

特定胚（動物性集合胚）作成の届出について

令和元年 11 月 28 日、学校法人明治大学から「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：学校法人明治大学
- (2) 研究責任者の氏名：長嶋比呂志
- (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ブタ体内で作成する基礎的研究として、ヒト iPS 細胞-ブタ受精胚を用いて動物性集合胚を作成し、ブタの腓膵形成過程にヒト細胞が寄与することが可能かどうかを検証することを目的とする。

【方法】

1. 胚盤胞期（5 日齢）のブタ胚（腓膵欠損の表現形を示す遺伝子操作をしたもの）に、蛍光遺伝子の導入により標識したヒト iPS 細胞を数個～20 個程度注入して動物性集合胚を作成し、24 時間培養後、メスブタの胎内に移植する。胎内移植後 24～27 日目（腓膵前駆細胞が確認できる時期）に胎仔を回収し、胎仔の腓膵前駆組織（腸管上部および腓原基）を中心にヒト iPS 細胞に由来する細胞が存在するかどうかを、顕微鏡観察、組織解析等により確認する（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 （数個～20 個程度）の種類	動物胚（胚盤胞 期）	移植先の動物	解析段階
ヒト iPS 細胞株及び遺伝子改 変細胞	ブタ	ブタ	ブタへの胎内移植 後 24～27 日目（胎 齢 30～33 日）

2. 胎仔解析においてヒト iPS 細胞の蛍光シグナルが認められた時は、当該胎仔の脳および生殖腺内のヒト細胞の存在を、顕微鏡観察、デジタル PCR 解析、詳細な組織学的解析等により確認する。その際、脳及び生殖腺を単離して観察し、ヒト iPS 細胞の蛍光シグナルがわずかでも認められた時は、デジタル PCR による定量的解析を行う。デジタル PCR 解析の結果、脳および生殖腺中のヒト細胞の存在が組織学的に検出可能なレベルと推定された場合（1%以上を想定）は、より詳細な組織学的解析を行う。

なお、本研究は東京大学の先行研究（令和元年 6 月 24 日付届出）で得られる情報を参照しつつ進める。

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11月29日～12月9日まで、特定胚等研究専門委員会の各委員に書面にて意見を聴取した。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10件）。
- ② 本研究により、大脳や生殖腺などへの、ヒト由来細胞寄与についての懸念に関連して、貴重な情報が得られると思われる。
- ③ 本実験は、キメラブタを出生させるものではなく、胎齢30～33日で解析し、有意なキメラ率が得られた段階で次のステップに進むものであると理解した。その段階での再審査は必要と思われる。
- ④ ブタの腭臓形成過程にヒト細胞が寄与することが可能か、可能な場合それがどのように働いているのかを検証するための非常に科学的意義のある研究であると考えます。国民からの期待も高い研究だと思いますので、誤解を招かないように丁寧に説明をするとともに、研究中に進捗状況について報告をしていただくなど、透明性を可能な限り担保されることが望ましい。なお、ブタの福祉についても、戻す胚の数など、妊娠中に苦痛がないように配慮してほしい。

【②確認事項】

《研究方法について》

- ① 本計画ではヒト iPS 細胞を胚盤胞に注入することになっているが、他の方法（桑実胚への注入法、凝集法）は行わないのか。
- ② 「蛍光が少しでも認められた場合に、その箇所の組織片を採取し、DNA を分離した後にデジタル PCR で定量する」とあるが、組織の採取の仕方によってその値は大きく変動すると予想される。また、ヒト iPS 細胞の存在比率の推定（デジタル PCR で得られる DNA 量の値から細胞数への換算）はどのように行うのか。
- ③ Pdx1-Hes1 遺伝子を発現するブタは、腭臓組織形成が阻害されるとのことであるが、そのような個体は、ヒト iPS 細胞由来の腭臓組織の寄与がない場合、発生段階のどこまで生存が可能なのか？
- ④ 動物性集合胚の体外培養が行われる実験施設は、動物性集合胚作製専用の部屋とは書かれていないので、他の胚の作製、培養にも使用されていると思われるが、室内の見取り図にインキュベータが一台しか記載されていない。動物性集合胚作製専用の部屋であればそれを明示、もしくは他の胚を培養するインキュベータも明示した方が良いのではないかと。可能であれば、クロスコンタミネーションを避けるために、同じ室内でも動線を別にできれば更に良い。
- ⑤ ブタ受精胚を3種類用いる意義（使い分け）と期待される成果は何か？
- ⑥ 本計画の期限は2023年3月1日とされているが、明治大学での動物実験計画の期限は2つの添付資料によれば、21年3月と22年3月とされている。本実験期間中に動物実験計画書を再度提出して承認を受ける予定なのか？
- ⑦ 専用インキュベータで子宮内に移植するまで24時間培養するとあるが、それ以外にも24～48時間培養するとの記載もある。この違いは何を意味するのか？
- ⑧ 5～6頭のメスへ動物性集合胚を移植するとあり、一頭あたり40～50胚を移植するとあるが、その一方で、胚当たり注入する iPS 細胞する細胞数は数個～20個とされている。

る。胚当たり注入される標識 iPS 細胞数が大きく異なる中で、胎仔内の iPS 由来細胞を厳密に調べられるのか。

- ⑨ 本研究では、①東京大学医科学研究所で同意が得られたボランティアの末梢血由来 iPS 細胞のほか、②市販のヒト細胞由来 iPS 細胞を用いることが計画されている。倫理審査委員会の議事要旨から①について審査されたことは分かるが、②については記載がない。ガイダンス上、「当該細胞の提供を受けるに当たって同意を受ける際に説明している使用目的に合致している事などが必要であり、各倫理審査委員会は、個別の審査によりその可否を判断することになる。」と記載されているため、審査されたかどうかを確認したい。

※事前確認において、指針に適合しないとの指摘はなし

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)
作成の目的	
<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>二 (略)</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 <u>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。</u></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のかについて、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ブタ体内で作成するための基礎的研究として、ブタの膵臓形成過程にヒト細胞が寄与することが可能かを検証することを目的とする。</p> <p style="text-align: center;">(略)</p> <p>申請者らは、特定の臓器を欠損するように遺伝子改変された動物胚に、正常な分化能を有する細胞を移植することで、標的とする臓器を移植細胞から作成する胚盤胞補完法と呼ぶ手法を開発し、最終的にはヒト臓器をブタ体内で作成することを目指している。これまでに、げっ歯類の異種間キメラを用いた研究から、異種動物の体内でヒト臓器を作成できる可能性を示唆する結果を得ている。また、胚盤胞補完システムが、大型動物であるブタにおいても成立することを、同種他家細胞移植の系を用いて確認している。この方法を実用化し、ヒト臓器のブタ体内での作成を実現するには、ブタ胚とヒト iPS 細胞との間で異種間キメラを形成し、ブタの臓器形成過程にヒト細胞が組み込まれ得るか、また、それが可能な場合、ヒト細胞がブタの胎仔体内でどのような挙動をとるかを検証することが必要である。</p> <p>(略) 米国・中国から、ヒト-マウスあるいはヒト-ブタキメラ胎仔を作成したとの報告がなされているが、キメラ胎仔におけるヒト細胞の寄与率は低く、出生に至ったヒト-動物キメラの報告は未だにない。</p> <p>我々はこれまでに、ブタ胚盤胞への霊長類 iPS 細胞の注入によってキメラ胎仔が得られるか否かの検討を、チンパンジー iPS 細胞を用いて実施した。現在までに、複数の初期胎仔を解析した結果、胎仔中にチンパンジー iPS 細胞の存在が見られたものの、ブタ胎仔の臓器・組織構築へのチンパンジー細胞の寄与を証明する知見は得られなかった。</p> <p style="text-align: center;">(略)</p> <p>理由2については、胎仔全身の不特定の臓器や部位において、異種(霊長類) iPS 細胞由来の少数の細胞を検出することは困難であり、検出の標的を絞り込んだアプローチが必要であると考えられる。これに対して、膵臓の前駆組織や形成初期の膵臓(膵原基)を対象を絞り込むことで、ブタ胎仔体内におけるヒト細胞の挙動について、より明確な結論が得られるはずである。</p> <p>ブタ体内でヒト細胞に由来する膵臓あるいは膵組織が形成されることの確証が得られた際には、動物性集合胚を利用するヒト臓器の人工的作成法が、確固たる意義や実用的価値を持つことになる。</p> <p>現代の医療において、膵臓移植技術が既に存在する一方で、</p>

	<p>他臓器と同様に膵臓の提供数も圧倒的に不足していること、さらに、提供臓器不足を補うためにブタの膵島を用いる異種膵島移植が試行されている（臨床試験段階）ことを考え合わせると、ブタ体内で作成されたヒト膵島は、膵島移植医療に一大変革をもたらすと期待される。</p> <p>ただし、そのような期待感に対して、本研究は臨床応用に近いヒト膵臓や膵島の作成を、一足飛びに目指すものではない。本研究では胚盤胞補完法の可能性、克服すべき課題、現状での限界等を、科学的根拠に基づいて明らかにすることに焦点を合わせる。患者や医療従事者の期待感に対する研究者の責務として、動物性集合胚を経由せずにブタ体内にヒト膵島・膵組織を発達される研究（胎仔補完法、新生仔補完法等）にも取り組むことを申し添えたい。</p> <p>複数のアプローチを比較検討し、より実現性が高くかつ倫理的課題の少ない方法を確立するためにも、動物性集合胚を用いる本研究の遂行が必要である。』</p>
<p>作成の方法</p>	
<p>●指針第2条</p> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。） 動物性集合胚の作成予定について概数を記載すること。 	<p>以下の内容が記載されている。</p> <p>【ヒト細胞】</p> <ul style="list-style-type: none"> 蛍光遺伝子（td Tomato 等）を導入したヒト iPS 細胞 <p>【ブタ受精胚】</p> <ul style="list-style-type: none"> 膵臓欠損の表現形を遺伝子改変（Pdx1-Hes1 遺伝子の過剰発現）を施した胚 Pdx1-Venus 遺伝子を発現する胚 野生型胚 <p>【動物性集合胚の作成方法】</p> <p>胚盤胞期（5 日齢）のブタ受精胚に、マイクロインジェクターを用いて、胞胚腔（blastocoel）内に iPS 細胞を数個～20 個程度顕微注入する。</p> <p>【動物性集合胚の作成数】</p> <p>1 回の実験で 40～50 個の動物性集合胚を作成する。本申請の実験開始からの半年間で、当面 5～6 回の反復実験を想定しているので、動物性集合胚の作成数は 240～300 個／半年となる見込みである。</p>
<p>作成予定日</p>	
<p>○法第8条</p> <p>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）</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『届出受理日から 60 日後～2023 年 3 月 31 日』</p>

<p>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>作成後の取扱いの方法</p>	
<p>●指針第 15 条</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>一 <u>動物性集合胚を人の胎内に移植しないこと。</u></p> <p>二 <u>第十二条第一号に規定する要件を満たしていること。</u></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 <u>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。</u></p> <p>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>・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。</p> <p>・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。</p> <p>・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。</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>作成の方法欄</p> <p>『2. 作成した動物性集合胚は、子宮移植までの間、取り違えを防ぐために専用インキュベータで約 24～48 時間培養する。蛍光顕微鏡を用いて、発達した動物性集合胚の中のヒト細胞の分布状態を観察する。</p> <p>3. 動物性集合胚をレシピエント雌ブタの子宮内に移植する際は、24 時間培養された胚を培養液と共に試験管に詰めて密閉し、専用の保温容器に収容して、胚移植実施施設に運搬する。施設内で輸送用試験管から動物性集合胚を取り出し、移植用カテーテルに吸引して、レシピエント雌ブタの子宮内に注入する。本申請実験の開始からの半年間に、5～6 頭の雌への動物性集合胚の移植を予定している(40～50 胚/レシピエント雌)。回収・解析される胎仔は、5～15 頭/レシピエント雌と予想される。』</p> <p>作成後の取扱いの方法欄</p> <p>『(a) 培養下で発生させた動物性集合胚</p> <p>培養下で発生させた動物性集合胚は、ブタ胚の中のヒト細胞の分布状態の観察時に、あるいは観察後にメタノール・酢酸混合液等で固定して死滅させる。</p> <p>(b) 子宮内で発生させた動物性集合胚</p> <p>レシピエント雌への移植後、およそ 24～27 日目に胎仔を回収し、解析に用いる。解析時の胎仔日齢は、30 日～33 日(ブタの妊娠期間は約 115 日)となる。胎仔の膵臓前駆組織(腸管上部および膵原基)にヒト iPS 細胞に由来する細胞が存在するかを、顕微鏡観察および組織解析により決定する。組織標本の解析では、ヒト細胞に予め施した蛍光標識を指標に、細胞の分布と分化状態の検証を行う。予備的検討において、Pdx1 遺伝子発現陽性細胞の局在を指標に、ブタの膵前駆組織を同定し得ることを確認している(別添 1-4)、この知見をヒト細胞の膵形成への寄与の検出に活用することができる。Pdx1-Hes1 遺伝子を発現するブタ胎仔では、自己の膵臓形成が阻害される。このようなブタ胎仔の膵臓形成が、ヒト細胞によって置き換わるか否かが焦点となる。</p> <p>ヒト iPS 細胞に由来する細胞の全身的分布状況や腫瘍化の有無についても、顕微鏡観察、組織解析および DNA 解析等により調べる。</p> <p>(略)</p> <p>数回の反復実験において、30 日～33 日齢胎仔の膵前駆組織にヒト細胞の寄与が認められない場合は、解析する胎齢を 16～17 日まで遡ることも想定している。この日齢の胎仔の腸管上部には、PDX1 陽性細胞(膵前駆細胞)が存在することを確認している(別添 1-4)、本実験においてブタ膵臓発生へのヒト細胞の寄与の可能性を判断するための最低限の情報は得られると</p>

	<p>考えている。 解析に用いた胎仔の残組織は、必要に応じてオートクレーブ等により死滅させた後、契約業者に引き渡し廃棄する。』</p>
<p>動物性集合胚を研究に用いる必要性</p>	
<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 <u>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。</u></p> <p>二 <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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。 ・先行研究を踏まえつつ記載すること。 	<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を人工的に作成する研究の必要性 上述のとおり、ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞を用いる細胞療法では、救済できる臓器障害に限りがある。特に末期臓器不全のような重篤な症状に対応するには、臓器移植が不可欠であるが、臓器移植医療には提供臓器確保の困難性という潜在的な課題が存在する。これらの問題を解決するために、多能性幹細胞からの臓器作成研究が必要である。</p> <p>2. 臓器作成への動物性集合胚利用の必要性 オルガノイド培養や 3D プリンティングなどの手法で、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、生体外で形成・維持できる臓器様構造の大きさは 1cm³に満たないのが現状である。動物性集合胚を用いる技術では、ヒト細胞由来の臓器形成が動物の発生プロセスを経るので、機能的・構造的により正常に近い臓器が得られることが期待できる。ヒトの個体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用いた研究を実施する必要がある。</p> <p>3. 動物性集合胚の胎内移植および胎仔産生の必要性 ブタ胎仔の臓器形成過程に、ヒト細胞が寄与し得るか否かの確証を得るためには、胚盤胞補充によって作成した動物性集合胚を臓器形成期まで発生させる必要がある。しかし、ブタ胚を培養環境下で臓器形成期まで発生させることはできないので、子宮に移植して胎仔期まで発生させる必要がある。本研究では、膵臓発生に焦点を絞り、ヒト細胞とのキメラ状態あるいはヒト細胞と置き換わった状態の膵臓形成がブタ胎仔内で起こり得るかを調べる。我々は既に、ブタ胎仔の膵前駆組織や膵原基の発生を詳細に観察した経験を有するので、膵臓形成へのヒト細胞の寄与の成否について、明確な結論を得ることが出来ると考えている。 胎仔解析において、膵臓以外の臓器・組織、特に脳および生殖腺におけるヒト細胞の存在が認められた場合には、ブタを対象とする胚盤胞補充によるヒト臓器の作成に伴う、生命倫理的課題が顕在化することになる。換言すれば、脳神経細胞や生殖細胞への分化を回避する方策の重要性が、明確に示されることになる。このように、動物性集合胚からの胎仔作成実験は、ブタを基盤とする胚盤胞補充技術の有効性・可能性および課題を明らかにすることができる唯一の方策であり、将来の研究発展のためにも不可欠である。</p> <p>4. (略)』</p>
<p>作成者の技術的能力</p>	
<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</p>	<p>以下のとおり記載されている。 『 申請者の研究グループでは、日常的にブタ胚を用いたキメラ作成を行っており、本計画遂行に必要な技術・機材・施設を全て有している。本研究には、東京大学医科学研究所中内研究室</p>

<p>うことができるものとする。</p> <p>二 <u>動物性集合胚を作成しようとする者</u>（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<u>動物性集合胚を取り扱う研究を行うに足る技術的能力を有すること</u>。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 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>において樹立されたヒト iPS 細胞を用いる。また全ての本研究従事者は、明治大学あるいは東京大学医科学研究所の倫理講習会を受講している。加えて、本届出書に記載している内容を全員で確認した。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> <p>別添 4 概要：研究者は 8 名であり、動物性集合胚の作成実績を有する研究者、ブタの胚操作研究の実績を有する研究者が参画している。また、全員が研究倫理講習を受講している。</p>
動物性集合胚の取扱場所	
<ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ul style="list-style-type: none"> -動物性集合胚の作成場所 -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 -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 • 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。 • 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。 • 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>以下の内容が記載されている。</p> <p>作成の方法欄</p> <p>○動物性集合胚の作成場所 ブタ胚の作製、細胞注入および体外培養は、明治大学農学部内の細胞培養実験室で行う。</p> <p>作成後の取扱場所欄</p> <p>○作成後の動物性集合胚の取扱場所 明治大学農学部内の細胞培養実験室において、他の胚との取り違えを防ぐために専用インキュベータで培養。</p> <p>○ブタへの胎内移植 P1A 実験の基準を満たす動物飼育施設</p> <p>○ブタの飼養 P1A 実験の基準を満たす動物飼育施設</p>
動物性集合胚の作成に用いる動物胚の種類	
<ul style="list-style-type: none"> • 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>以下のとおり記載されている。 『ブタ体外受精胚』</p>
作成に用いるヒトの細胞の種類及び入手先	
<ul style="list-style-type: none"> • 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>以下の内容が記載されている。</p> <p>【ヒトの細胞の種類】 ヒト iPS 細胞およびその改変細胞（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、または動物性集合胚作成（キメラ個体作成を含む）に供することに同意したボランティアの末梢血由来 iPS 細胞）</p> <p>【入手先】 東京大学医科学研究所</p>
移植先の動物の種類及び当該動物に移植する理由	
<ul style="list-style-type: none"> • 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>以下の内容が記載されている。 【移植先の動物の種類】 ブタ</p>

	<p>【当該動物に移植する理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブタは体のサイズがヒトと同等以上なので、十分な大きさの臓器が形成されると考えられる ・ヒトとブタは生理・解剖学的な類似点が多く、ヒトの臓器形成に適した体内環境が利用できる ・ブタの臓器や組織をヒトへの移植に用いる異種移植の研究が進んでおり、ブタ体内で形成されたヒト細胞由来臓器をヒトに移植する際の課題やその対処法が十分に研究されている ・ブタの食肉利用や実験動物化の長年の歴史の中で、ブタからヒトへの感染リスクのある疾患の制御についての知見や実績が蓄積されている
<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>	
<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> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・「交雑個体又は交雑個体に類する個体」の具体例 <ul style="list-style-type: none"> -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） -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 -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 <ul style="list-style-type: none"> -分化制御技術 -胎仔の段階的観察による確認 	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>『 本研究では、解析対象が胎齢 30 日程度あるいはそれ以前の胎仔なので、仮に脳や生殖腺にヒト細胞が存在する結果となった場合も、倫理的に問題となる事象は発生しない。</p> <p>ブタの発生過程において、22 日齢には中脳、間脳、終脳の形成が認められ、35 日齢には中脳、終脳（大脳半球が成立）が確認されるが、知覚、思考、記憶などの脳の高次機能を司る大脳皮質は未発達である。本研究で作出・解析する胎仔は、大脳皮質が未発達の段階に該当する。</p> <p>胎仔解析において、体組織中（臍臓および臍前駆組織に限定せず）にヒト iPS 細胞の蛍光シグナルが認められた時は、当該胎仔の大脳および生殖腺内のヒト細胞の存在を解析する。その際、大脳及び生殖腺を単離して観察し、ヒト iPS 細胞の蛍光シグナルがわずかでも認められた時は、デジタル PCR による定量的解析を行う。チンパンジー iPS 細胞とブタ胚盤胞との間のキメラ胚から得られた胎仔（胎齢 20～23 日）の大脳組織のキメリズムを、droplet digital PCR で測定した結果、チンパンジー細胞の存在比率は 0.001%以下であり、この数値は大脳以外の組織の平均値よりも低かった。ヒト iPS 細胞-ブタ間のキメラ胎仔の中枢神経におけるヒト細胞の寄与率も同等であると予想される。</p> <p>胎齢 30～33 日のブタ胎仔生殖腺には、始原生殖細胞は存在するが、精子や卵子は未だ形成されていない。従って、作出・解析するブタ胎仔の生殖腺内に、ヒトの精子や卵子が存在することは起こりえない。</p> <p>デジタル PCR 解析の結果、大脳および生殖腺中のヒト細胞の存在が組織学的に検出可能なレベルと推定された場合（1%以上を想定）は、より詳細な組織学的解析を行う。解析結果から、将来より発生の進んだ胎仔や新生仔を作出した際に、ヒト細胞から大脳神経細胞（前駆細胞を含む）や生殖細胞（始原生殖細胞）が形成される可能性が示唆がされた場合には、そのことを学内倫理委員会に報告すると共に、今後、発生後期胎仔や新生仔期以後の個体を作成する実験を行う場合の研究方針に反映させる。</p> <p>その場合改めて変更申請をすることになるが、具体的には、大脳皮質形成期以後の胎仔や産仔の脳組織の解析や、生殖腺におけるヒト始原生殖細胞や配偶子（精子・卵子およびそれらの前駆細胞）形成の解析などを行い、倫理的に懸念される事象の出現可能性に基づき、ヒト iPS 細胞の分化を制御する方策の必要性</p>

	<p>を判断することになる。 以上の措置により、ヒト脳高次機能を有する“あいまい動物”や“ヒト動物交雑個体”の誕生を回避する。』</p>
<p>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</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。 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。 『本研究では、解析対象が胎齢 30 日程度あるいはそれ以前の胎仔なので、作り出した個体（胎仔）は繁殖力を有しない。また、この時期の胎仔には、受精能のある精子・卵子は生産されていない。』</p>
<p>同意の取得の方法</p>	
<p>●指針第 15 条 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。 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。 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。 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。 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。 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。 一 動物性集合胚の作成の目的及び方法 二 提供を受ける細胞の取扱い</p>	<p>以下の内容が記載されている。</p> <p>【説明者氏名・職名】 (※令和元年 6 月 24 日付の東京大学の特定胚(動物性集合胚)作成届と同じ) ・山口智之 東京大学医科学研究所特任准教授 ・正木英樹 東京大学医科学研究所特任助教 (本研究には、東京大学医科学研究所 中内研究室で樹立され、動物性集合胚作成への供試について細胞提供者の同意を得たヒト iPS 細胞を用いる。)</p> <p>【同意の回答期間】 (※令和元年 6 月 24 日付の東京大学の特定胚(動物性集合胚)作成届と同じ) 『培養下での動物性集合胚研究に同意した細胞提供者に対し、口頭または書面にて個体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 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。』</p> <p>【同意の撤回期間】 (※令和元年 6 月 24 日付の東京大学の特定胚(動物性集合胚)作成届と同じ) 『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】 『本研究には、東京大学医科学研究所 中内研究室において樹立されたヒト iPS 細胞を用いる。用いるヒト iPS 細胞に関</p>

<p>三 動物性集合胚の作成後の取扱い</p> <p>四 提供者の個人情報の保護の方法</p> <p>五 提供者が将来にわたり報酬を受けることのないこと。</p> <p>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。</p> <p>七 提供者が同意を撤回することができること。</p> <p>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。</p> <p>○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。</p>	<p>する個人情報は、東京大学医科学研究所 中内研究室において厳重に管理されており、本学関係者は、当該個人情報には一切触れることがない。なお、当該ヒト iPS 細胞の動物性集合胚作成への使用については、東京大学医科学研究所の承認を経て、文部科学省に届出・受理されている。』</p>
<p>倫理審査委員会の名称、構成員及び専門分野</p>	
<p>○施行規則第1条第2項</p> <p>八 <u>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</u>（以下単に「倫理審査委員会」という。）の<u>名称、構成員及び構成員の専門とする分野</u></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ることが分かるように記載すること。</p> <p>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。</p> <p>②男女両性で構成されていること。</p> <p>③5名以上であること。</p> <p>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。</p> <p>⑤作成者及び譲受者が審査に参画し</p>	<p>【倫理審査委員会の名称】 「明治大学農学部 人を対象とする生命科学系および医学系研究実験に関する倫理委員会」</p> <p>【構成員・専門分野】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・男性4名、女性2名 ・取扱者の所属機関外の者3名 ・研究者は審査に参画していない

ないこと。	
倫理審査委員会の意見	
<p>○指針第 16 条第 1 項 <u>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</u>（以下この条において「<u>動物性集合胚取扱者</u>」という。）は、<u>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</u>（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。）<u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>○2019 年 7 月 5 日 第 1 回目書面審査※ ○2019 年 8 月 22 日 第 2 回目書面審査※ ○2019 年 10 月 17 日 倫理委員会※ 研究者からの説明、質疑応答を経て、委員会の指摘事項を踏まえて届出書の記載内容を修正するという条件付きで承認 ○2019 年 10 月 24 日 委員会の指摘事項をもとに修正された届出書および当該計画に付随する動物実験、遺伝子組換え実験に関する手続きを委員長代理が確認し、承認 ○2019 年 10 月 31 日 委員に対して、届出書への修正・追加内容の確認を求め、本申請は最終的に承認 ○2019 年 11 月 1 日 委員会は農学部長に対して承認が妥当であるとの報告を行い、2019 年 11 月 1 日付けで学長に報告</p> <p>※審議内容は、届出書本文を参照</p>