

みんなで考える幹細胞研究

「生命の萌芽」の



これまでと

これから



市民公開講座

開催日時： 2023年3月25日(土)
14:00-17:00

開催場所： 国立京都国際会館

シンポジウム

ヒト胚研究の現状と未来

阿久津英憲
(国立成育医療研究センター)

こちらの資料は、公開用として一部編集をしています。また、二次利用など資料の取り扱いにはご注意をお願いいたします。

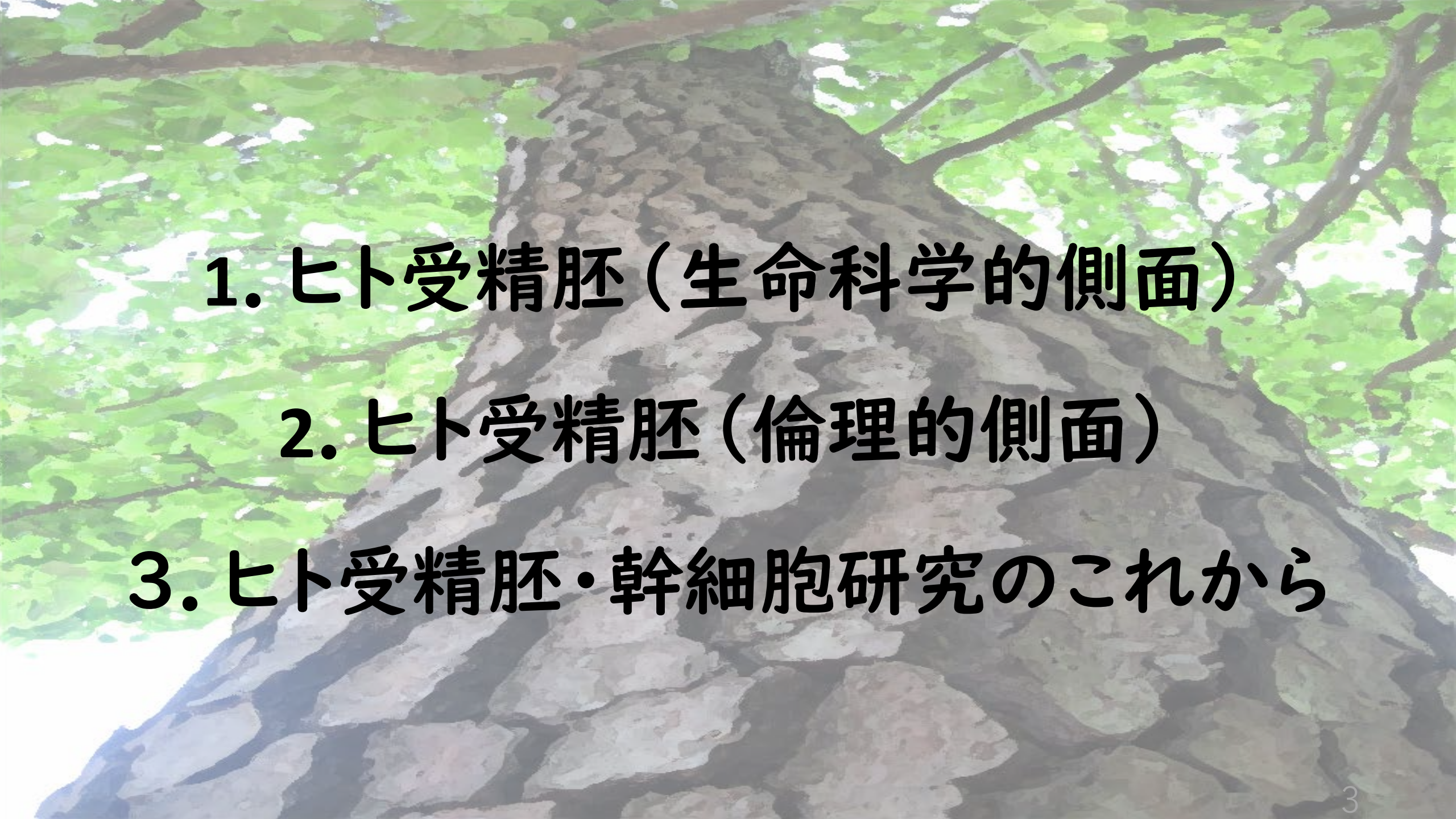
日本再生医療学会総会 市民公開講座
みんなで考える幹細胞研究～「生命の萌芽」のこれまでとこれから

ヒト胚研究の現状と未来



阿久津英憲

国立成育医療研究センター
研究所 生殖医療研究部



1. ヒト受精胚（生命科学的側面）

2. ヒト受精胚（倫理的側面）

3. ヒト受精胚・幹細胞研究のこれから

わたしたちの身体は

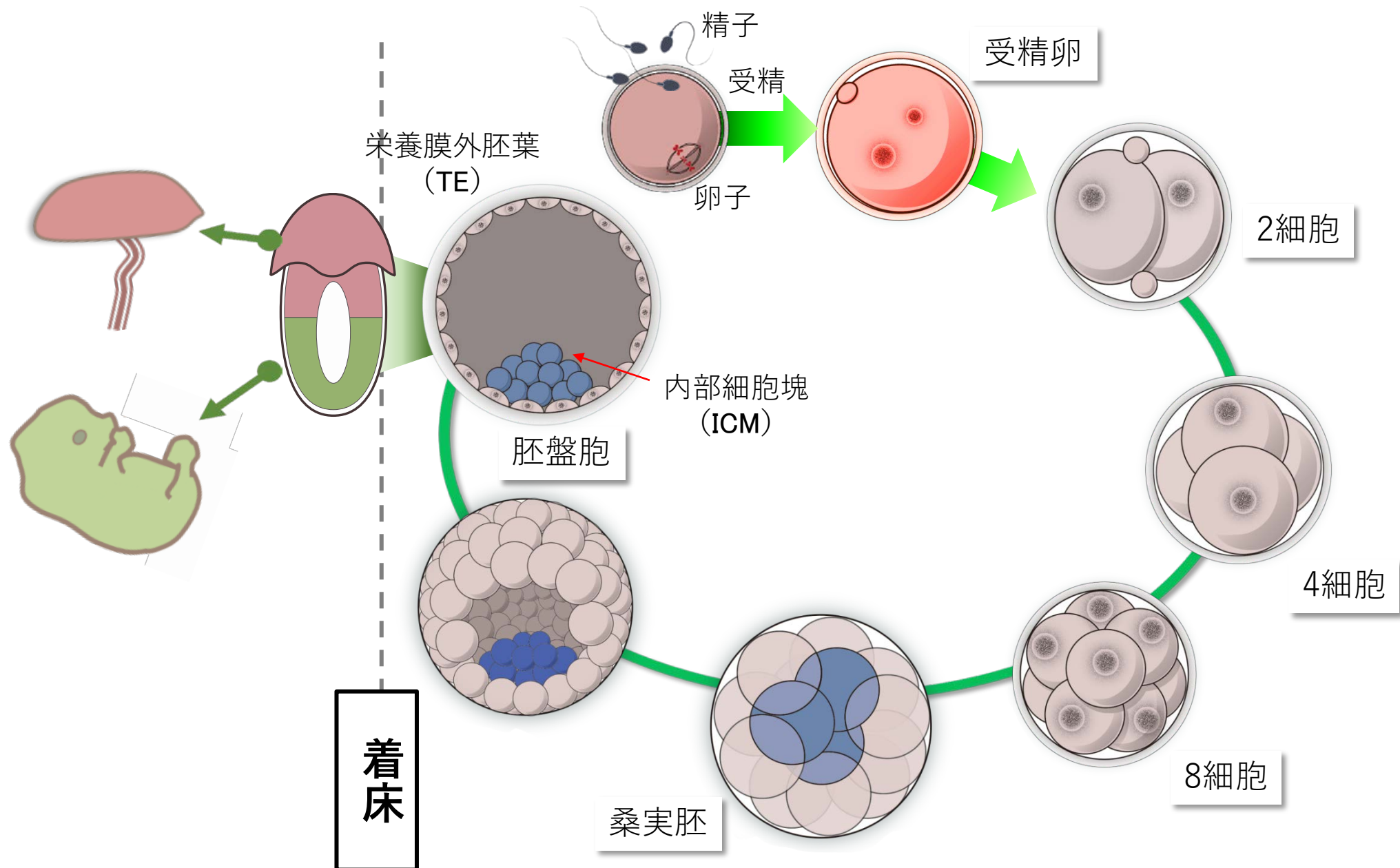


37兆個

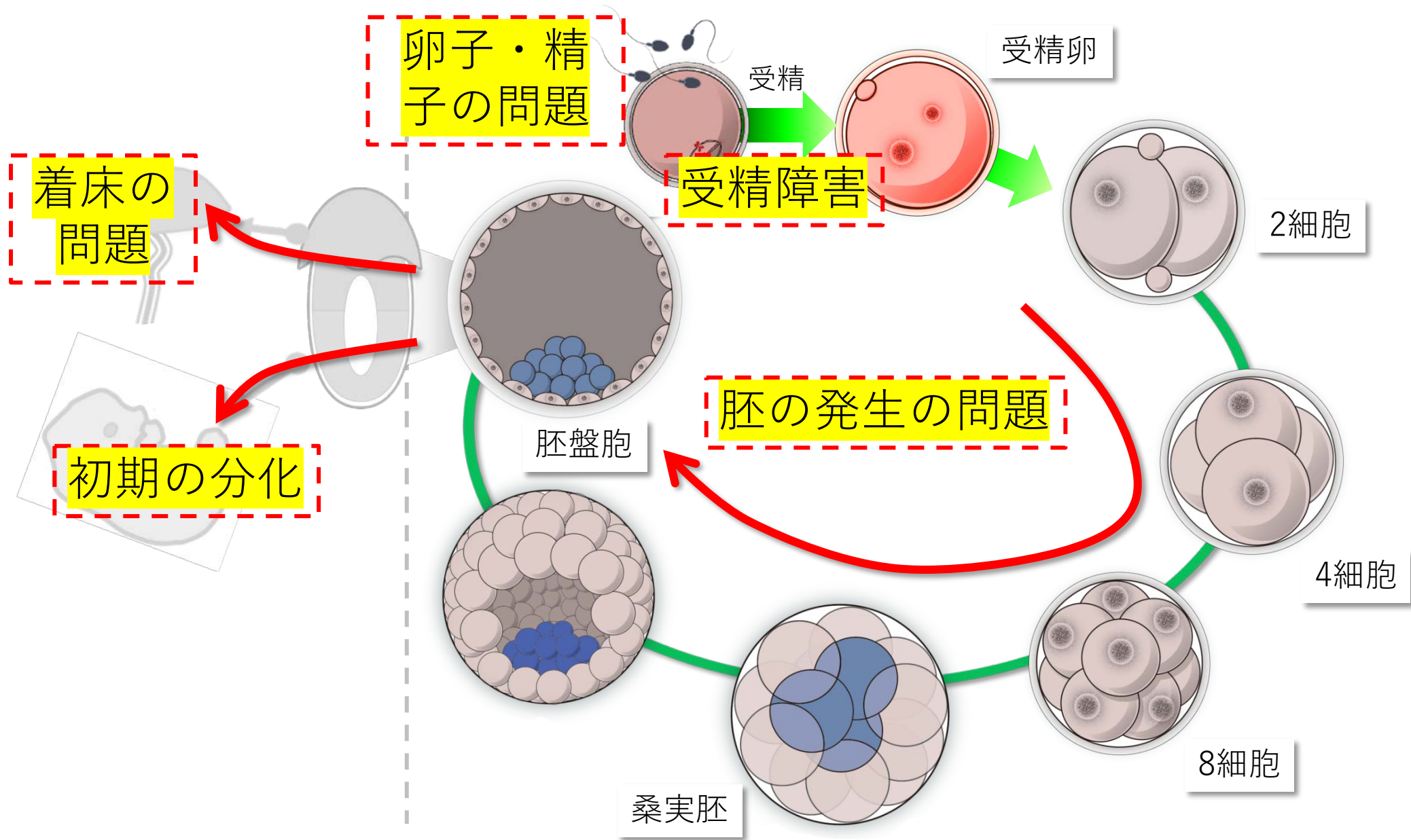
3.72×10^{13}
(Ann Hum Biol 2013)

たった一つの細胞から始まる

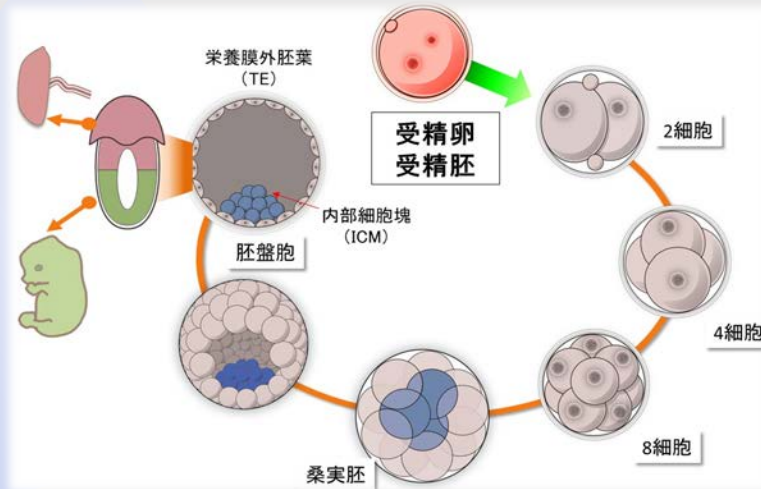
ヒト受精胚初期発生



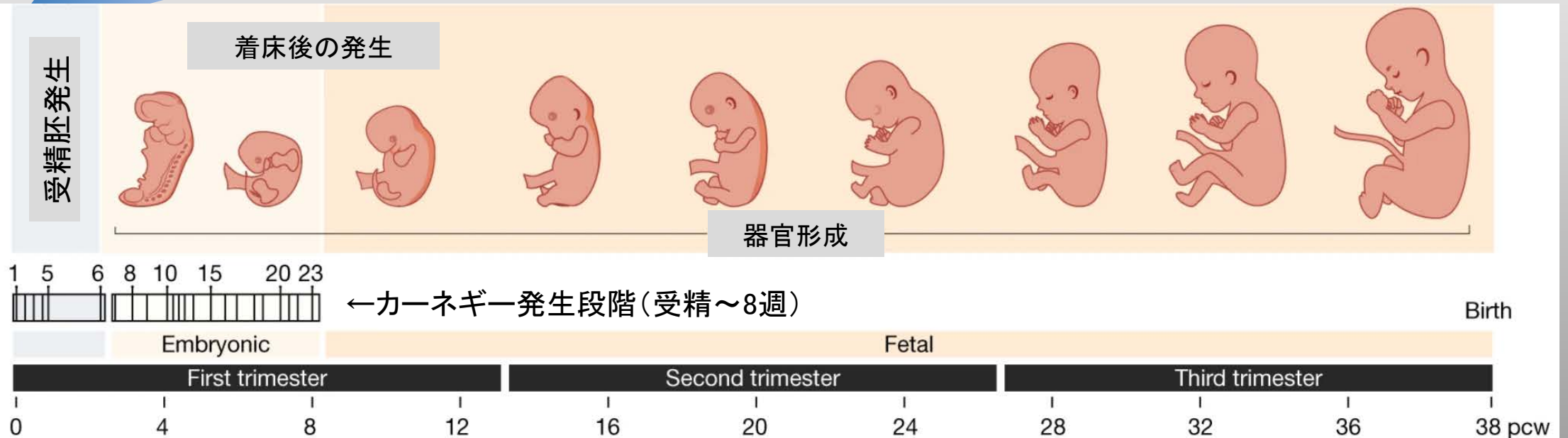
不妊症・不育症との関連



受精からの流れの中で発生を捉える



発生（組織や臓器） のプログラムの始まり



着床前期胚発生と疾患・病態との関係

ヒト受精胚の研究によって疾患の病因、発生機序等の解明に資する可能性のある疾患リスト（2019年3月）

日本医学会・日本医学会連合によるリスト

1. DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症
2. 女性発症X連鎖遺伝疾患
3. インプリンティング異常症
4. 染色体異数性疾患
5. 染色体異常疾患
6. ミトコンドリア病
7. 遺伝性腫瘍疾患

34
疾患

別添1 各候補疾患分類の概要

DNAあるいはヒストンメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症

DNAあるいはヒストンのメチル化は、個々の遺伝子の発現量を調節するエピジェネティック制御を行っている。このメチル化を触媒する酵素が欠損することにより、遺伝子の発現異常が生じて複数の臓器・組織に異常をもたらす。

ヒト初期胚においてこれらのメチル化酵素遺伝子のゲノム編集を行い、DNAあるいはヒストンメチル化状態を解析することによって得られる研究成果が、各疾患の病因、発生機序等の解明につながる可能性がある。

女性発症X連鎖遺伝疾患

X連鎖劣性遺伝性疾患は、X染色体を1本しか持たない男性には重い症状が発生するが、女性は健康なX染色体も持つため通常症状が現れない。ただし、女性のX染色体は2本のうちの1本が通常ランダムに不活性化されるが、X染色体の不活性化が健康なX染色体に極端に偏って不活化（skewed inactivation）されると、X連鎖劣性遺伝性疾患は女性においても発症することがある。

マウス着床前期胚では父親由来のX染色体は絶対不活性化され、胎盤系列の細胞ではこのパターンが維持される。一方で、ヒトではそのような明確な差はなく、父親あるいは母親由来のどちらのX染色体が不活性化されるかは、受精から着床周辺期に決定されるがその機構は分かっていない。従って、ヒトのX染色体不活性化機構を、受精胚にゲノム編集技術などを用いる研究によって明らかにすることにより、女性発症X連鎖遺伝性疾患の発症機構を探ることができると考えられる。

インプリンティング異常症

ヒトは父親と母親から同じ遺伝子を二つ受け継ぐが、いくつかの遺伝子については片方の親から受け継いだ遺伝子のみが発現することが知られており、これをゲノムインプリンティングという。発現する側の遺伝子に異常があると様々な症状が現れる。

ゲノムインプリンティングは、DNAのメチル化によるエピジェネティック制御により、生殖細胞から初期胚のステージで起こる。とくに生殖補助医療の普及とともに、これまで非常にまれであったインプリンティング異常症の発生頻度が増加していることから、受精胚にゲノム編集技術などを用いる研究によってゲノムインプリンティング機構を明らかにすることにより、インプリンティング異常症の発生機構の理解につながると考えられる。

染色体異数性疾患

ヒトの初期発生では、染色体数が異常な細胞が自然に発生し、また異常なものが排除される現象が起きており、その頻度はマウスに比べて圧倒的に高いと報告されている。このような染色体異数性が排除されないことによって、トリソミーなどが生じる可能性がある。このような染色体の異数性がどのように発生したり、排除されたりするのか、その機構は不明であり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機構解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

染色体異常疾患

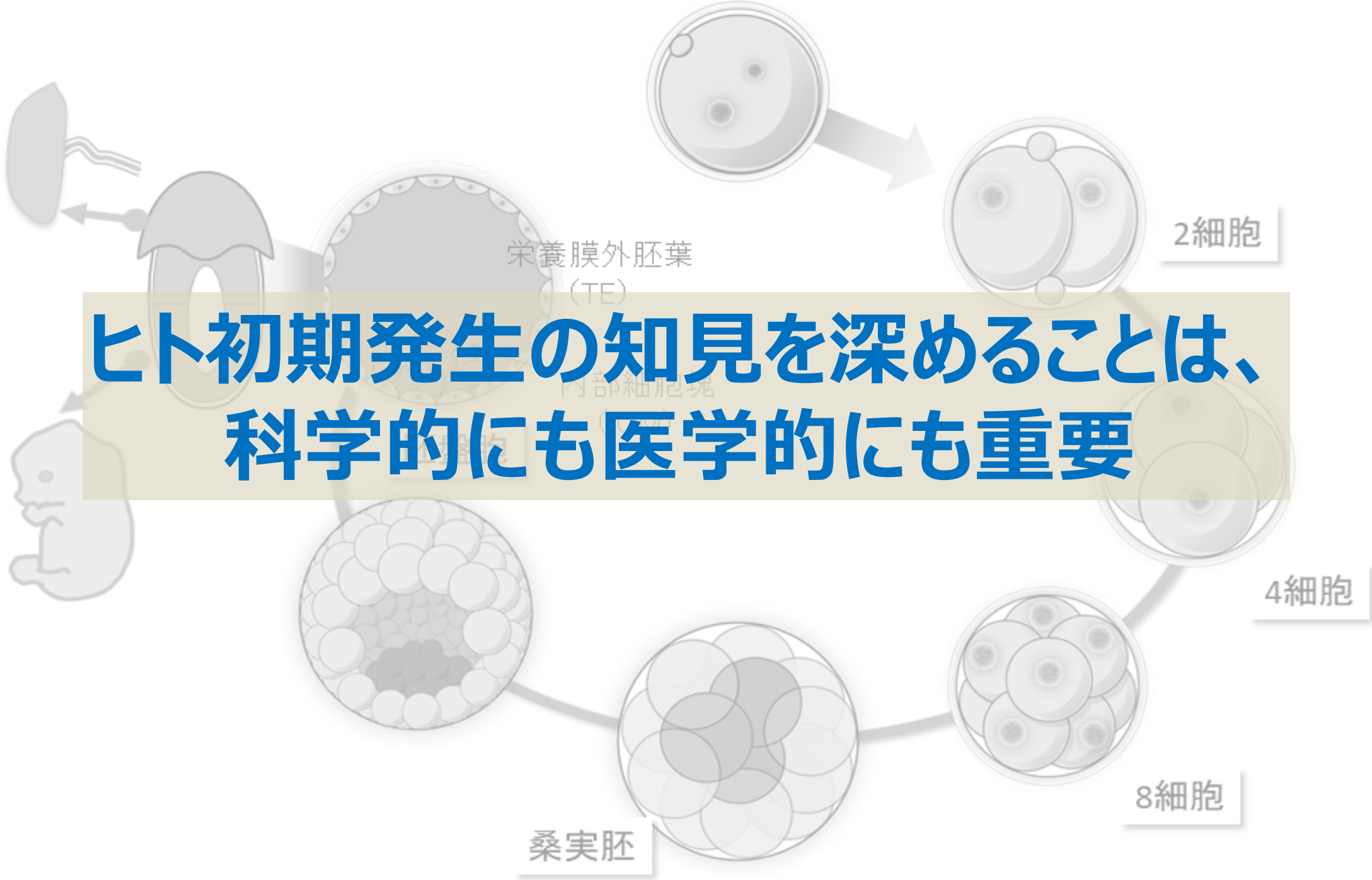
環状20番染色体は不安定であり、初期発生のあいだの脱落と核型正常化というイベントが起こる可能性がある。このような染色体の形態異常がどのように発生したり、排除されたりするのか、その機構は不明であり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機構解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

ミトコンドリア病

ミトコンドリアDNAは母系遺伝するとされてきたが、父母双方からのミトコンドリアDNAが存在するミトコンドリア病家系が報告されている。両性遺伝した患者は優性遺伝形式を示し、核遺伝子側の因子の存在が想定される。このような胚発生における父由来ミトコンドリアDNAの消失機構を解明するには、受精前もしくは受精時から研究する必要があり、初期胚におけるゲノム編集などを用いた機構解明はこれらの疾患の原因解明につながる可能性がある。

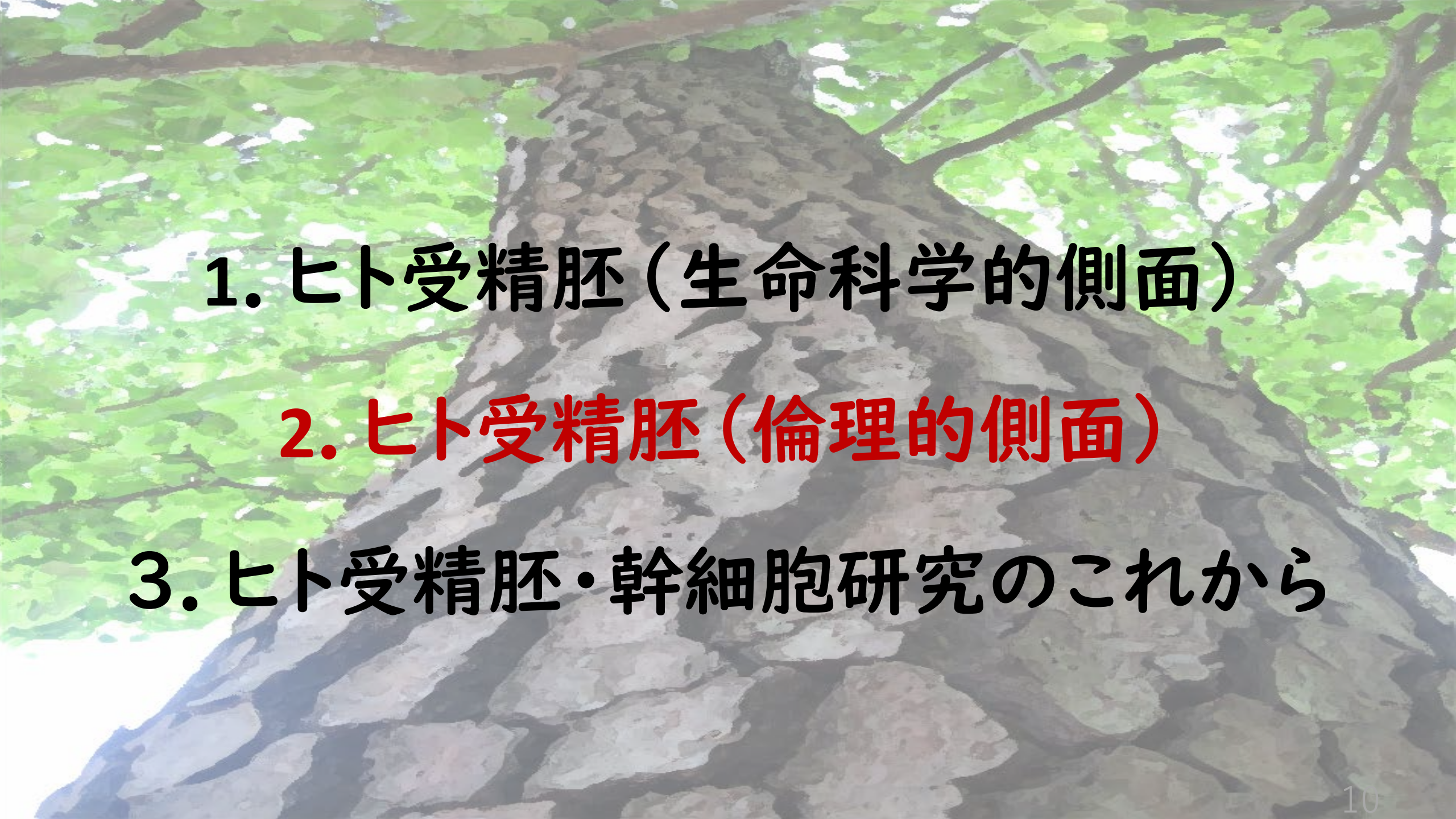
遺伝性腫瘍疾患

遺伝性腫瘍疾患は、がん関連遺伝子における変異が体細胞でなく生殖細胞系列に認められ、家族性に発症が集積するものを指すが、なかには発癌者の両親には変異は認めず、発生の極めて早い段階で新たに生じる変異が原因と思われる症例が認められる。ゲノム編集をもちいて初期胚における解析を進めることで、このような遺伝性腫瘍疾患の発症・病態メカニズムの解明につながる可能性がある。



The diagram illustrates the early stages of human development. At the top, a single cell (zygote) is shown. An arrow points to a two-cell stage, labeled '2細胞' (2 cells). Another arrow points to a four-cell stage, labeled '4細胞' (4 cells). A third arrow points to an eight-cell stage, labeled '8細胞' (8 cells). Below the eight-cell stage is a morula, labeled '桑実胚' (Morula). To the left of the morula is a blastocyst, labeled '内部細胞塊' (Internal cell mass) and '栄養膜外胚葉 (TE)' (Trophoblastic ectoderm). The central text is overlaid on a semi-transparent yellow box.

**ヒト初期発生の知見を深めることは、
科学的にも医学的にも重要**



1. ヒト受精胚（生命科学的側面）

2. ヒト受精胚（倫理的側面）

3. ヒト受精胚・幹細胞研究のこれから

ヒト胚について

「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」（2004年7月 総合科学技術会議）



ヒト胚 = 人の生命の萌芽

- 人そのものではないが、母胎にあれば胎児となり、人として誕生し得る存在。
- 通常のヒトの組織、細胞とは異なり、「人の尊厳」という社会の基本的価値の維持のために特に尊重されるべき存在。
- 研究材料として使用するために新たにヒト受精胚を作成することや、その目的如何にかかわらず、ヒト受精胚を損なう取扱いとは認められない。
- ただし、人の健康と福祉に関する幸福追求の要請に応えるため、**科学的合理性・安全性・社会的妥当性の3つの条件全てを満たす場合には、例外を認める**。その場合であっても、人間の道具化・手段化の懸念をもたらさないよう、適切な**歯止め**を設けることが必要。

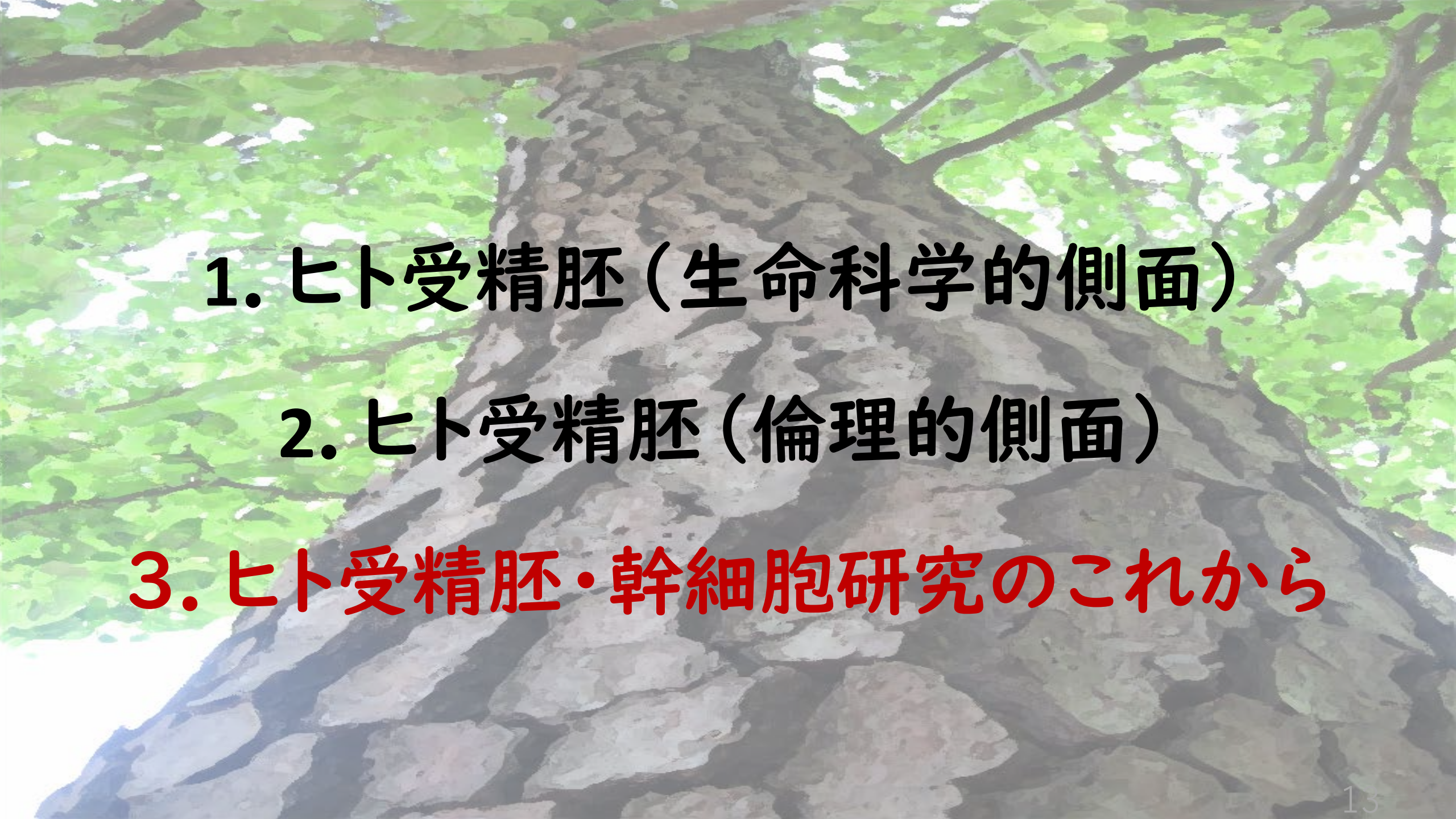
ヒト胚について

「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」（2004年7月 総合科学技術会議）



ヒト胚 = 人の生命の萌芽

例外	歯止め（指針等）（略称）
生殖補助医療の向上に資する基礎的研究のため、ヒト受精胚を作成	• ART指針
生殖補助医療の向上に資する基礎的研究のため、生殖補助医療に用いられなくなったヒト受精胚(余剰胚)にゲノム編集技術等を利用	• ゲノム編集指針
ヒトの再生機能等の解明、新しい治療法等の開発に資する基礎研究のため、生殖補助医療に用いられなくなったヒト受精胚(余剰胚)からヒトES細胞を樹立・使用	• ES樹立指針、ES分配指針、ES使用指針
難病患者の再生医療に資する基礎研究のため、人クローン胚を作成し、ヒトES細胞を樹立・使用	• クローン法、特定胚指針 • ES樹立指針、ES分配指針、ES使用指針



1. ヒト受精胚（生命科学的側面）

2. ヒト受精胚（倫理的側面）

3. ヒト受精胚・幹細胞研究のこれから

14日ルール（日本）

3. ヒト受精胚の取扱いの検討

前述の基本原則をもとにヒト受精胚の取扱いについて、目的別の考察を行った。

（１）研究目的のヒト受精胚の作成・利用

ヒト受精胚の研究目的での作成・利用は、ヒト受精胚を損なう取扱いを前提としており、認められないが、基本原則における例外の条件を満たす場合も考えられ、この場合には容認し得る。

その場合においても、ヒト受精胚は、体外にあつて胎盤を形成しない限り、発生過程が進んでも「胚」として扱われるため、研究目的での作成・利用については、その取扱いの期間を限定する必要がある。ヒト受精胚は、原始線条を形成して臓器分化を開始する前までは、ヒト受精胚の細胞（胚性細胞）が多分化性を有していることから、ヒト個体としての発育を開始する段階に至っていないと考えることができるが、原始線条を形成して臓器分化を開始してからは、ヒト個体としての発育を開始したものと考えることができる。これを踏まえ、研究目的でのヒト受精胚の作成・利用においては、その取扱い期間を原始線条の形成前までに限定すべきである。

個々の事例の容認の可否については個別に検討する必要があるが、

2004年

平成16年7月23日

総合科学技術会議

研究の主な目的に対しての一般的な考察結果は次のとおりである。

ア 生殖補助医療研究目的での作成・利用

生殖補助医療研究は、これまで体外受精の成功率の向上等、生殖補助医療技術の向上に貢献しており、今後とも、生殖補助医療技術の維持や生殖補助医療の安全性確保に必要と考えられる。こうした研究成果に今後も期待することには、十分科学的に合理性があるとともに、社会的にも妥当性がある。このため、生殖補助医療研究のためのヒト受精胚の作成・利用は容認し得る。

イ 先天性の難病に関する研究目的での作成・利用

現時点では、この分野の研究においてヒト受精胚の作成・利用を伴う研究を行う具体的必要性が確認できなかったが、容認する余地はあり、先天性の難病に関する研究が今後進展することを期待し、将来、必要性が生じた時点で改めて検討することとする。

ウ ヒトES細胞の樹立のための作成・利用

ヒト受精胚からのヒトES細胞の樹立については、ヒトES細胞を用いた研究の成果として期待される再生医療等の実現等の恩恵への期待に、十分科学的に合理性があるとともに、社会的妥当性もあるため、容認し得る。ただし、ヒト受精胚を新たに作成してヒトES細胞を樹立する必要性は、現時点では確認されなかった。

このため、ヒトES細胞の樹立に用いるためのヒト受精胚の作成を認めず、生殖補助医療の際に生じる余剰胚と呼ばれる移植予定のないヒト受精胚を利用する場合に限ってヒトES細胞の樹立を認める。また、必要な枠組みを定める現行のES指針は、技術の進展を踏まえた見直しを随時行うべきものとしても、本検討の結果に合致するものとして、今後も引き続き維持すべき枠組みと考えられる。

エ その他の研究

その他の研究について、ヒト受精胚の作成・利用を認めざるを得ない事例は現時点では確認できなかったが、将来的に新たな研究目的が生じた際には、基本原則にのっとり、その容認の可否を検討すべきである。



(Photo: Nobel Prize.org)

"On July 25th 1978 the world's first IVF baby, Louise Brown, was born as a result of Robert Edwards' new treatment. The event attracted worldwide attention and marked the beginning of a new era in medicine."

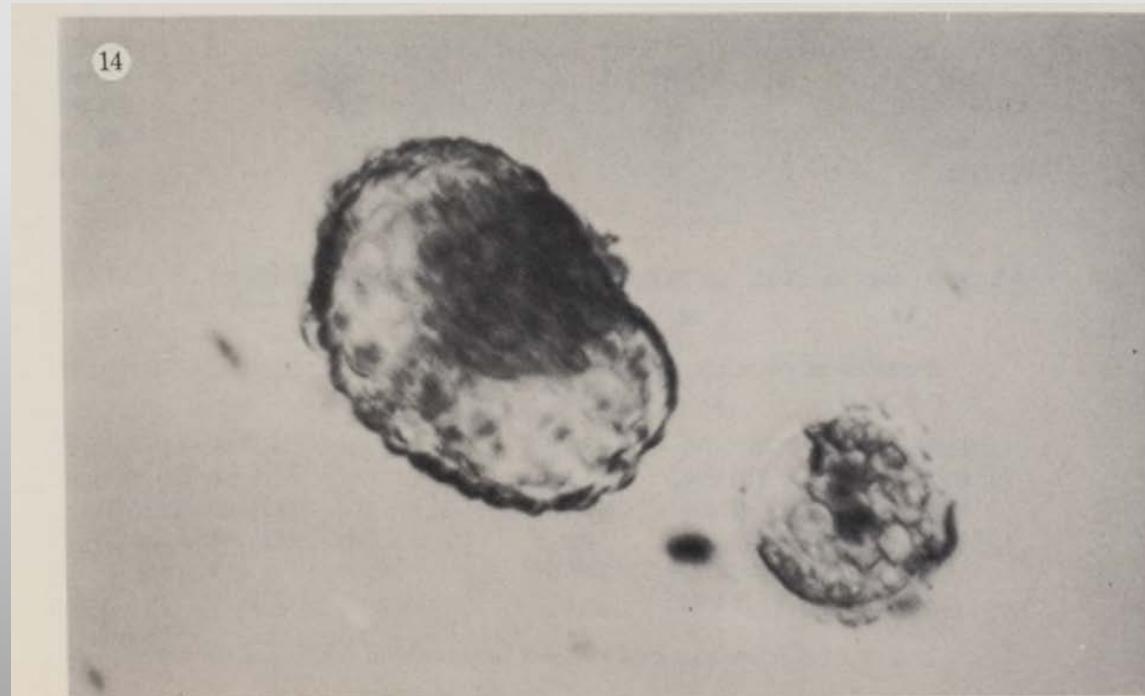
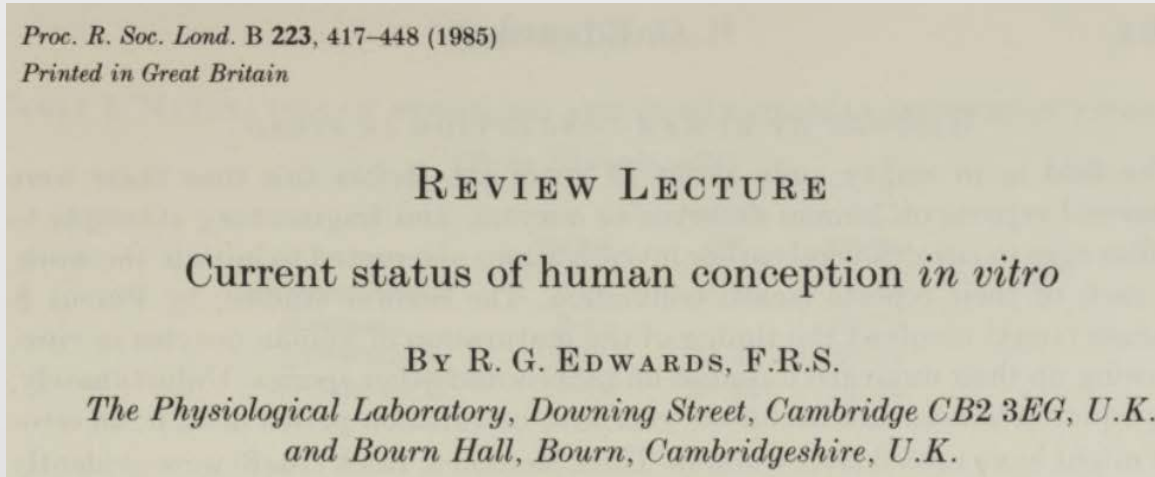
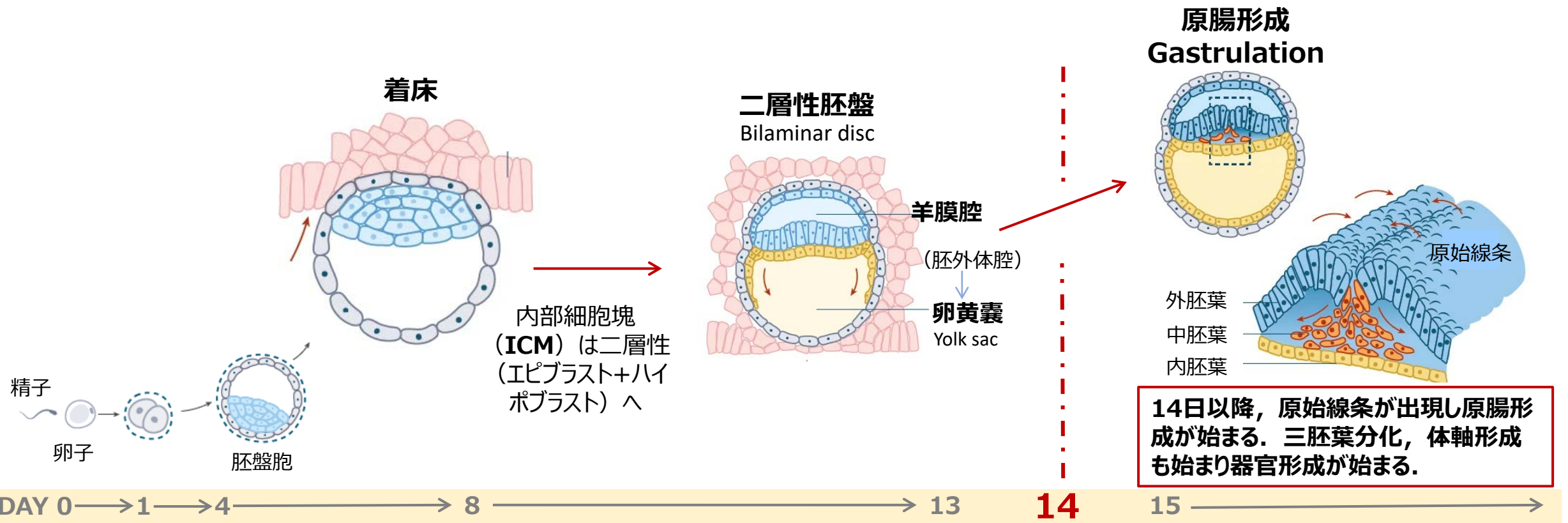


FIGURE 14. Human embryo expanding *in vitro* after hatching from its zona pellucida. The embryonic disc is distinct. This embryo was photographed nine days after insemination. From Edwards & Surani (1977).

ヒト初期発生



(改變; Powell K. *Nature* 2021)



(Doubilet PM. *Radiol Clin North Am* 2014)

ヒト初期発生

自然妊娠 → 流産 30%

(N Engl J Med 2021)

疾患機序や病態研究

DNAメチル化修飾酵素関連遺伝子異常症、女性発症X連鎖遺伝疾患、インプリンティング異常症、染色体異数性疾患、染色体異常疾患、ミトコンドリア病、遺伝性腫瘍疾患など

組織・臓器発生（分子レベル）

環境と初期発生

**幹細胞（ES, iPS細胞）から、
初期胚様細胞（疑似胚盤胞）を
作れる時代へ**

人工胚盤胞→特性解析→ヒト胚盤胞に類似

→体内で現象（着床後の胚発生）を試験管内で再現



確かに再現できるぞ

マウスとヒトは異なる→ヒトBlastoidのモデルで初めて“検証し得る”

自然妊娠 → 流産 30%

疾患機序や病態研究

組織・臓器発生（分子レベル）

環境と初期発生

社会との対話は必要、誤解を与えるような
メタファーの悪用は注意.
研究者の説明責任も重要

まとめ

1. ヒト初期胚の科学的知見の深まり

“生命の萌芽”だからこそ、生命科学としても重要なのでは

2. 幹細胞による新たなヒト胚発生研究の進展

“幹細胞-初期胚発生学”

3. 社会へ透明性をもった研究実施の必要性

ご清聴ありがとうございました

