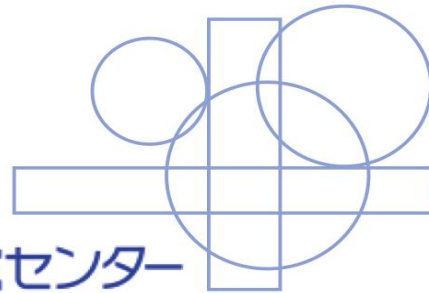


第126回特定胚等研究専門委員会

ヒト胚モデル研究の背景と研究倫理



国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development



国立成育医療研究センター
研究所再生医療センター
阿久津英憲

ヒト胚モデル研究の背景と研究倫理

1. ヒト胚研究の背景

2. ヒト胚モデルとは？

3. ヒト胚モデル研究のための大きな考え方



ヒト胚発生（特に初期発生過程）研究の課題

ヒト胚発生研究がなぜ進まないか？

着床～胎仔成熟のいつ、どこに原因があるのか？

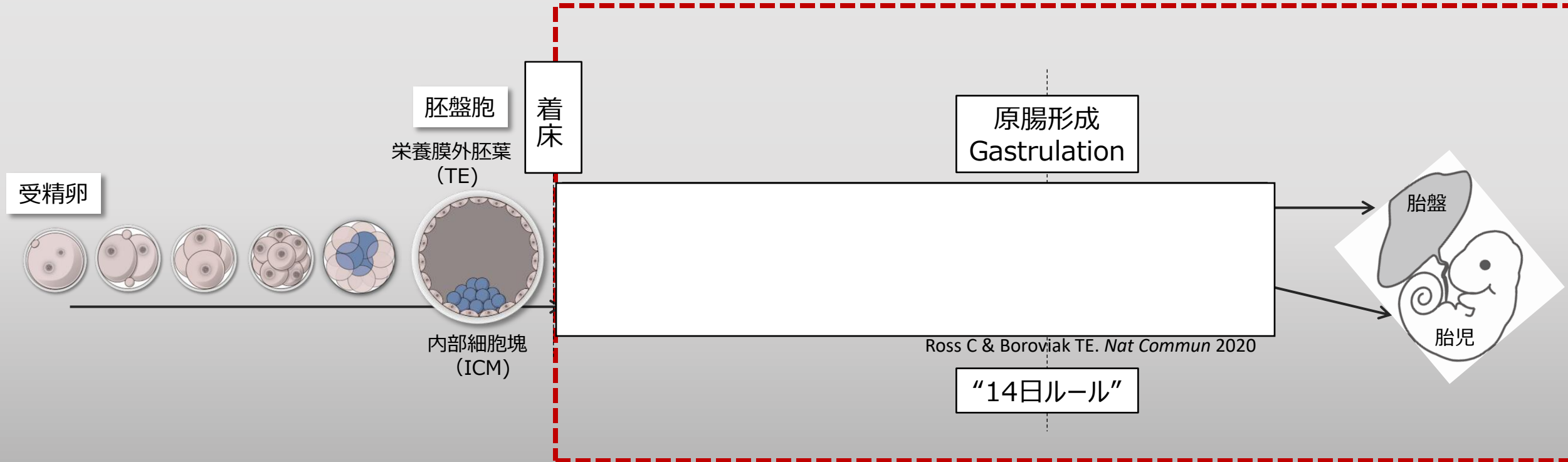
- 哺乳類の個体発生には、子宮への胚の着床が必要。
→ 子宮内で生じる着床、胎仔成長の直接・経時的な観察が困難。

- ヒト(霊長類)は、卵子/受精卵の入手が困難

	マウス	ヒト
発情周期	4-5日	約28日
排卵数	約10個	約1個

- 実験の試行回数、実験条件の最適化、再現性の担保の制約。

ヒト胚発生研究の難しさ



幹細胞による研究の展開

多能性幹細胞階層性 (naïve, primed, formative, etc) に関する知見

多能性幹細胞

ES細胞
iPS細胞

ヒト胚研究

Embryoid

Gastruloid

Organoid

Monash University

Yamanaka, et al. Nature 2023

Akutsu@NCCHD

Uchida, et al. JCI Insight 2017

臓器オルガノイド
肺・腸・脳など

ヒト幹細胞、受精胚研究の進み

- ・分子レベルの知見が蓄積（ヒト多能性幹細胞や着床前の初期胚など）
- ・幹細胞の科学的知見の深まり、培養技術の進展

2016年まで受精胚体外培養でDay 9を越える研究はない

An in-vitro model for stromal invasion during implantation of the human blastocyst

Janet Carver, Karen Martin¹, Isabella Spyropoulou, David Barlow, Ian Sargent and Helen Mardon²

Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

(Carver J, et al. *Hum Reprod* 2003)



Self-organization of the *in vitro* attached human embryo

Alessia Deglincerti^{1*}, Gist F. Croft^{1*}, Lauren N. Pietila¹, Magdalena Zernicka-Goetz², Eric D. Siggia³ & Ali H. Brivanlou¹

Day 14近くまで体外培養可能に

(Deglincerti A, et al. *Nature* 2016)

Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues

Marta N. Shahbazi^{1,2}, Agnieszka Jedrusik^{1,3}, Sanna Vuoristo^{1,3}, Gaelle Recher^{1,4}, Anna Hupalowska¹, Virginia Bolton¹, Norah M. E. Fogarty², Alison Campbell⁴, Liani G. Devito², Dusko Ilic², Yakoub Khalaf², Kathy K. Niakan⁵, Simon Fishel⁴ and Magdalena Zernicka-Goetz^{1,2}

(Shahbazi MN, et al. *Nat Cell Biol* 2016)

Single-cell transcriptomic characterization of a gastrulating human embryo

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04158-y>

Received: 28 July 2020

Richard C. V. Tyser^{1,6}, Elmir Mahammadov^{2,3,4,6}, Shota Nakanoh⁵, Ludovic Vallier⁵, Antonio Scialdone^{2,3,4,7,8} & Shankar Srinivas^{1,7,8}

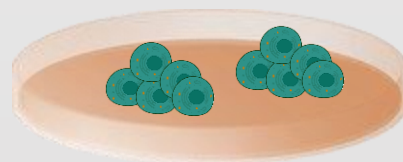
(Tyser RC, et al. *Nature* 2021)

着床後のヒト胚で解析精度向上
各前駆細胞探索：
造血幹細胞、始原生殖細胞など

ヒト幹細胞、受精胚研究の進み

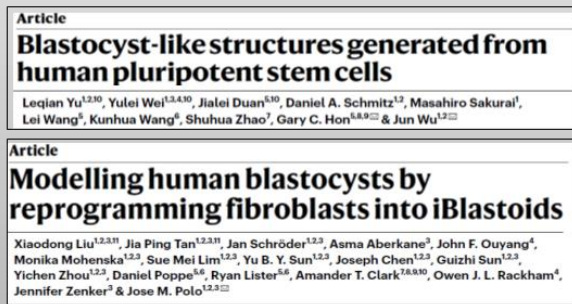
ヒト：幹細胞から作製する着床周辺期～初期胚発生モデル

ヒト



ES/iPS細胞

疑似胚盤胞作製



(Liu X, et al. *Nature*2021)

(Yu L, et al. *Nature*2021)

Method of the Year 2023;
methods for modeling
development



(Oldak B, et al. *Nature* 2023)

他、別々な研究室から5報ほぼ同時に発表



In vitro embryo models supported by methods development in adjacent fields have revolutionized our understanding of embryogenesis.

ヒト胚モデル研究の背景と研究倫理

1. ヒト胚研究の背景

2. ヒト胚モデルとは？

3. ヒト胚モデル研究のための大きな考え方



ヒト胚モデルとは

「多能性幹細胞等からのヒト胚に類似した構造の作成等に関する検討」に係る作業部会
「ヒト胚に類似した構造」の取扱いに係る調査・検討の結果について
(令和 6年4月17日 第145回生命倫理専門調査会にて報告)

2. ヒト受精胚とヒト胚モデルについて

(1) ヒト受精胚とヒト胚モデルの相違点

「ヒト胚モデル」は、ヒト幹細胞等（生殖細胞を除く）から作成する分化誘導体で、初期胚である胚盤胞や着床期以降の胚様の特性（形態・構造、遺伝子発現や細胞・組織など）を一部示す細胞集団であり、ヒト胎児様の構造体とは明らかに異なる。なお、ヒト胎児様とは、各組織や臓器の初期段階が連携し発生・分化の途上にあり、全体として統合される構造体である。また、幹細胞から作られる、特定の組織、臓器様の構造は「オルガノイド」と言われる。ヒト胚モデルは、極初期の発生体に対応するものから複数のオルガノイドを含む細胞の集合というレベルを含むとも考えられる（週齢数を明確に提示できるものではない）。現時点において、ヒト胚モデルは、胚盤胞や着床期以降の胚様の特性を一部示す細胞集団に留まり、ヒト受精胚と同等とは言えない。また、マウス等の他の動物であっても、個体産生は報告されていない。そのため、ヒト胚モデルは、ヒト胚やヒトクローン胚と異なり人の母胎内に移植しても人になり得る可能性を有するとは考えられない。

ヒト胚モデルとは

細胞種類で比較しても本物の胚盤胞とは異なる

ヒト胚モデル（ブラストイド）

ブラストイドを構成している細胞はどのような細胞か？

ES, iPS細胞の
分化・自己集合 (USA)

Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells

Yu L *et al.* Nature 591(7851):620-626 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03356-y>

体細胞のリプログラミング
分化・自己集合 (オーストラリア)

Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells

Liu X *et al.* Nature 591(7851):627-632 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03372-y>

ES, iPS細胞の
分化・自己集合 (UK)

Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation

Yanagida A *et al.*, Cell Stem Cell 28(6): 1016-1022.e4 (2021)
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.04.031>

本来の胚盤胞には存在しない細胞が、
ブラストイドを構成している。



本来のヒト胚を完全には模倣していない

Reprogrammed blastoids contain
amnion-like cells but
Not trophectoderm

Zhao C *et al.*
bioRxiv 2021.05.07.442980; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.07.442980>

胚モデルの評価は、形態だけでは不十分

霊長類での胎内移植実験も行われる

CellPress

Cell Stem Cell

Article

Cynomolgus monkey embryo model captures gastrulation and early pregnancy

Jie Li,^{1,6} Qingyuan Zhu,^{2,6} Jing Cao,^{1,6,8} Ying Liu,^{2,6} Yong Lu,^{1,6} Yining Sun,¹ Qian Li,² Yiming Huang,¹ Shenshen Shang,^{1,7} Xinyan Bian,¹ Chunyang Li,¹ Liansheng Zhang,¹ Yan Wang,¹ Yanhong Nie,¹ Jiqiang Fu,¹ Wenjuan Li,³ Md. Abdul Mazid,³ Yu Jiang,³ Wenqi Jia,³ Xiaolong Wang,³ Yidi Sun,¹ Miguel A. Esteban,³ Qiang Sun,^{1,4,5,*} Fan Zhou,^{2,*} and Zhen Liu^{1,4,5,9,*}

¹Institute of Neuroscience, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, CAS Key Laboratory of Primate Neurobiology, State Key Laboratory of Neuroscience, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China

²Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing, China

³Laboratory of Integrative Biology, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, China

⁴Shanghai Center for Brain Science and Brain-Inspired Intelligence Technology, Shanghai, China

⁵University of Chinese Academy of Sciences, 100049 Beijing, China

⁶Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction of Shaanxi Province, College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shanxi, China

⁷College of Agriculture, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471023, Henan, China

⁸These authors contributed equally

⁹Lead contact

*Correspondence: qsun@ion.ac.cn (Q.S.), zhoufanlove@tsinghua.edu.cn (F.Z.), zliu2010@ion.ac.cn (Z.L.)

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.03.009>

ヒト胚モデルとは

- ・配偶子、受精卵から作られるものではない。
- ・実験動物による研究で、胎仔発生まで至った例はない。
- ・同様に、個体産生の報告はない。
- ・一部、ヒト初期発生の類似した点（細胞・組織レベル、分子発現動態など）を認める。

ヒト胚モデルの意義

- ・ヒト胚発生を理解と医学医療への貢献が期待される。
 - 従来、研究手段がなかった着床周辺期、初期発生過程を試験管内で検証、解析ができる。
- ・不妊症、不育症や先天性疾患の医学、医療や再生医療の発展に貢献し得る。

ヒト胚モデル研究の背景と研究倫理

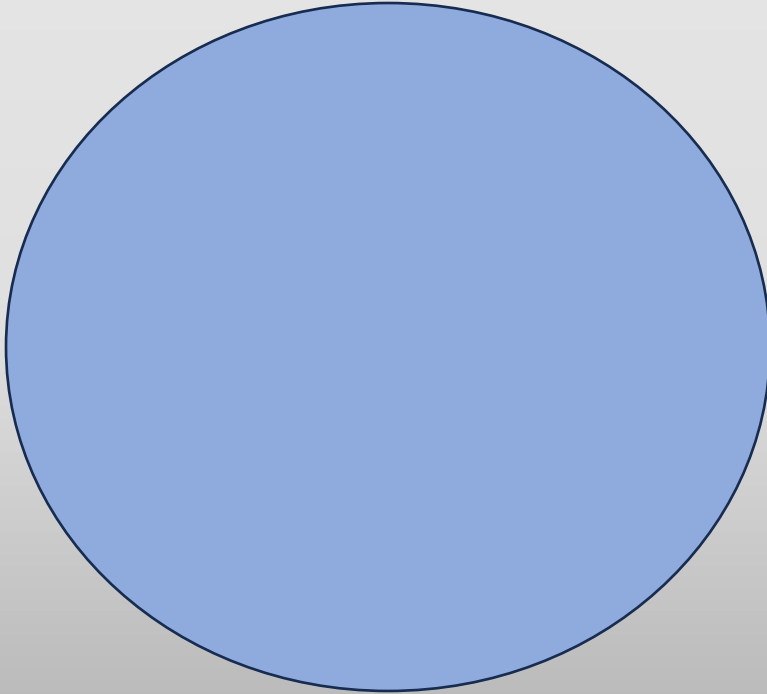
1. ヒト胚研究の背景

2. ヒト胚モデルとは？

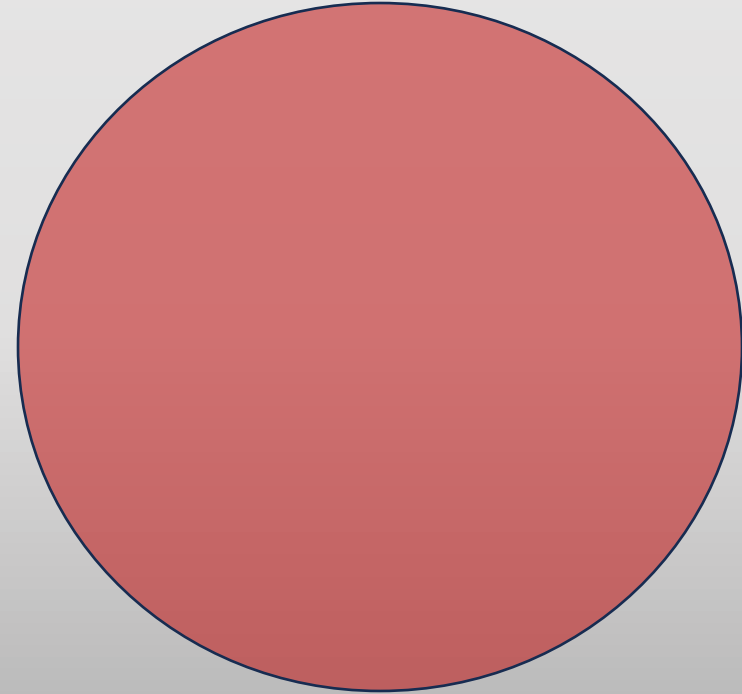
3. ヒト胚モデル研究のための大きな考え方



ヒト胚モデルの何が問題？ 問題がない？

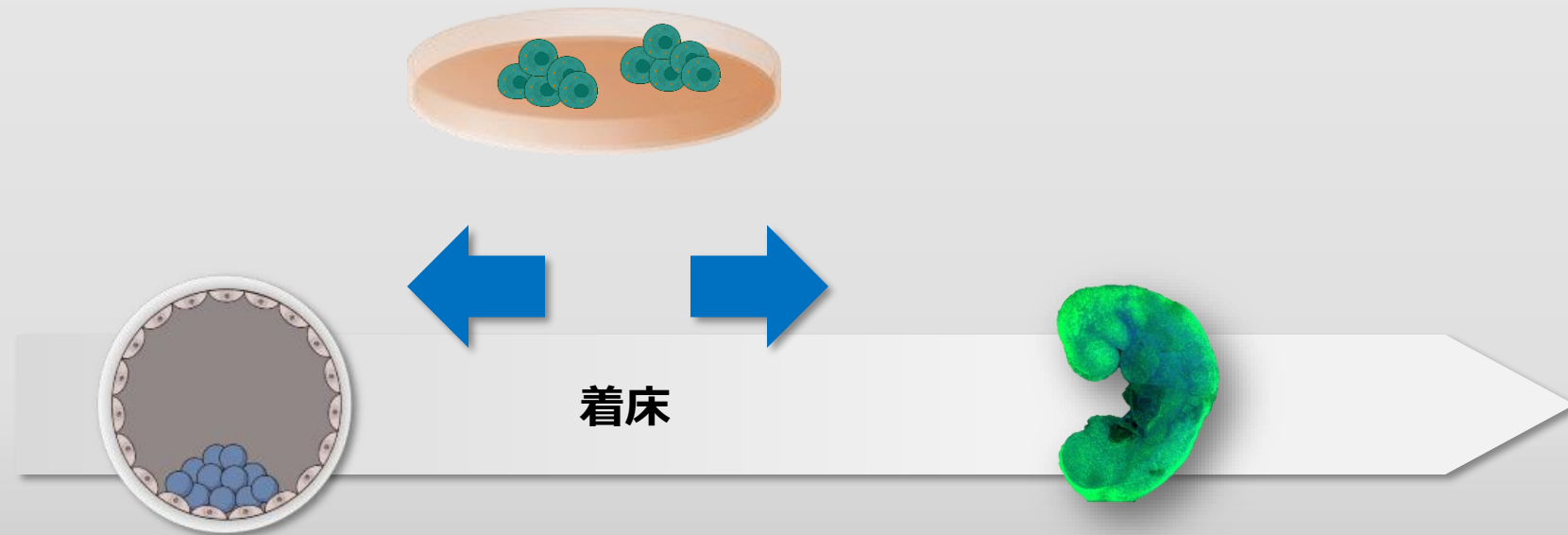


ヒト胚



分化誘導胚

ヒト胚モデルの何が問題？ 問題がない？



生体の胚盤胞に近いというデータ蓄積
個体作成を行わない研究ルール

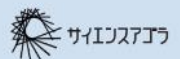
いつまでも培養していい??

胚

－ 「個体に成長する可能性のあるもの」→移植しないと判断できない。現実的に不可能な検証。

14日ルールと移植（生殖目的あるいは胚発生を検証目的）はしない、というルール。
何に依拠し審査するか。ES細胞以外の細胞使用する際、審査体制をどうするか。

一般の方々との対話

どこまで使う？

iPS 細胞からの 脳オルガノイドと胚モデル

オルガノイドなど標本の
観察コーナーあります！

13:00～14:00/15:30～16:00

2024
10/26 ±
14:00～15:30 (13:00 開場)

日本科学未来館 7 階
イノベーションホール

阿久津英憲 博士
国立成育医療研究センター
再生医療センター センター長

柳田絢加 博士
東京大学 農学部 獣医解剖学教室
助教／卓越研究員

坂口秀哉 博士
理化学研究所 生命機能科学研究センター
神経器官創出プログラム 研究リーダー

ファシリテーター
高橋明子 博士
千葉大学大学院 医学研究院 人工知能 (AI)
医学 特任助教／科学コミュニケーター

参加登録はこちらから

人数の把握のため、事前登録のご協力をお願いいたします (参加無料)。

※日本科学未来館の常設展、企画展、ドームシアターへの入場は別途料金が必要です。

サイエンスアゴラ 2024 ウェブサイト
本イベント以外にも多くの企画があるので、ぜひお立ち寄りください。

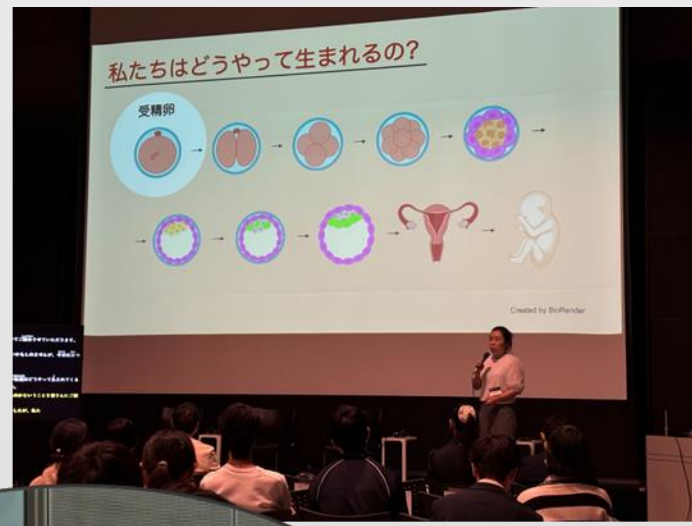



お問合せ先 agora2024organoid@gmail.com

主催 **JH** 国立成育医療研究センター
医療研究推進推進本部
Johri Regenerative Medicine Division

共催 **NCCG** 再生・細胞医療・遺伝子治療研究推進プログラム
再生・細胞医療・遺伝子治療研究推進本部
Neuro-Generation Cell and Gene Therapy

後援 **AMED** 国立研究開発法人
日本医療研究開発機構
日本科学未来館

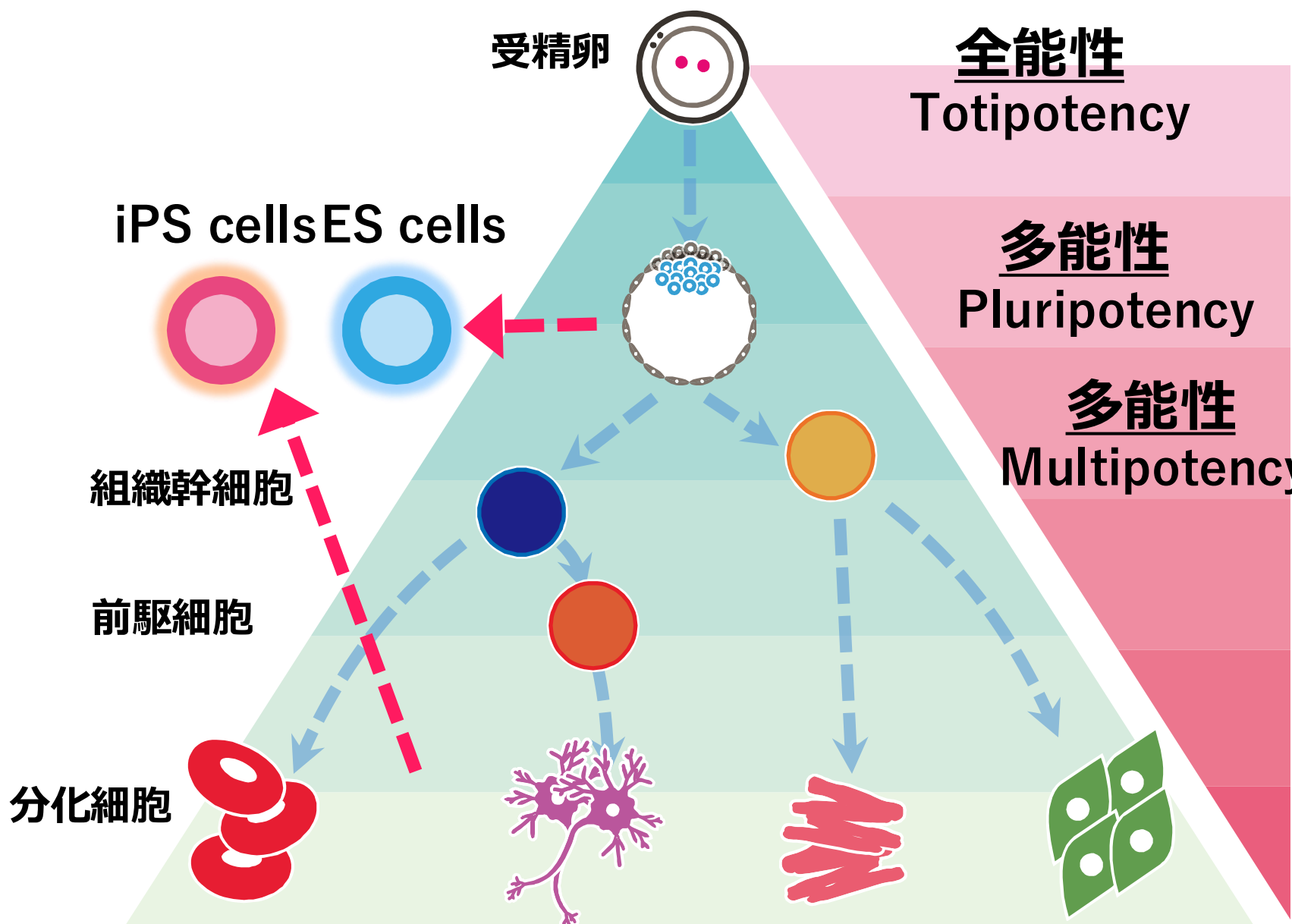




ご静聴ありがとうございました



初期発生と分化多能性



定義
・個体を構成する全ての細胞に分化でき、かつ 自律的に個体に発生 できる
・個体を構成する全ての細胞に分化できるが、自律的に個体発生できない ・3 胚葉すべてに分化できる
・単一の胚葉/細胞系譜に属する2種類以上の細胞に分化できる

“In its most stringent definition, **totipotency is the ability of a single cell to give rise to an entire embryo and its extraembryonic components**—which, in mice, is limited to the one- and two-cell stages of development. By a less-stringent definition, a cell is considered to be totipotent if it has an unbiased ability to contribute to both embryonic and extraembryonic lineages, and is lost as cells gradually restrict their developmental potential and commit to distinct cell lineages by the blastocyst stage.”
(Nature cell biol 2021)

(Sugawara T, Akutsu H. Stem Cell Res Ther 2012)