

○ ヒアリング及び議論のなかで出ていた主な情報の整理 (検討用参考)

|                   | マウス(細胞)等                        |  |  | マウス等   | ヒト(細胞)   |   | 想定   | ヒト(細胞)         | 想定             | ヒト |
|-------------------|---------------------------------|--|--|--|--|---|--|----------------|----------------|----|
|                   | 始原生殖細胞の作成                       | 生殖細胞の作成  | 胚作成  | 関係胚の動物胎内移植   | 始原生殖細胞の作成  | 生殖細胞の作成   | 胚作成(ヒト-ヒト)<br>(ヒト-動物)  | (当該胚の動物胎内への移植) | (当該胚のヒト胎内への移植) |    |
| 現状<br>(又は実現可能性)   | マウスのPGCLC(始原生殖様細胞)迄、体外で作成できている。 | マウスのPGCLCを、マウスの体内(精巣/卵巣)に戻して、マウス生殖細胞★迄を作成済み。<br><br>マウス精巣切片による器官培養で、精子形成まで誘導(2011)<br><br>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。進んでいない。ヒトの場合、PGCLCを誘導する道筋が乏しい状況である。(S) | マウスの生殖細胞★と正常な精子/正常な卵子との間で、各々「体外受精」又は「顕微受精」が行われた。 | マウスの生殖細胞★と正常な精子/正常な卵子との間で、各々「体外受精」又は「顕微受精」させて、胎内に戻して産仔を得ている。(2011-2012)<br><br>移植卵子(幹細胞由来のマウスの生殖細胞★)の受精・産仔形成の成功率は、自然な状態より低い。必ずしも正常なものばかりではない。(N) | <b>ヒト多能性細胞からヒトのPGCLCを、安定的に作成する方法が発見される。(2014)</b>  | ヒト始原生殖細胞を起点とした <b>体外での「減数分裂」を達成することは極めて困難</b> である。 <b>ヒト胚を作成する段階には全く到達していない現状。(87)</b><br><br>マウスと同様に考えると、 <b>ヒトで異種の環境を使う場合、同種(または近縁の)体細胞(支持細胞)が必要と予想される。(OGW)</b><br>生殖細胞(精子・卵子)の誘導のため、 <b>マウスのように体内環境は利用できない。</b>         | <b>X</b><br><br>★ 作成ヒトC × ヒトC ⇒ <b>ヒト胚</b> ? ;<br>↓<br>ES指針 ( <b>作成禁止</b> )<br><br>作成ヒトC × 動物C ⇒ <b>ヒト動物交雑胚</b> ? ;<br>↓<br>クローン技術規制法 ( <b>胎内移植禁止</b> )<br>特定胚指針 ( <b>作成禁止</b> ) | —              | —              |    |
| 倫理的課題<br>(一部案)    | —                               | —  | —  | —  | 【H21文科省報告 (生殖細胞の作成の是非について)】<br><br>…禁止規定…当時、生殖細胞(精子・卵子)の作成を通じて、 <b>個体の産生が行われた場合、生命倫理上の問題を惹起する可能性がある点を考慮して置かれたもの…。</b><br><br>ヒトES細胞研究が、樹立の過程でヒト胚を扱うという倫理的な問題があること。   | ヒト胚の作成を行わないことが、ヒトES細胞から生殖細胞の作成を容認した際の、 <b>個体の産生に対する予防措置の1つである</b> とされたこと。<br><br>作成された生殖細胞を用いた <b>ヒト胚(疑似胚)</b> は、 <b>研究目的のために新たに作成されるヒト胚である</b> と考えられ、 <b>研究後には廃棄される。</b><br><br>ヒトES細胞を取り扱う研究は、樹立の過程でヒト胚を扱うという倫理的な問題があること。 | —  | —              |                |    |
| 必要性・有用性<br>(研究意義) | —                               | —  | —  | —  | 【H21文科省報告】(略)<br>【生殖細胞の作成研究の必要性(CSTI答申)】<br><br>① ヒト体内で進行する精子及び卵子の成熟・分化機構の検討が可能となる。<br>② 生殖細胞に起因した不妊症や先天性の疾患・症候群について、原因の解明や新たな診断・治療法の確立につながる。<br>③ 生殖細胞の老化のメカニズムの研究に資する。<br>④ 内分泌かく乱物質や薬物など影響因子の影響などの研究に資する。 | 【疑似胚作成研究の必要性】<br><br>① 疑似胚(初期胚)で、 <b>生殖細胞の正常性(遺伝的・機能的)</b> が、「部分的」に確認ができること。<br><br>【注】胚作成による検定は必ずしも正常性の十分条件にはならない。以下の必要条件を検証する価値がある。(N)<br><br>② <b>まともな生殖細胞が作成された場合は、受精後の発生過程に原因があると考えられる疾患の診断及び治療に関する研究に有用性がある。</b>      | —  | —              |                |    |
| 備考                | —                               | —  | —  | —  | 生殖細胞が、今すぐ作成できるほどに関係研究が進んでいない状況であり、 <b>生殖細胞作成自体が「夢物語」ならば、当該胚形成の議論は不要となる。(OGW)</b><br><br>生殖細胞(精子・卵子)のみで検証できることと、胚を作成して検証できることを明確に区別して考える必要がある。(OGR)<br><br>ヒトの場合、 <b>何をもちて正常とするかを考えなくてはならない。(OGR)</b>         | —   | —  |                |                |    |

人への適用を伴わない  
各種基礎的研究

← 想定 (研究結果は、更なる基礎的研究に資することになる。)

## ○ iPS細胞、ES細胞から作成されるであろう生殖細胞の特徴の比較(イメージ)

|      | ヒiPS細胞(人工多能性幹細胞)から作成されるであろう生殖細胞   | ヒES細胞(胚性幹細胞)から作成されるであろう生殖細胞  |
|------|---|--|
| 主な特徴 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 由来による倫理的課題は回避されている(利用に特別の指針等はない。)</li> <li>● 細胞自体の作成方法が多様化している。</li> <li>● 初期化のメカニズムが研究途上</li> <li>● ゲノム・インテグレーションによる影響が後の世代迄影響を及ぼす可能性</li> <li>● ヒiPS細胞自体の初期化の程度</li> <li>● エピゲノムの脱メチル化による細胞特性の変化</li> <li>● 腫瘍化の可能性</li> <li>● 当該生殖細胞は、体細胞の提供者の生殖細胞である。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● ヒ受精胚(余剰胚)由来に係る倫理的課題(胚の滅失)がある</li> <li>● ヒES細胞自体の初期化の程度</li> <li>● エピゲノムの脱メチル化による細胞特性の変化</li> <li>● 腫瘍化の可能性</li> <li>● 当該生殖細胞は、ヒ受精胚(提供者の次世代)の生殖細胞である。</li> </ul> |
| その他  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● ヒ多能性幹細胞から精子(n)及び卵子(n)は、まだ全くできていない現状にある。</li> <li>● 始原生殖細胞【PGC】(2n)作成がハードルの1つと考えられている。</li> <li>● 体外での人為的実験操作により、発生異常のリスクが伴う。(動物)</li> <li>● 「正常な配偶子」と確認する一般的な評価系自体ができていないとの指摘がある。</li> <li>● 生体内では、始原生殖細胞は胎芽期につくられ、長い休止期を経て、思春期以降に分裂再開し、精子又は卵子になる。</li> </ul>        |  |

# 「ヒト生殖細胞発生研究の背景と進展」

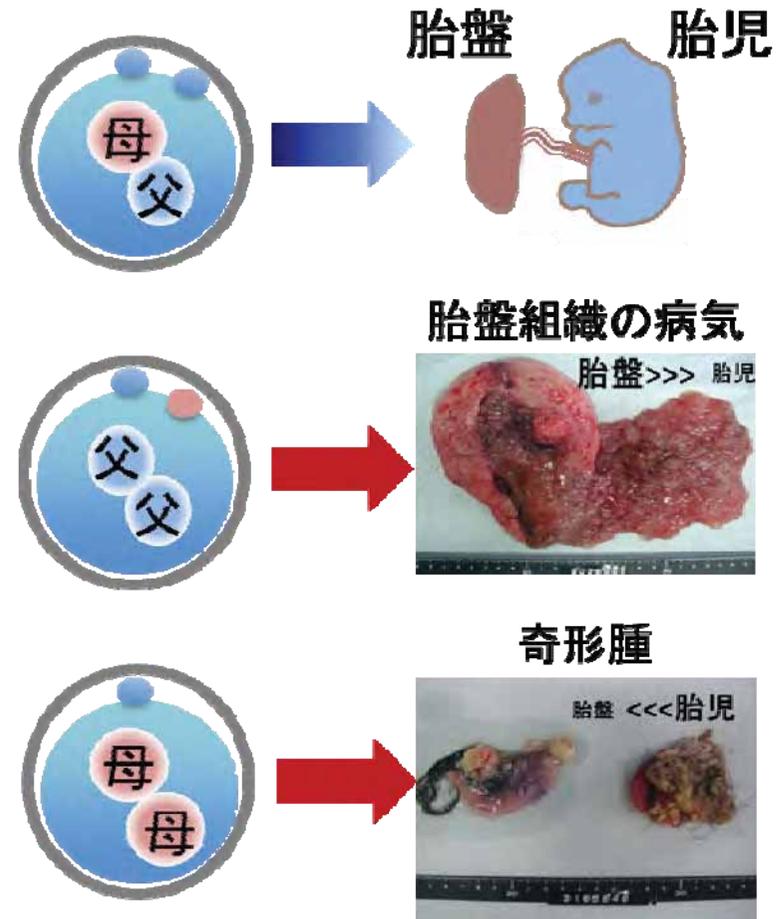
## 1. ヒト受精卵

受精後1つの細胞質内に卵子（母）由来と精子（父）由来のゲノムが存在している。



## 2. 個体発生には精子（父）と卵子（母）が必要

精子と卵子ではゲノム以外で違いがある。

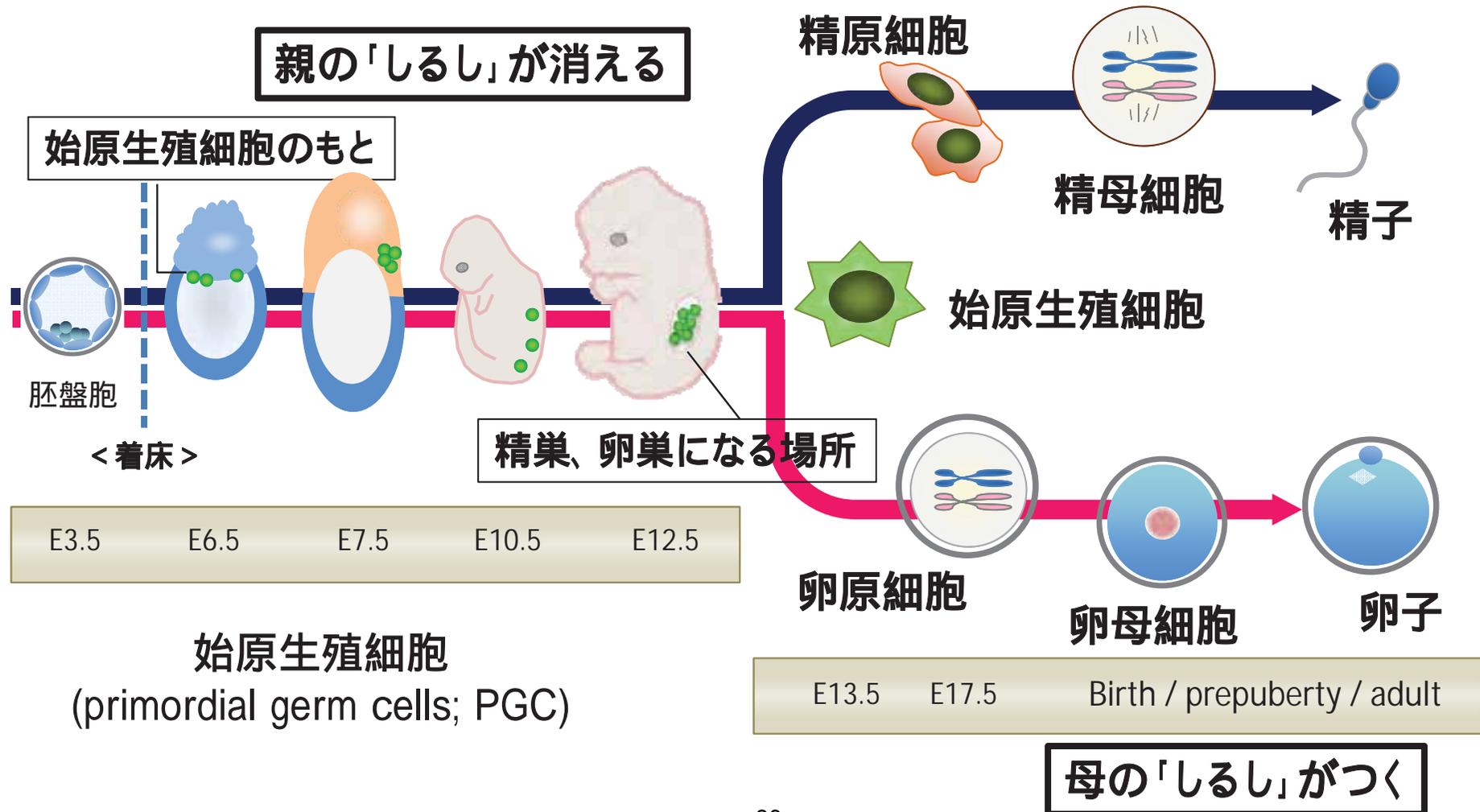


# 精子と卵子の形成過程

実験動物マウス

## 3. 生殖細胞になるために

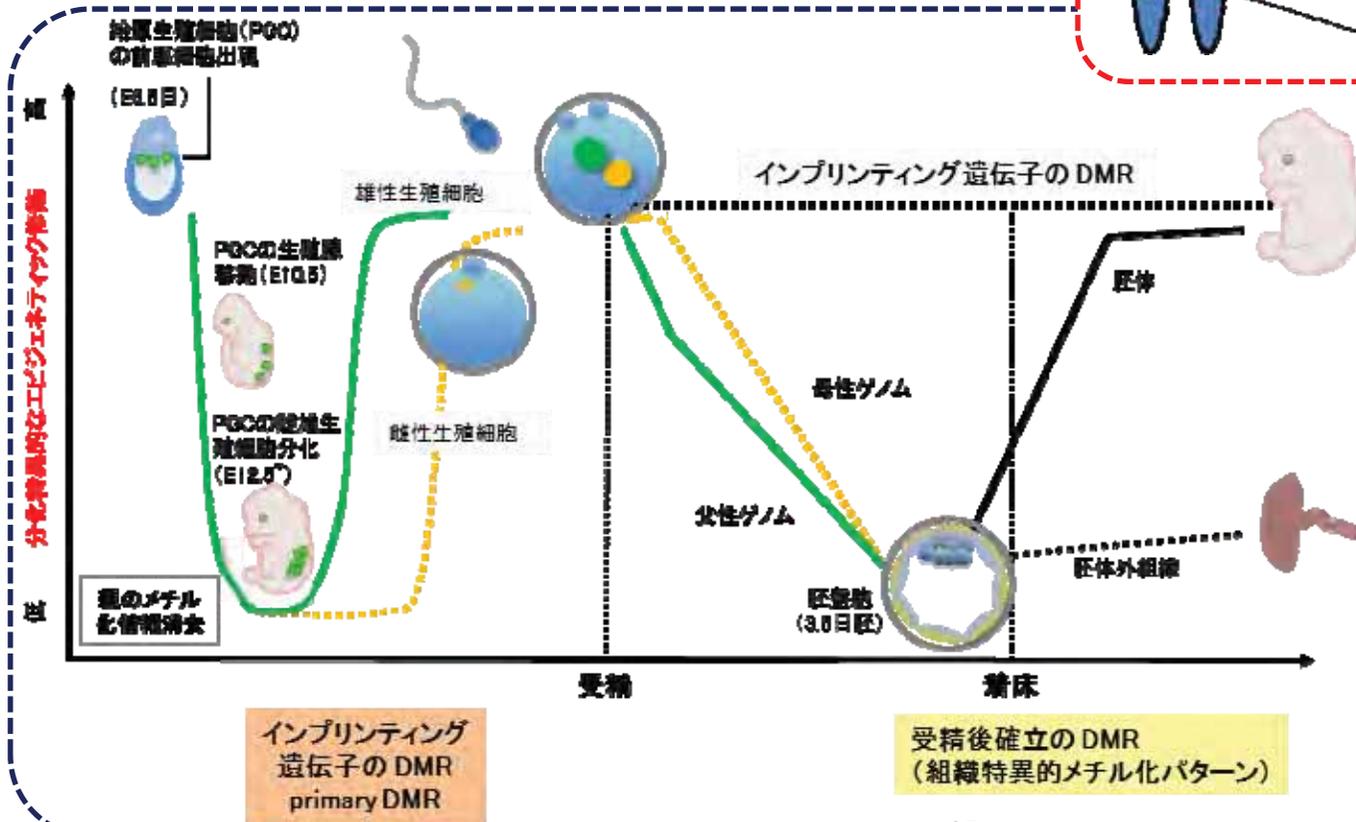
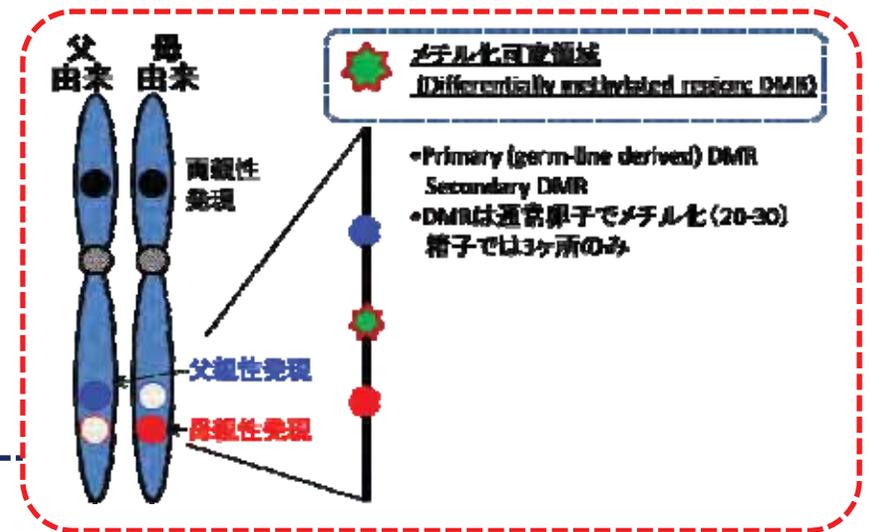
- 1) 親のエピジェネティック修飾（「しるし」）消去
- 2) 減数分裂；半数体細胞
- 3) 性差別の「しるし」付与（刷込み、imprint）
- 4) 形態・機能分化；配偶子としての機能獲得
- 5) ゲノム初期化；受精し胚発生を始める



# 誕生し、育ちそして維持するのに大事な「しるし」

## 4. 発生・分化とDNAメチル化修飾の確立

- 1) 重要な「しるし」の一つにPrimary DMRがある。
- 2) Primary DMRは生殖細胞形成過程で付与される。  
性差別の「しるし」付与（刷込み、imprint）
- 3) 正常な発生には必要



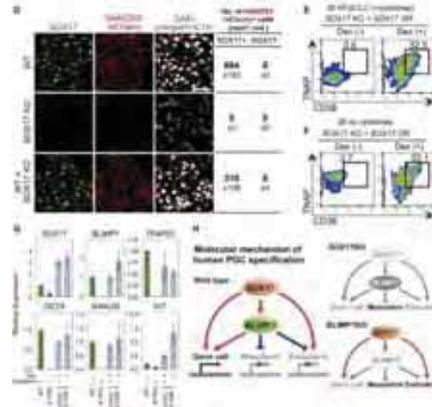
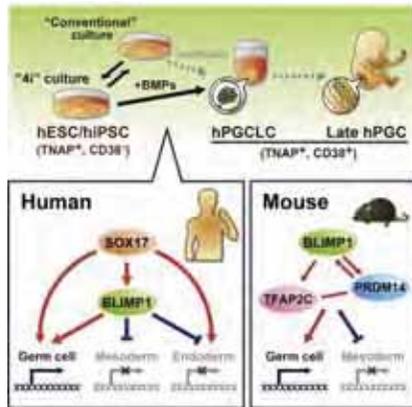
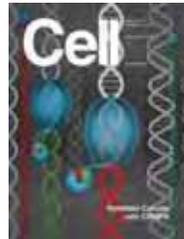
種としてみなほぼ同様のDNAを持つ

- ・とても重要な遺伝子
- ・組織特異的な遺伝子制御が必要
- ・性差で発現が異なる遺伝子 (全遺伝子の1%以下) 特別な制御が必要

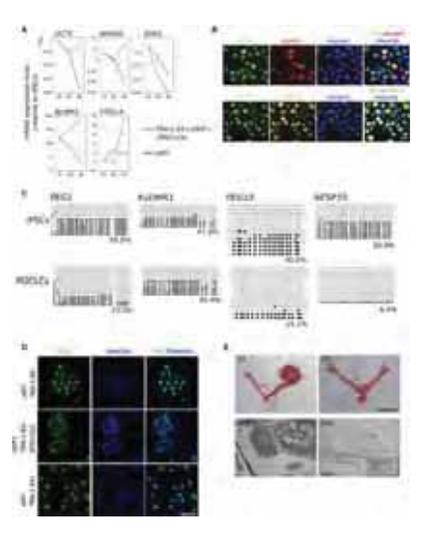
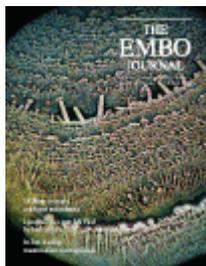
# 生殖細胞研究の進展

## 5. ヒト始原生殖細胞様細胞の作製に成功

“SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate.” Irie N, Weinberger L, Tang WW, Kobayashi T, Viukov S, Manor YS, Dietmann S, Hanna JH, Surani MA. *Cell* 2015 Jan 15; 160(1-2): 253-268.



“Human primordial germ cell commitment in vitro associates with a unique PRDM14 expression profile.” Sugawa F, Schöler HR, et al. *EMBO J* 2015 Mar 6.

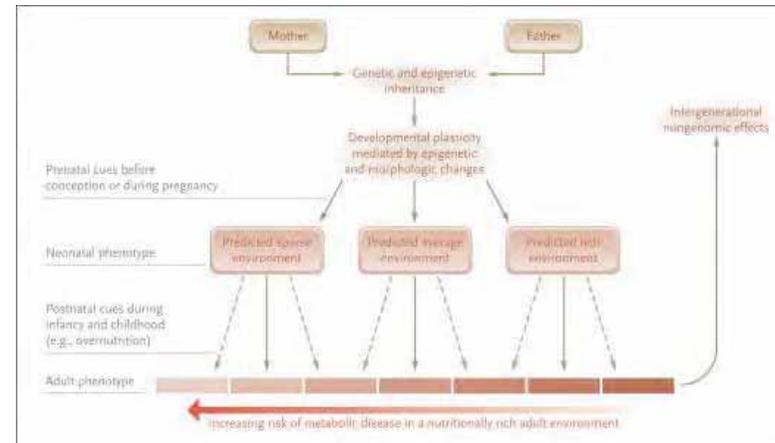


## 6. 世代を超えた影響についての研究

・Barker仮説からDOHaD学説へ

・the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

“Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease” Gluckman PD, et al. *N Engl J Med* 2008; 359(1): 61–73.



“In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism” Radford EJ, et al. *Science* 2014; 345(6198).

