

「ヒト胚に類似した構造」の取扱いに係る調査・検討の結果について

令和 6 年 3 月 6 日

生命倫理専門調査会

「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会

総合科学技術・イノベーション会議 生命倫理専門調査会は、近年、国内外において研究が報告されている「ヒト胚に類似した構造」について、ヒト受精胚尊重の原則の要否や適切なルールの内実に係る検討を進めるに当たり、「胚」又は「ヒト受精胚」との共通点や差異に関する調査・検討を行うため、運営規則（令和 3 年 4 月 15 日一部改正）第 13 条第 1 項に基づき、「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討に係る作業部会」（以下「作業部会」という。）を設置した。

作業部会は、令和 5 年 8 月から調査を開始し、有識者からのヒアリング等を通じて、「ヒト胚に類似した構造」の科学的性質に関し、「胚」又は「ヒト受精胚」との相違点を中心に調査を行い、相違点を踏まえた社会的・倫理的な位置づけについて、検討を行った。本資料は作業部会における 7 回にわたるこれまでの議論を踏まえ、その結果について、別添のとおり整理を行ったものである。

## 「ヒト胚に類似した構造」の取扱いに係る調査・検討の結果について

### 1. 「ヒト胚に類似した構造」について

#### (1) ヒト受精胚とは

生物学的には、「胚」とは、多細胞生物の個体発生初期にある細胞群を言うものとされる。また、「ヒト受精胚」は、ヒトの精子とヒトの未受精卵が受精し、ヒトの子宮に着床するまでのごく初期の発生（着床前胚発生）段階のものを指し、母胎内でヒト受精胚の発生が続くとヒト個体となる。人体発生学においては、ヒト初期発生の指標にはカーネギー発生段階（Carnegie stages。以下「CS」という。）が用いられ、形態学的にCS1（受精後1日、妊娠2週）からCS23（受精後56日、妊娠10週）まで23段階に分類されている<sup>1)</sup>。他方、ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律は、「胚」を、「一の細胞（生殖細胞を除く。）又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。」（同法第2条第1項第1号）、「ヒト受精胚」を「ヒトの精子とヒトの未受精卵との受精により生ずる胚（当該胚が一回以上分割されることにより順次生ずるそれぞれの胚であって、ヒト胚分割胚でないものを含む。）をいう。」（同第6号）、「胎児」を「人又は動物の胎内にある細胞群であって、そのまま胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成の開始以後のものをいい、胎盤その他のその附属物を含むものとする。」（同第7号）とそれぞれ定義している。そのため、体外で「ヒト受精胚」が培養される場合には、子宮内にあるなら胎盤形成が開始されて胎児（胎芽）となるはずの時期（受精後7日目頃）を過ぎても「ヒト受精胚」として扱われる。ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方（平成16年7月23日総合科学技術会議。以下「基本的考え方」という。）は、ヒトの「胚」及び「ヒト受精胚」の定義について同法に従っており、また、作業部会における検討事項として「ヒト胚に類似した構造」の取扱いについて、クローン技術規制法における「胚」又は「ヒト受精胚」との共通点や差異を明らかにすることとしていることから、本報告においても「胚」及び「ヒト受精胚」の定義についてクローン技術規制法に従う。

#### (2) 研究の状況

マウスでES細胞等を用いた研究では、2017年に英国の研究グループが着床後から原腸陥入期までの胚様細胞塊の作成<sup>2)</sup>、2018年にはオランダの研究グループが胚盤胞様細胞塊の作成をそれぞれ報告した<sup>3)</sup>。また、ヒトES細胞を用いた研究では、2021年には、米国<sup>4)</sup>、オーストラリア<sup>5)</sup>、英国<sup>6)</sup>の研究グループがそれぞれ胚盤胞様細胞塊の作成を報告した。2023年には、英国<sup>7)</sup>、米国<sup>8)</sup>、イスラエル<sup>9)</sup>等複数の研究グループがヒト多能性幹細胞から着床後胚様構造体（受精後14日程度）を試験管内で作製する研究成果を報告した。

いずれの研究においても生殖細胞、受精胚を使用せず、多能性幹細胞等から作成する細胞

塊であり、着床前胚（胚盤胞期胚）や着床周辺期から胚発生体（初期の胚芽）の特性を部分的に有するものである。一方で、これらの「ヒト胚に類似した構造」が科学的観点からヒト胚と同等という報告はなされていない。

### （３）ヒト受精胚とヒト胚に類似した構造の相違点

「ヒト胚に類似した構造」は、幹細胞等（生殖細胞を除く。）から作成する分化誘導体で、初期胚である胚盤胞や着床期以降の胚様の特性（形態・構造、遺伝子発現や細胞・組織など）を一部示す細胞集団であり、ヒト胎児様の構造体とは明らかに異なる。なお、ヒト胎児様とは、各組織や臓器の初期段階が連携し発生・分化の途上にあり、全体として統合化される構造体である。また、幹細胞から特定の組織、臓器を作成するものは「オルガノイド」と言われるが、ヒト胚モデルは、複数のオルガノイドを含む細胞の塊というレベルから極初期の初期発生体（カーネギー発生段階で記載されうる）を含むとも考えられる（週齢数を明確に提示できるものではない）。

「ヒト胚に類似した構造」はヒト（受精）胚とは異なるものであること、国際幹細胞学会（以下「ISSCR」という。）では、「embryo models」と表記されていることから、以下、幹細胞等から作成する胚を模した構造体である「ヒト胚に類似した構造」は、「ヒト胚モデル」とする<sup>10)</sup>。

なお、ISSCR ガイドライン（2021）においては<sup>10)</sup>、構成する細胞の違いと発生能に応じて胚モデルを分類している。胚体と胚体外細胞が共存し胚発生の模倣が可能な「統合胚モデル」と、胚体外細胞が存在せず部分的に胚発生を再現する「非統合胚モデル」にカテゴライズされたが、その境界は曖昧であることから、ここではその区別は行わず以降の議論を行う。なお、統合胚モデルにおいては、将来的な技術の進展によっては急速にヒト胚に近づくことも想定されるが、本報告における議論は、後述するとおり、ヒトの初期発生の理解や医療の発展に貢献し得る研究を対象としたものであり、意図的にヒトを発生させることを目的とした研究を対象とするものではない。

## 2. ヒト胚モデル研究の展望

### （１）ヒト胚モデルの想定される作成目的

胚モデルを用いた研究は、ヒトの発生に起因する生命科学を探究することに資する。特に、ヒトの着床前から初期発生の理解を深めることに貢献することが期待される。ひいては、不妊症、不育症や先天性疾患の医学、医療の発展に貢献し得るとともに、再生医療への応用も考えられる。

### （２）ヒト胚モデル研究の代替可能性

着床周辺期の発生動態は子宮内で起こっており、ヒト胚自体を対象とした研究を行うことは倫理的、医学的にも困難である。そのため、マウスなどの動物モデルで研究が進められ

てきたが、そもそもマウスとヒトでは着床や発生様式が異なるとともに、重要な遺伝子の発現動態も異なるなど動物種差による影響は大きい。

一方、ヒト胚モデルは、科学的な検証に必要かつ十分な試行回数の実験を高い再現性で行うことを可能とする試験管内モデルであることから、分子生物学的操作による初期胚発生に重要な遺伝子機能の解析、特定の遺伝子発現及び細胞系譜の可視化並びに細胞間の影響及び内的・外的要因での影響を分子レベルで経時的に解析できるなど、ヒト胚モデルでしか出来ない優位性がある。さらに、ヒト胚に比して倫理的、医学的に考慮すべき困難は少ない。

### (3) ヒト胚モデル研究の課題

ヒト胚モデルの優位性は、倫理的及び研究手技的な観点から、その作成及び使用において、生命の萌芽であるヒト受精胚を滅失することがなく、試験管内モデルであるということである。

よって、研究の深掘り、汎用性などから研究が世界的に急速に活発化している。何よりヒト着床後の初期発生の理解を深める研究モデルとしての革新性などにより、研究方法の多様性を伴って世界的にますます進展していくことが想定される。

一方で、研究の進展に伴い、ヒト胚モデルの研究に伴う倫理的課題や、規制の在り方（ヒト胚との類似性や相違性の程度、認められる培養期間）などの研究を取り巻く状況も変化していくと考えられ、具体例には以下のような研究が想定される。

- ① 胚盤胞様の胚モデル (Blastoid) を作成し、試験管内の子宮内膜様細胞等へ接着させる研究（着床に関連する研究）。
- ② 胚モデルを作成し、試験管内で浮遊培養する研究で GS10 相当を超える段階（原腸形成を超え、場合によっては、心拍もみえるところまで）まで培養し解析する研究。

①については、既に研究報告があるが、接着した後に着床周辺期を超えて発生することはないため、胎児になることはないと考えられる。

②については、現在、マウス ES 細胞を用いて神経管の形成および心拍が確認される 8.5 日胚相当まで再現したと報告されているが<sup>11, 12)</sup>、発生のメカニズムに関する知見が蓄積されていけば、将来的にヒト胎児様に近い構造体（心拍、神経系、四肢等の原型を有するもの）が作成されることが理論的には想定される。

そのため、将来的な研究の進展を想定し、培養期間や培養環境については、以下の内容を踏まえ、十分に検討する必要がある。

#### 1) 研究（培養）期間の決定について：

ヒト胚の取扱いについては、「基本的考え方」において、「研究目的でのヒト受精胚の作成・利用においては、その取扱い期間を原始線条の形成前までに限定すべきである」としている。これは、一般に「14 日ルール」と言われ、胚を受精後 14 日以降、または原始線条（胚の発

生初期において臓器分化を開始する直前に形成される溝のような構造)の形成以降、培養してはならないとするルールであるが、ISSCRでは、ヒト胚培養の進歩と研究から得られる成果が社会へ有益な知見をもたらす可能性の高まりにともない、培養期間制限の14日ルールを禁止事項から削除した<sup>13)</sup>。

一方で、ヒト胚モデルは、配偶子あるいは受精卵を経ず、幹細胞等から作成する胚を模したモデルであり、ヒト胚とは異なるものであるが、ヒト胚モデル研究における科学的観点の対象はヒト受精卵からの発生体であり、将来的な技術の発展により、ヒト胚との類似性が高まる可能性があることには留意すべきである。

また、ヒト胚モデルは個体の発生機能を持つような構造体ではないため、現時点では14日相当を超える培養を行う場合でも個体発生につながる可能性はないと考えられる。そのため、ヒト胚モデルでは、「14日ルール」を基準に培養期間を規定する必要はないと考えられる。しかしながら、研究進展の予測は困難であるため、個別の研究計画の倫理審査において、最新の科学的知見に基づいて、研究期間を判断することが重要と考えられる。その際、胚モデル研究は基礎研究として実施され、現時点では萌芽的段階であるため、培養期間に一定の制限を定めて科学的観点から評価することが妥当であると考えられる。一般に、ヒトの初期発生の形態学的な発生段階分類では、受精後約8週までの胚子を対象にカーネギー発生段階が国際的に用いられており<sup>14)</sup>、ヒト胚モデル研究においても、カーネギー発生段階(CS1~23)で定義される範囲内を上限として、培養期間を設定すべきと考える。なお、研究の倫理審査にあたっては、ES細胞から作成されるヒト胚モデルについては、後述のとおり、「ヒトES細胞の使用に関する指針」に基づく機関内倫理審査委員会において審査されるものと思われるが、それ以外の幹細胞等を由来とするヒト胚モデルにおいても、研究の特殊性を鑑み、その由来を踏まえながらも「ヒトES細胞の使用に関する指針」に準じた審査体制とすることが望ましい。

加えて、ヒト胚モデル研究の計画では、研究責任者は予めチェックポイントとなる培養期間等を定めて自ら状況を確認するとともに、研究状況を毎年度機関の長及び倫理委員会へ報告することが望ましい。機関の長及び倫理審査委員会は、研究計画の進捗を確認するなど、研究組織としての研究管理の適切性を担保し、想定外の研究進展にも対応できる体制を整備することも重要である。

## 2) 個体産生の禁止について：

ヒト胚モデルを人へ移植することに科学的合理性を見いだすことはできず、倫理的にも許容されない。一方で、オルガノイド等を用いた研究においては、動物の体内(子宮を除く)に移植することによって、組織の成熟過程を見るといった研究手法も存在する。また、将来的に、人工子宮等の研究が発展していく可能性も考えられる。そのため、胎内移植に限らず個体産生につながることはないように制限することが妥当である。

### 3) ヒト胚モデル作成に供する細胞の同意について：

ヒト胚モデルはES細胞又はiPS細胞等の幹細胞、そのほか体細胞等から作成されることから、その生体試料の提供にあたり、研究目的に供されることへの同意が得られていることは前提となる。その上で、ヒト胚モデル研究において、ヒト胚モデルがヒト胚を模すその性質に鑑み、既存の細胞株に対して新たに同意を取得すべきかが論点となり得る。

この点に関して、ヒト胚モデルは、ヒト胚と同一ではなく、現時点では、個体発生に繋がる可能性は考え難いこと、分化誘導体の範疇と考えられることから、少なくとも、使用制限のない細胞株について、ヒト胚モデルに係る特別な同意を取る必要性は低いと考えられる。また、既存の細胞株に対して再同意を取ることは困難であり、前述のとおり、ヒト胚モデル研究の有用性が示される中、研究推進の観点からも現実的とは言えない。

また、ヒト胚モデルから生殖細胞が発生する可能性については、ヒト胚モデルの着床後モデルにおいて、その発生の過程において始原生殖細胞様細胞への分化も報告されている。研究において始原生殖細胞の分化発生を目的とせず、さらに、その始原生殖細胞を選別し、成熟させる研究をしない限りは、発生学的研究の範疇であり、試料の提供者に対して、生殖細胞へ分化させることへの同意は必要ではないと考えられる。

そのため、ES細胞又はiPS細胞等を含む細胞について、少なくとも既存の細胞株においては、ヒト胚モデル研究に供することへの特別な同意を求めることは必ずしも必要ではないと思われる。

### 3. ヒト胚モデル研究に適用される規制について

我が国における現行の規制においては、その樹立に係る倫理的な観点の違いから、ヒトES細胞とその他の幹細胞等で取扱いが異なっている。

ヒト胚モデル研究を、ヒトES細胞を用いて行う場合、「ヒトES細胞の使用に関する指針」が適用されると考えられるが、ヒト胚モデル研究を想定した特別な規定はない。ヒトiPS細胞等、ヒトES細胞以外のヒト細胞を用いて行う場合にも、同様に特定の指針は存在しない。そのため、例えば、ヒトES細胞を用いた研究では「ヒトES細胞の使用に関する指針」、ヒトiPS細胞、その他のヒトES細胞以外のヒト細胞を用いた研究では「ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」において、2. 3)の点も含めた所要の規定を整備するため、関係する指針の改正を検討する必要があると考える。その際、審査の重複が生じないように配慮されるべきである。

### 4. 国際的役割について

ヒト胚モデルの研究が進展する結果、ヒト胎児様構造体に近づく可能性もあり倫理的課題も含め研究発展を見越し議論を深めることは必要である。特に、ヒト胚モデルの研究上の取り扱いなどグローバルでの議論も今後進む可能性が高い。わが国も国際的な枠組みに積極的に貢献する必要がある。

## 5. むすび

これまで述べてきたとおり、本報告においては、ヒト胚モデルについて、ヒト胚そのものとは異なるとともに、その作成及び使用において、生命の萌芽であるヒト受精胚を滅失することがないものの、将来的な研究の進展を考慮した上で、その課題や規制の在り方について検討を行ってきた。

ヒト胚の一部、あるいは全体を模倣しようとして、ヒト胚モデル研究を行うにあたり、研究者は自身の研究に対して科学的・社会的意義、オルガノイド等の代替法の有無や研究方法などを広く社会に対しても説明できるような高い意識をもつことが重要である。正確な情報に基づいた社会との対話を通して、科学としての正当性そして活動の意義を確認し、合意を形成していくことが、研究成果の将来的な不妊症、不育症や先天性疾患の医学、再生医療等の発展への貢献という社会の利益を実現するにあたり重要であるとする。

## 参考文献

1. Yamada S, Hill M, Takakuwa T. Human embryology. *New Discoveries in Embryology*; IntechOpen: London, UK, 2015; doi:10.5772/61453.
2. Harrison SE, Sozen B, Christodoulou N, Kyprianou C, Zernicka-Goetz M. Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro. *Science*. 2017 Apr 14;356(6334):eaal1810. doi: 10.1126/science.aal1810.
3. Rivron NC, Frias-Aldeguer J, Vrij EJ, Boisset JC, Korving J, Vivié J, Truckenmüller RK, van Oudenaarden A, van Blitterswijk CA, Geijsen N. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature*. 2018 May;557(7703):106-111. doi: 10.1038/s41586-018-0051-0.
4. Yu L, Wei Y, Duan J, Schmitz DA, Sakurai M, Wang L, Wang K, Zhao S, Hon GC, Wu J. Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):620-626. doi: 10.1038/s41586-021-03356-y.
5. Liu X, Tan JP, Schröder J, Aberkane A, Ouyang JF, Mohenska M, Lim SM, Sun YBY, Chen J, Sun G, Zhou Y, Poppe D, Lister R, Clark AT, Rackham OJL, Zenker J, Polo JM. Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):627-632. doi: 10.1038/s41586-021-03372-y.
6. Yanagida A, Spindlow D, Nichols J, Dattani A, Smith A, Guo G. Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation. *Cell Stem Cell*. 2021 Jun 3;28(6):1016-1022.e4. doi: 10.1016/j.stem.2021.04.031.
7. Weatherbee BAT, Gantner CW, Iwamoto-Stohl LK, Daza RM, Hamazaki N, Shendure J, Zernicka-Goetz M. Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo. *Nature*. 2023 Oct;622(7983):584-593. doi: 10.1038/s41586-023-06368-y.
8. Pedroza M, Gassaloglu SI, Dias N, Zhong L, Hou TJ, Kretzmer H, Smith ZD, Sozen B. Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages. *Nature*. 2023 Oct;622(7983):574-583. doi: 10.1038/s41586-023-06354-4.
9. Oldak B, Wildschutz E, Bondarenko V, Comar MY, Zhao C, Aguilera-Castrejon A, Tarazi S, Viukov S, Pham TXA, Ashouokhi S, Lokshtanov D, Roncato F, Ariel E, Rose M, Livnat N, Shani T, Joubran C, Cohen R, Addadi Y, Chemla M, Kedmi M, Keren-Shaul H, Pasque V, Petropoulos S, Lanner F, Novershtern N, Hanna JH. Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells. *Nature*. 2023 Oct;622(7983):562-573. doi: 10.1038/s41586-023-06604-5.
10. Clark AT, Brivanlou A, Fu J, Kato K, Mathews D, Niakan KK, Rivron N, Saitou M, Surani A, Tang F, Rossant J. Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines. *Stem Cell Reports*. 2021 Jun 8;16(6):1416-1424. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.05.008.
11. Amadei G, Handford CE, Qiu C, De Jonghe J, Greenfeld H, Tran M, Martin BK, Chen DY,



- Aguilera-Castrejon A, Hanna JH, Elowitz MB, Hollfelder F, Shendure J, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*. 2022 Oct;610(7930):143-153. doi: 10.1038/s41586-022-05246-3.
12. Tarazi S, Aguilera-Castrejon A, Joubran C, Ghanem N, Ashouokhi S, Roncato F, Wildschutz E, Haddad M, Oldak B, Gomez-Cesar E, Livnat N, Viukov S, Lokshtanov D, Naveh-Tassa S, Rose M, Hanna S, Raanan C, Brenner O, Kedmi M, Keren-Shaul H, Lapidot T, Maza I, Novershtern N, Hanna JH. Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3290-3306.e25. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.028.
  13. Lovell-Badge R, Anthony E, Barker RA, Bubela T, Brivanlou AH, Carpenter M, Charo RA, Clark A, Clayton E, Cong Y, Daley GQ, Fu J, Fujita M, Greenfield A, Goldman SA, Hill L, Hyun I, Isasi R, Kahn J, Kato K, Kim JS, Kimmelman J, Knoblich JA, Mathews D, Montserrat N, Mosher J, Munsie M, Nakauchi H, Naldini L, Naughton G, Niakan K, Ogbogu U, Pedersen R, Rivron N, Rooke H, Rossant J, Round J, Saitou M, Sipp D, Steffann J, Sugarman J, Surani A, Takahashi J, Tang F, Turner L, Zettler PJ, Zhai X. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*. 2021 Jun 8;16(6):1398-1408. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.05.012.
  14. O’Rahilly, R., F. Müller. *Developmental Stages in Human Embryos, Including a Revision of Streeter’s ‘Horizons’ and a Survey of the Carnegie Collection*. Washington, Carnegie Institution of Washington. 1987.

「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会

(構成員：10名)

座長	阿久津 英憲	国立成育医療研究センター研究所再生医療センター長
	井上 悠輔	東京大学医科学研究所准教授
	加藤 和人	大阪大学大学院医学系研究科教授
	神里 彩子	東京大学医科学研究所准教授
	小林 俊寛	東京大学医科学研究所特任准教授
	斎藤 通紀	京都大学高等研究院教授
	高島 康弘	京都大学 iPS 細胞研究所准教授
	藤田 みさお	京都大学 iPS 細胞研究所特定教授
	柳田 絢加	東京大学大学院農学生命科学研究科助教
	吉田 松生	自然科学研究機構基礎生物学研究所教授