

修正案

(第148回の議論を反映して)

ー ヒト胚モデルの取扱いの論点整理 (案) についてー

2024年9月18日

生命倫理専門調査会 事務局

第148回にいただいた意見と修正案（1）

ご意見（論点1（2））

- 恒常的に可能になるということを確認してからでないといと規制の議論にも入れないということになると、かなり規制が遅れてしまう可能性があるように思います（米村委員）
- 技術の発展のスピードとか方向性がなかなか予測できないので、早めにとりか、恒常的にというのは取るか別の表現にさせていただいた方がいいのではないかと（三浦委員）
- 確かに恒常的というのはニュアンス的には何となく当たり前に行えるようになったらということでは遅いという感じになってしまいますので、個人的にはこの言葉は削除してもよろしいのではないかと（久慈委員）
- 恒常的という表現なんですけれども、僕も皆さんと同意見です。ただ一方でこの手のというか、本当に最先端の研究ではできていないのにできたという報告は結構あります。（中略）ですから、論文が一つ出たからといって、それはできるんですねというのは誤解ですよということでは申し上げたくて、（以下省略）（小川委員）
- 恒常的って意図は分かるんですけれども、可能性が見えてきた段階での早めの対応が必要かと思っておりますので、私も必要ないというふうに思います。（小出委員）
- 「恒常的」という言葉が非常に気になるということで、場合によっては取ることも検討したらどうかということだと思っております。（五十嵐会長）

修正案

「恒常的に」を削除する。

<論点1（2）：生命倫理専門調査会としての整理（案）>

- 以上を踏まえると、ヒト胚モデルの研究が進展すれば、将来的に「基本的考え方」の適用対象となることも否定できないのではないかと。
- このため、ヒト胚モデルや動物の胚モデルの研究を注視して、動物の胚モデルからの個体産生が**恒常的に**可能となった段階で、「基本的考え方」の適用対象の可能性についても検討してはどうか

第148回にいただいた意見と修正案（2）

ご意見（論点3）

- 「興味本位な研究」という書きぶりが真剣にやっていらっしゃる研究者の方々にこの表現は引っかけられないのかなとちょっと気になったんですが、いかがでしょうか。（三浦委員）
- きちっとしたプロセスを踏んだ研究としてのものではなくて、非常に邪道の本当にただ面白いからやってみたみたいなの、そういうことを禁止するという意味で多分入れられたんだと思うので、もう少し適切な文言があればそちらを置き換えていただくのがいいなというふうに思います。（松原参考人）
- あまり厳密にこれは将来的にどういう役に立つんだとか、こういうふうに発展していくんだということについて説明責任を負わせるようなことがあまり強くなると、研究そのものの広がりや可能性を狭めていってしまうような気がいたしますので、興味本位とか愉快犯的という文言はない方がいいかなと個人的には思います。（久慈委員）
- 興味本位ではなく、科学的意義のない研究と言い換えてはいかがでしょうか（藤田委員）

修正案

「興味本位」を削除する。

＜論点3：生命倫理専門調査会としての整理（案）＞

- 以上を踏まえると、ヒト胚モデルは、将来的にヒト受精胚と同等の機能を有するものになることも否定できないこと、**興味本位な研究**やヒトの形態や脳や神経機能の発達した疑似胎児が産生されることも想定され「基本的考え方」の範囲を超える倫理的な問題が生じる可能性があることから、一定の規制が必要ではないか。

第148回にいただいた意見と修正案（3）

ご意見（論点3）

- 現在は研究の開始に当たって原則施設内倫理審査も必要とされていないという赤字が引いてあるところなんですけれども、iPSだとか体性幹細胞を使って研究を行う場合も「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」は適用になります。例外的に購入した細胞を使うという場合は適用にならないんですけれども、ですので、記載としては、一般的なヒトを対象とする人指針の適用の可能性はあるけれども、それでは足りないのか、足りないから規制が別途の規制が必要なんだ。あるいは購入細胞等々、規制の枠に引っかからないものもあるので、別途規制が必要なんだというような論理展開にさせていただくと誤解がないかと思います。（神里委員）
- 現状の指針の適用関係が一応の整理として入っていた方がいいかと思えますので、その点を盛り込んでいただいた上で、今後どの指針に引きつける形で規制するのかという点を検討する必要がある、というふうな論点整理にさせていただくと分かりやすいように思いました。（米村委員）

修正案

現在の審査体制を以下のとおりに修正する。

【現状の審査体制】

- 現状のヒト胚モデルは、ES細胞由来のヒト胚モデルにおいては~~のみ~~「ヒトES細胞の使用に関する指針」が適用されるが、iPS細胞又は体幹細胞由来のヒト胚モデルは「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が適用される場合もあるが、市販されている等で一般に入手可能な細胞を用いる場合等には、これらの~~受精卵（又はヒトクローン胚）ではないのでヒト胚関係の倫理指針は原則、適用されない。~~このため、研究の開始に当たって、~~原則、施設内倫理審査を必要としない場合もある。~~

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（抜粋）

第3 適用範囲

1 適用される研究この指針は、我が国の研究機関により実施され、又は日本国内において実施される人を対象とする医学系研究を対象とする。ただし、**他の指針の適用範囲に含まれる研究にあっては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。**また、次に掲げるいずれかに該当する研究は、この指針（既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報（個人情報保護法に規定する大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者により学術研究の用に供する目的で用いられるものに限る。）のみを用いる研究にあっては、第17を除く。）の対象としない。

ア法令の規定により実施される研究

イ法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

ウ試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

①既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報

②既に匿名化されている情報（特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る。）

③既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報

規制についての委員の意見

委員名	発言要旨
小出委員	8週というところかなり発生が進んでいて、すでに器官の始まりが出来上がっていますよね。9週になると胎児様構造体に名前は変わるかもしれないですけども、このギリギリの8週まで培養していいという点ですが、素人くさい区別で言うと、非統合体であればそれは構わないんじゃないかと思うんですけども、統合体で考えた場合にほとんど胎児と呼べる段階にまで育てること、ここまで積極的にこれをいいと言えるその根拠は何なのかを教えてくださいたいんです。カーネギー発生段階というものがあるからこれと同じ、この8週を上限としていいという積極的な倫理的な根拠をぜひ教えてくださいたいんですけども。
久慈委員	例えば最初はTS細胞とES細胞を混ぜたというものであるけれども、分子的には8週を超えて10週ぐらいの分化程度の細胞ができてしまったときに、それは認められないというふうに言われかねないのかなとすこし懸念があります。これが統合胚という考え方だと、例えば産科の臨床だと8週の胎児というのはもう手も足も見えますし、超音波上でピクピク動いているので、それをつくるというのはちょっとやり過ぎでしょうみたいな感じはよく分かるんですけども、でも統合胚、非統合胚を分けなくて議論してしまうと、ではこれはこの細胞の塊というのは、7週なのか9週なのかということも結構あやふやなところが出てこないかなという懸念もあり
小川委員	胎盤なくしてはそんな胎児発生は起こらない。胎盤を、人工胎盤というか本当の血流が流れるような胎盤をつくるというのは、今の技術ではかなり無理ですね。かなり無理というか、本当にブレークスルーです。それこそiPSが出てきたようなビッグブレークスルーがないとできないと思っているので、それが出てきたときには本当に議論しなきゃいけないとか、改めて考えなきゃいけないというふうに思っています。
米村委員	結局、8週の制限というのが何のために設けられているのかが明確でないと、実際の判断に支障を来す可能性がありそうに思います。たとえば、胚モデルとしての培養期間が8週に達していないと規制対象にならないのか、それとも実質的な発生段階が8週程度であればそれで規制対象になると考えるのか、ですから途中で加工するなり何なりして培養期間がリセットされる扱いになるのか、複数の発生段階の細胞を混ぜたときにどのように判断するのかとか、そういったことにも関わるとは思いますけれども、そういう実際の適用、規制対象の明確化の段階では、何を規制目的としているのかということが明確でないと、かなり難しい判断になってしまうということがありそうな気がいたしました。
米村委員	私自身の理解としては、先ほど久慈先生でしたでしょうか、8週に至るとヒトとしての構造、胎児様構造がある程度明らかになるというふうなお話があったかと思うのですが、たとえ個体発生の可能性はなかったとしても、ヒトと見まがうような外見の細胞塊をつくるということは、一般の人々に個体発生の可能性に関する不安を抱かせるものであるもので、そのような段階まで培養するのは好ましくないというふうな考え方も一つあるかと思えますし、ほかにも幾つかの理屈はあり得るかと思えますので、そのあたりをきちんと整理した上で、8週制限というのを設けるのであれば、どのような根拠で設けるのかということをお記していただく方がよいように思っています。

規制の理由（論点3）と内容（論点4）の関係

規制の理由（論点3）

科学技術が進展し将来的にはヒト受精胚との類似性が高まることも否定できないのではないか。
このため、研究を注視する必要がある（理由1）。

ヒト胚に類似していることから安全性が確認されないまま、ヒト胚モデルの人胎内への移植や動物胎内への移植などの研究が行われる可能性も否定できないのではないか（理由2）。

ヒト胚モデルにより個体が産生されることはなくても、疑似血管を導入すること等の技術開発が進めば、より長期間培養できるようになり、複数のオルガノイドが統合されたヒトの形態を模したものや脳や神経機能の発達した疑似胎児が産生されることも想定され「基本的考え方」の範囲を超える倫理的な問題が生じる可能性もあり得るのではないか（理由3）。
→現状における必要性を再検討

規制の内容（論点4）

既存指針を改正し、ヒト胚モデルを用いた研究を適用

研究目的や研究体制の確認等を行うため既存指針と同等の審査体制

指針にヒト胎内の移植やヒトの個体産生に繋がる研究の制限を規定し施設内倫理委員会で研究内容を確認

指針に受精後約8週までのカーネギー発生段階の範囲内を上限として、研究目的に必要な範囲で最小限の培養期間を規定し施設内倫理委員会で研究内容を確認

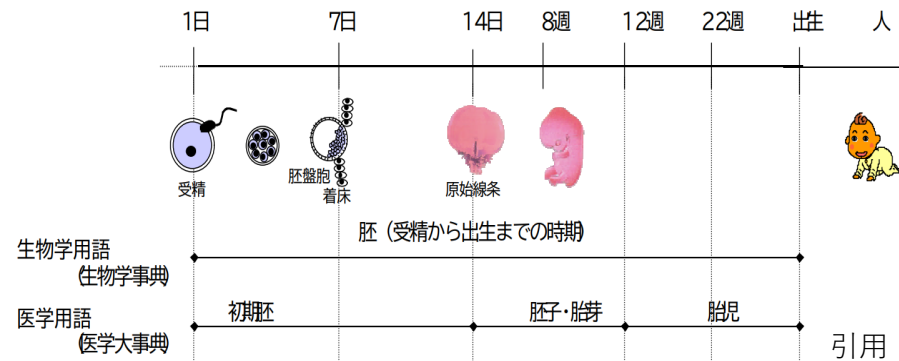
規制の理由3についての再検討

ヒト胚においては、着床し受精後8週においては、手足が確認されが人の胎児様の形態が確認できるので、ヒト胚モデルにおいても、このような形態となるまでの培養は倫理的に問題となる懸念がある。

一方で、ヒト胚モデルにおいては、将来的にヒト胚に近くなる可能性は否定できないが、ISSCRにおいては、統合胚モデルを培養するのは、科学的目的を達成するために必要な最短期間にとどめなければならない、とされている。このように、個々の研究において科学的目的を達成するために必要な範囲で最小限の培養期間を設定し、施設内倫理委員会で研究内容を確認することを前提にすると、以下の理由により現段階では、ヒトの形態を模したのや脳や神経機能の発達した疑似胎児の出現を考慮する必要はないのではないか。このためヒト胚モデルとして一律の培養期間の上限（受精後8週まで）の設定は必要ないのではないか。

- ① 現在のところ、統合胚モデル、非統合胚モデルとも、外見上は細胞塊であり、人を模した胎児様の形態にはなっていないこと
- ② ISSCRでは、現在のところ、原始線条の形成や受精後14日を超えてヒト胚を培養することは技術的に不可能とされている。近い将来、培養システムの進歩により、より長い培養が可能となりえるが、現段階では、ヒト胚ですら数週間にわたる培養は技術的に困難であること。
- ③ 培養期間を増やすためには、血流が流れるような胎盤が必要であるがin vitroにおける人工胎盤の樹立は技術的に難しく解決するにはかなりの時間を要すると考えられること
- ④ 前述のとおり、研究期間は、個々の研究目的に照らして必要な範囲で最小限の培養期間を設定することとすれば、必要以上に長期間培養することはないこと

ただし、様々に融合的に発展していく当分野の研究進展を常にフォローし、必要に応じ培養期間について再検討していく必要がある。また、ISSCRにおいてヒト胚モデルの培養期間の制限が見直された場合には、培養期間の制限の必要性について再検討することとしたい。



統合胚モデルと非統合胚モデルの区別について

統合胚モデルと非統合胚モデルの区別	利点	欠点
案1 区別してそれぞれ異なる規制をする	ISSCRと同じ 研究の制限が比較的少ない	①違いが不明瞭で判別できない可能性 ②非統合胚モデルでも胎児様の形態となる可能性 ③異なる規制を行うのは倫理審査が煩雑となる
案2 統合胚モデルのみ規制する	研究の制限が少ない	上記①②、ISSCRと異なる
案3 区別しない	区別に悩むことがない 非統合胚モデルでも胎児様の形態となる可能性が回避できる	ISSCRと異なる 研究の制限が大きくなる可能性

- ✓ 案1、2のように統合胚モデルと非統合胚モデルを区別し、倫理審査を行うのことは、その違いが不明瞭であること、施設内倫理審査が煩雑となることから我が国においては実効的規制が困難ではないか。
- ✓ 倫理審査は統合胚モデルと同等のレベルであれば、非統合胚モデルにおいても厳しい審査とは言えないのではないか→案3が適当ではないか

	再現の内容（ISSCRの用語集から）	再現時期	将来的な培養限界
統合胚モデル	この幹細胞を用いた胚モデルは関連する胚および胚外の構造を含み、 <i>in vitro</i> で長期間培養した場合、さらに複雑化し統合的な発達を遂げる能力を持つ可能性がある。この統合胚モデルは、単一の細胞源、例えば、胚および胚外構造に協調して分化する潜在能力を持つヒト多能性幹細胞から作製することができる。あるいは、統合胚モデルは、ある細胞源由来の胚および胚外細胞とそれとは別の細胞源由来の胚および胚外細胞を凝集させることによっても作製可能で、それによって統合されたヒトの発生過程を模倣することができる。これには、非ヒト霊長類の細胞を細胞源一つとして使用することも含まれる。着床前ヒト胚の培養に関するこれまでの制限（「14日／原始線条ルール」）は、幹細胞を用いた統合胚モデルに適用されるようには書かれていない。したがって、このガイドラインでは、胚外膜を含む胚全体の統合的な発生をモデル化するような研究を行う場合には、特別な審査が必要であることを明記している。審査の指針となる原則は、厳格な審査過程によって高い価値があると判断された科学的問題を解決するためにのみ、幹細胞を用いた統合胚モデルが使用されるべきだということである。プラストイドは統合型モデルの一例である。	着床前～	→将来的には個体となることは否定できない
非統合胚モデル	この幹細胞を用いた胚モデルは実験的に着床前後の胚の全ての側面を再現するものではないが、例えば、胚外細胞が存在しない状態での胚嚢や胚盤の分化などその一部を再現する。この胚モデルにおいては、その細胞種を追加することによって統合胚モデルが形成されるような特定の細胞種を合理的に予測することはできない。ガストロイドは、幹細胞を用いた非統合胚モデルの一例である。	着床後～	→将来的にも個体となる可能性はない