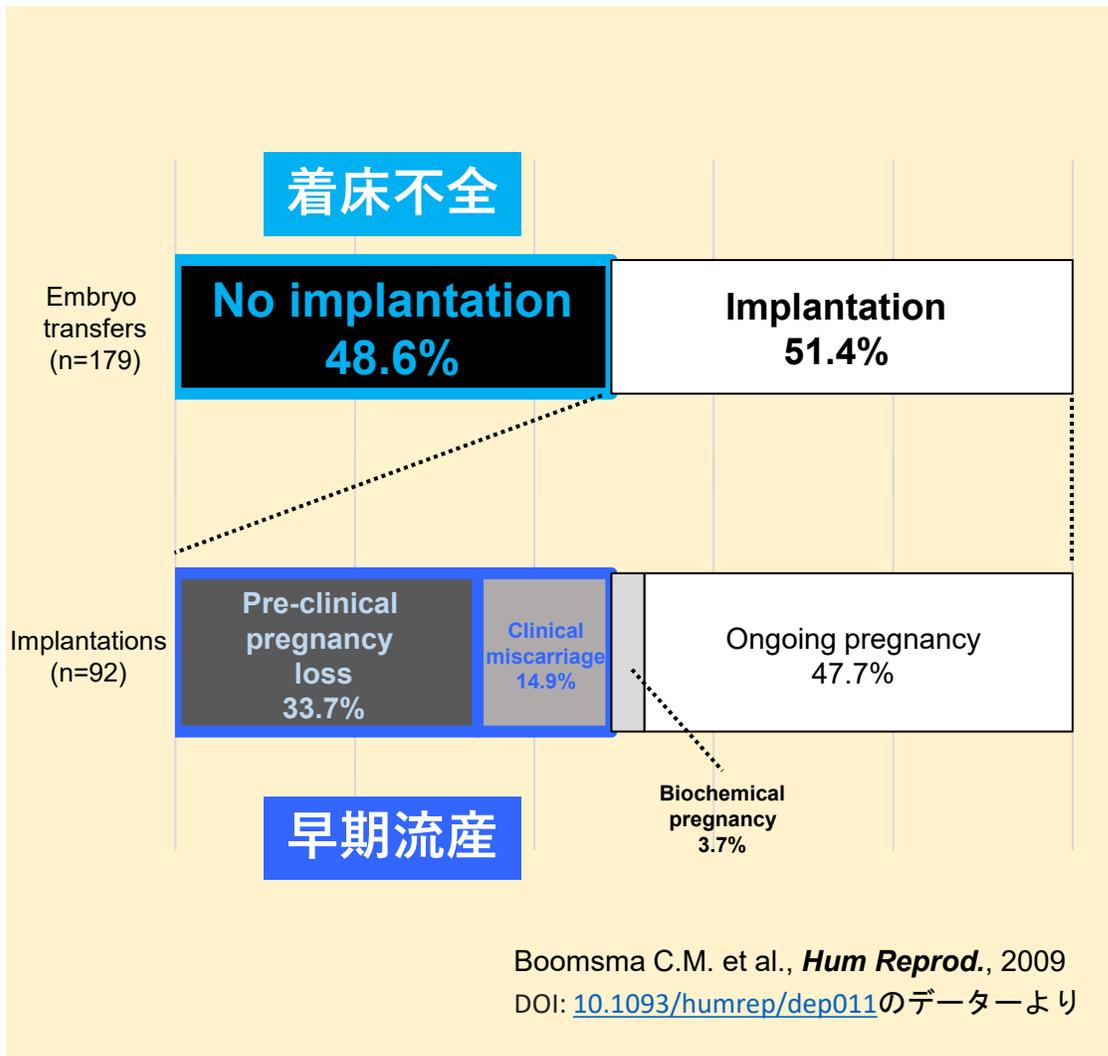


# ヒト胚モデルを用いた研究 - 現状と今後 -

柳田 絢加

東京大学 農学生命科学研究科 獣医解剖学教室

# ニーズ



- 流産の約80%は妊娠12週までに起こる

\*最後の月経期の初日が妊娠初日...受精後84日以内

Dugas C and Slane H, *In StatPearls*, 2022 (Bookshelf ID: [NBK532992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/352992/))

- 全妊娠の約26%が流産に至る
- 臨床的に認識された妊娠の約10%が流産に

着床不全、早期流産、発生異常の原因解明 → 治療・予防法の開発へ

# ヒト胚発生



Rivron N et al., *Cell*, 2023, Fig.1 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.028>

・ヒト誕生過程の理解

着床不全

・不妊/避妊治療

早期流産

・疾患原因の解明・予防・治療

発生に関連する疾患

・経済的、精神/肉体/時間的負担の軽減 (本人・社会)

# ヒト胚発生研究がなぜ進まないか？

## 着床～胎仔成熟期のいつ、どこに原因があるか？

- 哺乳類の個体発生には、子宮への胚の着床が必要。  
→ 子宮内で生じる着床、胎仔成長の**直接・経時的な観察が困難**。

- ヒト(霊長類)は、卵子/受精卵の入手が困難

	マウス	ヒト
発情周期	4-5日	約28日
排卵数	約10個	約1個

- **実験の試行回数、実験条件の最適化、再現性の担保の制約**。

# ヒト胚発生研究がなぜ進まないか？

マウスで代替できないか？ → 動物種で着床、発生様式が異なる。



ヒト胚発生を理解するには、ヒト胚の研究が重要

# ヒト胚発生研究がなぜ進まないか？

## ヒト胚の使用？

- 倫理的懸念（医学・社会におけるメリットとのバランス）
- 入手性（そもそもの数、余剰胚等の利用性、ヒト胚の質・性質のばらつき）
- 遺伝子操作
  - ・ 遺伝子欠損 → 遺伝子の機能の解明
  - ・ 蛍光標識 → 遺伝子・特定の細胞の動態解明
  - ・ 基盤技術 → ヒト胚に対する遺伝子編集技術、ライブイメージング技術など
- 試験管内での着床、着床後胚発生の再現

# ヒト胚を用いた研究

## CRISPR-Cas9によるヒト胚のゲノム編集 (遺伝子欠損)

2017 UK, Dr Kathy Niakan's group

Genome editing reveals a role for  
OCT4 in human embryogenesis.

Fogarty, N., McCarthy, A., Snijders, K. *et al.*  
*Nature* **550**, 67–73 (2017).  
<https://doi.org/10.1038/nature24033>

## 低侵襲性色素を用いたヒト胚の ライブイメージング

2023 USA, Dr Nicolas Plachta's group

Human embryo live imaging reveals  
nuclear DNA shedding during  
blastocyst expansion and biopsy

Domingo-Muelas A. *et al.*  
*Cell* 186(15): 3166-3181.e18 (2023).  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.06.003>

# ヒト胚を用いた研究

## ヒト胚のin vitro培養 (E14相当まで) 2016 USA, UK groups

### Self-organization of the *in vitro* attached human embryo.

Deglincerti, A., Croft, G., Pietila, L. *et al.*  
*Nature* **533**, 251–254 (2016).  
<https://doi.org/10.1038/nature17948>

- 培養ディッシュ/ECMで培養 (2次元培養)
- ECM等に埋めて培養 (3次元培養)
- 子宮内膜などと共培養

→ 培養技術の改良が年々行われている。

培養技術の開発/改良に、多くのヒト胚が必要

- 倫理的懸念
- ヒト胚を研究に用いることが難しい国は、  
技術開発、知見の蓄積で国際的競争に負ける。

# ヒト胚モデルのメリット

## ヒト胚発生を理解

### 動物胚

### 胚モデル

Human embryonic development: from peri-implantation to gastrulation  
Zhai J, Xaio Z, Wang Y et al., *Trends Cell Biol.*, 32(1): 18-29, 2022  
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.07.008>

Figure1 C

## □ ヒト胚研究の障壁

倫理的懸念・入手性・遺伝子操作

## □ 幹細胞由来のヒト胚モデル

- **多能性幹細胞はほぼ無限に増殖可能**  
→ ヒト胚モデルを数多く作製可能
- **ES細胞、iPS細胞からの作製が可能**  
→ 倫理的懸念、疾患モデル
- **多能性幹細胞への遺伝子操作(欠損、挿入)が可能**  
→ 遺伝子操作したヒト胚モデルの作製可能

ヒト胚発生の模倣、発生機序/疾患機序の解明  
治療法の開発

**幹細胞を用いたヒト胚モデルは、ヒト胚研究に非常に有効**

# マウス胚モデル

## マウス 胚盤胞モデル(ブラストイド)

**Blastocyst-like structures generated solely from stem cells**

Rivron N.C. *et al.*  
Nature 557(7703):106-111 (2018).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0051-0>

マウス多能性幹細胞(ES細胞)と  
マウスTS細胞(胎盤系列の幹細胞)を混ぜ  
、  
分化・自己集合により  
胚盤胞様構造を作製

## マウス 着床後胚モデル

**Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro**

Harrison S, Sozen B *et al.*  
Science 356(6334):eaal1810 (2017).  
<https://www.science.org/doi/10.1126/science>.

アウスES細胞とマウスTS細胞を混ぜ、  
分化・自己集合により  
マウス着床後~原腸陥入期胚様構造を模倣

# ヒト胚モデル (ブラストイド)

## 多能性幹細胞 → 胚盤胞モデル

ES, iPS細胞の  
分化・自己集合 (USA)

**Blastocyst-like structures  
generated from human  
pluripotent stem cells**

Yu L *et al.*  
Nature 591(7851):620-626 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03356-y>

体細胞のリプログラミング  
分化・自己集合 (オーストラリア)

**Blastocyst-like structures  
generated from human  
pluripotent stem cells**

Liu X *et al.*  
Nature 591(7851):627-632 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03372-y>

ES, iPS細胞の  
分化・自己集合 (UK)

**Naive stem cell blastocyst model  
captures human embryo lineage  
segregation**

Yanagida A *et al.*,  
Cell Stem Cell 28(6): 1016-1022.e4  
(2021)  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.04.031>

# ヒト胚モデル (ブラストイド)

ブラストイドを構成している細胞はどのような細胞か?

ES, iPS細胞の  
分化・自己集合 (USA)

Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells

Yu L *et al.* Nature 591(7851):620-626 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03356-y>

体細胞のリプログラミング  
分化・自己集合 (オーストラリア)

Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells

Liu X *et al.* Nature 591(7851):627-632 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03372-y>

ES, iPS細胞の  
分化・自己集合 (UK)

Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation

Yanagida A *et al.*, Cell Stem Cell 28(6): 1016-1022.e4 (2021).  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.04.031>

本来の胚盤胞には存在しない細胞が、  
ブラストイドを構成している。



本来のヒト胚を完全には模倣していない

Reprogrammed blastoids contain  
amnion-like cells but  
Not trophectoderm

Zhao C *et al.*  
bioRxiv 2021.05.07.442980; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.07.442980>

胚モデルの評価は、形態だけでは不十分

# ヒト胚モデル (ブラストイド)

## 多能性幹細胞 → 胚盤胞モデル

### ES, iPS細胞の 分化・自己集合 (USA)

**Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells**

Yu L *et al.* Nature 591(7851):620-626 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03356-y>

### 体細胞のリプログラミング 分化・自己集合 (オーストラリア)

**Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells**

Liu X *et al.* Nature 591(7851):627-632 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03372-y>

### ES, iPS細胞の 分化・自己集合 (UK)

**Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation**

Yanagida A *et al.*, Cell Stem Cell 28(6): 1016-1022.e4 (2021)  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.04.031>

## 統合モデル? 非統合モデル?

- 本来の構成要素以外の細胞が含まれている場合は?
- 構成の割合が本来の胚と異なる場合は?
- 遺伝子操作等により、特定の系列を成熟が進まないようにしたら?

# ヒト胚モデル（着床後胚）

## 多能性幹細胞 → 着床後胚モデル（～E14）

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* **622**, 584–593 (2023) | [Cite this article](#)

[Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo](#)  
Weatherbee, B.A.T. *et al.* *Nature* 622, 584–593 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06368-y>

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

### Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages

[Monique Pedroza](#), [Seher Ipek Gassaloglu](#), [Nicolas Dias](#), [Liangwen Zhong](#), [Tien-Chi Jason Hou](#), [Helene Kretzmer](#), [Zachary D. Smith](#) & [Berna Sozen](#) [✉](#)

*Nature* **622**, 574–583 (2023) | [Cite this article](#)

[Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages](#)  
Pedroza, M *et al.* *Nature* 622, 574–583 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06354-4>

Article | [Open access](#) | Published: 06 September 2023

### Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells

[Bernardo Oldak](#), [Emilie Wildschutz](#), [Vladyslav Bondarenko](#), [Mehmet-Yunus Comar](#), [Cheng Zhao](#), [Alejandro Aguilera-Castrejon](#), [Shadi Tarazi](#), [Sergey Viukov](#), [Thi Xuan Ai Pham](#), [Shahd Ashouokhi](#), [Dmitry Lokshtanov](#), [Francesco Roncato](#), [Eitan Ariel](#), [Max Rose](#), [Nir Livnat](#), [Tom Shani](#), [Carine Joubran](#), [Roni Cohen](#), [Yoseph Addadi](#), [Muriel Chemla](#), [Merav Kedmi](#), [Hadas Keren-Shaul](#), [Vincent Pasque](#), [Sophie Petropoulos](#), ... [Jacob H. Hanna](#) [✉](#) [+ Show authors](#)

*Nature* **622**, 562–573 (2023) | [Cite this article](#)

[Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells](#) Oldak B *et al.*, *Nature* 622, 562–573 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06604-5>

- 特定の遺伝子の導入、化学物質の添加などにより、多能性幹細胞を特定の細胞系列へ分化誘導
- 着床後胚様の構造を作製
- 試験管内で着床後胚モデルをE14相当胚まで分化誘導

# ヒト胚モデル（着床後胚）

## 多能性幹細胞 → 着床後胚モデル（～E14）

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* **622**, 584–593 (2023) | [Cite this article](#)

**Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo.** Weatherbee, B.A.T. *et al.* *Nature* 622, 584–593 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06368-y>

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

### Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages

[Monique Pedroza](#), [Seher Ipek Gassaloglu](#), [Nicolas Dias](#), [Liangwen Zhong](#), [Tien-Chi Jason Hou](#), [Helene Kretzmer](#), [Zachary D. Smith](#) & [Berna Sozen](#) 

*Nature* **622**, 574–583 (2023) | [Cite this article](#)

**Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages.** Pedroza, M *et al.* *Nature* 622, 574–583 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06354-4>

Article | [Open access](#) | Published: 06 September 2023

### Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells

[Bernardo Oldak](#), [Emilie Wildschutz](#), [Vladyslav Bondarenko](#), [Mehmet-Yunus Comar](#), [Cheng Zhao](#), [Alejandro Aguilera-Castrejon](#), [Shadi Tarazi](#), [Sergey Viukov](#), [Thi Xuan Ai Pham](#), [Shahd Ashouokhi](#), [Dmitry Lokshantov](#), [Francesco Roncato](#), [Eitan Ariel](#), [Max Rose](#), [Nir Livnat](#), [Tom Shani](#), [Carine Joubran](#), [Roni Cohen](#), [Yoseph Addadi](#), [Muriel Chemla](#), [Merav Kedmi](#), [Hadas Keren-Shaul](#), [Vincent Pasque](#), [Sophie Petropoulos](#), ... [Jacob H. Hanna](#)  [+ Show authors](#)

*Nature* **622**, 562–573 (2023) | [Cite this article](#)

**Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells.** Oldak B *et al.*, *Nature* 622, 562–573 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06604-5>

## Stem cells used to model a two week-old human embryo

Moris N, *Nature* 622 :469-470 (2023).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03150-y>

- ✓ 体の源の発生を一部再現？
- ✓ 始原生殖細胞あり？
- ❑ 卵黄嚢、胎盤の源は見られず

- ✓ 体、卵黄嚢の源の発生を一部再現？
- ❑ 胎盤の源は見られず

- ✓ 体、卵黄嚢、胎盤の源の発生を一部再現？
- ✓ 始原生殖細胞あり？
- ✓ 血液の前駆細胞あり？

# ヒト胚モデル（着床後胚）

## 多能性幹細胞 → 着床後胚モデル（～E14）

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* **622**, 584–593 (2023) | [Cite this article](#)

**Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo.** Weatherbee, B.A.T. *et al.* *Nature* 622, 584–593 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06368-y>

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

### Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages

Monique Pedroza, Seher Ipek Gassaloglu, Nicolas Dias, Liangwen Zhong, Tien-Chi Jason Hou, Helene Kretzmer, Zachary D. Smith & Berna Sozen [✉](#)

*Nature* **622**, 574–583 (2023) | [Cite this article](#)

**Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages.** Pedroza, M *et al.* *Nature* 622, 574–583 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06354-4>

Article | [Open access](#) | Published: 06 September 2023

### Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells

Bernardo Oldak, Emilie Wildschutz, Vladyslav Bondarenko, Mehmet-Yunus Comar, Cheng Zhao, Alejandro Aguilera-Castrejon, Shadi Tarazi, Sergey Viukov, Thi Xuan Ai Pham, Shahd Ashoukhi, Dmitry Lokshantov, Francesco Roncato, Eitan Ariel, Max Rose, Nir Livnat, Tom Shani, Carine Joubran, Roni Cohen, Yoseph Addadi, Muriel Chemla, Merav Kedmi, Hadas Keren-Shaul, Vincent Pasque, Sophie Petropoulos, ... [Jacob H. Hanna](#) [✉](#) [+ Show authors](#)

*Nature* **622**, 562–573 (2023) | [Cite this article](#)

**Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells.** Oldak B *et al.*, *Nature* 622, 562–573 (2023).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06604-5>

## Stem cells used to model a two week-old human embryo

Moris N, *Nature* 622 :469-470 (2023).

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03150-y>

- ✓ 体の源の発生を一部再現？
- ✓ 始原生殖細胞あり？
- ❑ 卵黄嚢、胎盤の源は見られず

- ✓ 体、卵黄嚢の源の発生を一部再現？
- ❑ 胎盤の源は見られず

- ✓ 体、卵黄嚢、胎盤の源の発生を一部再現？
- ✓ 始原生殖細胞あり？
- ✓ 血液の前駆細胞あり？

・ 誘導効率が低い(1-2%)

・ 本来の胚には存在しない細胞を含む

→ 正常胚発生と同等レベルの胚モデル作製はまだ難しい

# ヒト胚モデル（着床後胚） – peri-gastruloid -

多能性幹細胞 → 着床後胚モデル（最初から栄養外胚葉[胎盤などの源]を欠く）

Modeling post-implantation stages of human development into early organogenesis with stem-cell-derived peri-gastruloids

Liu L, Cell 186(18):3776-3792.e16 (2023).  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.018>

非統合モデル

しかし、

- ・ 体、卵黄嚢の源の部位の発生(模倣)は進行
- ・ CS8(E20)相当まで発生
- ・ 今後ヒト胚の何日相当まで培養を継続して良い？

# ヒト胚発生と胚モデルの研究



・ ヒト誕生過程の理解

・ 不妊/避妊治療

・ 疾患原因の解明・予防・治療

・ 経済的、精神/肉体/時間的負担の軽減 (本人・社会)



今後?

早期流産

発生に関連する疾患

Rivron N et al., *Cell*, 2023,  
Fig.1  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.028>

# ヒト胚発生と胚モデルの研究

受精  
0日

胚盤胞  
5-7日

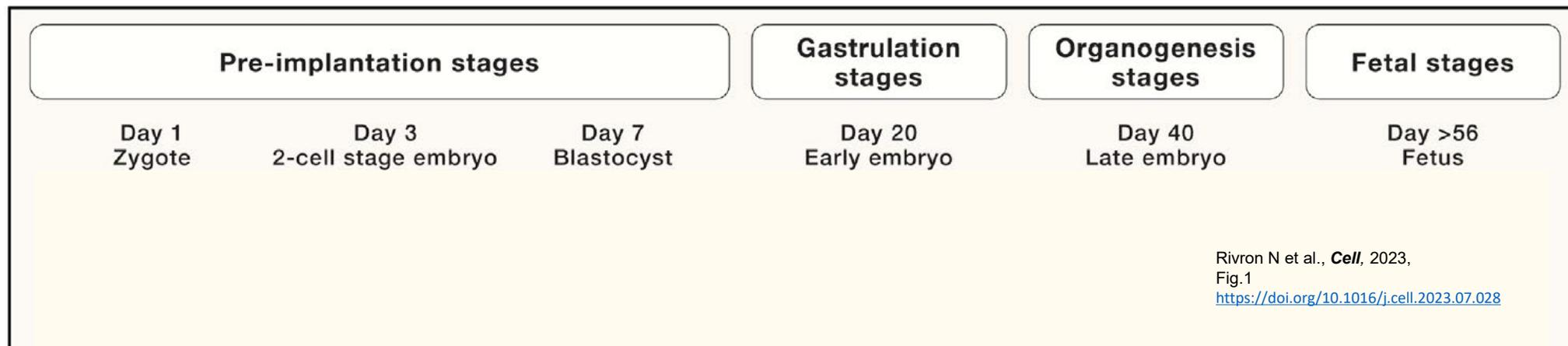
着床  
7日

原腸陥入 始原生殖細胞  
14日～

臓器形成  
40日～

受精8週

70日  
受精10週  
(妊娠12週)



## 胚盤胞 ～ 初期発生モデル

- 再現性の向上
- 胚モデルへの改善 → よりヒト胚に近い
- 着床を含めた着床前～着床後を再現した胚モデルの開発

### 【体の発生をサポートする組織の研究】

- 胎盤・卵黄嚢との相互作用
- 子宮との相互作用

### 【器官形成の研究】

- 原腸陥入 (E14)以降
- 臓器原基形成

境界が  
曖昧

## 原腸陥入～臓器形成モデル

- ・ガストロイド
- ・オルガノイド
- ・アッセンブロイド

### 【メカニズム、医療への応用】

- ・発生機序の解明、疾患モデル、疾患原因の解明、治療法の開発

# 胚モデルの子宮への移植

## マウス

### Blastocyst-like structures generated solely from stem cells.

Rivron, N.C et al.  
Nature 557, 106–111 (2018).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0051-0>

#### ・マウス胚モデルの作成

→

- ・マウス胚モデルをマウスの子宮に移植
- ・移植後数日は「細胞/細胞塊」が残存
- ・移植した胚モデルの、  
着床後胚様の発生はみられない
- ・胎仔は得られていない

## ウシ

### Bovine blastocyst-like structures derived from stem cell cultures

Pinzon-Arteaga C, Wang Y, Wei Y et al.,  
Cell Stem Cell, 30(5) 611-616.e7, 2023  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.04.003>

#### ・ウシ胚モデルの作成

→

- ・試験管内(体外)で2週間培養
- ・ウシ胚モデルをウシの子宮へ移植
- ・移植後7日に妊娠のホルモン陽性
- ・移植した胚モデルの子宮内での  
発生を示唆するデータなし

## サル

### Cynomologus monkey embryo model captures gastrulation and early pregnancy

Li J, Zhu Q, Cao J, Liu Y and Ku Y et al.,  
Cell Stem Cell, 30(4) 362-377.e7 2023  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.03.009>

#### ・サル胚モデルの作成

→

- ・サル胚モデルをサルの子宮へ移植
- ・移植後(D17, D23, D28)hCG等のホルモンは  
検出されるが...
- ・移植した胚モデルの着床後様の  
発生はみられない

# マウス胚・マウス胚モデルの体外発生

## マウス胚の長期 体外培養 (E6.5-E11)

**Ex utero mouse embryogenesis from pre-gastrulation to late organogenesis.**

Aguilera-Castrejon, A., Oldak, B., Shani, T. *et al.*  
*Nature* 593, 119–124 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03416-3>

## マウス胚モデルの長期培養 (E8.5相当まで)

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

Tarazi S, Aguilera-Castrejon, A, Joubran C et al., *Cell*  
185(18):3290-3306.e25 (2022)  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.028>

着床後胚相当から培養を開始すると、体外で臓器形成の初期まで分化可能 (効率はまだ低い)

# 今後の研究の発展

## ■ ヒト胚モデル(ブラストイド、着床後胚モデル)の改良

- ・ 作製効率

- ・ 質

  - よりヒト胚発生を模倣したモデル (形態、遺伝子発現、構成細胞集団)

    - 胚体外組織(体を形成する部位をサポートする組織の改良)

    - 子宮内環境の再現 (子宮組織/細胞との共培養、バイオ材料)

- ・ 模倣可能期間

  - 着床後14日以降の胚発生を模倣した胚モデルの開発

    - 長期間の培養 (着床前様胚モデル, 着床後胚モデル)

- ・ 着床機構, 胚発生機構の解明

  - 疾患機序の解明

- ・ 着床改善/阻害因子のスクリーニング (製薬会社、ベンチャー企業の参入)

- ・ 着床不全・早期流産モデル (ベンチャー企業の参入)

## ■ ヒト胚研究の加速

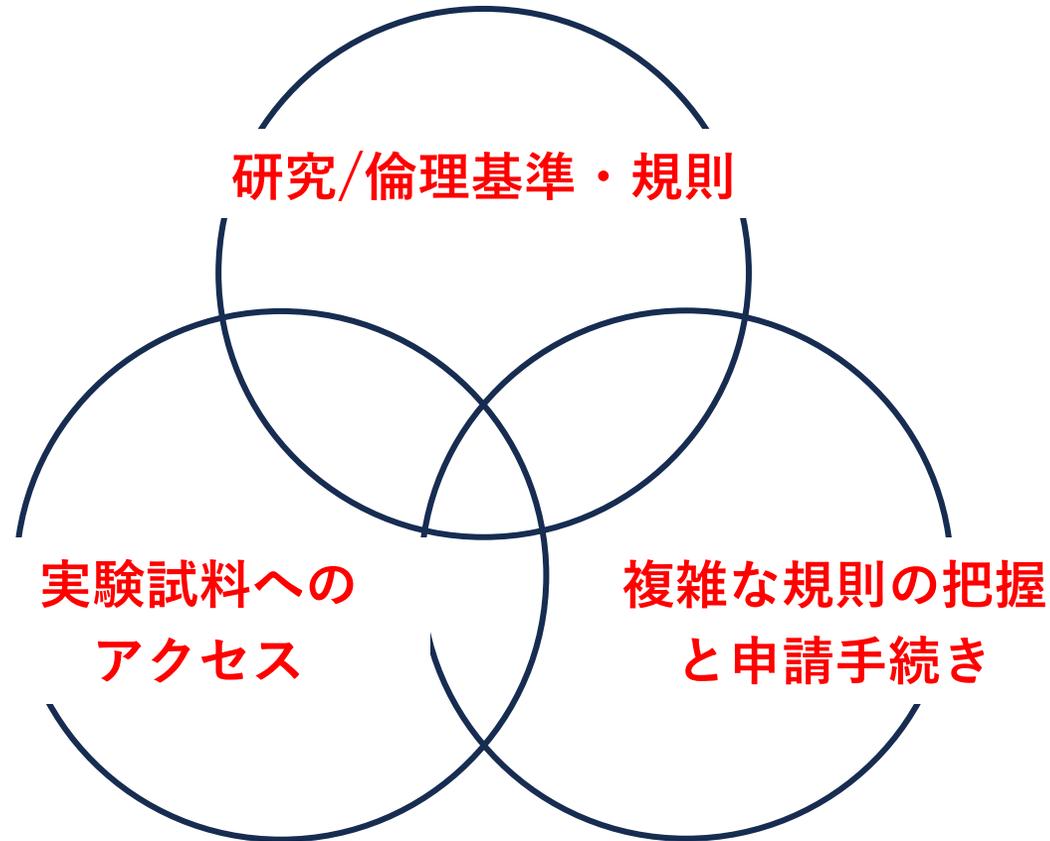
- ・ 着床後胚サンプルの入手・解析、胚の長期培養、ヒト胚のゲノム編集

## ■ 非ヒト哺乳類 胚発生研究

- ・ 非ヒト霊長類、家畜動物の胚発生、胚モデルの作製、子宮への移植、胚モデルから胎仔を得る試み

# 研究者サイドの障壁

何を目指し、どの試料を用いて、どのモデルで、どのステージまで  
ヒト胚モデルの構築・使用を行うか？



# 研究者サイドの障壁

何を目的し、**どの試料を用いて**、どのモデルで、どのステージまで  
ヒト胚モデルの構築・使用を行うか？

- ES細胞由来
- 体細胞、iPS細胞由来

# 研究者サイドの障壁

何を目指し、**どの試料を用いて**、どのモデルで、どのステージまで  
ヒト胚モデルの構築・使用を行うか？

## ■ ES細胞由来

→ ヒトES細胞の使用に関する指針  
研究機関内の審査、文部科学省への届出

→ **どのヒトES細胞を使用するか？**

例)

HNES1  
(イギリス)

SHEF6  
(イギリス)

KhES, SEES  
(日本)

H9  
(米国)

HUES  
(米国)

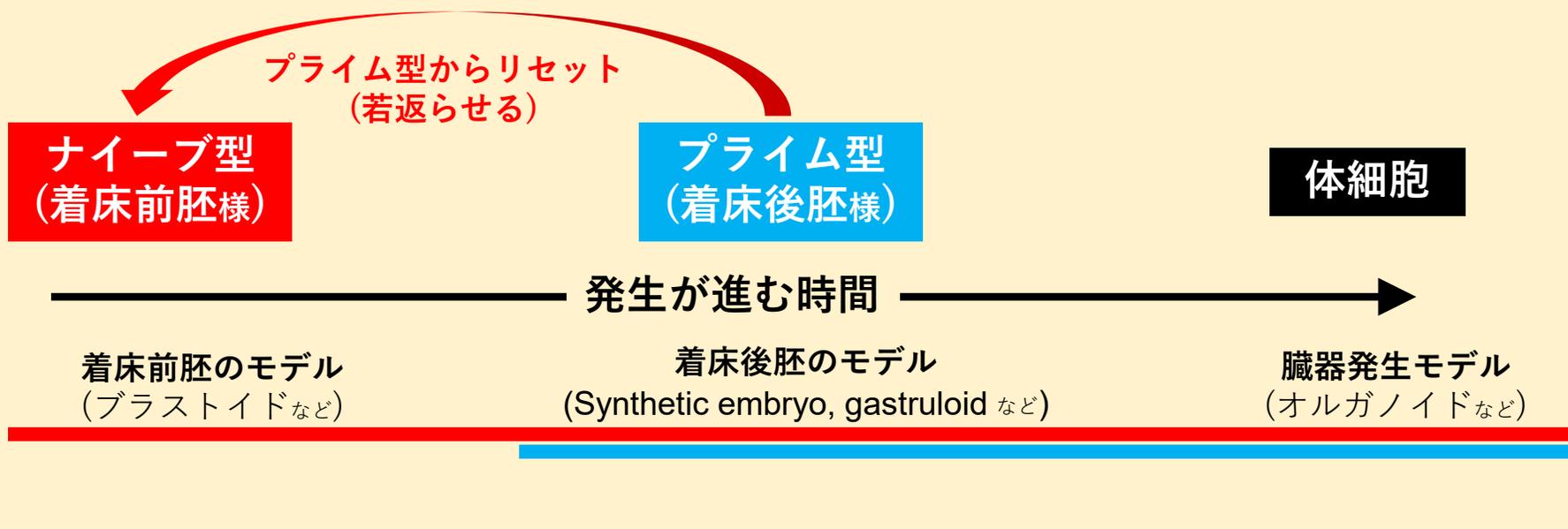
WIS2  
(イスラエル)

- 使用規制 (細胞株ごとに異なる) … ヒト胚モデル、生殖細胞への分化に使用してよいか？
- 提供国の研究倫理審査 + 提供国の倫理規制 … ヒト胚モデルに関する規制
- 研究の遂行に適した株 … 研究の遂行に適した株 … 細胞の分化状態・質(分化能)

# 研究者サイドの障壁

何を目標

多能性幹細胞の種類



## ■ ES細胞由来

→ ヒトES細胞  
研究機関

→ どのヒト

例)

HNES1  
(イギリス)

SHEF6  
(イギリス)

KhES, SEES  
(日本)

H9  
(米国)

HUES  
(米国)

WIS2  
(イスラエル)

- 使用規制 (細胞株ごとに異なる)      … ヒト胚モデル、生殖細胞への分化に使用してよいか?
- 提供国の研究倫理審査 + 提供国の倫理規制      … ヒト胚モデルに関する規制
- 研究の遂行に適した株 … 研究の遂行に適した株 … 細胞の分化状態・質(分化能)

# 研究者サイドの障壁

何を目指し、**どの試料を用いて**、どのモデルで、どのステージまで  
ヒト胚モデルの構築・使用を行うか？

## ■ ES細胞由来

- ヒトES細胞の使用に関する指針  
研究機関内の審査、文部科学省への届出
- ヒトES細胞自体、入手先の指針



## ■ 体細胞、iPS細胞由来

- 日本主体の研究進行が難しいことがある
  - 研究開始や共同研究に時間を要する
  - 研究機関の異動ハードルが高い
- 研究の多様性・流動性の障壁  
特に、任期制の若手/中堅の研究者には痛手

# 研究者サイドの障壁

何を目指し、**どの試料を用いて**、どのモデルで、どのステージまで  
ヒト胚モデルの構築・使用を行うか？

## ■ ES細胞由来

- ヒトES細胞の使用に関する指針  
研究機関内の審査、文部科学省への届出
- ヒトES細胞自体、入手先の指針

## ■ 体細胞、iPS細胞由来

- 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
- 使用規制 … ヒト胚モデル、生殖細胞への分化に使用してよいか？
- 研究の遂行に適した株 … iPS細胞の質的なばらつき

# 研究者サイドの障壁

何を目標

多能性幹細胞の種類

体細胞からリプログラム  
(若返らせる)

プライム型からリセット  
(若返らせる)

体細胞からリプログラム  
(若返らせる)

ナীব型  
(着床前胚様)

プライム型  
(着床後胚様)

体細胞

発生が進む時間

研究遂行に適した質のよい細胞株の選抜が必要  
→ 時間・研究費・人材を要する

## ■ ES細胞由来

→ ヒトES細胞

研究機関

→ ヒトES細胞

## ■ 体細胞、iPS細胞由来

→ 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

- 使用規制 … ヒト胚モデル、生殖細胞への分化に使用してよいか？
- 研究の遂行に適した株 … iPS細胞の質的なばらつき

# 研究者サイドの障壁

何を目指し、どの試料を用いて、どのモデルで、**どのステージまで**  
ヒト胚モデルの構築・使用を行うか？

- **生殖細胞が含まれる胚モデルの場合は？**

→ 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？

生殖細胞自体の作成を主目的にしていない場合でも、胚を構成する要素の1つとして検証する場合は？

- **確らしさ、コントロールをどのようにして得るか？**

形態、特定の遺伝子の発現有無・部位の比較 → ヒト胚が必要

網羅的遺伝子発現などの比較

→ 発現解析データが公開されるまでアクセスできない

→ **研究の遅れ、研究者の海外への流出、海外研究者/学生の減少に。**

# まとめ・ディスカッション点+私見

- **ヒト胚モデルは、あくまでも「モデル」**
- **ヒト胚モデルを「個体として発生可能な機能をもった細胞塊」に改良可能か？**
  - 今後の研究次第。検証には年単位の時間を要する。
- **ヒト胚モデル研究により得られる社会的、医学的メリットは非常に大きい**
  - 過剰な規制は日本にとってマイナスに。国際競争(成果・人材)で不利に。
- **統合胚モデル、非統合モデルの境界は曖昧**
  - 個別審査では判断が難しい。区別しない胚モデルのルール作りを。
- **どのように培養期間を定めるべきか？**
  - ヒト胚が胎仔(foetus)として見なされない発生段階のヒト胚、ヒト胚モデルの規制は必要か？
  - ヒト胚のどの発生段階の、どの特徴を、どの程度再現できたらヒト胚相当とみなすか？

# まとめ・ディスカッション点+私見

## □ ヒト胚モデル\*の培養期間の制限は

妊娠12週(受精後10週)未満あるいは、バッファ期間を考慮した受精後8週相当を現時点の最大限とし、研究、機関ごとに研究の妥当性に合わせた個別審査・承認にしてはどうか。

→ 個別審査・承認に要する手続きや期間が複雑/長時間にならないよう要配慮。

\* ブラストイド(受精後3-4日胚相当～)、着床後胚モデル(受精後7日胚相当～)

## □ 「ヒト胚モデル」を「ヒト胚相当」と見なすかの認識・規定等は

他の動物種、特に非ヒト霊長類の胚モデルが個体を形成可能という研究結果が示され始めてから議論・結論付けを行うのはどうか。

## □ ヒト胚モデルの基盤となる、ヒトES細胞、ヒト胚に関する運用の考え方

## □ 非ヒト霊長類を用いた発生研究の体制・支援の考え方

→ 国内の研究力強化に。

# まとめ・ディスカッション点+私見

- 培養期間の設定
- 培養期間の規定方法
- ヒト胚・ヒトES細胞・非ヒト霊長類の研究
  
- **生殖細胞の作製を主目的としないが、胚モデル中に始原生殖細胞が含まれる場合の扱い**
  - ① 研究申請
    - ・ in vitro gametogenesis 等で成熟卵子・精子の作成を目指した分化誘導 → 申請?
    - ・ それ以外 (始原生殖細胞が含まれることを示すための遺伝子発現解析 etc.) → 申請不要?
  
  - ② 使用する細胞の制限
    - ・ 同上? 生殖細胞の作製が主目的ではない場合、生殖細胞の作製に使用できない細胞株もヒト胚モデルの作製に使用可能?
  
- **研究計画を個別審査する際の、担当者の負担・責任への配慮**
  - ① 審査機関/委員に判断参考資料を共有
    - ・ 日本で最大限培養できる期間の目安
    - ・ 審査に注意を要する培養期間の提示
    - ・ 承認研究の研究の進行(ヒト胚の何日相当まで培養できているか)を機関長(?)へ年1で報告 \*研究の新規制保護のため簡易的かつ非公開
  
- **子宮への移植に対する規制の考え方 (将来)**
  - ① 規制の理由
    - ・ 母体のリスク?
    - ・ 発生を途中で止める場合は?
    - ・ 子宮を構成する細胞、構造などを一部/全部使用しin vitroで再現した子宮、「人工子宮」へ移植する場合は?