

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

**「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項」報告書（案）**

令和●年●月●日

28		
29	1.	序論..... 3
30	2.	定義..... 4
31	3.	ゲノム編集技術特有の課題..... 4
32	(1)	遺伝子改変細胞のがん化等のリスク..... 4
33	(2)	生殖細胞における意図しない遺伝子改変リスク..... 4
34	4.	ゲノム編集技術の分類とその品質特性に関する課題..... 5
35	(1)	ゲノム編集ツールによる分類とその留意事項..... 5
36	(2)	ゲノム編集ツール及び遺伝子改変した細胞における留意事項..... 6
37	(3)	ゲノム編集の目的による分類..... 8
38	5.	安全性評価の考え方..... 9
39	(1)	ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の共通事項..... 9
40	(2)	in vivo ゲノム編集..... 11
41	6.	治験において留意すべき事項（長期フォローアップ等）..... 12
42	7.	おわりに..... 13
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

62 1. 序論

63 特定の遺伝子の特異的に切断、改変、編集できる画期的な技術としてゲノム編  
64 集技術(1, 2)の開発が精力的に進められ、新たな遺伝子治療法として、その実用  
65 化が期待されている。

66 この技術が特に注目される理由は、これまでの遺伝子治療は新たな遺伝子を  
67 付加することで疾患を治療するのに対し、ゲノム編集は、特定の遺伝子の機能を  
68 失わせたり、疾患の原因となっている遺伝子異常を修正したりすることが可能  
69 なため、究極の遺伝子治療技術となる可能性があることによる。

70 ゲノム編集技術の基本は、DNAの特定の部位への二重鎖切断(double strand  
71 break : DSB)の導入と細胞のもつ修復機構の利用である。DSBの修復機構として  
72 は非相同末端結合(non-homologous end joining : NHEJ)と、相同組換え  
73 (homologous recombination:HR)を利用した修復(homology-directed repair:  
74 HDR)がある。NHEJによる修復は細胞周期を通して起こる応急処置的な反応で、  
75 結合時に末端で数塩基の挿入や欠失を伴う場合があるため遺伝子破壊に利用で  
76 ける。一方、主として細胞周期のS/G2期に起きるHR(3)では相同配列との組換  
77 えによる修復が起こり、正常遺伝子配列を持つテンプレートDNAを導入してHDR  
78 を起こすことにより疾患の原因となっている遺伝子異常の正常化も可能となる。  
79 また、HDRを利用して特定のゲノム部位に目的とする遺伝子を導入・置換するよ  
80 うなゲノム編集も試みられている。

81 特定の塩基配列特異的にDSBを導入できる人工ヌクレアーゼとして初期に開  
82 発されたのがzinc-finger nuclease (ZFN)(4)とtranscription activator-  
83 like effector nuclease (TALEN)(1)である。しかしながら、これら人工ヌク  
84 レアーゼは特定の塩基配列の認識をタンパク質によって行うため、その作製に  
85 高度の技術と時間を要し、莫大な費用もかかる。一方、近年開発されたclustered  
86 regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)/CRISPR  
87 associated proteins (Cas)(2)では、目的遺伝子の塩基配列認識を一本鎖ガイ  
88 ドRNA(single-guide RNA; sgRNA)により行うため、その設計は容易で、費用  
89 も安価であることから、汎用性の高い遺伝子改変技術として急速に発展した(5)。  
90 事実、海外では感染症やがん、単一遺伝子疾患等を対象にゲノム編集を用いた遺  
91 伝子治療臨床試験が実施されており、数年以内にこれら遺伝子治療用製品等の  
92 製造販売承認申請が行われる可能性がある。そして、これを受け、国内において  
93 も治験が始まる可能性が高く、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の  
94 品質及び安全性に関する考え方を整理しておく必要があると思われる。

95 本文書は、始めに、現在開発中のゲノム編集技術に特有の課題を提示し、次に  
96 その手法とそれを細胞内や体内に導入するための技術(ツール)並びにゲノム編  
97 集の目的によって分類し、それぞれの特性を整理すると共に、ゲノム編集技術の  
98 特性を踏まえた品質や安全性評価及び臨床における長期フォローアップに関する  
99 考慮事項をまとめたものである。なお、ゲノム編集に伴うリスクに対する考え  
100 方は対象疾患の種類や重篤度によって異なると考えられ、その臨床応用に関し  
101 てはリスクベネフィットを考慮した個別の評価が必要になる。さらに、ゲノム編  
102 集技術は現在急速に進歩しているため、本考慮事項に関しても、適宜見直しを行

103 うことが必要である。

104

## 105 2. 定義

106 本文書では、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等を以下のとおり定  
107 義する（以下、同じ）。

108 (1) *in vivo*ゲノム編集製品（直接、体内に投与して体内でゲノム編集を行う  
109 ための製品）

110 ①ゲノム編集遺伝子治療用製品（ゲノム編集に用いる酵素タンパク質（以下、  
111 「ゲノム編集酵素」という。）を発現させるウイルスベクター又はプラス  
112 ミドベクターを主成分とする製品）

113 ②ゲノム編集 mRNA 製品（ゲノム編集酵素を発現させる mRNA を主成分とする  
114 製品）

115 ③ゲノム編集タンパク質製品（ゲノム編集酵素を主成分とする製品（sgRNA を  
116 含む場合もある））

117 (2) *ex vivo*ゲノム編集製品（ゲノム編集ツールにより体外で遺伝子改変した  
118 細胞であり、体内に投与するための製品）

119 ①ゲノム編集細胞加工製品（ゲノム編集ツールにより体外で遺伝子改変したヒ  
120 ト細胞加工製品）

121

## 122 3. ゲノム編集技術特有の課題

123 (1) 遺伝子改変細胞のがん化等のリスク

124 ゲノム編集技術は細胞の特定の遺伝子を塩基配列特異的に切断、改変、編集で  
125 きる技術であるが、同時に類似の塩基配列をもつ目的外の遺伝子の編集リスク、  
126 すなわちオフターゲット作用のリスクが存在する。このオフターゲット作用に  
127 よる結果として特に懸念されるのが、細胞のがん化である。オフターゲット作用  
128 により、直接がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活化が起こる可能性が  
129 あり、またゲノム編集の遺伝子改変は永続的な効果をもたらすため、その危険性  
130 は増大する。

131 また、DSB を誘導するゲノム編集技術では染色体切断に伴いゲノムが不安定化  
132 したり、従来の評価法では検出できない染色体の大規模欠損や切断部位への目  
133 的外配列の挿入が起きたりするリスクも報告されていることから、染色体異常  
134 によるがん化のリスクについても検討する必要がある。

135

136 (2) 生殖細胞における意図しない遺伝子改変リスク

137 *in vivo*ゲノム編集では、標的細胞以外でのゲノム編集や、目的遺伝子以外の  
138 遺伝子改変が生じて、それらを確認したり排除したりすることは困難である。

139 特に、小児や生殖可能年齢の患者を対象とする *in vivo*ゲノム編集では生殖  
140 細胞への影響が懸念され、最近ではゲノム切断に伴う染色体異常等のリスクを  
141 避けるために、ゲノム切断を介することなく遺伝子改変を行う新たな技術も開  
142 発されているが、次世代への遺伝的な影響を十分に検討する必要がある。

143

144 4. ゲノム編集技術の分類とその品質特性に関する課題

145 (1) ゲノム編集ツールによる分類とその留意事項

146 1) ZFN(4)、TALEN(1)

147 ZFN は、特定の 3 塩基配列を認識する zinc-finger タンパク質モチーフを 3~  
148 6 個有し、目的とする塩基配列に結合するドメインと、DNA 切断酵素である *Fok*  
149 *I* nuclease を連結させた人工ヌクレアーゼであり、この DNA 結合タンパク質の  
150 設計には高度な技術が要求される。一方、ZFN の複雑さを改良した TALEN は、植  
151 物由来の転写因子である TAL の 34 アミノ酸からなるモジュールが 1 塩基を認識  
152 することを利用しており、A、G、C、T の各塩基をそれぞれ認識する 4 種類の TAL  
153 モジュールを連結することで目的塩基配列を認識し、特定の塩基配列を切断す  
154 る。TALEN では TAL モジュールを 15~20 結合させることで 15~20 個の塩基を認  
155 識するように設計される場合が多い。

156 ZFN も TALEN も *Fok I* が二本鎖 DNA のうち一方の DNA 鎖しか切断しないため、  
157 目的とする切断部位を挟んで上流と下流の塩基配列を認識する 2 つの人工酵素  
158 を設計する必要がある。1 か所の DSB に必要な認識塩基配列は一つの人工酵素が  
159 認識する配列の 2 倍となり、その数は 18~40 塩基程度となる。このため塩基配  
160 列の認識特異性は高く、オフターゲット作用が起こる頻度は CRISPR/Cas9 より  
161 低いとされている (1)。ZFN や TALEN におけるオフターゲット作用は CRISPR/Cas9  
162 ほど報告されていないが、現時点で十分な情報が得られていないことから、慎重  
163 に評価する必要がある。

164

165 2) CRISPR/Cas (2)

166 CRISPR/Cas における特定の塩基配列の認識は、ZFN や TALEN と異なり、標的  
167 となる DNA 配列と相補的な sgRNA が担っている。すなわち、sgRNA は染色体 DNA  
168 上の標的となる 20 塩基と相補的に結合するガイド配列と、その標的配列に隣接  
169 する PAM (proto-spacer adjacent motif : スペース前隣接モチーフ) と呼ば  
170 れる配列を持つ必要がある。この sgRNA と DNA 二重鎖切断酵素である Cas9 が複  
171 合体を形成し、sgRNA が認識する塩基配列を有する遺伝子を切断する。一方、こ  
172 の CRISPR/Cas システムでは、sgRNA が最大 5 個のミスマッチ (A:T または、G:C  
173 以外) があっても結合することが知られ、目的外遺伝子の切断とそれに伴う目的  
174 外配列の挿入や欠損が起きるオフターゲット作用の可能性は高くなる (6)。一方、  
175 これまでにオフターゲット作用が起こる頻度に関する論文が数多くあるが (7-  
176 9)、その評価、特に少数の細胞で起こる低頻度のオフターゲット作用を正確に評  
177 価することは難しいとされている。

178 CRISPR/Cas のオフターゲット作用を低減化するための取組みとして、ガイド  
179 RNA の長さや目的とする配列の立体構造等の影響が検討されているが、現時点で  
180 は十分な技術が確立している状況ではない。したがって、随時刷新される新たな  
181 知見をもとに、sgRNA を設計し、オフターゲット作用の頻度を評価する必要があ  
182 る。

183

184 3) ゲノム切断を行わないゲノム編集 (10, 11)

185 DSBに伴うゲノムの不安定化を低減させるため、ゲノム切断を行わないゲノム  
186 編集（デアミナーゼによる 1 塩基編集）等の様々なゲノム編集技術が開発され  
187 ている。このような新規ゲノム編集技術を適用する場合でも、どのような機序に  
188 においてオフターゲット作用が低減できるのかを、評価法を含め、説明する必要が  
189 ある。

190

191 (2) ゲノム編集ツール及び遺伝子改変した細胞における留意事項

192 1) ウイルスベクター、プラスミドベクター

193 ゲノム編集に用いる ZFN や CRISPR/Cas を細胞内に導入するためにアデノウイ  
194 ルスやアデノ随伴ウイルス (AAV) 等のウイルスベクターを用いた臨床試験が実  
195 施されている (12, 13)。このように、ゲノム編集酵素遺伝子を搭載したウイル  
196 スベクターやプラスミドベクター (14) を用いる場合、その品質管理に関しては従  
197 来の遺伝子治療用製品と同様の考え方が適用可能であり、ベクター製造に関す  
198 る品質管理と特性解析並びにセルバンクシステムの構築とその特性解析等は従  
199 来の遺伝子治療用製品と同様の評価を適用するべきである。

200 一方、従来の遺伝子治療用製品では、目的タンパク質の効率的な発現のために  
201 ウイルスプロモーターが搭載される場合が多く、このプロモーターががん関連  
202 遺伝子近傍に挿入されることでがん化も起こりうることが報告されている (8)。  
203 ゲノム編集において ZFN・TALEN・Cas9/sgRNA を発現させるため同様のプロモ  
204 ーターが用いられる場合もあるが、現時点ではプロモーター等の挿入発がんの報  
205 告はない。一方で、導入したプラスミドが DSB 部位に組み込まれた例も報告さ  
206 れていることから、ゲノム編集遺伝子治療用製品においても従来の遺伝子治療  
207 用製品と同様の非臨床安全性評価が必要と考えられる。また、細胞や組織指向性  
208 については、生体内分布を含めた評価が重要である。

209 ゲノム編集ツールの細胞内への導入法としてウイルスベクターを用いる場合、  
210 感染性や細胞指向性の観点から「目的とする細胞での遺伝子改変の程度及び頻  
211 度」と「目的としない細胞での遺伝子改変の程度及び頻度」について解析する必  
212 要がある。さらに、ゲノム編集酵素の発現が持続するとオフターゲット作用の危  
213 険性が増加することも留意すべきである。特に、ウイルスベクターを用いた場合  
214 には長期にわたって持続的にゲノム編集酵素が発現する可能性があり、安全性  
215 の観点からもゲノム編集酵素の発現持続性を解析しておく必要がある。

216

217 2) mRNA

218 細胞内で Cas、TALEN、ZFN 等のタンパク質を発現するために、これらタンパク  
219 質をコードする mRNA の細胞内導入にて行う方法が報告されている (13, 15,  
220 16)。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬  
221 機法)」の上では、mRNA は遺伝子治療用製品の中の「遺伝子発現治療製品」に含  
222 まれているが、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」に  
223 は mRNA の品質や安全性に関する記載はない。現状としては、ゲノム編集の分野  
224 以外でも mRNA を用いた製品が開発されているが、現時点において、国内外で  
225 まだ製造販売承認されたものはなく、今後、mRNA 製品の製法や品質管理につい

226 ての評価法を明確にしていく必要がある。特に、細胞内での安定性を確保するた  
227 めにメチル化 Cap 等の天然型にない化学修飾を加えた mRNA を利用する場合には  
228 当該修飾に関する安全性評価も必要と考えられることから、mRNA の品質管理や  
229 安全性評価について開発初期から規制当局と十分な相談を行うことが求められる  
230 る。mRNA 製品を化学合成によって製造する場合は核酸医薬品に準じた製品管理  
231 の手法が適用できるが、プラスミドや PCR 産物を鋳型として *in vitro* 転写によ  
232 り合成する場合には、追加の製造工程由来の不純物について安全性評価が必要  
233 となる。

234

### 235 3) タンパク質、ガイド RNA

236 ZFN や TALEN によるゲノム編集技術では、人工ヌクレアーゼタンパク質を直接  
237 細胞内に導入することで目的の遺伝子改変が可能である(17, 18)。また、  
238 CRISPR/Cas では、標的 DNA 配列に相補的な sgRNA と Cas9 タンパク質との複合体  
239 (ribonucleoprotein; RNP) をあらかじめ形成し、細胞に導入する方法も報告さ  
240 れている(19, 20)。この様なゲノム編集タンパク質製品による遺伝子治療は、  
241 「細胞内や生体に遺伝子導入する」という従来の遺伝子治療の定義には当ては  
242 まらない。しかしながら、遺伝子を導入する遺伝子治療と同様、目的外の遺伝子  
243 を改変する危険性やそれに伴う有害事象の発現が懸念されるため、遺伝子を使  
244 用する遺伝子治療用製品と同様の安全対策が必要である。したがって、ゲノム編  
245 集タンパク質製品も標的遺伝子の改変を目的として用いられることから、従来  
246 の遺伝子治療用技術の視点を踏まえて、同様の品質・安全性評価を行う必要があ  
247 る。なお、平成 31 年 2 月 28 日付けで改正された「遺伝子治療等臨床研究に関  
248 する指針(平成 27 年厚生労働省告示第 344 号)」ではこのようなタンパク質を  
249 用いたゲノム編集技術も遺伝子治療等として定義している。

250 ZFN や TALEN などの人工ヌクレアーゼタンパク質の品質評価については、バイ  
251 オ医薬品の細胞バンク評価や品質管理に関する ICH ガイドラインが参考となる。  
252 また、標的 DNA 配列に相補的な sgRNA の品質評価については、「核酸医薬品の品  
253 質の担保と評価において考慮すべき事項について」(平成 30 年 9 月 27 日付薬生  
254 薬審発 0927 第 3 号)が参考となる。さらに細胞内に導入されたゲノム編集酵素  
255 について、細胞内での活性の持続性や動態等の評価も必要となる。

256

### 257 4) ゲノム編集ツールを用いて加工したヒト細胞加工製品

258 *ex vivo* でゲノム編集した細胞からなるヒト細胞加工製品の場合、その品質に  
259 関しては従来の遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品と同様の考え方が適  
260 用できる。ベクターを用いる場合には、その製造に関する品質管理と特性解析並  
261 びにセルバンクシステムの構築とその特性解析等は従来の製品と同様の評価を  
262 適用するべきである。ゲノム編集細胞加工製品の投与に際しても従来型の遺伝  
263 子導入細胞からなるヒト細胞加工製品と同様の非臨床安全性評価が必要と考え  
264 られる。

265

266 (3) ゲノム編集の目的による分類

267 1) 遺伝子破壊(21-26)及び相同組換え(7, 27, 28)

268 遺伝子破壊を目的とする場合は、目的とする細胞での遺伝子破壊の頻度や目  
269 的遺伝子改変の不均一性について評価する必要がある。例えば、CRISPR/Cas を  
270 用いる場合は、sgRNA の設計の適切性を説明する際に、このような遺伝子改変の  
271 効率や不均一性についてどのような検討がなされたかを含める必要がある。相  
272 同組換えを目的とする場合も、細胞の DSB 修復機構を利用する反応であるため、  
273 その活性が高い ES 細胞等では高効率で組換えが起こる(29)が、細胞によっては  
274 その効率が極めて低い場合があることに留意すべきである。また、相同組換えの  
275 頻度を評価する必要があり、場合によっては相同組換えが起きた細胞のみを選  
276 択し、治療に用いることも想定される。このように遺伝子改変した細胞の選別・  
277 純化を行う場合にはその手法の適切性を示す必要がある。

278 HDR の場合には遺伝子組換え用ドナーDNA を導入する必要があるが、一塩基多  
279 型 (single nucleotide polymorphism: SNP) のような短い DNA の改変(30) で  
280 は、切断した配列の上流及び下流の両方に相同な配列を持つ単鎖 DNA (ssDNA)  
281 を導入することで相同組換えが可能である。一方、タンパク質をコードする遺伝  
282 子全体を HDR で置換する場合は、供与するテンプレート DNA としてプラスミド  
283 を用いる場合が多い。この場合は切断部位の上流及び下流にわたって数百塩基  
284 の相同配列を持つドナーDNA を導入する必要があるが、その際にはドナーDNA の  
285 設計と相同組換えの効率の評価が重要になる。また、これまでに相同組換え可能  
286 な DNA 長について、DNA 長と組換え効率には相関がないとの報告もあるが、相同  
287 組換えの効率についてはゲノム長の影響も含めて評価しておく必要がある。

288 なお、複数の遺伝子を同時に破壊したり、あるいは相同組換えをより効率的に  
289 引き起こすために DSB を 2 箇所に入れたりすることも試みられているが、DSB を  
290 2 箇所以上入れた場合には染色体の転座や欠失等の大きな染色体異常が発現し  
291 やすいとされており、特に染色体異常について検討を考慮するべきである(31)。

292  
293 2) ゲノム切断を伴わない遺伝子改変 (Dead Cas9 やデアミナーゼ等による非切  
294 断改変、DNA メチル化・脱メチル化)

295 ゲノム編集による染色体切断や転座・大規模欠失を防ぐ手法として、DSB を起  
296 こさないゲノム編集技術の開発が行われており、標的 DNA 配列の一方の鎖のみ  
297 を切断する反応や、デアミナーゼによる C→T 変換や A→G 変換、さらには DNA の  
298 メチル化等のエピジェネティック変異の導入等が試みられている。しかしなが  
299 ら、これらの DSB を起こさないゲノム編集技術についても、その持続性やオフ  
300 ターゲット作用による有害事象の可能性があり、遺伝子治療用製品としての品  
301 質や安全性評価が必要と考えられる。この場合、DSB を引き起こすゲノム編集の  
302 場合と同様に、細胞ごとにゲノムの改変の効率や特異性が変わり得ること、場合  
303 により改変された細胞の選別・純化等も必要になることを前提に品質評価を行  
304 う必要がある、さらに各遺伝子改変技術の内容に応じた最適な解析手法を用い  
305 て、使用する技術の妥当性を説明しなければならない。

306



307 5. 安全性評価の考え方

308 (1) ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の共通事項

309 1) オフターゲット作用

310 ゲノム編集技術を用いた製品によるオフターゲット作用の特性を把握するた  
311 めに、標的とする遺伝子配列に類似した配列の存在を *in silico* 解析により予  
312 測するだけでなく、実験的手法を用いてヒトゲノム全体にわたりオフターゲッ  
313 ト候補サイトを解析することが必要である(32-35)。実験的手法でオフターゲッ  
314 ト候補サイトを検索する方法としては、ゲノム編集の際、切断部位に合成 DNA の  
315 タグを導入し、タグの取込みをゲノム全体にわたって塩基配列解析する方法  
316 (GUIDE-seq) (36) や、細胞から抽出したゲノムを用いてゲノム編集酵素による  
317 切断可能部位を探索する DIGENOME-seq(37, 38)、CIRCLE-seq(39)、SITE-seq(40)  
318 等の方法がある。これらの解析では、例えば、がん関連遺伝子(41)の SNV/Indel  
319 やコピー数異常(CNV)等の変異を確認すること等が考えられる。*In silico* 解  
320 析及び実験的手法により検出されたオフターゲット候補サイトにおいて、実際  
321 に切断や欠失が起きているか否かを確認する手法としては、ゲノム編集を実  
322 施した細胞の全ゲノムシーケンス(whole genome sequence: WGS)の確認(33,  
323 35)や、候補サイトを PCR 増幅しディープシーケンスする amplicon sequence  
324 等(42)が想定される。これらの解析では、塩基配列をどの程度深く読むかによ  
325 って検出感度が左右されるが、次世代シーケンシング技術(next-generation  
326 sequencing: NGS)のエラー頻度のために、0.1%以下の頻度で起こるオフター  
327 ゲット作用を検出することは極めて困難である。

328 CRISPR/Cas のオフターゲット作用を可能な限り低減化するためには、sgRNA  
329 の設計が最も重要であり、*in silico* 解析により他のゲノム領域に相同配列の少  
330 ない塩基配列を選ぶことが重要である。しかし、*in silico* 解析では全てのオフ  
331 ターゲット候補部位を予測できない可能性もあるため、これに加えて *in vitro*  
332 解析を組み合わせたオフターゲット候補部位の検索やオフターゲット作用の生  
333 じる頻度とその影響をできるだけ評価しておくことが有用である。ただし *in*  
334 *vitro* 解析では、培養中に細胞に自然発生的な遺伝子の変異が起こる可能性があ  
335 るため、このようなバックグラウンド変異も考えられ、場合によってはバックグ  
336 ラウンド変異を差し引いてゲノム編集操作によって起こる遺伝子の変異を評価す  
337 る必要もある。

338 ゲノムの塩基配列にはヒトと動物で種差が存在することから、ゲノム編集に  
339 おけるオフターゲット作用について動物で評価することは困難と考えられる。  
340 このため、特性解析の一環として、ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験の中でオフ  
341 ターゲット編集の発生頻度やオフターゲット編集が起きた塩基配列を詳細に解  
342 析する必要がある。*ex vivo* ゲノム編集の場合、ゲノム編集した製品の特性解析  
343 の結果からオフターゲット作用が確認された際には、オフターゲット作用によ  
344 るがん化のリスク等、当該遺伝子治療自体の安全性にどこまで影響を与えるか  
345 を評価し、必要に応じてその遺伝子改変細胞のクローナリティー解析が必要な  
346 場合もある。一方、*in vivo* ゲノム編集の場合、多くの変異を持つ株化細胞を用  
347 いた *in vitro* 解析では有用なデータが得られない可能性もあり、初代細胞を用

348 いた解析を考慮することが望ましい。このためヒトでの *in vivo* ゲノム編集の  
349 オフターゲット作用を評価するために iPS 細胞や ES 細胞由来細胞を用いること  
350 も有用と考えられる。iPS 細胞や ES 細胞由来細胞は、ヒト初代培養細胞の入手  
351 が困難な細胞に対する作用を評価する場合に有用なツールになる可能性が高い。

352

#### 353 2) ゲノム欠失・目的外配列の挿入、染色体の転座、逆位

354 ゲノム編集では DSB の修復過程で数 kb にわたる大きな欠失や遺伝子断片の挿  
355 入、逆位が生じることが報告されている (43)。また、ゲノム編集に使用したウイル  
356 スベクターのゲノム DNA がその部位に挿入されている例も報告されている (44,  
357 45)。これはゲノム編集による遺伝子改変が、DSB により誘導される細胞のゲノ  
358 ム修復機構に依存しているためで、どのようにゲノムを編集するのかの指向性  
359 (修復指向性) が定まっていないことによる (43)。したがって、ゲノム編集によ  
360 り編集された標的遺伝子近傍のゲノム配列の状態を、できるだけ実際の標的に  
361 近い細胞・組織を用いて詳細に解析しておく必要がある。先に述べたように、DSB  
362 に続いて染色体転座や欠失等を引き起こすリスクが指摘されており、特に、ゲノ  
363 ム上 2 カ所に DSB を導入する場合は有意に染色体転座の危険性が增大すること  
364 が報告されている (46-48)。そのため、G バンド解析や Q バンド解析、疑似カラ  
365 ーを用いた multicolor fluorescent *in situ* hybridization (mFISH)、さら  
366 には比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization :  
367 CGH) 等を利用して、染色体異常を解析する必要がある。ただし、これらの解析  
368 には一定の限界があることも理解しておく必要がある。例えば、G バンド解析や  
369 mFISH ではメタフェーズ (分裂中期) にある細胞しか解析できない。また、G バ  
370 ンド解析は多数の細胞を一度に解析することは困難で、染色体異常を有するご  
371 く少数の細胞集団を検出することは難しい。一方、mFISH は異なる染色体間での  
372 転座の検出や染色体の大きな欠失を検出するには適しているが、同じ染色体  
373 内での逆位等は検出できない。さらに CGH では異常な遺伝子の増幅や欠失が多  
374 くの細胞に起きている場合には検出可能であるが、細胞ごとに不均一性がある  
375 場合や一部の細胞でのみ生じた異常を検出できる感度は有していない。これら  
376 解析法の特徴を十分考慮した上で、ゲノム編集による染色体異常のリスクを評  
377 価する必要がある。

378

#### 379 3) ゲノム編集細胞における p53 等のゲノム修復遺伝子の変異リスク

380 相同組換え修復を利用したゲノム編集により遺伝子改変された細胞でがん抑  
381 制遺伝子 p53 の変異が検出され、さらに p53 遺伝子をノックアウトした細胞で  
382 は HDR の効率が上昇するとの報告がある (49, 50)。これは、p53 変異を持つ方が  
383 細胞死の誘導がされにくいことなどがその大きな要因と考えられている。従っ  
384 て、相同組換えによる遺伝子導入では p53 をはじめとするゲノム修復に関与す  
385 る因子に関する遺伝子変異の有無を確認する必要がある。

386

#### 387 4) 標的細胞によるがん化リスクの違い

388 ゲノム編集におけるオフターゲット作用の影響は、遺伝子そのものを改変す

389 るという点において、従来のレトロウイルスベクターやレンチウイルスベク  
390 ー等の染色体組込み型ベクターによるリスクと同様とも想定される。遺伝子治  
391 療開発が始まった当時から、染色体組込み型ベクターのリスクとして、挿入変異  
392 による細胞のがん化は最大の懸念として挙げられ、実際、X-SCID (X連鎖重症複  
393 合免疫不全症) や WAS (Wiskott-Aldrich 症候群) 等の造血幹細胞を用いた遺伝  
394 子治療においてレトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入では白血病が発症  
395 (8) したため、これらの遺伝子治療では長期にわたるフォローアップが必須とさ  
396 れている。一方、同じ染色体組込み型ベクターを用いた遺伝子治療であっても、  
397 造血幹細胞以外の細胞への遺伝子導入ではがん化は報告されていない。

398 造血幹細胞遺伝子治療における腫瘍化のメカニズムは、ウイルス由来プロモ  
399 ーター/エンハンサーを持つベクターが染色体上のがん関連遺伝子近傍へ挿入  
400 (51) されたためと考えられており、プロモーターやエンハンサーを用いないゲ  
401 ノム編集では、このような挿入変異による細胞増殖促進が起こることは考えら  
402 れない。一方、前述のようにゲノム編集では、染色体の転座や欠失等は起こり得  
403 るため、染色体転座による Bcr-abl のようながんキメラタンパク質が生じる懸  
404 念や、がん抑制遺伝子が破壊されること等がリスクとして考えられる(52)。また  
405 相同組換えを目指すゲノム編集では、前述のように p53 のようながん抑制遺伝  
406 子に変異が生じた細胞が増加する懸念がある。ゲノム編集における染色体異常  
407 やがん抑制遺伝子の破壊等によるがん化リスクについては、現時点で十分に評  
408 価されているとは言えないが、遺伝子付加型の従来の遺伝子治療での経験を踏  
409 まえると、各細胞種におけるがん化リスクは必ずしも同等と考えるべきではな  
410 く、分化した細胞でのリスクは、増殖能を持つ未分化な細胞に比べてより低いと  
411 考えられる。逆に、iPS/ES 細胞や造血幹細胞では、造血幹細胞以外の体細胞等  
412 に比べてリスクが高いと想定される。

413

#### 414 5) ゲノム編集酵素の免疫原性

415 Cas タンパク質等のゲノム編集に用いられる DNA 切断酵素は細菌由来タンパ  
416 ク質であり、*ex vivo* 遺伝子治療であっても、ゲノム編集された細胞がゲノム編  
417 集酵素を発現する場合には生体内で異種抗原として認識される可能性がある。  
418 動物試験ではヒトでの免疫原性を予測することは困難であるため、ゲノム編集  
419 酵素に対する免疫反応により臨床効果の減弱やアナフィラキシー等の免疫毒性  
420 が生じる可能性を考慮して、臨床試験を計画する必要がある。

421

#### 422 (2) *in vivo* ゲノム編集

##### 423 1) 標的遺伝子の改変に関する安全性評価

424 改変された標的遺伝子の作用について何らかの安全性上の懸念がある場合に  
425 は、同じ標的遺伝子を改変した動物を用いた POC 試験において、効力又は性能  
426 を裏付ける成績等と共に標的遺伝子の改変に関連した体内動態や安全性に関す  
427 る情報が得られる可能性がある。

428

##### 429 2) ゲノム編集酵素のターゲティングと改変効率

430 *In vivo* ゲノム編集では改変する組織・細胞へのターゲティングが重要(53)で  
431 あり、どのようなゲノム編集ツールを用いるにせよ、ゲノム編集酵素の生体内分  
432 布の評価を行い、目的とする細胞や組織への分布だけでなく、目的としない部位  
433 への分布を評価しておく必要がある。また、ゲノム編集酵素の組織・細胞での持  
434 続性についても評価しておく必要がある。特に、生体内分布試験で生殖細胞への  
435 分布が認められた場合には、生殖細胞の遺伝子改変のリスクについて、ICH 見解  
436 「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応する  
437 ための基本的な考え方」を参考に非臨床試験での評価が求められる。

438 また、*in vivo* ゲノム編集では、目的とする細胞や組織でのゲノム編集効率が  
439 低いことから十分な効果を発揮しない可能性があり、ゲノム編集効率を高める  
440 ための様々な技術開発が行われている。例えば、homology-independent targeted  
441 integration (HITI) 法は、ゲノムの切断部位と同じ配列をドナーベクターに逆向  
442 きに入れることにより、ゲノムとドナーベクターが同時に切断され、*in vivo* で  
443 も高い効率でのゲノム編集が可能とされている(54)。これに対応して  
444 CRISPR/Cas を長期にわたって発現させる目的で AAV を用いてこれらの遺伝子を  
445 導入すると、非分裂細胞でも高い効率でゲノム編集が可能であると報告されて  
446 いる(55)。一方、長期にわたって CRISPR/Cas が発現し続けるということは標  
447 的以外へのオフターゲット作用や他の望ましくない標的部位での遺伝子改変リ  
448 スクも高くなるという懸念がある。また *in vivo* ゲノム編集では、*ex vivo* ゲノ  
449 ム編集と異なり、目的外のゲノム編集が起きてもそれを排除することが困難で  
450 あることに留意すべきである。

451

### 452 3) その他

453 *In vivo* ゲノム編集については、動物を用いた試験を実施してもオフターゲッ  
454 ト作用に関する有用な情報が得られる可能性は低いが、*in silico* 解析やヒト細  
455 胞を用いた *in vitro* 解析での検討により、限定的ではあるものの、一定の意義  
456 ある情報が得られる可能性がある。したがって、*in vivo* ゲノム編集の開発では  
457 これらの方法を用いて潜在的なリスクを評価した上で、適用疾患での期待され  
458 る有用性も踏まえて慎重に臨床開発を進める必要がある。

459

## 460 6. 治験において留意すべき事項（長期フォローアップ等）

461 ゲノム編集技術は目的とする遺伝子を改変する技術であり、その観点から染  
462 色体組込み型ベクターを用いた従来の遺伝子治療用製品と同様のリスク評価を  
463 想定した患者の長期フォローアップが必要である。一方、ゲノム編集は遺伝子の  
464 特定部位の欠失や遺伝子挿入を目指した技術であるため、オフターゲット作用  
465 による安全性上の懸念がなければ、遺伝子組込み部位がランダムな従来の遺伝  
466 子治療よりも安全な技術と考えられる。その一方で、ゲノム編集においては相同  
467 組換えにより p53 等のゲノム修復遺伝子の変異リスクが高まることや、DSB によ  
468 る染色体転座のリスクが指摘されていることから、これらに起因する有害事象  
469 を確認するフォローアップ期間を設定する必要がある(56) (FDA LTF guideline)。

470 なお、どの程度の期間フォローアップが必要とされるかは、使用するゲノム編

471 集技術（例えば、タンパク質等を直接導入することによる改変やウイルスベクタ  
472 ーを用いた導入・改変等の違い）、ターゲットとなる細胞種、標的とする遺伝子  
473 等によって異なると考えられる。従来の遺伝子治療用製品での経験も踏まえる  
474 と、特に造血幹細胞を対象としたゲノム編集では有害事象の発現リスクが高い  
475 (30)と想定され、定期検査を含めた長期フォローアップ計画を設定することが  
476 望ましい。

477 また、*in vivo*ゲノム編集では目的外の組織・細胞、特に生殖細胞に導入さ  
478 れるリスクを十分に考慮する必要がある。特に、生殖細胞において遺伝子改変  
479 の可能性がある場合には、次世代への影響を回避するために、適切な避妊期間  
480 を設定する等の対応をとる必要がある。その際には、遺伝毒性を持つ抗悪性腫  
481 瘍薬でのリスク管理の手法も参考にできるであろう(57) (FDA Guidance for  
482 Industry)。また生殖細胞や受精卵の遺伝子に変異がないことを調べることは  
483 困難であることから、その影響については慎重な長期フォローアップが必要で  
484 ある。

485

## 486 7. おわりに

487 本文書は現時点で日本の遺伝子治療研究やゲノム編集の専門家の議論を結集  
488 し、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の開発において道標となるべ  
489 く作成された成果物である。それらを開発している企業や研究者、また、それ  
490 らの審査を行う審査官にも参考にさせていただくことを期待する。しかしなが  
491 ら、ゲノム編集技術の開発は、日々、急速に進歩しており、同時に、その適用  
492 範囲も拡大し、様々な評価技術の開発も進んでいる。最近ではRNAゲノム編集  
493 技術も展開しており、このような新たな製品に対しても本考え方は適用可能な  
494 部分もあると思われるが、その開発動向に合わせ考え方を適宜見直していくこ  
495 とが必要であると考えられる。

- 496 1. Bogdanove AJ & Voytas DF (2011) TAL effectors: customizable proteins  
497 for DNA targeting. *Science (New York, N.Y.)* 333(6051):1843-1846.
- 498 2. Mali P, *et al.* (2013) RNA-guided human genome engineering via Cas9.  
499 *Science (New York, N.Y.)* 339(6121):823-826.
- 500 3. Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, & Stahl FW (1983) The double-  
501 strand-break repair model for recombination. *Cell* 33(1):25-35.
- 502 4. Carroll D (2011) Genome engineering with zinc-finger nucleases.  
503 *Genetics* 188(4):773-782.
- 504 5. You L, *et al.* (2019) Advancements and Obstacles of CRISPR-Cas9  
505 Technology in Translational Research. *Molecular therapy. Methods &*  
506 *clinical development* 13:359-370.
- 507 6. Fu Y, *et al.* (2013) High-frequency off-target mutagenesis induced by  
508 CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nature biotechnology* 31(9):822-  
509 826.
- 510 7. Li JF, *et al.* (2013) Multiplex and homologous recombination-mediated  
511 genome editing in *Arabidopsis* and *Nicotiana benthamiana* using guide

- 512 RNA and Cas9. *Nature biotechnology* 31(8):688-691.
- 513 8. Yang L, *et al.* (2013) Optimization of scarless human stem cell genome  
514 editing. *Nucleic acids research* 41(19):9049-9061.
- 515 9. Wang T, Wei JJ, Sabatini DM, & Lander ES (2014) Genetic screens in  
516 human cells using the CRISPR-Cas9 system. *Science (New York, N.Y.)*  
517 343(6166):80-84.
- 518 10. Chen F, *et al.* (2017) Targeted activation of diverse CRISPR-Cas systems  
519 for mammalian genome editing via proximal CRISPR targeting. *Nature*  
520 *communications* 8:14958.
- 521 11. Lei Y, Huang YH, & Goodell MA (2018) DNA methylation and de-  
522 methylation using hybrid site-targeting proteins. *Genome biology*  
523 19(1):187.
- 524 12. Epstein BE & Schaffer DV (2017) Combining Engineered Nucleases with  
525 Adeno-associated Viral Vectors for Therapeutic Gene Editing. *Advances*  
526 *in experimental medicine and biology* 1016:29-42.
- 527 13. Hoban MD, *et al.* (2015) Correction of the sickle cell disease mutation in

- 528 human hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood* 125(17):2597-2604.
- 529 14. Kim HJ, Lee HJ, Kim H, Cho SW, & Kim JS (2009) Targeted genome  
530 editing in human cells with zinc finger nucleases constructed via modular  
531 assembly. *Genome research* 19(7):1279-1288.
- 532 15. Mock U, *et al.* (2015) mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease  
533 (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5. *Nucleic  
534 acids research* 43(11):5560-5571.
- 535 16. Hoban MD, *et al.* (2016) CRISPR/Cas9-Mediated Correction of the Sickle  
536 Mutation in Human CD34+ cells. *Molecular therapy : the journal of the  
537 American Society of Gene Therapy* 24(9):1561-1569.
- 538 17. Gaj T, Guo J, Kato Y, Sirk SJ, & Barbas CF, 3rd (2012) Targeted gene  
539 knockout by direct delivery of zinc-finger nuclease proteins. *Nature  
540 methods* 9(8):805-807.
- 541 18. Liu J, Gaj T, Patterson JT, Sirk SJ, & Barbas CF, 3rd (2014) Cell-  
542 penetrating peptide-mediated delivery of TALEN proteins via  
543 bioconjugation for genome engineering. *PloS one* 9(1):e85755.



- 544 19. Gomes-Silva D, *et al.* (2017) CD7-edited T cells expressing a CD7-specific  
545 CAR for the therapy of T-cell malignancies. *Blood* 130(3):285-296.
- 546 20. Zuris JA, *et al.* (2015) Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables  
547 efficient protein-based genome editing in vitro and in vivo. *Nature*  
548 *biotechnology* 33(1):73-80.
- 549 21. Bauer DE, *et al.* (2013) An erythroid enhancer of BCL11A subject to  
550 genetic variation determines fetal hemoglobin level. *Science (New York,*  
551 *N.Y.)* 342(6155):253-257.
- 552 22. Canver MC, *et al.* (2015) BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated  
553 in situ saturating mutagenesis. *Nature* 527(7577):192-197.
- 554 23. Lee HJ, Kim E, & Kim JS (2010) Targeted chromosomal deletions in  
555 human cells using zinc finger nucleases. *Genome research* 20(1):81-89.
- 556 24. Gupta A, *et al.* (2013) Targeted chromosomal deletions and inversions in  
557 zebrafish. *Genome research* 23(6):1008-1017.
- 558 25. Xiao A, *et al.* (2013) Chromosomal deletions and inversions mediated by  
559 TALENs and CRISPR/Cas in zebrafish. *Nucleic acids research*

- 560 41(14):e141.
- 561 26. Canver MC, *et al.* (2014) Characterization of genomic deletion efficiency  
562 mediated by clustered regularly interspaced short palindromic repeats  
563 (CRISPR)/Cas9 nuclease system in mammalian cells. *The Journal of*  
564 *biological chemistry* 289(31):21312-21324.
- 565 27. Cox DB, Platt RJ, & Zhang F (2015) Therapeutic genome editing:  
566 prospects and challenges. *Nature medicine* 21(2):121-131.
- 567 28. Carroll D (2016) Genome editing: progress and challenges for medical  
568 applications. *Genome medicine* 8(1):120.
- 569 29. Oji A, *et al.* (2016) CRISPR/Cas9 mediated genome editing in ES cells and  
570 its application for chimeric analysis in mice. *Scientific reports* 6:31666.
- 571 30. Booth C, Gaspar HB, & Thrasher AJ (2016) Treating Immunodeficiency  
572 through HSC Gene Therapy. *Trends in molecular medicine* 22(4):317-327.
- 573 31. Abe S, *et al.* (2017) Modification of single-nucleotide polymorphism in a  
574 fully humanized CYP3A mouse by genome editing technology. *Scientific*  
575 *reports* 7(1):15189.

- 576 32. Smith C, *et al.* (2014) Whole-genome sequencing analysis reveals high  
577 specificity of CRISPR/Cas9 and TALEN-based genome editing in human  
578 iPSCs. *Cell stem cell* 15(1):12-13.
- 579 33. Veres A, *et al.* (2014) Low incidence of off-target mutations in individual  
580 CRISPR-Cas9 and TALEN targeted human stem cell clones detected by  
581 whole-genome sequencing. *Cell stem cell* 15(1):27-30.
- 582 34. Hendel A, *et al.* (2015) Chemically modified guide RNAs enhance  
583 CRISPR-Cas genome editing in human primary cells. *Nature*  
584 *biotechnology* 33(9):985-989.
- 585 35. Suzuki K, *et al.* (2014) Targeted gene correction minimally impacts whole-  
586 genome mutational load in human-disease-specific induced pluripotent  
587 stem cell clones. *Cell stem cell* 15(1):31-36.
- 588 36. Tsai SQ, *et al.* (2015) GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-  
589 target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nature biotechnology*  
590 33(2):187-197.
- 591 37. Kim D, Kim S, Kim S, Park J, & Kim JS (2016) Genome-wide target

- 592 specificities of CRISPR-Cas9 nucleases revealed by multiplex Digenome-  
593 seq. *Genome research* 26(3):406-415.
- 594 38. Kim D, *et al.* (2015) Digenome-seq: genome-wide profiling of CRISPR-  
595 Cas9 off-target effects in human cells. *Nature methods* 12(3):237-243, 231  
596 p following 243.
- 597 39. Tsai SQ, *et al.* (2017) CIRCLE-seq: a highly sensitive in vitro screen for  
598 genome-wide CRISPR-Cas9 nuclease off-targets. *Nature methods*  
599 14(6):607-614.
- 600 40. Cameron P, *et al.* (2017) Mapping the genomic landscape of CRISPR-Cas9  
601 cleavage. *Nature methods* 14(6):600-606.
- 602 41. Sondka Z, *et al.* (2018) The COSMIC Cancer Gene Census: describing  
603 genetic dysfunction across all human cancers. *Nature reviews. Cancer*  
604 18(11):696-705.
- 605 42. Zischewski J, Fischer R, & Bortesi L (2017) Detection of on-target and off-  
606 target mutations generated by CRISPR/Cas9 and other sequence-specific  
607 nucleases. *Biotechnology advances* 35(1):95-104.

- 608 43. Kosicki M, Tomberg K, & Bradley A (2018) Repair of double-strand breaks  
609 induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex  
610 rearrangements. *Nature biotechnology* 36(8):765-771.
- 611 44. Ono R, *et al.* (2015) Double strand break repair by capture of  
612 retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA  
613 sequences in mouse zygotes. *Scientific reports* 5:12281.
- 614 45. Hanlon KS, *et al.* (2019) High levels of AAV vector integration into  
615 CRISPR-induced DNA breaks. *Nature communications* 10(1):4439.
- 616 46. Torres R, *et al.* (2014) Engineering human tumour-associated  
617 chromosomal translocations with the RNA-guided CRISPR-Cas9 system.  
618 *Nature communications* 5:3964.
- 619 47. Chen X, Li M, Feng X, & Guang S (2015) Targeted Chromosomal  
620 Translocations and Essential Gene Knockout Using CRISPR/Cas9  
621 Technology in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 201(4):1295-1306.
- 622 48. Ferguson DO & Alt FW (2001) DNA double strand break repair and  
623 chromosomal translocation: lessons from animal models. *Oncogene*

- 624 20(40):5572-5579.
- 625 49. Ihry RJ, *et al.* (2018) p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human  
626 pluripotent stem cells. *Nature medicine* 24(7):939-946.
- 627 50. Haapaniemi E, Botla S, Persson J, Schmierer B, & Taipale J (2018)  
628 CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage  
629 response. *Nature medicine* 24(7):927-930.
- 630 51. Hacein-Bey-Abina S, *et al.* (2003) LMO2-associated clonal T cell  
631 proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science (New*  
632 *York, N.Y.)* 302(5644):415-419.
- 633 52. Breese EH, Buechele C, Dawson C, Cleary ML, & Porteus MH (2015) Use  
634 of Genome Engineering to Create Patient Specific MLL Translocations in  
635 Primary Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *PloS one*  
636 10(9):e0136644.
- 637 53. Hannah A. Grunwald VMG, Gunnar Poplawski, Xiang-ru S. Xu, Ethan  
638 Bier, Kimberly L. Cooper (2018) Super-Mendelian inheritance mediated  
639 by CRISPR/Cas9 in the female mouse

640 germline. *bioRxiv*.

641 54. Suzuki K, *et al.* (2016) In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated  
642 homology-independent targeted integration. *Nature* 540(7631):144-149.

643 55. Yin H, *et al.* (2017) Structure-guided chemical modification of guide RNA  
644 enables potent non-viral in vivo genome editing. *Nature biotechnology*  
645 35(12):1179-1187.

646 56. Research USDoHaHSFaDACfBEa (2018) Long Term Follow-Up After  
647 Administration of Human Gene Therapy Products.

648 57. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug  
649 Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2019)  
650 Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling  
651 Recommendations

652 Guidance for Industry.

653

ゲノム編集専門部会 委員名簿

- うちだ えりに  
内田 恵理子 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第一室長
- おかだ たかし  
岡田 尚巳 東京大学 医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 分子遺伝医学分野 教授
- おざわ けいや  
小澤 敬也 自治医科大学 名誉教授／客員教授
- おのであ まさみ  
小野寺 雅史 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部長
- くめ あきひろ  
久米 晃啓 自治医科大学 臨床研究支援センター 教授
- しまだ たかし  
島田 隆 日本医科大学 名誉教授
- たかはし きとる  
高橋 智 筑波大学 医学医療系 教授・トランスポーター医学研究センター長
- たに けんざぶろう  
谷 憲三朗 東京大学 医科学研究所 特任教授／九州大学名誉教授
- なす やすとも  
那須 保友 岡山大学 理事（研究担当）・副学長／医歯薬学総合研究科 教授
- ましもと し  
真下 知士 東京大学 医科学研究所 実験動物研究施設 施設長／先進動物ゲノム分野・ゲノム編集研究分野 教授
- みずぐち ひろゆき  
水口 裕之 大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野 教授
- みたに こうのすけ  
三谷 幸之介 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 遺伝子治療部門 部門長・教授
- ◎ やまぐち てるひで  
山口 照英 日本薬科大学 薬学部 客員教授

◎部会長、○副部会長  
(五十音順)