

生命倫理専門調査会における主な議論

平成 25 年 12 月 20 日

1 海外における規制の状況

内閣府は平成 24 年度、ES 細胞・iPS 細胞から作成した生殖細胞によるヒト胚作成に関する法規制の状況を確認するため、米国、英国、ドイツ、フランス、スペイン、オーストラリア及び韓国を対象とする実地調査を実施した。実地調査は各国の生命倫理に関する規制当局、研究機関、大学研究者等を訪問し行った。

(1) 調査対象国の規制状況

① ES 細胞、iPS 細胞から生殖細胞を作成すること

アメリカ・カリフォルニア州、イギリス、ドイツ、フランスおよびスペインでは許容されていた。なお、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health、以下 NIH という) では、NIH が助成する研究に対する規制として、配偶子の作成を禁止していた。

一方、オーストラリアでは、法律で規制されていなかった。韓国では、法律 (生命倫理法) 上に具体的な規定はなかった。但し、両国ともにヒトを対象とした研究には倫理審査委員会の承認が必要である。

② ES 細胞、iPS 細胞から作成した生殖細胞を用いてヒト胚を作成すること

アメリカ・カリフォルニア州、イギリスでは許容されていた。なお、NIH が助成する研究に対する規制として配偶子の作成、その受精を禁止していた。

一方、ドイツ、フランス、スペインおよび韓国は生殖補助医療以外でのヒト胚の作成を禁じていることから、当該生殖細胞を用いてヒト胚を作成することを含む研究も禁止されているものと考えられた。

なお、オーストラリアでは、法律に具体的な規定がなかった。

調査対象国の規制状況（○：許可、X：禁止）

| | 生殖細胞の作成 | | ヒト胚の作成 | |
|---------|----------|------|----------|------|
| | | | | |
| アメリカ | 連邦政府 | X | 連邦政府 | X |
| | カリフォルニア州 | ○ | カリフォルニア州 | ○ |
| イギリス | | ○ | | ○ |
| ドイツ | | ○ | | X |
| フランス | | ○ | | X |
| スペイン | | ○ | | X |
| オーストラリア | | 規定なし | | 規定なし |
| 韓国 | | 規定なし | | X |

（生命倫理専門調査会での主な議論）

○ 許容する明文の規定を置いていないというのは日本から見れば奇妙であるが、これが世界的な常識である。何も禁止していないところでは、全部許容されるというのが法律学の基本であり、許容しないと禁止されていると思っているのは日本のみである。

2. 最近の研究動向に関するヒアリング概要①

以下は、第 75 回生命倫理専門調査会（2013 年 9 月 20 日）で行った外部専門家に対するヒアリングの概要を事務局がまとめたものである。

野瀬俊明特任教授（慶應義塾大学先導研究センター）

① 研究の動向

- 生殖細胞の作成研究において、日本はマウスを用いた研究では世界をリードしているが、ヒト細胞を扱う研究では海外が先行している。平成 22 年の日本の指針改定（ES 細胞等からのヒト生殖細胞の作成を容認）以降でも、その出遅れの影響により海外より後れていると考えている。
- 日本におけるヒト iPS 細胞由来の生殖細胞の作成研究の進捗状況は、1 年ほど前から顕著な進展はないと考える。
- ヒトの人工配偶子について最も先駆的な仕事をしているグループは、米国のスタンフォード大のグループ。ヒトの iPS/ES 細胞にある遺伝子を人為的に導入し、移植措置無しに、精子細胞（精子の一步前の形をした細胞）に分化させた（Panula et al. Human. Mol. Genetics, 2011）。その他、シェフイールド大（英国、2009 年）、ピッツバーグ大（米国、2012 年）の報告がある。
- マウスの ES 細胞は、胚盤胞キメラ、キメラ個体をつくる能力をもつが、霊長類の ES/iPS 細胞では胚盤胞キメラの形成能が証明された例はない。一方、生殖系統への分化能の点では、霊長類の方がマウスより高い傾向がある。
- 紹介した 4 つの論文には、作成した配偶子を受精させたという実験報告は示されていない。これまで人工配偶子からヒト胚を作成した仕事は、少なくとも論文にはなっていない。

② 人工配偶子によるヒト胚作成の意義

- 卵子の単為発生や、染色体の異常をもつ胚でも発生はおこるので、人工

配偶子による授精検定は、必ずしも人工配偶子の正常性の十分条件にはならない。すなわち、作成した生殖細胞の正常性を検定することに受精現象を利用するという根拠はないことになる。しかし、十分条件ではないが、必要条件として幾つか検討することに全く学術的な意義がないわけではないと考える。具体的に①胚盤胞までの発生率・異常の確認、②前核形成の検討、③染色体数異常（頻度）、④エピゲノム変異の検証があげられる。

- 人工配偶子による初期胚作成には、①包括的分子遺伝学的解析に必要なヒト胚の供給や、②新規遺伝子診断技術の開発の意義がある。
- マウスを用いた研究で作成された配偶子については、生体移植によって正常な産仔形成能を持つことが証明されている。
- ③ その他
 - 生殖細胞の作成研究では、生体内への移植操作の過程が必要である。しかしながら、ヒト生殖細胞の動物への生体移植には倫理的課題の検討がいるかもしれない。
 - マウスの ES 細胞/iPS 細胞から生殖細胞を作成し、卵をつくって、マウスの産仔をつくった報告があるが、必ずしも正常なものばかりではなかった。生体由来の生殖細胞では 8 割～9 割成功したが、人工的なものは 6 割～7 割しか発生しなかった。ここにどのような異常があったかは今後の検討課題と言える。
 - 人工配偶子をつくる操作では生体外で培養を行うが、生体外ではない環境の中で分化を進めることが異常のリスクとなると考える。

（生命倫理専門調査会での主な議論）

- 動物性集合胚を用いる研究と同様に、生殖細胞の作成研究においても生体に移植するなどの生体の環境を使うことで様々な可能性を持つことを意識しなければならない。

- 現在、基礎研究から臨床研究へのつながりをいかにスムーズにするかが国の政策課題になっている。倫理的な視点については、ある程度先読みしながらここで議論していかなければならない。

3. 最近の研究動向に関するヒアリング概要②

以下は、第76回生命倫理専門調査会（2013年10月18日）で行った外部専門家に対するヒアリングの概要を事務局がまとめたものである。

小川毅彦 教授（横浜市立大学医学群分子生命医科学系列）

① 関係研究の動向

- 無精子症は、精液中に精子がない状態であり、「閉塞性無精子症」と「非閉塞性無精子症」に大別される。前者は、精巣で精子は作られているが、射精するまでの経路のどこかに閉塞がある状態、後者は、精子形成自体が障害又は不十分な状態をいう。無精子症の90%は、「非閉塞性無精子症」であり、原因不明で、分子レベルでメカニズムが大凡わかっていないと考えられる。
- 男性不妊症の診断・治療法の開発（精子形成障害の治療、精子産生機能低下の改善）には、体外でのヒト精子形成実験系が必要と考えられる。そのためには体外での培養法を検討する必要があるが、細胞培養より器官培養が有利と考える。
- マウスから取り出した精巣の組織片を、FBS（牛胎仔血清）で培養することではうまくいかないが、KSR（Knockout Serum Replacement）又はAlbuMAX（*）を使用し培養（器官培養）すると、*in vitro*で、その組織のなかで精子形成まで誘導できる。それを顕微授精し正常な産児が得られる。また、これらは成長して自然交配で次世代も作られており、その結果から生殖能力も正常であると確認できている。（Ogawa, 2011）
ヒト等のマウス以外の動物の組織で、同様の精子形成はできていない。
- 幼若なマウスの未熟な精巣を使用した当該培養はうまくいくが、大人になった、成長したマウスの精巣組織の当該培養は一応できるが、非常に効率は悪い。
- 当該 *in vitro* 精子形成法でつくった精子の安全性に関しては、マウスでは、これに由来する産児は正常に成長し、次世代、その次の世代の産児までは得られていることが示されている。例えば、神経学的にどうか、免疫学的にど

うかということは調べていない。これについては課題ではある。

- 器官培養には実験的に制約があるので、マウスを使つての *in vitro* で精巣組織を再構築する研究も進めている。これが可能になれば、(マウスの) iPS細胞から精巣組織を構成する細胞を誘導し、続いて「再構成法」で精巣組織片をつくり精子形成ができるようになると考えられる。
- マウスでは、2003年に分離した精子幹細胞の増殖法が開発されたが、ヒトではまだ開発できていないと思われる。

(生命倫理専門調査会での主な議論)

特になし

(その他)

質疑応答のなかで、委員からの質問に対し、小川先生から以下の回答があった。

- マウスでできたから本当にヒトでもできるかは簡単には言えない。一方、できると考えることも余り見当違いではないと思われる。
- できた精子が本当に正常かを考えるには、最終的にアッセイ系がないと判断できないと思われる。

4. 最近の研究動向に関するヒアリング概要③

以下は、第77回生命倫理専門調査会（2013年11月27日）で行った外部専門家に対するヒアリングの概要を事務局がまとめたものである。

小倉淳郎 室長（理化学研究所バイオリソースセンター）

① 関係研究の動向

- 体外で配偶子を作成する技術はマウスで最も進んでいるが、雌雄生殖細胞ともいまだに減数分裂を完全に体外で進める技術は確立していない。
- 卵胞を发育させて産仔が得られているのは、現実には哺乳類ではマウスとウシのみである。ブタでは現実には難しい。
- マウスでは同所あるいは異所性的体内環境を利用することで始原生殖細胞から完全な配偶子の作成に成功している。ヒトは異種の環境を使う場合、同種あるいは近縁の体細胞（支持細胞）が必要になると予想される。

② 人工配偶子によるヒト胚作成の意義

- 最終的にヒトES・iPS細胞から配偶子を作成できた場合、遺伝的および機能的に正常性の確認を検証する必要があるが、卵子及び精子のみで検証できること、胚で検証できることを明確に区別しておく必要がある。
- 胚を正常に発生させるための生殖細胞の条件は、減数分裂、形態・機能分化、ゲノム刷り込み、ゲノム初期化の4つである。
減数分裂、形態・機能分化、ゲノム刷り込みの確認は卵子、精子の直接の解析で行えるので胚を作る必要はない。
一方、ゲノム初期化は命の始まりに該当する極めて重要なポイントで、その確認には一部は胚作成が必要になるかもしれない。
総合的には胚作成を必須とする確認方法は比較的少なく、単なる胚分割から得られる情報は少ない。

- 精子と卵子の相互作用は受精によって初めて情報が得られる。例えば、受精胚における体外精子由来ゲノムの胚性遺伝子発現やDNA合成は精子のゲノムが卵子の因子によって活性化することで始まる。また、受精胚における雌雄両染色体の同調した動きも胚をつくることで初めて確認できる。

(生命倫理専門調査会での主な議論)

特になし

(その他)

質疑応答のなかで、委員からの質問に対し、小倉先生から以下の回答があった。

- 動物を扱う研究者は、精子、卵子が正常か確認するためには産仔を生ませること以外は考えない。ヒトの場合はどこを正常とするかを考えなくてはならない。
- 精子、卵子が受精して発生する能力は、かなりのことが精子、卵子で見える。それらと胚を作成してわかることとの差は非常に少なく、胚を着床させないとわからないことが多くあると考える。

齋藤通紀 教授（京都大学大学院医学研究科）

① 関係研究の動向

- マウスのES・iPS細胞からエピブラスト様細胞を作り、それからPGC様細胞（始原生殖細胞様細胞）を作る。これをマウスの精巣に移植すると精子になる。これを使い顕微授精によって健全な産仔が生まれる。
- 雌のマウスのES細胞からPGC様細胞を作る。これと卵巣の体細胞から凝集塊をつくり、培養し再構成卵巣を作って卵巣に移植すると卵母細胞になって、試験管内成熟、体外授精で健全な産仔になる。
- 上記の2つで生まれたてきた子どもは雄も雌も生殖能力を持ち、次世代を普通に作った。
- 日本国内や海外で開発されたさまざまな技術を組み合わせれば、少なくともマウスにおいては体細胞から機能を持った卵子や精子ができるということも不可能ではないと予想される。
- マウスの始原生殖細胞の中で起こる刷り込みの消去やそれに伴う遺伝情報の再編機構を試験管内で解析できる準備ができた段階である。
- ヒトの場合は多能性幹細胞から始原生殖細胞様細胞を誘導する際の道筋が乏しい（ヒトでは生体内での過程を研究できないこと。ヒトでは移植により機能評価することができないこと。）。このため、マウス、ラット以外の、よりヒトに近い動物種（霊長類等）での研究が必要と考えている。
- ヒトES・iPS細胞からの生殖細胞研究は非常に課題が多い。出発点となる多能性幹細胞の至適培養条件が未確立である。マウスやラット以外の哺乳類で現在、十分なキメラ形成能をもつ多能性幹細胞の報告はなく、ヒト多能性幹細胞がヒト胚のどのステージに該当するかの正確な知見はない。

② 人工配偶子によるヒト胚作成の意義

- 生殖細胞研究が含有する生命科学領域には細胞の多能性制御機構、細胞形質

のエピジェネティック制御機構、ゲノム安定性制御機構などが含まれる。

- 多能性幹細胞（ES・iPS細胞）から生殖細胞を作成する研究は、潜在的に大量の生殖細胞作成を可能とし、生殖細胞の基礎研究を大きく促進する。これは他の生命科学領域に様々な波及効果を及ぼしうる。

③ その他

- 世界の学界に行くとヒトの多能性幹細胞を研究しているグループが非常に生殖細胞に興味をもっていることが分かる。非常に高いレベルの研究を行ってきたグループが生殖細胞の研究にどんどん参入しつつあり、海外でも顕著な発展をみる可能性がある。

（生命倫理専門調査会での主な議論）

- 大元の元をたどると精子と卵子ができる過程の印づけというところまで多くの病気の原因をたどるような方向にいくのではないかと思われる。生殖細胞を作る研究は生殖医療だけではなく、健康とか病気の大元のメカニズムを見つけるための研究というのが含まれている。（阿久津委員）

（その他）

質疑応答のなかで、委員からの質問に対し、斎藤先生から以下の回答があった。

- 体細胞のゲノム情報のリプログラミングの理解が進み、研究者の関心は始原生殖細胞で起こっているリプログラミングに移ってきている。いっぽう、海外の不妊治療を行っている産婦人科医のなかには倫理的な壁を低く考えている研究者もいるのではないかと思われる。