

## 特定胚（動物性集合胚）作成の届出について

令和元年 6 月 25 日、国立大学法人東京大学から「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。以下「クローン技術規制法」という。）に基づき、以下のとおり特定胚（動物性集合胚）の作成に関する届出があった。

### 1. 届出の概要（別添 1 参照）

- (1) 研究機関の名称：国立大学法人東京大学
- (2) 研究責任者の氏名：中内 啓光
- (3) 研究計画の概要：

【目的】ヒトに移植することが可能なヒト細胞由来臓器を動物体内で作成する基礎的研究として、ヒト細胞と正常動物胚又は標的とする臓器を欠損した動物胚との間で動物性集合胚を作成し、ヒト-動物キメラが成立する条件を明らかにする。

### 【方法】

- ① 8 細胞期～胚盤胞期（約 100 細胞）の動物胚に、蛍光標識したヒト iPS 細胞（1～10 個）等移植して動物性集合胚を作成し、培養を行う。また、マウス又はラットとの動物性集合胚は動物胎内へ移植する。（表 1）

表 1. 作成する動物性集合胚、移植先動物及び解析段階

注入するヒト細胞（1～10 個）の種類	動物胚（8 細胞期から胚盤胞期）	移植先の動物	個体産生前の解析段階 <sup>※1</sup>
ヒト iPS 細胞その他のヒト細胞株及び各細胞の遺伝子改変細胞	マウス	— (シャーレ上で培養)	
	ラット		
	ブタ		
	カニクイザル		
	マウス	マウス	14.5 日 <sup>※2</sup> 、17.5 日 <sup>※3</sup>
	ラット	ラット	16.5 日 <sup>※2</sup> 、19.5 日 <sup>※3</sup>

※1：大脳皮質におけるヒト神経細胞の割合が 30%を超えない場合は次の段階へ進む。1 度でも 30%を超えた細胞株については神経系への分化を阻害する遺伝子改変を行う。

※2：大脳皮質の層構造が形成される時期

※3：出生直前であるが帝王切開後に生存できない時期

### ②培養下で発生させた動物性集合胚の解析

培養下で発生させた動物性集合胚は DNA、RNA を抽出し、ヒト細胞-動物細胞の割合、メチル化状態、遺伝子発現の解析を行う。また、組織標本を作製し、蛍光標識を元にヒト細胞の分布及び分化状態の検証を行う。

### ③子宮内で発生させたマウス・ラット胚との動物性集合胚の解析

胎仔期の解析は段階的にチェックポイントを設け、ヒト細胞-動物細胞の割合、メチル化状態、遺伝子発現の解析を行う。また、組織標本を作成し、ヒト細胞の分布及び分化状態の検証を行う。

出生後の解析では、長期間のモニタリングのために、最長で 2 年間飼育する。

## 【備考】

本研究に関する動物実験計画及び遺伝子組換え実験計画については別途機関承認を受けている。

## 2. 事前確認の結果

本届出の特定胚指針への適合性について、令和元年7月4日（木）～7月18日（木）まで、特定胚等研究専門委員会の各委員（本届出の関係者を除く。）に書面にて意見を聴取し、全員から回答を得た。意見聴取の結果は以下のとおり。

### 【①指針適合性に関する意見】

- ① 申請計画は指針に適合している。（「特段の意見はない」を含め、同旨6件）
  - ・指針が求める「動物性集合胚を用いない研究によっては得ることができない科学的知見」が得られる研究計画であり、かつ、同指針が定める作成の方法、作成後の取扱い条件などを満たすと考えられる。
  - ・マウス及びラットを用いた集合胚の胎内移植を計画しているが、交雑個体又はそれに類する個体の作出防止対策は適切と考える。
  - ・ヒトとげっ歯類（マウス及びラット）は進化レベルがかなり異なり、大脳皮質におけるヒト由来細胞の分布（キメリズム）が大きくなる可能性は極めて低いと考える。
  - ・申請者らが長年研究してきた領域であり、確固たる実績もあり、申請内容の実施は科学的に妥当な内容と考える。
  - ・本研究の内容は重要な生物学的課題を含んでいることから、是非着実に遂行していただきたい。

※事前確認において、指針に適合しないとの指摘はなし

### 【②確認事項】

《研究方法について》

- ① 標的とする臓器を作成しようとする場合、サイトカイン等の生体内環境が重要であるが、ホストとなる動物（胚）とヒトとのリガンドと受容体間の有効性はどの程度考慮されているのか。
- ② マウスではE10.5日目頃から胎児体内のAGM領域の背側大動脈内腔から造血幹細胞が発生するが、キメリズムの測定には血液系細胞は含まれていないのか。
- ③ （胎内移植を行わない）培養下での実験については、集合胚を何日間培養するのか。
- ④ 本研究は最終的に移植可能なヒト細胞臓器を大型動物の体内で作成することを目的としているが、本届出ではマウス、ラットのみ胎内移植を行う理由は何か。（同旨1件）
- ⑤ 子宮内で発生させたマウス、ラットが出生した後、長期間のモニタリングのために最長で2年間飼育する計画になっているが、「2年間」の根拠は何か。
- ⑥ 出生したマウス、ラットは最長2年間飼育するとしているが、「途中で使用しなくなった場合」とは何を想定しているのか。

《細胞の提供について》

- ⑦ 動物性集合胚作成のための細胞提供者5名のうち3名が研究者と学内倫理委員会の議事録に出ているが、提供について強制などが働かないことを確認したい。
- ⑧ 個人情報保護の方法について、細胞提供者が詳細な研究の説明を希望する場合には、研

究者が細胞提供者に直接会うことが考えられるが、その場合にも細胞提供者の個人情報を知ることができないような仕組みになっているのか。

《交雑個体または、交雑個体に類する個体の生成を防止するための措置》

- ⑨ 動物性集合胚の発生継続に当たり、神経細胞のキメリズムの判断とした「30%」の根拠は何か。(同旨3件)
  - ・大脳神経細胞のヒトキメラ率が30%であってもマウスの知能が高くなるわけではないが、一般市民の視点からは、そのような脳を持つマウスが不気味に映る可能性がある。本研究は移植可能なヒト臓器の作成が目的であるため、その副産物としての大脳キメラマウスの作成には注意を要すると考える。
  - ・ブタ等の大型動物に研究を進めるためには、大脳のキメラ率は低くした方がよいのではないか。
  - ・発生初期での高キメラ率とその後の低下は自然な経過であることから、2段階目のチェックポイントではキメラ率の設定をより低い値とできるのではないか。
  - ・チンパンジーiPS細胞での実験等からも実際には高いキメラ率になる可能性は低いと思われるが、ヒトnaïve型iPS細胞を用いて作製したキメラ胚が、予想外に高いキメリズムとなる可能性はないか。
- ⑩ キメリズムは個体によって異なるため、ヒト神経細胞のキメリズムが30%を超えない事を確認するキメリズムの解析は同じ個体を用いた経時的観察が必要ではないか。
- ⑪ 近年、霊長類ではユビキタスプロモーターの組織特異性が見いだされているため、キメリズム確認のためのプロモーターは規定した方がよいのではないか。
- ⑫ 「自然災害など何らかの要因でヒト-動物キメラ個体が飼育ケージ外に出てしまった場合は直ちに殺処分する。」とあるが、オスの作製個体が逃げて交配したことが完全に否定されない場合に、同室のメス個体を殺処分する必要はないか。また野生型オスが逃げた場合も、同室のメスの作製個体を処分する必要はないか。

#### 【◎届出書修正意見】

- ① 提供者への「説明文書」の中で、「研究の概要」と「研究方法」を合わせ読むと、研究に用いる動物の種類が分かりづらいため、分かりやすい記載にした方がよい。
- ② 提供者への「説明文書」の中で、同意の撤回について、産仔が得られていた場合はその個体の解析までは撤回が及ばないこと、同意撤回以降の追加の実験は行わないことについて明文化し、同意の撤回の時期・範囲について図示などを行い、説明したほうがよい。
- ③ 出生したマウス・ラットの個体の取扱いについて、「使用しなくなった」という表現より「研究対象でなくなった場合」の方が適切と考えられる。
- ④ 出生後の個体の取扱いを終了した場合、安楽死後に「火葬」と記載している点について、学内倫理委員会の指摘に応じた修正が必要と考えられる。

## 特定胚指針等の関連規定と届出の記載内容について

- ：特定胚の取扱いに関する指針の要求事項
- ：ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律又は同法施行規則の規定事項
- ・(青字)：特定胚の取扱いに関する指針ガイダンスに記載の届出書記載要領

特定胚指針等の関連規定	届出の記載内容 (『』内は抜粋)
<b>作成の目的</b>	
<p>●指針第12条第1項 動物性集合胚の作成は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、行うことができるものとする。</p> <p>一 動物性集合胚を用いない研究によっては得ることができない科学的知見が得られること。</p> <p>●指針第15条第1項 作成後又は譲受後の動物性集合胚は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、取り扱うことができるものとする。</p> <p>一 (略)</p> <p>二 第十二条第一項第一号に規定する要件を満たしていること。</p> <p>・動物性集合胚を作成する研究によってどのような科学的知見を明らかにするかについて、研究背景も含め分かりやすく記載すること。</p> <p>・胎内移植及び個体産生をする場合にはその目的も含めて記載すること。</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『本研究は、ヒトに移植することが可能なヒト細胞由来臓器を動物体内で作成する基礎的研究として、ヒト細胞と正常動物胚または標的とする臓器を欠損した動物胚との間でヒト-動物キメラを作成するものである。</p> <p>高度に統合されたヒト-動物キメラを作成するには進化的ギャップを埋めるなんらかの改変が必要であると予想され、改変を施した各種のヒト細胞を用いた動物性集合胚を子宮内で発生させることにより、ヒト-動物キメラが成立する条件を明らかにしたい。』</p>
<b>作成の方法</b>	
<p>●指針第2条 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、人クローン胚及び動物性集合胚(一以上の動物胚とヒトの体細胞又はヒト受精胚の胚性細胞とが集合して一体となった胚に限る。以下同じ。)に限るものとする。</p> <p>・動物性集合胚を作成する方法について、作成する胚が特定胚指針第2条で規定されている動物性集合胚(一以上の動物胚とヒトの体細胞又はヒト受精胚の胚性細胞とが集合して一体となった胚に限る。)であることがわかるように記載すること。</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『1. 動物性集合胚作成後に追跡できるように、移植に用いるヒト細胞にウイルスベクター等により恒常的に蛍光色素を強制発現させるコンストラクトを導入する。』</p> <p>2. 8細胞期から胚盤胞期のマウス、ラット、ブタ、またはカニクイザル胚に、蛍光標識したヒト iPS 細胞を移植し、動物性集合胚を作成する。</p> <p>動物性集合胚の作成法には以下が挙げられる。</p> <p>i. 8細胞期注入法 宿主胚が8細胞期の段階に、マイクロインジェクターを用いて1-10個のヒト細胞を胚腔内へ移植する。</p> <p>ii. 8細胞期凝集法 透明帯を除去した8細胞期胚に、10個程度の細胞からなるヒト iPS 細胞塊を隣接させ、凝集によって混合させる。</p> <p>iii. 胚盤胞期移植</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>・取り扱う細胞（例えばマウスの胚とヒト iPS 細胞など）を明確に記載すること。</li> <li>・取り扱う細胞の遺伝子改変を行う場合にはその内容について記載すること。</li> <li>・ヒトの胚や卵子は使わないことについて、わかるように記載すること。（動物性集合胚を作成した後の取扱いについては、「作成後の取扱いの方法」欄に記載すること。）</li> <li>・動物性集合胚の作成予定について概数を記載すること。</li> </ul>	<p>宿主胚が胚盤胞期の段階に、マイクロインジェクターを用いて1-20個のヒト iPS 細胞を胚腔内へ移植する。</p> <p>3. (a) 子宮内で発生させる場合  子宮内で発生させる場合、用いる動物胚はマウス・ラットのみである。8細胞期胚を用いて動物性集合胚を作成した場合は培養下で胚盤胞期にまで発生させる。胚盤胞期の動物性集合胚を、マウス胚を用いた場合は偽妊娠マウスの、ラット胚を用いた場合は偽妊娠ラットの子宮に移植する。</p> <p>(b) 培養下で発生させる場合  作成後速やかに、培養下で発生させる動物性集合胚はタイムラプスイメージング装置付き共焦点レーザー顕微鏡のインキュベータユニットで培養する。</p> <p>期間中にマウス胚を用いた動物性集合胚は4000個、ラット胚を用いた動物性集合胚は1000個、ブタ胚を用いた動物性集合胚は200個、カニクイザル胚を用いた動物性集合胚は100個を予定している。』</p>
<b>作成予定日</b>	
<p>○法第8条  第六条第一項又は第二項の規定による届出をした者は、その届出が受理された日から六十日（前条第二項後段の規定による通知があったときは、その通知に係る期間）を経過した後でなければ、それぞれ、その届出に係る特定胚を作成し、譲り受け、若しくは輸入し、又はその届出に係る事項を変更してはならない。</p>	<p>以下のとおり記載されている。  『届け出受理日から60日後～2023年3月31日』</p>
<b>作成後の取扱いの方法</b>	
<p>●指針第15条  作成後又は譲受後の動物性集合胚は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、取り扱うことができるものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>一 動物性集合胚を人の胎内に移植しないこと。</li> <li>二 (略)</li> <li>三 動物性集合胚を用いてヒトの生殖細胞を作成した場合には、当該生殖細胞と他の生殖細胞とを受精させないこと。</li> <li>四 動物性集合胚を動物の胎内に移植した場合には、当該動物性集合胚から交雑個体又は交雑個体に類する個体の生成を防止するための必要な措置を講じること。</li> <li>五 動物性集合胚を動物の胎内に移植し、当該動物性集合胚から個</li> </ol>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『(a) 子宮内で発生させたマウス・ラット胚との動物性集合胚  胎仔期に解析した場合、胎仔組織はDNA/RNA抽出、ホルマリン/ホルムアルデヒドで固定したのちに組織標本作成などに用いられる。抽出したDNAはキメリズム解析やメチル化状態の検証に用い、RNAは遺伝子発現解析に用いる。組織標本ではヒト細胞に予め施した蛍光標識を元に、細胞の分布と分化状態の検証に用いる。</p> <p>出生後のヒト-動物キメラは、長期間のモニタリングのために、最長で2年間の飼育を想定している。</p> <p>(b) 培養下で発生させた動物性集合胚  培養下で発生させた動物性集合胚はDNA/RNA抽出、ホルマリン/ホルムアルデヒドで固定したのちに組織標本作成などに用いられる。抽出したDNAはキメリズム解析やメチル化状態の検証に用い、RNAは遺伝子発現解析に用いる。組織標本ではヒト細胞に予め施した蛍光標識を元に、細胞の分布と分化状態の検証に用いる。』</p>

<p>体を作り出した場合には、当該個体と他の個体とを交配させないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>作成した動物性集合胚を滅失して解析する場合には、具体的な方法について記載すること。</li> <li>作成した動物性集合胚を培養する場合には、具体的な方法について記載すること。</li> <li>作成した動物性集合胚を胎内移植及び個体産生をする場合には、胎内移植及び個体産生をしなければ得ることができない科学的知見が得られる必要があるが、必要以上の取扱期間としないこと。</li> </ul>	
<b>動物性集合胚を研究に用いる必要性</b>	
<p>●指針第 15 条 動物性集合胚の作成は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、行うことができるものとする。</p> <p>一 動物性集合胚を用いない研究によっては得ることができない科学的知見が得られること。</p> <p>二 第十二条第一項第一号に規定する要件を満たしていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>動物性集合胚を用いない研究によっては得ることができない科学的知見が得られることがわかるように記載すること</li> <li>胎内移植及び個体産生をする場合にはその必要性について記載すること。</li> <li>先行研究を踏まえつつ記載すること。</li> </ul>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『1. 移植可能なレベルの臓器作成の必要性      上述のとおり、多能性幹細胞等から培養下で分化誘導して作成した細胞によって治療できる病状には限りがある。これにはコスト面から準備できる分化細胞の数に制限があるために大量の細胞移植が必要なケースに対応できないこと、分化細胞には寿命があるために継続的な移植が必要になること、生体内にくらべ相対的に単純化された培養下の分化系で作成された細胞は機能が不十分（未熟）であることが多いことなどが挙げられる。特に臓器不全のような重篤な症状に対応することは不可能である。これらの問題を解決するのが、多能性幹細胞からの臓器作成である。</p> <p>2. 臓器作成への動物性集合胚利用の必要性      オルガノイドや3Dプリンティングといった手法で、生体外で臓器を模した構造を作る試みが近年急速に発達しつつある。しかし、臓器が大きくなるに従い栄養供給の問題が生じるため、生体外で維持できる臓器様構造の大きさは1cm<sup>3</sup>に満たないのが現状である。现阶段の技術水準では臓器を維持できる環境は生体内しかない。また、発生プロセスを経ることで、目的とする臓器や組織、細胞が培養下よりも正常に分化することが期待できる。ヒトの発生環境を利用することは生命倫理の観点からもあり得ず、動物胚発生環境およびその後の生体環境を利用することが唯一の選択肢である。そのため、ヒト細胞を動物胚に移植した動物性集合胚を利用する必要がある。</p> <p>3. 動物性集合胚の胎内移植および個体産生の必要性      培養下で可能な動物胚の発生段階は、最も進んだ段階まで発生させられるマウス胚であっても、臓器形成以前または臓器の原基形成時点までである。移植可能なレベルの完全に分化した臓器を形成するには、動物性集合胚を子宮内で発生させる必要がある。また、ヒト-動物キメラに形成された臓器の機能、ヒト-動物キメラにおける全般的な異常の有無を確認するには胎生期のみでは不十分であることから、個体産生させる必要がある。      動物性集合胚を利用する以外の手法としては、着床後の臓器欠損動物胚にヒト細胞を移植してヒト-動物キメラを作成する方法も考えられるが、現時点では子宮内の微小な動物胚の標的領域に正確にヒト細胞を移植する技術が存在しないため、現実的には実施不可能である。』</p>

作成者の技術的能力	
<p>●指針第 12 条第 1 項</p> <p>動物性集合胚の作成は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、行うことができるものとする。</p> <p>二 動物性集合胚を作成しようとする者（以下この条及び次条において「動物性集合胚作成者」という。）が動物性集合胚を取り扱う研究を行うに足りる技術的能力を有すること。</p> <p>・全ての動物性集合胚を作成する予定のある者の氏名を記載すること。</p> <p>・各作成者の技術的能力について、動物性集合胚を作成する技術的能力があることがわかるように記載すること。</p> <p>例：動物の集合胚（例えばマウス胚＋サル細胞）の作成実績等</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『申請者の研究グループでは、日常的にマウス胚を用いたキメラ作成、ヒト iPS 細胞株の樹立・培養を行っており、本計画遂行に必要な技術・機材を全て有している。</p> <p>作成責任者及び研究者の技術的能力を示す略歴、研究業績等については、別紙に記載した（別添 4）。』</p>
動物性集合胚の取扱場所	
<p>・動物性集合胚の取扱場所について、以下の内容を記載すること。</p> <p>-動物性集合胚の作成場所</p> <p>-動物性集合胚を動物の胎内に移植する場合には当該動物の取扱場所</p> <p>-当該動物性集合胚から個体を作り出す場合には当該個体の取扱場所</p> <p>・動物性集合胚の取扱場所において用いる設備について具体的に記載すること。</p> <p>・動物性集合胚の取扱場所は、人の胎内に移植することのできる医療施設としないこと。</p> <p>・動物性集合胚の取扱場所でその他のヒト又は動物の胚の作成又は取扱いを行う場合には、当該胚とのコンタミネーションを防止する措置について記載すること。</p>	<p>以下の内容が記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒト-マウスキメラの飼育場所：アムジェンホール 1F P1A 飼育室 1</li> <li>・ヒト-ラットキメラの飼育場所：アムジェンホール 1F P1A 飼育室 2</li> <li>・承認済みの動物性集合胚の胎内発生についての動物実験計画書を添付する（別添 3）。</li> <li>・ヒト-動物キメラ胚の培養下での発生：アムジェンホール 1F P2 実験室、一号館東棟 110 室（別添 2 参照）</li> </ul> <p>また、「作成の方法」欄に以下の内容が記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・動物性集合胚はアムジェンホール 1F 胚操作室で作成する（別添 2-1）。</li> <li>・子宮移植までの間、取り違えを防ぐために動物性集合胚は胚操作室内の専用インキュベータで培養する（別添 2-1）。</li> </ul>
動物性集合胚の作成に用いる動物胚の種類	
<p>・動物性集合胚の作成に用いる動物胚の動物種を記載すること。</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『・子宮内で発生させる場合に用いる動物胚：マウス、ラット</p> <p>・培養下で発生させる場合に用いる動物胚：マウス、ラット、ブタ、カニクイザル』</p>
作成に用いるヒトの細胞の種類及び入手先	
<p>・動物性集合胚の作成に用いるヒトの細胞の種類（iPS細胞、ES細胞、組織幹細胞等）について記載すること。</p>	<p>以下の内容が記載されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ヒト細胞由来 iPS 細胞 <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究目的において使用用途制限のない市販のヒト細胞由来 iPS 細胞</li> <li>・既に動物性集合胚作成に用いることへのインフォームドコンセントを頂いたボランティアの方の末梢血から作成した iPS 細胞のうち、さらにヒト-動物キメラ個体の作成に同意を頂いた方の検体由来 iPS 細胞</li> </ul> </li> <li>2. その他のヒト細胞株（略）</li> </ol>

移植先の動物の種類及び当該動物に移植する理由	
<p>・動物性集合胚を胎内に移植する動物の種類及び、当該動物とする理由について記載すること。</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『マウス：ヒト細胞→マウス胚キメラの発生に用いる。マウスはモデル動物として汎用されており、発生学的・繁殖学的知見が蓄積されている。また全ゲノム情報が解読されていることから、異種間キメラの分子生物学的解析手法を行いやすい。先行研究ではヒト→マウスキメラは最長で胎生10.5日までの低頻度のキメラしか確認されておらず、曖昧動物(交雑動物)が作出される可能性は極めて低いと予想される。</p> <p>ラット：ヒト細胞→ラット胚キメラの発生に用いる。マウス同様にモデル動物として長年研究が進められており、発生学的・繁殖学的知見が蓄積されており、全ゲノム情報も解読されている。マウスと比べて身体が大きいことから、ヒトとのキメラが成立した場合により大きい臓器、より多くの組織が得られる利点がある。先行研究は存在しないが、進化的にマウスの近縁種であり、発生プロセス、各遺伝子の構造・発現領域・発現時期もよく類似していることから、マウスと同様の結果が得られると予想される。</p> <p>移植先の動物は全て野生型で、遺伝子組み換え動物を用いることはない。』</p>
交雑個体又は交雑個体に類する個体の生成を防止するための措置	
<p>●指針第15条第1項</p> <p>作成後又は譲受後の動物性集合胚は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、取り扱うことができるものとする。</p> <p>三 動物性集合胚を用いてヒトの生殖細胞を作成した場合には、当該生殖細胞と他の生殖細胞とを受精させないこと。</p> <p>四 動物性集合胚を動物の胎内に移植した場合には、当該動物性集合胚から交雑個体又は交雑個体に類する個体の生成を防止するための必要な措置を講じること。</p> <p>・先行研究等の科学的知見を踏まえ、動物の胎内に移植した場合に予想される経過及び交雑個体又は交雑個体に類する個体の生成を防止するためにとる措置について記載すること。</p> <p>・「交雑個体又は交雑個体に類する個体」の具体例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ヒトと動物の特徴が混ざった外見の生物(例：ヒトの手足や顔(鼻、耳)等を持つ生物、全身がヒトの皮膚の生物)</li> <li>-ヒト細胞由来の脳神経細胞の影響により、人の言語を話す、人のような高次脳機能(認知、行動、精神活動)を持つ等の生物</li> <li>-ヒト細胞由来の生殖細胞を持つ生物が交配することにより生じるヒト動物</li> </ul>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『先行研究において、ヒト-マウスキメラの発生は最長でE10.5までしか報告されておらず、その時点でのキメリズム(ドナーであるヒト細胞の寄与率)は著しく低かった。本研究でも移植する細胞またはマウス胚になんらかの改変を加えない限りは発生後期までキメラ状態を維持できないと想定している。そのため、キメラ胚は発生初期から各段階で摘出しキメリズムを測定し、徐々に発生期間を延長していく。動物性集合胚の出生に向けては特に二段階のチェックポイントを設ける。第1段階は大脳皮質の層構造が形成される時期(マウスE14.5;ラットE16.5)、第2段階は出生直前だが帝王切開後に生存できない時期(マウスE17.5;ラットE19.5)とし、いずれも大脳皮質におけるヒト神経細胞のキメリズムが30%を超えないことが発生を続けることとの条件とする。一度でもキメリズムが30%を超えた細胞株については神経細胞への分化を阻害する遺伝子改変を行わない限り、動物性集合胚作成には用いない。以上の手段により、ヒト脳高次機能を有するあいまい動物の誕生を回避する。なお、チンパンジーiPS細胞とマウスまたはブタ着床前胚との間のキメラにおいて大脳におけるキメリズムをdroplet digital PCRで測定した結果、キメラ個体間における平均キメリズムは0.001%以下かつ大脳以外の組織の平均値よりも低かった。ヒトiPS細胞-動物キメラでの中枢神経における寄与率も同等であると予想される。』</p>

<p>交雑胚等に由来する生物          ・「防止するための必要な措置」の具体例          -分化制御技術          -胎仔の段階的観察による確認</p>	
<b>作り出した個体と他の個体との交配を防止するための措置</b>	
<p>●指針第 15 条第 1 項          作成後又は譲受後の動物性集合胚は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、取り扱うことができるものとする。          五 動物性集合胚を動物の胎内に移植し、当該動物性集合胚から個体を作り出した場合には、当該個体と他の個体とを交配させないこと。</p> <p>・動物性集合胚から作り出した個体と他の個体との交配を防止するため、作り出した個体を他の個体と同一のケージで飼育しない、作り出した個体の避妊去勢手術を行う等の措置について記載すること。</p>	<p>以下のとおり記載されている。          『出生後のヒト-動物キメラ個体および母親は飼育ケージごとヒト-動物キメラ個体専用の飼育ラックに移動し、取り違えを防止する。離乳後ただちにヒト-動物キメラ個体は単頭飼育に移行し、他動物との交配を避ける。自然災害等なんらかの要因でヒト-動物キメラ個体が飼育ケージ外に出してしまった場合は直ちに殺処分する。』</p>
<b>同意の取得の方法</b>	
<p>●指針第 15 条</p> <p>1 動物性集合胚作成者は、動物性集合胚の作成にヒトの細胞を用いることについて、その提供者から書面により同意を得るものとする。</p> <p>2 動物性集合胚作成者は、第一項の同意を得るに当たり、次に掲げる事項に配慮するものとする。</p> <p>一 提供者が同意をしないことを理由として、不利益な取扱いをしないこと。</p> <p>二 提供者の意向を尊重するとともに、提供者の立場に立って公正かつ適切に次項の説明を行うこと。</p> <p>三 提供者が同意をするかどうかを判断するために必要な時間的余裕を有すること。</p> <p>3 動物性集合胚作成者は、第一項の同意を得ようとするときは、あらかじめ、提供者に対し、次に掲げる事項を記載した書面を交付し、その内容について説明を行うものとする。</p> <p>一 動物性集合胚の作成の目的及び方法</p> <p>二 提供を受ける細胞の取扱い</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『【同意の回答期間】          以前の培養下での動物性集合胚研究に同意し細胞を提供して頂いた方に対し、直接または書面にて作成研究の内容を説明した後、同意の回答まで 14 日間の回答期間を設ける。説明後 1 4 日以上経過しても同意又は不同意の回答がない場合、一度だけ書面にて同意又は不同意の回答を求める。それでも回答がない場合は、不同意と見なす。</p> <p>【同意の撤回機関】          同意の撤回は随時可能。同意の撤回があった場合は、それ以降当該 iPS 細胞を用いた動物性集合胚の作成を停止する。また、同意の撤回が当該 iPS 細胞の使用全般である場合は、それ以降当該 iPS 細胞の使用を停止し全て廃棄する。ただし、停止前までに既に得られた結果は、科学的事実であり、その公表まで撤回することはできないこととする。</p> <p>【個人情報の保護の方法】          I. 同意の再締結方法          以前の培養下での動物性集合胚研究に同意し、検体を提供して下さった方の情報は連結可能匿名化され、個人情報保護管理者のみが ID と提供者名を符合させられるようになっている。</p> <p>1. 研究責任者は、個人情報保護管理者に対して、使用を希望する細胞 (ID 管理) の細胞提供者に動物性集合胚作成研究への参加の意思を確認するように求める。</p> <p>2. 個人情報保護管理者は、細胞提供者に対して、説明書 (別添 5-1) 、同意書・同意撤回書 (別添 5-2) を送付する。</p> <p>3. 細胞提供者は、研究の説明書を読み、自由意思により作成</p>

- 三 動物性集合胚の作成後の取扱い
- 四 提供者の個人情報の保護の方法
- 五 提供者が将来にわたり報酬を受けることのないこと。
- 六 提供者が同意をしないことによって不利益な取扱いを受けないこと。
- 七 提供者が同意を撤回することができること。
- 4 提供者は、第一項の同意を撤回することができるものとする。

○法第13条

第六条第一項又は第九条の規定による届出をした者は、その届出に係る特定胚の作成に用いられた胚又は細胞の提供者の個人情報（個人に関する情報であつて、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と照合することにより、特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。以下この条において同じ。）の漏えいの防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講ずるよう努めなければならない。

の同意又は不同意を同意書（別添 5-2）に記載して、連絡担当者に送付する。

（注1）細胞提供者が詳細な研究の説明を希望する場合は、連絡担当者にその旨を連絡する。連絡担当者は、個人情報保護管理者にその旨を伝え、説明者の日程を確認し、連絡担当者を介して細胞提供者に連絡する。なお細胞提供者の希望があれば、説明への第三者の同席を認める。

（注2）書面の送付又は送付後14日以上経過しても同意又は不同意の回答がない場合、一度だけ書面にて同意又は不同意の回答を求める。それでも回答がない場合は、不同意と見なす。

- 4. 連絡担当者は、個人情報保護管理者に同意書を渡す。
- 5. 個人情報保護管理者は、説明者（研究責任者）に対して、使用を希望する細胞（ID管理）が作成に使用できるか否かを書面で回答する。

II. 同意の撤回方法

同意の撤回は随時可能。動物性集合胚の作成前であれば、当該iPS細胞は作成に使用しない。本研究で用いたiPS細胞の使用全般についても撤回できる。同意を撤回する場合、

- 1. 細胞提供者は、説明書にある連絡先（連絡担当者）に連絡する。（ID番号がわかればその番号を伝える。）連絡担当者は直ちに、個人情報保護管理者を介して研究責任者に同意の撤回があったことを伝え、当該細胞を用いた研究の停止を求める。
- 2. 研究責任者は当該細胞を用いた研究を停止する。
- 3. 連絡担当者は、細胞提供者が同意撤回書を保管している場合、記入の上送付してもらう。ない場合は、メール、郵送その他の方法で送る。
- 4. 連絡担当者は送られた同意撤回書を、個人情報保護管理者を介して研究責任者に渡す。
- 5. 研究責任者は、当該研究でのiPS細胞の使用を停止し廃棄したことを書面にて個人情報保護管理者、連絡担当者を介して、細胞提供者に通知する。

なお、細胞提供者は、同意の撤回によっていかなる不利益を被ることはない。ただし、停止前までに既に得られた結果は、科学的事実であり、その公表まで撤回することはできないこととする。なお、撤回時点で発生中であった胎仔は直ちに発生を停止させ処分するが、既に誕生していたヒト-動物キメラ個体については最長2年間の飼育・観察および解析を行うことができるものとする。

III. 将来的な使用について

本研究に用いることに同意頂いたヒトiPS細胞は、提供者の同意のもと、研究目的を同一とする共同研究機関に提供できる。他の目的に用いる場合には、事前に本学あるいは関係機関の倫理審査委員会において、当該研究の科学的妥当性、倫理的適合性、個人情報の保護、個人の不利益の有無、関連法令の遵守等について審査を行うことを原則とする。委員会の審査により、別に同意の取得を求められた場合は、提供者から同意を得ることとする。

	<p>このように、細胞提供者に連絡をとる必要性が生じる可能性があることから、個人情報 は本研究で用いた iPS 細胞について細胞提供者の再同意を必要としないことが明白となった時期に破棄することとする。』</p>
<p><b>倫理審査委員会の名称、構成員及び専門分野</b></p>	
<p>○施行規則第 1 条第 2 項 八 機関内倫理審査委員会又は意見を聴いた倫理審査委員会（以下単に「倫理審査委員会」という。）の名称、構成員及び構成員の専門とする分野</p> <p>・倫理審査委員会の構成員及び専門分野について、以下の要件が満たされていることが分かるように記載すること。 ①生物学・医学の専門家等の自然科学の有識者、倫理学・法律学の専門家等の人文・社会科学の有識者、一般の立場で意見を述べられる者から構成されていること。 ②男女両性で構成されていること。 ③5 名以上であること。 ④取扱者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること。 ⑤作成者及び譲受者が審査に参画しないこと。</p>	<p>倫理審査委員会は、医学、生物学、法律、生命倫理の専門家及び一般の立場に立って意見を述べる者から成り、男女各 4 名、取扱者の所属機関外の者 2 名から構成。作成者は審査に参画していない。</p>
<p><b>倫理審査委員会の意見</b></p>	
<p>○指針第 16 条第 1 項 動物性集合胚を作成し、又は譲り受け、及びこれらの行為後に特定胚を取り扱おうとする者（以下この条において「動物性集合胚取扱者」という。）は、当該動物性集合胚の取扱いについて、法第六条に規定する文部科学大臣への届出を行う前に、動物性集合胚取扱者の所属する機関（動物性集合胚取扱者が法人である場合には、当該法人。以下この条において同じ。）によって設置された倫理審査委員会の意見を聴くものとする。</p> <p>・審議の結果だけでなく、審議の経過が分かるように記載すること ・動物への胎内移植を行う研究については、倫理審査委員会において動物実験に関する手続が行われていることを確認したことが分かるように記載すること。 ・遺伝子組換え生物等を使用等する場合は、倫理審査委員会において遺伝子組換え実験に係る検討がなされていることを確認したことがわかるように記載すること。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2019 年 4 月 26 日「国立大学法人東京大学倫理審査専門委員会」を開催し意見聴取。</li> <li>2. 2019 年 5 月 24 日に委員に対して修正内容の確認を求め、委員の指摘により再度修正。</li> <li>3. 2019 年 6 月 19 日に再度委員に確認し、2019 年 6 月 24 日付で委員会として承認。</li> </ol>