

【解説：今回行われたとされるゲノム編集の概要について】

今回のケースは、論文や学会発表も行われていないため、推定も多く含まれること、ご了承ください。以下では科学的な背景を中心に、今回行われたとされるゲノム編集について解説します。

HIVに感染した夫の精子から洗浄でHIVを除去し、未感染の妻から卵子を採取して、受精後にゲノム編集を行うためにCRISPR-Cas9タンパク質とsgRNAを注入することで、HIVが感染するのに重要な遺伝子(CCR5遺伝子)を破壊したようです。HIVが細胞へ侵入する際、細胞表面に出ているCCR5という受容体タンパク質との結合を足がかりに、細胞(T細胞やマクロマージ)の内部へ侵入します。そして、ヨーロッパではごく稀に、このCCR5遺伝子の両アレルに32塩基対の欠失を持ち、CCR5タンパク質を翻訳できない人がおり、この欠失を持つ人はHIVに接触しても感染が起こらない(起こりにくい)ことが報告されています[Dean et al., Science, 1996]。さらに、CCR5遺伝子に32塩基対の欠失をもつドナーからAIDS患者に(白血病治療の一貫として)造血幹細胞移植を行った場合、HIVの増殖を抑制することができるとの報告もあります[Hütter et al., N Engl J Med, 2009]。移植したCCR5欠損免疫細胞はHIVに感染しにくいいため、T細胞などが本来もつ免疫の力を維持することができ、免疫不全になりにくいという効果が科学的に証明されているのです。これらの報告を踏まえ、希少なCCR5遺伝子欠損ドナーを探すのではなく、HIVに感染した患者自身のT細胞や造血幹細胞を取り出し、ゲノム編集(ZFN)技術を用いてCCR5遺伝子に欠失を人為的に導入し、また患者に移植して戻すという臨床試験(第I/II層試験)が、米国のSangamo Therapeutics社を中心に進められており、成果が論文発表されています[Tebas et al., N Engl J Med, 2014]。

上記の米国で進行中の臨床試験は、将来子孫に遺伝子改変が伝播しない体細胞において実施されたもので、受精卵でCCR5遺伝子を破壊することとは意味合いが全く異なります。患者のT細胞や造血幹細胞(体細胞)でゲノム編集を行った場合、その恩恵および副作用のリスクは患者本人が負うことになり、それらを理解した上で本人合意の元に実施されますが、受精卵でゲノム編集を行った場合、恩恵および副作用のリスクをこれから生まれてくる子供(およびその子孫)が負うことになりますが、子供自身には事前合意どころか選択の余地すらありません。

CCR5遺伝子は、何もHIV感染の足がかりとしてだけ存在している訳ではなく、ケモカイン受容体(炎症を引き起こし、白血球などを呼び込む物質ケモカインと結合して細胞内に情報を伝達するタンパク質)として、全身の様々な細胞において重要な役割を担っています。例えば、CCR5遺伝子を欠失させたマウスを用いた研究などから、角膜の血管新生が阻害されてしまうこと[Ambati et al., Vis Sci, 2003]、西ナイルウイルスの感染リスクが高まること[Glass et al., J Exp Med, 2005][Glass et al., J Exp Med, 2006]、インフルエンザウイルス感染による死亡率が上昇すること[Falcon et al., J Gen Virol, 2015]、糸球体腎炎を悪化させること[Turner et al., J Immun, 2008]、などが報告されています。

家系として CCR5 遺伝子を両アレルで欠失した人も(主に白人種で)見つかったため、CCR5 遺伝子機能の欠失が直ちに重篤な異常として現れる危険性はそれほど高くはないとも考えられますが、CCR5 ケモカイン受容体に類似の遺伝子として CCR2 遺伝子や CCR1, CCR3 遺伝子なども存在しており、CCR5 遺伝子の欠損時に機能面で補完している可能性もあります。もし受精卵がたまたま CCR2 遺伝子に変異をもっていた場合、CCR5 を破壊してしまうと、さらに重篤な副作用が現れるリスクがあります。一方で、CCR5 遺伝子の欠失は白人種に限定して見つかっており、アジア人種ではほぼ存在しません。これは、CCR5 遺伝子欠失がアジア人種にとって不利または有害ですらある可能性を示唆しています。したがって、仮に研究計画通り CCR5 遺伝子が破壊されたとして、アジア人種においてどのような副作用が起こるのか、予測は非常に困難です。

さらに、ZFN を用いた CCR5 破壊実験において、CCR5 遺伝子と CCR2 遺伝子は DNA 配列がよく似ているため、CCR5 を欠失するために設計された ZFN であっても、標的ではない CCR2 遺伝子をも傷つけてしまうこと(いわゆるオフターゲット変異誘導)があると報告されています。ヒトにおいて、CCR5 遺伝子と CCR2 遺伝子を同時に欠失した場合にどのような副作用が起こるのか、予想は非常に困難です。

今回のケースでは父親だけが HIV 陽性であり、妻は HIV 陰性であったため、HIV を除去した精子を受精させた段階で、受精卵には HIV は存在しなくなります。したがって、子供を HIV 感染から守るためにゲノム編集は必ずしも必要ありません。また、仮に母親が HIV 陽性であったとしても、帝王切開により HIV 感染のない子供を誕生させることができます。これらの理由から、HIV に何度も暴露するような環境で生活する状況でなければ、HIV 耐性をゲノム編集で誘導する必要性は見当たりません。