

平成16年3月15日

## 1. 生殖補助医療の現状等

### (1) 体外受精のプロセスの現状及び将来展望

#### はじめに

生殖医療は日常的に実験的性格を有しており、実験は生殖医療の義務であると同時に権利でもある。生殖医学研究の倫理を論ずるには生殖細胞の生物学的特性を認識しておかなければならない。生殖細胞は2つの点で体細胞と異なっている。1つは生命の新生に関与する細胞であること、もうひとつは生命の永続性(種の保存)に関与する細胞である点であろう。生命の始まりに関する議論の決着は未だついてはいない。配偶子は独立した生殖細胞とはいえ、単独では生命とはなり得ない。しかし、受精すれば胚となり、胚は着床すれば個体に発生し得る潜在能力を持っている。受精の瞬間をもって生命の始まりとする考え方もあるが、連続した生殖プロセスの中で生命発生の時点を特定することは生物学的に困難である。しかし、生殖細胞は生命の萌芽であるとの基本的認識を持つ必要がある。この認識に立てば生殖細胞を研究の対象にすることは生命の尊厳を冒すことになるかもしれない。一方、胚や配偶子を用いた基礎研究がなかったら体外受精(IVF-ET)や顕微授精(ICSI)技術も生まれなかっただろうし、その後の生殖医療の発展もありえなかったであろう。

#### 未受精卵及び受精卵の凍結保存の現状

受精卵の凍結保存法はすでに確立されており、新鮮胚とほぼ同等の妊娠率が得られている(移植あたり妊娠率26.8%、生産率19.0%)。多胎予防などの観点から、凍結保存胚の技術は十分臨床応用の域に達していると考えられる。日本産科婦人科学会でも生殖補助医療(ART)の臨床応用に関するヒト精子・卵子・胚の凍結保存の会告およびART施設登録にあたっての申請条件として凍結保存管理が可能であることが必要とされている。

未受精卵、未成熟卵の凍結保存法はvitrificationなどの応用によって技術的にはかなり改善されてきていると云えるであろう。最近、Hong SWらは未受精卵の凍結保存卵子を解凍して、体外受精させることにより、2細胞期胚(71-100%)、4細胞期胚(71-93%)、8細胞期胚(46-71%)、胞胚期胚(29-36%)という良好な結果を報告している。しかし、各国のART臨床統計報告では、未受精卵、未成熟卵の凍結保存後のARTによる妊娠成績はまだ症例報告の域を出ていない。わが国でも凍結融解未受精卵による成績では5例に実施して妊娠例は報告されていない。(平成13年度日産婦倫理委員会内登録・調査委員会報告)

「余剰胚」、「余剰卵」の発生状況等、採取された卵及び胚の取扱いの状況

ART による移植されなかった胚 (non-transferred embryos) は患者夫婦の希望によって凍結保存される。しかし患者夫婦が妊娠成立などによって、その胚に対する権利を放棄することを IC によって明確にした場合、余剰胚 (Surplus embryos) として、受精後 2 週間に限り、研究などに応用することが出来る。この場合、日本産婦人科学会倫理委員会内登録調査委員会にヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究の登録申請を行い、承認を得ることが必要となる。研究に用いた受精卵は研究者の責任において死体解剖保存法に準拠して処理する。

ART の目的で採卵された成熟卵子は形態的異常卵以外は通常媒精によって受精卵とする。したがって余剰卵とは現況では形態的異常卵か、媒精によっても受精にいたらなかった非受精卵 (unfertilized eggs) のことである。正常形態成熟卵子を余剰卵として取り扱うことは、その目的に反する行為であると考えられる。

「胚盤胞移植」が普及による影響

胚盤胞形成率は受精卵の約 50% と云われている。分割期胚形成率が約 70% とすれば余剰となる胚は約 20% 程度減少することも考えられる。しかし、胚盤胞期移植は着床率は 50~70% と高率であり、多胎妊娠防止の観点より単一胚移植が推奨されている。このため移植されなかった胚 (non-transferred embryos) は胚盤胞期移植では増加することが考えられる。このため胚盤胞期移植が普及しても余剰胚が減少することは考え難い。

## 2. 未受精卵の採取について

採取方法の現状及び将来展望

現在、経膈超音波下卵胞吸引による卵子採取法は ART のゴールドン・スタンダードになっている。この方法は局所麻酔を使用しなくても実施可能であり、容易で安全である。この採卵法による重篤な副作用、合併症は稀である。Bennett SJ らによれば、2670 回の採卵周期において、少量の膈出血を認めたのは 229 例 (8.6%)、100ml 以上の膈出血例は 22 (0.8%)、軽度骨盤内感染 9 例 (0.3%)、卵巣膿瘍 9 例 (0.3%)、卵巣出血 2 例 (0.07%)、腸骨血管穿刺 1 例 (0.04%) などであった。

ガラス化法は凍結未受精卵の受精能力の向上への有効性

上記した vitrification 法の内容のとおり。

研究目的で未受精卵を採取する際の一般的方法及び同意手続きの実態

ART を目的とせず、研究目的のみに採卵するということは現在ほとんど行われてないのが現状である。生殖補助医療研究のための未受精卵の確保は生殖補助医療の際に採取された、形態異常卵を用いるか、one day old の非受精卵子を用いる。これ以外に研究利用のための正常形態卵を採取する方法としては患者夫婦に IC を得ることで、婦人科開腹手術患者、あるいは腹腔鏡検査などの際に、摘出卵巣や卵巣切片あるいは卵巣穿刺により採

取することもある。

今後、ES 細胞樹立などのために成熟未受精卵を採取する必要がある場合研究目的のために成熟未受精卵を採取することも考えなければならない。

### 3. ヒト受精卵を用いる研究の状況及び将来展望

ヒト受精卵を用いる必要性がある研究分野の現状

未受精卵体外成熟—体外受精法の開発(IVM-IVF)、現況では IVM-IVF による妊娠率は低率であり、症例報告の域を出ない。

- ・未成熟卵体外培養による体外成熟—体外受精法の研究
- ・加齢卵子に対する卵細胞質移植と核移植法(卵子若返り法)の確立
- ・円形精子細胞の授精能確認のためのヒト卵子への受精基礎実験
- ・精祖細胞の動物精巢を用いた成熟実験による成熟精子の授精能研究
- ・体細胞クローン技術を用いた人工卵子、精子形成(gametes manufacturing)と生殖医療への応用
- ・精子中心体機能障害による受精卵発生障害の可能性
- ・受精精子の卵子活性化因子(factor X)の解明
- ・生殖細胞の減数分裂を開始する制御機構の研究
- ・卵実質の成熟因子(mRNA, 蛋白性母体因子の蓄積)の解明

既存受精胚(「余剰胚」)の使用で対応する(できる)生殖補助医療分野の研究の具体例・必要性

- ・順次培養液の開発と培養系の quality control
- ・胚形態(胚の質)と胚発生の評価法の確立
- ・胚発生時期に特異的な胚ゲノム活性化の解析と発生停止機構の解明
- ・ART 胚の genomic imprinting の異常発生機序
- ・ART 胚の割球フラグメンテーション(fragmentation)、Apoptosis の機序の解明
- ・環境ホルモン(内分泌攪乱物質)、環境変異原物質と初期胚発育
- ・低反応性卵巣刺激患者に対する分割胚作製とその臨床応用の可能性

生殖補助医療以外の分野におけるヒト受精胚の作成・利用の現状及び将来展望

- ・メンデル遺伝病に対する着床前胚遺伝子診断(PGD)
- ・HIV キャリアーに対する ART の応用
- ・PGD の 1 種である、極体生陰法、診断法の開発、成績の安定化
- ・ミトコンドリア遺伝病に対する卵子内ミトコンドリア DNA 注入法
- ・TMGT (SMGT)法による遺伝子治療の開発
- ・体細胞クローン技術を用いた ES 細胞の樹立による再生医療への応用