゃられたような、いわば iPS のようなゲノムがプログラミングされたような細胞というのは、かなり傷が入りやすい細胞です。そういうものに対するときと、ゲノム編集のときにそれが当てはまるかどうかは分からないのですが、要するに、遺伝子治療では今までの経験則が使える。一方で、ゲノム編集に関しては、急速には進んでいますが、それだけの臨床研究の蓄積があるわけではありません。そういう意味では、むしろそこのところを明らかにしていく必要があるのだろうとは思っています。

○井上委員長 ほかにございますか。

○井関委員 私は本当に素人なのですが、このシステムはもともと細菌の中のシステムを使っているわけですが、細菌の中でもこのように間違いが実は起きて、例えば、死んでいっているなどする場合があるとか、そういうことなのですか。それとも、むしろ大元である細菌ではかなり正確になされているのでしょうか。

○山口委員 もともとのゲノム編集ではなく、CRISPR/Cas に関しては、細菌の生体防御システムですね。

○井関委員 そうですね。

○山口委員 ですね。むしろ自分自身に対してやるというよりも、侵入してくる、その異物に対する防御機能なので、そこの意味合いが全然異なっています。

○井関委員 ということは、細菌特有の DNA 配列などがありますので、逆に言うと、細菌にとってはもっとうまく働くようになっているということだと考えてよろしいですか。

○山口委員 可能性はあるということです。

○井上委員長 よろしいですか。ほかにございますか。では、山口先生ありがとうございました。また後で議論に参加してください。

次に、もう少し臨床的な観点から、小澤敬也委員に話題提供をお願いしたいと思います。

○小澤(敬)委員 自治医大の小澤です。私の担当は、実際にゲノム編集技術の臨床応用がどういう形で行われているのか、どういう疾患に対して行われているかということ、話題提供という形で紹介してほしいと言われましたので、

いくつか取り上げてみたいと思っています。

遺伝子治療関連の海外の学会に参加しますと、2、3年前までは CAR-T が主なトピックスでしたが、もう最近はこのゲノム編集一色という感じで、すごい勢いで研究が進んでいます。

本日紹介する疾患です。臨床応用がどんな疾患に対して行われているのか、*ex vivo* 法と *in vivo* 法に分けて考えますと、これまで既に行われているのは、多くはリンパ球のゲノム編集で、HIV 感染症とか Universal CAR-T とか、遺伝子改変 T 細胞の PD-1 遺伝子の破壊と、このようなところが行われています。要するに、まだ完璧な技術ではありませんので、遺伝性疾患を対象とするよりは、こういう HIV 感染症とか、がんとか、ある程度リスクが許される疾患に対して行ってきたという感じですが、やはり、従来遺伝子治療もそうですが、リスクとベネフィットの比を考えて、臨床試験をやっていいのかどうかを考えていくということになります。それから、本来のゲノム編集は、やはり造血幹細胞をいじりたいということがありますが、*ex vivo* 法ではそういう操作をするためにある程度培養しなければいけないということがあります。造血幹細胞はその辺が非常に難しいのです。マウスの造血幹細胞は培養できても、ヒトの造血幹細胞は極めて難しい。その点、リンパ球は、ある程度の期間であれば培養できますので、そういうゲノム編集の操作は比較的簡単である。そういう疾患の種類や技術的な問題、そういったことから、この辺の HIV 感染症、CAR-T、TCR-T、そういったものが対象になっています。ただし、鎌状赤血球症やサラセミアなどでは造血幹細胞のゲノム編集になるわけですが、もう、臨床試験のゴーサインが出ております。

それから、*in vivo* でゲノム編集というのは相当大変ではないかと思っていたら、昨年 11 月にもう始まってしまったのです。まず、ハンター症候群ですが、同じ技術でハーラーも血友病も、もう 1 年ぐらい前から臨床試験のゴーサインは出ていたのですが、とりあえず、ハンターで候補となる患者さんがいたということで始まりました。これらについて、簡単にその内容を紹介したいと思います。

ゲノム編集のテクノロジーとしましては、先ほど山口先生に御紹介いただいた、sangamo が昔からやっている Zinc Finger Nucleases、これはなかなか素人が手を出しにくくて、やりたいと思ったら sangamo をお願いしないといけないということで、これをやるのは極めてハードルが高いのです。その点、TALENs になって、素人でも少しはできるようになったのですが、それでもそれほどは簡単ではない。Collectis という会社が専ら頑張っていたのですが、それから CRISPR になって素人でも簡単に手を

出せるという時代になってきました。それで、ものすごい勢いでゲノム編集の研究が進んできた。

まず、最初の臨床試験が行われた HIV 感染症のゲノム編集治療です。これは患者さんのリンパ球 CD4 T を取り出してきて、CCR5 の遺伝子をノックアウトするというアプローチです。CCR5 を欠損している人は HIV に抵抗性であるという、これは HIV のコ・レセプターなのですが、それを持っていない人がいるのです。そういう人は HIV に対して抵抗性であるという、natural experiment みたいなものなのですが、そういうことをベースにして、それなら CCR5 を取り外してやれば HIV に対して抵抗になるだろうということで、臨床試験が行われました。患者さんからリンパ球を取ってきて、最初は アデノウイルスベクターを使っていたようですが、CCR5、即ち、HIV のコ・レセプターの遺伝子をノックアウトして、培養してまた戻してやると、臨床試験でそれなりの効果が認められて、論文にもなっています。

T リンパ球ですと、やはりその効果が長続きしないということもあって、次のステップは造血幹細胞でやりたいと。実際には CD34 陽性細胞で、同じように CCR5 の遺伝子を Zinc Finger Nucleases でノックアウトするという形です。これは 2015 年にスタートして、もうすぐ臨床試験が終了するというようなことを言われていますので、遠からず、また報告が出てくると思います。これは sangamo の研究です。その他、同様のアプローチを、CRISPR を使って臨床試験をやるという動きも出てきております。

次は、CAR-T です。CD19 抗原をターゲットにした CAR-T は、B の急性リンパ性白血病に対して驚異的な治療成績を出してしまっていて、リンパ腫はその次、CLL はいまひとつと、そういう感じなのですが、今この CD19-CAR-T の臨床試験はすごい勢いで進んでいるのです。患者さんからリンパ球を取り出して、CD19-CAR を発現させて、培養して戻してやる。ただ、患者さん一人一人にこれをやっているとならば煩雑でお金もかかるし、大変だということで、Cellestis という、大元はフランスの会社ですが、この会社が Next-Generation CAR-T-cells to Cure Cancer ということで、Off-the-shelf の形で CAR-T 細胞を用意しておくという仕事をしております。

具体的に、最初の子です。この子は 11ヶ月の女の子で、B の ALL です。移植を含めたいろいろな治療をして、やはり治らない。それで、従来の普通の CAR-T をやりたいと思ったのですが、こういう小さな子ですし、ヘビーな治療を受けていますから、本人の T リンパ球を集めてくるのができない。そこで、Cellestis という会社が既に用意していた Universal CAR-T ですね、HLA を合わす必要のない CAR-T が冷凍庫に眠っていたわけ

なので、それをもって投与して、うまくいったという話なのです。この会社では、アロの T リンパ球を投与したときには GVHD が心配になるわけですが、それが起こらないように T-cell レセプターの遺伝子をこの TALENs という技術で破壊しておいたのです。ですから、GVHD が起こりにくい。完璧ではありませんが、起こりにくい。もう一方で、拒絶されては困る。それで、患者さんの免疫系を抑えるために Campath という抗体を投与して T および B リンパ球を抑えています。その Campath という抗体の標的が CD52 なのですが、それで、入れた T リンパ球と一緒にやられてしまったのでは困るということで、投与する Universal CAR-T の CD52 抗原をやはり TALENs という技術で破壊しておく。そうすると、本人の免疫系は抑えられても、投与した T リンパ球はこの影響を受けない。そういう工夫を、その他もいろいろな工夫をしてあるのですが、そういうものを用意して投与してうまくいったということで、もう 1 例同じようなことをやって、compassionate use なのですが、2 例、2017 年 1 月、『Science Translational Medicine』に報告され、その臨床経過が載せられています。これは、T-Cell レセプター α 鎖の所と CD52 の所の遺伝子を、この TALENs の技術で破壊している。その他、あらかじめ CD19-CAR を発現させるようにしてあるとか、いろいろな工夫をして、そういうリンパ球を増やして保存してあった。

それで、この最初のケースは、移植を含めたいろいろな治療をしても、MRD、Minimal Residual Disease、微小残存病変はどうしても残っていたので、この Universal CAR-T を行ったところ、MRD が陰性化した。恐らく治るわけではないだろうということで、最後の詰め移植をもう一度やって、それで良い経過をたどっているという症例です。そういう症例を 2 例やりつつ、その 2 例は compassionate use だったのですが、治験も 2016 年に始まっておりまして、CD19 を標的とした治験です。その他、1 つ遅れて CD123 を標的とした、やはり Universal CAR-T、これは myeloid 系の白血病に対して。それから、ごく最近、CD22 を対象とした Universal CAR-T の臨床試験についてもゴーサインが出たと報告されています。その他に次々と Universal CAR-T を用意していると思いますが、ほかにもいろいろな難しい点があって、せっかく Universal CAR-T を作るのであれば、それで何十人も治療できないとあまりメリットがないと思いますが、実際上は、T リンパ球を培養するのはものすごく難しいのです。10 人ぐらいまではいくかもしれませんが、今の T リンパ球の培養技術では何十人というわけにはいかないのではないかと思いますので、もう少し前提となる技術の開発も必要である。

それから、今、CAR-T は、とりあえずはすごくよく効くのですが、それほど効果が長続きしないというところが問題点になっています。この Universal CAR-T の場合、とりあえず効いても、本当に体内で長期間もつかどうか、ずっと免疫抑制を掛けているわけにもいかないでしょうし、そういった問題も今後、出てくるのではないかと考えています。ただし、非常に魅力的なアプローチではあるのです。

次が、Immune checkpoint blockade の話です。この T リンパ球はがん細胞を攻撃していくわけですが、そのときに、がん細胞も賢いので PD-L1 を発現して、それで、PD-1/PD-L1 pathway で T リンパ球にブレーキを掛けてやる。そうすると、T リンパ球ががん細胞を攻撃しにくいという話があるのです。そのときに、例の PD-1 抗体ですね、ニボルマブのような。そういうものを使うとこの PD-1/PD-L1 pathway のブレーキが解除されて効率良く T リンパ球ががん細胞を攻撃していくという話になるのですが、こういう抗体を使うと、全身性の免疫系が賦活化される可能性があって、副作用が今問題になってきているのです。それで、もっと賢いやり方でゲノム編集技術を使って、CAR-T や TCR-T の PD-1 遺伝子だけを破壊してやると、そういった T リンパ球の PD-1/PD-L1 pathway のブレーキが解除されて攻撃力が高まる。なおかつ、いろいろな副作用、全身性の副作用は回避できるのではないかと非常に賢いアプローチなのです。こういうものを CRISPR を使ってやろうという話で、これはペン大とかアメリカのほうで計画されて、先ほどの RAC で通っています。具体的には、NY-ESO-1 の TCR-T でしょうね、こういうときに PD-1 遺伝子を破壊してやろうという、これはもう既に臨床が進んでいるかどうか、ちょっとそこまでの情報はありませんが。

そういうことを言っているときに、中国では、同じ 2016 年の 11 月に、自分たちは CRISPR の遺伝子編集の臨床試験をヒトでもうやりましたと報告しました。aggressive lung cancer、この患者さんの、TIL 療法だと思いますが、がん細胞に浸潤している T リンパ球を使って、それで PD-1 遺伝子を破壊して攻撃力を高めるといふ臨床試験をやりましたと。その後、どんどん膀胱癌、前立腺癌、腎癌、みんなやっていますよと。この辺も、実際に患者さんがエントリーされたかどうかは把握できていないですが、ゲノム編集は中国がものすごい勢いでやり始めているのです。

それで次に、in vivo の話になります。これは大変驚いたのですが、昨年、mucopolysaccharidosis のタイプ II ですね。いわゆるハンター症候群、これで実際に in vivo のゲノム編集をやりましたと。具体的には、肝臓をターゲットにして肝臓のアルブミンの遺伝子座にこの正常の遺伝子を入

れる。それで、実際上は、AAV ベクターを使って肝臓の細胞に持ち込んだという話なのです。その前に、マウスを使った研究が行われていて、これは『Blood』にまとめてあったのですが、とにかく、蛋白質の補充療法として肝臓の細胞のアルブミンの遺伝子座の所は良いプラットホームになるのではないか。そういったところは、いわゆるゲノムセーフハーバーの 1 つで、そこは安全なのでそういう所に入れてやる。また、アルブミンですから、もう大量に作られているわけです。遺伝子発現も効率がいいだろうと。そういうところを狙ってやれば、肝臓の 1% の細胞に入れば臨床的な効果が期待できるということで、臨床試験が始まっております。その後、ハンターだけではなくハーラーとか血友病とか、そういった疾患でも患者さんの候補がいれば、もう臨床試験自体はゴーサインが出ているという状況であります。ただ噂では、あまりうまくいっていないのではないかとということなのですが、昨年 11 月ですからもう結果は出ていると思うのです、いずれにせよ、ただ *in vivo* でやってしまったということで大変注目すべき出来事でした。

それから、本来的な遺伝性疾患に対して幹細胞を使ってゲノム編集、これが究極の目標みたいなものになっていくでしょうけれども、それもほぼ臨床試験が始まろうとしています。例えば、sickle-cell anemia、鎌状赤血球症で、日本にはほとんど患者さんはいませんが、こういう疾患は、海外では非常に患者さんが多くて大きな問題になっているわけです。このゲノム編集を使うアプローチとしては 2 つの方向性があるのです。左のほうは、 β -globin の遺伝子の、正にこの 1 塩基のおかしくなっている所をこのゲノム編集技術で修復してやる。もともと、これはそう言えば、ポーリングが分子病として見つけた有名な疾患であります。その 1 つの塩基の間違いを修復してやる。これは、最終的に本当に治すということで理想的かもしれませんが、まだやはり難しいのです、本当に治すことは、homologous recombination でゲノム編集をしていくというのは相当ハードルが高い。それで、もう 1 つのアプローチとしては、 β -globin 遺伝子に手を付けるのではなくて、ヘモグロビン F のほうです。胎児のヘモグロビン、これは、胎児のときに働いていて生まれてからスイッチオフになるのですが、大人になってからもこちらの胎児のヘモグロビンのままでいかせるという戦略、 β -globin ではなくて。そうすると、クリニカルには意味があるということで、胎児のヘモグロビンの働きを抑えるような遺伝子、BCL11A と言うのでしょうか、この Repressor の働きをする遺伝子を破壊してやる。そうすると、この胎児のヘモグロビンから大人のほうへのスイッチが起こりにくくなって、臨床的には効果があるという

アプローチなのです。完全に遺伝子の異常を修復するよりは、ある遺伝子を破壊していくほうが技術的にはずっと易しいので、こちらでとりあえず行こうという話なのです。それは、この CRISPR Therapeutics という会社がやろうとしているのです。これが、ヨーロッパで最初に臨床試験が承認されたものなのです、thalassemia で。Sickle-cell の場合も thalassemia の場合も同じ戦略でこの会社はやろうとしています。それで、特にこの thalassemia などはヨーロッパのほうで、地中海性貧血とも言いますから、ヨーロッパのほうで多いわけですので、スイスの会社でもありますし、ヨーロッパで臨床試験をやろうと言っているわけです。今年中にでもやろうと言っているわけなのです。あと、この辺のこういう sickle-cell anemia とか thalassemia をやろうという動きに関しては、そのほかにもテクニックとしてはいろいろなアプローチがあるのですが、マウスでうまく行って、いきなりヒトという感じなのです。それに対して、例えば NIH のグループなどは、やはりサルでしっかりもう少しやっておいてからという考え方もあったり、本当に、こういう遺伝性疾患に対して、マウスでうまく行ったから次に直ぐにヒトでやっていいのかとか、その辺は気になるところであります。

最後、少し自治医大の宣伝で 2 つほど研究を紹介しておきます。自治医大の生化学の大森先生は、彼は血友病の専門家ですが、こういう AAV ベクターを使って、それで肝臓のゲノム編集ということで、一旦ゲノム編集で血友病のマウスを作っておいて、それでまたゲノム編集で AAV ベクターを使って肝臓の修復をしたという実験なのです。実際にそれなりの効果が出ていて、血友病 B マウスではうまくいきましたと。一応、マウスではありますが、非常に話題のゲノム編集ということで相当注目を浴びたということです。これは『Scientific Reports』に発表されております。

もう 1 つ、花園先生の SCID ピッグを使ったゲノム編集治療の前臨床研究です。これは、骨髄を取ってきて、それで、あらかじめ SCID、severe combined immunodeficiency、重症複合免疫不全症のブタを作っておくわけです。それをまた、やはりゲノム編集で治療するというストーリーなのです。

結構、末梢血に修復された細胞が出てきて、この場合、この homologous recombination できれいに修復されているということで、これを何とか発展させたいと考えているようです。

最後に本当におまけの話題です。ちょうど数日前、朝日新聞に、DIY バイオ、「Do it yourself」、個人が自宅でゲノム編集ということで、規制

後追いということで、この辺にいろいろ書いてあります。バイオハッキングや DIY バイオ、この辺はもう 2、3 年前からいろいろ言われていて、Do it yourself バイオロジックスとか、それから、別にこれはゲノム編集に限らないのですが、新しいバイオのテクノロジーを使って自宅でいろいろやったりとか、そのようなことでとんでもないウイルスを作ってみたりとか、バイオウェポンを作るとか、そういう形で global catastrophe につながるのではないかとか、いろいろなことが言われていたわけです。たまたま新聞にこのような記事が出ていましたので、取り上げてみました。特に、CRISPR になってから、キットが売り出されて簡単に手に入る時代になりましたので、ちょっと昔、研究者だったという人であれば簡単に家で出来てしまうと思うのです。こういったことも日本でも少しは考えていく必要があるだろうと。御清聴ありがとうございました。

- 井上委員長 どうもありがとうございました。ただいまの小澤先生の御発表に、何か御質問等ございますでしょうか。先生、海外でもかなりやられているのは分かったのですが、実際に実施された治療のバリデーションというか、例えば、正しく homologous recombination で肝臓のアルブミンに遺伝子を入れるとしたら、きちんと入っているものがあるというのは分かると思うのですが、そうでないものもあるとか、そういうバリデーションをされているのかと。
- 小澤(敬)委員 そういうのは本当に問題ですから、よく臨床に入ったなということなのですが、まだ詳細が報告されていませんし、どのようなことが起きているのか、こういう臨床で積み上げていくしかないかと思うのです。本当はやはり、遺伝性疾患でというよりは、もっと重篤ながんとか、そういうものでいろいろ経験を積んで、それから遺伝性疾患に移っていくほうがいいかとは思っています。
- 井上委員長 なるほど。何かございますか。
- 佐谷委員 小澤先生、ありがとうございました。非常によく分かったのですが、がんについてなのです。中国で行われているのが本当にどの程度実施されているのか分からないのですが、今のところ、例えば、PD-1 などをノックアウトした細胞を入れることによって、その細胞を何回も繰り返し入れる形になるのでしょうか。1 回入れたもので、薬剤のようにそれで効果を判定するという形を取っていると考えたほうがよろしいのでしょうか。
- 小澤(敬)委員 これも詳細はちょっとよく分からなくて、実際、どういう成績が出ているかはよく分からないのです。ただ、プロトコル自体は出されていますので、どのぐらいのことをやるかというのは調べることができませんが、

ちょっとそこまで詳細には。

○佐谷委員 ちょっと勉強してみます。

○井上委員長 ほかにございますか。

○後藤委員 いろいろと御紹介ありがとうございます。今、日本のアカデミア発のゲノム編集ベンチャーとしては、例えば東大の濡木先生が作られたエディジーンがありますね。海外から日本に入ってくるゲノム編集臨床試験ばかりでなく、日本発ベンチャーからの臨床試験がどういう状況なのか、あるいはまだベンチャーが絡まないアカデミアからの臨床を狙った研究がどれくらいの状況にあるかは、どこら辺を調べれば分かるのでしょうか。

○小澤(敬)委員 いえ、ちょっと私自身は、この CAR-T とか普通の遺伝子治療を専門にしておりますので、ゲノム編集がどこまでかというのはよく分からないのですが、聞こえてくる話では、ベンチャーの場合は、やはり大きな企業と組まないと進んでいけないと思うのですが、一般的な日本の製薬企業は、及び腰といいましようか、ゲノムが切断されるようなアプローチは手を出したくなさそうなのです。ですから、あまり切らずにゲノム編集をする方向に何とか進めていきたいということだと思います。切らないゲノム編集というのが安全性の観点からも望ましいのではないかと思います。

○後藤委員 おそらく、PMDA 絡みの話になってくると、濡木先生のケースでも、MIT とかハーバードのグループの基本的な知財を利用した個別の疾患に対する治療法が臨床開発に入ってくるのではないかと思います。そういう個別課題としてのプロジェクトや開発パイプラインについては、日本で最初に取り扱われるとすると、先生もおっしゃったように、大企業ではなくてむしろ大学の先生方ではないかと思います。そこら辺の情報があると、いつ頃それが PMDA のほうに来るのかという話分かるかと思ったのです。

○小澤(敬)委員 先ほど紹介しました大森先生のも、臨床に持って行くためにどこかの企業と組んで、それで大きな研究費を国から付けてもらうという方向を今、考えているようなのです。あとは、本当は、ともかく、既に存在する知財は使わないで何とかやりたいという方向で、そういう技術開発にも相当力を入れていく形になると思います。

○井上委員長 ほかに何かございますか。一度基本的な原理ができると技術進歩はものすごく早いので、急にやってくる場合もあるかもしれないので、かなり早いかもしれないのですが。

○新井 RS センター長 ありがとうございます。結構、マウスとか、vitro では安全性は

すごく注意されていると思うのですが、ヒトになると、今日のお話ではあまりそちらの評価というか、効果の評価ばかりの話だったのですが、安全性評価というのは、ヒトの場合はどのように今、進んでいるのでしょうか。

○小澤(敬)委員 先ほども少し言いましたように、マウスのデータだけで本当に臨床に行っているのかというのは意見が分かれると思うのです。サルなりブタなり、やはりある程度大きな動物でやって、どのくらいのリスクがあるかというのを見ていかないといけないでしょうし、それも、疾患の種類によって、どこまで安全性を要求するかも変わってくるでしょうし、なかなか難しい課題だと思います。

○井上委員長 ほかにございますか。

○遠藤副委員長 少し議論があったのですが、現場でやろうとしている人たちは、PMDA 絡みだと、やはりリスクを評価する体系みたいなものを作ってください、というのを求めてくるのではないかと想像するのですが、いかがでしょうか。

○小澤(敬)委員 それは私が回答することでもありませんが、こういう問題に限らず、遺伝子治療の企業、ベンチャーは今、日本に相当いろいろ来ているのです。PMDA にも相談に来ていると思うのですが、やはり、何となく日本のハードルは高いと。本当は、大分やりやすくしたはずなのですが、いろいろな改正によって。それでも日本は結構厳しいので、どうしたらいいだろうとか、そのように考えている会社は多いようであります。ゲノム編集をすぐ日本でやろうと言っている会社があるかどうかは、ちょっとよく知りません。

○井上委員長 そろそろ、ではこれを、実際に「ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方」についてという部会でどういうことを話し合うのか、あるいは、どういう難しい点があるのかというのが、大体おぼろげに何となく分かってきたような気がするのですが、この議論について、部会を作るかどうかというお話に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。何かその辺で意見がありますでしょうか。反対という方はおられますか。いや、これはもう話さなくてもいいみたいな方がおられれば、またそれは。前回、確か後藤先生は、これは部会を作るべきであるというようなお話をされていたように思うのですが、いかがですか。

○後藤委員 7~8年前に、iPS 技術を用いた再生医療、あるいは細胞医療という面では日本が先陣を切っていたばかりでなく、PMDA による再生医療の許認可に向けたプロセスについても、日本は先行してきました。ただ、再生医療と違って、今回のケースは技術的には日本は周回遅れなのではないか

と。その分をどう取り戻していくのかという点と、そこに許認可の問題をブリッジさせてディスカッションをするのが必要だと思うので、私は是非、やっていただきたいと思います。

○井上委員長 先ほど、山口先生のお話でも、多分、技術レベルと安全性とリンクしていると思うので、そういう意味では、今、後藤先生が言われたような両方向の話合いが必要なのかと思います。そういう観点からの部会設置ということでよろしいですか。特に反対がなければ、私、個人的にもかなり興味があるので、部会を設置してはどうかと思いますが、よろしいですか。それでは特に反対がないということで、部会を設置するという方向でいきたいと思います。

部会を設置した場合には部会長の選任ということが必要になってくるのですが、専門部会規程では、原則として当委員会の委員の中から選任することとされています。先ほど御説明いただきましたように、この分野に造詣が深い山口委員にお願いしてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

(異議なし)

○井上委員長 皆さんの御賛成を得られましたので、では山口先生、部会長をお願いしたいと思います。一言、御挨拶をいただけますか。

○山口委員 ありがとうございます。大任をできる限り果たせるように頑張りたいと思います。先ほど御質問がありましたように、安全に進めていくことが、周回遅れではあるのだけれども、この技術を早く患者に届けるということでは非常に重要かと思っています。実際、国立衛研などでもこういう評価の仕方について検討はされているようなのですが、やはりその辺も含めて、その辺の知恵もお借りしながら進めていきたいと思っております。

○井上委員長 よろしく願いいたします。部会長は、部会長を補佐する者として副部会長を指名することになっているのですが、山口部会長、副部会長の御指名はいかがいたしましょうか。

○山口委員 もうこれは、一緒に発表させていただきました小澤敬也先生に是非やっていただければと思っております。是非、御協力お願いできればと思います。

○井上委員長 小澤先生をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。それでは、小澤先生、一言、御挨拶をお願いします。

○小澤(敬)委員 副部会長に御指名いただき、ありがとうございます。私自身はこのゲノム編集の専門家ではありませんので、特に最近はまだ論文の数もものすごい勢いで、ついて行くのも大変だという状況ではありますが、これまで遺伝子治療のほうにいろいろ取り組んでおりますので、そういった立場

から、このゲノム編集の臨床応用に関しても、規制に関して何か貢献できればと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

○井上委員長 よろしく申し上げます。小澤先生は、この 3 月まで東大医科研の病院長をされておられて、遺伝子治療にはもう並々ならぬ熱意を持っておられますので、どうかよろしくお願いいたします。本日の議論を踏まえて、部会長・副部会長や事務局と相談の上、専門部会のメンバーリスト案を作成し、本委員会にお諮りしたいと思っております。では、この部会については、山口先生、小澤敬也先生、よろしくお願いいたします。

本日の議事は以上ですが、事務局から、ほかに何かございますでしょうか。

<その他>

○事務局(下川) 3 点連絡事項がございます。1 点目ですが、参考資料の 2 を御覧ください。先日、委員の先生方にメールでも御案内をいたしました。平成 30 年 4 月 1 日に PMDA にレギュラトリーサイエンスセンターが設置されたのを記念しまして、レギュラトリーサイエンスセンター開設記念シンポジウムを今年の 8 月 1 日水曜日の午後に開催する予定となりました。この中で、第 3 期の科学委員会の成果報告も行うこととしております。参加を希望される委員の先生がいらっしゃる場合は、メールで御案内を差し上げたかと思いますが、PMDA ホームページからの一般向けの申し込みサイトではなく、科学委員会事務局まで直接メールで 7 月 20 日までに御連絡いただければと思います。まだ席に余裕がございますので、先生方だけではなく周りの方にも宣伝していただくと幸いです。

次、2 点目です。次の親委員会は 9 月 4 日火曜日、14 時から 16 時の開催を予定しております。詳細につきましては追って御連絡いたします。

3 点目です。先ほど御報告しました、「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価について」の専門部会ですが、第 1 回目は 8 月 10 日の 15 時から 17 時に開催することが決定いたしました。後日、開催案内をメールで御案内させていただきますが、本日、冒頭でも申し上げましたが、専門部会への参加を希望される委員におかれましては、その旨御連絡いただければと思います。事務局からは以上です。

<閉会>

○井上委員長 専門部会への参加は強制ではありません。先ほど申し上げましたが、なるべく御参加いただければと考えております。では、本日はここまでとさせていただきます。皆様、どうもありがとうございました。