

ヒト胚モデルの取扱いについて（中間まとめ）

令和6年11月7日

生命倫理専門調査会

目次

第 1. はじめに	2
1. 報告書の目的.....	2
2. 検討の背景.....	2
3. 検討の範囲.....	4
第 2. ヒト胚モデルとヒト受精胚及び人クローン胚の関係	4
1. ヒト受精胚との関係.....	4
(1) ヒト受精胚とヒト胚モデルの相違点.....	4
(2) 「基本的考え方」のヒト受精胚の尊重の趣旨.....	5
(3) ヒト胚モデルが「基本的考え方」の適用となる条件.....	5
(4) 現段階におけるヒト胚モデルの研究状況.....	5
(5) 現段階における「基本的考え方」の適用の必要性の検討.....	6
2. 人クローン胚との関係.....	6
(1) クローン技術規制法の目的.....	6
(2) クローン技術規制法の目的から考えたヒト胚モデルの取扱い.....	7
(3) 現段階におけるクローン技術規制法の適用の必要性の検討.....	7
3. 将来的なヒト胚モデル研究の進展による対応.....	7
(1) 作業部会の報告書の整理.....	7
(2) ヒト胚モデルが「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」となるか否かの検討.....	8
(3) 「基本的考え方」の適用の対象となり得る条件.....	8
(4) クローン技術規制法の適用の検討となり得る条件.....	9
第 3. ヒト胚モデルを用いた研究に必要な規制	9
1. ヒト胚モデル研究の倫理的な懸念点及び優位性.....	9
2. 具体的なルール.....	9
(1) ルールが適用されるヒト胚モデルの範囲.....	9
(2) ヒト胚モデルを用いた研究の指針.....	10
(3) 審査の手続き.....	10
(4) 培養期間の上限の検討.....	11
(5) 許容されない研究.....	12
(6) インフォームド・コンセント.....	12
(7) その他の施策.....	14
(8) 具体的なルールのまとめ.....	14
第 4. まとめ	15

ヒト胚モデルの取扱いについて（中間まとめ）

第1. はじめに

1. 報告書の目的

生命倫理専門調査会は、ヒト受精胚、人クローン胚等のヒト胚について、ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律（平成12年法律第146号。以下「クローン技術規制法」という。）の附則第2条が規定する「ヒト受精胚の人の生命の萌芽としての取扱いの在り方に関する総合科学技術会議等における検討」に資するべく、その取扱いについて検討を行い、平成16年7月に「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」（以下「基本的考え方」という。）を取りまとめた。

本専門調査会では、これまで、研究目的のヒト胚の作成や利用を中心として、生命科学全般を視野に入れながら、研究の進展に伴う新たな生命倫理上の個別課題について検討している。

近年、科学技術の進展により、生殖細胞あるいは受精卵を用いることなく、ヒト胚性幹細胞（以下「ヒトES細胞」という。）や人工多能性幹細胞（以下「ヒトiPS細胞」という。）又はヒト組織幹細胞（生殖細胞を除く）（以下「ヒト幹細胞」という。）からヒト胚に類似した構造物（以下「ヒト胚モデル」という。）を作成する研究が世界的に行われている。そのため、それらの取扱いについて、社会的・倫理的・法的な観点から検討を行った。

2. 検討の背景

「基本的考え方」では、ヒト受精胚は、母胎にあれば胎児となり「人」として誕生し得る存在であるため、「人の尊厳」という社会の基本的価値を維持していくためには、ヒト受精胚を特に尊重して取り扱うことが不可欠であり、このため、ヒト受精胚を「人」へと成長し得る「人の生命の萌芽」として位置付けて倫理的に尊重されるべきとしている。また、人クローン胚についても母胎

内に移植すれば人になり得る可能性を有することから、ヒト受精胚と同様に「人の生命の萌芽」として位置付けられるべきであるとされた。

一方で、ヒト胚モデルは、近年、急速に進展した研究領域であり、令和3年5月には国際幹細胞学会（International Society for Stem Cell Research 以下「ISSCR」という。）ガイドラインにおいてヒト幹細胞を用いた胚モデルの研究領域が新たに盛り込まれており、研究の最前線となっている。しかし、その規制上の取扱いについては、諸外国においても定まっておらず、わが国においても同様である。

生殖補助医療研究や、ヒトの初期発生時の仕組みを解明し、病気の予防・治療に結びつける研究を行うには、ヒト胚を用いた研究が必要であるが、ヒト胚自体を対象とした研究を行うことは倫理的、医学的に大きな制約がある。そのため、マウスなどの動物モデルで研究が進められてきたが、そもそもマウスとヒトでは着床や発生様式が異なるとともに、重要な遺伝子の発現動態も異なるなど動物種差による影響は大きいことから代替することは難しい。

一方で、ヒト胚モデルは、科学的な検証に必要なかつ十分な試行回数の実験を高い再現性で行うことを可能とする試験管内モデルであることから、分子生物学的操作による初期胚発生に重要な遺伝子機能の解析、特定の遺伝子発現及び細胞系譜の可視化並びに細胞間相互作用の影響及び内的・外的要因での影響を分子レベルで経時的に解析できる。また、ヒト胚モデルはヒト幹細胞を由来とする試験管内モデルであるため、倫理的及び研究手技的な観点から、その作成及び使用において、生命の萌芽であるヒト受精胚を滅失することがないという優位性がある。こうした代替可能性や優位性から、ヒト胚モデルの研究は、世界的に活発化しており、その方法の多様性と相まって、今後ますます進展していくことが想定される。

以上の背景から、生命倫理専門調査会ではヒト胚モデルの研究者からヒアリングを行うとともに、ヒト胚モデルについてヒト受精胚やクローン技術規制法の特定胚との共通点及び差異を整理し、その取扱いについて検討することを目的として、本専門調査会の下に、「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討に係る作業部会」（以下「作業部会」という。）を設置した。作業部会での整理・検討の結果について、令和6年3月6日及び4月17日に本専門調査会において報告がなされ、4月17日に報告書（以下「作業部会の報告書」という。）として受領された。

本専門調査会は、作業部会からの報告をもとに、ヒト胚モデルについて、ヒト受精胚や人クローン胚との差異や類似性について整理し、ヒト胚モデルを用いた研究の取扱いについて整理・検討を行い、本報告書として取りまとめた。

3. 検討の範囲

ヒト胚モデルは、ヒト胚に類似した構造体であり、ヒト胚では行うことが困難な個体・器官等の発生に関する研究等を行うことを目的として、ヒト幹細胞から作成される。ISSCR ガイドラインにおいては、胚の発生を部分的に再現する非統合胚モデルと、胚全体の発生を再現する統合胚モデルの2つに分類されている。しかしその境界は曖昧であること、研究されているモデルは多様であり、今後も細分化され得ることから、生命倫理専門調査会では、その区別は行わず、ヒト胚モデル全体として整理を行った。

また、ヒト胚モデルは、初期のヒト胚の特徴を再現する目的で作成される多細胞で組織化された構造を有する包括的組織体である。一方で特定の組織や臓器(胎盤、脳、腸、肝臓など)の自己組織化された3次元モデルであるオルガノイドは、機能的にヒト胚モデルと異なることから、ヒト受精胚の「基本的考え方」及び今回の検討の対象外とした。

第2. ヒト胚モデルとヒト受精胚及び人クローン胚の関係

1. ヒト受精胚との関係

(1) ヒト受精胚とヒト胚モデルの相違点

作業部会の報告書では、ヒト胚と現状のヒト胚モデルの相違点は、以下のとおりに整理されている。

「ヒト胚モデルは、ヒト幹細胞等(生殖細胞を除く)から作成する分化誘導体で、初期胚である胚盤胞や着床期以降の胚様の特性(形態・構造、遺伝子発現や細胞・組織など)を一部示す細胞集団であり、ヒト胎児様の構造体とは明らかに異なる。なお、ヒト胎児様とは、各組織や臓器の初期段階が連携し発生・分化の途上であり、全体として統合される構造体である。また、幹細胞から作られる、特定の組織、臓器様の構造は「オルガノイド」と言われる。ヒト胚モデルは、極初期の発生体に対応するものから複数のオルガノイドを含む細胞の集合というレベルを含むとも考えられる(週齢数を明確に提示できるものではない)。現時点において、ヒト胚モデルは、胚盤胞や着床期以降の胚様の特性を一部示す細胞集団に留まり、ヒト受精胚と同等とは言えない。また、マウス等の他の動物であっても、個体産生は報告されていない。そのため、ヒト胚モデルは、ヒト胚やヒトクローン胚と異なり人の母胎内に移植しても人になり得る可能性を有するとは考えられない。」

この作業部会のヒト受精胚とヒト胚モデルの相違点及び「基本的考え方」の整理を踏まえ、生命倫理専門調査会では、以下の整理を行った。

(2) 「基本的考え方」のヒト受精胚の尊重の趣旨

「基本的考え方」ではヒト受精胚の取扱いについて検討し、「人の尊厳を踏まえたヒト受精胚尊重の原則」を整理した。この整理において「ヒト受精胚は、母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在であるため「人の尊厳」という社会の基本的価値を維持するためには、ヒト受精胚を特に尊重して取扱うことが不可欠となる」とされているとおり、ヒト受精胚は「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」であるため尊重が必要とされている。

(3) ヒト胚モデルが「基本的考え方」の適用となる条件

ヒト胚モデルは、ヒト幹細胞由来であり、ヒトの精子と未受精卵が受精して生じるヒト受精胚とは明らかに異なるものであり、わが国においては、直接的に「基本的考え方」は適用され得ない。しかし、「基本的考え方」のヒト受精胚の尊重の趣旨を踏まえると、「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」であれば、ヒト受精胚と同様に「基本的考え方」に従うことが妥当と考えられる。

(4) 現段階におけるヒト胚モデルの研究状況

ISSCR ガイドライン(2021年5月)による評価ではヒト胚モデルは、「初期発生のおよそ最初の側面を理解するための、より実用的な代替手段となるかもしれない」とされており、また、2023年6月26日のISSCRの声明では、ヒト胚モデルは「妊娠の最初の数週間に発生する胚発生の初期段階を実験的にモデル化できる。これらは、早期の流産と胎盤不全の理解を促進し、研究者が心臓、神経系、およびその他の臓器の先天性欠損の初期発生源に関する基本的な知識を得るのに役立つ。この研究を説明する最近のメディア報道とは異なり、ISSCRは、胚モデルを説明するために「合成胚」という用語を使用しないようアドバイスしている。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達の側面を再現することができるが、出生後の人と同等の発達をすることはできないし、今後もすることはできない」とされており、ヒト胚モデルはヒト胚とは異なり、人へと発達することはできないとしている。

その後の研究成果を含めて科学的な知見をまとめた作業部会の報告書(2024年4月)においても、ヒト胚モデルは「初期胚である胚盤胞や着床

期以降の胚様の特性（形態・構造、遺伝子発現や細胞・組織など）を一部示す細胞集団であり、ヒト胎児様の構造体とは明らかに異なる。」「現時点において、ヒト胚モデルは、胚盤胞や着床期以降の胚様の特性を一部示す細胞集団に留まり、ヒト受精胚と同等とは言えない。また、マウス等の他の動物であっても、個体産生は報告されていない。そのため、ヒト胚モデルは、ヒト胚やヒトクローン胚と異なり人の母胎内に移植しても人になり得る可能性を有するとは考えられない。」とされている。

（5）現段階における「基本的考え方」の適用の必要性の検討

以上を踏まえると、現状において、ヒト胚モデルはヒト受精胚とは異なり、「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」ではないことが明らかであり、現時点で「基本的考え方」の適用の対象とする必要性はないと考える。

2. 人クローン胚との関係

クローン技術規制法においては、9種類の特定胚が規定されており、特定胚の人又は動物の胎内への移植が同法又は特定胚の取扱いに関する指針に基づき禁止され、研究についても規制がなされている。

クローン技術規制法の定義では、例えば人クローン胚であれば「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。）」であり、ヒト幹細胞から作成されるヒト胚モデルとは異なり、また、その他の特定胚についてもヒト胚モデルが該当するものはないが、クローン技術規制法の立法の目的から同様の対応が必要か否かについて検討を行った。

（1）クローン技術規制法の目的

クローン技術規制法の目的は、特定の人と同一の遺伝子構造を有する人若しくは人と動物のいずれであるかが明らかでない個体を作り出し、これにより人の尊厳の保持、人の生命及び身体の安全の確保並びに社会秩序の維持に重大な影響を与える可能性があることにかんがみ、クローン技術等により作成される胚を人又は動物の胎内に移植することを禁止し、クローン技術等による胚の作成、譲受及び輸入を規制することにより、人クローン個体及び交雑個体の生成の防止を図ること（クローン技術規制法第1条抜粋）であり、要すれば人の尊厳の保持等のため、「クローン人間（同じ

遺伝子をもった複数の人間) 」や「人と動物のキメラ」等の産生を防止するため、特定胚を人又は動物の胎内に移植することを禁止するとともに、クローン技術等による胚の作成、譲受及び輸入を規制することとされている。

(2) クローン技術規制法の目的から考えたヒト胚モデルの取扱い

ヒト胚モデルは、ヒト幹細胞を一定程度分化させた細胞を混合して作成する。ヒトES細胞の樹立時には、ヒト体細胞の核を導入することがあることや、同一のヒトiPS細胞からヒト胚モデルが作成された場合、それらは、細胞提供者とほぼ同一の遺伝子を持つこととなり、人クローン胚と同様に同じ遺伝子を持つ複数の人が産生され得るという問題が生じ得る。このため、母胎にあって個体になることがあれば、同一の遺伝子を有する人が複数産生されることとなり、特定胚と同様の懸念が生じ得る。また、複数のドナーから得られたヒト幹細胞を用いたヒト胚モデルであれば、ヒトのキメラが産生され得ることから、特定胚のヒト集合胚と同様の懸念が起り得る。

(3) 現段階におけるクローン技術規制法の適用の必要性の検討

上記のようにヒト胚モデルは原理的にクローン技術規制法の特定胚と同様の懸念を有する可能性がある。しかし、1. で述べたとおり、現段階では、母胎にあって個体になる可能性はないことから、上記の原理的懸念は現在の技術水準の下では現実化される可能性はなく、あくまで将来の現実化の可能性があるということに留まる。したがって、現段階でヒト胚モデルを特定胚と同様と考える必要はないと考える。

3. 将来的なヒト胚モデル研究の進展による対応

(1) 作業部会の報告書の整理

将来的なヒト胚モデル研究の進展について、作業部会の報告書では以下のとおりに整理されている。

「現在、マウスES細胞を用いて神経管の形成および心拍が確認される8.5日胚相当まで再現したと報告されているが、発生のメカニズムに関する知見が蓄積されていけば、将来的にヒトにおいても、いくつかの臓器や器官形成の初期段階を一部再現したような構造体作成が理論的には想定される。こうした研究が進展すると、将来的にはヒト受精胚との類似性が高まる可能性もあるが、当面は、一部の臓器や器官の発生を模した構造体に留まると予

想される。このように、試験管内でヒト組織や臓器の初期段階が連関した状態を研究ができるようになることで、様々な疾患の理解や再生医学の発展にも極めて有用である。一方で、ヒト胚モデルはこれまでにない新たなヒト胚発生のモデルであり、将来的な研究の進展に伴い留意する点がある。」

上記のとおり、将来的には、ヒト受精胚との類似性が高まることが想定されるが、当面は、ヒト受精胚のように「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」とは言えないと整理している。これを踏まえ、生命倫理専門調査会では、今後、ヒト胚モデルの研究が進展し、ヒト受精胚と同等とみなされる存在となる条件について検討を行った。

(2) ヒト胚モデルが「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」となるか否かの検討

作業部会の整理のとおり、将来的に科学的知見が集積されれば、ヒト胚モデルがヒト受精胚に近い存在になり、さらに「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」になり得ることも考えられる。一方で、ISSCRではヒト胚モデルをヒト胚と区別しているように、ヒト胚モデルの原理的な限界により、ヒト胚モデルを用いた個体産生は不可能であり、ヒト胚と同等となることはあり得ないとする研究者もいる。

また、将来的なヒト胚モデルの研究の進展に向けては課題も多く、例えば、クローン技術においても1962年にカエルのクローンが作られてから、哺乳動物で成功したのは、1996年（羊）で30年以上の歳月を要していることを考えると、ヒト胚モデルにおいても実験動物における個体産生がなされる技術水準に達するには、多くの困難があると推察される。

このため、ヒト胚モデルが将来的に「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」になるか否かを現段階で判別することは困難であると結論せざるを得ない。

(3) 「基本的考え方」の適用の対象となり得る条件

胚モデル研究は、倫理的な制約がない動物の胚モデルで大きく進展し、ヒト胚モデルに対しても同様の技術が利用可能となることが想定される。過去には、各国でクローン技術における規制が行われたのは、哺乳動物（羊）でクローンが作成されたことを契機として、クローン人間の産生も可能となると判断されたためである。このことを考えると、ヒト胚モデルにおいても、個体産生がなされる蓋然性が高いと認められる技術的な水準に達した場合、例えば哺乳動物で個体産生がなされるような科学技術段階となった場合にはヒトにおいても「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」

であると見なして「基本的考え方」の適用の対象となり得るか検討することが妥当であると考える。

(4) クローン技術規制法の適用の検討となり得る条件

クローン技術規制法の適用についても、(3)と同様に考えると、例えば哺乳動物で個体産生がなされるような科学技術段階となった場合には、クローン技術規制法の特定胚と同様に規制の対象となり得るか検討することが妥当と判断した。

第3. ヒト胚モデルを用いた研究に必要な規制

1. ヒト胚モデル研究の倫理的な懸念点及び優位性

第2. のとおり、ヒト胚モデルは、現時点では、「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」ではなく、ヒト受精胚やクローン技術規制法の特定胚と同じ規制が必要であるとは言えないが、科学技術が進展し将来的には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。また、同等とならなくても、将来的にヒト受精胚との類似性が高まることや、ヒトの形態を模したものの、さらに脳や神経機能の発達したヒト胚モデルが出現する可能性も否定できないため、人の尊厳を脅かしかねないという社会的不安を惹起する恐れがある。

さらに、その機能や科学技術段階によらず、ヒト胚モデルの人又は動物の胎内への移植など不適切な研究が行われる可能性も否定できない。

一方で、ヒト胚モデルは、ヒト幹細胞を由来とする試験管内モデルであるため、倫理的及び研究手技的な観点から、その作成及び使用において、生命の萌芽であるヒト受精胚を滅失することがないという優位性がある。

以上の懸念点、優位性及びヒト胚モデルの現段階の技術水準を踏まえて、規制の必要性やその内容について検討を行った。

2. 具体的なルール

生命倫理専門調査会では、上記1. の理由から、ヒト胚モデルを用いた研究（ヒト胚モデルを作成する研究を含む）について、具体的に以下のルールを規定することが妥当と判断した。

(1) ルールが適用されるヒト胚モデルの範囲

ここで扱うヒト胚モデルとは、ヒトiPS細胞、ヒトES細胞又はヒ

ト組織幹細胞（生殖細胞を除く）等のヒト幹細胞を含む細胞から作成する分化誘導体で、初期胚である胚盤胞や着床期以降の胚様の特性（形態・構造、遺伝子発現や細胞・組織など）を示す細胞集団であり、各組織や臓器の初期段階が連携し発生・分化の途上であり、全体として統合される特殊な構造体である。これは従来行われていたようなヒト幹細胞に一定の刺激を加えて分化させた細胞集団や、同じくヒト幹細胞から作られる特定の組織、臓器様の構造である「オルガノイド」とは明らかに区別される。

（２）ヒト胚モデルを用いた研究の指針

ヒトES細胞から作成されるヒト胚モデルを用いる研究に関しては、「ヒトES細胞の樹立に関する指針」、「ヒトES細胞の分配機能に関する指針」及び「ヒトES細胞の使用に関する指針」（以下「ES関連指針」という。）に基づき、倫理審査委員会において審査される。一方で、ヒトiPS細胞及びヒト組織幹細胞（以下「ヒトiPS細胞等」という。）を由来とするヒト胚モデルにおいては「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（以下「生命・医学系指針」という。）が適用される場合もあるが、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、一般に入手可能な細胞のみを用いる場合には、同研究指針は適用されず、研究の開始に当たって、倫理審査を必要としない場合もある。このため、ヒト胚モデルを用いた研究全体に適用される指針が必要である。

なお、ヒト胚モデルを用いる研究のためだけに指針を新規に作成することは、無用に指針の種類を増やすこととなることから、規制方針が類似する「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ES細胞の使用に関する指針」、「ヒトES細胞の樹立に関する指針」、又は「ヒトES細胞の分配機能に関する指針」といった既存の指針（以下「ヒト幹細胞関連既存指針」）を改正し、ヒト胚モデルを用いた研究に適用することが適切と考えられる。

（３）審査の手続き

ヒト胚モデルについては適切な科学的目的や研究体制を確認することが必要であることから、その細胞の由来にかかわらずヒト幹細胞関連既存指針と同様の審査の手続きと「ヒトES細胞の使用に関する指針」等と同様に国への届出が必要である。なお、ISSCRガイドラインでは、統合胚モデルを用いた研究は、説得力のある科学的根拠があり、専門的な科学的・倫理的レビュープロセスを経て審査・承認された場合にのみ許

可される (permissible only after review and approval through a specialized scientific and ethics review process) ことが推奨されている。

(4) 培養期間の上限の検討

作業部会の報告書では、ヒト胚モデルの培養期間については、「将来的な技術の発展によりヒト胚との類似性が高まることも留意し、個別の研究計画の倫理審査において、最新の科学的知見に基づいて、研究期間を判断することが重要と考えられる。その際、胚モデル研究は基礎研究として実施され、現時点では萌芽的段階であるため、培養期間に一定の制限を定めて科学的観点から評価することが妥当であると考えられる。一般に、ヒトの初期発生の形態学的な発生段階分類では、受精後約8週までの胚子を対象にカーネギー発生段階が国際的に用いられており、ヒト胚モデル研究においても、カーネギー発生段階(CS1~23)で定義される範囲内を上限として、研究目的に必要な範囲で培養期間を設定すべきと考える。」としており、要すれば、個々の研究計画書において培養期間を規定し倫理審査委員会で確認すること、及び、受精後約8週までの胚子の段階までを上限とすることを提案している。

これを踏まえ、生命倫理専門調査会では、ヒト胚モデルの培養期間の上限の設定の必要性について検討し、以下の結論に達した。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、以下の理由により現段階では、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の出現は考え難い。このためヒト胚モデルとして一律の培養期間の上限の設定は必要なく、ISSCR ガイドラインと同様に研究期間は、個々の研究目的に照らして必要な範囲で研究計画書に最小限の培養期間を設定し倫理審査委員会で確認すればよいと結論した。

- ① 現在のところ、ヒト胚モデルは、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 ガイドラインでは、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得るが、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 より長期の培養を可能とするには、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

ただし、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社会的不安を惹起する可能性がある。このため、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検討する必要がある。

(5) 許容されない研究

作業部会の整理のとおり、現段階でヒト胚モデルをヒト胎内や動物胎内へ移植することに科学的合理性を見いだすことはできず、倫理的にも許容されない。一方で、オルガノイド等を用いた研究においては、動物の体内（胎内を除く）に移植することによって、組織の成熟過程を見るといった研究手法も存在する。また、将来的に、人工子宮等の研究が発展していく可能性も考えられる。そのため、胎内移植に限らず個体産生につながるような研究目的を必要な範囲で制限することが妥当である。個体産生につながる研究であるか否かについては、研究目的に照らして研究方法が妥当であるか倫理審査委員会において審査される必要がある。

(6) インフォームド・コンセント

作業部会の整理では、インフォームド・コンセント（以下「IC」という。）について、以下のように整理している。

「現時点では、個体発生に繋がる可能性は考え難いこと、分化誘導体の範疇と考えられることから、少なくとも、使用制限のない細胞株について、ヒト胚モデルに係る特別の同意を取る必要性は低いと考えられる。（中略）少なくとも既存の細胞株においては、ヒト胚モデル研究に供することへの特別な同意を求めることは必ずしも必要ではないと思われる。」

生命倫理専門調査会では、ヒト胚モデルのICの考え方について以下のように整理を行った。

ヒト胚モデルは、ヒトES細胞又はヒトiPS細胞等を由来としており、このうち、ヒトES細胞を用いるヒト胚モデルの研究については、ES関連指針によるICの手続きが必要であり、ヒトiPS細胞等を由来とするヒト胚モデルの研究については、原則として「生命・医学系指針」が適用されている。

「生命・医学系指針」により求められる I C 関連の手続きについては以下のとおりである。

- ① 研究対象者から細胞を採取し研究を行うまでを一貫して行う場合
「生命・医学系指針」に則って、研究対象者である細胞提供者に対して、細胞を採取し研究を行うまでの一連の研究内容について説明し、I C を取得する必要がある。
- ② 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のみを用いる研究の場合
「生命・医学系指針」の対象とされず、I C の取得は不要である。なお、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の作成時点では、I C は取得されている。
- ③ 研究機関で保存されている細胞を用いてヒト i P S 細胞を作成し研究する場合及び研究機関でヒト i P S 細胞を作成したうえで保存し、そのヒト i P S 細胞を用いて研究を行う場合
「生命・医学系指針」に則って、I C を取得する又はオプトアウト（研究の実施に関する情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が同意を撤回できる機会を保障すること）の手続きを行う必要がある。

作業部会の報告書におけるヒト胚モデルを用いた研究を行う際の「使用制限のない細胞株」とは、上記②の「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」及び③の「研究機関で保存されている細胞」又は「研究機関でヒト i P S 細胞を作成したうえで保存」されている細胞である。

ヒト受精胚は「生命の萌芽」であることから、例えば、ヒト受精胚を作成する研究は、生殖補助医療研究及び遺伝性又は先天性疾患研究等の目的以外には行えず、生殖細胞の提供者に対しては、作成したヒト受精胚を滅失することになることなどを説明するなど厳密な I C の取得が必要である。

一方で、第 2. において、ヒト胚モデルは、現段階では個体となり得ることはないことから、「基本的考え方」の適用の対象とする必要性はないと整理されたため、本専門調査会は、「使用制限のない細胞株」を含め、ヒト i P S 細胞等を由来とするヒト胚モデルを用いた研究を行う際の I C については、「生命・医学系指針」に則った取扱いとして差し支えない、と結論した。

(7) その他の施策

作業部会の整理では、ヒト胚モデルの規制方法のほか、国際的な貢献及び社会的説明について、以下のとおりの提言がなされている。

「ヒト胚モデルの研究が進展する結果、ヒト胎児様構造体に近づく可能性もあり倫理的課題も含め研究発展を見越し議論を深めることは必要である。特に、ヒト胚モデルの研究上の取り扱いなどグローバルでの議論も今後進む可能性が高い。わが国も国際的な枠組みに積極的に貢献する必要がある。」

研究者は自身の研究に関して科学的・社会的意義、オルガノイド等の代替法の有無や研究方法などを広く社会に対して説明し、開かれた場で意見を聞く。」

生命倫理専門調査会においても、いずれも大切な視点であることを確認した。

このように、ヒト胚モデルの研究の国際的な枠組みへの貢献や研究者自身がヒト胚モデルの科学的・社会的意義を社会に対して説明することが重要である。このため、ヒト幹細胞関連既存指針では、研究機関は研究成果の公開を行うことを求めているが、これに加えて、研究実施者は、あらゆる機会を利用して研究に関して、情報提供を行うとともに、国民の理解を深めるための普及啓発に努めることとする。

(8) 具体的なルールのまとめ

以上を踏まえると、関係省庁は、ヒト胚モデルの倫理的課題に対応できるように以下の①から⑤の内容についてヒト幹細胞関連既存指針に入れ込む改定を行うことが妥当である。

- ① 「ヒトES細胞の使用に関する指針」等と同様の審査手続き（倫理審査委員会による審査、国への届出）を取ること
- ② 許容されない研究（ヒト胎内や動物胎内への移植、ヒトの個体産生に繋がる研究）を規定すること
- ③ 個々の研究において研究計画書に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、倫理審査委員会で審査すること
- ④ 研究機関は研究成果の公開を行うこと。研究実施者は、あらゆる機会を利用して、研究に関する情報提供を行うとともに、国民の理解を深めるための普及啓発に努めること

- ⑤ ヒト i P S 細胞等を由来とするヒト胚モデルについては「生命・医学系指針」に則った I C を取得する又はオプトアウトの手続きを行うこと

第 4. まとめ

本報告書では、ヒト胚モデルが世界的に研究されていることから、社会的・倫理的・法的な観点から、その取扱いについて検討を行った。

現段階のヒト胚モデルは、初期胚である胚盤胞や着床期以降の胚様の特性を一部示す細胞集団の段階にとどまり、マウス等の他の動物であっても、個体産生は報告されていない。現状においてヒト胚モデルは、ヒト受精胚とは異なり「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」ではないことは明らかであり、現段階で「基本的考え方」の適用の対象とする必要性はないと考える。

また、将来的な研究の進捗を予測することは困難であり、ヒト胚モデルが「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」となるか否かを判別することは困難であるが、ヒト胚モデルにより個体産生がなされる蓋然性が高いと認められる技術的な水準に達した場合、例えば哺乳動物で個体産生がなされた場合には「基本的考え方」の適用の対象となり得るか検討することが妥当である。また、同様の理由で、現段階でクローン技術規制法における特定胚と同様と考える必要はなく、哺乳動物で個体産生がなされた場合には、クローン技術規制法の特定胚と同様に規制の対象となり得るか検討することが妥当と判断した。

一方でヒト胚モデルは、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。また、その機能や科学技術水準によらず、ヒト胚モデルのヒト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ことから、一定の規制と情報収集が必要である。

具体的には、関係省庁において、ヒト幹細胞関連既存指針を改定し、ヒト幹細胞関連既存指針と同様の審査の手続き、人又は動物の胎内への移植など許容されない研究、研究毎に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等を設定することを規定し、研究ごとに「ヒト E S 細胞の使用に関する指針」等と同様に倫理審査委員会での研究内容の確認及び国への届出、ヒト i P S 細胞等を由来とするヒト胚モデルについては「生命・医学系指針」に則った I C を取得する又はオプトアウトの手続きを行うことが必要、と結論した。

また、近年、胚モデルの研究は急速に進んでいることから、今後とも研究状況を注視し、必要に応じてヒト胚モデルの取扱いについて見直しなどの検討を行っていく。

【参考 1】

本件に関する生命倫理専門調査会の開催状況（関係分）

- 令和 4 年 6 月 9 日第 132 回生命倫理専門調査会
（ヒアリング）多能性幹細胞等からヒト胚に類似した構造を作成する研究について 高島康弘 京都大学 iPS 細胞研究所未来生命科学開拓部門准教授
- 令和 4 年 9 月 5 日第 133 回生命倫理専門調査会
（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 学校法人立命館副総長／立命館大学副学長・立命館大学大学院先端総合学術研究科教授
- 令和 5 年 4 月 28 日第 137 回生命倫理専門調査会
多能性幹細胞等からヒト胚に類似した構造の作成に係る議論の進め方について
- 持ち回り開催第 139 回生命倫理専門調査会
「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会運営規則（案）及び構成員（案）
- 令和 5 年 8 月 30 日第 140 回生命倫理専門調査会
（ヒアリング）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 加藤和人 大阪大学大学院医学系研究科教授
- 令和 6 年 3 月 6 日第 144 回生命倫理専門調査会
「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会からの報告
- 令和 6 年 4 月 17 日第 145 回生命倫理専門調査会
「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会からの報告について議論
- 令和 6 年 6 月 19 日第 147 回生命倫理専門調査会

作業部会のヒト胚モデルの取扱いに係る調査・検討を踏まえた生命倫理
専門調査会における論点検討

- 令和6年7月31日第148回生命倫理専門調査会
(ヒアリング) ヒト胚モデルの作製方法 柳田絢加 東京大学大学院農学
生命科学研究科助教
 - ・ヒト胚モデルの取扱いに係る論点の検討

- 令和6年9月18日第149回生命倫理専門調査会
(ヒアリング) 海外におけるヒト胚モデルの倫理ガイドラインの検討状況
について 藤田みさお 京都大学 iPS 細胞研究所特定教授
 - ・ヒト胚モデルの取扱いに係る論点の検討
 - ・報告書案ーヒト胚モデルの取扱いについてー

- 令和6年10月17日第150回生命倫理専門調査会
 - ・ヒト胚モデルの取扱いに係る論点の検討
 - ・ヒト胚モデルの取扱いに係る報告書案の検討

- 令和6年11月7日第151回生命倫理専門調査会
ヒト胚モデルの取扱いに係る報告書案の検討

【参考2】

国際幹細胞学会 (International Society for Stem Cell Research : ISSCR)
Founded in 2002, the International Society for Stem Cell Research
(ISSCR) is an independent, global, nonprofit organization that
promotes excellence in stem cell science and applications to human
health. Our vision is a world where stem cell science is encouraged,
ethics are prioritized, and discovery improves understanding and
advances human health. The ISSCR represents nearly 5,000 scientists,
educators, ethicists, and business leaders across 80+ countries. Each
ISSCR member makes a personal commitment to uphold the ISSCR
Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation, an
international benchmark for ethics, rigor, and transparency in all
areas of practice.

出典 : ISSCR Website <https://www.isscr.org/about>

【参考3】（クローン技術規制法第1条（目的））

ヒト又は動物の胚又は生殖細胞を操作する技術のうちクローン技術ほか一定の技術（以下「クローン技術等」という。）が、その用いられ方のいかんによっては特定の人と同一の遺伝子構造を有する人（以下「人クローン個体」という。）若しくは人と動物のいずれであるかが明らかでない個体（以下「交雑個体」という。）を作り出し、又はこれらに類する個体の人為による生成をもたらすおそれがあり、これにより人の尊厳の保持、人の生命及び身体の安全の確保並びに社会秩序の維持（以下「人の尊厳の保持等」という。）に重大な影響を与える可能性があることにかんがみ、クローン技術等のうちクローン技術又は特定融合・集合技術により作成される胚を人又は動物の胎内に移植することを禁止するとともに、クローン技術等による胚の作成、譲受及び輸入を規制し、その他当該胚の適正な取扱いを確保するための措置を講ずることにより、人クローン個体及び交雑個体の生成の防止並びにこれらに類する個体の人為による生成の規制を図り、もって社会及び国民生活と調和のとれた科学技術の発展を期すること。

「ヒト胚に類似した構造」の取扱いに係る調査・検討の結果について

令和 6 年 4 月 1 7 日

生命倫理専門調査会

「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会

総合科学技術・イノベーション会議 生命倫理専門調査会は、近年、国内外において研究が報告されている「ヒト胚に類似した構造」について、ヒト受精胚尊重の原則の適用可否や適切なルールの在り方に係る検討を進めるに当たり、「胚」又は「ヒト受精胚¹」との共通点や差異に関する調査・検討を行うため、運営規則（令和 3 年 4 月 1 5 日一部改正）第 13 条第 1 項に基づき、「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討に係る作業部会」（以下「作業部会」という。）を設置した。

作業部会は、令和 5 年 8 月から調査を開始し、有識者からのヒアリング等を通じて、「ヒト胚に類似した構造」の科学的性質に関し、「胚」又は「ヒト受精胚」との相違点を中心に調査を行い、相違点を踏まえた社会的・倫理的位置づけについて、検討を行った。本資料は作業部会における 9 回にわたるこれまでの議論を踏まえ、その結果について、別添のとおり整理を行ったものである。

¹ ヒト受精胚とは：生物学的には、「胚」とは、多細胞生物の個体発生初期にある細胞群を言うものとされる。また、「ヒト受精胚」は、ヒトの精子とヒトの未受精卵が受精し、ヒトの子宮に着床するまでのごく初期の発生（着床前胚発生）段階のものを指し、母胎内でヒト受精胚の発生が続くとヒト個体となる。人体発生学においては、ヒト初期発生の指標にはカーネギー発生段階（Carnegie stages。以下「CS」という。）が用いられ、形態学的に CS1（受精後 1 日、妊娠 2 週）から CS23（受精後 56 日、妊娠 10 週）まで 23 段階に分類されている¹⁾。他方、ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律は、「胚」を、「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うち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。」（同法第 2 条第 1 項第 1 号）、「ヒト受精胚」を「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。」（同第 6 号）、「胎児」を「人又は動物の胎内にある細胞群であって、そのまま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うち、胎盤の形成の開始以後のものをいい、胎盤その他のその附属物を含むものとする。」（同第 7 号）とそれぞれ定義している。そのため、体外で「ヒト受精胚」が培養される場合には、子宮内にあるなら胎盤形成が開始されて胎児（胎芽）となるはずの時期（受精後 7 日目頃）を過ぎても「ヒト受精胚」として扱われる。ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方（平成 16 年 7 月 23 日総合科学技術会議。以下「基本的考え方」という。）は、ヒトの「胚」及び「ヒト受精胚」の定義について同法に従っており、また、作業部会における検討事項として「ヒト胚に類似した構造」の取扱いについて、クローン技術規制法における「胚」又は「ヒト受精胚」との共通点や差異を明らかにすることとしていることから、本報告においても「胚」及び「ヒト受精胚」の定義についてクローン技術規制法に従う。

「ヒト胚に類似した構造」の取扱いに係る調査・検討の結果について

1. はじめに

「ヒト胚に類似した構造」は、配偶子あるいは受精卵を経ずに幹細胞等から作成する、胚を模した構造体であり、ヒトの精子と未受精卵が受精して生じるヒト受精胚とは異なるものと位置づけられる。「ヒト胚に類似した構造」はヒト（受精）胚とは異なるものであること、国際幹細胞学会（以下「ISSCR」という。）では、「embryo models」と表記されていることから、以下、幹細胞等から作成する胚を模した構造体である「ヒト胚に類似した構造」を「ヒト胚モデル」と定義する²⁾。ISSCR ガイドライン（2021）は²⁾、胚モデルを、構成する細胞の違いと発生能に応じて、胚体と胚体外細胞が共存する「統合胚モデル」と胚体外細胞が存在せず部分的に胚発生を再現する「非統合胚モデル」に分類しているが、その境界は曖昧であることから、ここではその区別は行わず以降の議論を行う。なお、統合胚モデルは、将来的な技術の進展によっては急速にヒト胚に近づく可能性も想定されるが、本報告における議論は、後述するとおり、ヒトの初期発生の理解や医療の発展に貢献し得る研究を対象としたものであり、意図的にヒトを発生させることを目的とした研究を対象とするものではない。

2. ヒト受精胚とヒト胚モデルについて

（1）ヒト受精胚とヒト胚モデルの相違点

「ヒト胚モデル」は、ヒト幹細胞等（生殖細胞を除く）から作成する分化誘導体で、初期胚である胚盤胞や着床期以降の胚様の特性（形態・構造、遺伝子発現や細胞・組織など）を一部示す細胞集団であり、ヒト胎児様の構造体とは明らかに異なる。なお、ヒト胎児様とは、各組織や臓器の初期段階が連携し発生・分化の途上にあり、全体として統合される構造体である。また、幹細胞から作られる、特定の組織、臓器様の構造は「オルガノイド」と言われる。ヒト胚モデルは、極初期の発生体に対応するものから複数のオルガノイドを含む細胞の集合というレベルを含むとも考えられる（週齢数を明確に提示できるものではない）。現時点において、ヒト胚モデルは、胚盤胞や着床期以降の胚様の特性を一部示す細胞集団に留まり、ヒト受精胚と同等とは言えない。また、マウス等の他の動物であっても、個体産生は報告されていない。そのため、ヒト胚モデルは、ヒト胚やヒトクローン胚と異なり人の母胎内に移植しても人になり得る可能性を有するとは考えられない。

（2）研究の状況

①ヒト胚モデルの研究の状況

マウスのES細胞等を用いた研究では、2017年に英国の研究グループが着床後から原腸陥入期までの胚様細胞塊の作成³⁾、2018年にはオランダの研究グループが胚盤胞様細胞塊の作成をそれぞれ報告した⁴⁾。また、ヒトES細胞を用いた研究では、2021年には米国⁵⁾、オーストラリア⁶⁾、英国⁷⁾の研究グループがそれぞれ胚盤胞様細胞塊の作成を報告した。2023年には、英国⁸⁾、米国⁹⁾、イスラエル¹⁰⁾等複数の研究グループがヒト多能性幹細胞から着床後胚様構造体（受精後14日程度）を試験管内で作製する研究成果を報告した。

いずれの研究も生殖細胞、受精胚を使用せず、多能性幹細胞等から作成する細胞塊が着床前胚（胚盤胞期胚）や着床周辺期から胚発生体（初期の胚芽）の特性を部分的に有するものである。これらの「ヒト胚に類似した構造」が科学的観点からヒト胚と同等という報告はなされていない。

②ヒト受精胚の研究の状況

ヒト胚モデルがヒト初期発生を研究するための有用な手段として期待されている理由の一つにヒト胚の利用が限定的であることが挙げられる。ヒト胚はヒト初期発生を研究するために有用であるが、人の生命の萌芽であるため倫理的観点から強い制限がかけられており、研究利用は極めて限定される。特に、着床以降のヒト胚発生の研究は極めて限定的に行われており、着床直後のヒト発生はブラックボックスである。

ヒト受精卵は卵割期を経て、胚盤胞を形成し子宮へ着床後、器官形成へ向けた発生を進める。胚盤胞は、栄養外胚葉（胎盤の源）、原始内胚葉（卵黄嚢の源）、エピブラスト（胎仔の源）の3種類の細胞で構成され、エピブラストは着床後、「着床後エピブラスト」と呼ばれる状態へ成長し、体細胞、羊膜、生殖細胞へと運命を決定していく。また、栄養外胚葉、原始内胚葉は、胚の発生を支える胎盤や卵黄嚢へと次第に成長し、母体と協調して胎児の成長を支持する。しかしこれらは限られたヒト胚の観察や動物の研究に基づいた知見で、詳細なヒトの胚発生過程、遺伝子発現やその分子機序は未だ不明なことが多い。

3. ヒト胚モデル研究の展望

（1）ヒト胚モデルの意義

ヒト胚モデルは、ヒト胚発生の理解と医学医療の貢献を目的として世界的に進展していくことが想定される。

具体的には、ヒト胚モデルには、着床前から着床後までの過程を試験管内で検証、解析できる利点がある。これは、従来のヒト胚研究手法にはなかったもので、これまでアプローチが難しかったヒト胚発生研究の大きなブレークスルーになり得る。ヒト胚モデルの具体的な利用法として、顕微鏡下でのヒト胚を構成する細胞系譜の追跡、胚発生における時空間的な遺伝子発現状態の単一細胞レベルで解析、クロマチン状態・ヒストン修飾・DNAメチル化等に関する網羅的解析、初期発生における細胞系統樹の決定、細胞間相互作用の解明、これらの背後にある遺伝子発現・エピゲノム制御ネットワークの解明などが挙げられる。これらヒト胚発生の包括的な洞察の進展は、着床不全や流産、発生異常といった疾患の理解に極めて有用である。

このように、ヒト胚モデルを用いた研究は、ヒトの発生に起因する生命科学を探究することに資する。特に、ヒトの着床前から初期発生の理解を深めることに貢献することが期待される。ひいては、不妊症、不育症や先天性疾患の医学、医療の発展に貢献し得るとともに、再生医療への応用も考えられる。

(2) ヒト胚研究に対する動物モデルによる代替不可能性と、ヒト胚モデルによる代替可能性および優位性

着床周辺期の発生は子宮内で起こっており、ヒト胚自体を対象とした研究を行うことは倫理的、医学的に困難である。そのため、マウスなどの動物モデルで研究が進められてきたが、そもそもマウスとヒトでは着床や発生様式が異なるとともに、重要な遺伝子の発現動態も異なるなど動物種差による影響は大きい。そのため、ヒト胚研究を動物モデルによって代替することは難しい。

一方、ヒト胚モデルは、科学的な検証に必要なかつ十分な試行回数の実験を高い再現性で行うことを可能とする試験管内モデルであることから、分子生物学的操作による初期胚発生に重要な遺伝子機能の解析、特定の遺伝子発現及び細胞系譜の可視化並びに細胞間相互作用の影響及び内的・外的要因での影響を分子レベルで経時的に解析できる。

加えて、ヒト胚モデルは幹細胞等を由来とする試験管内モデルであるため、倫理的及び研究手技的な観点から、その作成及び使用において、生命の萌芽であるヒト受精胚を滅失することがないという優位性がある。

よって、こうした代替可能性や優位性から、研究が世界的に活発化している。方法の多様性と相まって、研究は今後もますます進展していくことが想定される。

(3) 将来的なヒト胚モデル研究の進展

研究の進展に伴い、ヒト胚モデルの研究に伴う新たな倫理的課題や、規制の在り方（ヒト胚との類似性や相違性の程度、許容される培養期間）などの研究を取り巻く状況も変化していくと考えられる。具体例には以下のような研究が想定される。

① 胚盤胞様の胚モデル (Blastoid) を作成し、試験管内の子宮内膜様細胞等へ接着させる研究
(着床に関連する研究)。

② 胚モデルを作成し、試験管内で継続的に浮遊培養する研究で、組織・臓器の初期形成の機構解明等を目指す研究。

①については、既に研究報告があるが、接着した後に着床周辺期を超えて発生することはないため、胎児になることはないと考えられる^{5-7, 11)}。

②については、現在、マウス ES 細胞を用いて神経管の形成および心拍が確認される8.5日胚相当まで再現したと報告されているが^{12, 13)}、発生のメカニズムに関する知見が蓄積されていけば、将来的にヒトにおいても、いくつかの臓器や器官形成の初期段階を一部再現したような構造体作成が理論的には想定される。こうした研究が進展すると、将来的にはヒト受精胚との類似性が高まる可能性もあるが、当面は、一部の臓器や器官の発生を模した構造体に留まると予想される。

このように、試験管内でヒト組織や臓器の初期段階が連関した状態を研究ができるようになることで、様々な疾患の理解や再生医学の発展にも極めて有用である。一方で、ヒト胚モデルはこれまでにない新たなヒト胚発生のモデルであり、将来的な研究の進展に伴い留意する点がある。

(4) 将来的なヒト胚モデル研究の進展を想定した留意点

将来的な研究の進展を想定し、培養期間や培養環境については、以下の内容を踏まえ、十分に検討する必要がある。

そのため、現時点から留意すべき最低限の事項として、「培養期間の決定について」、「容認されない研究」、「ヒト胚モデル作成に供する細胞の同意について」の観点での検討を行った。

① 研究（培養）期間の決定について

ヒト胚の取扱いについては、「基本的考え方」において、「研究目的でのヒト受精胚の作成・利用においては、その取扱い期間を原始線条の形成前までに限定すべきである」としている。これは、一般に「14日ルール」と言われ、胚を受精後14日以降、または原始線条（胚の発生初期において臓器分化を開始する直前に形成される溝のような構造）の形成以降、培養してはならないとするルールであるが、ISSCRでは、ヒト胚培養の進歩と研究から得られる成果が社会へ有益な知見をもたらす可能性の高まりにとともに、培養期間制限の14日ルールを禁止事項から削除した¹⁴⁾。

一方でヒト胚モデルはヒト胚と異なり、当面は、配偶子あるいは受精卵を経ず幹細胞等から作成する胚様の特性を一部示す細胞集団に過ぎず、個体の発生機能を持つような構造体ではない。そのため、「14日ルール」を基準に培養期間を規定する必要はないと考えられる。しかしながら、将来的な技術の発展によりヒト胚との類似性が高まることも留意し、個別の研究計画の倫理審査において、最新の科学的知見に基づいて、研究期間を判断することが重要と考えられる。その際、胚モデル研究は基礎研究として実施され、現時点では萌芽的段階であるため、培養期間に一定の制限を定めて科学的観点から評価することが妥当であると考えられる。一般に、ヒトの初期発生の形態学的な発生段階分類では、受精後約8週までの胚子を対象にカーネギー発生段階が国際的に用いられており¹⁵⁾、ヒト胚モデル研究においても、カーネギー発生段階（CS1～23）で定義される範囲内を上限として、研究目的に必要な範囲で培養期間を設定すべきと考える。なお、研究の倫理審査にあたっては、ES細胞から作成されるヒト胚モデルについては、後述のとおり、「ヒトES細胞の使用に関する指針」に基づく機関内倫理審査委員会において審査されるものと思われるが、それ以外の幹細胞等を由来とするヒト胚モデルにおいても、研究の特殊性を鑑み、その由来を踏まえながらも「ヒトES細胞の使用に関する指針」に準じた審査体制とすることが望ましい。

加えて、ヒト胚モデル研究の計画では、研究責任者は予めチェックポイントとなる培養期間等を定めて自ら状況を確認するとともに、研究状況を毎年度機関の長及び倫理委員会へ報告することが望ましい。機関の長及び倫理審査委員会は、研究計画の進捗を確認するなど、研究組織としての研究管理の適切性を担保し、想定外の研究進展にも対応できる体制を整備することも重要である。

② 容認されない研究

ヒト胚モデルを人へ移植することに科学的合理性を見いだすことはできず、倫理的にも許容されない。一方で、オルガノイド等を用いた研究においては、動物の体内（子宮を除く）に移植することによって、組織の成熟過程を見るといった研究手法も存在する。また、将来的に、人工子宮等の研究

が発展していく可能性も考えられる。そのため、胎内移植に限らず個体産生につながるようなことがないよう制限することが妥当である。

③ ヒト胚モデル作成に用いる細胞の提供時の同意について

ヒト胚モデルは ES 細胞又は iPS 細胞等の幹細胞、そのほか体細胞等から作成されることから、その生体試料の提供にあたり、研究目的に供されることへの同意が得られていることが前提となる。その上で、ヒト胚モデル研究において、ヒト胚モデルがヒト胚を模すその性質に鑑み、既存の細胞株に対して新たに同意を取得すべきかが論点となり得る。

この点に関して、ヒト胚モデルは、ヒト胚と同一ではなく、現時点では、個体発生に繋がる可能性は考え難いこと、分化誘導体の範疇と考えられることから、少なくとも、使用制限のない細胞株について、ヒト胚モデルに係る特別の同意を取る必要性は低いと考えられる。また、既存の細胞株に対して再同意を取ることは困難であり、前述のとおり、ヒト胚モデル研究の有用性が示される中、研究推進の観点からも現実的とは言えない。

また、ヒト胚モデルから生殖細胞が発生する可能性については、ヒト胚モデルの着床後モデルにおいて、その発生の過程において始原生殖細胞様細胞への分化も報告されている。研究において始原生殖細胞の分化発生を目的とせず、さらに、その始原生殖細胞を選別し、成熟させる研究をしない限りは、発生学的研究の範疇であり、試料の提供者に対して、生殖細胞へ分化させることへの同意は必要ではないと考えられる。

そのため、ES細胞又はiPS細胞等を含む細胞について、少なくとも既存の細胞株においては、ヒト胚モデル研究に供することへの特別な同意を求めることは必ずしも必要ではないと思われる。

4. ヒト胚モデル研究に適用される規制について

我が国における現行の規制においては、その樹立に係る倫理的な観点の違いから、ヒトES細胞とその他の幹細胞等で取扱いが異なっている。

ヒト胚モデル研究を、ヒトES細胞を用いて行う場合、「ヒトES細胞の使用に関する指針」が適用されると考えられるが、ヒト胚モデル研究を想定した特別な規定はない。ヒトiPS細胞等、ヒトES細胞以外のヒト細胞を用いて行う場合にも、同様に特定の指針は存在しない。そのため、3. (4). ①～③) の点も含めた所要の規定を整備するため、例えば、ヒトES細胞を用いた研究では「ヒトES細胞の使用に関する指針」、ヒトiPS細胞、その他のヒトES細胞以外のヒト細胞を用いた研究では「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」など関係する指針の改正を検討する必要があると考える。その際、審査の重複が生じないよう配慮されるべきである。

5. 国際的役割について

ヒト胚モデルの研究が進展する結果、ヒト胎児様構造体に近づく可能性もあり倫理的課題も含め研究発展を見越し議論を深めることは必要である。特に、ヒト胚モデルの研究上の取り扱いなどグローバルでの議論も今後進む可能性が高い。わが国も国際的な枠組みに積極的に貢献する必要がある。

6. むすび

これまで述べてきたとおり、本報告においては、ヒト胚モデルについて、ヒト胚そのものとは異なるとともに、その作成及び使用において、生命の萌芽であるヒト受精胚を滅失することがないものの、将来的な研究の進展を考慮した上で、その課題や規制の在り方について検討を行ってきた。

ヒト胚の一部、あるいは全体を模倣しようとして、ヒト胚モデル研究を行うにあたり、研究者は自身の研究に関して科学的・社会的意義、オルガノイド等の代替法の有無や研究方法などを広く社会に対して説明し、開かれた場で意見を聞く機会に参加するなど、高い意識をもつことが重要である。正確な情報に基づいた社会との対話を通して、科学としての正当性そして活動の意義を確認し、合意を形成していくことが、将来的な不妊症、不育症や先天性疾患の医学、再生医療等の発展への貢献という社会の利益を実現するにあたり重要であると考えらる。

参考文献

1. Yamada S, Hill M, Takakuwa T. Human embryology. *New Discoveries in Embryology*; IntechOpen: London, UK, 2015; doi:10.5772/61453.
2. Clark AT, Brivanlou A, Fu J, Kato K, Mathews D, Niakan KK, Rivron N, Saitou M, Surani A, Tang F, Rossant J. Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines. *Stem Cell Reports*. 2021 Jun 8;16(6):1416-1424. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.05.008.
3. Harrison SE, Sozen B, Christodoulou N, Kyprianou C, Zernicka-Goetz M. Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro. *Science*. 2017 Apr 14;356(6334):eaal1810. doi: 10.1126/science.aal1810.
4. Rivron NC, Frias-Aldeguer J, Vrij EJ, Boisset JC, Korving J, Vivié J, Truckenmüller RK, van Oudenaarden A, van Blitterswijk CA, Geijsen N. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature*. 2018 May;557(7703):106-111. doi: 10.1038/s41586-018-0051-0.
5. Yu L, Wei Y, Duan J, Schmitz DA, Sakurai M, Wang L, Wang K, Zhao S, Hon GC, Wu J. Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):620-626. doi: 10.1038/s41586-021-03356-y.
6. Liu X, Tan JP, Schröder J, Aberkane A, Ouyang JF, Mohenska M, Lim SM, Sun YBY, Chen J, Sun G, Zhou Y, Poppe D, Lister R, Clark AT, Rackham OJL, Zenker J, Polo JM. Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):627-632. doi: 10.1038/s41586-021-03372-y.
7. Yanagida A, Spindlow D, Nichols J, Dattani A, Smith A, Guo G. Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation. *Cell Stem Cell*. 2021 Jun 3;28(6):1016-1022.e4. doi: 10.1016/j.stem.2021.04.031.
8. Weatherbee BAT, Gantner CW, Iwamoto-Stohl LK, Daza RM, Hamazaki N, Shendure J, Zernicka-Goetz M. Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo. *Nature*. 2023 Oct;622(7983):584-593. doi: 10.1038/s41586-023-06368-y.
9. Pedroza M, Gassaloglu SI, Dias N, Zhong L, Hou TJ, Kretzmer H, Smith ZD, Sozen B. Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages. *Nature*. 2023 Oct;622(7983):574-583. doi: 10.1038/s41586-023-06354-4.
10. Oldak B, Wildschutz E, Bondarenko V, Comar MY, Zhao C, Aguilera-Castrejon A, Tarazi S, Viukov S, Pham TXA, Ashouokhi S, Lokshtanov D, Roncato F, Ariel E, Rose M, Livnat N, Shani T, Joubran C, Cohen R, Addadi Y, Chemla M, Kedmi M, Keren-Shaul H, Pasque V, Petropoulos S, Lanner F, Novershtern N, Hanna JH. Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells. *Nature*. 2023 Oct;622(7983):562-573. doi: 10.1038/s41586-023-06604-5.
11. Kagawa H, Javali A, Khoei HH, Sommer TM, Sestini G, Novatchkova M, Scholte Op Reimer Y,

- Castel G, Bruneau A, Maenhoudt N, Lammers J, Loubersac S, Freour T, Vankelecom H, David L, Rivron N. Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature*. 2022 Jan;601(7894):600-605. doi: 10.1038/s41586-021-04267-8.
12. Amadei G, Handford CE, Qiu C, De Jonghe J, Greenfeld H, Tran M, Martin BK, Chen DY, Aguilera-Castrejon A, Hanna JH, Elowitz MB, Hollfelder F, Shendure J, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*. 2022 Oct;610(7930):143-153. doi: 10.1038/s41586-022-05246-3.
 13. Tarazi S, Aguilera-Castrejon A, Joubran C, Ghanem N, Ashouokhi S, Roncato F, Wildschutz E, Haddad M, Oldak B, Gomez-Cesar E, Livnat N, Viukov S, Lokshtanov D, Naveh-Tassa S, Rose M, Hanna S, Raanan C, Brenner O, Kedmi M, Keren-Shaul H, Lapidot T, Maza I, Novershtern N, Hanna JH. Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3290-3306.e25. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.028.
 14. Lovell-Badge R, Anthony E, Barker RA, Bubela T, Brivanlou AH, Carpenter M, Charo RA, Clark A, Clayton E, Cong Y, Daley GQ, Fu J, Fujita M, Greenfield A, Goldman SA, Hill L, Hyun I, Isasi R, Kahn J, Kato K, Kim JS, Kimmelman J, Knoblich JA, Mathews D, Montserrat N, Mosher J, Munsie M, Nakauchi H, Naldini L, Naughton G, Niakan K, Ogbogu U, Pedersen R, Rivron N, Rooke H, Rossant J, Round J, Saitou M, Sipp D, Steffann J, Sugarman J, Surani A, Takahashi J, Tang F, Turner L, Zettler PJ, Zhai X. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports*. 2021 Jun 8;16(6):1398-1408. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.05.012.
 15. O’Rahilly, R., F. Müller. *Developmental Stages in Human Embryos, Including a Revision of Streeter’s ‘Horizons’ and a Survey of the Carnegie Collection*. Washington, Carnegie Institution of Washington. 1987.

「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会

(構成員：10名)

座長	阿久津 英憲	国立成育医療研究センター研究所再生医療センター長
	井上 悠輔	京都大学大学院医学研究科教授
	加藤 和人	大阪大学大学院医学系研究科教授
	神里 彩子	東京大学医科学研究所准教授
	小林 俊寛	東京大学医科学研究所特任准教授
	斎藤 通紀	京都大学高等研究院教授
	高島 康弘	京都大学 iPS 細胞研究所准教授
	藤田 みさお	京都大学 iPS 細胞研究所特定教授
	柳田 絢加	東京大学大学院農学生命科学研究科助教
	吉田 松生	自然科学研究機構基礎生物学研究所教授