

## Categorisation of ACHM

We propose that experiments involving ACHM could be usefully classified into three categories:

### **Category 1**

The great majority of ACHM experiments, which do not present issues beyond those of the general use of animals in research, should be subject to the same oversight and regulation under ASPA as other animal research.

### **Category 2**

A limited number of types of ACHM research (outlined below) should be permissible, subject to additional specialist scrutiny by the national expert body we propose<sup>1</sup>. Although we would expect this list to evolve over time as knowledge advances, the major types of research that we would currently include in this category are:

- Substantial modification of an animal's brain that may make the brain function potentially more 'human-like', particularly in large animals.
- Experiments that may lead to the generation or propagation of functional human germ cells in animals.
- Experiments that could be expected to significantly alter the appearance or behaviour of animals, affecting those characteristics that are perceived to contribute most to distinguishing our species from our close evolutionary relatives.
- Experiments involving the addition of human genes or cells to non-human primates (NHPs). We recognise that research on NHPs is appropriate, and in some types of research probably essential if it is to lead to clinical benefit, but such research should remain under a high degree of regulatory scrutiny.

### **Category 3**

A very narrow range of experiments should not, for now, be licensed because they either lack compelling scientific justification or raise very strong ethical concerns. The list of such experiments should be kept under regular review by the proposed national expert body, but should at present include:

- Allowing the development of an embryo, formed by pre-implantation mixing of NHP and human embryonic or pluripotent stem cells, beyond 14 days of development or the first signs of primitive streak development (whichever occurs first); unless there is persuasive evidence that the fate of the implanted (human) cells will not lead to 'sensitive' phenotypic changes in the developing fetus.<sup>1,2,3</sup>
- Transplantation of sufficient human-derived neural cells into an NHP as to make it possible, in the judgement of the national expert body, that there could be substantial functional modification of the NHP brain, such as to engender 'human-like' behaviour. Assessing the likely phenotypic effect of such experiments will be informed by prior work on other species (possibly including stem cell transfer between NHPs) or by data on the effects of 'graded' transplantation of human cells into NHPs.
- Breeding of animals that have, or may develop, human derived germ cells in their gonads, where this could lead to the production of human embryos or true hybrid embryos within an animal.<sup>4</sup>

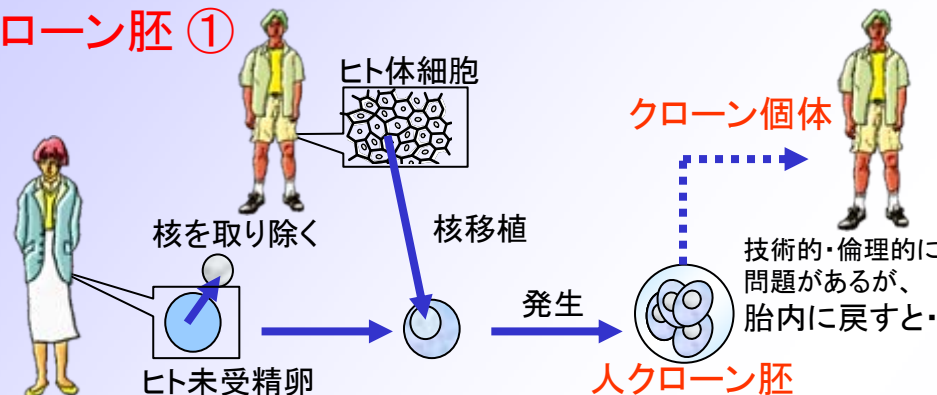
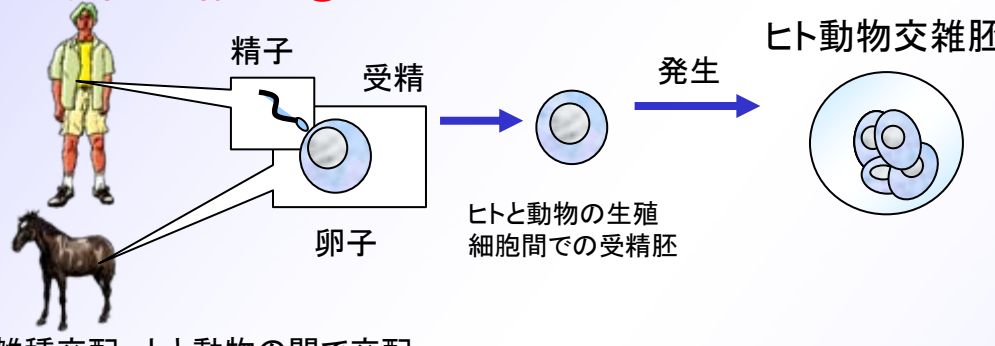
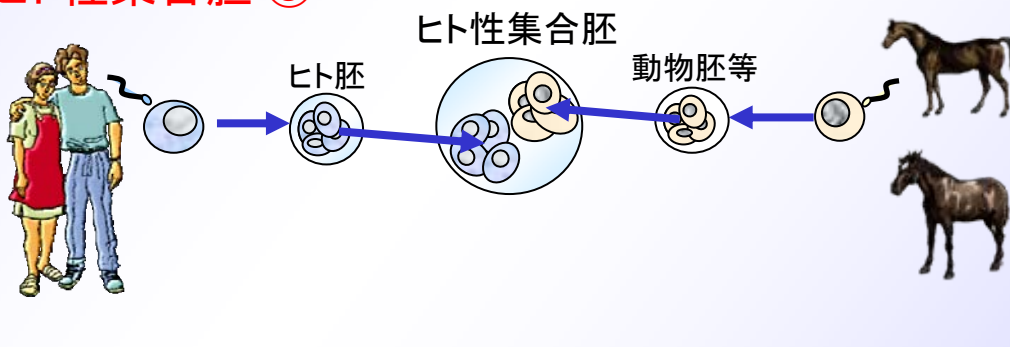
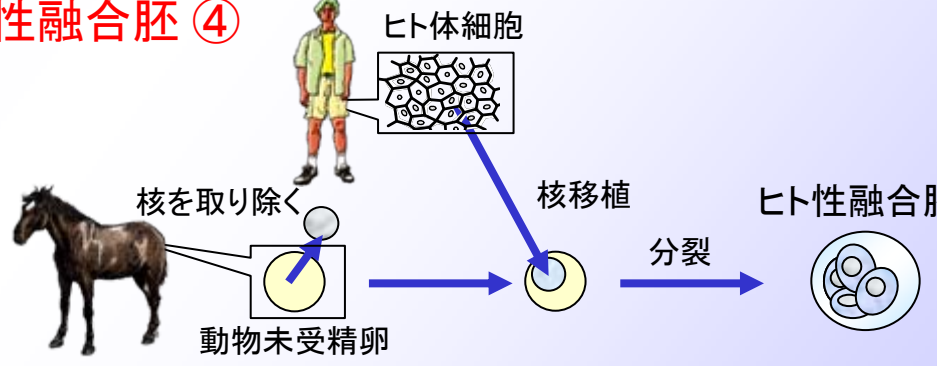
1 Such experiments should be approached with caution. Strong scientific justification should be provided to the national expert body, who should closely consider the ethical and any safety issues in addition to the potential value of the research. Authorisation may require studies to adopt an incremental (graduated) approach. Proposed studies should be assessed on a case-by-case basis, at least until experience allows the formulation of guidelines

2 This applies whether the embryo is implanted within an animal uterus or maintained as an intact embryo in vitro. Equivalent statutory restrictions are applicable to human and human admixed embryos under the HFE Act (see 6.2.2).

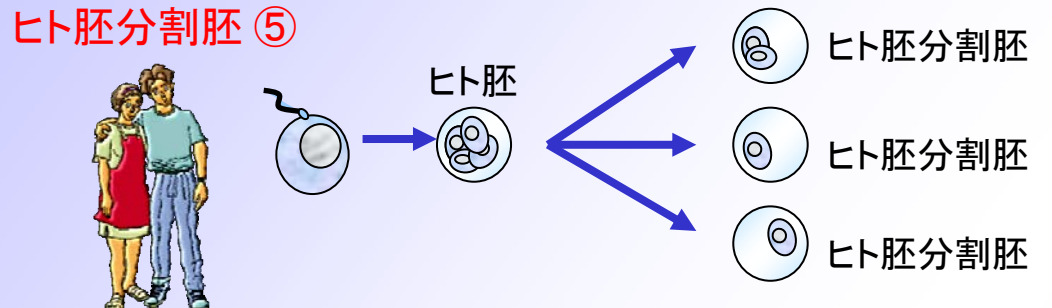
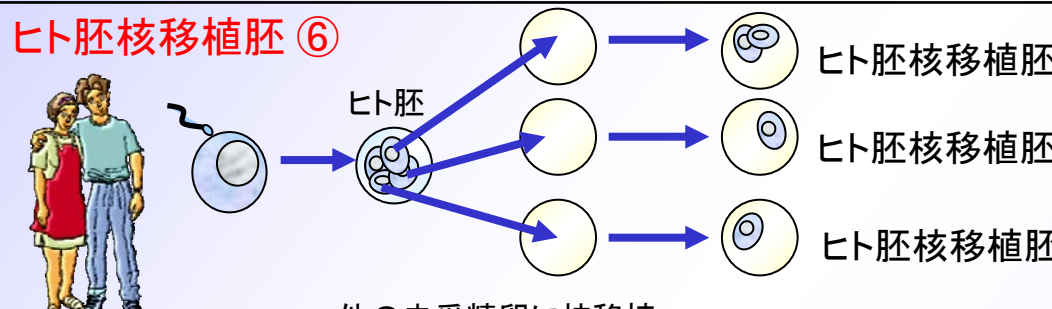
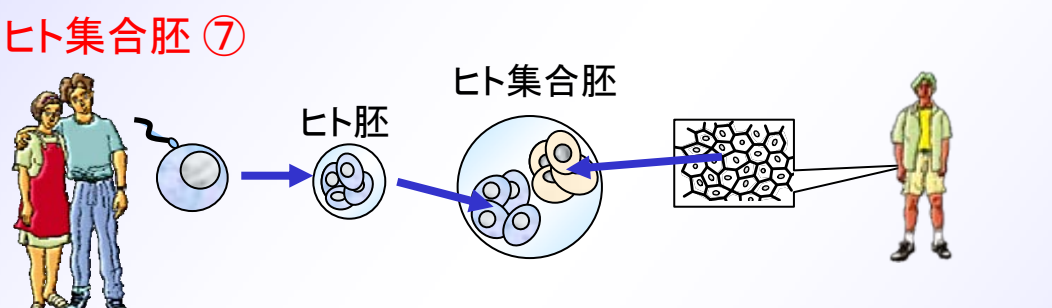
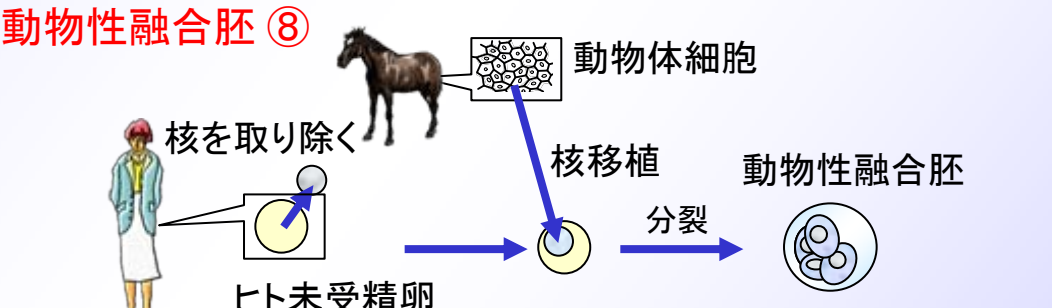
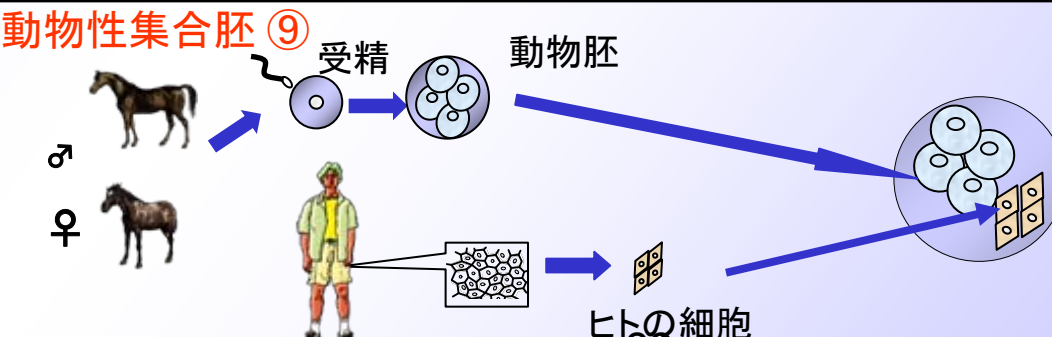
3 This supplements the 14 day provision applied to human admixed embryos under the HFE Act, so that mixed embryos, which are judged to not quite meet the criteria for being 'predominantly human', should nevertheless be regulated on the basis of the likely phenotypic effect on the embryos created. Currently, any mixed origin embryo judged to be 'predominantly human' is regulated by HFEA and cannot be kept beyond the 14 day stage, whereas an embryo judged to be predominantly animal is unregulated until the mid-point of gestation (likely to be increased to two-thirds on implementation of the European Directive 2010/63/EU) and can in principle be kept indefinitely. As to whether or not an admixed embryo is predominantly 'human' is an expert judgement, including an assessment of likely phenotype, but neither the precise eventual composition of an individual embryo nor the phenotypic effect of the admixture will be easily predictable in the current state of knowledge.

4 Placement of human embryos into animals is prohibited by the HFE Act, which seems likely to be interpreted to include placement of human embryos into animals modified to contain human uterine tissue.

# 法律で母胎への移植が禁止されている胚

胚の種類	胚の性質
<p><b>人クローン胚 ①</b></p> 	<p>無性生殖により、 特定の人と同一の 遺伝情報をもつ胚</p>
<p><b>ヒト動物交雑胚 ②</b></p>  <p>雑種交配: 人と動物の間で交配</p>	<p>人間の亜種になる胚</p>
<p><b>ヒト性集合胚 ③</b></p> 	
<p><b>ヒト性融合胚 ④</b></p> 	

# 指針で母胎への移植が禁止されている胚

胚の種類	胚の性質
<p><b>ヒト胚分割胚 ⑤</b></p>  <p>ヒト胚</p> <p>ヒト胚分割胚</p> <p>ヒト胚分割胚</p> <p>ヒト胚分割胚</p>	<p>一卵性多児の人工的な産生が可能となる胚</p> <p><b>有性生殖による、</b></p>
<p><b>ヒト胚核移植胚 ⑥</b></p>  <p>ヒト胚</p> <p>ヒト胚核移植胚</p> <p>ヒト胚核移植胚</p> <p>ヒト胚核移植胚</p> <p>他の未受精卵に核移植</p>	
<p><b>ヒト集合胚 ⑦</b></p>  <p>ヒト胚</p> <p>ヒト集合胚</p> <p>ヒト集合胚</p>	
<p><b>動物性融合胚 ⑧</b></p>  <p>核を取り除く</p> <p>動物体細胞</p> <p>核移植</p> <p>動物性融合胚</p> <p>ヒト未受精卵</p> <p>分裂</p>	<p>一部にヒトの要素を持つ動物胚</p>
<p><b>動物性集合胚 ⑨</b></p>  <p>受精</p> <p>動物胚</p> <p>動物性集合胚</p> <p>ヒトの細胞</p>	

(文献および中内啓光・東大医科研教授への聞き取りなどをもとに加藤が作成)

1. キメラ個体(異なる遺伝子組成を持つ複数の細胞が同一個体に存在)を用いる研究  
動物の発生時期による分類・・・3種類
  - 1) 初期胚の時期でのキメラ・・・ヒト細胞-動物胚で実施すると動物性集合胚
  - 2) 胎児期のキメラ
  - 3) 成体でのキメラ

2と3についてはヒト-動物でも多数作られている。医学・生物学研究にとって重要。  
例：ヒトの造血幹細胞を移植して血液・免疫系をマウス個体内で再現。  
幹細胞移植の前臨床研究(ヒト iPS 細胞由来の網膜色素上皮細胞のサルへの移植)
2. 初期胚の時期のキメラ(集合胚)を用いた研究  
マウス-マウスでは多数行われてきた。(基礎生物学・医学研究に重要な実験技術)  
中内教授の臓器作成研究(膵臓、腎臓の作成)  
マウス-マウス、ラット-マウス(Cell, 2010、Am J Pathology, 2012)、  
ブタ-ブタ(PNAS, 2013)についての論文が発表されている。  
いずれも、特定の臓器を作れなくなった動物の胚に、ES細胞やiPS細胞などの  
多能性幹細胞(PSC)を注入し、集合胚を作成し育てた結果、PSC由来の膵臓や  
腎臓が形成された。(Blastocyst complementation と呼ぶ技術)  
ブタを用いた実験について、海外からの共同研究の申し込みも複数あるとのこと。
3. 動物性集合胚(ヒト多能性幹細胞-ブタなどの大型動物の胚)を用いた  
実験の有用性について
  - 1) ヒト臓器の作成(中内教授らの構想)
  - 2) 疾患モデル動物の作成(疾患の発症メカニズム、創薬研究、etc.)  
ブタでは、さまざまな方法を用いた疾患モデルの開発が行われている。  
(動物性集合胚を用いて、病気を持つヒト臓器がブタの体内で再現できる可能性)
  - 3) 多能性幹細胞の多能性の検証  
マウスやラットと異なりヒトの多能性幹細胞は分化程度がわずかに進んでいる  
(初期化が完全ではない)。現在の再生医療は初期化が不完全な iPS 細胞を用い  
て行われようとしている。完全な ground state の幹細胞が得られているかどう  
かを、集合胚を用いて検証する必要がある。

補足として：

- 1) in vitro(シャーレを用いた研究)の手法では限界がある。  
個体発生過程における複雑な細胞間相互作用の再現は多くの場合、困難。

集合胚を着床させ、invivo（生体）の環境を利用することで、invitroでは不可能なさまざまな研究が可能になる。

- 2) ヒト-ブタ間でキメラが成立するかどうか分からない段階であるが、成立すると仮定して、導入したヒト細胞が神経・生殖細胞にならず、望みの臓器（細胞種）のみに入る（分化する）ようにする方法を、動物実験レベルで開発中。

①特定の細胞系列にのみ分化するよう操作する（マウスモデルでは成功している－投稿準備中）。②望まない細胞に分化した細胞が死滅する仕組みを導入する、などが考えられる。

- 3) ヒト細胞を用いた研究（動物性集合胚の作成）を行う必要性

ヒトでなければわからないことは多数ある。（研究の蓄積、技術面の蓄積、多数の良く解析された iPS 細胞が存在、胚を扱う技術、解析のための「マーカー」の充実度など）。

最終的にはヒトで行うことになる。

4. 動物性集合胚に関する諸外国の規制状況について

融合胚（ハイブリッド）と異なり、動物性集合胚については、深く議論されていない（英、米は別）。

昨年度の海外調査の対象となった国について、ドイツやスペインを含む多くの国で全面禁止ではなく、個体中でヒト細胞が占める割合や生じるヒト分化細胞の種類などにより審査機関が個別に可否を決定する方法を取っている。

ただし、霊長類胚へのヒト細胞の導入は禁止。

以上。