

研究開発二種省令別表第一第一号へに該当しないウイルス及びウイロイドに係る考え方

平成19年5月14日
文部科学省研究振興局
ライフサイエンス課
生命倫理・安全対策室

ウイルス及びウイロイドである遺伝子組換え生物等の遺伝子組換え実験のうち、「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」(平成16年1月29日文部科学省・環境省令第1号。以下「二種省令」という)別表第一第一号へ

自立的な増殖力及び感染力を保持したウイルス及びウイロイド(文部科学大臣が定めるものを除く。)である遺伝子組換え生物等であって、その使用等を通じて増殖するもの

に該当するものについては、あらかじめ文部科学大臣による拡散防止措置の確認が必要とされているところである。

しかしながら、ウイルス及びウイロイドの性質、遺伝子改変の手法等により、当該条項に定める要件への適合の可否が分かれることから、以下にその考え方を示す。

1. 実験系では増殖しない又は増殖力が極めて低いウイルス及びウイロイドを宿主とする遺伝子組換え生物等

C型肝炎ウイルス等については、「C型肝炎ウイルス等の大臣確認申請に係る考え方(平成19年3月12日付け文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理安全対策室発出文書)別添1参照」に掲げる考え方により、あらかじめ文部科学大臣による拡散防止措置の確認を受けることが必要である。

2. 特定の細胞のみで効率的に増殖するウイルス及びウイロイドを宿主とする遺伝子組換え生物等

ウイルスの中には、ニワトリ胎児線維芽細胞のみで効率的に増殖するワクシニアウイルス MVA 株や DI 株等、哺乳動物細胞等ではほとんど増殖しないことが知られているものがある。しかしながら、これらのウイルスは、特定の細胞における自立的な増殖力及び感染力を有し、かつ、その使用等を通じて増殖することから、二種省令別表第一第一号へに該当し、あらかじめ文部科学大臣による拡散防止措置の確認を受けることが必要である。

3. 遺伝子改変により特定の細胞で効率的に増殖するウイルス及びウイロイド

ウイルスの中には、遺伝子改変により、腫瘍細胞等で効率的に増殖する、いわゆる「制限増殖型」として知られているものがある。しかしながら、通常、「制限増殖

型」のウイルスは、特定の細胞における自立的な増殖力及び感染力を有し、かつ、その使用等を通じて増殖することから、二種省令別表第一第一号へに該当し、文部科学大臣による拡散防止措置の確認が必要である。以下に、そのようなウイルスの例を示す。

- ・ウイルス初期遺伝子 E1A をガン細胞等増殖細胞で特異的に機能するプロモーター制御下においた Adenovirus

4. 遺伝子改変により増殖力を欠損させたウイルス及びウイルス

ウイルスの中には、遺伝子改変により、自立的な増殖力を欠損させた、いわゆる「増殖力欠損型」として知られているものがある。これらのウイルスは通常、二種省令別表第一第一号へに該当しない。

しかしながら、「増殖力欠損型」の基準はウイルスにより異なることから、以下に当該基準を示すこととする。

(1) Human immunodeficiency virus 1

「Human immunodeficiency virus 1 型 (HIV-1) の増殖力等欠損株等の解釈について (平成 17 年 10 月 14 日付け文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理安全対策室発出文書) 別添参照」により定義された「増殖力等欠損株」などの、自立的な増殖力を欠損させた HIV-1。

しかしながら、「増殖力等欠損株」に該当しない自立的な増殖力を欠損させた HIV-1 は、二種省令別表第一第一号へには該当しないものの、その実験分類がクラス 3 となることから、二種省令別表第一第一号八に該当し、結果として文部科学大臣による拡散防止措置の確認が必要である。

(2) Adenovirus

Adenovirus であって、E1A 遺伝子のコード領域の全体あるいは大部分を欠失させることにより、その機能を欠損させたもの。

なお、

- 1) 増殖力欠損型遺伝子組換えウイルスが野生型ウイルスと共感染することにより、感染細胞中で、相同組換え等により、ウイルス遺伝子の欠損部分が回復し、且つ、導入遺伝子が保持された増殖型遺伝子組換えウイルスが生成されること、
- 2) 増殖力欠損型遺伝子組換えウイルスが、野生型ウイルス又は当該ウイルスの欠損を相補するウイルスと共感染することにより集団として感染性を保ちつつ継代維持されること (自然界での例として、Adeno-associated virus と Adenovirus、欠損 Simian virus 40 と Adenovirus (いわゆる SV40- Adenovirus hybrid)、Hepatitis D virus と Hepatitis B virus、Moloney sarcoma virus と murine leukemia viruses 等の共感染)

が知られている。これらの現象を用いることにより、それぞれ、

- 1) 増殖型遺伝子組換えウイルスを得ることを目的として使用等を行う場合、

2) 単独では増殖力を欠損している遺伝子組換えウイルスを、当該ウイルスの欠損を相補するウイルス（単独で増殖力を欠損しているウイルスを含む）との共存で感染性集団として使用等を行う場合

には、あらかじめ文部科学大臣による拡散防止措置の確認が必要である。したがって、これらの手法を用いる場合には、当該遺伝子組換えウイルスの増殖の可能性について十分に検討されるべきであり、また、必要に応じて実験開始後のモニタリング等が講じられるべきである。

(別添1)

C型肝炎ウイルス等の大臣確認申請に係る考え方

平成19年3月12日
文部科学省研究振興局
ライフサイエンス課
生命倫理・安全対策室

ウイルス及びウイロイドの中には、遺伝子改変により増殖力を欠損させていない場合であっても、C型肝炎ウイルスなど、培養細胞のみを使用した実験系では増殖しない又は増殖力が極めて低い事が知られているものがある。

しかしながら、このようなウイルス及びウイロイドであっても、自然界では増殖することが知られていることから、ウイルス及びウイロイドである遺伝子組換え生物等の遺伝子組換え実験に際して、文部科学大臣による拡散防止措置の確認が必要となる場合について規定した「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」(平成16年1月29日文部科学省・環境省令第1号。以下「二種省令」という)別表第一第一号へ

自立的な増殖力及び感染力を保持したウイルス及びウイロイド(文部科学大臣が定めるものを除く。)である遺伝子組換え生物等であって、その使用等を通じて増殖するもの

に該当し、これらを用いた遺伝子組換え実験を行う際には、あらかじめ文部科学大臣による拡散防止措置の確認を受けることが必要である。

このようなウイルス及びウイロイドに該当する例としては、C型肝炎ウイルスのほかに、以下に掲げるものが挙げられる。

- ・ ヒトパピローマウイルス
- ・ ヒトT細胞白血病ウイルスⅠ型
- ・ B型肝炎ウイルス
- ・ ノーウォークウイルス
- ・ サッポロウイルス

(別添2)

Human immunodeficiency virus 1型(HIV-1)の増殖力等欠損株等の解釈について

平成17年10月14日
科学技術・学術審議会
生命倫理・安全部会
遺伝子組換え技術等専門委員会

Human immunodeficiency virus 1(以下 HIV-1 という)の実験分類については、二種告示別表第2において実験分類クラス3として扱われる場合と、クラス2として扱われる場合がある。

HIV-1を宿主とする遺伝子組換え生物を作成する場合に宿主の実験分類がクラス3の場合、二種省令別表第一第一号八の規定により使用に先立って執る拡散防止措置の確認が必要となる一方、実験分類クラス2に分類される HIV-1 の増殖力等欠損株を宿主とする場合は機関実験とされる。これまで、実験分類クラス2に分類される HIV-1 の増殖力等欠損株については解釈が明確に示されていなかったことから誤解の生じる余地があったため、具体的な要件を示すこととする。

二種告示別表第2第2号(2)に掲げる「Human immunodeficiency virus(略称 HIV)1型の増殖力等欠損株」とは遺伝子組換えウイルスと野生型 HIV-1 との重複感染等、特殊な場合においても「自立的な増殖力及び感染力又は病原性を獲得することがないもの」を指し、具体的には次の全ての要件を満たすものとする。

1. 調節遺伝子およびアクセサリ遺伝子(*nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*) の機能を全て欠損しており、制御遺伝子(*tat*, *rev*) の少なくともいずれか一方の機能を欠損しているもの。
2. 構造遺伝子の固有部分を全て欠損するもの(フレームシフトやポイントミューテーションによる機能欠損を除く)。
3. プロウイルスにおいて LTR のプロモーター活性を持たず、HIV-1 の全ゲノムが転写されないもの。

なお、レトロウイルスを宿主とする遺伝子組換え生物の作成に当たっては、通常、ウイルスのゲノムRNAでは無くクローニングされたプロウイルスを操作する。この場合、宿主とは操作されるプロウイルスの塩基配列と相補的な塩基配列を持ったRNAをゲノムとするウイルスを指すとする。

二種告示別表第2第2号(2): Human immunodeficiency virus(略称 HIV)1型の増殖力等欠損株(自立的な増殖力及び感染力を保持せず、かつ、哺乳動物等に対する病原性がない株であって、使用等を通じて自立的な増殖力及び感染力又は病原性を獲得することがないものをいう。以下同じ。)

同別表第2第3号(2): Human immunodeficiency virus(略称 HIV)1型(増殖力等欠損株を除く。)及び2型

同別表第一第一号八: 宿主の実験分類がクラス3である遺伝子組換え生物等