

英国がミトコンドリア提供の臨床応用を決定 UK allows mitochondrial donation.

日比野 由利
Yuri Hibino

1. はじめに

英国でミトコンドリア提供(mitochondrial donation)の臨床応用が 2015 年 1 月に下院にて、2 月に上院で賛成多数で可決された。HFEA(Human Fertilisation and Embryology Authority)の議長の Sally Cheshire は「何年もの議論を経てイギリスは世界で初めてミトコンドリア提供を許可した。この技術は、ミトコンドリア病の女性が自分と遺伝的つながりを持つ健康な子どもを持つチャンスを与え、また、全ての子どもに健康な生を与えるチャンスになる」と政府の決定を支持した。この決定は科学者コミュニティからも歓迎されている。米国でも FDA によって臨床応用に向けた議論が進められているところだが、英国が一步先んじたことになる。

筋ジストロフィー、レーバー遺伝性視神経萎縮症、リー脳症などの深刻な疾患が卵細胞室に由来するミトコンドリア DNA の変異が関わっているとれ、英国では約 6,000～6,500 人に 1 人の割合で、ミトコンドリアの変異が原因の障害を持つ子どもが出生しているとされる。また、臨床応用認可により、英国では毎年 150 人の女性が、恩恵を受けると推計されている。

ミトコンドリア提供は、HFEA で認可を受けた施設でのみ提供され、深刻な症例に限り臨床応用されることになる。2015 年 10 月に法律が施行され、早ければ年内に世界初の臨床第 1 号が施行される。

ミトコンドリア提供については、これまで、臨床応用を目指して動物実験などが積み重ねられてきたが、生殖細胞に対する介入には未知の医学的リスクが伴うだけでなく、倫理的問題もある。メディアでは「三人の親による体外受精だ(‘three parent IVF’)」と騒がれた。子どもは、両親の遺伝子のほかに、ミトコンドリアに含まれているドナーの遺伝子を引き継ぐことになる。

英国では、ミトコンドリア提供について 2011 年から本格的な議論が開始された。今回の認可に至るまでに、どのような議論が行われたのか、概要を記したい。

2. 賛成、反対

ミトコンドリア提供の認可に対する科学者や専門家におけるマジョリティの受け止め方は、HFEA の議長が示した冒頭のコメントにあるように、ミトコンドリア病を持つ女性にとっては福音になりうる、というものである。同様の見解として、ニューキャッスル大学のウェルカム・トラスト・ミトコンドリア研究所の所長 Doug Turnbull 氏は、ミトコンドリア変異を持つ女性のリプロダクティブ・チョイスを拡張するものであるとして肯定的に評価している。また、筋ジストロフィー患者の会の研究所の所長、Marita Pohlschmidt 氏は、体外受精の恩恵をより多くの人を受けることができるだろうと、ミトコンドリア提供が不妊患者だけでなく、さまざまな疾患に貢献することを歓迎した。

中立的な見解として、キングス・カレッジ・ロンドンの産婦人科教授 Peter Braude 氏は、遺伝子に介入するこの技術が社会に与える影響を軽視すべきではない、しかし、患者にとっては福音であり、リスクとメリットをうまくバランスする必要がある、と述べた。また、ウェルカム・トラスト所長の Farrarg 教授は、この技術が人に対して応用されるまで、100%安全だと言い切れるわけではない、しかしこのようなジャンプが科学を進展させるのだと、科学技術の進展に対する期待感を表明した。宗教的立場からは、妥協のない反対意見もある。カトリックと英国国教会は、安全性に問題があり倫理的にも問題がある、とくに受精卵を破壊するものであり容認できない、とコメントした。そのほか、クローン技術と似ているという反対意見や、ヒトの遺伝子改変技術への滑りやすい坂(slippery slope)となるのではないかと、という懸念も根強い。

3. 可決されるまでの経緯

ミトコンドリア提供については、HFE 法(Human Fertilisation and Embryology Act)2008 年改正案の頃から議論が出はじめたが合意を得ることはできず、2011 年に保健大臣が HFEA に対し技術の安全性と有効性について専門家レビューを要請したことから、ヒトへの臨床応用に向けた本格的な議論が開始された。科学者コミュニティによる安全性と有効性に関するレビュー、倫理問題についての検討、一般国民へのアンケート調査や意見聴取を始め、幅広くコンサルテーションが行われた。とりわけ安全性については、倫理問題以上に慎重に議論が重ねられた。

英国で科学技術の倫理問題を専門的に考察する機関であるナフィールド生命倫理審議会からは、「安全性と有効性を担保できるなら、ミトコンドリアに由来する疾患を持つ家族にとって有益である」と結論づけられた報告書がまとめられた。保健大臣からの諮問を受けて安全性と有効性について検討を行ってきた HFEA では、2013 年 5 月に、十分な安全性が担保されたうえで、法律による規制のもとで認可制とすべきであるとの

勧告がまとめられた。これを受けて2014年2月にHFE法の修正案を政府が公表した。2015年の1~2月、議会の賛成多数で改正が認められた。法改正は2015年10月から施行される。

2005年 前核移植の研究ライセンスが認可される

2009年 HFE法の改正審議で、ミトコンドリア提供を認可するとの修正は反対多数で採用されず

2011年2月 保健大臣がHFEAに対し、ミトコンドリア提供の効果と安全性についての専門家レビューを要請(2011年4月に保健省へ報告書を提出)

2011年6月 倫理と法委員会(The Authority's Ethics and Law Committee)が倫理問題を検討

2012年9月 HFEAが国民との対話のためウェブサイト("Medical Frontier: debating mitochondrial replacement")を開設

2012年12月 保健大臣がHFEAに対し、MTSとPNTの安全性と有効性に関する検討を要請(2013年3月に報告書を提出)

2012年1月 保健大臣とビジネスイノベーション技能大臣がHFEAに対し、国民の意見聴取を要請(2012年9月から12月まで実施)

2012年6月 ミトコンドリア提供に関する一般国民を対象としたアンケート調査が研究者により実施される

2012年6月 ナフィールド生命倫理審議会により、報告書が提出される。安全性と有効性を担保できるなら、ミトコンドリアに由来する疾患を持つ家族にとって有益であると結論づけられる。("Novel techniques for the prevention of mitochondrial disorders: an ethical review")

2013年5月 HFEAから政府への勧告書が公表される("Mitochondria replacement consultation: advice to government")

2013年6月 政府がミトコンドリア提供を容認する修正案の作成を決定

2014年2月 ミトコンドリア提供についての法案が公表される

(2014年5月まで、法案に関するHFEAのコンサルテーションが12週間続けられた)

2014年6月 HFEAによる専門家コンサルテーションで、危険性があるとはいえない("not unsafe")と結論づけられた報告書が保健省へ提出される

2015年1月 下院で382対128により可決

2015年2月 上院で280対48により可決

2015年10月 法律が施行される

4. 科学者コミュニティ：技術の安全性と有効性について

HFEA では専門家パネルを構成して、医学的な安全性と有効性について慎重に議論を重ねてきた。

ミトコンドリアは、エネルギーの産生に関わる物質である。母親の卵細胞質に含まれているミトコンドリアの DNA 変異が子どもに遺伝し、さまざまな障害を引き起こすことが知られている(ミトコンドリア病は母親からのみ遺伝し、父親からは遺伝しない)。ミトコンドリアに関わる異常は、軽いものから重篤なものまで様々なものがあり、母親は無症状または軽い症状でも、子どもには重篤な症状となって現れることもある。ミトコンドリアに関わる障害には、筋ジストロフィー、レーバー遺伝性視神経萎縮症、リー脳症など重い疾患もあれば、さまざまな症状となって現れるため、名前がつけられない障害もある。治療法は存在せず、対処法としては、受精卵の検査や卵子提供、胎児検査、中絶などがあるが、ミトコンドリアの提供は、女性が遺伝的につながりのある健康な子どもを持つ唯一の方法になるとされる。

ミトコンドリア提供の代表的な技術として、母体紡錘体移植(maternal spindle transfer: MTS)と前核移植(pronuclear transfer: PNT)がある。MTS は、ドナー女性の卵子から核 DNA を抜き取り、代わりにレシピエント女性の核 DNA を入れ込むものである。PNT は、カップルの受精卵を作り、受精卵の核細胞を、核細胞が既に抜き取ったドナー女性の細胞核に移植するものである。生まれてくる子どもは核 DNA を通して夫婦の遺伝を引き継ぐが、同時にドナー女性のミトコンドリアの中に含まれているごく僅かな DNA 情報も引き継ぐことになる。

PNT は 1980 年代半ばからマウス実験が行われてきた。MST はサルで実施され、既に成体となっている。またヒトの受精卵でも作成された(移植はされていない)。HFEA の専門家パネルによれば、現在までのところ懸念すべき悪い影響は現れていないという。リスクとして、ミトコンドリアのハプロタイプがドナーとレシピエントであわず子どもに影響が出る可能性がある(但し、これは事前にハプロタイプのマッチングを行うことで回避可能だとされた)。さらに、ドナーのミトコンドリアに異常が含まれており、それがレシピエントと子どもに伝達するリスクがある。しかし影響するのはごく僅かだと専門家は推定しており、子どもへの影響はないと見ている。専門家パネルではさらに実験を重ねることを推奨しているが、ヒトへの影響については臨床応用するまでわからないのも事実である。新たな技術の常であるが、動物実験の成果は、臨床に適用された際の安全性や有効性を 100%保証するものではない。専門家パネルでの検討を行ってきた HFEA では、2014 年 6 月、危険だという証拠はないと結論づけた('there is no evidence

to show that mitochondrial donation is unsafe.’)。但し、リスクを最小化するため、深刻なミトコンドリアに限り、臨床医がその必要性を認めた場合に実施することが推奨された。同時に、子どもの健康状態についての追跡調査が必要であることも強調された。

5. 倫理的・法的・社会的な懸念とそれへの回答

2013年3月、HFEAは、これまでのコンサルテーションで表されてきた懸念に答えながら、以下のように政府への勧告を行った。

生殖細胞を通じた遺伝子系列への操作・介入である

ミトコンドリア提供では、遺伝子そのものが改変されているわけではなく、置換されているだけであり、遺伝子操作であるという批判はあたらない。

国民の見解

サンプリングを実施した約1,000名に対し、ヒアリング調査を行った。56%が‘very’または‘fairly’ positiveで、10%が‘very’または‘fairly’ negativeであった。33%が‘undecided’と答えた。オープンコンサルテーションでアンケートを1,800名強に実施したところ賛成より反対が若干多かった。但しこの結果には自己選択バイアスがかかっている。一般国民の意見としても、概ね好意的であったとしている。

安全性についての懸念

子どもの追跡調査が必要である、としている。次世代への影響を最小限に食い止めるために男児の受精卵のみが使用されるべきであるという意見も出たが、さらなる介入が必要となるため好ましくないと退けられた。

技術や子どもを取り巻く社会の偏見

ミトコンドリア提供で生まれた子どもを社会がどのように見るか、その技術を使わない親に対するプレッシャーになるのではないか、障害者に対する社会の見方が厳しいものになるのではないかという意見があった。これはすでに行われている出生前診断やPGDに関して表明されてきた懸念と同じであるために、新たな倫理的検討問題とはならない。

滑りやすい坂

この技術を容認することで、他の遺伝子改変技術への道を拓くことになるのではないかと非常に大きな懸念がある。現在の規制では、精子や卵子、胚及びミトコンドリア DNA の遺伝子改変、体外で作成された精子・卵子の治療への利用、クローン産生は禁止されており、ミトコンドリア提供を認可しても、これらの禁止事項が変わるわけではない。仮に、将来、容認の可能性が出てきたとしても十分な議論を行い、規制をかけて実施することでそのような懸念を最小化することができる。

クローン技術の一種である

優生思想やクローン技術につながるという懸念も多くの人々から出されていた。あるコンサルテーションでは、PNT は(1 つの受精卵を破壊して核 DNA を用いて別の胚を作成するという意味で)実質的にクローンと同じであると論じたパネリストもいた。しかし、ミトコンドリア提供は、人間の複製ではなく、カップルとドナーの遺伝子の双方が関わった新たな人間の発生であり、個体の複製技術であるクローンと同じではない。

次世代への影響

技術の利用について、予め子どもが同意することができないため不適切だという見解もあった。しかし、子どものことを決定するのは親として普通のことであるとして退けられた。他方、患者の中には、病気を防ぐために遺伝子系列を改変することは端的に良いことである、と表明する人もいた。全体として、遺伝子系列の改変がもたらすネガティブな影響よりも健康な子どもを持つというポジティブな影響の方が上回っていると考えられる人が多かった。

※HFEA として、遺伝子改変技術が必要以上に拡大していくことがないよう、きちんと規制をかけて行うべきであること、また、子どものフォローアップ調査が必要であることを勧告する。

三人の親を生みだす?

ミトコンドリア提供では、核 DNA に由来する遺伝子とミトコンドリアのドナーの遺伝子が混ざりあうことになる。このため “three parent IVF” などと称されている。しかし、ミトコンドリアのドナーに由来する DNA はごく僅かであり、親と見なしうるわけではない。一方、ミトコンドリアが提供されることによって子どもは健康になるというのであれば、その貢献は、親に相当しうるのではないかと述べた人もいた。アンケート調査の結果では、第三者の遺伝子が混ざることについて、否定的な見解よりも、肯定

的な見解が上回っていた¹。

子どものアイデンティティ

子どものアイデンティティやドナーの地位については様々な意見が見られた。懸念として、三人の DNA が混ざり合っていることを知ったら子どもは混乱するだろう、PNT 法によって受精卵を破壊したことを子どもは思い悩むかもしれない、子どもは精神的にダメージを受けるだろうという懸念が挙げられた。逆に、ミトコンドリア DNA とアイデンティティは無関係である、核 DNA の方がアイデンティティにとって重要である、アイデンティティは遺伝的要素によって決められるものではない、ミトコンドリア提供は、血液や臓器などの組織提供など同様、アイデンティティ影響を与えない、精子や卵子の提供と同等かそれ以下の影響に留まるだろう、などの見解があった。

PNT に対する見解

受精卵を破壊することになる PNT 法については、反対意見が見られた。しかし、体外受精クリニックでは廃棄される運命にある胚はいくらでもあるし、研究施設では胚を研究のために作成して破壊するということが普通に行われており、PNT 法だけのことでない。

情報開示

ミトコンドリアのドナーの情報について、多くの人がドナーの情報を開示しなくてもよい、もしくは個人を特定しない情報のみを開示すればよいと答えた。精子や卵子の提供というよりは、血液や組織の提供に近いので、ドナーの個人情報を開示する必要性はないと人々は考えていた。

利害関係者の考え

不妊治療関係者やその他の専門家の見解は、より一致していた。大半は、ミトコンドリアのドナーの遺伝的貢献度は配偶子提供よりも低く、子どものアイデンティティに影響する程度が低いため、組織提供に近いというものであった。しかし、ミトコンドリアのドナーが将来、遺伝的な疾患に罹る可能性も考え、ドナーの情報は保管されなければならないという意見が出た。European Union Tissue and Cells Directives にも全ての

¹ 44%が‘very’または‘fairly’ positive で、15%が‘very’ または‘fairly’ negative であった。

組織や細胞は追跡可能にしておかなければならないと定められており、ミトコンドリアのドナーもそのルールに従うべきである。また、ドナーの側も、子どもの数、性別、出生年について知ることができるようにすべきであるとのコンセンサスに至った。

※ ミトコンドリア提供の規制については、専門家が深刻なミトコンドリア病とみなしたケースに限って提供されるべきであること、また HFEA による認可を必要とすることを勧告する。

6. HFE 法の改定案

HFE 法の改定案が 2014 年 2 月に公表された。改定されるのは、主にドナー情報の公開に関わる部分と、親子関係の規定、また、HFEA の認可を要する点についてである。

ドナーの地位: ミトコンドリアを提供するドナーは、卵子や受精卵の提供と同等ではなく、むしろ臓器や組織の提供と同じようにみなされる。

子どもの出自を知る権利: 子どもは 16 歳になれば HFEA に自分がミトコンドリア提供で生まれたかどうか問い合わせをすることができる。また、子どもからのリクエストがあれば、HFEA はドナーの個人を特定しない情報を提供する。これ以外に、自発的な登録システムを通して、ドナーと子どもは情報交換を行うことができる。ミトコンドリア提供の場合、近親婚は問題にならず、donor sibling の情報を得ることもできない。

ドナーの知る権利: ミトコンドリアのドナーは、子どもの性別、人数、生年について知ることができる。

親子関係: ミトコンドリアを提供したドナーは、子どもの親とはならない。代理出産でミトコンドリア提供が用いられたケースでも同様である。

子どもの追跡調査: 次世代への影響を調べるため、子どもの追跡調査が必要である。研究への参加を強制することはできないが、施設は親に対し、追跡調査への参加を勧めるべきである。

7. 考察

ミトコンドリア提供が適用されるのは、あくまでも、病気のケースに限られている。ヒトの出生へ適用されるのは世界初のことであり、この技術が子どもや次世代に与えるリスクは未知数である。このため、技術の適用は、メリットがリスクを上回ると考えられる深刻なケースに限るとした決定は、現時点で妥当なものである。

あらゆる医療技術がそうであるように、最終的な効果はヒトで証明せざるを得ない。霊長類を含めた動物実験をいくら積み重ねても、ヒトへの安全性についての懸念は払拭されるわけではない。介入に対する反応は、動物とヒトでは、場合によっては非常に大きな隔たりがあることも知られており、最終的にはヒトで臨床試験をするしかない。さらに、生体には個体差も大きい。これをやや誇張して言えば、たとえヒトに対し既に繰り返し適用されている技術であっても、それは、幾分かの試験的要素を含むという言い方もできる。今回の認可にあたって、動物実験が十分に積み重ねられたとはいえないという懸念も表明されたが、最終的にヒトでの確認が不可避であるなら、ヒトへの臨床応用に早々と踏み切った英国の判断は、ある意味では間違っていないという言い方もできる。とはいえそこには、世界のトップを走りたいという国家や科学者の欲望が見えていることも確かである。知られているように、英国は体外受精発祥の地である。この技術は、既に世代を超えた安全性が確認されたことになっており(世界初の体外受精児・ルイーズ・ブラウンは自然妊娠で子を産んだ)、その自信が、今回の英国の決断を後押ししたのかもしれない。とはいえ、その後に開発された顕微受精(ICSI)には、子どもの健康にリスクがあると指摘する疫学調査結果もある。受精卵の遺伝子検査(PGD)などもあり、配偶子や受精卵への操作を伴う技術が普及してきている。たとえ病気の治療に限定されたとしても、生殖細胞に対する侵襲性が高い技術が次々と臨床応用されることで、次世代に与えるリスクが高まってきている。安全性を担保するためには、現場で行われる技術者の操作にも高度な繊細さが要求される。この操作が、子どもや次世代に与える影響は長い年数を経てもみないとわからない。また、ミトコンドリア提供は、遺伝子改変技術ではないかという疑念も根強いが、**HFEA** では、それは当てはまらないとしている。レシピエントへは、これが先端技術の臨床試験であり、子どもの生命健康に対し未知のリスクがあることの説明がきちんとなされるべきであろう。また、別の選択肢として、卵子提供があり、この技術の相対的な安全性も改めて確認されるべきである。

ミトコンドリア提供は、本邦では、いわゆる「卵子の若返り」の技術としても知られる。しかし、加齢によって不妊となっている女性への適用については、**HFEA** のコンサルテーションや報告書などでも一切触れられていない。先進国では、加齢不妊に悩む女性は多いが、加齢不妊への適用は、この技術がヒトでの安全性が検証されていないこ

とを考えると、現時点では極めてリスクが大きい。一握りのケースに限定的に適用し、安全性や効果を検証したうえで、徐々に適用範囲を拡大していくというやり方は我々が取りうる選択肢の一つである。これはまさに生命学者らが懸念する(技術の適用範囲に関する)滑りやすい坂と呼ばれる事態となりうるが、現実的なリスクとメリットの比較衡量によって、その時点でのベストな意思決定を行っていくことは、技術をコントロールする側の論理として肯首しうるものである。

この技術が開発されてきた背景として、「自身と遺伝的つながりがある健康な子ども」を持ちたいという親の願望が反映されている。健康な子どもを持ちたいだけであれば、例えば卵子提供で事足りるはずである。この技術が、卵子提供が既に現実的な選択肢となっている英国で適用されるとき、「遺伝的つながり」の親にとっての重要性が一層前景化される。供給面から見ると、英国では、卵子ドナーは個人情報の開示が必要である。一方、ミトコンドリアのドナーは個人情報が開示されることはないため、「匿名」である。いずれの場合でも採卵などの身体的負担はドナーにとっては同等である。ドナーとして、どちらを好ましいと考えるかはもちろん個人の選択の問題であるが、非匿名の卵子よりも、匿名のミトコンドリアの提供を希望する女性の方が多いという可能性がある。遺伝的つながりがある子どもが欲しいというレシピエントと、匿名でありたいドナーの利害関係が一致することで、ミトコンドリアを用いた技術利用が促進される可能性がある。

仮に第三者の配偶子を使用するとき、子どもに出自をめぐるアイデンティティの混乱が生じることが既にわかっている。そしてそのリスクは、親が子どもの幼い時期から真実を告げることによって低減できることも明らかになっている。つまり、第三者の遺伝子を用いて子どもを得た場合、リスクをコントロールする方法が既に知られている(本邦では卵子提供は実施されておらず、ミトコンドリアを提供するドナーの確保の見込みは立たない。そのため卵子提供との比較はできず、英国の現実とは日本のはるか彼方先にある)。他方、卵子提供ではなく、ミトコンドリア提供が選ばれるとき、母子の遺伝的つながりはより確かなものとなる反面、子どもの健康生命が未知のリスクに晒されることになる。果たしてどちらの選択肢・リスクをとるべきか。決定権は親の側に委ねられている。

※厚生労働省平成26年度児童福祉問題調査研究事業「諸外国の生殖補助医療における出自を知る権利の取扱いに関する研究」の助成を受けた。

References

Adrian O' Dowd 2014 UK will be groundbreaker if proposed regulations for mitochondrial donation are adopted, MPs hear, BMJ 349:g6431

Collins N. 2012 “Three parent baby” fertility technique could be made legal. Daily Telegraph. (2012年9月17日)

Churches oppose three-person baby plan BBC News. (2015年1月30日)

Clare Dyer 2015 UK is set to allow mitochondrial donation after MPs vote in favour 350:h657.

Department of Health 2014 Mitochondrial donation: government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmit of a serious mitochondrial disease from mother to child.

Department of Health 2014 Open consultation: serious mitochondrial disease: new techniques to prevent transmission.

Ingrid Torjesen 2014 Government gives the go ahead for mitochondrial donation during IVF. BMJ 349:g4801.

Jacqui Wise 2014 Mitochondrial donation is “not unsafe” review confirms. BMJ 238:g 3723

Jacqui Wise 2014 Draft UK regulations for mitochondrial donation are published. BMJ 348:g1846.

Jacqui Wise 2015 Mitochondrial donation could benefit 150 UK women a year, study says. BMJ 350: h536.

Nuffield Council on Bioethics 2012 Novel techniques for the prevention of mitochondrial disorders: an ethical review.

The Human Fertilization and Embryology (mitochondrial donation) regulations 2015

The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) 2012 Mitochondria public consultation.

The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) 2012 Medical Frontiers: debating mitochondria donation.

(<http://mitochondria.hfea.gov.uk/mitochondria/>)

The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) 2013 Mitochondria replacement consultation: advice to government.

The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) Mitochondria public

consultation 2014 Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2014 update.

Zosia Kmiotowicz 2015 UK becomes first country to allow mitochondrial donation.

BMJ 350:h1103.