

# ヒト胚モデル研究

## - 研究現場からの視点 -

柳田 絢加

東京大学大学院 農学生命科学研究科

# はじめに

## 胚盤胞を模倣した『ヒト胚モデル』

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



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



- Yanagida A et al., *Cell Stem Cell* 2021 (UK)



## □ 2023年 内閣府・生命倫理専門調査会 作業部会

第3回  
資料2

### ヒト胚モデルを用いた研究 - 現状と今後 -

柳田 絢加  
東京大学 農学生命科学研究科 獣医解剖学教室

東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

内閣府・生命倫理専門調査会  
第3回「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  
2023年10月30日

## □ 2024年 内閣府・生命倫理専門調査会

第148回生命倫理専門調査会  
資料2

### ヒト胚モデルの作製方法

柳田 絢加  
東京大学大学院 農学生命科学研究科

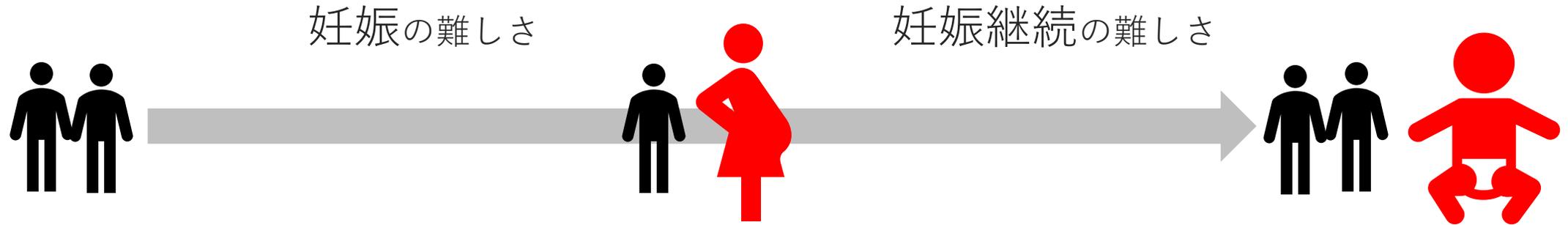
東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

総合科学技術・イノベーション会議  
第148回 生命倫理専門調査会  
2024年7月31日

1

1. ヒト胚モデルのニーズ
2. ヒト胚モデルの作成
3. 研究進展の鍵

# 社会における課題



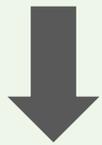
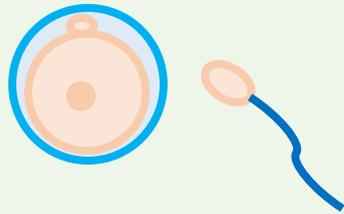
不妊症・不育症・先天性疾患

様々な要因の複合的な組み合わせ

# ヒト胚・幹細胞研究の進展

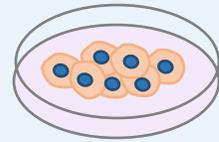
妊娠の難しさ

妊娠継続の難しさ



体外受精, 顕微授精など

生殖補助医療へ貢献



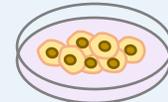
多能性幹細胞

?

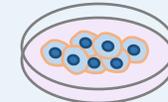
?

?

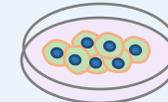
● 器官の**細胞**を2次元で再現する試み



心筋細胞



神経細胞



膵臓の細胞など

● 器官の**構造**を3次元で再現する試み



「オルガノイド」

腸オルガノイド

脳オルガノイド など

「生殖器官の再現の試み」

始原生殖細胞の模倣

↓  
精子・卵子の源の再現

# 『ヒト胚』研究の難しさ

## ➤ 子宮内で起こる着床・胎児発生

→ 直接・連続した観察が難しい

倫理面

## ➤ 長い妊娠期間・少ない排卵数

	マウス	ヒト
発情周期	4 - 5日	約28日
通常の排卵数	約10個	約1個

入手性

→ 実験の試行回数、実験条件の最適化、再現性の担保が難しい

## ➤ 動物種により異なる着床・発生様式

代替性

# ヒト胚モデルのニーズ



研究の進展・治療法の開発へ

ヒト胚と比較して

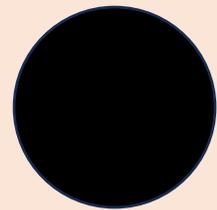
倫理面

入手性

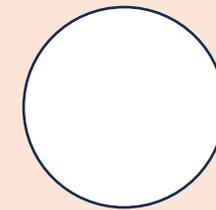
→ 研究の再現性担保

代替性

幹細胞



胚を模倣した構造体  
『ヒト胚モデル』

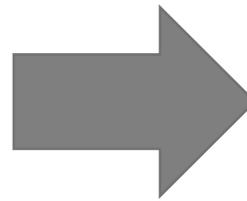
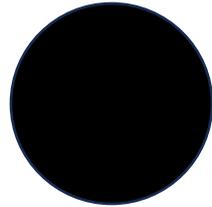


# ヒト胚モデル研究 ～ 研究現場からの視点 ～

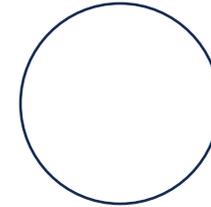
1. ヒト胚モデルのニーズ
- 2. ヒト胚モデルの作成**
3. 研究進展の鍵

# ヒト胚モデルの作成

幹細胞



胚を模倣した構造体  
『ヒト胚モデル』



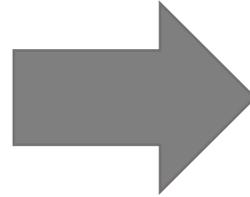
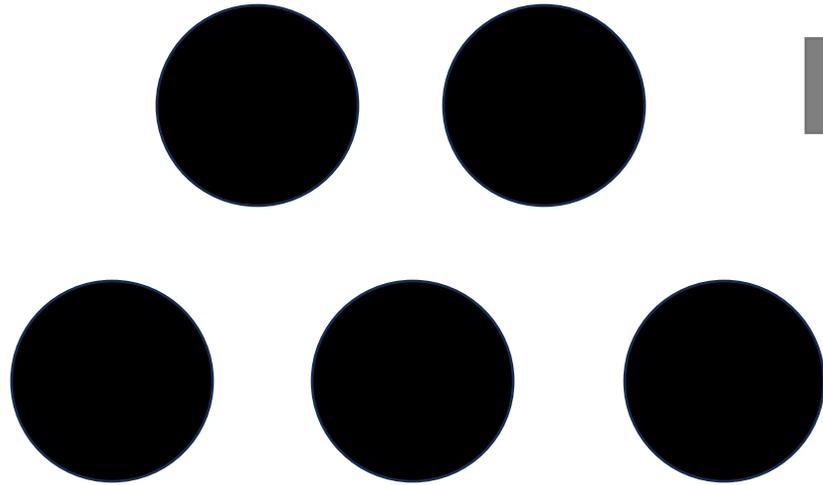
- ・ ヒト幹細胞などから作成する分化誘導体
- ・ 胚様の特性\*を一部示す細胞集団

\*形態・構造・遺伝子発現や細胞・組織など

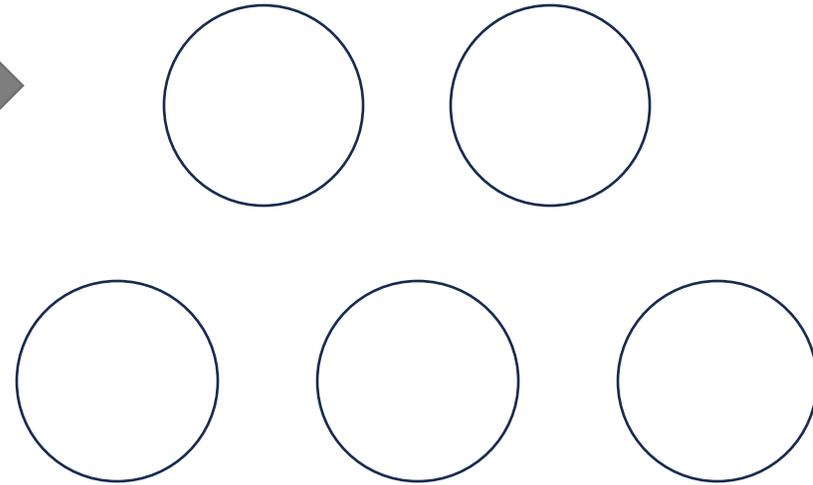
『ヒト胚ではない』

# ヒト胚モデルの作成

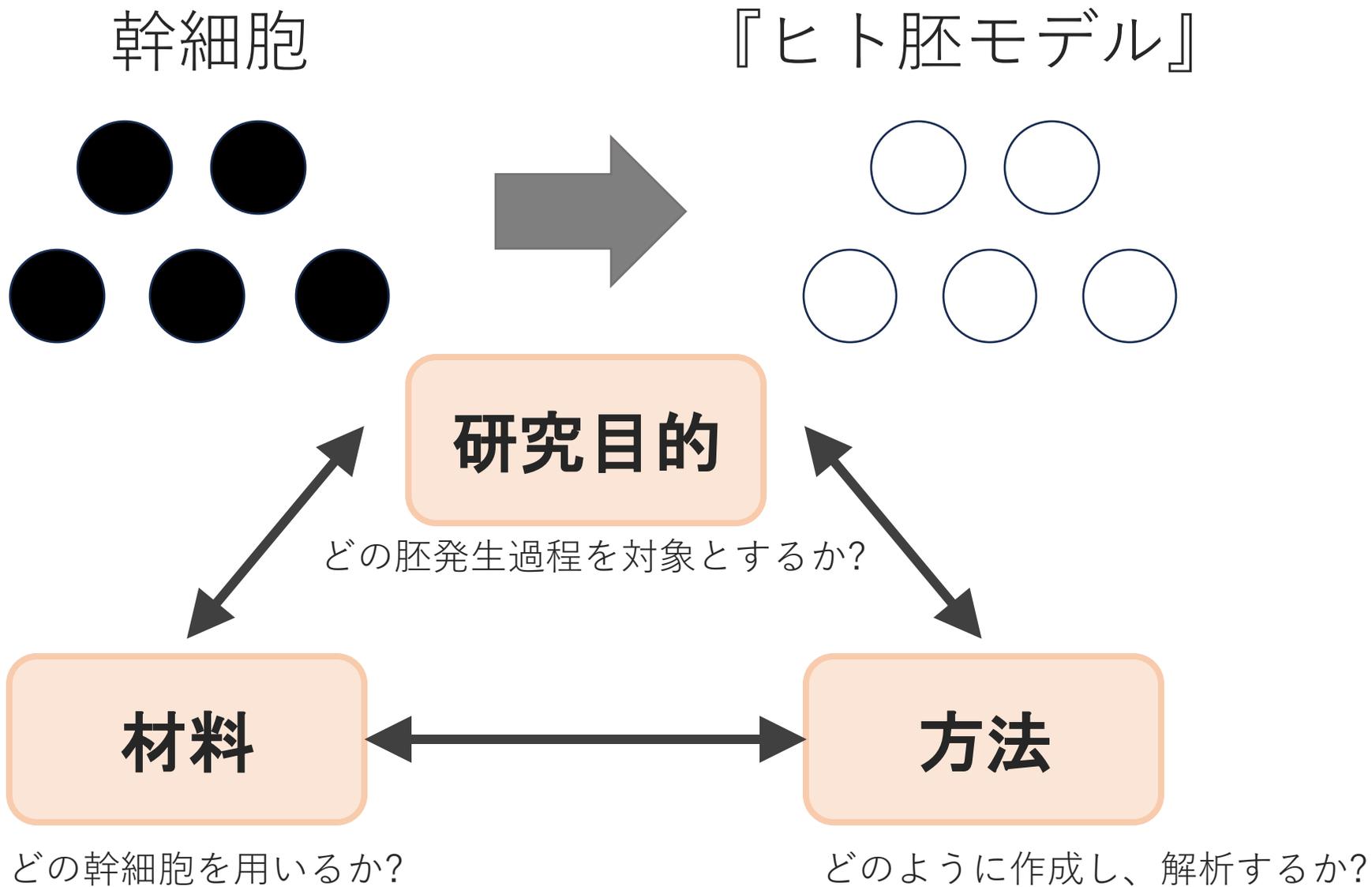
幹細胞など



胚を模倣した構造体  
『ヒト胚モデル』



# ヒト胚モデルの研究 ~ 研究者の視点 ~

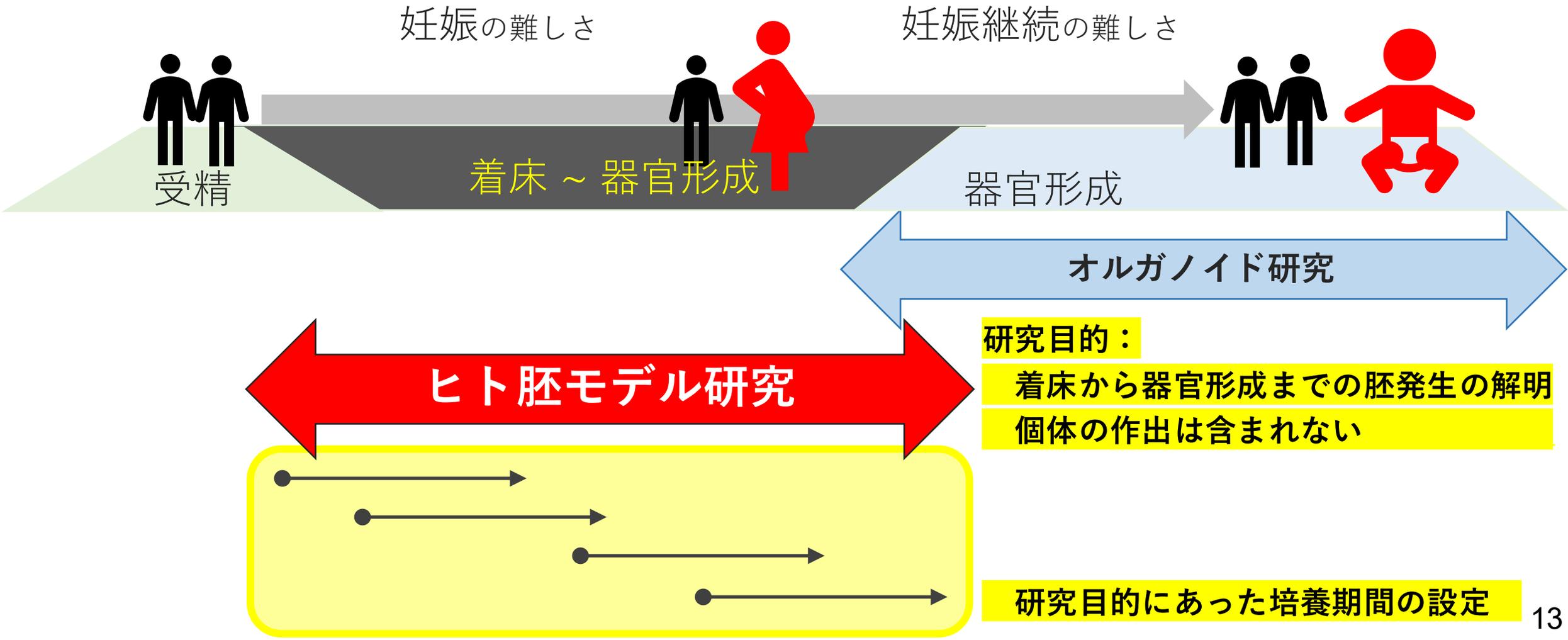


# 研究目的は何か？

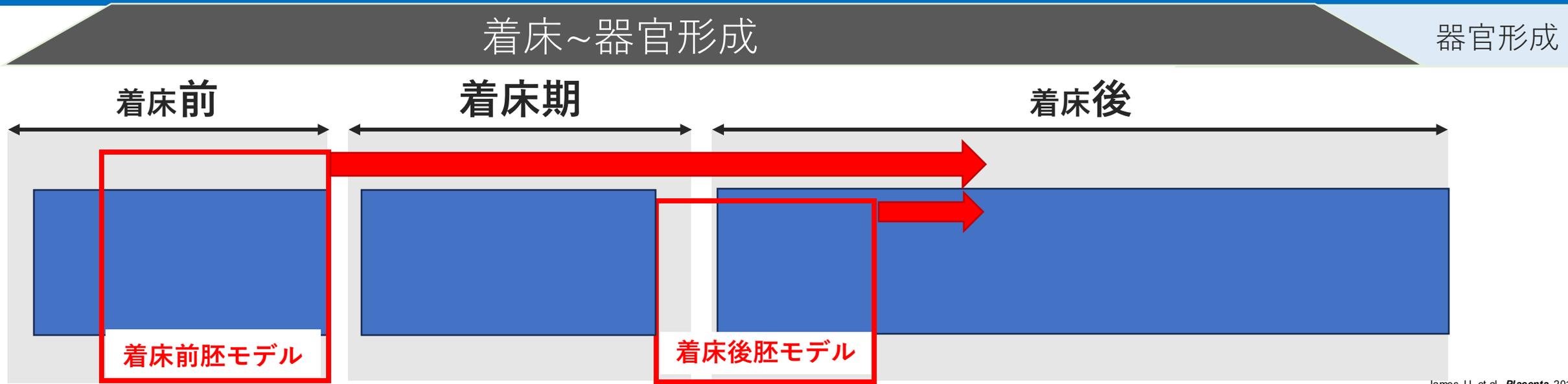
- ・ 胚発生の中の過程を解明するか？ = 開始・終了時期の計画

# 研究目的は何か？

- ・ 胚発生の中のどの過程を解明するか？ = 開始・終了時期の計画



# 胚発生の中の過程を解明するか? ~ 胚モデルの種類 ~



James J L et al., *Placenta*, 2012

Zhai J et al., *Trends Cell Biol.*, 2022より改変

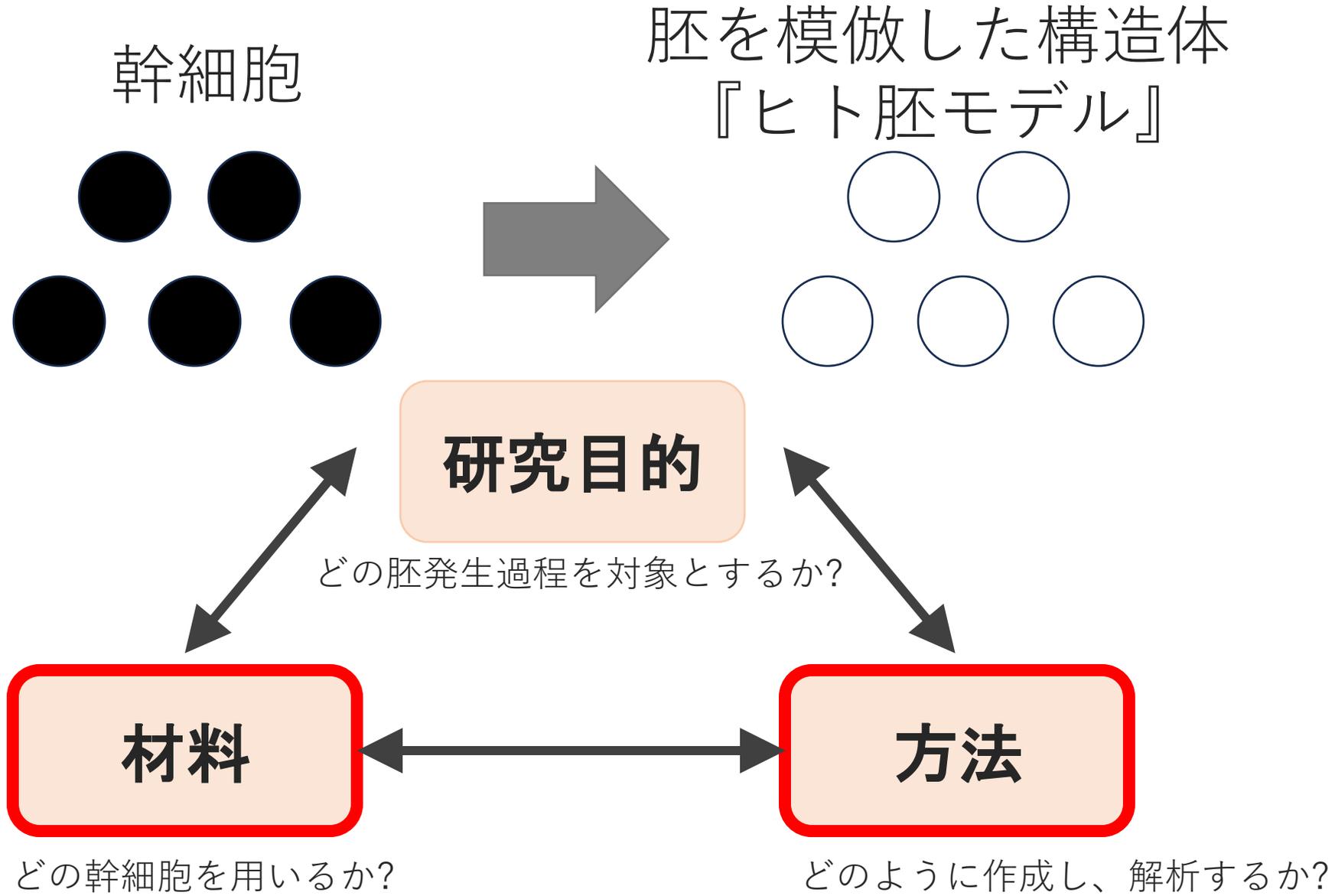
ブラストイドなど

胎盤系列様細胞を欠く



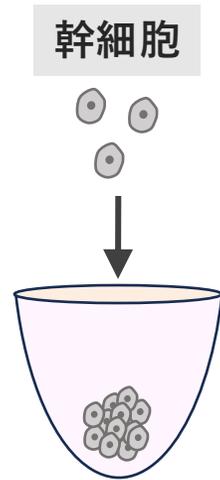
研究目的に合わせた胚モデルの作成・開発

# ヒト胚モデルの研究 ~ 研究者の視点 ~

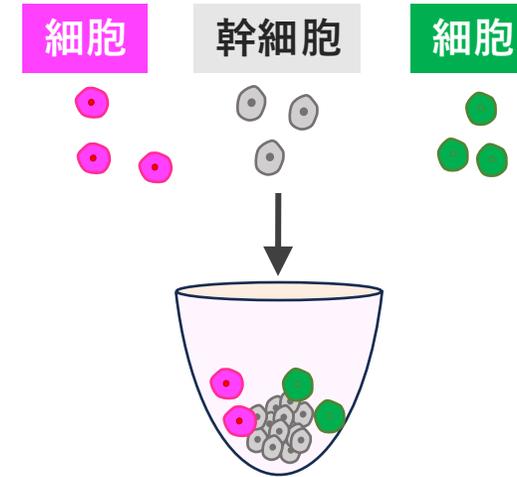


# 材料・方法：ヒト胚モデル作成の例

## 1種類の細胞から作成



## 複数の細胞を混ぜて作成



### 幹細胞

#### □ ES細胞 (胚から樹立)

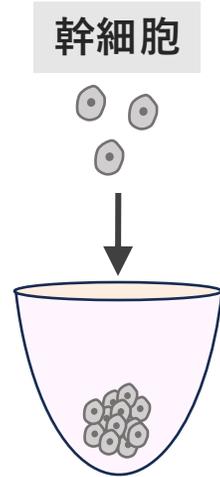
- ・ 最小限の遺伝子操作, 株間の差が少ない
- ・ 胚の性質を捉えやすい  
(例) 染色体異常を持った胚の理解など

#### □ iPS細胞 (体細胞から樹立)

- ・ 樹立に新たな胚を必要としない
- ・ 疾患患者の性質を捉えやすい  
(例) 先天性疾患の理解など

# 材料・方法：ヒト胚モデル作成の例

## 1 種類の細胞から作成



### 幹細胞

#### □ ES細胞 (胚から樹立)

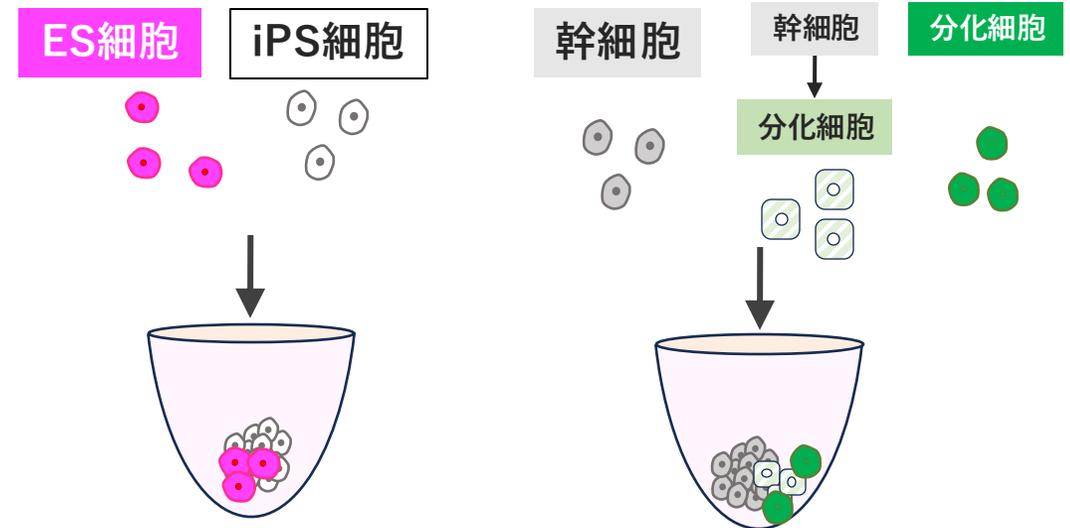
- ・ 最小限の遺伝子操作, 株間の差が少ない
- ・ 胚の性質を捉えやすい  
(例) 染色体異常を持った胚の理解など

#### □ iPS細胞 (体細胞から樹立)

- ・ 樹立に新たな胚を必要としない
- ・ 疾患患者の性質を捉えやすい  
(例) 先天性疾患の理解など

## 複数の細胞を混ぜて作成

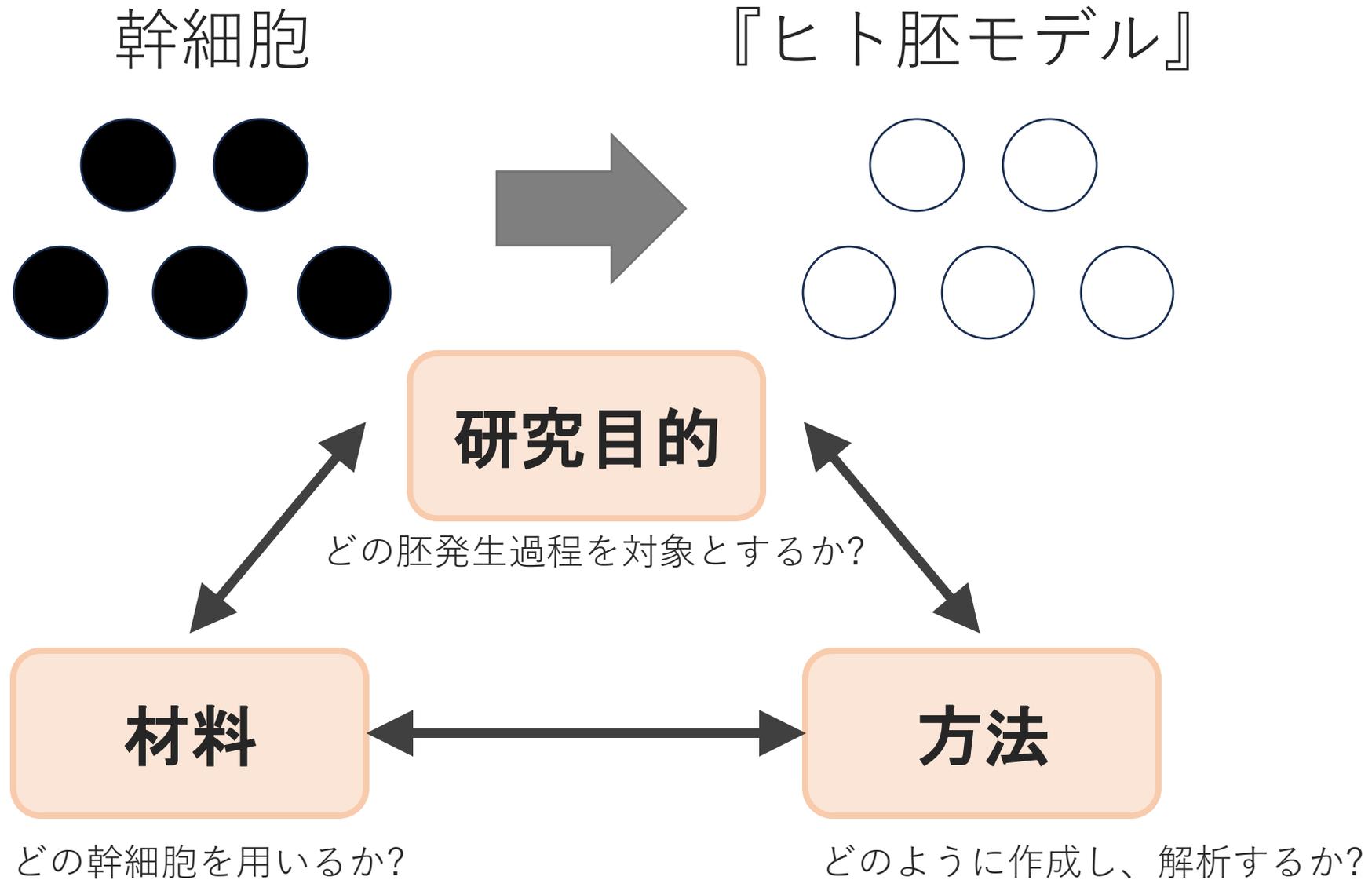
< 複数の幹細胞の併用 >



『研究加速の鍵』

- 両方を使用できる環境整備
- ESiPS細胞間で整合性のある運用体制

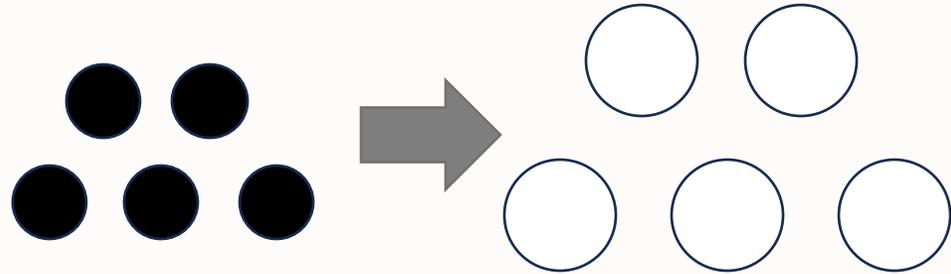
# ヒト胚モデルの研究



# ヒト胚モデルの研究 ~ 今後の進展 ~

幹細胞

『ヒト胚モデル』



## □ 正常な胚発生の模倣

- 遺伝子・細胞の役割の解明
- 「母体」との相互作用の解明

## □ 疾患の再現、原因の解明

## □ 治療法の開発

体外  
(器官培養)

胎内  
(子宮内)

体内  
(子宮以外)

体外  
(試験管内)

研究の進展・治療法の開発へ

受精

着床~器官形成

器官の形成



# ヒト胚モデル研究 ～ 研究現場からの視点 ～

1. ヒト胚モデルのニーズ
2. ヒト胚モデルの作成
- 3. 研究進展の鍵**

# ヒト胚モデル研究 進展の鍵

## 1. 社会と研究者の相互理解

- 社会に許容される研究の枠組みを明確化
- 「目的」に基づく審査体制  
→ 多様な研究、その進展に対応できる体制

### 【研究室体制の変化】

- ・ 若手研究主宰者の増加
- ・ 研究室単位の小規模化 = 共同研究の重要性up
- ・ 研究者の流動化 = 研究機関の異動頻度up
- ・ 2-3年単位の研究費

限られた人と時間で持続可能な研究環境が必要

## 2. 研究の裾野を広げる

- 若手PIや小規模ラボへの対応
- 共同研究、機関異動に迅速に対応
- 短期間（2-3年）の研究費に対応



研究の参入障壁を軽減できる制度

## 3. 質と省力化を両立する審査体制 : 申請/審査に高度な知識を要する。

- 審査準備、実施にかかる時間的コストの最小化
- 申請者・審査委員・審査機関の負担軽減と知識支援  
→ ES細胞-iPS細胞間で整合性のある運用  
→ 申請・審査者の萎縮を防ぐため、具体的な指針・事例の提示  
→ 代理審査による審査機関の集約化?

研究者の挑戦を支える柔軟で信頼性のある制度運用が鍵