

第3回 ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の取扱い等に関する合同会議	参考資料 6
令和8年8月5日	
第2回 ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の取扱い等に関する合同会議	資料 2 - 1
令和8年7月15日	

ゲノム編集技術等の考え方

第2回ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の取扱い等に関する合同会議

金沢工業大学・特任教授/日本薬科大学 客員教授

山口 照英

本資料は、令和6年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「ゲノム編集技術等が用いられたヒト胚等の臨床利用の規制の方法の検討のための研究（24CA2044）」（研究代表者：山口 照英）の研究成果等に基づき作成した。

目次

1. 研究目的
2. 国内におけるゲノム編集技術及び周辺技術の位置付け
3. ゲノム編集技術等
4. その他
5. 考察

1. 研究目的

- 本研究では、ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用に関して、規制の対象とすべき具体的なゲノム編集技術等の範囲の検討や届出制度等の策定のために必要な諸外国の実態調査、将来臨床利用が容認される際の論点の整理等を行うことにより、法制化や法制化後の体制整備に必要な情報等を整理することを目的とする。

2. 国内法令におけるゲノム編集技術及び周辺技術の位置付け

- 再生医療等安全性確保法
 - 2024年6月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律（安確法）が改正され、*in vivo*遺伝子治療が安確法の適用技術とされた（2025年5月31日施行）
 - 技術の範囲としては、mRNAのような従来のゲノム編集以外の技術も内包されるが、その一方で遺伝子発現を抑制したり、亢進したりする化学合成によって製造される低分子核酸（アンチセンスDNA/RNA、siRNA、miRNA）などは適用外とされている。
- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針
 - ヒト胚及びヒト生殖細胞に対する遺伝子治療等臨床研究の禁止を明示。
- ヒト受精胚を作成して行う研究に関する倫理指針
 - 新規胚研究指針における研究目的は、（1）生殖補助医療に資する研究、（2）遺伝性・先天性疾患の病態解明や治療に資する研究の二つに大別され、いずれも、国による指針適合性の確認が必須である。対象範囲は、安確法の「核酸等を用いる技術」の範囲に加えて、ヒト受精胚等の遺伝子発現に影響を与える因子が含まれる。例えば、遺伝子発現を抑制したり、活性化したりするために利用可能な化学合成によって製造されている核酸医薬品やDNAの脱メチル化剤などの低分子化合物についても、遺伝子発現に関与する化合物として指針の適用を受けることになっている。
 - その一方で、生殖補助医療で日常的に用いられる胚培養技術（培養液、温度・pH管理等）は指針の適用対象外とされる。例えば、培地に添加される培養液の成分としてのタンパク質や低分子化合物は除外されており、また培養操作の物理化学的条件（温度、pH）などは除外されている。

(参考)

「ヒト受精胚を作成して行う研究に関する倫理指針」及びそのガイダンスでは、ヒト受精胚等に遺伝情報改変技術等を用いる基礎的研究に該当する技術が示されている。

指針の対象となる遺伝情報改変技術等の範囲

遺伝情報改変技術等の種類		技術の対象		
技術の対象		ゲノム編集技術	遺伝子工学 (遺伝子操作)	細胞工学/生物工学
核酸	ゲノムDNA 【改変目的】	① CRISPR-Cas9	② ウイルスベクター/プラスミド	⑤ 紫外線 ⑤ 放射線
	ゲノムDNA 【改変目的でない】	③ CRISPR-dCas9 (標識・発現制御)	③ ウイルスベクター/プラスミド	⑤ DNA 脱メチル化阻害剤 ⑤ DNA 結合タンパク質 ⑤ ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤
	mRNA	③ CRISPR-Cas13	③ ウイルスベクター/プラスミド	③ siRNA, miRNA
	ミトコンドリアDNA	① CRISPR-Cas9	② ウイルスベクター/プラスミド	④ ミトコンドリア導入
上記以外				● 温度 ● pH ● 胚培養液 ● タンパク質 (核酸非結合) ● 低分子化合物 (核酸非結合)

※図中の①～⑤は「CSTI第一次報告書」で示された指針の対象となる技術に対応。

核酸に直接結合して影響を及ぼすことを目的（研究デザイン）とする場合は、対象となり得る。

3. ゲノム編集技術等

- 技術の類似性などを踏まえ、以下のとおり区分して、

①技術の概要②技術の代表例③規制すべき理由

について、それぞれ整理した。

(ア) ゲノム編集技術

(イ) 従来からのベクター媒介型の遺伝子組換え技術

(ウ) エピゲノム編集／修飾技術

(エ) トランスクリプトーム編集技術

(オ) エピトランスクリプトーム編集技術

(カ) 上記の他、遺伝子発現に影響を及ぼす技術

(キ) ミトコンドリア関連技術

- その他、以下の技術的に特筆すべき点について整理した。

(ク) 導入操作技術のリスク

(ケ) 生殖補助医療に関連する技術

(コ) 多能性幹細胞を用いる基礎的研究に係る技術

(ア) ゲノム編集技術

①技術の概要

核又はミトコンドリアのDNAの配列構造に関し、CRISPR/Cas9を代表とするタンパク質等を特定の配列を標的として結合させ、二本鎖DNAを切断し、標的遺伝子の導入（ノックイン）や欠失（ノックアウト）を起こすことで、当該配列を改変する技術群である。その作用は、標的DNA配列構造を恒常的に変化させるものであり、これにより遺伝子発現の様式に決定的な影響を及ぼす。

②技術の代表例

(1) 核DNAの塩基を切断、改変する場合

- ・ ZFN (Zinc Finger Nucleases) (第1世代)

人工ヌクレアーゼ2種類を標的配列ごとに作成し、認識（特定塩基配列に結合する種々の転写因子を利用し、目的遺伝子配列の認識（一つのZFドメインは3塩基を認識））させ、切断（FokIによるゲノム切断）する技術

- ・ TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) (第2世代)

人工ヌクレアーゼ2種類を標的配列ごとに作成し、認識（転写活性因子様エフェクターヌクレアーゼを利用し1つのTALEモジュールは一つの塩基を認識）させ、切断（FokIによるゲノム切断）する技術

- ・ CRISPR/Cas9システム (第3世代)

ガイドRNAにより特定のDNA配列を標的としてCas9（DNAを切断する酵素）を結合させ、当該部位の二本鎖DNAを切断し、細胞のDNA修復機構を介して、塩基配列の欠失、挿入、置換を生じさせることで、標的DNA配列を改変する技術

- ・ 塩基編集

Cas9 nickaseやdCas9（DNA切断活性のないCas9）に脱アミノ酵素を結合させ、DNAを切断することなく、標的とする塩基を別の塩基へ化学的に変換する技術

- ・ プライム編集

Cas9 nickaseに逆転写酵素を結合させ、pegRNAを用いて塩基配列の挿入、欠失、置換を行う技術

(2) ミトコンドリアDNAの塩基を切断、改変する場合

- ・ CRISPR/Cas9システム

- ・ mitoTALEN

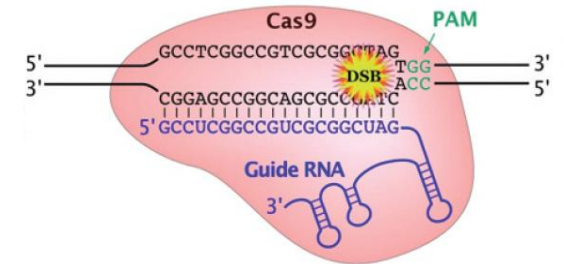
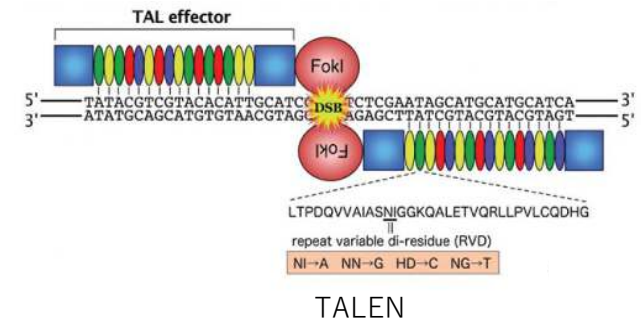
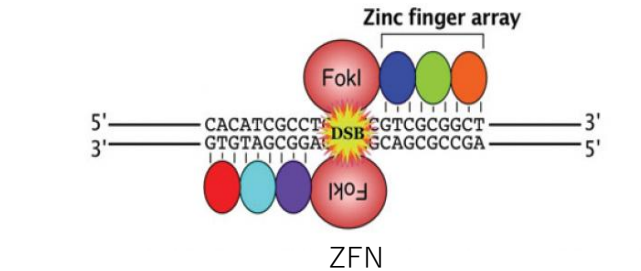
③規制すべき理由

これらの技術はDNAの配列構造に対して、人為的に切断又は改変を加えることによって、特定の遺伝子情報を操作する技術である。

また、オフターゲットサイトの配列改変やモザイク発現等、予測し得ない遺伝子改変をもたらす可能性がある。

遺伝子発現に恒常的な影響があり、ヒト胚やヒト生殖細胞では次世代への伝播リスクが問題となるため、

【法による規制の対象とすることが妥当である】と結論づける。



CRISPR/Cas9システム

(イ) 従来からのベクター媒介型の遺伝子組換え技術

①技術の概要

ウイルスベクターやプラスミドベクターを用いて、目的とする遺伝子を細胞内に導入する技術である。遺伝子導入や遺伝子組換え技術と呼ばれ、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する治療薬として承認されたゾルゲンスマ®（アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター遺伝子治療）など、従来から体細胞に対する遺伝子治療として臨床利用されている。DNA配列を恒常的に変化させる技術、あるいは変化させる可能性がある技術についてはもちろん、DNA配列自体を変化させない技術であっても、導入された遺伝子の発現により、宿主の遺伝子発現の様式に決定的な影響を及ぼす。

②技術の代表例

- ・レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター
宿主染色体に外来DNAを恒久的に組み込むベクター
- ・アデノウイルスベクター、AAVベクター、ヘルペスウイルスベクター、非組み込み型レンチウイルスベクター
宿主核内で染色体外DNAとして存在するベクター。意図せず宿主染色体に組み込まれるリスクあり。
- ・センダイウイルスベクター
RNAウイルス系ベクター。宿主細胞質内でRNAとして存在し、目的タンパク質を発現する。宿主染色体に組み込まれるリスクはない。
- ・プラスミドベクター
通常は一過性に目的タンパク質を発現。意図せず宿主染色体に組み込まれるリスクあり。トランスポゾンを利用するものは宿主染色体に外来DNAを恒常的に組み込む。

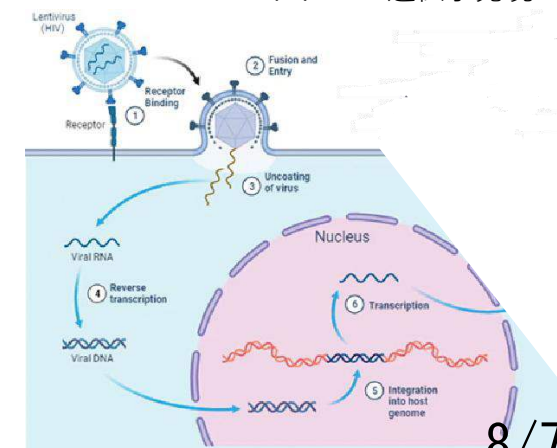
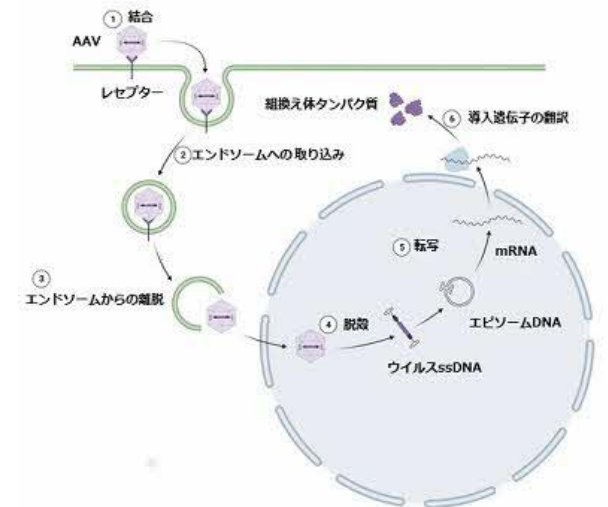
③規制すべき理由

レトロウイルスベクター等により塩基配列が改変される場合、塩基配列の特定の配列部位に挿入されるわけではないため、予測し得ない遺伝子改変をもたらす可能性がある。また、ヒト胚やヒト生殖細胞における適用においては、予測し得ない遺伝子改変の次世代への伝播リスクがある。

さらに、AAVベクター等により塩基配列の改変が行われない場合であっても、細胞内に導入されたDNA等の遺伝情報により遺伝子発現が変化し、ときに発生の分岐点に不可逆な影響を及ぼす可能性がある。

センダイウイルスベクターは遺伝子挿入や改変を行わないが、その遺伝子発現を通じて細胞特性を変化させる可能性がある。

以上のことから、【法による規制の対象とすることが妥当である】と結論づける。



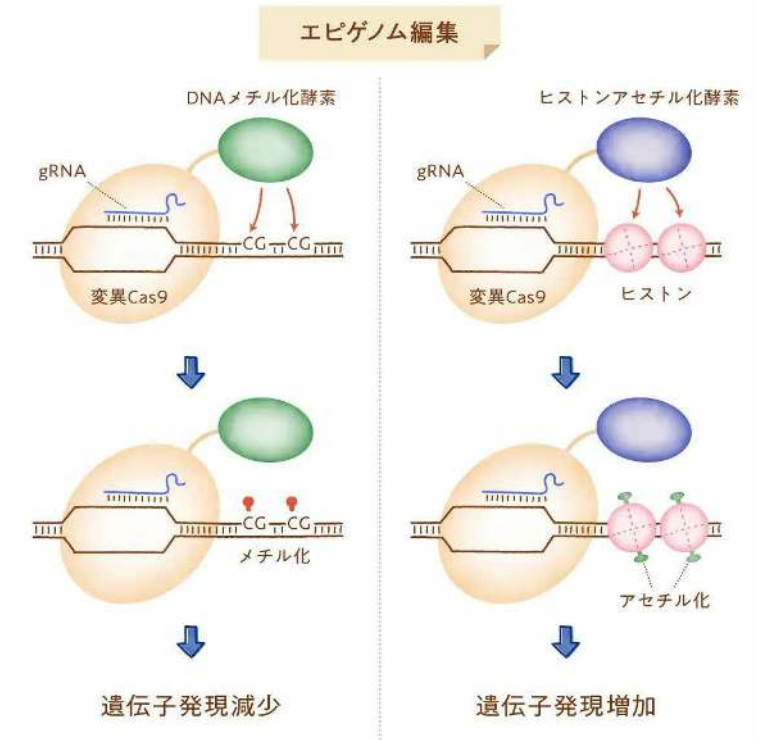
(ウ) エピゲノム編集／修飾技術

①技術の概要

DNAの塩基配列を切断・改変することなく、DNAやヒストンタンパク質に対して化学的修飾（メチル化・脱メチル化・アセチル化等）を加えることで、遺伝子発現を制御する技術。CRISPR/dCas9等を用いることで、特定の塩基配列へ結合し、塩基配列の切断や改変は行わずに、特定の化学修飾を改変することも技術的には可能である。

②技術の代表例

- CRISPR/dCas9システム
dCas9にDNAメチル化酵素等のエピゲノム修飾酵素を融合させたものを特定のDNA配列に結合させる。塩基配列を改変することなく特定のエピゲノム修飾を変化させる。
- DNAメチル化酵素
ゲノムDNA中の主にシトシン塩基（CpG配列）にメチル基を付加することで、エピゲノム修飾による遺伝子発現の転写活性を抑制する作用をもつ。この化学修飾によりクロマチン構造や転写因子結合性が変化し、遺伝子発現状態が再プログラムされることで、エピゲノム状態が変化する。
- ヒストンアセチル化酵素
ヒストンのリジン残基にアセチル基を付加してクロマチン構造を緩め、転写因子の結合を促進することで遺伝子発現を活性化する。この修飾によりヌクレオソーム構造が変化し、その結果としてエピゲノム状態が変化する。



③規制すべき理由

これらの技術のヒト胚やヒト生殖細胞における適用においては、塩基配列自体は改変されないものの、遺伝子発現の変化やオフターゲットサイトの化学修飾の改変により、ときに発生の分岐点に不可逆な影響を及ぼす可能性があり、また、メチル化等の塩基の化学的な修飾自体が次世代への伝播リスクがあることが指摘されている。このため、【原則として法による規制の対象とすることが妥当である】と結論づける。

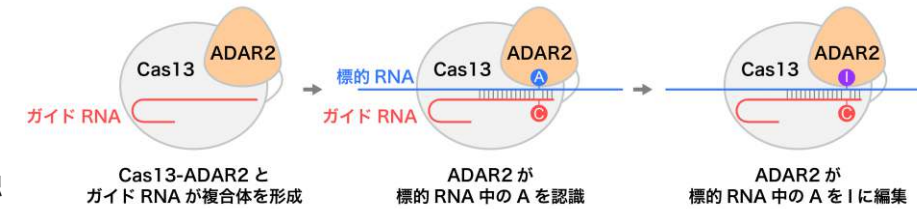
(エ) トランスクリプトーム編集技術

①技術の概要

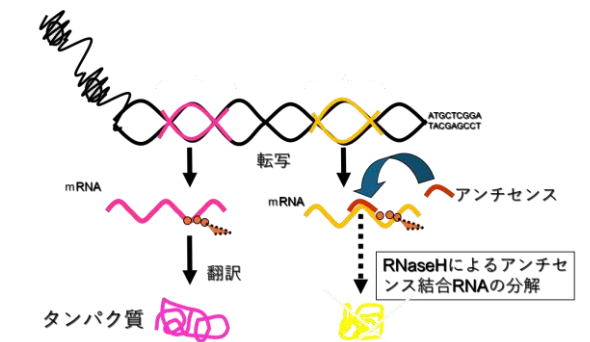
mRNAの配列構造に関し、CRISPR/Cas13を代表とするタンパク質等を特定の配列を標的として結合させ、mRNAを切断・分解し、又は切断することなく目的とする塩基の置換、挿入や欠失を起こすことで、当該配列を改変する技術群である。翻訳されるタンパク質の量・質の変化により、遺伝子発現の様式に決定的な影響を及ぼしうる。

②技術の代表例

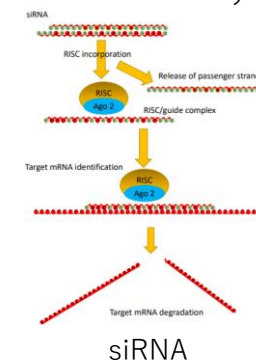
- ・ CRISPR/Cas13システム
ガイドRNAにより特定のRNA配列を標的としてCas 13（RNA切断酵素）を結合させ、当該RNAを切断する。
また、dCas13（RNA切断活性のないCas13）にRNA編集酵素ADAR(RNA特異的アデノシンデアミナーゼ)を融合させたものを特定のRNA配列に結合させ、当該RNA上の特定の塩基を別の塩基に変換する。
- ・ アンチセンス核酸（ASO（Antisense Oligonucleotide））
ASO DNAが標的RNAに結合し、当該部位にRNase Hが作用して標的RNAを切断する。また、スプライシング過程の調節により、mRNAの構造（エクソン構成）を変化させる。
- ・ siRNA（small interfering RNA）
siRNAが細胞内のタンパク質群と結合して複合体を形成する。その後、siRNAがガイドとして特定のmRNA配列に結合し、当該複合体中のタンパク質がmRNAを切断する。
- ・ RNA編集核酸
ガイドRNAにADARを共有結合で連結したものを特定のRNA配列を標的として結合させ、目的とする塩基を置換する。また、標的RNA配列と内在性ADARの両方に結合する構造を持つ一本鎖RNAを用いて、目的とする塩基を置換する。



CRISPR/Cas13システム



アンチセンス核酸



③規制すべき理由

これらの技術のヒト胚やヒト生殖細胞における適用において、オフターゲットサイトの改変の可能性により、ときに発生の分岐点に不可逆な影響を及ぼす可能性があることから、【原則として法による規制の対象とすることが妥当である】と結論づける。

(オ) エピトランスクリプトーム編集技術

①技術の概要

RNAの塩基配列を切断・改変することなく、メチル化(例：m6A (N6-メチルアデノシン) のメチル基付加、除去)や構造異性化（例：ウリジンのシュードウリジン化）等の化学的な修飾を施し、又は除去することで遺伝子発現を制御（増強又は抑制）する技術である。

②技術の代表例

CRISPR-dCas13ベースm6Aエディター：

dCas13にRNAメチル化酵素/脱メチル化酵素を融合し、特定のmRNAにm6Aを付加/除去する技術。

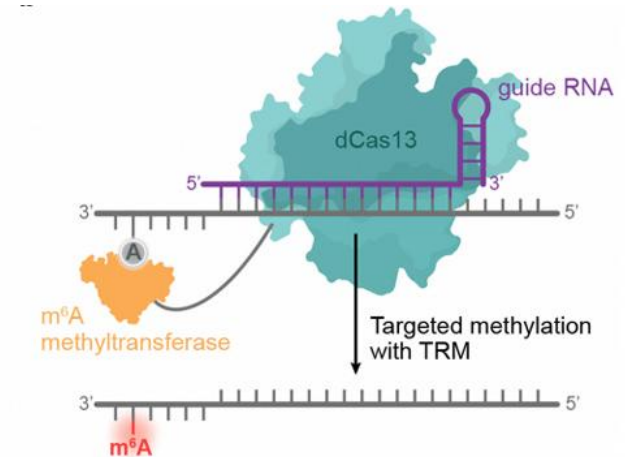
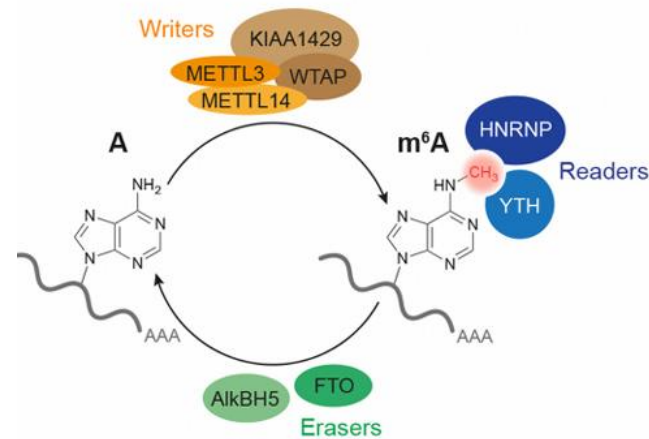


Figure 1. Overview of cellular modification of adenine to m⁶A in mRNA, and design of a targeted RNA methylation system.

(Wilson C et al: Nat Biotechnol. 2020 Jun 29;38(12):1431-1440)

③規制すべき理由

現時点では、前述の技術に比べて実用化には遠い技術となるが、ヒト胚やヒト生殖細胞における適用において、ときに発生 の分岐点に不可逆な影響を及ぼす可能性があることから、【原則として法による規制の対象とすることが妥当である】と結論づける。

（カ） その他（上記の他、遺伝子発現に影響を及ぼす技術） ①

①技術の概要

直接的に塩基配列の切断・改変や化学修飾を行うことなく、核酸、タンパク質、低分子化合物等を核酸、タンパク質（酵素、転写因子）等に作用させることで、遺伝子発現を制御する技術である。また、放射線などの照射は遺伝子をランダムに改変する技術であり育種などに使用されてきた。

②技術の代表例

ア 遺伝子の発現制御

・ CRISPRi (CRISPR interference)

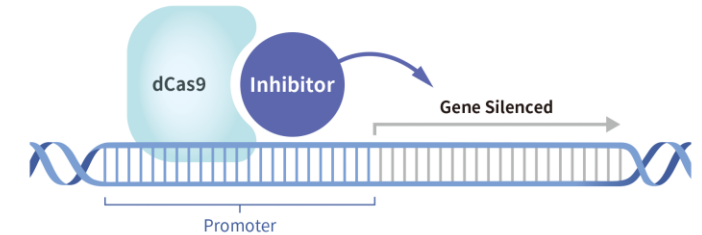
dCas9が標的DNAに結合し、dCas9に融合したRNAポリメラーゼ、又は転写を抑制するタンパク質（例：KRABドメイン）を当該部位に作用させることで、特定の遺伝子発現を抑制する。

・ CRISPRa (CRISPR activation)

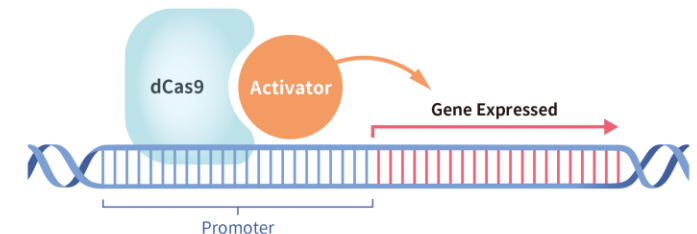
dCas9が標的DNAに結合し、dCas9に融合した転写を促進するタンパク質（例：VP64などの転写活性化因子）を当該部位に作用させることで、RNAポリメラーゼの結合及び転写を促進し、特定の遺伝子発現を増強する。

・ mRNAがリボソームで翻訳を受けることにより、目的とするタンパク質が合成される。DNAメチル化酵素が産生される場合は、遺伝子の改変の可能性がある。

CRISPRi



CRISPRa



(カ) その他 (上記の他、遺伝子発現に影響を及ぼす技術) ②

②技術の代表例 (続)

・ 外来/人工核酸

miRNA

miRNAが標的mRNAに部分相補的に結合する。これにより翻訳が抑制されるとともに、mRNAが分解されやすい状態となりタンパク質産生が低下する。

Aptamer

アプタマーが標的タンパク質の機能部位 (活性部位やリガンド結合部位等) に結合する。これにより基質やリガンドの結合が阻害され、又はタンパク質の立体構造が変化してその活性が調節され、その結果、特定タンパク質の機能に介入する。

デコイ型核酸

転写因子が結合するDNA配列を模倣した核酸が転写因子に結合することで、転写因子の標的DNAへの結合を阻害し、遺伝子発現を抑制する。

・ 転写因子/調節タンパク質

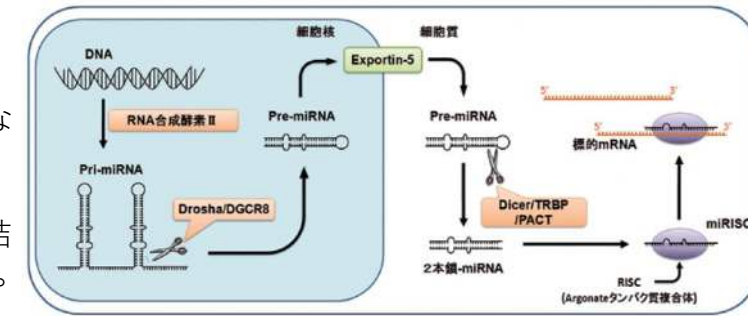
人工転写因子や転写誘導/抑制因子が特定のDNA配列に結合し、RNAポリメラーゼや転写関連因子の結合・活性を促進又は阻害し、遺伝子発現を促進又は阻害する。

・ 遺伝子の発現制御に關与する低分子化合物 (阻害剤)

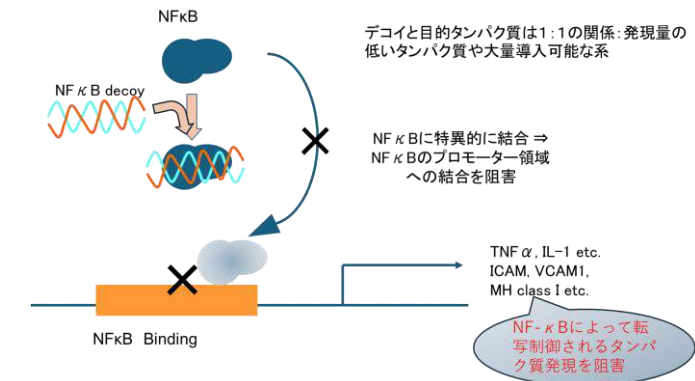
例として、DNMT (DNAメチルトランスフェラーゼ)、HDAC (ヒストン脱アセチル化酵素) などのエピジェネティック酵素、ユビキチン化に關連する酵素や、転写因子複合体の活性を阻害・活性化するものがあげられる。

イ 塩基配列の不特定の切断・改変

・ 放射線照射、紫外線照射 (DNAのランダムな部位を損傷し、一本鎖・二本鎖切断や塩基損傷を引き起こす。その修復過程で予測し得ないDNA配列の改変を起こし得る。)



miRNA



デコイ型核酸

③規制すべき理由

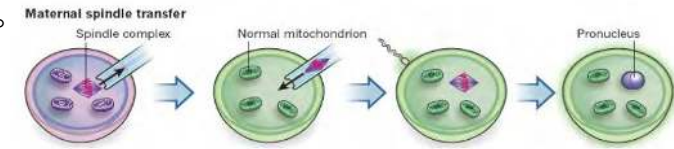
本カテゴリーには様々な技術が含まれるが、ヒト胚やヒト生殖細胞における適用において、ときに発生の分岐点に不可逆な影響を及ぼす可能性があることから、【必要なものを法による規制の対象とすることが妥当である】と結論づける。

なお、低分子化合物など、核酸やヒストンを直接的に改変せずとも、間接的に遺伝子を改変する、又は、遺伝子発現に影響を与える技術については、ヒト胚等へ適用した際、発生に不可逆な影響を与える可能性があるため、【規制の対象とすべき】であるが、導入操作を用いないものは一般的な細胞培養時に使用するものも含まれており、法律で規制するものは特に具体的に示す必要がある。(導入操作によるリスクは後述)

(キ) ミトコンドリア関連技術

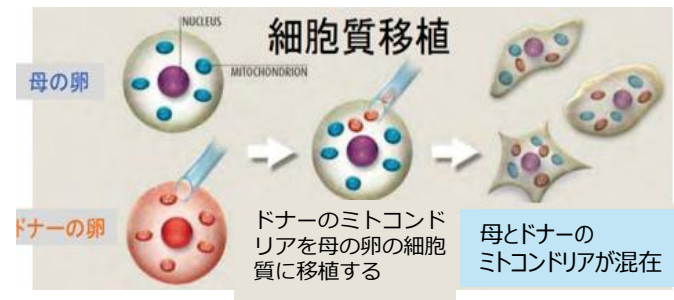
①技術の概要、②技術の代表例

・核置換技術を用いたミトコンドリア置換
ミトコンドリア遺伝病の発症を予防する目的で、健常ドナーの卵子・胚を除核し、患者の卵子・胚の核を導入する技術である。核置換の実施タイミングや置換する対象物により、紡錘体移植、第一極体核置換、第二極体核置換、前核期核置換という方法に分類される。
これらの技術は、両親以外のmtDNAを胚の細胞質に恒久的に取り込み得るため、英国HFEAが重症ミトコンドリア病を適応として厳格ライセンス制を敷いていることをふまえ、本邦でも規制対象技術に含めるべきであるとの結論に至った（第二極体核置換及び前核期核置換については、クローン技術規制法におけるヒト胚核移植胚に該当し、当該法律に基づいて胎内移植が禁止されている）。なお、臨床利用の検討に際しては、安全性データに加えて、親子関係の取扱いを含む社会的合意形成も不可欠である。



ミトコンドリア病における核置換術

・ミトコンドリア補充
卵子の細胞質に他の個体の細胞から採取した細胞質を移入し、ミトコンドリアを補充する技術である。意図的な他家細胞からのミトコンドリア補充法では、外来mtDNAが細胞質に取り込まれる経路が生じる。取り込まれたmtDNAに病的欠失やmtDNAミスセンス変異が含まれていた場合、母系子孫へ継承される懸念がある。一方で、ミトコンドリア補充によって、妊娠率や出生率が一貫して向上するという明確なエビデンスは現時点では十分に蓄積されておらず、潜在的风险と利益のバランスが取れていない状況である。したがって、他家細胞に由来するミトコンドリアの補充は規制の対象とすることが相当であると考えられる。
ミトコンドリア補充により細胞内ミトコンドリアが増大すると、酸化還元能の亢進により、ATP産生が亢進し、アセチルCoAや α -ケトグルタル酸等の代謝中間体の水準が変動することになる一方で、活性酸素種（ROS）の産生が増大する。エネルギー産生の増大に伴って細胞増殖能の亢進やその生存能が高くなる。さらに、シグナル伝達や酸化還元状態を介した転写因子活性が変化するとともに、ヒストン修飾酵素の活性が基質・補因子依存的に変動し、ヒストン修飾状態が変化し、遺伝子の発現に影響を与える。



他家ミトコンドリア補充

③規制すべき理由

ミトコンドリアDNAは母系遺伝で次世代へ継承されるため、切断や改変に伴う予測し得ない遺伝子改変のリスクはないものの、細胞内のミトコンドリア含有量の変化が細胞特性にどのような影響を与えるか不確定な要素が多い。臨床利用における安全性が現時点で確立したものではなく、【現時点では規制すべき】と結論づける。

(ク) 導入操作技術のリスク

規制すべき技術の範囲決定に際しては、導入操作による予測し得ない遺伝子改変リスクも考慮することが肝要であり、用いる手法ごとにその確実性や操作に付随するリスクについて検討を行った。

(1) 物理的手法

広く使用されているエレクトロポレーションでは、標的部位で生じる二本鎖切断に加えて、大欠失や染色体再構成を伴う例が報告されている。

ただし、ゲノム編集酵素等の送達に用いられるマイクロインジェクション（胚盤胞や初期胚での直接注入）は、顕微授精（ICSI）として生殖補助医療技術でも日常的に実施され、操作自体による染色体異常や長期的健康影響の増加は認められていない。

(2) 化学的手法

化学的手法としては、脂質ナノ粒子（LNP）、カチオン性脂質/ポリマー、リポフェクション試薬等が挙げられる。DNAの一本鎖切断の誘発やLNPを構成する脂質等が細胞毒性を示すことが知られている。

(3) 生物学的手法

ウイルスベクターやプラスミドベクター（物理的又は化学的手法を併用して導入）といった生物学的手法は、細胞に対して特有のリスクをもたらす。特に初期胚や生殖細胞では、DNA修復機構が未成熟であることから、わずかな異物や損傷でも個体全体や次世代に影響を及ぼす可能性がある。

(ケ) 生殖補助医療に関連する技術①

診療行為に用いられる技術の取り扱いについても議論を行った。

現時点で生殖補助医療に広く用いられている技術については、一定の安全性が確立しており（Pinborg A, Wennerholm UB, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2023.、Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2018.、Bhat P, et al. Congenital anomalies observed in children conceived through assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2025.）、予測し得ない遺伝子改変をもたらすことでヒト胚そのものや次世代に対して影響を及ぼすものではないと考えられた。

このため、特に、生殖補助医療については医学的必要性と社会的有用性等も含めて総合的に勘案し、【現在国内で広く行われている生殖補助医療技術は規制対象から除外すべきである】との結論に至った。
一方で、まだ技術の安全性等が確立していない技術については、生殖補助医療の提供を目的として実施する場合であっても、遺伝子改変等のリスクを考慮し、【現時点では規制の対象とすることが望ましい】。

具体的に、遺伝子発現に影響もたらす可能性がある技術のうち、生殖補助医療に関連する技術は以下のとおりとされた。

分類	技術
配偶子の取得/胚移植	該当なし
顕微授精	レーザー／ピエゾ駆動 ICSI
培養	未成熟卵体外成熟 人為的卵活性化処理 胚共培養（自家細胞や、胚のグループ培養に限る） 特殊培地（GM-CSF 添加培地・アミノ酸強化培地など） レーザー補助孵化 高濃度ヒアルロン酸含有培養液
保存	胚・生殖細胞の凍結（ガラス化法・緩慢凍結法）・融解 卵巣・精巣組織の凍結・移植
診断	Zeta-Potential／Dielectrophoretic Sperm Selection（電気泳動） 胚の一部を生検して遺伝学的評価を行う検査（Polar-Body Biopsy(第一／第二極体生検)、 Blastomere Biopsy（Day-3 胚細胞生検）、トロフェクトダーム（TE）生検 等）

(ケ) 生殖補助医療に関連する技術②

他家細胞との共培養

<技術の概要>

2002年、FDAは、ヒト胚やヒトES細胞を非ヒト細胞（動物由来細胞）と共培養することについて、未知の病原体伝播リスクへの懸念から、その使用について注意喚起を行い、臨床利用における実質的な使用制限として機能していた。

2024年初頭、米国Gameto社はiPS細胞由来の卵子成熟支持細胞上で培養したヒト卵子を体外受精させてヒトの子宮へ戻すという生殖補助医療の臨床試験について、FDAから承認を取得した。

一方で細胞の共培養により、ミトコンドリアが細胞間でやり取りがされることが報告されている。すなわち、細胞内ミトコンドリアは他細胞へ移行しても機能を保持し、細胞間クロストークの一手段として働くことが明らかになりつつある。また、ミトコンドリア移動は体内の多様な生理・病理プロセスで重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。

<規制すべき理由>

同社が計画するヒト卵子のiPS細胞由来卵子成熟支持細胞との共培養においてもヒト卵子へ第三者のミトコンドリアが導入される可能性がある。十分なエビデンスが蓄積されるまでは、【iPS細胞来卵子成熟支持細胞を含む他家細胞との共培養を行った胚（卵子等を含めて）の胎内移植は規制の対象とすることが妥当である】と考えられる。

(コ) 多能性幹細胞を用いる基礎的研究に係る技術①

ヒト胚からの胚性幹細胞の樹立の取扱い

<技術の概要>

胚性幹細胞であるES細胞の樹立過程における内部細胞塊（ICM）の摘出は、胚盤胞から将来胎児を構成する細胞群を物理的に除去し、胚の発生ポテンシャルを不可逆的に喪失させる操作である。

<規制すべき理由>

「遺伝子発現に影響を及ぼし得る技術」という広義の定義に含まれる。しかし、ICM摘出は胚そのものを発生不能にする操作であり、編集変異が次世代へ伝わる余地はないため、規制対象とする必要はないと考える。加えて、当該技術は現行の「ヒトES細胞の樹立に関する指針」を含むES細胞関連指針等のもとで厳格に審査・管理されており、既存の枠組みの中で取り扱う方が、法体系上の整合性及び規制目的の合理性に適うと考えられる。

ヒトiPS細胞等の多能性幹細胞に由来する生殖細胞の取扱い

<技術の概要>

ヒトiPS細胞等の多能性幹細胞（生殖細胞を除く）から分化誘導された雄性・雌性のヒト生殖細胞（幹細胞由来生殖細胞）については、現時点ではヒト配偶子までの完全分化例は報告されていないが、今後の科学技術の進歩により、受精能を獲得し、受精卵が作製される可能性がある。

<規制すべき理由>

多能性幹細胞に由来する生殖細胞については、当該生殖細胞が受精能を獲得し、胎内移植につながる利用に供される場合、後世代への影響が生じ得ることから、【規制対象として取り扱うことが妥当である】。

なお、多能性幹細胞から体細胞系列の細胞へ分化誘導を行う場合には、規制の対象に含める必要はない。

(コ) 多能性幹細胞を用いる基礎的研究に係る技術②

多能性幹細胞由来「ヒト胚モデル」の取扱い

<技術の概要>

いわゆるヒト胚モデルとは、ヒトES/iPS細胞等の多能性幹細胞が三次元的に自己組織化することにより形成され、胚盤胞期から着床前後のヒト胚に類似した形態や遺伝子発現を一部再現する細胞集合体を指す。現時点では、胚外組織（栄養外胚葉・原始卵黄嚢など）を完全に備えておらず、また、子宮内環境に移植された際に発生を継続させた事例も報告されていないため、個体としての連続的な発生能力は確認されていない。

<規制すべき理由>

現時点においては、こうしたヒト胚モデルはあくまで理論的な可能性にとどまる存在であり、「ヒト胚」には該当しないものと整理される。本取扱いは、今後の科学的知見の進展や国際的な規制動向を踏まえて、柔軟に見直される可能性がある。 ※現時点では「ヒト胚」に該当しないことから、規制の対象とならない。

4. その他

- 諸外国の規制状況について
- 将来的な臨床利用の解禁について

諸外国の規制状況について

社会的状況の変化や技術的進歩も踏まえつつ、適切な規制の実施及び柔軟な見直しを進めていくことが重要である。

ゲノム編集技術等に対する規制の主要国比較								
主要国ではゲノム編集したヒト受精胚の臨床利用を法律で罰則付きで規制している。								
	法律での 規制の有無 (※1)	基礎的 研究	臨床利用(胎内移植)		罰則	臨床利用(胎内移植)での 禁止の対象技術		備考 (*) についての補足
			研究	医療		ゲノム編集 技術	ゲノム編集技術以外 ミトコンドリア 核置換術 例えはエピゲノ ム編集技術など	
独 国	○ (1990)	生殖細胞○ 胚×	禁止	禁止	○ 拘禁刑最大5年か 罰金	対象	(*)	「人為的な遺伝子改変の禁止」の 対象是非による
仏 国	○ (1994)	○	禁止	禁止	○ 拘禁刑最大7年と 罰金最大10万ユーロ	対象	(*)	「次世代に影響のあるあらゆる遺伝 的改変の禁止」の対象是非による
英 国	○ (1990)	○	禁止	禁止	○ 拘禁刑最大10年か 罰金かその両方	対象	原則対象 (*) 条文上は 対象外	重篤なミトコンドリア病の治療に対応 する場合は所定の条件下で実施許可
中 国	○ (2020)	○	原則禁止 (*)	禁止	○ 懲役最大7年 と罰金	対象	対象	「安全性と有効性に関する懸念の解 消」等の4つの条件を満たせば、検討 され得る」とされている。
米 国	【FDC法】 ○ (2015)	—	禁止 薬事規制(*)	禁止 薬事規制(*)	○ 拘禁刑最大10年か 罰金最大25万ドルか その両方	—	—	【連邦食品医薬品化粧品(FDC)法】 臨床利用は未承認新薬を患者に提供したと判断さ れFDC法に違反(医療目的では実施不可となる)
	【予算法】 ○ (2015)	禁止 (*)	禁止 (*)	—	—	対象	対象	【ディッキー・ウィッカー修正条項(※2)】 ・ ヒト胚が破壊、廃棄又は損傷を受ける研究に 対する連邦政府の資金助成を禁止。 ・ FDAに対して「遺伝性の遺伝子組み換えを含 むヒトの胚の意図的な作成・改変をする」臨床試 験の承認・審査を禁止
日 本	× (指針等)	○	禁止 (*)	—	×	対象	対象	指針の対象である治療又は予防を目的 とする研究を禁止
	本法案	○	禁止	禁止	○ 拘禁刑最大10年か 罰金最大1000万円か その両方	対象	政令で規定 (*)	「ゲノム編集技術その他の核酸その他の遺伝子の 発現と密接な関係を有する物の構造又は機能に影 響を及ぼすことで遺伝子の発現に影響を与える 技術」を政令で制定

【出典】厚生労働科学特別研究調べ「ゲノム編集技術の臨床応用に関する海外法規制動向調査」(令和7年3月三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社)をもとに厚生労働省作成
※1 各国で標記する年については、臨床利用の禁止が新規・改正等で各国の法規制が設けられた最初の年 ※2 「ディッキー・ウィッカー修正条項」とは、米国における歳出予算法の付帯条項

臨床利用に関する技術的論点について（英国、米国での議論）

- 2020年に米国科学アカデミー（National Academy of Sciences）、全米医学アカデミー（National Academy of Medicine）及び英国の王立協会（The Royal Society）共同の国際委員会は、ヒト生殖細胞系列に対するゲノム編集（HHGE: heritable human genome editing）の臨床利用について国際的な科学・倫理・規制の観点から検討した報告書「[Heritable Human Genome Editing](#)」を公表

- HHGEに対する様々な意見
本報告書に対する批判も存在する。主なものとして、
 - 「限定容認」の道筋自体が時期尚早
 - 将来的容認可能性を示すことで技術推進につながる
 - 障害者差別や優生思想を助長し得る
 - 真の社会的合意形成は困難

などの指摘がある。慎重派の議論においては、HHGEの適応疾患を限定して解禁したとしても、最終的には適応拡大や優生的利用に繋がるリスクが指摘されている。また、倫理学者や法学者の一部からは、「限定的臨床利用への translational pathwayの提示自体が、『条件付きの将来容認』を前提としている」として懸念が示されている。

5. 考察・結論

<考察>

- ヒト胚・ヒト生殖細胞に対して用いられ得るゲノム編集技術等技術については、進歩の速さが著しい分野であることも踏まえ、規制の対象とする範囲については、臨床研究も含めた国内外の科学的知見や、海外の規制状況等を総合的に勘案しながら、今後、国において引き続き検討が進められることが望まれる。
- また、ゲノム編集技術等を用いて加工されたヒト胚・ヒト生殖細胞の臨床利用を法的に規制し、非臨床利用についても国への届出を義務付けることは、WHOの動向や諸外国の法的規制状況とも整合性があり、規制の実効性を担保することが可能であると考えられた。日本においてヒトゲノム編集胚等の臨床利用に関する法的規制を策定する際には、その臨床利用を禁止するとともに、非臨床利用についても国への届出制を採るほか、指針等に基づく適正な管理の下、ヒトゲノム編集胚等の研究が行われるべきと考える。
- さらに、規制対象範囲を定めるにあたり、将来的に科学技術の進展や社会的価値観の変化、国際的な規制環境の動向等を踏まえ、柔軟かつ段階的に見直し可能な枠組みとすることが重要である。ヒトゲノム編集胚等の臨床利用の導入に際して必要な安全性等に関する評価方法についても、諸外国における議論の過程や検討状況等も参考にしながら、我が国の状況に合わせて引き続き検討が進められることが重要である。

<結論>

- 本研究班では、ヒト胚・ヒト生殖細胞に対してゲノム編集技術をはじめとする遺伝子の発現に影響を及ぼす技術を施した場合に胎内移植が容認されるかどうかを検討した。ゲノム編集技術や従来からの遺伝子組換え技術、エピゲノム編集/修飾技術、トランスクリプトーム編集技術、エピトランスクリプトーム編集技術、その他の技術について、その次世代への影響等を鑑み、広く規制の対象とすることが妥当である一方、現に広く行われている一般的な生殖補助医療に用いられている技術については、規制不要であると提案した。
- また、ゲノム編集技術等が用いられたヒト胚等の臨床利用の法的規制のあり方に関する検討に資するため、当該技術の臨床利用や非臨床利用に対する規制状況や、臨床利用に関する海外での議論についてもあわせて調査した。

日本卵子学会からの意見

令和8年7月15日

一般社団法人日本卵子学会

理事長 寺田幸弘

考え方

- 生殖補助医療で用いられる技術には、ゲノム編集技術等の範囲に含まれるものもある。
 - 他方で、現に生殖補助医療に用いられているものについては、科学的なエビデンスを踏まえ、その安全性が認められるものもある。
 - こうしたことから、生殖補助医療の現場で用いられている技術を
 - ①塩基等の切断・改変を行うもの（CRISPR/Cas9等）、
 - ②塩基等の化学修飾を行うもの（DNAメチル化酵素やヒストンアセチル化酵素に導入操作を用いるもの等）、
 - ③塩基等への結合を行うもの（CRISPRiやCRISPRa等）、
 - ④核酸の塩基等以外の物に作用するもの（シグナル伝達物質や低分子化合物等）、
 - ⑤その他（外来の核酸導入等）の形で区分し、文献等の精査を行ったうえで、【議論結果（規制の対象とすべきか）】、【その理由】をまとめた。
- ※なお、①に該当する技術について、特に検討を必要とする技術はなかった。

②塩基等の化学修飾

③塩基等への結合

議論結果) 下記の技術は規制対象 (胎内移植禁止) とすべき。

理由) 望ましくない遺伝子発現の観点から、CRISPR/dCas9, DNAメチル化酵素 (※)、ヒストンアセチル化酵素 (※)、CRISPRi, CRISPRa, 転写因子の導入は、その技術基盤から非特異的な遺伝子発現制御をおこしうするため。

※なお、核酸そのものではなく、酵素に対する影響 (④核酸の塩基等以外の物に作用するものに該当) ではあるものの、特定の「HDAC (ヒストン脱アセチル化酵素) 阻害剤」「DNAメチル化阻害剤」についても同様の扱いとすることが現時点では適切である。

参考文献 : DOI: [10.1093/gigascience/giy011](https://doi.org/10.1093/gigascience/giy011)

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

低分子化合物

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）低分子化合物の薬理的介入まで広く規制対象に含めると、レチノイン酸などDNAメチル化やヒストン修飾を誘導する生理的な因子なども、エピゲノム修飾を介して遺伝子発現変化を引き起こし得ることから、規制対象が際限なく拡大してしまう可能性がある。その結果、胚培養自体が困難になる恐れがあるため。

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

ピエゾ駆動ICSI

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）これまでの動物実験ならびに臨床研究の報告から、Piezo-ICSIについて安全性上の重大な懸念を示す科学的根拠は認められなかった。長年の臨床使用実績から、Piezo-ICSIは十分受容可能な安全性を有する技術である。

参考資料：

実施実態

Piezo-ICSIは、圧電素子による微細振動を利用して透明帯および卵細胞膜を穿刺する顕微授精法であり、1995年にマウス卵子のICSI成績改善のために開発された技術である[1]。従来のICSIでは卵細胞膜を鋭利なインジェクションピペットを機械的に押し込んで穿刺するため、卵子の変形や細胞質への機械的ストレスが生じる。一方、Piezo-ICSIでは微細振動により膜を効率的に穿破することから、卵子への物理的侵襲軽減が期待されている。Piezo-ICSIは、現在、動物実験および家畜繁殖において広く活用されている技術であり、臨床分野においても世界的に普及し、多数の臨床実績を有している。

1. Kimura Y., Yanagimachi R. Intracytoplasmic sperm injection in the mouse. Biol Reprod. 1995 Apr;52(4):709-20. doi: 10.1095/biolreprod52.4.709.PMID: 7779992

参考資料：

安全性

Piezo-ICSIは、マウス [1, 5]、ラット [2]、ブタ [3]、ウシ [4]など複数の哺乳動物種において一般的に適用されている。これらの研究では、Piezo-ICSI由来胚から正常な産仔が得られ、出生後の発育および繁殖能力も概ね正常であることが報告されている。特にマウスでは複数世代にわたる繁殖が確認されており、Piezo-ICSIが哺乳動物の発生および生殖機能に重大な悪影響を及ぼさないことを支持するエビデンスが蓄積されている [5]。

一部の動物実験において、ICSI後の胚でインプリント遺伝子のDNAメチル化変化が報告されているが、これらの変化は一過性であることが多く、次世代への影響は確認されていない [6]。また、ヒトにおいて臨床的意義のあるエピジェネティック異常、Piezo-ICSI特有のエピジェネティック異常の増加を示すエビデンスは存在しない。

2. Hirabayash M, Kato M, Aoto T, Sekimoto A, Ueda M, Miyoshi I, et al. [Offspring derived from intracytoplasmic injection of transgenic rat sperm](#). Transgenic Res. 2002 Apr;11(2):221-8. doi: 10.1023/a:1015210604906.PMID: 12054355
3. Katayama M, Rieke A, Cantley T, Murphy C, Dowell L, Sutovsky P, et al. [Improved fertilization and embryo development resulting in birth of live piglets after intracytoplasmic sperm injection and in vitro culture in a cysteine-supplemented medium](#). Theriogenology. 2007 Mar 1;67(4):835-47. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.10.015. Epub 2006 Nov 29.PMID: 17137619
4. Fuentes F, Aguila L, Pérez F, Muñoz E, Arias ME, Felmer R. Comparative analysis of Piezo-ICSI and conventional ICSI in bovine embryo development. Theriogenology. 2025 Jan 15;232:46-55. doi: 10.1016/j.theriogenology.2024.10.029. Epub 2024 Oct 31.PMID: 39509911
5. Yanagimachi R, Wakayama T, Kishikawa H, Fimia GM, Monaco L, Sassone-Corsi P. [Production of fertile offspring from genetically infertile male mice](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Feb 10;101(6):1691-5. doi: 10.1073/pnas.0307832100. Epub 2004 Feb 2.PMID: 14757819
6. de Waal E, Yamazaki Y, Ingale P, Bartolomei M, Yanagimachi R, McCarrey JR. [Primary epimutations introduced during intracytoplasmic sperm injection \(ICSI\) are corrected by germline-specific epigenetic reprogramming](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Mar 13;109(11):4163-8. doi: 10.1073/pnas.1201990109. Epub 2012 Feb 27.PMID: 22371603

参考資料：

安全性

複数の研究において[7-14]、Piezo-ICSIは少なくとも従来ICSIと同等以上の胚発生能を有すると考えられる。

また、ヒトを対象とした複数の研究において、妊娠率、着床率、流産率、生児獲得率は、従来ICSIまたはIVFと同等または良好な成績を示している[7, 9-15]。また、従来ICSIとの出生児を対象とした研究では、在胎週数、出生体重、先天異常率について差は認められていない [11]。さらに、IVF由来胚による出生児との比較においても、出生体重、在胎週数、周産期合併症、先天異常率について差は認められていない。また、Piezo-ICSI由来児に特異的な先天異常は報告されていない。

現在のPiezo-ICSIでは、水銀ではなくフロリナート等のフッ素系不活性液体やその他の生体適合性高密度液体が使用されている [7-15]。これらの慣性体について、卵子・胚毒性、生殖発生毒性を示した報告は確認されておらず、非水銀系慣性体に起因する有害事象は臨床的にも報告されていない。

7. Yanagida K, et al. The usefulness of a piezo-micromanipulator in intracytoplasmic sperm injection in humans. Hum Reprod. 1999 Feb;14(2):448-53.
8. Takeuchi S, et al.. Comparison of piezo-assisted micromanipulation with conventional micromanipulation for intracytoplasmic sperm injection into human oocytes. Gynecol Obstet Invest. 2001;52(3):158-62.
9. Hiraoka K, Kitamura S. Clinical efficiency of Piezo-ICSI using micropipettes with a wall thickness of 0.625 µm. J Assist Reprod Genet. 2016 Apr;33(4):549.
10. Furuhashi K, et al. Piezo-assisted ICSI improves fertilization and blastocyst development rates compared with conventional ICSI in women aged more than 35 years. Reprod Med Biol. 2019 Aug 24;18(4):357-361.
11. Fujii Y, et al. Evaluation of the effect of piezo-intracytoplasmic sperm injection on the laboratory, clinical, and neonatal outcomes. Reprod Med Biol. 2020 Mar 18;19(2):198-205.
12. Zander-Fox D, et al. PIEZO-ICSI increases fertilization rates compared with standard ICSI: a prospective cohort study. Reprod Biomed Online. 2021 Sep;43(3):404-412.
13. Caddy M, et al. PIEZO-ICSI increases fertilization rates compared with conventional ICSI in patients with poor prognosis. J Assist Reprod Genet. 2023 Feb;40(2):389-398.
14. Zander-Fox D, et al. Improved fertilization, degeneration, and embryo quality rates with PIEZO-intracytoplasmic sperm injection compared with conventional intracytoplasmic sperm injection: a sibling oocyte split multicenter trial. Fertil Steril. 2024 Jun;121(6):971-981.
15. Hiraoka K, et al. [Pregnancy and perinatal outcomes following PIEZO-ICSI with vitrified-warmed single blastocyst transfer: a retrospective cohort study.](#) J Assist Reprod Genet. 2026 May 23.

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

人為的卵活性化処理

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）カルシウムイオノフォアを用いた人為的卵子活性化（Artificial Oocyte Activation ; AOA）については、これまでの臨床報告やメタ解析において、流産、早産、胎児・出生児の先天異常、小児の発達異常が明らかに増加するという根拠は示されていない。

参考資料：

実施実態

人為的卵子活性化（Artificial Oocyte Activation ; AOA）は、ICSI後に卵子の活性化が十分に起こらず、受精卵が得られにくい症例に対して用いられる補助的手法である。AOAでは、卵子内のカルシウムイオン濃度を人為的に上昇させることで、受精の開始を促す。現在、細胞膜のCa²⁺透過性を向上させ、細胞内Ca²⁺濃度を上昇させるカルシウムイオンフォア処理（calcimycin/A23187、ionomycin）、小胞体からのCa²⁺の放出を促進する。塩化ストロンチウム（SrCl₂）がART用として市販されている（表1）。

厚生労働省が管理している匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）によると、令和5年度における顕微授精の算定回数は100,500件、卵子調整加算の算定回数は15,472件であった。したがって、保険診療における卵子調整加算の算定回数は、顕微授精算定回数の15.4%に相当する。ただし、これらはいずれもレセプト上の算定回数であり、実施周期数や処理卵子数を直接示すものではない。また、自由診療で実施された症例は含まれていないため、実際のAOA実施件数は15,472件を上回る可能性があるが、その詳細は不明である。どの人為的卵子活性化法が選択されたかを示す公表資料は確認できなかったため、本邦におけるAOAの方法別実施割合は不明である。

表 1) 本邦で購入できるAOA製品

製品名	活性化物質	会社・販売元	組成(各社HPより)
Calcium Ionophore	Calcium ionophore / A23187系	北里コーポレーション	Calcium Chloride / Calcium Ionophore / Dextran / DMSO / Gentamicin / Glucose / Magnesium Sulfate / Potassium Chloride / Potassium Phosphate / Sodium Bicarbonate / Sodium Chloride / Sodium Lactate / Sodium Pyruvate/Phenol Red or HEPES
Ionomycin	イオノマイシン	北里コーポレーション	Calcium Chloride / Calcium Ionophore / Dextran / DMSO / Gentamicin / Glucose / Magnesium Sulfate / Potassium Chloride / Potassium Phosphate / Sodium Bicarbonate / Sodium Chloride / Sodium Lactate / Sodium Pyruvate/ Phenol Red or HEPES
Oocyte Activation Medium	イオノマイシン	MedTech Partners	組成不明
カルシウムイオノフォア	カルシウムイオノフォア	日本医化器械製作所	カルシウムイオノフォア、NaCl, KCl, KH_2PO_4 , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , D(+)-Glucose, Na-pyruvate, Na-lactate, Phenol Red, HEPES, Gentamicin Sulfate salt, DMSO
Ionomycin Solution / イオノマイシン溶液	イオノマイシン	日本医化器械製作所	イオノマイシン、NaCl, KCl, KH_2PO_4 , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , D(+)-Glucose, Na-pyruvate, Na-lactate, Phenol Red, HEPES, Gentamicin Sulfate salt, DMSO, HSA (ヒト血清アルブミン)

製品名	活性化物質	会社・販売元	組成(各社HPより)
Strontium chloride / 塩化ストロンチウム	Strontium chloride / 塩化ストロンチウム	北里コーポレーション	Calcium chloride / Dextran / EGTA buffer / Gentamicin / Glucose / Magnesium sulphate / Potassium chloride / Potassium phosphate / Sodium bicarbonate / Sodium chloride / Sodium lactate / Sodium pyruvate / Strontium chloride/with Phenol red, without Phenol red, or with HEPES

参考資料：

安全性

本邦18施設の多施設後方視的研究では、過去のICSIで受精率50%未満であった症例に対してICSI-AOAを実施した結果、出生率は通常ICSI群より高かった一方で、流産、早産、胎児先天異常の頻度は通常ICSI群と同程度であった [1]。また、出生児の先天異常に関するメタ解析では、ICSI-AOA児316例と通常ICSI児5506例を含む5研究が解析され、全先天異常率、染色体異常、非染色体異常のいずれについても、ICSI-AOA群で有意な増加は認められなかった。さらに、カルシウムイオノフォアAOAに関するsystematic review/meta-analysisでも、流産率、先天異常、出生児性比に明らかな悪影響は認められなかったと報告されている [2]。

小児発達については、12～60か月児を対象とした多施設横断研究において、ICSI-AOA出生児77例と通常ICSI出生児81例を比較し、日本語版ASQ-3により発達を評価した。その結果、コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会性の各領域に有意差は認められなかった [3]。

一方、ionomycinやA23187曝露後の動物胚またはヒト胚において、遺伝子発現やDNAメチル化の変化が報告されている [4, 5]。マウスモデルではAOA後にIgf2r/Airn関連のメチル化・発現変化や出生体重の低下が報告されているが、出生後の明らかな発育異常や次世代繁殖能の異常は認められていない [5]。SrCl₂については一部の報告では出生児の発達に大きな異常は認められていない [6, 7]。しかし、症例数は少なく、長期発達や後世代影響を評価できる十分なデータはない。2024年のCochraneレビューでは、RCTにおいて先天異常をアウトカムとして報告した研究はなく、安全性、とくに出生児奇形や長期発達に関するデータは不足しているとされている [8]。

參考資料：

安全性

1. Akashi K, Yamada M, Jwa SC, Utsuno H, Kamijo S, Hirota Y, et al. Artificial oocyte activation using Ca(2+) ionophores following intracytoplasmic sperm injection for low fertilization rate. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1131808.
2. Shan Y, Zhao H, Zhao D, Wang J, Cui Y, Bao H. Assisted Oocyte Activation With Calcium Ionophore Improves Pregnancy Outcomes and Offspring Safety in Infertile Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2021;12:751905.
3. Miyazaki K, Yamada M, Akashi K, Jwa SC, Utsuno H, Kamijo S, et al. Neurodevelopmental status of children aged 12 to 60 months conceived with artificial oocyte activation in a Cross-Sectional study. *Sci Rep*. 2025;15(1):27547.
4. Liang R, Fang F, Li S, Chen X, Zhang X, Lu Q. Is there any effect on imprinted genes H19, PEG3, and SNRPN during AOA? *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):174–84.
5. Yin M, Yu W, Li W, Zhu Q, Long H, Kong P, et al. DNA methylation and gene expression changes in mouse pre- and post-implantation embryos generated by intracytoplasmic sperm injection with artificial oocyte activation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):163.
6. Kyono K, Kumagai S, Nishinaka C, Nakajo Y, Uto H, Toya M, et al. Birth and follow-up of babies born following ICSI using SrCl₂ oocyte activation. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(1):53–8.
7. Kim JW, Kim SD, Yang SH, Yoon SH, Jung JH, Lim JH. Successful pregnancy after SrCl₂ oocyte activation in couples with repeated low fertilization rates following calcium ionophore treatment. *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(3):177–82.
8. Kamath MS, Vogiatzi P, Sunkara SK, Woodward B. Oocyte activation for women following intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;12(12):CD014040.

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

未成熟卵体外成熟

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）未成熟卵体外成熟(IVM, in vitro maturation)は国内外において既にARTの現場で用いられており、非IVM症例に比して、有害事象が明らかに増加するという報告は認められず、現時点で規制対象とする必要性はない。

参考資料：

実施実態

未成熟卵子(GV期・MI期)を体外で成熟させる技術で、PCOS患者に対する卵巣過剰刺激症候群回避目的、生殖補助医療や妊孕性温存目的の採卵時に回収された未成熟卵子に対する利用(レスキューIVM)、妊孕性温存目的の卵巣組織凍結時の卵巣組織卵子に対する利用、などで用いられる。

本邦におけるの生殖補助医療実施施設の内、IVMを実施している施設の割合は26.4-34.1%で、8000サイクル/年以上実施されている。日本のIVM実施施設86施設の中で、IVMによる妊娠症例を有する施設は51施設(59.3%)である。

55.6%のIVM実施施設では、IVMの際に一般ART培養液を使用しており、IVM専用培養液を導入している施設は44.4%である。

参考資料：

本邦で使用されているIVM専用培養液の詳細情報

培養液	培地組成・添加される化学物質
Kitazato Culture Medium IVM for GV and MI stage oocytes	塩化ナトリウム / 塩化カリウム / 塩化カルシウム / 硫酸マグネシウム / リン酸二水素ナトリウム / 炭酸水素ナトリウム / 酢酸ナトリウム / 硝酸鉄(III) / D-グルコース / 2-デオキシ-D-リボース / アデニン硫酸塩 / アデノシン-5'-リン酸 / アデノシン-5'-三リン酸 / グアニン / チミン / アミノ酸類 / 遺伝子組換えヒトアルブミン / 卵胞刺激ホルモン (FSH) / 黄体形成ホルモン (LH) / β -エストラジオール / グルタチオン / コレステロール / ポリソルベート80 (Tween 80) / ゲンタマイシン KITAZATO 製品サイト https://product.kitazato.co.jp/ja/products/ivf/culture-medium-ivm/
SAGE™ In-Vitro Maturation Media Kit (Oocyte Maturation Medium)	無機塩類 / グルコース / ピルビン酸 / ゲンタマイシン / ビタミン / アミノ酸 / ヒト血漿タンパク / システアミン CooperSurgical 製品サイト https://coopersurgicalfertility-jp.com/wp-content/uploads/Ca-IVM-202404.pdf
MediCult IVM® System IVM® Medium	無機塩類 / グルコース / ピルビン酸 / ゲンタマイシン / 炭酸水素ナトリウム / ビタミン / アミノ酸 / ナトリウム / ヌクレオチド / コレステロール CooperSurgical 製品サイト https://coopersurgicalfertility-jp.com/wp-content/uploads/Ca-IVM-202404.pdf
Origio IVM System	リプロダクティブ事業はクーパーサージカル・ジャパン株式会社に統合：上記SAGE™ In-Vitro Maturation Media Kit (Oocyte Maturation Medium) , SAGE™ In-Vitro Maturation Media Kit (Oocyte Maturation Medium)がHPに記載
Cook® IVM Media	
CAPA-IVM culture medium	CAPA medium : prematuration / capacitation phaseではMediCult IVM mediumをベースにC-type natriuretic peptide (CNP / CNP-22) / エストラジオール / インスリン / rFSH / ヒトアルブミンを添加 IVM medium : maturation phaseではAmphiregulin (AREG) / rFSH / エストラジオール / インスリンをMediCult IVM mediumなどに添加 現在コマーシャルメディアは販売されておらず、既存のIVM培養液に上記を添加されることが多い 上記は下記論文から Vuong LN, et al. Live births after oocyte in vitro maturation with a prematuration step in women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2020 Feb;37(2):347-357.

参考資料：

安全性

システマティックレビューとメタアナリシスでは、IVMにて出生した児において、先天奇形発生率、出生体重、妊娠糖尿病頻度、早産率、小児発達(身体計測値・精神発達)は、対照と有意差がないと報告されている [1]。

アメリカ生殖医学会はcommittee opinionとして、IVMによって出生した児の数は比較的少ないため、奇形や発達アウトカムに関するIVMの安全性については、まだ十分に評価できる段階にはない。しかし、初期の研究結果は安心できるものである。有望な新しいIVM法と標準的IVFの臨床成績を比較する大規模試験に加え、出生児の新生児期の健康状態および発達アウトカムに関する長期フォローアップ研究が必要であると言及している [2]。

レスキューIVM卵子の一部で、インプリント遺伝子のメチル化異常が報告されているが [3]、IVMは LIT1・SNRPN・PEG3・GTL2 のインプリンティングエラー増加と関連しないとの報告もある [4]。

1. Strowitzki T, et al. Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction with in-vitro matured oocytes-a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021 Apr 21;27(3):460-473.
2. Practice Committee of ASRM. In vitro maturation: a committee opinion. Fertil Steril 2021; 115(5):1141-1157.
3. Shi X, Chen S, Zheng H, Wang L, Wu Y. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in human in vitro matured oocytes after long agonist stimulation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013
4. Kuhtz J, et al. Human in vitro oocyte maturation is not associated with increased imprinting error rates at LIT1, SNRPN, PEG3 and GTL2. Hum Reprod. 2014;29(9):1995-2005.

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

胚共培養（自家細胞培養、胚のグループ培養）

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）従前用いられていた技術であるが、これまでに、安全上の問題が生じたとの報告は認められていない。なお、顆粒膜細胞、卵管上皮、子宮内膜細胞などの自家体細胞と胚の共培養は、現在のARTではほぼ廃れ、標準培地に置き換わった技術である。また、胚のグループ培養は、かつては標準的な胚培養技術であったが、最近は個別培養が主流であり、実施施設は減少している。

参考資料：

実施実態

顆粒膜細胞、卵管上皮、子宮内膜細胞などの自家体細胞と胚の共培養は、胚発生率の改善、有害代謝物（アンモニア、乳酸等）の除去、成長因子・サイトカインの供給等の目的のため、1990年代～2000年代初頭に試みられていたが、効果の再現性が低い、品質管理の困難さ、感染などの安全性の問題などから、現在のARTではほぼ廃れ、標準培地に置き換わった技術である。

胚のグループ培養は、自家体細胞と胚の共培養と同様の目的のため、かつては標準的な胚培養技術であった。しかし最近では、胚培養液の改良による培養液成績の向上と、グループ培養下での発育不良胚からの有害因子の発生の問題、タイムラプスインキュベーターを用いて胚ごとの評価をするために個別培養が必要な状況などのため、実施施設は減少している。

安全性

自家細胞から胚発生に影響を与えるような物質の産生は考えられるが、遺伝子発現の誘導や次世代に影響するような病態発生については不明である。

胚のグループ培養では、発育不良胚からの有害因子の発生による胚発生能の低下は考えられるが、遺伝子発現の誘導や次世代に影響するような病態発生については不明である。

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

特殊培地（GM-CSF 添加培地・アミノ酸強化培地など）

1) GM-CSF 添加培地

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）体外培養胚の質が体内発生胚と比べて劣ると言われている理由のひとつに、培養中の成長因子等の欠如が挙げられている。GM-CSF等の成長因子の培地への添加は、現在の培養環境を改善しARTの有効性・安全性の向上につながる可能性のある重要な取り組みであるが、そのエビデンスはいまだ十分ではないが、非臨床及び臨床において特筆すべき有害事象は報告されていない。

参考資料：

実施実態

CooperSurgicalが2 ng/mLのGM-CSFを加えたシーケンシャルメディア（前半用はEmbryoGen®、後半用はBlastGen®）とシングルメディウム（SAGE 1-Step™ GM-CSF）を製造販売している。メーカーのannual reportによると、EmbryoGenは2011年にCE markを取得し、40ヶ国以上で販売を開始している。また、米国の510(k) summaryによると、EmbryoGen®（510(k) number K120136）は2012年、組成修正後のEmbryoGen®（510(k) number K140317）は2014年、BlastGen®（510(k) number K152932）は2016年、SAGE 1-Step™ GM-CSF（510(k) number K172197）は2017年にFDAのclearanceを得ており、10年以上の臨床使用実績がある。GM-CSF添加培地の具体的な使用件数やシェアなどの統計データは、調べた限り存在しない。

培地組成及びGM-CSFに関する詳細情報

FDAの510(k) summaryによると、EmbryoGen®、BlastGen®、SAGE 1-Step™ GM-CSFはそれぞれ既存のシーケンシャルメディア（ORIGIO Sequential Cleav™、ORIGIO Sequential Blast™）及びシングルメディウム（SAGE 1-Step™）にGM-CSFを2 ng/mLで添加した組成となっている。

GM-CSFはCSFファミリーに属するサイトカインであり、造血細胞の増殖、分化、活性化に関与し、アポトーシス抑制因子としても知られている。GM-CSFは、月経周期の分泌期には子宮内膜の管腔上皮細胞と腺上皮細胞で、増殖期後期から分泌期初期-中期には卵管の内膜で最大に発現し、その後着床期には絨毛細胞と脱落膜によって産生され、単球、顆粒球、マクロファージ、樹状細胞を介して胚発生および初期妊娠の免疫調節に必要な走化性、貪食作用、細胞傷害作用、および抗原提示特性を促進する [1]。GM-CSFノックアウトマウスでは、胎児の発育と生存能力が損なわれることから、生殖におけるGM-CSFの重要性が示唆されている [2]。

1. Armstrong S, MacKenzie J, Woodward B, Pacey A, Farquhar C. Gm-csf (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) supplementation in culture media for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020:CD013497
2. Robertson SA, Roberts CT, Farr KL, Dunn AR, Seamark RF. Fertility impairment in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. *Biol Reprod* 1999; **60**:251-261.

参考資料：

安全性

マウス胚移植後の長期追跡試験において、GM-CSF添加培地で培養した胚から生まれた児は、GM-CSFを含まない場合と比べて、生後の体重推移や臓器重量が体内発生胚由来児に近いレベルになることが報告されている [1]。

Cochraneのシステマティックレビューとメタアナリシスでは、エビデンスレベルが低く不確実性が高いものの、多胎妊娠、早産、先天異常、異数性に関して有害事象の発生率の増加は報告されていない [2]。

ESHREのアドオンワーキンググループは、成長因子は効果を生み出すために正と負の両方の相乗作用で働くため、単一の成長因子を胚培養液に添加することは必ずしも有益な効果をもたらすとは限らないこと、適切に制御されない外因性成長因子は胚発生に悪影響を及ぼす可能性があること、最近の研究では胚培養液にGM-CSFを添加するとマウス着床前胚の栄養外胚葉細胞におけるNANOG転写因子の異所性発現だけでなく細胞数と細胞系譜の変化も引き起こされることを指摘している [3]。そのため、GM-CSF添加培養液の潜在的な利点とリスクをより深く理解するためさらなる研究が必要であると結論付けている。

イタリア不妊・不妊症・生殖医学会（SIFES-MR）は、GM-CSFによる有害な結果は報告されていないものの、これまでのデータは培地への添加を全面的に支持しているわけではないことを指摘している [4]。そのため、GM-CSFのような成長因子を加えた培養液は、研究の枠組みの中で引き続き検討されるべきであると結論付けている。

1. Sjöblom C, Roberts CT, Wikland M, Robertson SA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor alleviates adverse consequences of embryo culture on fetal growth trajectory and placental morphogenesis. *Endocrinology* 2005; **146**:2142-2153.
2. Armstrong S, MacKenzie J, Woodward B, Pacey A, Farquhar C. Gm-csf (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) supplementation in culture media for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020:CD013497.
3. group EA-ow, Lundin K, Bentzen JG, Bozdog G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. *Hum Reprod* 2023; **38**:2062-2104.
4. Cimadomo D, Cozzolino M, Busnelli A, Carosso A, Conforti A, Massarotti C, Spadoni V, Vaiarelli A, Venturella R, Vitagliano A, Zacà C, Borini A. IVF add-ons: Effectiveness, efficiency, safety, and additional costs – a position statement by the sifes-mr. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2025; **313**:114609.

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

特殊培地（GM-CSF 添加培地・アミノ酸強化培地など）

2) アミノ酸強化培地

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）胚培養液は、エピゲノムが再構築される時期の胚を培養する特性上、児の長期的な健康状態に影響を及ぼす可能性を否定できないが、現時点で有害事象との関連性は明確ではない。

胚を体外で培養することは、生体内の生理的環境との乖離を必然的に伴うため、胚に何らかのストレスや適応応答を強いることは避けられない。しかし、ARTが不妊患者に多大なベネフィットをもたらしている事実と、ART誕生から約半世紀の間、顕在化していない後世代へのリスクとを比較した場合、当該培地使用によるベネフィットはリスクを上回ると判断するのが現段階では妥当である。

参考資料：

実施実態

ARTにはアミノ酸を含まないHTF培地 やアミノ酸としてグルタミンのみを含むBasal XI HTF培地 などが胚培養に用いられていた時期があったが、現在のART施設では、複数のアミノ酸が付加（強化）されたシングルメディウム（シングルステップメディウム、ワンステップメディウムとも呼ばれる、1細胞期から胚盤胞期まで単一組成で培養）かシーケンシャルメディア（前半と後半で組成を変更して培養）が用いられている。これらの培養液は、世界で年間4百万周期実施されているART治療に不可欠である。製造販売している主な会社は、CooperSurgical（アメリカ）、Vitrolife（スウェーデン）、Nexpring Health（アメリカ）、FertiPro（ベルギー）、Genea Biomedx（オーストラリア）、北里コーポレーション（日本）、ナカメディカル（日本）、扶桑薬品工業（日本）などが挙げられる。これまで、各社培養液の性能比較がおこなわれてきたが、現時点では、特定の培養液の使用を支持または否定する十分な根拠はない [1-3]。

培地組成及び各成分に関する詳細情報

シーケンシャルメディアやシングルメディウムを構成する成分とその役割等の情報を表 1に示す。各成分の具体的な濃度は商業上の理由で開示されていないが、Zagersらが2025年に分析結果を報告しており [4]、製品間で各成分の濃度が大きく異なる場合があることがわかっている（例えば、マグネシウム、リン酸、グルコース、乳酸、ピルビン酸、アミノ酸は製品間で濃度差が5倍以上ある、表 2）。なお、各成分の濃度は、非生理的なものではなく、生体液であるヒト血液もしくはヒト卵管液、ヒト子宮液の濃度に基づいて設定されていると考えられる（表 2）。

1. Dieamant F, Petersen CG, Mauri AL, Comar V, Mattila M, Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, Ricci J, Oliveira JBA, Baruffi RLR, Franco JG, Jr. Single versus sequential culture medium: Which is better at improving ongoing pregnancy rates? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod* 2017; **21**:240-246.

2 Sfontouris IA, Martins WP, Nastri CO, Viana IGR, Navarro PA, Raine-Fenning N, van der Poel S, Rienzi L, Racowsky C. Blastocyst culture using single versus sequential media in clinical IVF: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet* 2016; **33**:1261-1272.

3. Youssef MM, Mantikou E, van Wely M, Van der Veen F, Al-Inany HG, Repping S, Mastenbroek S. Culture media for human pre-implantation embryos in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd007876.

4. Zagers MS, Laverde M, Goddijn M, de Groot JJ, Schrauwen FAP, Vaz FM, Mastenbroek S. The composition of commercially available human embryo culture media. *Hum Reprod* 2025; **40**:30-40.

表1 ヒト胚培養液の組成及び役割等の詳細情報

*シーケンシャルメディアは前半用と後半用のいずれかに添加されているかで判定

分類	成分名	役割等の詳細情報	ヒト胚培養液に添加されているか？*
無機塩類	ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、リン酸、炭酸	細胞の生存に不可欠	ほぼ全ての培養液に添加
糖	グルコース	8細胞期以降の主要なエネルギー基質、血液と比べて卵管液の濃度は低い(表2)	
有機酸	ピルビン酸、乳酸	第一卵割、第二卵割に必要なエネルギー基質、血液と比べて卵管液の濃度は高い(表2)	
非必須アミノ酸	アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、プロリン、セリン	エネルギー源、生合成の前駆体、細胞内pH調整因子、浸透圧調整因子、抗酸化因子として作用、血液と比べて卵管液・子宮液の非必須アミノ酸(アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン)の濃度は高い(表2)	
必須アミノ酸	アルギニン、シスチン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン		
アミノ酸誘導体	グルタミンジペプチド(アラニルグルタミンもしくはグリシルグルタミン)	グルタミンの代わりに使用し保管・培養中のアンモニアの産生を抑制	
蛋白質	ヒト血清アルブミン(HSA)	脂肪酸や微量元素等の搬送体として作用するほか、胚の培養容器等への物理的な吸着・損傷を防止	
キレート剤	EDTA	環境から培地に混入する微量元素をキレートし胚発育が抑制されるのを防止	
抗菌薬	ゲンタマイシンもしくはペニシリン・ストレプトマイシン	微生物の増殖を防止	
有機酸	クエン酸	キレート剤としての効果を期待して添加	一部の培養液に添加
アミノ酸誘導体	タウリン	細胞内pH調整因子、浸透圧調整因子、抗酸化因子として作用、血液と比べて卵管液・子宮液の濃度は高い(表2)	
蛋白質	α_1 、 β -グロブリン	多種多様なタンパク質を含む血清分画製剤であり、代替血清としてHSAと合わせて使用	
ビタミン	コリン、葉酸、イノシトール、ニコチンアミド、パントテン酸、ピリドキサール、リボフラビン、チアミン	体細胞の培養には不可欠だがヒト胚培養における必要性は不明確	
抗酸化剤	アセチル-L-カルニチン、 α -リポ酸、N-アセチル-L-システイン	体外環境中の酸化ストレスから胚を保護	
成長因子	GM-CSF	後述	
ホルモン	インスリン	体細胞の無血清培養時の添加剤として汎用されているがヒト胚培養における必要性は不明確	
多糖類	ヒアルロン酸	後述	
pH指示薬	フェノールレッド	pHの異常を視覚的に判定	

表2 ヒト胚培養液及び生体液の各成分の濃度

HSA以外はmMを表記。各報告から最小値-最大値を抜粋。Zagersらの分析値はready-to-use培養液のうち手作業でサプリメントを添加していないものを抜粋。NDは未測定成分。

分類	成分名	シーケンシャルメディア (前半用)	シーケンシャルメディア (後半用)	シングル メディウム	ヒト血液 基準値	ヒト卵管液	ヒト子宮液
無機塩類	ナトリウム	137.2-147.4	133.0-146.8	132.1-142.2	135.0-147.0	129.0-156.1	110.0-143.8
	カリウム	2.3-5.6	2.6-5.5	2.8-5.5	3.6-5.0	4.3-21.2	17.2-25.8
	マグネシウム	0.2-1.9	0.2-1.8	0.2-2.0	0.7-1.0	0.5-0.6	1.8
	カルシウム	1.1-1.6	1.1-2.0	1.1-2.7	2.2-2.5	1.1-2.4	0.8-1.7
	塩素	111.5-121.2	107.1-120.4	105.1-122.4	98.0-108.0	109.4-137.4	82.3-111.0
	リン酸	0.02-0.27	0.24-1.02	0.14-0.54	0.26-0.47	1.68-2.79	3.30
	炭酸	ND	ND	ND	22.0-26.0	20.0	ND
糖	グルコース	0.3-0.5	1.0-3.3	0.2-2.1	3.9-6.1	0.5-6.2	3.2-5.7
有機酸	乳酸	2.1-19.3	2.1-18.7	1.0-14.8	0.4-1.8	3.1-10.5	5.9-6.6
	ビルビン酸	0.19-0.33	0.07-0.18	0.19-0.47	0.03-0.10	0.11-0.32	0.08-0.10
非必須 アミノ酸	アラニン	0.07-0.29	0.10-0.43	0.04-0.24	0.22-0.49	0.08-0.35	0.51-1.57
	アスパラギン	0.00-0.09	0.02-0.09	0.01-0.05	0.04-0.08	0.02-0.06	0.03
	アスパラギン酸	0.00-0.14	0.05-0.64	0.02-0.15	0.000-0.003	0.017-0.142	0.230
	グルタミン酸	0.02-0.14	0.05-0.13	0.06-0.16	0.00-0.06	0.07-0.67	1.16
	グリシン	0.02-5.61	0.05-5.87	0.04-0.21	0.12-0.30	0.03-1.14	0.96-2.83
	プロリン	0.01-0.12	0.05-0.13	0.02-0.11	0.09-0.24	0.11-0.12	0.22
	セリン	0.00-0.11	0.05-0.11	0.02-0.12	0.07-0.12	0.03-0.22	0.22
必須 アミノ酸	アルギニン	0.00-0.05	0.12-0.35	0.18-0.35	0.05-0.11	0.09-0.24	0.14-0.33
	シスチン	ND	ND	ND	0.03-0.06	0.05-0.06	0.00
	グルタミン	0.09-0.21	0.07-0.38	0.00-0.28	0.39-0.60	0.02-0.54	0.23
	ヒスチジン	0.00-0.01	0.04-0.10	0.01-0.09	0.05-0.08	0.06-0.07	0.10-0.20
	イソロイシン	0.00-0.02	0.17-0.22	0.00-0.21	0.04-0.10	0.02-0.04	0.11-0.24
	ロイシン	0.00-0.02	0.17-0.19	0.02-0.20	0.09-0.16	0.05-0.10	0.19-0.38
	リジン	0.02-0.03	0.16-0.21	0.04-0.22	0.11-0.22	0.04-0.22	0.30-0.64
	メチオニン	0.00-0.11	0.05-0.06	0.00-0.05	0.02-0.04	0.01-0.03	0.00-0.05
	フェニルアラニン	0.00-0.02	0.09-0.12	0.01-0.18	0.05-0.07	0.02-0.06	0.00-0.16
	スレオニン	0.00-0.02	0.03-0.15	0.00-0.17	0.07-0.17	0.04-0.13	0.12
	トリプトファン	0.00-0.01	0.02-0.03	0.00-0.03	0.03-0.05	0.01-0.03	0.04
	チロシン	0.00-0.02	0.10-0.16	0.00-0.11	0.04-0.08	0.02-0.06	0.00-0.17
	バリン	0.00-0.02	0.17-0.21	0.01-0.21	0.16-0.28	0.02-0.15	0.19-0.36
アミノ酸 誘導体	タウリン	ND	ND	ND	0.03-0.06	1.27-1.73	4.24-11.70
タンパク質	HSA (mg/mL)	4.2-4.7	3.8-4.6	2.8-9.0	38.0-53.0	0.1	0.1-0.4

参考資料：

安全性

ARTでは、卵巣刺激や体外受精・顕微授精、胚培養、胚生検、凍結融解など、配偶子や着床前胚に様々な介入をおこなう。これらの介入は、配偶子や胚の代謝や遺伝子発現、エピジェネティックなどの変化を引き起こし、出生児の長期的な健康や成人期の疾病リスクに影響を与えることが懸念されている。

胚培養液も例外ではなく、後世代への影響が示唆されているが、ヨーロッパ生殖医学会（ESHRE）の培養液ワーキンググループの報告によると、これまで集積されたエビデンスでは胚培養液の組成が児の長期的な健康にとって問題となるかどうかは明確ではなく、今後の大規模な前向き無作為化比較試験（RCT）が必要だと結論付けられている [1]。

1. Sunde A, Brison D, Dumoulin J, Harper J, Lundin K, Magli MC, Van den Abbeel E, Veiga A. Time to take human embryo culture seriously†. *Hum Reprod* 2016; **31**:2174–2182.

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

高濃度ヒアルロン酸含有培養液

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）高濃度HA含有培養液の臨床使用が始まってから20年以上経っているが、これまで明確な有害事象は認められておらず、出生率等を高める効果があることが報告されている。高濃度HA含有培養液は、保険診療下で胚移植される件数のうち約60%で用いられており、現在のARTにおいて不可欠な培養液となっているため、現時点で使用を制限するような規制を設けるべきではない。

参考資料：

実施実態

Vitrolifeが0.5 mg/mLのヒアルロン酸（HA）を添加した胚移植用培地EmbryoGlue（510(k) number K031015）を開発し2003年にFDAのclearanceを得ている。その1年前にはメーカーが資金提供したRCTが実施され、0.5 mg/mL HAを含むEmbryoGlueは0.125 mg/mL HAを含むG2™ version3と比べて着床率が有意に上昇し妊娠率が上昇傾向にあることが報告されている [1]。2020年のCochraneのシステムティックレビューとメタアナリシスでは、0.5 mg/mL HA含有培地を用いて胚移植すると、HA非含有もしくは0.125 mg/mL HA含有培地を用いた場合と比べて、妊娠率、多胎妊娠率、出生率の有意な上昇が認められている [2]。高濃度HA含有培養液はVitrolifeのほか、北里コーポレーションやナカメディカル、扶桑薬品工業などから製造販売されている。

日本生殖医学会の生殖医療ガイドライン2021年版では高濃度HA含有培養液の推奨レベルはBとされており、2022年からはじまったARTの保険適用では当該培養液を用いた胚移植術に1,000点の診療報酬点数が加算されることになった。厚生労働省が管理している匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）によると、2022年4月から2024年3月までの診療報酬点数算定回数は胚移植術が454,734回であったのに対し、高濃度HA含有培養液加算は270,740回であった。つまり保険診療では胚移植全体のうち59.5%で高濃度HA含有培養液が用いられていることになる。

1. Schoolcraft W, Lane M, Stevens J, Gardner DK. Increased hyaluronan concentration in the embryo transfer medium results in a significant increase in human embryo implantation rate. *Fertil Steril* 2002; **78**:S5.
2. Heymann D, Vidal L, Or Y, Shoham Z. Hyaluronic acid in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* 2020:CD007421.

参考資料：

培地組成及びヒアルロン酸に関する詳細情報

FDAの510(k) summaryによると、EmbryoGlueはシーケンシャルメディアG-2™ version 3に0.5 mg/mL HAを加えた組成になっている。メーカー情報によると、扶桑薬品工業のHiGROW OVIT Plus HAは、シングルメディアウムHiGROW OVIT Plusに平均分子量1,800 kDaのHAが0.5 mg/mLで加えられている。北里コーポレーションのEmbryoNidaは0.5 mg/mL HAが加えられている。他のメーカーのHA濃度は開示されていない。

HAは、D-グルクロン酸とN-アセチル-D-グルコサミンの残基が交互に結合した直鎖状のグリコサミノグリカン（GAG）のひとつであり主に細胞外マトリクス（ECM）を構成している。他のGAGの分子量は5-50 kDaであるのに対し、HAの分子量は100-10,000 kDaと桁違いに大きい。HAの生物学的効果はその分子量によって異なり、高分子量HAは複数のCD44に結合してクラスター化する、もしくはCD44をshieldingし、Hippo/MST1経路を介して、細胞保護、組織維持、抗炎症、増殖抑制、抗アポトーシスなどを誘導する。一方、断片化された低分子量HAは、TLR2/4やCD44に結合してRASやPI3K経路を介して炎症や細胞走化、増殖等を促進する。HAはROSと直接反応する、もしくはROS産生に関わる金属イオンと結合することで抗酸化作用を示すことが報告されている。

雌性生殖器内のHA濃度は動物種により異なり、ブタ卵管液は0.0039-0.0104 mg/mL、ウシ卵管液は0.04-1.83 mg/mL、ウシ子宮液は0.32-0.59 mg/mLである。HA濃度は一定ではなく、ブタやウシの卵管液では発情期、ヒト子宮内膜では着床期に上昇する。CD44やReceptor for HA-mediated motility（RHAMM）のようなHA受容体は、マウス胚、ウシ胚及びヒト胚の全ての発生ステージで発現が認められている。

受精48時間後のウシ胚の培養液にヒアルロニダーゼ（HYAL）2を加えると非添加と比べて胚盤胞到達率が向上し、そこに抗CD44抗体を加えるとHYAL2の効果がキャンセルされることから、HAやその断片はCD44等の受容体を介して胚に作用すると考えられている [1, 2]。培養液へのHA添加がなぜ着床を促すかは明確ではないが、子宮液と近い粘性になることで子宮液との混和性が向上することや [3]、CD44受容体を介して胚の質や子宮環境が改善すること [4-6]、胚と子宮の両方のCD44受容体にHAが結合して接着剤のような役割をすること [6]などが要因ではないかと考えられている。

参考資料：

培地組成及びヒアルロン酸に関する詳細情報

1. Marei WFA, Salavati M, Fouladi-Nashta AA. Critical role of hyaluronidase-2 during preimplantation embryo development. *Mol Hum Reprod* 2013; **19**:590-599.
2. Fouladi-Nashta AA, Raheem KA, Marei WF, Ghafari F, Hartshorne GM. Regulation and roles of the hyaluronan system in mammalian reproduction. *Reproduction* 2017; **153**:R43–R58.
3. Schoolcraft W, Lane M, Stevens J, Gardner DK. Increased hyaluronan concentration in the embryo transfer medium results in a significant increase in human embryo implantation rate. *Fertil Steril* 2002; **78**:S5.
4. Ruane P, Buck C, Babbington P, Aboussahoud W, Berneau S, Westwood M, Kimber S, Aplin J, Brison D. The effects of hyaluronate-containing medium on human embryo attachment to endometrial epithelial cells in vitro. *Hum Reprod Open* 2020; **2020**:1–10.
5. Kong CS, Ordoñez AA, Turner S, Tremaine T, Muter J, Lucas ES, Salisbury E, Vassena R, Tiscornia G, Fouladi-Nashta AA, Hartshorne G, Brosens JJ, et al. Embryo biosensing by uterine natural killer cells determines endometrial fate decisions at implantation. *FASEB J* 2021; **35**:e21336.
6. Unfer V, Tilotta M, Kaya C, Noventa M, Török P, Alkatout I, Gitas G, Bilotta G, Laganà AS. Absorption, distribution, metabolism and excretion of hyaluronic acid during pregnancy: A matter of molecular weight. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; **17**:823-840.

参考資料：

安全性

2020年のCochraneシステマティックレビューとメタアナリシスでは、高濃度HA含有培養液の使用によって有意に多胎妊娠率が上昇することが示されているが、これは着床を促すHAの効果と複数胚移植という治療方針が組み合わさった結果だと考えられており [1]、当該培地を使用する際は単一胚移植が推奨されている。その他、子宮外妊娠や胎児・胚の異常などの有害事象の発生率に高濃度HA含有培養液が明確な影響を与えることは確認されていない。

ESHREのアドオンワーキンググループは、高濃度HA含有培養液の使用により臨床成績が向上することや有害事象が認められていないことを受け、当該培地の使用を推奨している [2]。

SIFES-MRは、ESHRE、イギリスのHuman Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)、インドのIndian Society of Assisted Reproduction (ISAR) のガイドライン等を参照したうえで、高濃度HA含有培養液の使用を支持するエビデンスは存在するものの、すべての患者、特に反復着床不全を経験した患者においては、より強力なデータが必要であると結論付けている [3]。

1. Heymann D, Vidal L, Or Y, Shoham Z. Hyaluronic acid in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;CD007421.

2. group EA-ow, Lundin K, Bentzen JG, Bozdog G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, et al. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. *Hum Reprod* 2023; **38**:2062-2104.

3. Cimadomo D, Cozzolino M, Busnelli A, Carosso A, Conforti A, Massarotti C, Spadoni V, Vaiarelli A, Venturella R, Vitagliano A, Zacà C, Borini A. IVF add-ons: Effectiveness, efficiency, safety, and additional costs – a position statement by the sifes-mr. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2025; **313**:114609.

④核酸の塩基以外の物に作用（細胞膜、転写因子等への作用）

レーザー補助孵化

議論結果）規制対象とする必要性はない。

理由）レーザーアシステッドハッチング（laser-assisted hatching: LAH）は、適切な設備、標準化された手技、単一胚移植を中心とした現代的ART運用、ならびに継続的な転帰モニタリングの下で実施される場合、少なくとも短期的な母体・周産期・新生児安全性に関して、重大な有害性を示す根拠は認められない。

参考資料：

実施実態

LAHは、胚移植前にレーザーを用いて透明帯を部分的に菲薄化または開孔し、胚盤胞の孵化を補助する操作である。匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）によると、2023年4月から2024年3月までの診療報酬点数算定回数はアシステッドハッチング加算の全国算定回数は 173,950回であり、2023年度には日本の胚移植症例の約7割でアシステッドハッチングが算定されていた。

LAHに関する詳細情報

文献	対象・方法	安全性評価項目	主な結果	安全性評価
1. Alteri et al., Fertil Steril, 2024 ALADDIN RCT	2施設RCT、凍結融解胚盤胞移植698例。LAH群352例、対照群346例。	生児出生、臨床妊娠、流産、多胎、早産、産科・新生児合併症、先天異常。	生児出生：105/352（29.8%）vs 101/346（29.2%）。RR 1.02、95%CI 0.86–1.19。	短期周産期・新生児安全性に明確な有害シグナルなし。
2. Curfs et al., Hum Reprod, 2023	多施設二重盲検RCT、反復着床不全患者592例。LAH群297例、対照群295例。	累積生児出生、妊娠、継続妊娠、流産、一卵性双胎、出生児大小奇形。	累積生児出生：77/297（25.9%）vs 68/295（23.1%）。RR 1.125、95%CI 0.847–1.494、P=0.416。	反復着床不全集団でも有害性を示す明確な増加は確認されず。
3. ASRM/SART Practice Committee, Fertil Steril, 2022	米国生殖医学会・SARTによる診療ガイドライン。既存RCT・レビューを評価。	生児出生、臨床妊娠、多胎等。	新鮮ART周期で生児出生率を有意に改善しない中等度の根拠。凍結胚移植や予後不良例では根拠不十分。	安全性上の重大な禁忌としては位置づけられていない。
4. Alteri et al., BMJ Open, 2020 ALADDIN protocol	ALADDIN試験プロトコル。	流産、多胎、早産、産科・新生児合併症等を事前規定。	安全性を含む副次評価項目が事前に明確化。	後続RCTの評価設計の妥当性を補強。

参考資料：

安全性

前出の文献1： RCTでは、 1,480 nmダイオードレーザーにより透明帯の一部を処理する方法が用いられ、単一凍結融解胚盤胞移植698例において、出生児出生率および周産期・新生児関連評価において、対照群との差を示す結果は得られていない。 また、副次評価項目である流産、多胎、早産、産科合併症、新生児合併症、先天異常にも対照群との有意な差はなかった。

前出の文献2：多施設二重盲検RCTでは、反復着床不全患者592例において、流産、一卵性双胎、出生児大小奇形が安全性関連指標として評価され、LAHの有害性を示す明確な差は報告されていない。

現時点の主要RCTおよびガイドラインから、適切な機器・手技管理下で行うLAHについて、短期的な母体・周産期・新生児安全性に明確な有害事象は認められていないが、長期児発達に関する十分な根拠は限定的である。

⑤その他（外来の核酸（遺伝情報）の導入）

議論結果）核置換（紡錘体・前核・極体）によるMitochondrial Replacement Techniquesについては規制対象（胎内移植禁止）とすべきだが、自家幹細胞等由来のミトコンドリアを卵子内に注入する方法は規制対象から除外すべき。

理由）国際幹細胞学会の基準では、カテゴリー2（多方面からの厳正な審査の上実施可能）に分類されており、ミトコンドリアヘテロプラズミーに代表されるように、ゲノムDNAとミトコンドリアDNAの不適合による代謝異常が次世代に影響する可能性を否定できないため。

自家幹細胞等のミトコンドリアを卵子内に注入する方法は、細胞からミトコンドリアを抽出する際にミトコンドリアが損傷し、移植細胞内で増殖しない可能性があるが、ヘテロプラズミーの問題は生じない。また、供試する幹細胞が細胞年齢的に若齢である限りはミトコンドリア変異の蓄積も少なく、自家幹細胞を過継代しない限りはリスクは低い。

参考文献： <https://www.isscr.org/guidelines>

⑤その他（外来の核酸（遺伝情報）の導入）

議論結果） mRNA, ncRNA (miRNA, siRNA, shRNA, lncRNA) の導入については規制対象（胎内移植禁止）とすべき。

理由） 望ましくない遺伝子発現の観点から、コードまたはターゲットする遺伝子配列によっては、胚や胎児の異常つながるような遺伝子発現または発現量変化を誘導する可能性があるため。また、ncRNAについては、非特異的な遺伝子発現制御をおこしうるため。

日本産科婦人科学会 からの意見

令和8年7月15日

日本産科婦人科学会

谷口文紀

はじめに

- 生殖補助医療で用いられる技術には、ゲノム編集技術等の範囲に含まれるものもある。
- 他方で、現に生殖補助医療に用いられているものについては、科学的なエビデンスを踏まえ、その安全性が認められるものもある。
- こうしたことから、生殖補助医療の現場で用いられている技術を
 - ①塩基等の切断・改変を行うもの（CRISPR/Cas9等）、
 - ②塩基等の化学修飾を行うもの（CRISPR/dCas9等）、
 - ③塩基等への結合を行うもの（CRISPRi/CRISPRa/miRNA等）、
 - ④核酸の塩基等以外の物に作用するもの（HDAC阻害剤／DNAメチル化阻害剤等）、
 - ⑤その他（外来の核酸導入等）の形で区分し、日本での使用実績、海外での使用実績、動物実験等・安全性の精査を行ったうえで、【学会意見】、【その理由】をまとめた。
※なお、①に該当する技術について、特に検討を必要とする技術はなかった。
- また、あわせて上記以外に生殖補助医療で用いられる技術についてもその実態等を含め、整理・検討を行った。

CRISPR/dCas9

技術の概要

- ・触媒活性を失わせた Cas9（dCas9）に DNA メチル化酵素やヒストン修飾酵素・脱メチル化酵素を融合し、標的遺伝子座に化学修飾（メチル化・アセチル化等）を導入する技術。

学会意見

規制対象とすべき

理由

(i) 日本での 使用実態	基礎研究段階にとどまり、ヒト受精卵・生殖細胞を対象とした臨床応用の実態はない。
(ii) 海外での 使用実績	・培養細胞・モデル動物での研究報告が中心。 ・ヒト生殖系列への臨床利用は確立しておらず、安全性評価の枠組みも未整備。
(iii) 動物実験等・ 安全性	・導入したエピジェネティック修飾は細胞分裂・分化を越えて持続し、生殖系列を介して後世代へ伝達されうる。 ・標的外の修飾による意図しない遺伝子発現変化のリスクが十分に評価されていない。

⇒ 「望ましくない遺伝子発現や後世代への影響等を与えうる技術」に該当する。

CRISPR/dCas9

受精卵のエピゲノム編集による疾患モデル

- ・ dCas9-SunTagシステムに単鎖抗体フラグメント(scFv)を介して脱メチル化酵素TET1の触媒ドメインを動員する手法を用い、受精卵の段階でH19遺伝子の発現制御領域(H19 DMR)を標的特異的に脱メチル化した。
- ・ その結果、H19の発現上昇とIgf2の発現低下が生じ、ヒトの刷り込み疾患であるSilver-Russell症候群と同様に、重度の子宮内成長遅延及び出生後成長遅延を呈するモデルマウスが得られた。

Horii T, et al. Genome Biol. 2020;21(1):77.

⇒ 受精卵に対する標的特異的メチル化改変が個体発生・出生後表現型に影響を及ぼす事例。

導入したメチル化の世代間伝達・持続性

- ・ 代謝関連2遺伝子(Ankrd26・Ldlr)のプロモーター近傍CpGアイランドにDNAメチル化を導入してサイレンシングしたマウスES細胞から個体を作製。得られた個体は代謝異常の表現型を示し、導入したメチル化と表現型が交配を経て複数世代に維持・伝達された。

Takahashi Y, et al. Cell. 2023;186(4):715–731.

- ・ dCas9にDNAメチル化酵素(DNMT3A/3L)とKRABを融合したCRISPRoffを一過性に発現させるだけで高度に特異的なDNAメチル化と遺伝子抑制が誘導され、細胞分裂や幹細胞からニューロンへの分化を越えて維持された。

Nuñez JK, et al. Cell. 2021;184(9):2503–2519.

⇒ 生殖系列に対する遺伝子やヒストンへの化学修飾は後世代へ遺伝的影響を及ぼす。64/77

CRISPRi／CRISPRa／miRNA

技術の概要

- ・ CRISPRi ：dCas9に転写抑制ドメインを融合し、標的遺伝子の転写を抑制する。
- ・ CRISPRa ：dCas9に転写活性化ドメインを融合し、標的遺伝子の発現を増強する。
- ・ miRNA ：小分子RNA（20～22塩基）の配列相補性により標的mRNAの翻訳抑制・分解を誘導

学会意見

規制対象とすべき

理由

(i) 日本での 使用実態	基礎研究段階にとどまり、ヒト受精胚・生殖細胞を対象とした臨床応用の実態はない。
(ii) 海外での 使用実績	・ 培養細胞・モデル動物での研究報告が中心。 ・ ヒト生殖系列への臨床利用は確立していない。
(iii) 動物実験等・ 安全性	・ ガイドRNA・miRNAのオフターゲット結合により、意図しない遺伝子の発現変動を生じうる（特にmiRNAは多標的性のため影響の限定・予測が困難）。 ・ 二次的なエピジェネティック変化を介して作用が持続・継代しうる。受精卵への導入で後世代に伝達する表現型を誘導した報告もあり、後世代影響を否定できない。

⇒ 「望ましくない遺伝子発現や後世代への影響等を与えうる技術」に該当する。

CRISPRi

・ヒト多能性幹細胞で多数のドナー背景にわたるゲノムワイド**CRISPRi**ノックダウン地図を作成。単一遺伝子の抑制が、その遺伝子に留まらず細胞全体のトランスの転写ネットワークを大きく変動させ、その効果が遺伝的背景により異なることを示した。

Feng C, et al. Cell Genom. 2026;6(2):101076.

・ヒト**ES**細胞で**lncRNA**を対象に**CRISPRi**スクリーニングを実施し、**100超の必須lncRNA**と約**150**の増殖抑制性**lncRNA**を同定。**OCT4**を正に制御する**lncOCT4**（ノックダウンで**p53**依存性アポトーシス)等、多能性中枢に直結する制御点を見いだした。

Sherman A, Benvenisty N. Stem Cell Reports. 2026;21(1):102743.

・**CRISPRi**スクリーニングで**NANOG**の**2つのエンハンサー**を同定。片方の欠失だけで**NANOG**発現が有意に低下し、自己複製能の低下と分化傾向の増大を招いた。

Yan J, et al. Stem Cell Reports. 2025;20(6):102511.

⇒ 結合型でも初期発生の根幹的制御点に直接介入し、影響の限定・予測が困難。

CRISPRi／CRISPRa／miRNA

CRISPRa

- ・ CRISPR活性化系でZGA関連の転写因子DuxやレトロトランスポゾンMERVLを活性化し、2細胞(2C)様の全能性様状態への移行を誘導。一方、持続的なDux活性化はMERVL活性化とは独立に細胞死を引き起こし、これにアポトーシス促進因子Noxaが関与することを示した。

Chammas P, et al. Sci Adv. 2025;11(51):eadu9092.

- ・ CRISPRa によりGata6とCdx2の近傍制御領域を活性化することで、マウスES細胞が前原腸胚期マウス胚に形態的・転写的に類似した胚モデルへ自己組織化した。

Lodewijk GA, et al. Cell Stem Cell. 2025;32(6):895–913.

⇒ 初期発生イベント・細胞運命決定に直接介入しうる。

miRNA

- ・ Kit遺伝子に対するmicroRNA(miR-221/222等)を受精一細胞期胚に顕微注入すると、Kit発現低下を介した白色尾部・足先の表現型が誘導され、この変化がメンデル則によらず複数世代にわたり雌雄いずれの親からも子孫に伝達された。

Rassoulzadegan M, et al. Nature. 2006;441(7092):469–474.

- ・ 父マウスのストレスで変化する精子由来miRNA 9種を正常な受精卵に顕微注入すると、初期接合子で母性mRNAの貯蔵を減少させて仔の遺伝子発現を再プログラムし、視床下部-下垂体-副腎系の制御異常というストレス表現型を次世代に再現した。

Rodgers AB, et al. PNAS. 2015;112(44):13699–13704.

⇒ 配列・化学修飾を伴わないmiRNAでも、受精卵・生殖系列を介して後世代に影響しうる。67/77

HDAC阻害剤／DNAメチル化阻害剤

技術の概要

- ・ HDAC阻害剤：ヒストンのアセチル化亢進でクロマチンを弛緩し発現を広範に変化。
 - ・ DNAメチル化阻害剤：DNAメチル基転移酵素阻害により脱メチル化を生じる。
- ※いずれも標的特異性を持たずゲノム／エピゲノム全体に作用しうる。

学会意見

規制対象とすべき

理由

(i) 日本での 使用実態	研究試薬・一部は抗腫瘍薬。ヒト受精胚・生殖細胞培養への臨床応用の実態はない。
(ii) 海外での 使用実績	・ これらの薬剤を胚に用いた研究はSCNT（体細胞核移植)等の動物胚モデルが中心。 ・ ヒト生殖系列への臨床利用は確立していない。
(iii) 動物実験等・ 安全性	・ 標的特異性を欠きゲノム／エピゲノム全体に作用するため、意図しない広範な遺伝子発現変動を生じるリスク。 ・ 初期胚に作用させると発生障害（発生遅延・停止)を生じる。 ・ DNAメチル化阻害剤（5-アザ系)はDNMTと共有結合し、変異原性・細胞毒性を示す。

⇒ 「望ましくない遺伝子発現や後世代への影響等を与えうる技術」に該当する。

HDAC阻害剤／DNAメチル化阻害剤

HDAC阻害剤

- ・ 2種の選択的HDAC阻害剤(MGCD0103・T247)を初期マウス胚に投与し経時的に発現を解析。T247で発生遅延、MGCD0103で2細胞期での発生停止が生じ、ZGAに関わるRNAスプライシング・細胞周期(G2/M)・オートファジー・転写因子制御が広範に攪乱された。

Shao R, et al. BMC Genomics. 2024;25(1):143.

- ・ HDAC阻害剤（クラスI／IIa阻害活性をもつクラミドシン類縁体)をマウスSCNT(体細胞核移植)胚に作用させた。発生・出生率の改善がみられる一方、クラスI阻害剤の長時間曝露では2細胞期の発生ブロックを誘発した。

Kamimura S, et al. Biol Reprod. 2021;105(2):543–553.

⇒ 標的特異性を欠き初期胚のZGA・転写を広範に攪乱して曝露条件に応じ発生を障害する。

DNAメチル化阻害剤

- ・ ウシSCNTのドナー細胞をDNAメチル化阻害剤5-アザ-2'-デオキシシチジンで前処理。低濃度では胚盤胞発生に悪影響はないが、それを超える濃度では胚発生が有意に低下し、用量依存的に発生を障害することを示した。

Enright BP, et al. Biol Reprod. 2005;72(4):944–948.

- ・ 刷り込み異常を伴うPadi6変異卵由来の2細胞期停止胚に5-アザシチジンを作用させると、DNAの高メチル化は是正されたものの発生停止は救済されなかった。

Giaccari C, et al. Genes Dev. 2024;38(3-4):131–150.

⇒ ゲノムワイドな脱メチル化は発生プログラムに複雑かつ不可逆的な影響を与えう

趣旨

- ・ 現行の生殖補助医療（臨床研究を含む）で用いられる技術について、実施実態や安全性に係る根拠を明確化する。
※特に臨床実績や先天異常等の出生児に係るアウトカムについて整理する。
- ・ 下表の赤字の技術は、培地成分や添加される化学物質に係る情報についても提示する。

分類	技術
卵	レーザー／ピエゾ駆動 ICSI 人為的卵活性化処理 未成熟卵体外成熟
胚培養	胚共培養（自家細胞や、胚のグループ培養に限る） 特殊培地（GM-CSF 添加培地・アミノ酸強化培地など） レーザー補助孵化 高濃度ヒアルロン酸含有培養液

技術の整理について

- ・ 生殖補助医療で用いられる技術を整理するにあたり、全技術で共通に用いられる培地の組成成分（基本培養成分）について整理した。
- ・ レーザー／ピエゾ駆動 ICSI、レーザー補助孵化は物理操作系として合わせて整理した。
- ・ 以下の技術については個別に整理した。
 - 培養技術（特殊培地、胚共培養、高濃度ヒアルロン酸含有培養液
 - 人為的卵活性化処理
 - 未成熟卵体外成熟

全培養共通の基本培地成分

電解質・塩類	塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸二水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム
エネルギー基質	ピルビン酸ナトリウム、乳酸（乳酸ナトリウム／カルシウム）、グルコース
アミノ酸(21種)	アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン(安定型：アラニル-L-グルタミン等)、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン
緩衝・キレート・抗菌薬	炭酸水素塩・HEPES・MOPS／EDTA(二ナトリウム)／ゲンタマイシン

安全性に係る根拠

- ・ 保険適用での胚培養技術として臨床で実施されており、多数の出生児が出生している。
- ・ 市販培地間で生児出生率に明らかな差はない。

Youssef MMA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015;CD007876.

各技術の概要と区分

技術	概要	区分
ピエゾ／レーザーICSI	透明帯・卵細胞膜の穿破を物理的に補助し精子注入	先進医療
レーザー補助孵化	透明帯を物理的に菲薄化・開孔	保険適用

安全性に係る根拠

- ・ピエゾICSIは従来ICSIとの比較で、生児出生率・在胎週数・出生体重・先天異常に差を認めない。ICSI児の長期神経発達はIVF児と概ね同等（自閉症等の報告は不確定で背景因子の関与が議論）。
- ・レーザー補助孵化は物理的手技で遺伝子改変を伴わない。一卵性双胎リスクの可能性が指摘されている（単一胚移植で管理）。

Fujii Y, et al. Reprod Med Biol. 2020;19(2):198.／Catford SR, et al. Andrology. 2017;5(4):610.
／ Catford SR, et al. Andrology. 2018;6(5):635.／ASRM Practice Committee. Fertil Steril.
2022;117(6):1183.／Lacey L, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:CD001894.

生殖補助医療で用いられる技術：特殊培地

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能力カテゴリー	具体物質（例）	区分・費用
タンパク質源	ヒト血清アルブミン(HSA)、組換えヒトアルブミン、血清代替補助剤(SSS)、合成血清代替物	臨床：保険適用
着床補助高分子	ヒアルロナン(ヒアルロン酸ナトリウム)+組換えヒトアルブミン（移植用培地EmbryoGlue等）	臨床：先進医療
成長因子・サイトカイン	組換えヒトGM-CSF（EmbryoGen/BlastGen）／IGF-1・LIF・EGF・G-CSF	GM-CSF＝臨床(自費) 他＝臨床研究
抗酸化物質	アセチル-L-カルニチン・N-アセチル-L-システイン・α-リポ酸(3剤配合、市販Gx等)／メラトニン・CoQ10	3剤＝臨床(自費) 他＝臨床研究
培養系構成	鉱物油／パラフィン油（培養ドロップ被覆）	臨床：保険適用

安全性に係る根拠

- ・タンパク質源としてHSAが標準使用され、SSS併用は着床率・生児出生率を改善。
Meintjes M, et al. Hum Reprod. 2009;24(4):782.
- ・ヒアルロナン添加移植培地は着床率・生児出生率を改善し、有害事象の増加は認めない。
Heymann D, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;CD007421.
- ・GM-CSF添加培地は1,149例の多施設無作為化プラセボ対照試験で評価。
Ziebe S, et al. Fertil Steril. 2013;99(6):1600.
- ・抗酸化物質は臨床使用されるが有効性には議論がある。安全性上の有害signalは報告なし。
Showell MG, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD007807. 13

生殖補助医療で用いられる技術：人為的卵活性化処理

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能カテゴリ	具体物質（例）	区分・費用
Ca ²⁺ イオノフォア	カルシマイシン(A23187)（ready-to-use製剤 GM508 CultActive等、ICSI後の短時間曝露）、イオノマイシン	臨床：保険適用 （卵子調整加算）
ストロンチウム塩	塩化ストロンチウム(SrCl ₂)	
非化学的	電氣的活性化、機械的活性化（化合物添加なし）	参考

安全性に係る根拠

・ Ca²⁺イオノフォアによる卵活性化のメタ解析(22試験)で、臨床妊娠率・生児出生率を高める一方、流産率・先天奇形・出生児の性比を増加させなかった。

Shan Y, et al. Front Physiol. 2022;12:751905.

・ 活性化後に出生した児(3～10歳)の新生児期・神経発達・行動アウトカムを評価した研究では、各指標とも正常範囲内であった。

Vanden Meerschaut F, et al. Reprod Biomed Online. 2014;28(1):54.

・ 国内でも、12～60か月までの神経発達を卵活性化を併用したICSI児と従来ICSI児で比較し、有意差を認めなかったとの報告がある。

Kuji N, et al. Sci Rep. 2025;15:27547.

生殖補助医療で用いられる技術：未成熟卵体外成熟

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能カテゴリ	具体物質（例）	区分・費用
卵成熟ホルモン	組換えFSH(フォリトロピン)、hCG、組換えLH、hMG(メノトロピン)	臨床：保険適用（薬剤）
タンパク質源	ヒト血清アルブミン(HSA)	臨床：保険適用
卵成熟関連因子	EGF・組換えAMH・GDF9／BMP15、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP/NPPC：CAPA-IVM)、cAMP調節剤(フォルスコリン/IBMX：pre-IVM)	臨床研究
補助添加物	タウリン、ピルビン酸／インスリン・トランスフェリン・セレン(ITS)	培地成分＝臨床(保険適用)／ITS＝臨床研究

安全性に係る根拠

- ・ IVM後に刷り込み異常の増加は示されておらず、新生児の健康・発達アウトカムはIVF/ICSI児と差がないと報告。
ASRM Practice Committee. In vitro maturation: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;115(2):298.
- ・ PCOS女性でIVMとIVFを比較し、平均7.5年の追跡で有意なリスク増加なし・先天異常の頻度も同等(4.3%対4.1%)。
Yu EJ, et al. Fertil Steril. 2019;112(4):691.
- ・ 初期追跡でも周産期予後良好・2歳時の神経心理発達は正常範囲。

生殖補助医療で用いられる技術：胚共培養

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能力テゴリ	具体物質（例）	区分・費用
自家細胞	自家子宮内膜細胞(AECC)、自家卵丘細胞（由来因子：GM-CSF・LIF・IL-1系）	臨床研究 （患者自身の細胞に限る）
胚由来	胚のグループ培養（自己の複数胚を同一ドロップでまとめて培養する技術。自己胚同士の培養で他の細胞や物質の添加なし。）	臨床：保険適用（培養に含む）
他家細胞	非ヒト細胞(Vero等)、他家ヒト細胞株	疾患伝播リスクのため 使用制限（FDA, 2002）

安全性に係る根拠

- ・ ヒト子宮内膜上皮細胞との共培養後に胚盤胞移植を行った5年追跡研究では、出生児200名のうち先天異常は2.5%で、IVF/ICSIの早期胚移植と同等であった。
Mercader A, et al. Fertil Steril. 2003;80(5):1162-8.
- ・ 非ヒト・異種ヒト細胞株は疾患伝播リスクから2002年にFDAが使用を制限。
FDA. Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans. 2002.
- ・ 自家子宮内膜共培養(AECC)は動物細胞に代わる安全な代替法とされ、1,000例超で胚発生への有害影響は報告されていない。患者自身の細胞・胚同士に限れば外来の遺伝情報の導入も感染リスクも回避される。
Le Saint C, et al. Reprod Biomed Online. 2019;38(3):321.
Spandorfer SD, et al. J Reprod Med. 2004;49(6):463.

生殖補助医療で用いられる技術: サマリ

分類	技術	実施実態	安全性に係る根拠	添加化学物質(★)
卵	レーザー／ピエゾ駆動 ICSI	国内外の施設で日常的に実施。	物理的操作で卵細胞質傷害を低減。多数の出生児で知見蓄積。	—
	人為的卵活性化処理 ★	受精障害例にICSI後実施。国内で施行。	Ca ²⁺ の一過性上昇により活性化。メタ解析で流産・先天奇形・性比に増加なし、PGT研究で倍数性にも影響なし。出生児の神経発達も対照と同等との報告。	カルシウムイオノフォア(カルシマイシン[A23187]、イオノマイシン)、塩化ストロンチウム(SrCl ₂)等
	未成熟卵体外成熟	国内外で実施。	培養により減数分裂を進行させるのみで遺伝子改変を伴わない。出生児の追跡報告あり。	—
胚培養	胚共培養(自家細胞・グループ培養※に限る) ※自己の複数胚を同ドロップでまとめて培養する手法	一部施設で実施。	共存細胞・胚由来の分泌因子で発生環境を補助。異種・他家細胞は疾患伝播リスクから制限され(FDA 2002)、自家細胞・グループ培養に限定。	—
	特殊培地(GM-CSF添加・アミノ酸強化等) ★	EmbryoGen／BlastGen等が市販・臨床使用(GM-CSF・抗酸化物質は自費)。大規模RCT(1,149例)で評価。	生理的サイトカイン・栄養素の補充。RCT・メタ解析で安全性評価の報告あり。	組換えヒトGM-CSF 2 ng/mL (EmbryoGen／BlastGen)、必須・非必須アミノ酸、安定型グルタミン(アラニル-L-グルタミン)、タウリン、ヒト血清アルブミン／SSS(タンパク質源)、抗酸化物質3剤(アセチル-L-カルニチン・N-アセチル-L-システイン・α-リポ酸)、鉱物油／パラフィン油等
	レーザー補助孵化(AH)	広く実施。	透明帯を物理的に菲薄化・開孔。	—
	高濃度ヒアルロン酸含有培養液 ★	移植用培地(EmbryoGlue等)として広く実施。Cochrane評価あり。	生理的高分子による着床補助。Cochrane 2020で着床・生児出生率の改善、有害事象の増加なし。	ヒアルロナン 0.5 mg/mL、組換えヒトアルブミン 2.5 mg/mL、ゲンタマイシン(抗菌剤)

⇒ 上記はいずれもゲノム編集等による遺伝子改変を伴わず、先天異常等の出生児アウトカムに明らかな上昇の報告なし。 17