

ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いる ヒト胚の作成の検討 (論点1～4)

2024年12月16日

生命倫理専門調査会 事務局

「基本的考え方」のヒト受精卵等の尊重の趣旨に基づく ヒト胚と同じものと考えられるのか（論点1）（1）

【現在の研究状況】

- 動物（マウス）では、ES/iPS細胞から始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) を誘導し、体内移植やin vitro（体外培養系条件下）においてPGCLCsから卵子及び精子の誘導の後、受精させて個体にまで発生する研究が行われている。
- このような方法で作成された、卵子や精子は、質的なばらつきが大きく、発生率が低い傾向等などの課題はあるが、数世代にわたり仔の産生が可能であることから、自然の生殖細胞と機能的には同等のものが作成可能と考えられる。
- 一方で、ヒト幹細胞については、マウスと同じような培養条件で高効率にPGCLCsの分化を誘導できるが、卵子及び精子を分化させた成功例はない。

【現在の研究状況におけるヒト生殖細胞の作成の可能性】

- ヒトにおいては、体内移植による生殖細胞の作成方法を用いることはできないことから、in vitro条件下による生殖細胞の産生の研究が行われており、PGCLCsの誘導から精子の手前の「前精原細胞」及び卵子の手前の「卵原細胞」の分化までが可能となっている。
- これまでのところ、生殖細胞の作成は報告されていないが、ヒトと動物間で原理的違いがあるとは考え難いことから、in vitroの条件設定を調整する研究を推進することにより将来的に動物と同様に、卵子・精子の誘導が可能となる蓋然性は高いと考えられる。

「基本的考え方」のヒト受精胚等の尊重の趣旨に基づく ヒト胚と同じものと考えられるのか（論点1）（2）

【生命倫理専門調査会の整理（案）】

- 現在、胎内への移植が不要であるin vitro条件下において、動物の幹細胞から生殖細胞を産生し、さらに受精させて個体産生がなされている。このため動物の幹細胞から作成する生殖細胞及びそれらを受精させた胚は、自然の生殖細胞や受精胚と機能的に同等と考えられるのではないかと。
- 現在のところ、ヒト幹細胞からヒト生殖細胞が産生された事例はないが、「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」におけるクローン胚と同様の考え方（クローン動物（羊）が産生されていることからヒトクローンが産生される蓋然性が高い判断したこと）を想起すると、ヒトにおいても、技術進展により自然と機能的に同じ生殖細胞が作成され、それらを受精させたヒト胚から個体産生が可能となる蓋然性は高いと判断されるのではないかと。
- したがって、ヒト幹細胞からヒト生殖細胞が作成され、それを用いてヒト受精胚（以下「今回の胚」という。）を作成することを想定する場合、今回の胚は「母胎にあれば胎児となり、「人」として誕生し得る存在」となると考えられることから「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」に従った取り扱いを行うことが妥当ではないかと。
- このため、ヒト胚と同様に原則は受精させることは不可とし、科学的合理性、社会的妥当性のある研究のみについて受精を認めるべきである。また、ヒト胚と同様に、受精後の培養期間を14日までとすること、ヒトや動物胎内への移植は禁止とする必要がある。

クローン技術規制法の目的などから特定胚と同様の特別な対象と考えるべきか？（論点2）（1）

【クローン技術規制法の特定胚と「今回の胚」との関係】

- クローン技術規制法において、9種類の特定胚が規定されており、ヒトや動物への胎内移植や研究について規制がなされている。
- 特定胚の定義は、例えばヒト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、「今回の胚」は起源が異なり、その他の特定胚にも該当しないが、クローン技術規制法の立法目的から同様の対応が必要か否かについて検討を行う必要がある。

【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「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」の産出は人の尊厳の問題となり得るから産生を防止することである。

クローン技術規制法の目的などから特定胚と同様の特別な対象と考えるべきか？（論点2）（2）

【「今回の胚」の遺伝子の分類】

- 「今回の胚」の基となるヒト幹細胞は、ヒトES細胞の場合は胚盤胞から作成され、その遺伝子は、精子・卵子の提供者と異なるものであるが、iPS細胞の場合は、提供者から得られた体細胞に人工的に4つの遺伝子を組み込んでいるが、ほぼ提供者と同じ遺伝子を持つこととなる。また、同一のヒト幹細胞を培養して生じた複数のヒト幹細胞は、すべて同じ遺伝子を持つこととなる。
- しかし、自然の生殖細胞の形成においては、PGCLCsから生殖細胞になる間に減数分裂が起こり、染色体数が半分になると同時に、染色体の一部に乗換えが起こり遺伝子が組換えられるため、同じPGCLCsから産生される生殖細胞は、原理的にそれぞれ異なった遺伝子を持つこととなる。
- 一方で「今回の胚」に用いられる生殖細胞は人工的に作成されるものであることから、生殖細胞の製造法により遺伝子の構成が異なることが想定される。例えば、減数分裂を経ない方法により生殖細胞が作成できれば、遺伝子が同じ生殖細胞が作成され得るが、現在のところ、動物においても減数分裂以外の手法による生殖細胞の作成や個体産生はなされていない。
- しかし、生殖細胞を作成する際には、例えば、染色体の消去及び倍加による作成やゲノム編集技術などの遺伝子操作が行われていることが多く、自然の生殖細胞とは異なる場合がある。

クローン技術規制法の目的などから特定胚と同様の特別な対象と考えるべきか？（論点2）（3）

【生命倫理専門調査会の整理（案）】

- 生殖細胞が自然と同様に減数分裂が起こる方法で作成される場合には、染色体の乗換えが起こり遺伝子が組み換えられることにより、クローン技術規制法のクローン胚のような同じ遺伝子をもつものは生じないと考えられるのではないか。
- 一方で、減数分裂が起こらない方法で生殖細胞が作成し得れば人クローン胚の同様に同じ遺伝子をもつヒト胚ができる可能性があるが、現在のところ、動物においても、そのような方法により生殖細胞の作成はなされておらず、個体産生の報告もない。このため、現段階では、クローン技術規制法の対象と考える必要はないのではないか。
- しかし、iPS細胞を作成する際には人工的に4つの遺伝子を組み込んでいることや、生殖細胞の作成に際して、さまざまな遺伝子操作が行われていること、遺伝子発現を見る研究においては、遺伝子の導入が想定されるため、このような遺伝子操作を行った場合、自然のヒト胚やクローン技術規制法の特定胚とは異なるものと位置づけられると考えられるのではないか。

幹細胞から作成した生殖細胞の受精による研究は科学的合理性、社会的妥当性を満たしているか？（論点3）（1）

【科学的合理性】

ア 生殖細胞の作成を行う技術的成熟度が一定程度確保されているか

- ・ ヒトの精子形成は、精原細胞になる手前の前精原細胞のところまではできている。卵子の場合は卵胞と言われる構造ができる手前の初期の卵母細胞までできている。（第131回斎藤参考人ヒアリング）
- ・ ヒトにおいて始原生殖細胞から卵子精子の作成はできていない。精巣や卵巣の環境を多能性幹細胞から作ることができれば、このステップはクリアできる。もう5年位でそういうステージまで技術的にはいくだろう。（第134回林参考人ヒアリング）

イ 具体的研究目的や対象疾患の例示

- ・ 体外培養で生殖細胞の分化を再構築する＝生殖細胞をつくる
- ・ 生殖細胞の分化メカニズムの理解
（大事な生殖細胞の分化過程は胎児期に多いが、胎児期の生殖細胞の数は少なく、ヒトではアクセスが難しいため、メカニズムを探る唯一の方法といえる。）
（第134回林参考人ヒアリング）

ウ 胚の作成の必要性

- ・ 生殖細胞の機能性の評価として受精が重要。実際に受精させるしか機能性を証明する方法はない。（第131回斎藤参考人ヒアリング）（第134回林参考人ヒアリング）

幹細胞から作成した生殖細胞の受精による研究は科学的合理性、社会的妥当性を満たしているか？（論点3）（2）

【社会的妥当性】

ア 疾患の病態解明や治療法開発への期待

- 生殖補助医療研究目的での作成・利用
- 先天性の難病に関する研究目的での作成・利用
- ヒトES細胞の樹立のための作成・利用

ヒト受精胚からのヒトES細胞の樹立については、ヒトES細胞を用いた研究の成果として期待される再生医療等の実現等の恩恵への期待に、十分科学的に合理性があるとともに、社会的妥当性もある

- その他の研究

将来的に新たな研究目的が生じた際には、基本原則にのっとり、その容認の可否を検討すべきである。

イ 海外の研究状況

- ISSCRガイドラインの状況（第133回松原参考人ヒアリング）
- 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成する研究（受精や胚形成は含まない）は、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成が、ヒトの接合子や胚を作成する受精を伴う研究（作成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）は専門的な科学的・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は当面禁止【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）

幹細胞から作成した生殖細胞の受精による研究は科学的合理性、社会的妥当性を満たしているか？（論点3）（3）

【社会的妥当性】

ウ 国民的議論

- 社会のルールを決める集団として、科学者だけではなく、多職種、いろいろな立場の人、意見を異にする人、性別の比率、年齢、民族などの違いを考慮する。
- 一般の人と科学者の感覚の差異の大きさをいかに科学者が理解するかが重要。
(第135回柘植参考人ヒアリング)
- 先端的技術・医療が変える文化的なことがらについて、それが変わることで生きづらくなるかもしれないということについて、もっと話される必要があるのではないか。
(第135回柘植参考人)

エ 臨床利用に繋がるリスク

- 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。
(第133回松原参考人ヒアリング)

幹細胞から作成した生殖細胞の受精による研究は科学的合理性、社会的妥当性を満たしているか？（論点3）（4）

【生命倫理専門調査会の整理（案）】

- 以下の理由により、科学的合理性があると言えるのではないか。
 - ・ ヒトの精子は、精原細胞になる手前の前精原細胞まで、卵子は初期の卵母細胞までできており、研究者によると精巣や卵巣の環境を多能性幹細胞から作ることができれば、5年程度でクリアできる見込みであること。
 - ・ 体外培養で生殖細胞の分化を再構築や、生殖細胞の分化メカニズムの理解については、ヒトではアクセスが難しいため、メカニズムを探る唯一の方法といえること。
 - ・ 生殖細胞の機能性の評価として受精が重要。実際に受精させるしか機能性を証明する方法はないこと。
- また、以下の理由により、社会的妥当性があると言えるのではないか。
 - ・ 不妊原因や治療法の開発や「治す」という目的は、何にも増して大事なことであり、治せない疾患は多いが、治らない患者へ思いを馳せるといふ疾患の病態解明や治療法開発への期待があること。
 - ・ ISSCRガイドラインでは、ヒト幹細胞から分化させた配偶子を、受精させて生殖の目的で使用することは当面禁止とされているが、invitro下で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成し、それを用いてヒト受精卵やヒト胚を作成するinvitro研究は認められていること。
- 留意点として、国民的議論が必要であり、また、臨床利用に繋がるリスクを考慮する必要があるのではないか。

幹細胞から作成した生殖細胞の受精を認めるか。 認められる研究範囲はどこか (論点4)(1)

【受精を認めるべきかについての考え方】

- 論点3のとおり、科学的合理性、社会的妥当性が認められることから、受精を認めて差し支えないのではないか。

【認められる研究の範囲の検討】

- 「幹細胞由来生殖細胞の受精の正常性を見る研究(第1目的)」、「幹細胞由来生殖細胞より得られた胚細胞を用いた研究(第2目的)」のどちらまで許容するかについては、今回の胚を用いた研究により、遺伝性疾患等の疾患機序や不妊症の発症メカニズムの解明などに貢献する可能性があり、このような研究は連続していることから、第1目的が達成される前でも、第2目的の研究を実施できるものもあり得る。
- また、自然なヒト受精胚と100%同じものができることをめざさない限り、第1目的が達成できたと線引きすることは難しく、第1目的と第2目的に分けて考えることは、複雑にするだけではないかと考えられる。
- 「ヒト受精胚を作成して行う研究に関する倫理指針」においては、生殖補助医療研究(遺伝情報改変技術等を用いるものを含む)、遺伝情報改変技術等を用いる遺伝性・先天性疾患研究、卵子間核置換技術を用いるミトコンドリア病研究を行う際に受精を認めていることから、整合性についても考慮する必要があるのではないか。

幹細胞から作成した生殖細胞の受精を認めるか。 認められる研究範囲はどこか （論点4）（2）

【生命倫理専門調査会の整理（案）】

- 幹細胞から作成した生殖細胞を受精させることについては、科学的合理性、社会的妥当性が認められることから、認めて差し支えないのではないかと。
- 研究目的としては、遺伝性疾患等の疾患機序や不妊症の発症メカニズムの解明などに貢献する可能性があり、このような研究は連続していることから、「幹細胞由来生殖細胞の受精の正常性を見る研究（第1目的）」のみならず「幹細胞由来生殖細胞より得られた胚細胞を用いた研究（第2目的）」まで許容することにして差し支えないのではないかと。
- 「幹細胞由来生殖細胞より得られた胚細胞を用いた今回の胚は、従前のヒト胚と同様の機能を有すると考えられることから、研究（第2目的）」の内容については、「ヒト受精胚を作成して行う研究に関する倫理指針」と同じ生殖補助医療研究（遺伝情報改変技術等を用いるものを含む）、遺伝情報改変技術等を用いる遺伝性・先天性疾患研究、卵子間核置換技術を用いるミトコンドリア病研究を行うことに限って受精を認めることが妥当ではないかと。
- また、今後とも研究状況・進展を注視し、必要に応じて適宜「今回の胚」に関する見直しなどを行っていくことが必要である