

第2回

資料2

ヒト胚モデル研究 —規制の現状と課題—

京都大学iPS細胞研究所 上廣（うえひろ）倫理研究部門

京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点

藤田みさお



今日お話しすること

- ヒト胚モデル研究に関する規制動向を確認し、日本での規制策定における検討課題を概観する

1.

2. 統合胚モデルはヒト胚か？
3. どのような指針が適用されるか？
4. 統合胚モデルを長期培養してよいか？
5. まとめ

ヒト胚モデル研究の発展

Article

An in vitro model of early anteroposterior organization during human development

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2383-9> Naomi Moris^{1,2,3,4}, Karim Anlas^{3,4}, Susanne C. van den Brink^{3,4}, Anna Alemany^{2,4}, Julia Schröder^{1,4}, Sabitri Ghimire¹, Tina Balayo^{1,2}, Alexander van Oudenaarden^{1,2,3} & Alfonso Martinez Arias^{2,3,5}

Received: 14 December 2018
Accepted: 24 April 2020

Moris et al., (2020) *Nature*

(ヒト胚とガストロイドの写真)

<https://www.cambridgeindependent.co.uk/news/gastruloids-embryo-like-model-gives-researchers-a-glimpse-into-black-box-of-early-human-development-9115690/>

Article

Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03356-y> Leqian Yu^{1,2,3,4}, Yulei Wei^{1,3,4,5,6}, Jialei Duan^{3,6}, Daniel A. Schmitz^{1,2}, Masahiro Sakurai¹, Lei Wang², Kunhua Wang², Shuhua Zhao², Gary C. Hon^{3,4,6,7,8} & Jun Wu^{1,2,6}

Received: 24 May 2020

Yu et al., (2021) *Nature*



Cell Stem Cell

Brief Report

Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation

Ayaka Yanagida,^{1,4} Daniel Spindlow,¹ Jennifer Nichols,^{2,3} Anish Dattani,¹ Austin Smith,^{1,4} and Ge Guo^{1,4,5,*}

¹Living Systems Institute, University of Exeter, Stocker Road, Exeter EX4 4OD, UK
²Wellcome-MRC Cambridge Stem Cell Institute, University of Cambridge, Puddicombe Way, Cambridge CB2 0AW, UK
³Department of Physiology, Development and Neuroscience, University of Cambridge, Cambridge CB2 1GA, UK
⁴Present address: Division of Stem Cell Therapy, Centre for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
⁵Lead contact
*Correspondence: austin.smith@exeter.ac.uk (A.S.), g.guo@exeter.ac.uk (G.G.)
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.03.001>

Yanagida et al., (2021) *Cell Stem Cell*

朝日新聞 2021年12月3日 夕刊 10ページ

欧州グループ

(ブラストイドの写真)

国際幹細胞学会ガイドライン (2021年改定)

CATEGORY 1	CATEGORY 2	CATEGORY 3
<p>1A Exempt from review by a specialized oversight process</p> <ul style="list-style-type: none"> • Most <i>in vitro</i> pluripotent stem cell research • Most <i>in vitro</i> organoid research • Transfer of human stem cells into postnatal animal hosts 	<p>2 Reviewed by a specialized oversight process</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procurement of embryos, or gametes for the creation of embryos, for <i>in vitro</i> research • Derivation of cell lines from human embryos • Genetic alteration of embryos or gametes • <i>In vitro</i> culture of human embryos for research until the formation of the primitive streak or 14 days from fertilization, whichever occurs first • Human cells transplanted into nonhuman embryos that are gestated in a non-human uterus • Transferring human embryos following MRT into a human uterus 	<p>3A Not allowed; currently unsafe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heritable genome editing • Transferring mtDNA-modified (not including MRT) embryos into a uterus • Using gametes differentiated from human stem cells for reproduction
<p>1B Reportable, but not typically reviewed by a specialized oversight process</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-integrated stem cell-based embryo models • <i>In vitro</i> culture of chimeric embryos (human cells into non-human embryos) • <i>In vitro</i> gametogenesis without fertilization or generation of embryos 	<p>3B Not allowed: lacks compelling scientific rationale or is ethically concerning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestating human stem cell-based embryo models • Human reproductive cloning • Breeding human-animal chimeras where there may be human germ cells. • Transferring human-animal chimeric embryo(s) to a human or ape uterus • Transferring human embryo(s), irrespective of origins, to an animal uterus 	

1

基礎研究に必要な審査のみ

非統合胚モデル

ヒト幹細胞から胚モデルを作製する基礎研究（胚体外膜を含む胚全体の統合された発生を説明する意図のないもの）

2

ヒト胚・幹細胞に関連する専門的な審査が必要

統合胚モデル

幹細胞を用いた胚モデル（胚体外膜を含む胚全体の統合された発生を説明するもの）を作製する（培養は科学的目的の達成に必要な最短期間）

3

禁止

幹細胞を用いたヒト胚モデルの動物/ヒト胎内移植


本発表では非統合胚モデルと統合胚モデルの総称として「胚モデル」を用います。

ほぼ

ヒト胚モデルに特化した規制はない

Perspective

For reprint orders, please contact reprints@futuremedicine.com



Modeling policy development: examining national governance of stem cell-based embryo models

Morris Fabbri¹, Margaret Ginoza², Lars Assen², Karin Jongsma² & Rosario Isasi^{*1,4}


¹Dr John T Macdonald Foundation Department of Human Genetics, John P Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL 33136, USA
²University Medical Center Utrecht, Utrecht, 3584, The Netherlands
³Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA
⁴Dr John T Macdonald Foundation Department of Human Genetics, John P Hussman Institute for Human Genomics, Interdisciplinary Stem Cell Institute, Miami, FL 33136, USA

Regenerative Medicine (2023)

2021年に改定されたフランスの生命倫理法は..ヒト多能性幹細胞を用いた胚モデル（SCB-EMs: Stem Cell-Based Embryo Models）研究を生物医学庁に申告することを研究者に義務付け...違反した場合の刑事罰を初めて示唆したものである。

Review

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com



National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries

Kirstin RW Matthews^{*1} & Daniel Morali¹

¹Baker Institute Center for Health & Biosciences, Rice University, Houston, TX 77005, USA
 *Author for correspondence: kmatthews@bcm.tmc.edu

Regenerative Medicine (2020)

ほとんどの国の法律やガイドラインは、胚モデル（embryoid）研究に関して曖昧で、何が許され、何が許されないのか不明確なままである。




Forum

Human stem cell-derived embryo models: Toward ethically appropriate regulations and policies

Alessandro Blasimme^{1*} and Jeremy Sugarman²

¹Department of Health Sciences and Technology, Institute of Translational Medicine, Health Ethics and Policy Lab, Swiss Federal Institute of Technology – ETH Zurich, Hottingerstrasse 10, Zurich 8092, Switzerland
²Berman Institute of Bioethics and School of Medicine, Johns Hopkins University, 1809 Ashland Avenue, Baltimore, MD 21205, USA
 *Correspondence: alessandro.blasimme@hest.ethz.ch
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.06.007>

Cell Stem Cell (2023)

ヒト胚モデル研究は、既存の法規制の枠組みの中で行われている

ヒト胚モデル = ?

- 既存の法規制はヒト胚モデルのような新しい研究を想定していない
- ヒト胚の定義は各国の法規制によって異なる
- 既存の法規制におけるヒト胚モデルの位置付けは国毎に異なる

Table 2. Definitions and restrictions to human embryoid research.

Country	Definition	Embryoid restriction	Ref.
Australia	Human embryo means a discrete entity that has arisen from either: (a) the first mitotic division when fertilisation of a human oocyte by a human sperm is complete; or (b) any other process that initiates organised development of a biological entity with a human nuclear genome or altered human nuclear genome that has the potential to develop up to, or beyond, the stage at which the primitive streak appears; and has not yet reached 8 weeks of development since the first mitotic division	Yes	[66-68]
Austria	Fertilized oocytes and cells derived from them shall be considered viable cells. Developmentally capable cells may not be used for purposes other than medically assisted reproductive [†]	Yes	[52]
Belgium	Embryo: the cell or the organic set of cells capable, as they develop, of becoming a human being [†]	Yes	[63]
Brazil	NA	No	[41-43]
Canada	Embryo means an a human organism during the first 56 days of its development following fertilization or creation, excluding any time during which its development has been suspended, and includes any cell derived from such an organism that is used for the purpose of creating a human being. (Assisted Human Reproduction Act)	No	[69,70,74,75]
China	NA	No	[65,78]
France	NA	No	[47,48]
Germany	Embryo is any totipotent cell which, if the necessary conditions are met, is able to divide and develop into an individual. (2002 Act) For the purpose of this act, the embryo is the fertilized, developable human oocyte from the time of nuclear fusion, and any totipotent cell taken from an embryo, which, if the necessary conditions are met, can be divided and become an individual. [†] (1990 Act)	Yes	[53-55]
India	Human embryo: It is the development stage from [the] time of fertilization until the end of the eight week of gestation, after which it is known as a fetus. The term 'early embryo' covers stages of development up to the appearance of [the] primitive streak i.e., until 14 days after fertilization	No	[79]
Israel	NA	No	[44-46]
Italy	NA	No	[58]
Japan	Embryo- a cell (except for a Germ Cell) or a cell group which has the potential to grow into an individual through the process of development <i>in utero</i> of a human or an animal and remains at a stage prior to placental formation [†]	Yes	[65,76,77]
Netherlands	Embryo: cell or set of cells with the capacity to grow into a human [†]	No	[80]
Russia	The Law establishes... the inadmissibility of creating a human embryo for the production of biomedical cell products; the inadmissibility of using biological material obtained by suspension or interruption of the development of a human embryo or fetus for the development, production and use of biomedical cell products	Yes	[59]
South Korea	EMBRYO: a fertilized oocyte (or segmented cells) from the moment of fertilization to the point of time at which all organs of the given organism have developed embryologically	No	[65,83]
Spain	Embryo is the stage of embryonic development from the moment the fertilized oocyte is implanted in the uterus until the onset of organogenesis, which ends at 56 days post fertilization. Pre-embryo is an <i>in vitro</i> embryo from the fertilization of the oocyte through 14 days post fertilization [†]	No	[81,82]
Sweden	No 'embryo' definitions in the law, instead uses the term 'fertilized egg' [†]	No	[62]
Switzerland	Embryo means the offspring, from the fusion of the cell nuclei (karyogamy) to the completion of organ development	No	[60]
Taiwan [†]	EMBRYO: Human embryos for research (hereafter referred to as embryos for research): refer to the embryonic tissue that have been available for research in accordance with these regulations and have not been divided for more than 14 days and the primitive streak has not appeared (Human Embryo and Embryonic Stem Cell Act). Embryo: refers to a fertilized oocyte that has undergone division for less than eight weeks (Assisted Reproduction Act)	No	[65,71-73]
Turkey	NA	No	[56,57]
United Kingdom	Embryo means a live human embryo and does not include human admixed embryo (as defined by section 4A[6]), and references to the embryo include an egg that is in the process of fertilization or is undergoing any other process capable of resulting in an embryo	No	[13,61]
United States	The term 'human embryo or embryos' includes any organism, not protected as a human subject under 45 CFR 46 as of the date of the enactment of this Act, that is derived by fertilization, parthenogenesis, cloning or any other means from one or more human gametes or human diploid cells	Yes [§]	[13,50]

オーストラリア：統合胚モデル = ヒト胚



18 March 2021
MEDICINE AND HEALTH
Meet the iBlastoid: A game-changer in unlocking the molecular mystery of early human life

<https://lens.monash.edu/@medicine-health/2021/03/18/1382960/meet-the-iblastoid-a-game-changer-in-unlocking-the-molecular-mystery-of-early-human-life>

• Research Involving Human Embryos Act (2002)

- ヒト胚とは、以下いずれかから発生した個別の実体
 - a) ヒトの精子によるヒトの卵子の受精が完了したときの最初の有糸分裂、または
 - b) ヒト核ゲノムまたは改変ヒト核ゲノムを有する生物学的実体の組織的発生を開始するその他の過程であって、原始線条が現れる段階まで、またはそれを超えて発生する可能性を有するものかつ、最初の有糸分裂から8週間を経過していないもの

規制当局は、iBlastoidsをヒト胚と同等とみなし、研究者と大学に法に基づくライセンスの取得を要求した。

<https://www.nhmrc.gov.au/about-us/news-centre/nhmrc-statement-iblastoids>

今日お話しすること

- ヒト胚モデル研究に関する規制動向を確認し、日本での規制策定における検討課題を概観する

1. 規制動向の確認

2.

3. どのような指針が適用されるか？

4. 統合胚モデルを長期培養してよいか？

5. まとめ

日本：統合胚モデル≠ヒト胚

- ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律（2000）
 - 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。
 - 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。
 - ヒトの体細胞であって核を有するものがヒト除核卵と融合することにより生ずる胚（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を含む。）をいう。

日本の法規制にどう位置付けるのか？

- ヒト胚モデルは多様であり、その定義と呼称も多様
- 今後の発展を視野に、包括的な定義と呼称が望ましい
- ヒト胚モデル = ヒト胚の誤解を招く呼称は避けるべき
 - 非統合胚と統合胚を区別
 - ×合成胚

Table 3 Names identified

Term	References
2C-like cells	[54]
3D blastocyst culture system	
3D embryo-like gastruloid system	
3D structures that resemble pre-implantation embryos	
Artificial embryos	
Asymmetric human epiblast	
Blastoids	
Embryo models	
Embryo-like entities	
Embryo-like structures	
Embryoid bodies	
Embryoids	
ETC embryoids	
ETS/ETX embryos	
Gastrulation micropatterned colony	
Gastruloids	
Gastrulating embryo-like structures	
Human cell culture models	
Human cell cultures of early development (HCCMEDs)	
Human embryo-like structures derived from pluripotent stem cells	
Human embryoid model	
Human epiblast models	
Iblastoid	
Integrated models of human development	
Micropatterned 2D culture systems (2D gastruloid)	
Micropatterned cultures of human pluripotent stem cells	
Micropatterned hESC colonies	
Micropatterned stem cell cultures	
Models of early human development	
Model of the human blastocyst	
Multiple human embryo-like cells (MPECs)	
Non-integrated models of human development	
Organized embryo-like structures	
Organoids/embryonic organoids	[9, 51, 70, 73]
PSC-derived models of early embryo development	[28]
Polarized embryo-like structures	[49]
Post-implantation amniotic sac embryoids (PASE)	[9, 28, 29, 33, 49]
Post-implantation epiblast	[29]
Self-organizing hESCs	[52]
Self-organizing models of human development	[58]
Self-organizing stem cell model systems (SOSCS)	[48]
Synthetic embryo-like structures	[40, 71]
Synthetic human entities with embryo-like features (SHEEPS)	[9, 18, 28, 36, 44, 49, 52, 53, 61, 68, 70]
Stem cell-based models of embryos	[9]
Stem cell-derived blastoids	[47]
Stem cell-derived models of embryo development	[59]
Stem cell-based embryo models/stem cell-based models of embryos	[9, 24, 34, 47, 49, 69]
Structures that resemble embryos	[45, 46]
Synthetic embryo-like entities	[57]
Synthetic embryo systems (SES)	[32, 42]
Synthetic embryos	[9, 23, 29, 35, 37, 44, 50, 52, 55, 61, 62, 66, 68, 71]
Synthetic embryoids	[71]
Synthetic entities with embryo-like features	[29, 37]

- ヒト胚モデル(embryoids) の倫理・法・規制・政策的課題を扱った論文のシステマティック・レビュー
- 分析対象となった論文56本で使用されていた呼称は53種類

Ilitis, et al. (2023) Stem Cell Research & Therapy

ヒト胚としての規制を検討すべき時期

- 今後、統合胚モデルがより精緻にヒト胚を模倣できるようになれば、ヒト胚と同等に規制することを検討する必要性が生じる
- 検討開始のタイミング：動物実験で以下が確認された場合
 - 個体の産出？
 - 胎外で生存可能な段階まで発生？
 - 人での妊娠12週以上相当まで発生？
 - 出産後の形態に近い状態まで発生？
 - 痛みを感じ得る段階まで発生？

私見

今日お話しすること

- ヒト胚モデル研究に関する規制動向を確認し、日本での規制策定における検討課題を概観する
1. 規制動向の確認
 2. 統合胚モデルはヒト胚か？
 - 3.**
 4. 統合胚モデルを長期培養してよいか？
 5. まとめ

ヒト胚モデル研究に適用され得る指針

- 体細胞または iPS 細胞由来の（非統合/統合）胚モデル：
 - 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（生命科学指針）
- ES 細胞由来の（非統合/統合）胚モデル：
 - ヒトES細胞の使用に関する指針
- 幹細胞由来の始原生殖細胞由来の（非統合/統合）胚モデル：
 - 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
- 比較対照としてのヒト胚（余剰胚）：
 - 指針がない？ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針？
生命科学指針？
- ゲノム編集技術を用いた細胞を利用したら？
- 二人以上のドナー細胞から作製したら？

指針が複数ある/明確でないことの課題

- 非統合胚モデルと統合胚モデルに同等の規制が課される
- 統合胚モデルであっても審査が必要ない場合があり得る
- 国への届出が必要な場合とそうでない場合がある
- 違う細胞由来のモデルを比較する場合、変更申請ではなく、新規申請しなければならない
- 手続きが煩雑であり、ヒューマンエラーにつながりやすい

/

ヒト胚を扱う研究の指針

研究の種類		胚の種類	提供胚 (不妊治療で使われなかった胚を貰う)	新規胚 (研究のためだけに配偶子を受精する)	
人工生殖細胞作製	ES細胞由来			×	ヒト又は動物への胎内移植は現時点において容認できない
	iPS/幹細胞由来			×	
生殖補助医療研究 (ゲノム編集を用いない)				○	
ゲノム編集技術	生殖補助医療研究		○	○	
	遺伝性・先天性疾患研究		○	(○)	
	その他		×	×	
核置換技術			受精胚核置換 ○	卵子間核置換 (○)	
				受精胚核置換 (○)	

ヒトES細胞の使用に関する指針

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

ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針 (改正後 (案) ヒト受精胚を作製して行う研究に関する倫理指針: 新規胚研究指針)

ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針

(改正後 (案) ヒト受精胚の提供を受けて行う遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針: 提供胚研究指針)

特定胚の取扱いに関する指針

ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方

(○) 改正予定

今日お話しすること

- ヒト胚モデル研究に関する規制動向を確認し、日本での規制策定における検討課題を概観する
 1. 規制動向の確認
 2. 統合胚モデルはヒト胚か？
 3. どのような指針が適用されるか？
 - 4.**
 5. まとめ

統合胚モデルの長期（14日相当以上まで）培養

Article | [Open Access](#) | Published: 27 June 2023

Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo

[Bailey A. T. Weatherbee](#), [Carlos W. Gantner](#), [Lisa K. Iwamoto-Stohl](#), [Riza M. Daza](#),

[Nobuhiko Hamazaki](#), [Jay Shendure](#) & [Magdalena Zernicka-Goetz](#) 

[Nature](#) (2023) | [Cite this article](#)

The Guardian

Synthetic human embryos created in groundbreaking advance

Wed 14 Jun 2023

The ISSCR Statement on New Research with Embryo Models

PRESS RELEASE

The ISSCR supports research with embryo models derived from human pluripotent stem cells that is conducted with scientific and ethical rigor. ISSCR encourages researchers to continue to follow the ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation when considering research in this emerging area. Recent work presented at the ISSCR 2023 Annual Meeting in Boston, USA this month and additional research posted online as preprints shortly thereafter highlights the rapid pace of progress in the development of stem cell-based embryo models. To aid public understanding of this progress and assist the media in accurate reporting, the ISSCR provides the following information.

Embryo models are organized three-dimensional structures derived from pluripotent stem cells that mimic the developmental processes that occur in early human embryos. Recent advances involve the growth of integrated embryo models, which contain both embryonic and extra-embryonic structures, from embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells in laboratory dishes. Use of these models allows experimental modeling of the early stages of embryonic development that occur in the first few weeks of pregnancy. They can facilitate understanding of early pregnancy loss and placental failure, and help researchers gain basic knowledge of the early developmental origins of congenital defects in the heart, nervous system, and other organs.

Unlike some recent media reports describing this research, the ISSCR advises against using the term "synthetic embryo" to describe embryo models, because it is inaccurate and can create confusion. Integrated embryo models are neither synthetic nor embryos. While these models can replicate aspects of the early-stage development of human embryos, they cannot and will not develop to the equivalent of postnatal stage humans. Further, the ISSCR Guidelines prohibit the transfer of any embryo model to the uterus of a human or an animal.

ISSCR's guidelines recommend that research with integrated embryo models can only proceed with a compelling scientific rationale and after careful review and approval by a specialized scientific and ethical oversight process. Integrated embryo models should also be maintained in culture for the minimum time necessary to achieve the scientific objective. And researchers must also comply with local laws and policies. Adherence to these guidelines ensures that stem cell research is ethical, practical, and appropriate.

The continued development of embryo models represents a step toward better understanding the earliest stages of human development and the developmental defects that can occur at this stage. For more information, consider reviewing [Toward Guidelines for Research on Human Embryo Models Formed from Stem Cells](#) and the [SnapShot: Embryo models](#), both published in *Stem Cell Reports*, as well as the [ISSCR Guidelines](#).

統合胚モデルは、合成でも胚でもない。これらのモデルは、ヒト胚の初期段階の発生を再現することはできるが、生後段階のヒトと同等の発生をすることはできないし、することもない。

June 26, 2023

<https://www.isscr.org/isscr-news/isscr-statement-on-new-research-with-embryo-models>

14日ルール

- 受精後14日（又は原始線条の形成）以降、胚を培養してはならない
 - 1979 US Ethics Advisory Board
 - 1984 UK Warnock Committee



原始線条

「胚が個体としての発生を開始する出発点」

Warnock (1985) A Question of Life

- 胚盤内の最初の特徴的变化
- 一卵性双生児となる限界

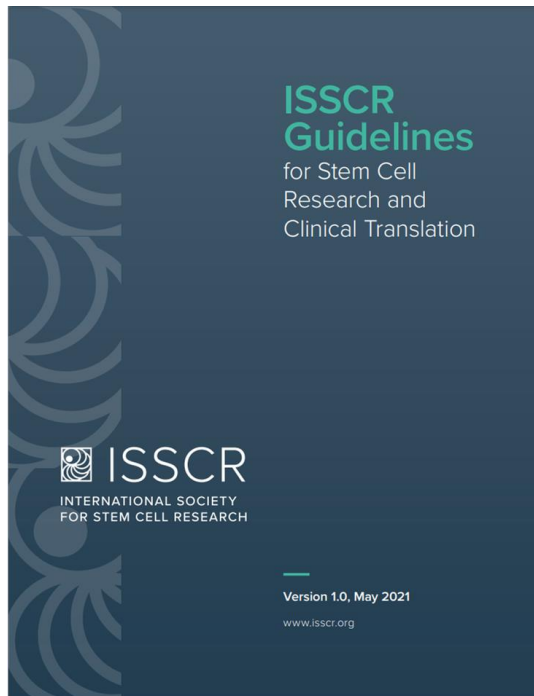
INTERNATIONAL AGREEMENT

(14日ルールを採用する国を色分けした世界地図)

14日ルール撤廃？

- 国際幹細胞学会
- 新たな研究領域の隆盛→2021年5月にガイドライン改訂
 - 「14日ルール」を禁止事項から削除

https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/2021-guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation-2021.pdf?sfvrsn=ce d254b1_4



朝日新聞 2021年6月22日 朝刊21ページ

14

読売新聞 2021年5月27日 朝刊2ページ

14

ISSCR：各国で規制を議論すべし

- ヒト胚培養の進歩と、人類の健康や福祉を促進する有益な知見が得られる可能性を考えると、ヒト胚を14日以上培養する研究の科学的意義や、当該研究を容認した場合に起こり得る社会的・倫理的課題について、社会と対話をしていくよう（to lead public conversations）、国立科学アカデミー、学会、資金提供者及び規制当局に提唱する。
- 法域内で社会から広い支持を得て、地域の政策や規制が許可するなら、Specialized Scientific and Ethics Oversight Process は、研究目的の達成に必要な最低限の数のヒト胚しか使われないことを確実にした上で、その研究の科学的目的が14日以上の培養期間を必要とし、正当化するのか、検討することができる。

マウス胚モデル研究の進化：次はヒト？

Article

Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05246-3>

Received: 9 November 2021

Accepted: 17 August 2022

Gianluca Amadei^{1,2,10,12}, Charlotte E. Handford^{1,2,3,12}, Chengxiang Qiu⁴, Joachim De Jonghe^{5,11}, Hannah Greenfeld², Martin Tran², Beth K. Martin⁴, Dong-Yuan Chen², Alejandro Aguilera-Castrejon⁶, Jacob H. Hanna⁶, Michael B. Elowitz^{2,7}, Florian Hollfelder⁵, Jay Shendure^{4,7,8,9}, David M. Glover² & Magdalena Zernicka-Goetz^{1,2,3,7,12}

Amadei et al., (2022) *Nature*



Article

Post-gastrulation synthetic embryos generated *ex utero* from mouse naive ESCs

Shadi Tarazi,^{1,8,*} Alejandro Aguilera-Castrejon,^{1,8,10,*} Carine Joubran,^{1,8} Nadir Ghanem,² Shahd Ashoukhi,¹ Francesco Roncato,¹ Emilie Wildschutz,¹ Montaser Haddad,³ Bernardo Oldak,¹ Elidet Gomez-Cesar,¹ Nir Livnat,¹ Sergey Vitukov,¹ Dmitry Lokshantov,¹ Segev Naveh-Tassa,¹ Max Rose,¹ Suhair Hanna,⁴ Calanit Raanan,⁵ Ori Brenner,⁵ Merav Kedmi,⁶ Hadas Keren-Shaul,⁶ Tsvee Lapidot,³ Itay Maza,^{7,9,*} Noa Novershtern,^{1,9,10,*} and Jacob H. Hanna^{1,10,11,*}

¹Department of Molecular Genetics, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

²Department of Obstetrics and Gynecology, Rambam Health Care Campus, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

³Department of Immunology and Regenerative Biology, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

⁴Department of Pediatrics, Rambam Health Care Campus, Technion, Haifa, Israel

⁵Department of Veterinary Resources, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

⁶Department of Life Sciences Core Facilities, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

⁷Gastroenterology Unit, Rambam Health Care Campus, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

⁸These authors contributed equally

⁹These authors contributed equally

¹⁰Senior author

¹¹Lead contact

Tarazi et al., (2022) *Cell*

Barmpson

Jacob Hanna Lab
For Pluripotent Stem Cell Studies and Epigenetic Reprogramming

Video S2
Part I

Representative Example of Undissected Day 8 Synthetic Embryo (iCdx2) with all of its Extraembryonic Compartments

ヒト胎児モデル？

(顔写真)

Jacob Hanna

https://hannalabweb.weizmann.ac.il/?page_id=69

RenewalBio

<https://www.renewal.bio/>

MIT Technology Review

This startup wants to copy you into an embryo for organ harvesting

August 4, 2022

<https://www.technologyreview.com/2022/08/04/1056633/startup-wants-copy-you-embryo-organ-harvesting/>

統合胚モデルを14日相当以上の発生段階まで培養する前に検討すべきこと

私見

- 作製する統合胚モデルがヒト胚ではないことの確認
 - 14日相当を超える発生段階まで培養を正当化するだけの科学的意義や成果が見込める計画か
 - 14日相当を超える発生段階まで培養する以外に研究目的は達成できないのか
 - 統合胚モデルの培養数、培養期間は研究目的に照らして必要最小限に設定されているか
 - 研究過程で予期せずヒト胚と同等の細胞が発生しないための対策は取られているか
 - ヒト胚と同等の細胞が発生しているかどうか評価する科学的指標は設定されているか
 - 作製する統合胚モデルが痛みなどの苦痛を経験しないこと（仮に経験するとすればその予防措置/対処）の確認
-
- 統合胚モデルの長期培養は細胞提供者の同意の範囲と解釈できるのか
 - 設定された期間以上の培養、ヒト/動物胎内への移植、追加審査なく目的外利用/外部提供しないことの確認
 - 研究過程で予期せずヒト胚と同等の細胞が発生した場合の対策は準備されているか（研究の中止、国や倫理委員会等への報告等）
 - 本計画を承認した場合、社会にどのような波及効果または課題が生じ得るのか

統合胚モデルの長期培養に関する課題

- 統合胚モデル ≠ ヒト胚と見なすなら、14日相当以上の発生段階までこれを培養することを禁じる日本の法規制はない
- 統合胚モデル研究と培養期間に関する国の見解を示した方がよい
 - 培養期間を問わず既存指針を遵守し、新たな指針ができれば従うこと
 - 14日相当以上培養してもよいか？よいとすればその条件は？
- 作製した統合胚モデルの比較対照としてヒト胚が必要に
 - 「14日ルール」を維持するのか？変更するのか？
 - 変更するとすれば、特定の培養期間を設定するのか？
 - ケースバイケースで倫理委員会判断にするのか？

今日お話しすること

- ヒト胚モデル研究に関する規制動向を確認し、日本での規制策定における検討課題を概観する

1. 規制動向の確認
2. 統合胚モデルはヒト胚か？
3. どのような指針が適用されるか？
4. 統合胚モデルを長期培養してよいか？
- 5.

まとめ

- ヒト胚モデル研究に特化した法規制は国内外にほとんどなく、当該研究は現在、既存の法規制の枠組みの中で行われている
- 日本の法規制上、統合胚モデルはヒト胚ではない
- 当該研究及びヒト胚を規制する指針が複数ある、または明確でない現状には課題が多く、指針の一本化が望まれる
- 統合胚モデルがヒト胚でない以上「14日ルール」は適用されないが、当該研究と培養期間に関する国の見解は示した方がよい