

2022年9月5日

第133回内閣府科学技術・イノベーション推進会議生命倫理専門調査会  
参考人ヒアリング

# ヒト多能性幹細胞由来の胚モデルおよび 配偶子に関する研究の倫理的検討

松原 洋子

立命館大学大学院先端総合学術研究科

# 本報告における検討対象 1

ヒト多能性幹細胞由来の生殖細胞から胚を作成する研究、および多能性幹細胞由来の疑似胚を作成する研究に係る倫理的課題  
——規制科学における倫理の観点から

背景：

多能性幹細胞由来の胚様構造体や配偶子の研究、ヒト胚研究の急速な進展に伴う、規制方針の倫理的・科学的再検討

ISSCR（国際幹細胞学会）2016年ガイドライン→2021年改訂：  
「14日ルール」（ヒト胚培養14日以上禁止）の見直し等

→本報告ではISSCRガイドライン2021年版を中心に検討する

## 本報告における検討対象 2

ヒト多能性幹細胞由来の生殖細胞 <sup>(1)</sup> から胚を作成する研究 <sup>(2)</sup>、ヒト多能性幹細胞由来の疑似胚を作成 <sup>(3)</sup> する研究に係る倫理的課題

(1) ES細胞/iPS細胞からの体外配偶子形成 (in vitro gametogenesis, IVG)

・・・指針のもとで実施

(2) ES細胞/iPS細胞からのIVGによる配偶子を用いた胚の作製

・・・認められていない

(3) ES細胞/iPS細胞からの胚様構造体の作製

a. 胚の一部を模倣→発生の進行に限界 (例:ガストロロイド)

b. 胚全体を模倣 →発生進行の可能性 (例:ブラストイド)

・・・研究の進展に伴い規制の検討が必要

# ISSCRガイドライン（2021年）との対応

提言2.2 審査が必要なレベルに応じて、研究内容を3つのカテゴリーに分類  
 専門的な科学的・倫理的監視プロセス（Specialized Scientific and Ethics Oversight Process）の可否で区分<sup>1)</sup>

本報告における検討対象

- (1) ES細胞/iPS細胞からの体外配偶子形成（IVG）
  - ・・・指針のもとで実施
- (2) ES細胞/iPS細胞からのIVGによる配偶子を用いた胚の作製
  - ・・・認められていない
- (3) ES細胞/iPS細胞からの胚様構造体の作製
  - a. 胚の一部を模倣
  - b. 胚全体を模倣
  - ・・・研究の進展に伴い規制の検討が必要

**カテゴリー1**  
監視プロセス不要

**カテゴリー2**  
監視プロセス必要

**カテゴリー3**  
実験禁止

CATEGORY 1	CATEGORY 2	CATEGORY 3
<b>1A</b> Exempt from review by a specialized oversight process <ul style="list-style-type: none"> <li>• Most <i>in vitro</i> pluripotent stem cell research</li> <li>• Most <i>in vitro</i> organoid research</li> <li>• Transfer of human stem cells into postnatal animal hosts</li> </ul>	<b>2</b> Reviewed by a specialized oversight process <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procurement of embryos, or gametes for the creation of embryos, for <i>in vitro</i> research</li> <li>• Derivation of cell lines from human embryos</li> <li>• Genetic alteration of human gametes</li> <li>• <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</li> <li>• Human cells transplanted into nonhuman embryos that are gestated in a non-human uterus</li> <li>• Integrated stem cell-based embryo models</li> <li>• Transferring human embryos following MRT into a human uterus</li> </ul>	<b>3A</b> Not allowed; currently unsafe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heritable genome editing (including MRT) embryos into a uterus</li> <li>• Using gametes differentiated from human stem cells for reproduction</li> </ul>
<b>1B</b> Reportable, but not typically reviewed by a specialized oversight process <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-integrated stem cell-based embryo models</li> <li>• <i>In vitro</i> culture of chimeric embryos (human cells into non-human embryos)</li> <li>• <i>In vitro</i> gametogenesis without fertilization or generation of embryos</li> </ul>	<b>3B</b> Not allowed; currently unsafe <ul style="list-style-type: none"> <li>• <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</li> <li>• <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</li> <li>• Gestating human stem cell-based embryo models</li> <li>• Human reproductive cloning</li> <li>• Breeding human-animal chimeras</li> <li>• Transferring human-animal chimeric embryo(s) to a human or ape uterus</li> <li>• Transferring human embryo(s), irrespective of origins, to an animal uterus</li> </ul>	

- IVGによる受精胚等の作製 (2)
- IVC由来配偶子による生殖は当面禁止
- 受精胚14日ルールは禁止から監視へ
- 幹細胞由来胚モデルの胎内への移植は禁止
- 統合型幹細胞由来胚モデル (3) b

非統合型幹細胞由来胚モデル (3) a

体外配偶子形成（IVG）のみ。受精・胚作製なし。(1)

# 胚モデルの規制における線引き 1

## ISSCRガイドラインの比較

### ■ ISSCRガイドライン2016<sup>2)3)</sup>

- ・ 胚または**ヒトの潜在性** (human organismal potential)を示しうる**胚様構造体** (embryo-like structures)の培養を含む研究 (培養は科学的合理性を伴う最短期間)

#### →胚研究監視 (EMRO) が必要【カテゴリー2】

- ・ ヒト胚または**ヒトの潜在性**をもつ**胚様構造体**の14日以上または原始線条形成後の培養
- ・ ヒト胚または**ヒトの潜在性**が現れるかもしれない**胚様構造体**を体外発生または動物胎内で妊娠させる実験

#### →禁止【カテゴリー3】

### ■ ISSCRガイドライン2021<sup>1)</sup>

- ・ **非統合型**幹細胞由来**胚モデル**の研究：胚体外膜を含む胚全体の統合的な発生の説明を意図しない、ヒト幹細胞由来胚モデル作製を伴う研究

#### →専門的な科学的・倫理的監視プロセスに報告可能だが通常審査のみでも可【カテゴリー1B】

- ・ **統合型**幹細胞由来**胚モデル**の研究：胚体外膜を含む胚全体の統合的な発生を説明する、ヒト幹細胞由来胚モデル作製を伴う研究 (培養は科学的目的達成のために必要な最短期間)

#### →専門的な科学的・倫理的監視プロセスの審査が必要【カテゴリー2】

- ・ ヒト幹細胞由来胚モデルのヒトまたは動物の胎内への移植

#### →禁止【カテゴリー3B】・・・将来的にも胚モデルによる生殖は想定していない

# 胚モデルの規制における線引き 2

ISSCRガイドライン2021年版における「胚モデル」概念<sup>2)</sup>：利用目的を研究（実験系）に特化

## ■ 「ヒトの潜在性」概念からの転換

- ・ 「統合の程度」（degree of integration） 非統合型／統合型

ガイドライン2016年版では「ヒトの潜在性」（human organismal potential）

→ この概念は定義困難と判断 = ヒト胚との近似性を規制のパラメータとしない？

## ■ 「胚モデル」概念による受精胚との差別化

- ・ 「胚モデル」と受精胚は同等とみなされるべきではない
- ・ 「胚モデル」「幹細胞由来胚モデル」という包括的な用語の使用を推奨

「合成胚」「人工胚」「エンブリオイド」はNG

統合の程度とモデルのタイプを正確に反映した用語の確立 例：PACE、ブラストイド

- ・ 「14日ルール」から除外：受精を起点とする時間概念を適用しない
- ・ 統合型モデルでは、原始線条形成後の培養も想定

統合されたモデルほど、倫理的監視の度合いは高くなる

→胚モデルは胚発生（胚体外組織相互作用を含む）に関する重要な生物医学研研究の倫理的代替手段 (ethical alternative)

# ヒトIVGの規制における線引き 1

## ISSCRガイドライン2021年版

- ・ 遺伝子改変された多能性幹細胞を含むヒト細胞から配偶子を作製する研究  
(受精や胚形成は含まない)

→専門的な科学的・倫理的監視プロセスに報告可能だが通常審査のみでも可【カテゴリー1B】

- ・ 前駆細胞からのヒト配偶子作製が、ヒトの接合子や胚を作製する受精を伴う研究  
(配偶子は培養されたヒト多能性幹細胞・卵原細胞・精原幹細胞由来で遺伝子改変の有無は問わない。  
作製されたヒト胚は体外培養による研究またはES細胞株樹立にのみ使用)

→専門的な科学的・倫理的監視プロセスの審査が必要【カテゴリー2】

- ・ ヒト幹細胞から分化させた配偶子を、受精およびヒトの生殖を目的に使用すること  
(安全性、政策および規制の問題が解決されれば、この方法が望ましい場合がありうる。)

→**当面禁止【カテゴリー3A】** . . . 安全性や倫理的な問題が解決されるまでは、実施できない

# ヒトIVGの規制における線引き 2

## ISSCRガイドライン2021年版におけるヒトIVG研究の位置づけ<sup>2)</sup> : 将来の応用可能性を想定

### ■ 胚作製を伴わないIVG研究【カテゴリー1B】

- ・ IVG研究におけるインプリントの消去・リセット、減数分裂のプロセスを含むヒト生殖細胞発生過程の理解はヒトの生殖や疾患理解に不可欠
  - 理論的にはIVGによる配偶子から単為生殖胚が自然に発生しうるため、専門の科学的・倫理的監督プロセスへの報告が望ましい→カテゴリー1Aでなく1B
- ・ ヒト多能性幹細胞からのIVG研究には、幅広い社会的議論が必要

### ■ 胚作製を伴うIVG研究（体外研究に限る）【カテゴリー2】

- ・ 受精後14日まで、または原始線条形成が起こるまでの研究、IVG由来胚からの細胞株誘導を許容

### ■ IVG配偶子をヒトの生殖に利用するのは当面禁止【カテゴリー3B】

- ・ 安全性や倫理的な問題が解決されるまでは、禁止
  - ヒト多能性幹細胞のIVGによる配偶子は遺伝子およびエピジェネティックな異常がみられる
- ・ 安全面で最も有望なのは、ヒトがん治療や骨髄移植前に採取・凍結した未成熟卵胞からのIVG

→ヒト多能性幹細胞のIVGによる配偶子を用いた生殖は「当面」禁止といえども、実現のハードルは高い。また、安全面だけでなく倫理面でも課題がある。



# ヒト胚モデルとヒト多能性幹細胞iVG配偶子研究の倫理的課題 私見 1

## ■ 「ヒトの潜在性」概念の存続

- ・ ヒト胚モデル：「統合の度合い」を基準に研究を実験系に特化→ヒト胚でできない研究ができる  
しかし「統合の度合い」が高いほど倫理的慎重さが求められる→ヒト胚との近似性が基準
- ・ iVG研究：胚の作製・生殖への応用を想定→規制においてヒト胚との近似性が基準
- ・ ヒト胚研究の「14日ルール」：専門的な科学的・倫理的監視プロセスによる審査  
ヒト胚モデル研究の進展にはヒト胚発生を観察が不可欠  
→ 14日を超える研究の倫理的妥当性をいかに説明するのか
- ・ ・ ・ 胚研究倫理の「ヒトの潜在性」概念の検討継続が重要<sup>4)5)</sup>

# ヒト胚モデルとヒト多能性幹細胞IVG配偶子研究の倫理的課題 私見 2

## ■エクトジェネシス（体外発生）からの観点

- ・完全体外発生を含むヒトのエクトジェネシス研究の進展<sup>6)</sup>  
→エクトジェネシスと胚研究を関連させ、倫理的検討を行う必要がある<sup>7)</sup>
- ・技術の進展により、リスクの高い妊娠・出産を女性に負わせるのを自明視するのは自然主義的誤謬という批判も出現しうる  
ベルmont・フレームによるART臨床研究の被験者保護では、妊婦一胎児複合体を扱えないことから、原理的枠組みに問題がある<sup>8)</sup> →例：IVG配偶子による男性カップルの生殖容認は「誰が産むのか」とセット

## ■日本における胚倫理の背景となる社会的文脈<sup>9)</sup>

- ・優生保護法の歴史、プロライフ／プロチョイス運動、優生政策の存続と優生思想批判および生命操作技術批判、胎児条項不在のままの出生前診断の普及、中絶における配偶者同意問題等  
胚研究への社会的コンセンサス形成のため「幅広い社会的議論」の喚起をいかに行うか

# 引用文献

- 1) ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation, Ver.1.0, May 2021 <https://www.isscr.org/guidelines>
- 2) Clark Amander T, Brivanlou Ali, Fu Jianping, Kato Kazuto, Mathews Debra, Niakan Kathy K, Rivron Nicolas, Saitou Mitinori, Surani Azim, Tang Fuchou, Rossant Janet Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines. Stem Cell Reports. 2021; 16(6): 1416-1424. doi:<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.008>
- 3) Hyun I, Munsie M, Pera MF, Rivron NC, Rossant J. Toward guidelines for research on human embryo models formed from stem cells. Stem Cell Reports. 2020 Feb 11;14(2):169-174. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.12.008
- 4) Sawai T, Minakawa T, Pugh J, Akatsuka K, Yamashita JK, Fujita M. The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters?: EMBO Rep. 2020 Aug 5;21(8):e50984. doi: 10.15252/embr.202050984
- 5) 澤井努『命をどこまで操作してよいか』慶應義塾大学出版会, 2021年
- 6) Segers, S., 2021. The path toward ectogenesis: looking beyond the technical challenges. BMC Medical Ethics 22.. doi:10.1186/s12910-021-00630-6
- 7) Baron, T., 2021. Moving forwards: A problem for full ectogenesis. Bioethics 35, 407–413.. doi:10.1111/bioe.12848
- 8) 松井健志・高井ゆと里・山本圭一郎・井上 悠輔.「ベルモント・レポートを超えて－生殖補助医療／技術に関する臨床研究の倫理課題」『生命倫理』31:20-28, 2021年
- 9) Margaret Sleeboom-Faulkner Regulating cell lives in Japan: avoiding scandal and sticking to nature. New Genetics and Society. 2011 30:3, 227-240. doi 10.1080/14636778.2011.598052