

人类基因编辑的法律规制研究

王莹 刘静 田野 张鑫 孙燕荣

摘要 近年来,基因编辑技术发展迅猛,已成为颠覆性的疾病治疗手段,创造一种新的“调控生命”的模式。但随着研究持续升温,争议事件频发,加强立法监管的需求日益凸显。面对技术上的突飞猛进,世界各国立法监管的步伐远远滞后。长远来看,我国应加强对基因编辑的立法,建立基因编辑等具有风险的生物技术研究开发活动安全监管机制。

关键词 人类 基因编辑 法律规制

中图分类号 R052

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.002

生命科学和生物技术领域每个新技术的出现,在给人类健康和社会经济发展带来重大利好的同时,也不可避免地会带来一些潜在风险。随着基因编辑技术在全球范围内持续升温,涉及伦理等争议事件频发,加强立法监管的需求凸显出来,世界各国纷纷探索对人类基因编辑的规制模式。

一、基因编辑技术应用的利与弊

近年来,基因编辑技术发展迅猛。在医学领域,可以通过同时修饰或调控多个基因而模拟出复杂多基因疾病,推动新一代的药物研发;可以纠正致病突变,进行遗传疾病的精准治疗,推动基因治疗临床应用和产业化发展。在农业领域,可以对农作物的重要经济性状进行改良,从而开发抗旱高产的玉米、抗病性的小麦和水稻、改良油品质量的大豆和改良存储质量的马铃薯等优良作物品种;同时基因编辑技术已经在猪、牛、羊等多种家畜中实现了基因组的精确修饰,从而能够在肉品质、生长速度、抗病能力等关键生产性状方面进行家畜品种改良。未来随着技术的不断优化与突破创新,基因编辑必将为人类改造自然提供更强大的技术支撑手段。

但是,由于基因编辑技术涉及遗传物质或其表达调控方式的改变,其应用也给人类健康及伦理带来很大风险。以 CRISPR - Cas9 为例:(1)技术本身还存在未攻克的脱靶效应,导致 Cas9 酶作用于非预期的基因目标从而产生致病风险,这也是阻碍基因编辑技术应用的最大障碍。(2)CRISPR 的人体应用可能引发免疫反应,如何确保向人体细胞中引入外源

CRISPR 系统的同时,又不引起机体的强烈免疫应答,还有待进一步研究。(3)CRISPR 系统可能在 p53 缺陷的细胞中具有更高的编辑效率,从而在使用中可能导致 p53 缺陷的细胞被富集,从而提高被编辑细胞的癌变风险。(4)在胚胎中进行基因编辑操作难以避免“嵌合现象”,导致一些胚胎细胞基因得到了修饰,另一些胚胎细胞基因得不到修饰,从而出现不同遗传性状嵌合或混杂表现的个体。

此外,作为一种简便易用的技术,基因编辑存在误用和滥用的风险。使用过程中操作不当或人为故意,对遗传物质改造或修饰,可产生未知或新的功能或性状,如突破医学治疗和功能增强的界限,造成人类基因某类功能缺失或增强等。

二、人类基因编辑国际规范

就人类基因编辑技术的伦理和法律规范而言,有针对性的国际法律规范大概形成于 2000 年前后,且大部分都是软法规范^[1]。联合国公约强调尊重人的尊严和受试者知情同意重要原则。

1997 年联合国《世界人类基因组与人权宣言》强调,“这种尊严要求不能把个人简单地归结为其遗传特征,并要求尊重其独一无二的特点和多样性”,并且认为生殖克隆有违人类尊严而不得允许其进行。2003 年联合国《关于人类遗传数据的国际宣言草案》规定,人类基因数据采集、处理、保存、使用过程中要遵循同意、保密、利益共享原则,明确规定个人利益优先于社会和科学研究的利益,禁止将人类基因资源用于社会歧视以及各种侵犯人权的行为上^[2]。在欧洲范围内,《人权与生物医学公约》及其一系列附加议定书至关重要,是迄今为止为数不多的具有法律约束力的跨国性规范,其目的在于在生物技术和医学应用中保护所有人的尊严和特性以及个人的基本权利和自由。

作者单位:100039 北京,中国生物技术发展中心(王莹、刘静、张鑫、孙燕荣);300072 天津大学法学院(田野)

通讯作者:孙燕荣,电子信箱:sunyr@cncbd.org.cn

三、主要国家和地区的人类基因编辑法律法规

任何新技术,都应在可控范围内发展,要制定相应的政策和法规对其进行规范,不可逾越监管红线。世界主要机构、组织及政府管理机构等对于人类基因编辑不断提出声明和建议(表1),在“基础研究可以

进行”、“临床使用不应继续进行”、“只有在安全性和有效性问题得到解决、社会同意时,才能够进行临床应用”、“不同利益相关者应参与决策”等方面达成了一些共识。但在监管立场上存在较大分歧^[3]。

表1 主要机构、组织及政府管理机构对于在人类种系细胞进行基因编辑的声明和建议^[4]

声明	Hinxton 小组	人类基因编 辑国际峰会	人类基因编 辑委员会	ASGCT 和 JSGT	ISSCR	EGE	ACMG	NIH	HFEA
基础研究可以进行	√	√	√	√	√				√
临床前研究可以进行		√	√						
部分或全部暂停研究						√		√*	
不同利益相关者应参与决策	√	√	√	√	√	√	√		
临床使用不应继续进行	√	√	√	√	√	√	√		
只有在安全性和有效性问题得到解决 时,才能够进行临床应用	√	√	√	√	√	√	√		
只有在社会同意范围内,才能够进行临 床使用	√	√	√	√	√	√	√		
只有在适当的监督到位的情况下,才能 够进行临床使用	√	√	√			√			
只有在公正和公平问题得到解决时,才 能够进行临床应用	√			√		√			
临床使用只有在透明时才能够进行			√						
全世界应不鼓励临床应用									
对该领域科学研究的监管,任何公共政 策都应该是灵活的	√								

①每个陈述中只有主要的、公开的论点被标记为“√”。因此,缺少“√”并不一定表示不同意。由于不能捕获每个语句的细微差别,因此表中观点可能包含主观的理解;②许多独立的群体已经发表了关于人类生殖系基因编辑和相关研究的报告。这些组织的组成各不相同,从专家联盟、专业协会到政府实体或代表,但许多报告和建議的内容相当相似。大多数声明都认为应该进行基础研究,但至少在短期内应避免临床应用;③许多声明概述了在临床使用人类生殖系基因改造之前必须满足的标准,包括克服安全和技术障碍,就边界达成社会共识,建立适当和透明的监督机制,第二,解决股权问题。最主要的分歧在于目前应该允许的研究类型,包括是否应该部分或全部暂停研究;④缩写如下:ASGCT. 美国基因与细胞治疗学会;JSGT. 日本基因治疗学会;ISSCR. 国际干细胞研究学会;EGE. 欧洲集团美国医学遗传学院;ACMG. 美国医学遗传学学院;NIH. 美国国立卫生研究院;HFEA. 英国人类受精和胚胎学管理局;⑤其他:Hinxton 集团 - 隶属约翰霍普金斯大学的国际干细胞、伦理和法律联盟;⑥* NIH 将不资助任何基因编辑技术在人类胚胎中的使用

1. 美国:美国没有制定专门硬法对人类基因编辑予以法律规制,但先后出台了多项指导性文件。包括:NIH《人类胚胎干细胞研究指南》(2009 年)、NIH《关于重组或合成核酸分子的研究指南》(2013 年)、NIH《人类胚胎基因编辑的 NIH 资助声明》(2015 年)、白宫科技政策办公室《关于基因组编辑的通知》(2015 年)等。自 2009 年美国发布总统令取消了人胚胎干细胞研究禁令,NIH 立即发布研究指南,放宽了人胚胎干细胞研究范围,但对体细胞移植和创建研究性胚胎仍然在被禁之列。实际上,有关修饰人类胚胎基因用于临床的想法已经经过多年的讨论,几乎被普遍视为“一条不应该跨越的底线”。

2015 年 5 月 18 日,人类基因编辑行动计划(human gene - editing initiative)由美国国家科学院(NAS)

和国家医学院(NAM)共同启动,并由二者组织成立人类基因编辑研究委员会,制定具体的指导准则。委员会于 2017 年 2 月 15 日,在美国华盛顿正式发布了人类基因编辑的科学技术、伦理与监管的研究报告(human genome editing: science, ethics, and governance),从基础研究、体细胞、生殖细胞/胚胎基因编辑 3 个方面提出相关原则,规范监管。

2. 欧盟:欧洲形成了禁止基因治疗试验导致对受试者生殖细胞遗传特性进行修改的共识。《人权与生物医学公约》第 4 章第 13 条指出,“修饰人类基因组的干预方法仅用于预防、诊断、治疗等目的,并且只有在不向任何后代基因组中引入修饰的情况下进行”。第 5 章第 18 条指出,“法律允许在体外研究胚胎,同时法律必须确保对胚胎的充分保护”。

为更好地关注基因编辑等技术发展,欧盟委员会成立了欧洲科学和新技术伦理工作组(European Groupon Ethics in Science and New Technologies, EGE)等机构,强调“CRISPR/Cas9 基因组编辑技术具有以往方法所不具有的许多优势,具有巨大的发展潜力”,同时也承认 CRISPR/Cas9 系统在近中期内挑战了人类细胞修饰的国际监管环境。2016 年,EGE 针对基因编辑发表声明,要求谨慎对待基础研究和转化研究之间的区分边界,并且必须考虑临床应用中治疗和转化界限。

3. 英国:英国针对人类基因编辑的态度经历了由严格禁止、许可审批向逐渐开放的转变。1990 年,英国《人体受精和胚胎学法》明令禁止“以生殖为目的在人类胚胎或配子(精子或卵细胞)中使用基因组编辑技术”,这是全球第一部涉及人类胚胎相关监管法案。同时,该法案规定,在研究和临床中的胚胎和配子使用由英国人类受精和胚胎管理局(HFEA)进行许可和监管。2016 年,HFEA 批准伦敦 Francis Crick 研究所研究员 Kathy Niakan 对人类胚胎进行编辑的请求,这是世界首例由国家监管机构批准的人类胚胎编辑研究^[5]。目前,英国总体上持比较开放的立场^[6]。

4. 日本:在 2018 年之前,日本没有专门的法律规范对人类基因编辑做出监管。与此相关的是 2000 年日本颁布的《人类克隆技术监管法案》,明确禁止将人为加工的个体(包括通过克隆技术、融合/聚集技术产生的胚胎)导入人体子宫,并采取其他措施处理此类胚胎。但在 2018 年 9 月,日本发布了关于允许对人类胚胎进行基因编辑的指导草案,允许科学家使用基因编辑工具对人类的胚胎进行修饰,但严格限于以生殖辅助医疗为目的的基础研究^[7]。第 2 章第 3 条明确规定,研究用的胚胎严禁移植到人体或动物子宫内,并要求该类项目研究人员严禁出入有条件进行移植实验的实验室。第 5 条要求研究终止时,实验胚胎必须做废弃处理。此指导草案发布后,日本成为对人类基因编辑限制要求较为宽松的国家。

5. 其他:少数国家还有针对因人类基因编辑而立法入刑的。法国《新刑法典》第 5 卷第 1 章规定了“保护人之种类罪”,实行、组织旨在对人体进行选择安排之优生学实际操作的,处 20 年徒刑。加拿大《人类辅助生殖法》规定,违法编辑人类基因组可处以最高 10 年监禁。西班牙《刑法典》中设置了“改变人类基因罪”、“过失改变基因罪”、“制造基因武器罪”。澳大利亚《禁止克隆人法案》规定了“对基因进行可

遗传的操作罪”,可处以 15 年监禁。奥地利《生物科技法》规定,未经许可实施基因治疗的,构成犯罪,处以罚金刑。芬兰《刑法典》第 11 章规定了“战争与反人道罪”。

四、我国人类基因编辑法律规范

中国对于人类基因编辑的态度是支持体细胞基因编辑的研究和应用,反对生殖系基因编辑应用。目前涉及的相关法规包括《基因工程安全管理办法》、《人类遗传资源管理暂行办法》、《人类辅助生殖技术管理办法》、《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》、《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等。

其中,明确规定严禁开展以生殖为目的的对人生殖系进行可遗传基因编辑的规范性文件,包括 2003 年中华人民共和国科学技术部和国家卫生健康委员会(原卫生部)发布的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,第 6 条明确规定“利用体外受精、体细胞核移植、单性复制技术或遗传修饰获得的囊胚,其体外培养期限自受精或核移植开始不得超过 14 天。不得将前款中获得的已用于研究的人囊胚植入人或任何其他动物的生殖系统”。2003 年国家卫生健康委员会(原卫生部)发布的《人类辅助生殖技术规范》,在“实施技术人员的行为准则”中明确规定“禁止以生殖为目的对人类配子、合子和胚胎进行基因操作”。2018 年,国家卫生健康委员会发布《医疗技术临床应用管理办法》,实行医疗技术负面清单管理制度,明确规定 4 类技术被列入禁止类清单,禁止应用于临床:安全性、有效性不确切的医疗技术;存在重大伦理问题的医疗技术;已经被临床淘汰的医疗技术;未经临床研究论证的医疗新技术。但以上规范性文件仅停留在部门规章、技术规范和指导原则层面,法律位阶低或不具有法律效力,且缺少配套细则保证其执行力。

五、总结与建议

基因编辑技术已逐渐发展成为颠覆性的疾病治疗手段。但不可否认的是,在全球范围内对人类基因编辑的认知尚处于比较混乱的状态,相较于基因编辑技术的飞速发展,立法监管的步伐远远滞后^[8]。相关立法的严重缺位,究其原因是人类对于这项前沿技术所带来的伦理和安全等复杂挑战还没有做好充分准备,特别是对于如何平衡保护人类尊严与科学研究自由的关系,尚没有足够的自信和有效的办法。

从长远来看,我国应加强对人类基因编辑的立法。习近平总书记在 2019 年 1 月 21 日省部级主要

领导干部坚持底线思维着力防范化解重大风险专题研讨班上发表重要讲话,强调科技领域安全是国家安全的重要组成部分,并要求围绕人工智能、基因编辑、医疗诊断、自动驾驶、无人机、服务机器人等领域,加快推进相关立法工作。建议从以下几个方面考虑:(1)完善监管体系,填补法律缺位。基因编辑作为现代生物技术的核心技术,相关的伦理学研究和法律法规监管方面相对薄弱,亟待加强。应明确人类基因编辑研究应用的范围,划定合法与违法的边界,只有在严格监管下,确保安全性和有效性,人类基因编辑技术才可被允许应用于临床。(2)规范相关科研活动,避免造成负面影响。基因编辑技术是典型的两用性技术,具有“双刃剑”的特点。应针对人类基因编辑的科学研究活动进行立法监管,评估科研活动风险及由此可能引发的不良后果,加强科研伦理审查,以防止被恶意使用。(3)强化风险意识,加强对科研机构和人员的责任约束。近年来,我国基因编辑技术的研究水平快速增长,但相关科研机构和人员的安全风险意识较为淡薄,接受的安全培训严重不足。应在立法中强化科研机构和人员的主体责任

任,对于实施严重悖逆伦理行为的科研机构 and 人员,追究相应法律责任。

参考文献

- 1 王康. 人类基因编辑多维风险的法律规制[J]. 求索, 2017, 11: 98 - 107
- 2 联合国教科文组织国际生命伦理学委员会(IBC, UNESCO). 关于人类遗传数据的国际宣言节案[J]. 中国医学伦理学, 2004, 17(2): 28 - 30
- 3 Isasi R, Kleiderman E, Knoppers BM. Editing policy to fit the genome? [J]. Science, 2016, 351(6271): 337 - 339
- 4 Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, et al. Human germline genome editing[J]. Am J Human Genet, 2017, 101(2): 167 - 176
- 5 Davies JL. The regulation of gene editing in the United Kingdom[J]. Scitech Lawyer, 2016, 13(1): 14
- 6 田野, 刘霞. 基因编辑的良法善治: 在谦抑与开放之间[J]. 深圳大学学报: 人文社会科学版, 2018, 35(4): 106 - 115
- 7 Cyranoski D. Japan set to allow gene editing in human embryos[N]. Nature, 2018, Doi:10.1038/d41586-018-06847-7
- 8 Pridan - Frank S. Human - genomics: a challenge to the rules of the game of international law[J]. Columbia J Transnat Law, 2002, 40(3): 619 - 676

(收稿日期: 2019 - 02 - 27)

(修回日期: 2019 - 03 - 12)

欧美基因编辑伦理规范研究探讨

杜然然 秦奕池 慧张冉 郑思杨 渊

摘要 近年来随着 CRISPR/Cas9 基因编辑技术在临床研究中的广泛应用, 引发的医学伦理问题受到科学家和医学伦理学家的关注。本文对美、英两国涉及人类受试者研究的相关伦理规范进行探讨, 提出促进我国医学伦理立法、提升医学伦理监管针对性、制定医学伦理专家共识等建议, 以期规范我国医学临床研究中涉及的基因编辑医学伦理审查提供参考。

关键词 基因编辑 医学伦理 规范 建议

中图分类号 R394

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.003

目前, 国际上在涉及人类受试者的医学研究方面已制定了许多伦理规范, 均具有约束作用。如 1949 年《国际医学伦理学准则》指出, 医生在提供医疗时应根据受试者的最佳利益采取行动^[1]。1964 年世界医学会发布《赫尔辛基宣言》, 明确了人类受试者的医学研究伦理一般原则^[2]。1996 年国际人类基因组

发布的《关于遗传研究正当行为的声明》对人类基因工程的运用进行了规范等^[3]。1997 年联合国发布《关于人类基因组与人权问题的世界宣言》, 对人类辅助生殖技术带来的新情况制定了国际公约^[4]。其中, 欧美发达国家代表美国和英国也提出了基因编辑伦理的一般原则及保护受试者隐私安全的相关规定。本文通过对美、英两国相关规定进行系统分析, 为完善我国基因编辑伦理规范提供借鉴。

一、美国建立细致的伦理规范

1. 基础研究中的伦理规范: 涉及人类细胞和组织(包括体细胞、生殖细胞、胚胎和胎儿组织)基础研究

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目(2016 - 12M - 2 - 004)

作者单位: 100020 北京, 中国医学科学院医学信息研究所

通讯作者: 杨渊, 电子信箱: yang.yuan@imicams.ac.cn