



OSAKA UNIVERSITY

第140回生命倫理専門調査会
資料1

第140回生命倫理専門調査会
2023年8月30日

iPS細胞等の多能性幹細胞を用いた研究に関する規制の国際的な
状況について: ヒト幹細胞から生殖細胞を作成する研究を中心に

加藤和人

大阪大学大学院医学系研究科

社会医学講座 医の倫理と公共政策学分野

Chair, Ethics Committee,

International Society for Stem Cell Research

現在および未来の医学・医療倫理

どこまでその技術を使ってよいのか？ 技術が画期的であればあるほど(大きな恩恵がもたらされると同時に)、倫理的課題が生じる。

- 先端的な医科学技術が生み出す課題
 - ゲノム編集技術
 - 幹細胞研究
 - ゲノム解析技術(遺伝学的検査、着床前診断、出生前診断)

ELSI(倫理的・法的・社会的課題)を検討し、対応を考える活動が重要

- 必要と考え、利用したい人たち
- 社会的影響を考え慎重な態度を持つ人たち

- 臨床医療の現場でも、様々な課題が生じている
 - (他分野での変化が影響するものも含めて)
 - 「人生の最終段階における医療・ケア」のあり方
 - ICTの発展がもたらす課題(「データヘルス改革」)
 - 人工知能(AI)の導入に伴う課題
 - (子宮移植〈2019年から日本医学会が検討〉の是非) 他

幹細胞から生殖細胞を作成する研究 (in vitro gametogenesis, IVG)

日本の研究者が世界をリードしている。

齋藤通紀氏と林克彦氏による
Science誌に掲載されたレビュー

Mammalian in vitro gametogenesis

Mitunori Saitou and Katsuhiko Hayashi

Science 374 (2021)

IVG研究の意義: (基礎研究の部分が重要)

- ◆ 精子や卵子の形成過程の分子メカニズムの解明
(分化の機構、エピジェネティックな修飾の機構他)
- ◆ その過程で生じる異常の原因の解明
- ◆ 生殖補助医療技術の改善
- ◆ (動物で)絶滅危惧種の保存 他

研究の現状: マウスで多くの進展があり、iPS細胞由来の精子や卵子で子どもが誕生している(この場合はオスから精子、メスから卵子)。また、霊長類やヒトでの研究も進んでいる。ただし、精子や卵子の産生までには至っていない。

オスのマウスのiPS細胞で卵子
子供誕生
大阪大学など 世界初

NHKニュース
2023年5月3日

2023年春、BBCも報道。(林グループのネイチャー論文)同性(ゲイ)のカップルから子供ができるか。



ELSIの課題: 人の生殖細胞や受精卵が(人工的に)作られ、実験に使われる可能性。(将来)人の生殖に使っていいのか。他。

- 生命倫理学はここ数十年で「成熟」してきた。
- 医師－患者関係を中心とした従来の医療倫理のアプローチを批判的に吟味することから始まったが、次第に、**広義のライフサイエンス、医療の社会的・政治的側面、グローバル化と多文化主義の問題等、広範な領域を対象とするようになってきた。**
- しかし、問題は複雑化しており、生命倫理学が次から次への出てくる問題に答えることはそう簡単ではない。

ではどうすればよいか。 → 5つの視点を組み合わせる

1. 事実の正確な把握。
2. 臨床医・研究者の視点・知恵
3. 社会科学の視点
4. 哲学的吟味（様々な規範的視点。自律尊重、包摂他）
5. ルールの整備（法律、ガイドライン、宣言、声明など）

ELSIの研究分野も、同様の「科学研究への近接性」、「分野横断的」性質を持つ。

国際幹細胞学会 (ISSCR)による幹細胞研究・臨床応用に関するガイドライン “ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation”

- ガイドライン制定の歴史
 - 2006年 ヒトES細胞研究について
 - 2008年 Translational researchについて
 - 2016年 上記2つを統合した。
- 2021年の改訂(2021年5月公表)
 - 2019年から準備開始
 - 4つの領域(ワーキンググループ)に分けて検討
 1. Genome editing and MRT
 2. Embryos, embryo models and gametogenesis research
 3. Organoid and chimera research
 4. Regulatory, pricing, and access issues



Embryos, embryo models and gametogenesis research

- 前回2016年のガイドライン制定以降に起こったヒト胚や関連研究の急速な進展を受けて、**審査の対象や審査プロセス、カテゴリーなどを再検討する必要**があった。
- この領域に特化したワーキンググループ(以下の論文の著者ら)が結成され、1年2ヵ月(14ヵ月)に渡ってオンラインの会議を持ち、検討を行った。ワーキンググループのリーダーは、幹細胞の研究者であるAmander Clark氏と、Janet Rossant氏。
- 最終案は、ガイドライン改正のタスクフォース全体、ISSCRの理事会、ISSCRの倫理委員会、および外部の専門家による検討と査読を経た後、2020年12月にISSCR理事会によって承認された。

Stem Cell Reports
Perspective

June 8, 2021

 ISSCR

OPEN ACCESS

Human embryo research, stem cell-derived embryo models and *in vitro* gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines

Amander T. Clark,^{1,*} Ali Brivanlou,² Jianping Fu,³ Kazuto Kato,⁴ Debra Mathews,⁵ Kathy K. Niakan,⁶ Nicolas Rivron,⁷ Mitinori Saitou,⁸ Azim Surani,⁹ Fuchou Tang,¹⁰ and Janet Rossant¹¹

今回整理(設定)された審査のカテゴリー(大きくは3種類)

- 1A 専門的な監視プロセスによる**審査が免除される**
- 1B 報告可能だが、通常は専門的な監視プロセスによる**審査は行われない**
- 2 専門的な監視プロセスによって**審査される**
- 3A **容認されない**:現時点で安全ではない
- 3B **容認されない**:説得力のある科学的根拠を欠くか、倫理的に問題がある

2021年に改定された国際幹細胞学会 (ISSCR)のガイドライン

1A 専門的な監視プロセスによる審査が免除される

- ・ in vitroで実施されるほとんどの多能性幹細胞研究
- ・ in vitroで実施されるほとんどのオルガノイド研究
- ・ 出生後の動物宿主へのヒト幹細胞の移植

1B 報告可能だが、通常は専門的な監視プロセスによる審査は行われない

- ・ 幹細胞を用いた非統合胚モデル
- ・ キメラ胚のin vitroでの培養(ヒト細胞を非ヒト胚に移植すること)
- ・ 受精や胚の作成を伴わないin vitroでの配偶子の生成

2021年に改定された国際幹細胞学会 (ISSCR)のガイドライン

2 専門的な監視プロセスによって審査される

- ・ in vitroでの研究のための胚、または胚を作るための配偶子の入手
- ・ ヒト胚からの細胞株の樹立(ヒトES細胞の樹立)
- ・ 胚または配偶子の遺伝情報の改変
- ・ 原始線条が形成されるまで、または受精後14日目までのいずれか早い方の期間、ヒト胚を研究のためにin vitroで培養
- ・ ヒト細胞を非ヒト胚に移植し、ヒト以外の動物の子宮での妊娠に利用
- ・ 幹細胞由来の統合胚モデル
- ・ MRT(ミトコンドリア置換技術)を施したヒト胚のヒト子宮への移植

in vitroで任意の前駆細胞タイプからヒト配偶子を生成する研究で、ヒトの接合体および胚を形成する受精を行うもの。

配偶子は、in vitroで培養されたヒト多能性幹細胞、卵原性幹細胞、または精原性幹細胞に由来するものであり、遺伝情報の改変の有無を問わない。

このような配偶子から得られたヒト胚は、in vitroでの研究か、胚性幹細胞などの幹細胞株を樹立する目的での使用にとどめなければならない。

2021年に改定された国際幹細胞学会 (ISSCR) のガイドライン

3A 容認されない: 現時点で安全ではない

- ・子孫に遺伝するゲノム編集
- ・ミトコンドリアDNAを改変した胚 (MRTを含まない) の子宮への移植
- ・ ヒト幹細胞から分化させた配偶子の生殖利用

3B 容認されない: 説得力のある科学的根拠を欠くか、倫理的に問題がある

- ・ヒト幹細胞由来の胚モデルの妊娠への利用
- ・ヒト生殖クローニング
- ・ヒト生殖細胞が存在する可能性のあるヒト-動物キメラの交配
- ・ヒト-動物キメラ胚のヒトや類人猿の子宮への移植
- ・由来を問わず、ヒト胚の動物子宮への移植

2021年の改定における重要な変化

ヒト胚の14日目を超えた培養が、カテゴリ-3からはずされた。

→ガイドラインとして容認したと述べているわけではない。社会的議論の必要性を主張。

推奨2.2.2.1:

「ヒト胚培養の進歩と、このような研究が人間の健康と福祉を増進する有益な知見をもたらす可能性があることを踏まえ、ISSCRは、各国の科学アカデミー、学会、研究助成機関、規制当局に対し、このような研究を許可することによる科学的意義と社会的・倫理的課題について社会との議論をリードするよう求める。国や地域の法域内で社会から広範な支持が得られ、政策や規制によって容認されるならば、専門的な科学的・倫理的監視プロセスによって、科学的目的に照らし、14日を超えて培養することが必要かつ正当性を有するかどうかを検討し得る。その際、研究目的を達成するために使用する胚の数は、最小限であることが担保されなければならない。

英国HFEAによる検討状況

- 英国では、1990年に定められたHuman Fertilisation and Embryology Act (HFEAct) により、生殖医療とヒト胚研究の両方が法的に規制されてきた。
- 運用にあたる組織として、HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority、ヒト受精・胚発生認可庁) が設置され、ライセンス制度により、**臨床医療と研究の両方について一元的に規制を行っている。**
- HFEA内には、HFEA Legislative Reform Advisory Groupが設置されており、**2022年6月の会合で、幹細胞分野の最新の研究状況がレビューされた模様。詳細な内容のdiscussion paperが公表されている。(以下のサイト参照)**
- <https://www.hfea.gov.uk/about-us/our-authority-committees-and-panels/legislative-reform-advisory-group/>
- The regulation of scientific developments – part 2
<https://www.hfea.gov.uk/media/qfljx3i2/2022-06-27-hfea-the-regulation-of-scientific-developments-part-2.pdf>
- (HFEAについての情報) 2019年度・厚生労働科学特別研究事業「諸外国におけるゲノム編集技術等を用いたヒト胚の取扱いに係わる法制度や最新の動向調査及びあるべき日本の公的規制についての研究」 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27629>

2. In vitro-derived gametes, embryo-like entities, and stem cell based embryo models (シャーレ内で作成される配偶子、ヒト胚類似の構造体、幹細胞由来の胚モデル)

The current situation 現在の状況

15. The Act sets out rules regarding the creation, storage, and use of human gametes and embryos. At present the Act governs human embryos and gametes, and sets out prohibitions on human admixed embryos. 同法は、ヒトの配偶子および胚の作成、保管、使用に関する規則を定めている。現在、同法はヒトの胚と配偶子について規定し、ヒトとの混成胚(加藤注:ヒト-動物キメラ胚など)の禁止を定めている。

16. The legislation in the UK prohibits the use of in vitro-derived gametes in treatment. Section 3ZA requires that eggs or sperm permitted for treatment are “produced by or extracted from the ovaries of a woman/testes of a man”. 英国の法律では、体外由来の配偶子を治療に使用することを禁止している。第3ZA条では、治療に使用できる卵子または精子は、「女性の卵巣／男性の精巣によって産生されたもの、またはそこから抽出された(取り出された)もの」でなければならないと定めている。

2. In vitro-derived gametes, embryo-like entities, and stem cell based embryo models (シャーレ内で作成される配偶子、ヒト胚類似の構造体、幹細胞由来の胚モデル)

The current situation 現在の状況 (続き)

17. Research into the development of gametes and embryos that are derived from human embryos and stem cells is resulting in cells that are becoming increasingly similar to 'real' *bona fide* human gametes and embryos. This poses new questions for regulation and their use in research and assisted reproduction. ヒト胚や幹細胞に由来する配偶子や胚の開発に関する研究の結果、「本物の」ヒトの配偶子や胚にますます類似した細胞が生まれつつある。このことは、研究や生殖補助医療における規制やその利用に新たな問題を提起している。(赤字・下線:加藤による)

In-vitro derived gametes

Issues 課題（一部のみ）

18. 少なくともマウスでは、多能性幹細胞から機能的な配偶子（卵子と精子）を誘導できるようになった。それにより、**生殖腺から直接誘導されると限定している配偶子、およびヒト胚についての定義を再検討しなくてはならなくなった。**こうした研究の進展は、人の生殖に対してとても大きな意味を持つ。

20. 体外由来の配偶子が、臨床的に利用可能になった場合、患者の皮膚細胞を幹細胞に再プログラムし、その細胞から由来した卵や精子を、その患者自身の不妊治療に使用するというような状況は十分に想定できるだろう。そうすると、**生物学的な親子関係や血縁関係といった概念について、新たなに検討すべき課題が生じることになる。**

Options for change (抜粋)

- シャーレ内で作成される配偶子、ヒト胚類似の構造体、幹細胞由来の胚モデルといった領域は、いずれも人の生殖についての理解に重大な課題を提示している。したがって、規制の変更について考える前に、広く社会における議論 (public debate) が必要になる可能性がある。
- 規制の変更の前には、十分な情報提供のもとで行われる議会での議論が必要となる。
- (一方)これらの領域の研究は、既存の規制の枠組みの外にあり、そのままよいという考えもある。ただし、その際の課題は、研究者が安心できないということや、臨床医療に用いようとした際に監督や管理が行き届かないという点である。
- 科学者の中には、規制下に置くことで研究の発展段階に応じた規制が行われるようになるため、それを望むものも多い。そうすることで、科学者が高いレベルで保護されることになる。
- 規制がもたらす確実性と透明性の利点と、過剰な規制がイノベーションを抑制する可能性との間で、バランスを取る必要がある。

米国ナショナルアカデミーの活動

- In Vitro Derived Human Gametes as a Reproductive Technology: Scientific, Ethical, and Regulatory Implicationsと題して、検討グループを結成し、活動を開始している。<https://www.nationalacademies.org/our-work/in-vitro-derived-human-gametes-as-a-reproductive-technology-scientific-ethical-and-regulatory-implications#sectionProjectScope>
- 2023年4月19日から21日の3日間のワークショップをワシントンDCで開催。
- 日本からは、京都大学の齋藤通紀氏と、大阪大学の林克彦氏が招待され、科学研究の最新の状況を報告した。
- 印象として、(将来、仮に実現した状況を想定した上で)ヒトでの臨床応用が論点の一つとなったように思われる。
- もう一つの話題は、多能性幹細胞を介した世代を超えた遺伝子改変(ゲノム編集を用いる。Heritable Human Genome Editing、HHGE)であった模様。

今後に向けて

- 研究の発展を先取りして検討を進める必要がある。(現在進められている)基礎研究がもたらすベネフィットを評価し、**過剰な規制とならないようにすることが重要**。
- 動物でできる研究とヒトで行う必要がある研究を見極め、“**human biology**”の価値を共有することも重要であろう。
- IVGから作られる可能性のあるヒトの精子や卵子、そして仮に受精を許容した場合にできるヒト胚(のようなもの)の取扱いや研究規制について、**生殖補助医療のための研究の規制の枠組みと関連させて検討する必要**が出てくるだろう。
- 臨床応用については、現時点では仮想的な範囲を越えないが、**社会の中で広く検討を進めておくことが必要**と思われる。
- 諸外国での検討状況は把握し、参考にするべき。同時に、世界の**科学研究をリードしているのは日本の研究者である**ことを認識して、検討を進めることが重要。(日本が世界のモデルとなるルール作りを行えるかが問われる)

ご清聴ありがとうございました