

日本生殖再生医学会・理事会内倫理委員会

ヒト体外造成配偶子の開発研究の在り方に関する見解

平成 21 年 1 月 24 日

委員長	森 崇英	(京都大学名誉教授, 日本生殖再生医学会・理事長)
委員	久保 春海	(東邦大学名誉教授, 日本不妊予防協会・理事長)
	鳥居 隆三	(滋賀医科大学・動物生命科学研究センター・教授)
	佐藤 英明	(東北大学・農学研究科・教授、日本受精着床学会・理事長)
	野瀬 俊明	(三菱化学生命科学研究所・主任研究員)
	香山 浩二	(兵庫医科大学・産婦人科学・教授)
	佐々木 裕之	(国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・教授)
	奥山 明彦	(大阪大学・医学部泌尿器科学・教授, 日本泌尿器学会・理事長)
	宇津宮 隆史	(セントルカ産婦人科・院長)
	玉置 知子	(兵庫医科大学・遺伝学・教授)
	金城 清子	(龍谷大学・法科大学院・教授)
	北脇 城	(京都府立医科大学・産婦人科学・教授)
	粟屋 剛	(岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・ 生命倫理学分野・教授)
	菅沼 信彦	(京都大学・大学院医学研究科人間健康科学系専攻・教授)
幹事	島田 昌之	(広島大学・大学院生物圏科学研究科・准教授)

意見を頂いた有識者・市民団体代表者

	塩田 浩平	(京都大学・副学長・理事)
	西川 伸一	(理化学研究所、発生・再生科学総合研究センター・ 幹細胞研究グループ・グループ長)
	山中 伸弥	(京都大学再生医科学研究所・教授、物質－細胞統合 システム拠点・iPS 細胞センター・センター長)
	末盛 博文	(京都大学再生医科学研究所・幹細胞医学研究センター・ 准教授)
	松本亜樹子	(NPO 法人 Fine の会・理事長)
	中野 明子	(ひまわりの会(大阪)・会長)
	岸本佐智子	(ひまわりの会(大阪)・前会長)

内 容 目 次

はじめに

§ 1 設置の背景

- 1 臨床的背景
- 2 生命科学的背景
- 3 iPS 細胞由来の配偶子造成を巡る国際情勢

§ 2 目的と方針

- 1 目的
- 2 基本方針
- 3 現行規制との整合性
- 4 取扱い範囲と研究の進め方

§ 3 配偶子造成の生命科学的原理

- 1 除核未受精卵子への体細胞核移植による半数化
- 2 体細胞核移植胚由来の ES 細胞 (SCNT-ES)からの配偶子造成
- 3 骨髄由来生殖幹細胞
- 4 人工多能性 (iPS) 細胞

§ 4 生殖再生医学の生命倫理

- 1 生殖医療の特殊性
- 2 ヒト胚の尊厳
- 3 ヒト配偶子取扱い上の倫理的配慮
- 4 有性生殖
- 5 胎生発生

§ 5 配偶子造成に関する研究の現状

- 1 体外培養 (in vitro) 下における精子分化
- 2 体外培養 (in vitro) 下における卵子分化
- 3 霊長類

§ 6 研究の意義、遂行の可能性と課題

- 1 開発研究全体の意義
- 2 受精能および着床周辺期胚までの発生能を検証する各論的意義
- 3 研究遂行の可能性
- 4 研究遂行上の課題と措置

§ 7 ヒト体外配偶子造成法の開発研究に係る研究規制の在り方

- 1 研究体制の整備
- 2 ヒト多能性幹 (iPS/ES) 細胞を基点とした生殖細胞の分化誘導に関する規

制枠組み

3 ヒト iPS 細胞由来の体外造成配偶子の in vitro 機能評価

むすび

文献

参考資料

図表

はじめに

世界初の体外受精児の誕生（1978年）以来、過去30年間体外受精に関する基礎的、臨床的研究は急速な進展を遂げ、生殖補助医療 assisted reproductive technology (ART)と総称される不妊治療体系が樹立されるに至った。この治療法は急速に普及し、日本産科婦人科学会（日産婦学会）の年次調査では、平成18年には治療周期数は凡そ14万回を数え、約2万人の体外受精児が出生している。このような輝かしい成果の陰にはART治療の恩恵に浴さない不妊患者が存在することもまた厳然たる事実である。これらの患者は卵子や精子などが何等かの原因により形成されないか機能廃絶に起因する配偶子型の絶対不妊である。

他方、近年における幹細胞生物学とクローン生物学の新しい展開は、個体発生や生殖細胞の分化に革新的な知見をもたらしつつある。これらの知見を活用すれば体細胞から自己の生殖細胞を造成するという生命科学技術の開発の可能性が見えてきた。中でも、ヒトES細胞（注1）からヒト生殖細胞の作製は禁止されているものの（ES指針、文部科学省告示：平成13年度第155号、平成19年度第87号）、京都大学再生医科学研究所の山中伸弥教授らの開発したヒト人工多能性幹（induced pluripotent stem, iPS）細胞（注2）は、ヒト配偶子造成について生命倫理と生命科学技術の両面から極めて有益かつ有力な方法論を提供する可能性が大きい。

体細胞からiPS細胞を経由した生殖細胞への分化誘導技術の開発には、自己体細胞への分化誘導と同程度あるいはそれ以上の困難が予想される。生命倫理的にも、受精胚を損壊しないから許される、とする考えは安易に過ぎるきらいがある。日本生殖再生医学会は、配偶子型絶対不妊の発生機序の解明並びに治療を窮極の目標の一つとして掲げた学会であるので、多能性幹細胞（注2）等の幹細胞から生殖細胞を誘導する科学技術の開発に積極的に取り組むべき立場にある。そこでヒト人工/胚性多能性幹（iPS/ES）細胞などから生殖細胞を誘導する開発研究の在り方について、学会としての指針を纏めることを目標として、「体外造成配偶子（注3）の開発研究の在り方に関する倫理委員会」を理事会内に設置し、開発研究の在り方についての見解を提案することとした。

注1) ES細胞：着床周辺期胚の内細胞塊 inner cell mass (ICM) に由来する細胞で、*未分化のまま自己複製（増殖）する、*培養下で内・中・外胚葉の細胞種に分化する、*マウスにおいては、初期胚への移植によってキメラ個体の形成に寄与し、生殖細胞を含む全ての細胞種に分化するという特性を持つ。

注2) 多能性幹細胞：pluripotent は全能性とも万能性とも訳されるが、本委員会では山中教授の発表論文にしたがって多能性と訳す。類似語で全能性・万能性と訳される totipotent は、受精卵や2細胞期胚割球のように、その細胞自身が個体形成能を持つ場合に限られ、この点で pluripotent とは区別される。

注3) 体外造成配偶子：多能性幹細胞由来配偶子 pluripotent stem cell-derived gametes (PSCDG)の略語として幹細胞由来配偶子、体外分化配偶子、体外造成配偶子などが挙げられるが、本見解では体外造成配偶子という用語に統一する。

§1 設置の背景

1 臨床的背景

体外受精児の誕生以来過去 30 年の間に、体外受精に関する生命科学技術は大きな躍進を遂げ、生殖補助医療（ART）と包括される不妊治療体系が樹立された（図 1）。本邦では昭和 58 年に体外受精第 1 児が誕生したが、日産婦学会の年次集計によれば、平成 18（2006）年の年間 139,467 周期数の治療により 19,587 児（累計 174,456 人）が出生しており、同年の総出生児数 1,092,674 人に対し実に 1.79 %（56 人に 1 人の割合）に達している（日産婦誌、2008）。

体外受精動物の生殖様式をヒトに応用したこの生命科学技術は、これまで専ら体内受精方式に依存していた不妊治療に革命的な躍進をもたらしたが、ART の対象患者は婚姻夫婦（またはそれに同格の法的関係にある男女）に限られ、非配偶者間の ART は日産婦学会の指針（日産婦学会・会告、1983 年）では認められていない。一方、配偶子の器質的欠如や機能廃絶に起因する配偶子型絶対不妊に対しては配偶子提供しか道は残されていないものの、この治療法は非配偶者間の ART となるので上記日産婦学会の指針では認められない。非配偶者間の生殖補助医療によってでも子を欲する夫婦は、代理懐胎（注 4）を希望してアメリカなど外国での治療を受けざるを得ない状況にある（いわゆる reproductive tourism）。

このような事態打開のため厚生労働省は厚生科学審議会のなかに「生殖補助医療技術に関する専門委員会」、続いて「生殖補助医療部会」を設けて検討した。そしてその結果を踏まえて厚生労働省実施案（厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課、2003）を策定したが国会の審議には付されなかった。他方、日産婦学会（日産婦学会・会告、2003；日産婦学会・会告、2004）ならびに日本受精着床学会（受着学会）（受着学会・倫理委員会報告、2003）でも精力的に検討された結果、互いに異なる結論を公表した。これはそれぞれの調査主体の立場の相違を反映したもので、厚生労働省は行政、日産婦学会は出生する子の立場と社会的受容性、受着学会は患者の権利を重視した見解といえる。

非配偶者間生殖補助医療の実施案の作成過程で、厚労省は一般国民を対象として、また受着学会は厚労省調査を補完する意味で不妊患者を対象として、大規模アンケート調査を実施している。その結果を踏まえて、厚生労働省実施案では代理懐胎は禁止、精子と卵子提供は条件付認可との案を作成した（厚生科学審議会・生殖補助医療部会、2003）。一方、受着学会調査では厚労省調査に比べ配偶子提供、代理出産何れに対しても大幅に高い容認度を示した（受着学会・倫理委員会報告、2003）。この調査報告に盛られた内容で当初予期できなかったことは、卵子の欠損、数の減少、あるいは機能欠落に起因する絶対不妊が全体の 6.6%に認められたことである。これらの患者は卵子提供を受ける適応候補であるが、厚生労働省実施案（厚生労働省・母子保健課、2003）では匿名の卵子提供しか認めていないので、医療現場では事実上提供者は現れない。無精子症患者についても類似のことがいえる。また、たとえ卵子や精子の提供が顕名で認められても絶対不妊の治療には限界がある。その理由は、自らのゲノムを継承する子供を持ちたい

という自然の希求に加えて、わが国では血縁重視の傾向が強いため非配偶者間 ART への理解と関心も低いためである。従って、血縁重視の厚い社会的バリアーのため脱血縁主義はなかなか根付きそうにない。

注 4) 代理懐胎 surrogacy/surrogate conception : 先天性子宮欠損、子宮摘出術あるいは早発卵巢不全等に起因する絶対不妊に対する非配偶者間の生殖補助医療。借り腹 (ホストマザー) gestational surrogacy と代理母 (サロゲイトマザー) genetic surrogacy とがある。前者は子宮に原因がある子宮型絶対不妊に対する治療法で、婚姻夫婦の配偶子を体外受精してできた胚を第三者の子宮に移植して遺伝的な実子を得る方法であるので体外受精型とも言われる。後者は卵子に原因のある配偶子型絶対不妊に対する治療法で、夫精子を第三者の子宮に人工授精して子を生んで貰う方法であるので人工授精型ともいわれ、子は妻のゲノムを継承していない。借り腹という用語はヒトについて用いるのは不適切であるとの判断から、受着学会・倫理委員会は代理出産としている。

2 生命科学的背景

過去 30 年の生殖発生生物学の進歩は目覚しく、その基盤となったのは幹細胞生物学とクローン生物学における革新的知見といえる。1981 年エバンスらによるマウス胚性幹 (embryonic stem、ES) 細胞の株化成功 (Evans and Kaufman, 1981)、この流れを受けて 1998 年ウィスコンシン大学のトムソンらによるヒト ES 細胞の樹立はヒト幹細胞生物学への扉を開いた (Thomson et al, 1998)。ヒト ES 細胞を出発点とした各種体細胞への分化誘導技術の開発は、夢の再生医療を実現すべく目下国内外で鋭意研究が進められている。その中で、配偶子への分化誘導は現行の ART の治療対象外である配偶子型絶対不妊に対し、生殖細胞の発生原理に則った配偶子造成という治療法を開発できる可能性が高い。もう一つ、ヒト ES 細胞の樹立の 1 年前、英国ロスリン研究所のウイلمムットらによるクローン羊ドリーの誕生もまた生命科学の革新的業績であった (Wilmut et al, 1997)。これまでの発生生物学の常識を覆すこの成果は、哺乳動物でも卵子が初期化能を有することを立証する事実である。反面、この技術を用いることは、クローン個体の作出の可能性もあること、ヒト受精胚からヒト ES 細胞の誘導には受精卵の損壊を伴うこと、ヒト卵子を用いて体細胞核移植によるクローン胚由来 ES 細胞の作製には多数の卵子を必要とすること等、生命科学と生命倫理に深刻なジレンマをもたらすことにもなった。

このような矛盾を孕みながらも、この革命的な生命科学の進歩を如何にして生殖医学と医療の進歩に応用するかの科学的努力も重ねられてきたが、方法論上の決定的な躍進は見られなかった。このような閉塞状況の中で、幹細胞生物学とゲノム生物学の手法を駆使して体細胞の初期化に挑戦した結果、平成 18 年 (2006) 年山中伸弥教授らがマウスで、次いで翌年にはヒトで、人工多能性幹 (iPS) 細胞の創出に成功した (Takahashi and Yamanaka, 2006; Takahashi et al, 2007)。

3 iPS 細胞由来の配偶子造成を巡る国際情勢

ES あるいは iPS 細胞由来の配偶子造成に関し、平成 20 (2008) 年 4 月国際的に著明な科学者、法律・倫理学者など 43 名 (日本からは 2 名) から構成されるヒンクストン・グループ (The Hinxton Group, An International Consortium on Stem Cells, Ethics and Law)

が、英国ケンブリッジで多能性幹細胞を用いて配偶子を分化誘導することに関して集中的な討議を行い、その結果を集約して「万能幹細胞由来配偶子造成の科学、倫理と政策課題に関する共同声明」(Consensus Statement : Science, Ethics and Policy Challenges of Pluripotent Stem Cell-derived Gametes, 2008)を平成20(2008)年4月11日付で発表している(The Hinxton Group, 2008)(参考資料1)。

その内容は、「ヒト多能性幹細胞に由来する配偶子の研究は、相当の科学的価値があり、配偶子生物学の基本メカニズムの理解や臨床的諸問題の克服につながる可能性を持っている」との現状認識のもとに、これまでの報告と論理的考察から考えると、ヒト多能性幹細胞から、ヒト卵子と精子を全面的あるいは部分的に体外培養下で分化誘導することは、可能であるとしている。そのためには、造成された配偶子の生殖機能の検定が必要であり、受精能や初期発生能を持つことを証明しなければならないとしている。

期待される社会的意義として、ヒト生殖補助医療に新しい選択肢を加える技術開発をもたらす可能性があることのほかに、配偶子研究の進歩は実質的に社会が合意する目的に対して、例えば遺伝病、ある種の生殖細胞癌を含む発癌などに対して予防や治療法の開発に繋がる知見をもたらすとしている。これらの現状認識と社会的意義を踏まえて、7項目に亘る勧告を提示しており、特に注目されるのは、社会は科学を規制する権限を有し、そして科学者は法に従う責任があるとしていることである。しかし、政策立案者は、純粋に社会道徳的規範に照らして容認の枠を逸脱するとの正当な事由が認められない限り、科学的探究に干渉することは控えるべきであるとしている。

この声明は、社会的受容性を総合的、かつ個別社会の自主性を尊重しながら、科学研究を人々の福祉に還元することを基本方針と表明している。

§ 2 目的と方針

1 目的

本学会の設立趣旨に鑑み、当委員会はヒト多能性幹細胞からヒト生殖細胞(配偶子)の体外造成法の開発研究の在り方についての提言を目的とする。ここで言う配偶子とは、形態だけでなく受精能と胚発生支持能、ゲノム機能など自然発生の配偶子と同格の有性生殖能を備えたものを指す。

2 基本方針

基本方針を以下のように設定した。

- ① 研究範囲を基盤研究に限定し、これを動物研究とヒト研究に区分する。
- ② 幹細胞の起源如何に拘わらず、造成したヒト卵子に対しては相応の倫理的配慮を以って取扱う。
- ③ 対象とするヒト iPS 細胞、ヒト ES 細胞、ヒト組織幹細胞の3種のヒト幹細胞を同格の前駆細胞として包括的に取り扱う。
- ④ 研究過程を動物研究とヒト研究に区分し、原則として段階的に行うこととするが、斯界における世界の動向と情勢を慎重に見極めつつ、弾力的かつ総合的に進める。
- ⑤ 本研究は、科学的合理性、倫理的妥当性、並びに社会的受容性を持つという原則

に適合するよう計画するものとする。

⑥ 研究の実施に当ってはその透明性を確保するものとする。

3 現行規制との整合性

本委員会の目的遂行のためには、現存の規制との整合性を考慮しなければならない。関連する規定としては、クローン技術規制法（平成12年）の第3条（参考資料2）、特定胚指針（平成13年12月）の第2条及び第9条（参考資料3）、ES指針（平成19年5月改訂）の第45条（参考資料4）並びに文部科学省研究振興局長通知（平成20年2月、参考資料5；参考資料5 別添）等がある。Nature 誌は(Cyranoski,2008)、iPS細胞からのヒト生殖細胞造成には慎重な配慮が必要との Yamanaka 見解を取り入れて、当面の間モラトリアムの禁止措置を取るという日本政府の方針を報道している。

この研究振興局長通知のなかで、「ヒト組織幹細胞やヒト人工多能性幹（iPS）細胞に係る基礎研究については、国の定める指針等の対象となっておらず、これらの細胞を用いた上述の行為（生殖細胞の作成を含む）も禁止されていない」とした上で、「ヒトES細胞に加えてヒト組織幹細胞及びヒトiPS細胞からも生殖細胞が生成される可能性があることを踏まえ、科学技術・学術審議会/生命倫理・安全部会は、これら幹細胞共通の問題として生殖細胞の作成に関する考え方について、特定胚及びヒトES細胞等研究専門委員会（ES専門委員会）において検討を進めさせることを決定した」としている。

そこで本委員会は、研究振興局長通知の趣旨を踏まえた上で、起源の如何を問わず、分化した生殖系列細胞（ヒト配偶子）はヒト受精胚を構成し得る細胞との認識の下に、人命の萌芽たるヒト受精胚の尊厳を損なうような研究はこれを回避すべきであると考え、従って、研究の透明性の確保と造成配偶子に対する生命倫理上の配慮を行うことを基本方針に取り入れた。

4 取扱い範囲と研究の進め方

目的の達成に向けて、基本方針に則り、取扱い範囲と研究の進め方を次のように設定する。

取扱い範囲については、マウス、サル等の動物、また必要に応じて家畜における体外配偶子の造成法の開発に関する *in vitro*, *in vivo* の研究、及びヒトに関しては *in vitro* に限定した研究とする。

研究の具体的な進め方については、動物研究とヒト研究を区分した上で、段階的に進める。第1段階では、マウス、サル及びヒトiPS細胞から配偶子の体外造成法の開発を目標とする。第2段階では、動物及びヒト体外造成配偶子の *in vitro* 機能検定（受精能、発生支持能、）並びに正常性検定（染色体、エピジェネティクス等）を目標とする。第3段階においては、動物の体外造成配偶子を含む擬似胚を胎内に移植し、*in vivo* での着床能、胎内発育能、及び産子について可能な限りあらゆる角度から、その正常性の検証を目標とする。この正常性の検定においては、サルを用いた2世代に亘る追跡調査による安全性の確認を含むものとする。なお後述のように、ヒト擬似胚の胎内移植は厳禁とする。但し、研究全体の進捗状況により各段階の目標を繰り上げることも考慮する。

1) 動物研究：マウスおよびサル

- ① 体細胞から in vitro における iPS 細胞の分化誘導
- ② 分化誘導した iPS 細胞と ES 細胞から体外造成配偶子の開発
- ③ 体外造成配偶子のエピジェネティクスなどの正常性に関する機能解析
- ④ 体外造成配偶子の in vitro 受精能と胚盤胞までの胚発生能の検証
- ⑤ 発生した胚盤胞の正常性に関する機能解析
- ⑥ 胚盤胞をそれぞれの種の子宮内に移植し、妊娠経過および産子の正常性を検定
- ⑦ 造成配偶子の生殖系列細胞としての正常性を検定するため、少なくとも2世代に亘る追跡調査

2) ヒト研究：ヒト iPS 細胞、ES 細胞を対象とする研究については、in vitro 研究に限定するものとする。

- ① 分化誘導した iPS 細胞、ES 細胞から体外造成配偶子の分化誘導（注5）
- ② 体外造成配偶子のエピジェネティクスなどの正常性に関する機能解析
- ③ 体外造成配偶子の in vitro 受精能について、ヒト余剰卵またはヒト精子を用いた検定
- ④ 体外造成配偶子の胚盤胞までの胚発生支持能を in vitro で検定
- ⑤ 体外発生した胚盤胞の正常性に関する機能解析

（注5）同じく多能性幹細胞の特性をもつ精子幹細胞由来の多能性生殖幹細胞（multipotent germ stem cell, mGS）及び始原生殖細胞に由来する胚性生殖細胞（embryonic germ cell, EG）からの体外造成配偶子の誘導もこれに含まれる。

§3 配偶子造成の生命科学的原理

体細胞由来の配偶子造成の方法論では、現在明らかにされている限り、始原生殖細胞 primordial germ cell (PGC) の造成が第一関門となるが、模式的に示すと4つのルートがある（図2）。

1 除核未受精卵子への体細胞核移植による半数化

Oocyte-induced haploidization of somatic cell nucleus

卵子が半数化能をもつという性質を利用して配偶子を造成しようとする試みである。提供卵の細胞周期によってGV期核とMII期核移植とがあるが、現在までの報告をみる限り何れの時期の核移植も安定性と再現性に乏しい。何れにしても、成熟を開始した卵子への移植であるので、移植細胞の核周期と卵細胞の核周期を同調させる必要がある。むしろ老化卵子の核を若年除核卵子に移植する方法が、卵子若返り方法として展望が開ける可能性が高い。

2 体細胞核移植胚由来のES細胞（somatic cell nuclear transfer – ES, SCNT-ES）からの配偶子造成

体細胞を提供除核卵に移植して作製した自己クローン胚経路でES細胞を作製、それから自己ゲノムを取り込んだ配偶子を分化誘導する方法である。ドリーをはじめマウス、

ウシなど 13 種の動物でクローン個体が得られているが、その成功の確率は極めて低く、また異常妊娠や胎子異常も高率に発生すると報告されている。一方、霊長類においては核移植胚からの ES 細胞作出の成功例は稀で、昨年アカゲザルにおいてオレゴン霊長類研究所で初めて核移植からの ES 細胞樹立が報告されているのみであり (Byrne et al, 2007)、ヒトにおける核移植胚からの ES 細胞作出にはかなりの困難が予想される。

3 骨髄由来生殖幹細胞 (bone marrow-derived germline stem cells)

出生後の卵母細胞数は増えないというのが 20 世紀半ばに確立された中心教条であった。これに疑念を抱いたハーバード大学のグループが、生後におけるマウス卵細胞の減少を種々の条件下に比較検討した結果、生後の卵新生が起こっていると主張した (Johnson et al, 2004)。この発表は、研究者に一大センセーションを巻き起こし、幾つかのグループで追試されたが現在のところ再現性は確認されていない。同グループは骨髄の中に生殖幹細胞の存在を探索する試みも行なっているが (Johnson et al, 2005)、現在確たる証拠は見出されていない。臍帯血中の生殖幹細胞の存在は未知である。

4 人工多能性幹 (induced pluripotent stem, iPS) 細胞

山中伸弥教授らによって 2006 年マウスで (Takahashi and Yamanaka, 2006)、2007 年ヒトで (Takahashi et al, 2007) 開発された ES 様細胞である。ドリー誕生の謎が初期化因子にあると想定していた大方の発生生物学者の意表を突いて、山中教授らは 4 つの転写因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) の遺伝子導入によって、形態的、機能的に ES 細胞に類似する細胞の作製に成功した。この報告は世界的反響を呼び、再生医学研究の確固たる基盤を築いたとの評価を得た。生命科学先進国では、この細胞の再生医学的応用を巡って激しい競争がすでに始まっている。ES 細胞からの配偶子誘導についてはすでに基礎研究が進行しているので、iPS 細胞を自己の体細胞から作製すると、自己ゲノムを持ち込んだ配偶子の造成は理論上可能となる。

§ 4 生殖再生医学の生命倫理

生殖再生医学は人命の発生を取り扱う臨床医学の分野である関係上、ヒト配偶子の分化機序の解明や体外造成法の開発を研究目的とする。起源となる細胞は、ES 細胞、iPS 細胞のほか体性組織幹細胞である。これらのうち ES 細胞のみがヒト胚に由来するものであり、その作成や利用は厳重な規制の対象となっている。しかし、前述のように、分化した生殖系列細胞 (ヒト配偶子またはヒト配偶子前駆細胞) は起源の如何を問わず、ヒト受精胚に成り得る前駆細胞であるとの位置付けの下に、丁重な配慮を以って取扱われる必要がある。この点を踏まえて、本委員会は、体外造成配偶子の生命倫理を以下のように規定した。

1 生殖医療の特殊性

生殖医療は人命の発生を取り扱う医療である関係上、すでにこの世に生を受けた個人への医学的な支援を行うことを目的とする通常の医療とは本質的に異なる。一般の治療医学が「死から生命を守る」医学であるのに対し、生殖医学は「生命を生み出す」医学であることが固有の特性である。この「生命を生み出す」医療の生命倫理的公理たり得

る概念は、比喩的に言えば、「ヒト生殖の尊厳 dignity of human reproduction」ということになる（森、2003；森、2008）。ヒト生殖の尊厳とは「子が生まれること、子がこの世に生を受けること自体の尊さ」と定義でき、人間の尊厳に内在する属性として位置付けられるべきものである。

2 ヒト胚の尊厳

現行の倫理指針等ではヒト受精胚は「人」とは扱われていない。すなわち、胚＝人間とはされていない。しかし総合科学技術会議・生命倫理専門調査会の報告「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」（総合科学技術会議・生命倫理専門調査会、2004）では、胚を「人の生命の萌芽」とする考え方が提示されている。「人」そのものではないとしても人間の尊厳という社会の基本的価値の維持のため、特に尊重されるべき存在であるとの意味で「生命の萌芽」との表現を用いている。けだし「人間の尊厳」から導かれた表現として実体を如実に象徴し適切である。

なお、ヴァチカン・アカデミーではこれまで受精の瞬間を以ってヒト生命の始まりとの考えから、受精卵を研究目的に使用することに反対の立場を堅持していたが（秋葉、2005）、iPS細胞の出現については、いち早く歓迎している（磯村、2008）。

3 ヒト配偶子取扱い上の倫理的配慮

ヒト配偶子の体外造成に関する倫理を考える上で、ヒト配偶子の倫理認識を明確にしておく必要がある。ヒト胚が人命の萌芽と位置付けされているなら（総合科学技術会議・生命倫理専門調査会、2004）、ヒト配偶子は言わば、「人命の根源」と位置付けされるべきであろう。配偶子のもつ生殖・発生医学的意味には2つある。1つは個体発生上の意味で、配偶子は新しいゲノム構成の個体を創出する生命の根源であって、これによりヒトゲノムの多様性が保障される。もう1つは系統発生上の意味で、配偶子は人類のゲノムを子に伝える生命の根源といえ、これによりヒトゲノムの安定性と継続性が担保される。このような理解からすれば、ヒト配偶子は倫理的に丁重に取り扱われなければならない。

4 有性生殖

有性生殖とは教科書的には雌雄の体の一部に生殖細胞（配偶子）ができ、2つの配偶子の合体によってできた接合子から新個体が造成される生殖法である。なお、生殖細胞の分化を伴わず体の一部が分かれて新個体を作る生殖法が無性生殖であって、生じた個体はもとの個体のコピーである。

生殖戦略の進化の詳細は明らかになっていないが、生殖機能に特化した配偶子を形成することの発生生物学的意義が、ゲノムの継承とゲノムの多様性の確保および進化であることは間違いのないであろう。従って、有性生殖という生殖機能は無性生殖における単純なコピー生産と異なり、染色体情報の交換と進化という種の存続にとって重要な生殖様式と考えられる。

従って、有性生殖の担い手である配偶子は、ゲノムの多様性の確保および進化の原動力となる点で体細胞と根本的に異なっている。ここに両性の配偶子による有性生殖の重要な意味があるので、将来的に配偶子造成による不妊治療においても有性生殖の原理が尊重されなければならない。

5 胎生発生

孵化が母体内でおこり胎盤を形成して胎児を育てる哺乳動物の発生様式は、真胎生である。この胎生では単為発生の防止機能が備わっていることが近年明らかにされ、エピジェネティクスという新しい遺伝学的制御機構に分類されるゲノム刷り込み（インプリンティング）という現象が真胎生の獲得に伴って成立したと考えられている（佐々木, 2005）。遺伝子発現に係わる遺伝情報は、単に DNA 配列だけでなく、DNA 塩基に付加された修飾やそれを取り巻くクロマチン構成蛋白の修飾の一部も次世代に伝えられる。その中において、ゲノム刷り込みは雌雄の性差に依存した遺伝様式を担うものとされる。有性生殖による受精卵では、雌雄配偶子に由来する2つの遺伝子が対となるが、雌雄どちらの配偶子に由来するかによって発現様式が異なる特定遺伝子が存在する（インプリント遺伝子）。その分子基盤は、特定の DNA 配列において雌雄ゲノムで異なった DNA(CpG)メチル化修飾を受けることに依存し、このインプリント修飾の付加および消去は生殖細胞系譜のみで見られる。雄性インプリントの獲得は出生時の精子形成以前に成立し、雌性インプリントは生後の卵成熟過程に獲得される。一般に、インプリントによって雄性配偶子由来の遺伝子のみが働く場合、その機能は胎盤形成やその維持に係わり、雌性配偶子由来の遺伝子発現は胚や胎児の発育成長に係わるという機能分担が見られ、これによって雌雄一対のゲノムを持たない単為発生を不可能にしていると考えられる。

エピジェネティクスの異常は、Prader-Willi 症候群など幾つかの症候群の原因となっていることが知られているので、体外培養など人為操作の補助を以って作製する配偶子においては、細胞形態や核型の検定だけでなく、インプリントなどの有性生殖に係るエピジェネティクスの正常性も検証されなければならない。

§5 配偶子造成に関する研究の現状

1 体外培養 (in vitro) 下における精子分化

- 1) マウス ES 細胞の体外培養によって、始生殖細胞 primordial germ cell (PGC) から精原(祖)細胞 spermatogonia を経て円形精子細胞 round spermatocyte への分化が起ることが判明している (Geijsen et al, 2004; Kerkis et al, 2007)。但し精子細胞への分化は特異的分化形質の発現によって検出されたもので、機能的にも完全な減数分裂の完遂は保証されていない。また、鞭毛を持つ精子の出現は体外培養では見られない。
- 2) ゲノム刷り込みについては、生殖細胞系譜特有に起こる親由来インプリントの消去は確認されているが、精子形成に伴う雄性インプリントの再獲得についての確証はない (Geijsen et al, 2004)。
- 3) 他方、マウス ES 細胞から精子細胞を分化誘導し、その顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) によって産子を得たという報告がある (Nayernia et al, 2006) もの、再現例がなく今のところ信憑性が疑われている。しかし、これは近い将来可能になると考えられる。
- 4) 生体から調製したマウス生殖細胞の場合、体外培養によって産子形成能が確認され

ている精子系細胞は、初期精母細胞から誘導されたものに限られる (Marh et al, 2003)。

- 5) 以前に精原細胞から精子細胞に至る培養下の分化についての報告はあるが、産子形成能を示すデータはなく、再現性も問題視されている (Hofmann et al, 1994; Rassoulzadegan et al, 1993)。
- 6) マウス精子幹細胞 (注 6) についても、これを用いた体外培養による精子細胞分化の成功報告はないのが現状である。

注 6) 精子幹細胞: 学術的には spermatogonium stem cell という用語が使われ、精原幹細胞とも訳される。成体精巣の精細管基底膜に隣接して存在し、自己複製と周期的造精を担う精原細胞を供給する。齧歯類では成長因子の glia-derived neurotrophic factor (GDNF) 存在下で恒久的に培養することができ (Kanatsu-Shinohara et al, 2003)、この培養細胞は germ stem (GS) 細胞と呼ばれる。

2 体外培養 (in vitro) 下における卵子分化

- 1) マウス ES 細胞の体外培養によって、始生殖細胞を経て卵胞構造に囲まれた卵細胞への分化が起ることが判明している (Hubner et al, 2003; Lacham-Kaplan et al, 2006)。但し、その分化は卵胞構造の形態的特徴、特異的分化形質の発現あるいは単為発生の観察によって検出されたもので、受精能を持つ成熟卵の形成についての確証はなく不明である。
- 2) マウス ES 細胞から体外培養によって得られた卵母細胞については、減数分裂の特徴である相同染色体対合に関する異常が指摘されている (Novak et al, 2006)。
- 3) また、これらの卵子の受精能、及びクローン胚操作を用いた移植核の初期化能の有無についての研究報告はない。
- 4) 生体から調製した卵原細胞もしくは卵母細胞の場合、それを含む原始卵胞の体外培養によって 2 次卵母細胞までの分化とその体外成熟の誘導が可能であり、この体外培養によって産子形成能を持つ卵子の造性が報告されている (Eppig and O'Brien, 1996)。一方、骨髄幹細胞や皮膚の幹細胞由来の卵子様細胞では、いずれも卵胞状構造と形質発現による評価に基づくもので、機能分化を検証した報告はない (Johnson et al, 2005; Dyce et al, 2006)。
- 5) 胚の着床前診断に汎用される単一割球の生検技術を応用し、初期胚の割球を一部採取して体外で培養、ES 細胞を樹立する方法がマウス (Chung et al, 2006; Wakayama et al, 2007) とヒト (Klimanskaya et al, 2006) で開発されている。ただし、ヒトで樹立された ES 細胞の特性分析は十分ではなく、配偶子造成の成否も未確認である。

3 霊長類

- 1) アカゲザル (Thomson et al, 1995)、マーモセット (Thomson et al, 1996) に続いて、本邦でもアカゲザルと同じマカカ属サルのカニクイザルで ES 細胞の作製に成功した (Suemori et al, 2001)。マウス ES 細胞と比べると、in vitro, in vivo で多分化能を有することは同じであるが、形態像、細胞表面マーカー、未分化維持条件などが異なっている。
- 2) カニクイザル ES、iPS 細胞樹立の意義は、①ヒト ES 細胞との類似性が高く、ヒト ES 細胞の分離・培養等の基礎研究に有益な参考情報を提供する。②サル ES 細胞

から分化誘導した細胞の機能評価は、同様に分化したヒト細胞のモデルとなり得る。
③ヒトでは不可能な *in vivo* の研究が可能である。

- 3) サル ES 細胞については、体外培養によって生殖細胞系譜の細胞が分化することが確認されている (Teramura et al, 2007)。
- 4) 単為発生胚 ES 細胞からの配偶子造成の報告もある。第二減数分裂中期卵子を薬品処理することにより染色体を倍化させた単為発生胚を作製し、この胚由来の ES 細胞を樹立する方法が報告されている (Cibelli et al, 2002)。
- 5) 外国ではヒト胚盤胞から ES 細胞への分化誘導に既に成功している (Thomson et al, 1998)。本邦ではヒト ES 指針 (文部科学省告示第 155 号、平成 13 年) に則って、京都大学再生医科学研究所の中辻憲夫教授らにより平成 15 年 5 月にスタートして以来、平成 20 年 12 月 5 日現在 5 株が樹立されているが、移植医療に ES 細胞を実用化するには移植免疫反応を克服するために 100~200 株程度が必要であるとされ、そのための ES 細胞バンク構想もある。
- 6) 本邦では ES 指針によってヒト ES 細胞から生殖細胞の造成は禁止されているが、ヒト ES 細胞から体外培養によって生殖細胞系譜への分化が起ることが判明している (Clark et al, 2004)。但し、その解析のほとんどはマウス ES 細胞に準じた分子形質発現の検出レベルであり、機能解析の試みはない。

§ 6 研究の意義、遂行の可能性と課題

1 開発研究全体の意義

ヒトを含む哺乳動物の配偶子体外造成法の開発研究は、体細胞から生殖細胞への分化、受精、胚発生など個体の発生・生殖過程の分子機構を解析できる格好のモデルを提供することになる。従って、研究の意義は学術的にも臨床的にも極めて大きいと考えられる。

生命発生の出発点となるこの時期の学術研究が他の生物科学分野に比較して遅れている理由には幾つか挙げられるが、配偶子形成には体細胞では見られない減数分裂を伴うこと、配偶子形成・受精・胚発生・着床・胎内発育と言った一連の現象が短時間の中に極めてダイナミックに起るため、比較的恒常状態にある成人の体細胞と比べて、分子生物学的解析が困難なためと考えられる。以下、学術と臨床の両面からみた意義について述べる。

1) 学術的意義

配偶子体外造成法の開発研究は、発生プロセスの時間軸に沿ってみた場合、次のような学術的意義をもつと考えられる。

- ① 配偶子の形成・成熟過程：ヒトを含む哺乳動物における配偶子発生の分子機構・細胞系譜の消長に始まり、減数分裂、DNA ゲノム刷り込み、エピジェネティクス制御など解明すべき未知のあるいは未解決の学術的課題が山積している。さらに、配偶子形成過程で生じる染色体不均衡 (注 7)、遺伝子変異の発生機構、生殖系列細胞に特異的なエピジェネティクス制御の異常をもたらす機序の解明も期待される。

- ② 受精過程：造成配偶子の受精能の検定と生じた受精卵の機能の正常性・安全性を担保しておかなければならない。その上で、受精過程の分子機構の解析、染色体不均衡、遺伝子変異の発生機序、受精障害の発生機序の解明などの異常解明の糸口を探り出せる可能性も期待できる。
- ③ 受精後の胚発生過程：造成配偶子を含む擬似胚の発生能と正常性を検証しておくことが、技術の安全性の確保のためには是非必要である。特に、精子由来ゲノム DNA の能動的脱メチル化、卵子由来ゲノム DNA の受動的脱メチル化など、胚盤胞までの発生過程における胚特異的なエピジェネティクス制御機構の実態解析（田中ら、2005；Reik et al, 2001）は、可能かつ不可欠である。

2) 臨床的意義

配偶子体外造成法の開発研究は、以下の臨床的有用性を持つと期待される。

- ① 生殖細胞の形成不全に起因する不妊のメカニズムの解明
生殖機能の異常を持った患者から得た体細胞から iPS 細胞を造成し、これを細胞レベルの疾患モデルとすることで、配偶子形成過程における染色体不均衡や遺伝子変異に起因する疾患・症候群の発生機序の解明につながる知見が得られる可能性がある。
- ② 受精障害や性腺機能異常などの治療法の開発
患者由来の造成配偶子の発生機序および受精機能の検定系を構築することにより、治療に有効な創薬検索や薬効検定などの可能性が拓かれる。
- ③ 胚発生異常の病態と発生機序の解明
減数分裂に見られる染色体対合と組換え、相同染色体分離の不全に起因すると考えられる種々の染色体異常（多くのトリソミーを含む）が生じることが、胚発生異常や先天的障害の大きな原因となっている。培養下に減数分裂を再現することによって、それらの素因や機序の解明が可能となる。また、加齢と染色体異常頻度に相関があることから、卵成熟に関わる加齢要因を検定することによって新たな不妊治療の開発につながる。
- ④ 配偶子欠如／機能廃絶などの配偶子型絶対不妊の治療
配偶子造成の原理とこれまでの報告によれば、患者の体細胞から iPS 細胞などを経由した配偶子の分化誘導が唯一の造成法として期待できる。
- ⑤ 生殖機能に及ぼす環境因子（化学物質等）の毒性検定
造成配偶子の分化過程および造成配偶子による擬似胚の作製過程を用いて、各種の環境因子（化学物質等）の定量的かつ再現的な毒性検定が可能となる。

注7) 配偶子形成に特有の染色体不均衡：卵、精子という配偶子形成時には、それぞれの母細胞がもつ核ゲノム DNA が減数第一、第二分裂を経て配偶子に受けつがれる。この過程では、卵の約 20%（そのうちの約半数が染色体の不分離が原因となる染色体異数性）、精子の約 10%（染色体構造変化および異数性）に染色体異常が認められ、3 日胚では約 50%に染色体異常が報告されている。母体の高齢化に伴い染色体不分離の頻度は上昇する。また自然流産では、16 番染色体トリソミー、X 染色体モノソミー、3 倍体を初めとした様々な染色体異常が 70%に見出されている。結果的に新生児では、染色体不均衡は 0.4%程度となる（Gardner and

2 受精能および着床周辺期胚までの発生能を検証する各論的意義

- 1) 哺乳類において排卵された卵子は減数分裂の第2期(MII)にとどまり、減数分裂の最終段階は受精後に開始される。これは体外受精および顕微授精においても同様である。その後、受精卵内では雌性前核と精子由来の雄性前核が形成された後、両者の融合、即ち接合子核が形成される(1細胞期)。この過程で精子由来のゲノムDNAには顕著な低メチル化を伴い、一方の卵子由来ゲノムDNAの低メチル化は2細胞期以降に緩やかに起こるため、両者のエピジェネティック制御には差が存在する。
- 2) マウスでは接合子(zygote)ゲノムからの遺伝子発現は2細胞期以降に開始される。この転写活性化には卵子由来の遺伝子産物、特にエピジェネティック制御に関わる複数の因子の働きが必須とされる。
- 3) 胚盤胞は、胎盤形成を担う栄養外胚葉と胚体形成を担う内部細胞塊から構成される。即ち、胚盤胞形成には胚体内外を構成する2つの細胞系譜への分化が伴い、それぞれの分化に必須機能を持つ遺伝子発現の制御が見られる。また、受精卵自体の品質もしくは受精卵から胚盤胞への体外培養系に依存して胚盤胞発生には一定の異常胚も観察され、この過程に検出される発生的および形態的異常は、その後の発生異常と相関する。
- 4) 別項にも記述したように、配偶子異常の顕著な原因は染色体異常に見られる。顕微鏡レベルによる染色体数、転座、逆位など減数分裂過程での対合、組換え、分配に起因する異常を検証しなければならないが、その最終像は受精後に観察可能となる。特に精子核の染色体の検証は受精後の第1卵割期に実施可能とされる。但し、この点については異種卵子(ハムスターなど)への受精をもって代用することも可能である。
- 5) 一方、細胞培養過程には顕微鏡レベルでは検証できないミクロなレベルの染色体異常が起こることが知られ、これも発生異常の大きな原因となる。その検証にはDNAレベルのみならず、エピジェネティックな解析が必要である。より信頼性のある検出感度を得るには当該配偶子ゲノムを増幅した胚盤胞もしくはそれに由来する増殖細胞を用いることが求められる。

このような検討事項は、必ずしも着床以降の産子形成を保証する十分条件ではないが、配偶子の正常性を示す必要条件としては十分に検証されなければならない。一方、ヒト胚において上記の検証を行うには数量的・技術的限界があるのも事実であり、その克服に向けた研究開発においても体外造成配偶子の利用が求められる。このように、産子形成には用いないという範囲であっても、ヒト体外造成配偶子を用いた受精卵作成は、研究対象の多様化による発生医学分野の推進、および受精から着床までの幅広い生殖医学技術の開発に資する意義を持つと考えられる。

3 研究遂行の可能性

- 1) これまでに概観した研究進捗状況からすれば、マウス、サル及びヒト何れにおいて

も、ES 細胞由来の配偶子を用いた産子作出は、現時点においては、再現的に実施可能な段階に至っていない（野瀬、2008）。

- 2) その障害を克服するには、精子・卵子造成とともに共通して、体外培養において正常な減数分裂を完遂させることにある。現状の難点となっている *in vitro* 減数分裂の異常は生体由来の生殖細胞を用いる体外培養法の場合にも共通する。しかし、ES 細胞由来の場合には、少なくとも遺伝子発現レベルでの配偶子への分化が検出される。
- 3) iPS 細胞は、ES 細胞以上に多様性を持つ。しかし、潜在的には ES 細胞と同等の細胞特性があるため、iPS 細胞からの配偶子分化は可能と推測される。実際、マウスにおいては、iPS 細胞の *in vitro* 生殖細胞分化が遺伝子レベルで検出されている（今村ら、2008）。
- 4) *in vitro* 生殖細胞の生体内への戻し移植によって精子形成が得られること（Toyooka et al, 2003）、また、魚類などでは体外培養下に幹細胞から精子完成まで起ること（Kurita et al, 2004）から、哺乳類においても培養条件の改良が上記問題の克服をもたらすと考えられる。その達成は偶発的発見による可能性もあるが、長くとも 10 年以内と予測される。

4 研究遂行上の課題と措置

- 1) 研究目的のための正常卵子や精子の提供：

ヒト iPS あるいはヒト ES 細胞から体外配偶子造成法が可能となった場合、少なくとも受精卵から着床前の胚盤胞までの胚発生段階において、現在活用できるあらゆる方法論を駆使してその機能や正常性を検証することが求められる。そのためには、正常卵子や精子の提供が必要となる。

なお、日産婦学会では、登録・報告義務を含む一定条件の下に、ヒト配偶子や受精卵を研究目的に使用することが容認されている（日産婦学会会告、昭和 60 年 3 月/平成 14 年 1 月改定、参考資料 6）。ただし、最近の新聞報道によれば、研究目的の胚作成は、日産婦学会への登録方式から国の審査方式へと変更することが審議されている（注 8）。

- 2) 研究目的の胚作製の容認：

総合科学技術会議の「ヒト胚の取扱いに関する基本的な考え方」（平成 16 年 7 月）の指針では、「研究材料として使用するために新たに受精によりヒト胚を作成しないこと」という原則が打ち出されている。多能性幹細胞から造成された配偶子を含む胚の作成はこの考え方に抵触するので、ヒト受精胚尊重の原則の例外規定（総合科学技術会議、平成 16 年 7 月）にある 2 つの条件（科学的合理性と社会的妥当性）を満たしているかを審議の上、研究目的の胚作製を許容する必要が生じる。

- 3) 生殖系列としての安全性の確保：

ヒト iPS 細胞やヒト ES 細胞に由来する配偶子を絶対不妊の治療目的に用いるには、生れる子とその子孫において、配偶子造成に係る操作に起因した異常が起らない保障が必須条件となる。しかし、そのための前臨床試験はリスクが大きく非人道的である。これを回避するため非ヒト霊長類を用いた試験により、少なくとも 2 世代以上に亘る観察と予後調査データに基づいた最終判定を下すべきである。

注 8) 新聞報道によれば、文部科学省と厚生労働省の合同専門委員会は平成 20 年 12 月 26 日、生殖補助医療研究の目的であれば夫婦間以外でも受精卵作製を認めることとなった。但し卵子や精子は不妊治療などで提供されたものに限り、ボランティアからの提供を認めない。両省はこれらの内容を盛り込んだ報告書を総合科学技術会議に諮ったのち、指針を策定するという（朝日新聞、平成 20 年 12 月 28 日）。日産婦学会は昭和 60（1985）年 3 月「ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解」の会告で（参考資料 6）、余剰の夫婦間受精卵、卵子、精子などを用いた研究は届け出制の下に容認されているが、研究の透明性の担保と監視の徹底を図るため、研究計画書を国に提出して審査を受けなければならないという審査制が導入されることになる。新しい規制が発効すれば、配偶子や受精卵を対象とする研究は日産婦学会から国の管理下に置かれることになる。

§7 ヒト体外配偶子造成法の開発研究に係わる規制の在り方

1 研究体制の整備

配偶子型絶対不妊に対する治療は患者および社会からの喫緊の要請である。再生医学全般に亘る熾烈な国際競争の渦中において、ヒト多能性幹（iPS/ES）細胞から配偶子の分化誘導に関する研究も同様に厳しい国際競争に曝されることは必定である。本邦で創生された iPS 細胞を基点として、科学技術的に減数分裂を誘導するという点で、体細胞の再生と比較して遥かに困難が予想される配偶子造成法の開発に成功すれば、生殖生命科学上、極めて大きい貢献となる。これらの意義を十分認識した上で、可及的速やかに研究体制を整える必要がある。

2 ヒト多能性幹（iPS/ES）細胞を基点とした生殖細胞の分化誘導に関する規制枠組み

ヒト iPS/ES 細胞を基点とした配偶子の造成に際しては、平成 20 年 2 月 21 日付けの文部科学省研究振興局長名の通知（参考資料 5、参考資料 5 別添、平成 20 年 2 月）の趣旨を踏まえた新しい規制を設定しなければならない。その場合、特にヒト iPS 細胞に係わる具体的規制の枠組みとして以下の諸項目が考えられる。

1) 包括的枠組み：

ヒト組織幹細胞やヒト iPS 細胞からの配偶子造成法の開発研究には、ヒト胚を滅失することに伴う生命倫理上の問題はない。しかし、配偶子造成法の開発研究が共通の目標であるから、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞及びヒト組織幹細胞は生殖細胞への分化能を持つという点で共通している。そこで、起源の如何を問わず包括的に捉える立場から、これまでの関連規制条項を見直す。また必要に応じ既存の規制との整合性を図る。

2) ヒト造成配偶子の管理：

ヒト配偶子造成法の開発が研究目的であるから、造成されたヒト配偶子は治療目的に使用してはならない。このため研究終了後のヒト造成配偶子やヒト胚は当該研究責任者の管理下に置かれる。

3) 研究の透明性の保持：

研究の透明性を保持するため、事前に研究計画を研究機関内倫理委員会に申請し

その審査と承認を受ける。実施責任者は研究記録を整備し、機関内倫理委員会からの求めに対し、あるいは実施責任者の判断によって、定時あるいは臨時に、研究成果を報告しなければならない。

4) 機関内倫理委員会の設置と役割：

当該研究は研究実施施設・機関内に設置された倫理委員会に申請され、審査を受けなければならない。倫理委員会は申請された研究内容について、その科学的合理性、社会的妥当性、また体細胞提供者のプライバシーの保護、その他、国の定めた規制との適合性について審査した上、当該研究の適否を判定するものとする。

5) 擬似胚（iPS/ES 細胞由来配偶子を含む構築受精胚）の取り扱い：

In vitro 検定によって得られる擬似胚はすべて特定胚に該当するものと位置づけ、胎内移植は特定胚の取扱い規制に準じて禁止とする。

6) 研究終了後の処理：

研究成果として得られたヒト造成余剰配偶子やそれを含む擬似胚については、その管理、研究終了後の処置などの記録を作成し、機関内倫理委員会から正当な要請があれば提示するものとする。

7) 安全性と有効性の検証：

ヒト体外造成配偶子について、当面の間その機能的解析は in vitro のみに限定する。具体的には、ICSI / IVF 法を用いた受精能の検定、及び造成された受精卵の体外培養による胚盤胞期までの発生能の検定は、適切な管理条件の下にこれを可とする。この際、異種の配偶子を用いる検定、ヒト及び異種生殖器官への移植は禁止する。ただし、腫瘍形成の有無を検定するため、実験動物を用いた生殖器官以外への移植検定は例外とする。

8) 研究目的に必要なヒト卵子やヒト精子の提供：

研究目的に必要なヒト正常卵子や精子の提供は無償で、かつ十分なインフォームド・コンセントを与えられた上で、厳重な個人情報保護の下に行なわれなければならない。

9) 実施機関の認定：

実施機関は申請された研究内容を遂行するに足る十分な人的、設備的、技術的能力を具備しているとの客観的な判定を得なければならない。本学会に所属する会員施設からの申請があれば、本学会が審査を担当することも考慮する。

10) ヒト胚の作製：

総合科学技術会議・生命倫理専門調査会（総合科学技術会議・生命倫理専門調査会、平成 16 年 7 月）では、研究目的でヒト胚を作製しないこととされているので、本委員会が取り扱い対象とする体外造成配偶子を含む研究目的胚の作製は許されないことになる。科学的合理性と社会的妥当性の例外要件を適用して、擬似胚の作製を可能とする条項が必要となる。

3 ヒト iPS 細胞由来の体外造成配偶子の in vitro 機能評価

ヒト iPS 細胞由来のヒト人工配偶子造成法の開発に向って速やかに踏み出すため、一定の条件を設けて文部科学省振興局長通知を発展的に改訂することが求められる（参考資料 1、図 3）。

ヒト iPS 細胞の取扱いに関し、局長通知ではヒト胚を滅失することに伴う生命倫理上の問題はないので、ES 細胞指針を準用する必要はないとしながらも、生殖系列以外のヒト組織幹細胞やヒト iPS 細胞からの生殖細胞の作製には慎重な取扱いが必要との判断から、生殖細胞の誘導には iPS 細胞とヒト ES 細胞と同様の取扱いが妥当との判断がなされている。目下このような基本的認識の下に、特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会（ES 専門委員会）で多様な観点から検討中であるという（文部科学省研究振興局長通知、平成 20 年 2 月）。

ヒト iPS 細胞からの体外造成配偶子に関する研究を積極的に推進するとの基本方針が決定され次第、ES 指針を始め特定胚指針の関連条項を改訂して、ヒト体外造成配偶子の開発研究並びに造成された配偶子の機能評価について、in vitro の検定をマウス、サルにおける研究と並行して推進することが必要と考えられる。

むすび

ヒト受精胚由来の ES 細胞に加えて、生殖系列以外のヒト人工多能性幹（iPS）細胞並びに組織幹細胞から、ヒトの卵子や精子を分化誘導するという体外配偶子造成法の開発研究は、配偶子の分化と形成に係わる分子機構の解明に資する可能性が大という学術的価値がまず期待できる。同時に臨床的には、方法論的に限界にきている現行の体外受精学の壁を打破し、配偶子型絶対不妊の患者に福音をもたらす可能性も見える。のみならず、配偶子や胚の形成異常に起因する諸症候群や疾病などの難病の病因と病態、引いては治療法の手掛かりを得る可能性もある。

一方、生殖細胞や生命の発生に関する生命倫理はまだ確立されていない。そこで生殖細胞の再生研究を標榜する本学会としては、人工ヒト多能性幹（iPS）細胞の創出を機に理事会内委員会を設置し、体外造成配偶子の開発研究の在り方について、配偶子造成の起点となる細胞が生殖系列か非生殖系列かに関わらず、生殖細胞に分化した時点で包括的に取扱うという立場をとり、生命科学と生命倫理の両面から入念に考察・検討し、ここに本学会としての見解を提示することとした。本見解が生殖細胞の造成研究に関する国、関連学会並びに社会における議論に役立つことを期待したい。

なお、本倫理委員会では対象をヒト体外造成配偶子の開発研究に絞ったが、ヒト体外造成配偶子の臨床応用の在り方については改めて指針を提示したい。

謝辞：本見解の作成に当たり、極めてご多忙の中貴重なご意見を賜った有識者の先生方、並びにご協力を頂いた市民団体の代表者の方々に心からの謝意を表します。

本見解の作成に当たり、NPO 法人生殖再生医学アカデミアからの助成を受けたことを附記する。

注：当見解は、文部科学省、ならびに日本産科婦人科学会・日本泌尿器科学会・日本生

殖医学会・日本受精着床学会・日本哺乳動物卵子学会・日本アンドロロジー学会 等の生殖関連学会あて送付した。

文献 (邦文、英文とも ABC 順)

- * 秋葉悦子 訳著：ヴァチカン・アカデミーの生命倫理—ヒト胚の尊厳をめぐる 知泉書館 2005
- * 朝日新聞 平成 20 年 12 月 28 日 夫婦外受精卵作製容認 研究向け国が審査
- * 今村公紀、青井貴之、野瀬俊明、山中伸弥：マウス iPS 細胞からの in vitro 生殖細胞分化. 2008 年 日本分子生物学会 1P-1103.
- * 磯村健太郎： 万能細胞とバチカン—科学に問う生命の根源 朝日新聞 2008 年 1 月 14 日 還流欄
- * 厚生科学審議会・生殖補助医療部会：精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療制度の整備に関する報告書. 平成 15 (2003) 年 4 月
- * 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療制度の整備に関する報告書. 平成 15 (2003) 年 4 月
- * 文部科学省研究振興局長 徳永 保： ヒト ES 細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について (通知) 平成 20 年 2 月 21 日.
- * 文部科学省告示：平成 13 年度第 155 号「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針 (ES 指針)」平成 13 (2001) 年 9 月.
- * 文部科学省告示：平成 13 年度第 173 号：特定胚の取扱いに関する指針 (特定胚指針). 平成 13 (2001) 年 12 月.
- * 文部科学省告示：平成 19 年度第 87 号：「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」平成 19 年 5 月 23 日.
- * 森 崇英：生殖の生命倫理学—科学と倫理の止揚を求めて 永井書店、大阪 2003
- * 森 崇英：生殖再生医療の科学技術と生命倫理 再生医療 (日本再生医療学会雑誌) 7: 58-64, 2008.
- * 内閣総理大臣：法律第 146 号「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律 (クローン技術規制法)」平成 12 (2000) 年 12 月 6 日.
- * 日本学術会議・生殖補助医療の在り方検討委員会：代理懐胎を中心とする生殖補助医療の課題—社会的合意に向けて— 平成 20 (2008) 年 4 月 8 日.
- * 日本受精着床学会・倫理委員会報告：非配偶者間生殖補助医療の実施に関する見解と提言. 平成 15 (2003) 年 6 月 日本受精着床学会 HP (<http://www.jsfi.jp/>)
- * 日本産科婦人科学会・会告：体外受精・胚移植に関する見解. 昭和 58 (1983) 年 10 月制定、平成 18 年 4 月改定.
- * 日本産科婦人科学会・会告：ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解. 昭和 60 (1985) 年 3 月制定/平成 14 (2002) 年 1 月改定
- * 日本産科婦人科学会・会告：代理懐胎に関する見解. 平成 15 (2003) 年 4 月.
- * 日本産科婦人科学会・会告：胚提供による生殖補助医療に関する見解. 平成 16 (2004) 年 4 月.
- * 日本産科婦人科学会, 平成 19 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 (2006 年分の体外受精・胚移植の臨床実施成績および 2008 年 3 月における登録施設名): 日産婦誌 60: 1230-1253, 2008.
- * 野瀬俊明：精子や卵子は人工的につくれるのか 現代化学 2008. 11「特集」iPS 細胞誕生後—新たな謎と基礎課題：48-50. 東京化学同仁
- * 佐々木裕之： エピジェネティクス入門 岩波ライブラリー 101, 2005.
- * 総合科学技術会議・生命倫理専門調査会：ヒト胚の取扱いに関する基本的な考え方 (意見). 平成 16 (2004) 年 7 月.
- * 田中智、塩田邦郎: DNA メチル化情報からみた哺乳類胚発生と細胞分化. 実験医学 23: 2100-2106, 2005.
- * Byrne JA, Pedersen DT, Clepper LL et al (2007). Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. Nature 450:497-502.

- * Chung Y, Klimanskaya I, Becker S et al (2006). Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres. *Nature* 439: 216-219.
- * Cibelli JB, Grant KA, Chapman KB et al (2002). Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science* 25:983-985.
- * Clark AT, Bodner MS, Fox M et al (2004). Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Hum Mol Genet* 13: 727-739.
- * Cyranoski D (2008). Five things to know before jumping on the iPS bandwagon. *Nature* 452:406-408.
- * Dyce PW, Wen L, Li J (2006). In vitro germline potential of stem cells derived from fetal porcine skin. *Nature Cell Biol* 8: 384-390.
- * Eppig JJ, O'Brien MJ (1996). Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod* 54: 197-207.
- * Evans MJ, Kaufman MH (1981). Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292: 154-156.
- * Gardner RJM, Sutherland GR: Gametogenesis and conception, pregnancy loss, and infertility. *In Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Third edition. pp 339-360. Oxford University Press. 2004. New York.
- * Geijsen N, Horoschak M, Kim K et al (2004). Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 427: 147-154.
- * Hofmann M-C, Hess R, Goldberg E, Millan JL (1994). Immortalized germ cells undergo meiosis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5533-5537.
- * Hubner K, Fuhrmann G, Christenson LK et al (2003). Derivation of oocytes from embryonic stem cells. *Science* 300: 1251-1256.
- * Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL (2004). Germline stem cells and follicular renewal in the post natal mammalian ovary. *Nature* 428: 145-150.
- * Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M et al (2005). Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* 122, 303-315.
- * Kanatu-Shinohara MN, Ogonuki N, Inoue K et al (2003). Long-term proliferation in culture and germline transmission of mouse male germline stem cells. *Biol Reprod* 69: 612-616.
- * Kerkis A, Fonseca S, Serafim R et al (2007). In vitro differentiation of male mouse embryonic stem cells into both presumptive sperm cells and oocytes. *Cloning and Stem Cells* 9: 535-548.
- * Klimanskaya I, Chung T, Becker S, Lu SJ, Lanza R (2006). Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature* 444: 481-485.
- * Kurita K, Burgess SM, Sakai N (2004) Transgenic zebra fish produced by retroviral infection of in vitro-cultured sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 1263-1267.
- * Lacham-Kaplan O, Chy H, Trounson, A (2006). Testicular cell conditioned medium supports differentiation of embryonic stem cells into ovarian structures containing oocytes. *Stem Cells* 24, 266-273.
- * Marh J, Tres L.L, Yamazaki Y, Yanagimachi R, Kierszenbaum AL (2003). Mouse round spermatid developed in vitro from preexisting spermatocytes can produce normal offsprings by nuclear injection into in vivo-developed mature oocytes. *Biol Reprod* 69: 169-176.
- * Nayernia K, Nolte J, Michelmann HW et al (2006). In vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *Developmental Cell* 11: 125-132.
- * Novak I, Lightfoot D.A., Wang, H et al (2006). Mouse embryonic stem cells form follicle-like ovarian structures but do not progress through meiosis. *Stem Cells* 24: 1931-1936.
- * Rassoulzadegan M, Paquis-Flucklinger V, Bertino B et al (1993). Transmeiotic differentiation of male germ cells in culture. *Cell* 75: 997-1006.
- * Reik W, Dean W, Walter J (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293: 1089-1093.
- * Suemori H, Tada T, Torii R et al (2001). Establishment of embryonic stem cell lines from cynomolgus monkey blastocysts produced by IVF or ICSI. *Developmental Dynamics* 222: 273-279.
- * Takahashi K, Yamanaka S (2006). Induction of pluripotent stem cells from embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126:663-676.
- * Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al: 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131: 861-872,
- * Teramura T, Takehara T, Kawata N et al (2007). Primate embryonic stem cells proceed to early gametogenesis in vitro. *Cloning and Stem Cells* 9: 144-156.
- * The Hinxtion Group, Consensus Statement (2008). Science, Ethics and Policy, Challenges of Pluripotent Stem Cell-derived Gametes. *Biol Reprod* 79: 172-178.
- * Thomson JA, Kalishman J, Golos TG et al (1995). Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:7844-7848.
- * Thomson JA, Kalishman J, Golos TG et al (1996). Pluripotent cell lines derived from common marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts. *Biol Reprod* 55: 254-259.

- * Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147.
- * Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T (2003). Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11457-11462.
- * Wakayama S, Hikichi T, Suetugu R, Sakaide Y, Bui HT, Mizutani E, Wakayama T (2007). Efficient establishment of mouse embryonic stem cell lines from single blastomeres and polar bodies. *Stem Cells* 25: 986-993.
- * Wilmut I, Shmieke AE, Mcwhir J, Kira AJ, Campbell KHS (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385: 810-813.

Consensus Statement: Science, Ethics and Policy Challenges of Pluripotent Stem Cell-Derived Gametes

April 11, 2008

For centuries, scientists have investigated how eggs and sperm (gametes) develop in mammals. Most of this work has been in non-human animals, particularly the mouse. The capacity to grow human pluripotent stem cells (PSCs) *in vitro** will facilitate research on human egg and sperm development. As a result, the day is now foreseen when it will be possible to derive eggs and sperm from PSCs in the laboratory. This line of research raises social and ethical issues that may be viewed differently in different cultures. The goal of this document is to inform public discussion about the state of the science and its potential social implications and to make recommendations about policy and practice.

State of the Science

- 1) PSC-derived gamete research has considerable scientific value and potential both for understanding basic mechanisms of gamete biology and overcoming clinical problems.
 - a) Human PSCs have proven to give rise *in vitro* to cells with characteristics of the earliest stages of germ cells (progenitors of eggs and sperm).
 - b) These cells are being used to explore important scientific questions such as the role of specific genes in early germ cell development.
 - c) No method has yet been described that produces human gametes capable of fertilization *in vitro* from a PSC.
 - d) Some steps along the developmental pathway of PSC-derived gametes have been achieved in other species *in vitro*.
 - e) Some steps along the developmental pathway of human germ cells that originated *in vivo* have been achieved *in vitro*.
 - f) These steps are being used to explore important scientific questions including the interaction between germ cells and supporting somatic cells.
- 2) Based on published data and theoretical considerations, it is probable that human eggs and sperm will be derived partly or entirely *in vitro* from PSCs. The pace of scientific progress is difficult to predict. Unanticipated findings can either accelerate or slow the pace of progress. With this caveat, the derivation of human eggs and sperm *in vitro* from PSCs, in whole or at least in part, is anticipated within 5 to 15 years.

* *Human pluripotent stem cells* (PSCs) are cells that have the capacity to develop into all the different cells in the human body. These cells have been isolated from several different sources, including early human embryos and human adult cells that have been induced in the laboratory to revert to pluripotent stem cells. *In vitro* is a biological term meaning outside a living organism, and is used in contrast to *in vivo*, meaning within a living organism.

However, it should be noted that:

- a) It is likely to be very difficult to derive eggs that could be used for reproduction from XY (chromosomally male) cells.
 - b) There are biological and technical reasons that will make it even more difficult, or even impossible, to derive sperm that could be used for reproduction from XX (chromosomally female) cells.
- 3) Tests exist to measure some aspects of the viability and functionality of gametes. These tests can be applied to cells derived from PSCs. In order to determine whether a method for derivation is producing functional gametes, however, it is necessary to establish the capacity of these cells for fertilization and early embryogenesis**.
 - 4) Similar research involving other mammalian species, including those important to agriculture, is also being conducted. The results from all lines of research will inform one another.

Potential Social Implications

- 1) PSC-derived gamete research could lead to the development of additional options for assisted human reproduction.
- 2) Advances in PSC-derived gamete research are likely to result in applications directed towards ends for which there will be substantial societal agreement. For example, PSC-derived gamete research will generate knowledge that should facilitate the development of new ways to prevent and treat infertility, genetic disease, and some cancers, including germ cell cancers.
- 3) Until the validity and reliability of techniques for deriving gametes from PSCs have been established, the capacity for fertilization will need to be tested, and resulting embryos grown to at least the blastocyst stage (made up of about 100 cells), which is the earliest at which reasonable estimates about functionality can be determined. This work will involve the deliberate generation of embryos in vitro solely for research purposes.
- 4) Currently, the availability of eggs and embryos for research and assisted reproduction requires eggs from women, with attendant burdens and risks for women from whom eggs are obtained. Once PSC-derived gamete research produces gametes capable of fertilization, the need to obtain eggs from women could be reduced. Additionally, greater numbers of embryos may be produced for research and potentially for human reproduction.
- 5) Advances in PSC-derived gamete research may facilitate applications directed towards ends that will be socially controversial, such as germ line genetic modification for the correction of disease mutations, introduction of disease resistance, other forms of biological enhancement, increased

** Throughout this document, all references to research on human embryos assume compliance with existing guidelines, for example, the prohibition on growing human embryos in vitro beyond 14 days.

possibilities for embryo selection or the birth of genetic offspring of same-sex parents (but, see State of the Science, 2a and 2b).

- 6) Many of the scientific advances anticipated from PSC-derived gametes will be gained not by research on embryos, but by research solely on gametes developing in vitro; for example, the role of specific genes in germ cell development, the origins of chromosome abnormalities, and the development of fertility treatment for people with gonadal injury or disease.

Recommendations

- 1) PSC-derived gamete research must conform to ethical principles and norms of practice and comply with existing oversight mechanisms. As this research progresses, researchers, research institutions and funders must consider whether these mechanisms remain sufficiently robust to ensure the highest standards for ethical integrity. Specific attention should be paid to protecting the rights and interests of the human sources of cells from which gametes are obtained, including a requirement to obtain specific consent before any PSC-derived gametes are used for reproduction.
- 2) Journal editors should also support and promote high standards for ethical integrity in PSC-derived gamete research. For example, on request from editors, authors should provide assurance of adherence to local policy, including appropriate approval by ethics review committees.
- 3) Oversight structures must be in place prior to any attempts to use PSC-derived gametes in human reproduction. Oversight should include the development of appropriate standards for preclinical data. Initial attempts should be conducted only in the context of research. In addition, the health and well-being of women participants, their developing fetuses, and pregnancy outcomes should be monitored carefully. The health and well-being of children born should also be monitored in long-term follow-up studies.
- 4) In considering policies governing the regulation of applications, a distinction should be made between objections that are based on technical or safety concerns and objections that reflect other moral considerations. Technical and safety concerns have the potential to be resolved over time by additional scientific research and advances, while other moral considerations may continue to be the focus of public debate.
- 5) Public policies carry great power to facilitate or restrict scientific exploration in the area of PSC-derived gamete research. Policy makers should be circumspect when regulating science. When enacted, policies governing science nationally and internationally ought to be flexible, so as to accommodate the rapidity of scientific advance as well as changes of social values.
- 6) Societies have the authority to regulate science, and scientists have a responsibility to obey the law. However, policy makers should refrain from interfering with scientific inquiry unless there is substantial justification for doing so that reaches beyond disagreements based solely on divergent moral convictions. Any interference with scientific inquiry should be derived from reasonable concerns about demonstrable risks of harm to persons, societal institutions, or society as a whole.

In the case of PSC-derived gametes, as with all science, it is important to target policy specifically to those dimensions of the research or its applications that have proved to be unacceptable, and that these policies be proportionate to the magnitude of what is morally at stake.

- 7) We encourage informed public debate amongst scientists, policy makers and the public to ensure that scientific data and societal values are adequately and accurately represented in the development of policies for controversial applications of PSC-derived gametes.

Steering Committee

Peter J Donovan, PhD

Professor, Biological Chemistry,
Developmental & Cell Biology,
University of California - Irvine
2054 Hewitt Hall
Irvine, CA 92697
Phone: 949 824 3691
Fax: 949 824 6388
Email: pdonovan@uci.edu

Ruth Faden, PhD, MPH

Philip Franklin Wagley Professor of Biomedical Ethics
Executive Director, Berman Institute of Bioethics
Professor, Department of Health Policy &
Management, School of Public Health
Professor, Department of Medicine
The Johns Hopkins University
624 North Broadway, Room 352
Baltimore, MD 21205-1996
Phone: 410 955 3018
Fax: 410 614 9567
Email: rfaden@jhsph.edu

John Harris, FMedSci, BA, DPhil

Lord Alliance Professor of Bioethics,
Institute for Science, Ethics and Innovation,
School of Law, University of Manchester
Oxford Road
Manchester M13 9PL
Phone: +44 161 275 3473
Fax: +44 161 275 7704
Email: john.harris@manchester.ac.uk

Robin Lovell-Badge, PhD, FMedSci, FRS

Head, Division of Developmental Genetics, MRC
National Institute for Medical Research
Division of Developmental Genetics, MRC National
Institute for Medical Research
The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, UK
Phone: +44 020 8816 2126
Email: rlovell@nimr.mrc.ac.uk

Debra JH Mathews, PhD, MA

Assistant Director for Science Programs, Berman
Institute of Bioethics,
Assistant Professor, Department of Pediatrics
The Johns Hopkins University
100 North Charles Street, Suite 740
Baltimore, MD 21201
Phone: 410 516 8602
Fax: 410 516 8504
Email: dmathews@jhmi.edu

Julian Savulescu, BMedSci, MB, BS, MA, PhD

Uehiro Chair in Practical Ethics,
Director, Oxford Uehiro Centre for Practical Ethics,
University of Oxford
Littlegate House, St Ebbes
Oxford OX1 1P, UK
Phone: +44 1865 286888
Fax: +44 1865 286886
Email: julian.savulescu@philosophy.ox.ac.uk

参考資料 2

ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律
(平成 12 年 12 月 6 日法律第 146 号)

第 3 条 (禁止行為)

何人も、人クローン胚、ヒト動物交雑胚、ヒト性融合胚又はヒト性集合胚を人又は動物の胎内に移植してはならない。

参考資料 3

特定胚の取扱いに関する指針
(平成 13 年 12 月 5 日文部科学省告示第 173 号)

第 2 条 (作成できる胚の種類等の限定)

前条の規定にかかわらず、特定胚のうち作成することができる胚の種類は、当分の間、動物性集合胚とし、その作成の目的はヒトに移植することが可能なヒトの細胞に由来する臓器の作成に関する研究に限るものとする。

第 9 条 (特定胚の胎内移植の禁止)

ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律(以下「法」という。)第 3 条に規定する胚以外の特定胚は、当分の間、人又は動物の胎内に移植してはならないものとする。

参考資料 4

ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針
(平成 19 年 5 月 23 日文部科学省告示第 87 号)

第 45 条 (禁止行為)

ヒト ES 細胞を取り扱う者は、次に掲げる行為を行ってはならないものとする。

- 一 ヒト ES 細胞を使用して作成した胚の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒト ES 細胞から個体を生成すること。
- 二 ヒト胚へヒト ES 細胞を導入すること。
- 三 ヒトの胎児へヒト ES 細胞を導入すること。
- 四 ヒト ES 細胞から生殖細胞を作成すること。

参考資料 5

19 文科振第 852 号 平成 20 年 2 月 21 日

文部科学省研究振興局長・徳永保

ヒト ES 細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について（通知）

ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞及びヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成に関する考え方については、現在、「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針（ES 指針）」におけるヒト生殖細胞作成の禁止に係る規定の見直しを含め、科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会において検討が進められているところですが、その最終的な結論が出されるまでの当面の対応の方針として、この度、同部会において、別添のとおり「ヒト ES 細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について」が決定されました。

この決定を踏まえ、文部科学省としては、当面、ヒト iPS 細胞及びヒト組織幹細胞を用いる研究に携わるすべての者に下記を遵守いただきたく、貴職におかれては、関係者への周知の徹底をよろしくお取り計らい願います。

なお、下記 2. の（1）及び（2）の行為については、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律（平成 12 年法律第 146 号）」第 3 条又は当該法律に基づく「特定胚の取り扱いに関する指針（平成 13 年文部科学省告示第 173 号）」第 9 条及び第 2 条が適用されることとなりますので、既に周知のことと存じますが、改めてその徹底をお願いいたします。

記

- 1 生殖細胞系列以外のヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行わないものとする
ること。
- 2 現行の ES 指針第 45 条における禁止行為の規定を準用し、ヒト iPS 細胞を用いた研究について、以下の行為を行わないものとする
こと。
 - (1) ヒト iPS 細胞を使用して作成した胚の人または動物の胎内への移植その他の方法によりヒト iPS 細胞から個体を生成すること。
 - (2) ヒト胚へヒト iPS 細胞を導入すること。
 - (3) ヒトの胎児へヒト iPS 細胞を導入すること。
 - (4) ヒト iPS 細胞から生殖細胞を作成すること。

参考資料 5 別添

ヒト ES 細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について

平成 20 年 2 月 1 日決定 文部科学省 科学技術・学術審議会/生命倫理・安全部会

1 現状認識

ヒト ES 細胞の樹立及び使用は、人の生命の萌芽であるヒト胚の滅失を伴うこと等から、ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針（ES 指針）の対象とされており、同指針により、以下の行為が禁止されている。

- ・ ヒト ES 細胞を使用して作成した胚の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒト ES 細胞から個体を生成すること。
- ・ ヒト胚へヒト ES 細胞を導入すること。
- ・ ヒトの胎児へヒト ES 細胞を導入すること。
- ・ ヒト ES 細胞から生殖細胞を作成すること。

一方、ヒト組織幹細胞やヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）に係る基礎的研究については、臨床研究に関する倫理指針やヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等の対象となるものを除いて、国の定める指針等の対象となっておらず、これらの細胞を用いた上述の行為も禁止されていない。

これらの禁止行為のうち、生殖細胞の作成については、その研究の有用性に係る問題提起を受け、また、ヒト ES 細胞に加えてヒト組織幹細胞及びヒト iPS 細胞からも生殖細胞が生成される可能性が指摘されていることを踏まえ、当部会は、これら幹細胞共通の問題として、生殖細胞の作成に関する考え方について、特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会（ES 専門委員会）において検討を進めさせることを決定した。

この決定に基き、現在、ES 専門委員会において、有識者からのヒアリング等により、最新の科学的知見を踏まえ、ES 指針の見直しの是非も含めて、慎重な検討が進められているところである。

1 当面の対応

ヒト組織幹細胞やヒト iPS 細胞に係る基礎的研究については、ヒト ES 細胞に係る研究とは異なり、ヒト胚を滅失することに伴う生命倫理上の問題はない。このため、基本的には ES 細胞指針を準用する必要はないが、各研究実施機関は、これらの研究について、提供者の保護や、個人情報の保護等の観点から、関係する指針に従いつつ、研究の透明性を保ちながら進めていくことが適切である。

一方、生殖系列以外のヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成や、ヒト iPS 細胞からの生殖細胞の作成に関しては、社会に及ぼす影響を考慮しつつ、特に慎重に取り扱うべきものである。従って、当部会としては、その基本的な方針について、ヒト ES 細胞からの生殖細胞の作成に関する方針とともに、ES 専門委員会において引き続き多用な観点から検討を行い、その結果に基づき最終的な結論を出すこととするが、それまでの間は、ヒト ES 細胞からの生殖細胞の作成と同様の取扱いとすることが適切である。

また、ES 指針で規定されるその他の禁止行為については、ES 細胞が様々な細胞に分化するという性質を持つ点で ES 細胞と類似していることから、当面、ヒト iPS 細胞についても、ヒト ES 細胞と同様の取扱いとすることが適切である。

参考資料 6

- * 日本産科婦人科学会・会告
「ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解」昭和 60（1985）年 3 月
- * 日本産科婦人科学会・会告
「ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解」平成 14 年 1 月改定

1. 研究の許容範囲

精子・卵子・受精卵は生殖医学発展のための基礎的研究ならびに不妊症の診断治療の進歩に貢献する目的のための研究に限って取り扱うことができる。

なお、受精卵はヒト胚性幹細胞（ES 細胞）の樹立のためにも使用できる。

2. 精子・卵子・受精卵を取り扱いに関する条件

精子・卵子及び受精卵は、提供者の承諾を得たうえ、また、提供者のプライバシーを守って研究に使用することができる。

- 1) 非配偶者間における受精現象に関する研究は、その目的を説明し、十分な理解を得た上で、これを行なう。
- 2) 受精卵は2週間以内に限って、これを研究に用いることができる。
- 3) 上記期間内の発生段階にある受精卵は凍結保存することができる。

3. 研究後の処理

研究に用いた受精卵は、研究後、研究者の責任において、これを法に準じて処理する。

4. 精子・卵子・受精卵の取り扱い者

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う責任者は、原則として医師とし、研究協力者は、その研究の重要性を充分認識したものがこれにあたる。

5. 研究の登録報告等

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究を本学会員が行うに当たっては、学会指定の書式に準じてこれを報告する。