

特定胚（動物性集合胚）の作成に関する届出について

令和 4 年 9 月 6 日、国立大学法人東京医科歯科大学から「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（別添参照）

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

【目的】

ヒト細胞と正常動物胚または標的とする臓器を欠損した動物胚との間でヒト-動物キメラを作成し、現在の技術で培養下では作製できない移植可能なヒト臓器を動物体内で作製する方法の開発・基礎的研究を目的とする。

本研究では、各種の遺伝子改変を施したヒト細胞を用いて動物性集合胚を子宮内で発生させることで、ヒト-動物キメラが成立する条件を明らかにする。また、ヒト→マウスキメラの長期飼育によってヒト細胞の機能性・安全性を評価する。また、培養下で発生させる動物性集合胚においては、ホストとして想定しているブタ胚、ヒトの近縁種としてカニクイザルを用いて比較することで、ホスト動物種とヒトとの進化的距離が実際にどのような影響を与えるかを検証する。

【方法】

- ① 8細胞期から胚盤胞期のマウス、ラット、ブタまたはカニクイザル胚に、蛍光標識したヒト細胞を移植し、動物性集合胚を作成する。
- ② (a) 子宮内で発生させる場合(マウス、ラットの胚を用いる)
胚盤胞期の動物性集合胚を、マウス胚を用いた場合は偽妊娠マウスの、ラット胚を用いた場合は偽妊娠ラットの子宮に移植する。
- (b) 培養下で発生させる場合(マウス、ラット、ブタ、カニクイザルの胚を用いる)
細胞期胚を用いて動物性集合胚を作成した場合は、作成後速やかに培養し、胚盤胞期まで発生させる。培養は、専用インキュベーター内、共焦点レーザー顕微鏡のステージトップインキュベーター内又は培養室の専用培養スペースにて行う。

※作成する動物性集合胚の個数（年間あたり）

マウス胚を用いるもの：5000 個、ラット胚を用いるもの：200 個、ブタ胚を用いるもの：100 個、カニクイザル胚を用いるもの：20 個を想定（遺伝子組換えされた胚を含む可能性あり）。

※ヒト→マウスキメラ胚、ヒト→ラットキメラ胚、ヒト→ブタキメラ胚の一部を共同研究機関である東京大学農学部大学院農学生命科学研究科獣医解剖学教室に提供し、培養下で発生させたのちに解析を行ってもらう。

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4年9月8日（木）～9月16日（金）まで、特定胚等研究専門委員会の各委員（本届出について、「特定胚等研究専門委員会運営規則」に定める関係者を除く。）に書面にて意見を聴取し、全員から回答を得た。意見聴取の結果は以下のとおり。

(1) 特定胚指針に対する適合性

指針に適合しないとの指摘なし

(2) 委員からの意見・確認事項

- ① 成体マウスへの細胞・臓器移植について、当該レシピエント動物も単頭飼育を行う理解でよいか。
- ② 作成に用いるヒト ES 細胞は、今後、提供機関からの承認を得る必要があると理解した。【作成に用いるヒト細胞の種類及び入手先】の欄にも、その旨記載が必要ではないか。
- ③ 本計画は、2019 年に文部科学大臣に届け出た計画が元であり、研究体制もコアメンバーは同じであり、実績がある状況。当時の研究において、マウス・ラット胚を用いたキメラ効率が非常に低いという結果が得られているが、今回の研究計画での変更点を説明してほしい。
- ④ 2019 年に文部科学大臣に届け出た計画におけるブタ胚及びカニクイザル胚を用いた試験結果についても、ご教示いただきたい。
- ⑤ 本研究計画の機関内審査を東京大学の倫理審査専門委員会で行った理由を追記いただきたい。
- ⑥ どのような場合に遺伝子改変を行うのか。遺伝子改変をして再試験をすることが原則であると理解したが、その理解でよいか。明確にさせていただいた方がよい。
- ⑦ 動物性集合胚の取扱場所については、厳重な管理をされていると思うが、部外者が入らないように気を付けていただきたい。研究者の方が、関係者だと勘違いして一緒に入れてしまうといったこともないよう、研究者の意識づけも大切だと思う。
- ⑧ 中内教授は、2019 年に、明治大学長嶋教授と共同でヒト→ブタキメラ胚の研究計画を届け出ており、既に研究を実施しています。今回の申請は、ヒト→マウス・ラットキメラ胚であり、既に実施しているヒト→ブタキメラ胚より「前」段階の研究であり、新規性や進歩性はないと考えるが、今回の計画を申請した理由を教えてください。
- ⑨ 今回の計画が、中内教授の胚盤胞補完法研究全体の中でどう位置付けられるのか、明治大学を含む研究スキーム全体のどの部分に相当するのかをご説明いただきたい。

特定胚指針等の関連規定と届出の記載内容について

<凡例>

● : 「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 : 動物性集合胚の取扱いに関する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（抜粋）
作成しようとする胚の種類	
<p>●指針第2条 特定胚のうち作成することができる胚の種類は、当分の間、人クローン胚、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。）及びヒト胚核移植胚（一の細胞であるヒト受精胚又はヒト受精胚の胚性細胞であって核を有するものがヒト除核卵と融合することにより生ずる胚に限る。以下同じ。）に限るものとする。</p>	<p>動物性集合胚</p>
作成の目的	
<p>●指針第12条第1項 <u>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。</u> 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> 二 (略)</p> <p>●指針第15条第1項 <u>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。</u> 一 (略) 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</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>本研究は、ヒト細胞と正常動物胚または標的とする臓器を欠損した動物胚との間でヒト-動物キメラを作成し、現在の技術では培養下では作製できない移植可能なヒト臓器を動物体内で作製する方法の開発・基礎的研究を目的とする。</p> <p>(略)</p> <p>申請者らは臓器欠損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】と呼ぶ手法で、最終的にはヒト臓器を動物体内で作成しようとしている。</p> <p>(略)</p> <p>これまでの研究から、ヒト-マウスキメラを出生させられることが明らかになった(別添1-2)。このヒト-マウスキメラ個体において、生存したヒト細胞が宿主動物組織との分離を示したことから、マウスやラットといったヒトと進化的差異の大きい動物種との間に臓器形成に適した統合的なヒト-動物キメラを作成するには、進化的ギャップを埋めるなんらかの改変が必要であることがわかった。本研究では、他実験動物に比べて妊娠期間が短く、飼育スペースが少なく、低コストといったマウス・ラットの利点を活かし、各種の遺伝子改変を施したヒト細胞を用いて動物性集合胚を子宮内で発生させることで、ヒト-動物キメラが成立する条件を明らかにする。また、ヒト→マウスキメ</p>

<p>分かりやすく記載すること。 ・胎内移植及び個体産生をする場合にはその目的も含めて記載すること。</p>	<p>ラの長期飼育によってヒト細胞の機能性・安全性を評価する。</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、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。）及びヒト胚核移植胚（一の細胞であるヒト受精胚又はヒト受精胚の胚性細胞であって核を有するものがヒト除核卵と融合することにより生ずる胚に限る。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】 動物性集合胚作成後に追跡できるよう、動物性集合胚の作成に用いるヒト細胞には恒常的に蛍光タンパク質を発現するコンストラクトが導入されている。 （「作成に用いるヒトの細胞の種類及び入手先」の記入欄より）当該 iPS 細胞は移植に先立ち、分化誘導、外来性遺伝子の導入、内在性遺伝子の改変、他動物の一部の染色体の導入、他動物細胞への一部の染色体の導入といった改変を行う可能性がある。</p> <p>【動物性集合胚の作成方法】 8細胞期から胚盤胞期のマウス、ラット、ブタまたはカニクイザル胚に、蛍光標識したヒト細胞を移植し、動物性集合胚を作成する。動物性集合胚の作成法には以下が挙げられる。</p> <p>i. 8細胞期注入法 宿主胚が8細胞期の段階に、マイクロインジェクターを用いて1-20個のヒト細胞を胚腔内へ移植する。</p> <p>ii. 8細胞期凝集法 透明帯を除去した8細胞期胚に、10個程度の細胞からなるヒト細胞塊を隣接させ、凝集によって混合させる。</p> <p>iii. 胚盤胞期移植 宿主胚が胚盤胞期の段階に、マイクロインジェクターを用いて1-20個のヒト細胞を胚腔内へ移植する。</p> <p>(a) 子宮内で発生させる場合 本研究において子宮内で発生させる動物性集合胚は、マウスまたはラット胚をホストとしたもののみである。8細胞期胚を用いて動物性集合胚を作成した場合は培養下で胚盤胞期まで発生させる。胚盤胞期の動物性集合胚を、マウス胚を用いた場合は偽妊娠マウスの、ラット胚を用いた場合は偽妊娠ラットの子宮に移植する。子宮移植までの間、取り違えを防ぐために動物性集合胚はラット発生工学室内の専用インキュベーターで培養する(別添2)。</p> <p>(b) 培養下で発生させる場合 作成後速やかに、培養下で発生させる動物性集合胚は専用インキュベーターまたは専用培養スペースにて培養する。</p> <p>【作成する動物性集合胚の概数】 年間あたりマウス胚を用いた動物性集合胚は5000個、ラット胚を用いた動物性集合胚は200個、ブタ胚を用いた動物性集合胚は100個、カニクイザル胚を用いた動物性集合胚は20個を想定している。</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）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</p>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>届け出受理日から60日後～2027年3月31日</p>

<p>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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ 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>以下のとおり記載されている。</p> <p>(a) 子宮内で発生させたマウス・ラット胚との動物性集合胚 胎仔期に解析する場合、胎仔組織は DNA/RNA 抽出・組織標本作成に用いる。抽出したゲノム DNA は digital PCR 法を用いた組織中のヒトゲノムのコピー数の定量によるキメリズム解析やメチル化状態の検証に用いる。抽出した RNA は遺伝子発現解析に用いる。組織標本ではヒト細胞に予め施した蛍光標識及びヒト細胞特異的な抗体を用いた免疫組織学的解析等により、ヒト細胞の三次元的な分布領域の検証・分化状態の検証に用いる。これらの解析に用いなかった動物性集合胚由来胎仔は（野生型同腹仔を含め）全てオートクレーブにより滅菌したのち、死滅廃棄する。出生後のヒト-動物キメラは、長期間のモニタリングのために、最長で 2 年間の飼育を想定している。途中で研究対象でなくなった場合は、安楽死させたのちオートクレーブ処理し、学内の規定に則り適切に処分する。何らかの要因で飼育期間中に死亡してしまった場合も同様に処置する。</p> <p>(b) 培養下で発生させた動物性集合胚 培養下で発生させた動物性集合胚は DNA/RNA 抽出、ホルマリンまたはパラホルムアルデヒドで固定したのちに組織標本作成などに用いられる。抽出した DNA はキメリズム解析やメチル化状態の検証に用い、RNA は遺伝子発現解析に用いる。組織標本ではヒト細胞に予め施した蛍光標識を元に、細胞の分布と分化状態の検証に用いる。これらの解析を行わなかった、あるいは作成したが使用しなかった動物性集合胚はオートクレーブにより滅菌したのち廃棄する。</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>	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>1. 移植可能な水準のヒト臓器作成の必要性 上述のとおり、多能性幹細胞（ES 細胞/iPS 細胞）から培養下で分化誘導して作成した細胞によって治療できる病状には限りがある。これにはコスト面から準備できる分化細胞の数に制限があるために大量の細胞移植が必要なケースに対応できないこと、分化細胞には寿命があるために継続的な移植が必要になること、生体内に比べて単純化された培養下の分化系で作成された細胞は機能が不十分（未成熟）なケースが多いといった問題がある。臓器不全のような重篤な症状に細胞移植療法で対応す</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>ることは極めて困難である。昨年から拒絶反応を回避するための遺伝子改変が施されたブタ由来臓器による異種臓器移植の報告が相次いでおり、最大用量の免疫抑制剤を添加することで急性拒絶を回避できることが示された。希望の持てる結果である一方、脳死患者への60時間に限った移植あるいは約2ヶ月でのレシピエントの死去と、異種臓器の長期での安全性・機能性については何も明らかになっていない。十分な数の移植用ヒト臓器があることが望ましいことには変わりはなく、多能性幹細胞等からの臓器作出が待ち望まれている。</p> <p>2. 臓器作成への動物性集合胚利用の必要性 オルガノイドやバイオプリンティングといった手法で、生体外でヒト臓器を模した構造を作る試みが近年急速に発展している。しかし、臓器が大きくなるに従い栄養供給の問題が生じるため、厚みのある構造体を生体外で維持することができず、臓器移植用途には遠く及ばない。現段階の技術水準では移植用臓器を維持できる環境は生体内しかない。また、発生プロセスを経ることで、目的とする臓器や組織、細胞が培養下よりも正常に分化することが期待できる。ヒトの発生環境を利用することは生命倫理の観点からもあり得ず、動物胚発生環境およびその後の生体環境を利用することが唯一の選択肢である。そのため、ヒト細胞を動物胚に移植した動物性集合胚を利用する必要がある。</p> <p>3. 動物性集合胚の胎内移植および個体産生の必要性 培養下で可能な動物胚の発生段階は、最も胚体外培養技術が進んでいるマウスであっても、臓器原基形成時点までである。臓器移植に耐えうる終末分化した臓器・細胞を形成するには、動物性集合胚を子宮内で発生させる必要がある。また、ヒト-動物キメラに形成された臓器の機能、ヒト-動物キメラにおける全般的な異常の有無を確認するには胎生期のみでは不十分であることから、個体産生させる必要がある。仮にマウス・ラット体内でヒト臓器が作成されても臓器移植に用いるには大きさが充分ではないと予想されるが、他方でマウス・ラットには多産かつライフサイクルが速いというメリットがある。小動物を用いてヒト-動物キメラを作成するための必要条件を探索し、その知見を大動物に応用し、将来的に十分な大きさのヒト臓器作成を達成する予定である</p>
作成者の技術的能力	
<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>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り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。 	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>申請者の研究グループでは、日常的にマウス・ラット胚を用いたキメラ作成、ヒトES/iPS細胞株の培養を行っており、本計画遂行に必要な技術・実験機材を全て有している。また全ての研究従事者は東京医科歯科大学の倫理講習会を受講している。加えて、本屆出書に記載した研究内容を全員で確認している。</p>

<p>例：動物の集合胚（例えばマウス胚＋サル細胞）の作成実績等</p>	
<p>動物性集合胚の取扱場所</p>	
<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。 -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>動物性集合胚の作成場所：東京医科歯科大学の発生工学室 動物性集合胚の培養：東京医科歯科大学の発生工学室、解析室及び培養室 マウスレシピエントへの子宮移植作業場所：東京医科歯科大学の実験室 ヒト→マウスキメラ個体および子宮移植レシピエントの飼育場所：東京医科歯科大学の飼育室 ラットレシピエントへの子宮移植作業場所：東京医科歯科大学の手術室 ヒト→ラットキメラ個体および子宮移植レシピエントの飼育場所：東京医科歯科大学の飼育</p>
<p>動物性集合胚の作成に用いる動物胚の種類</p>	
<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。</p> <p>子宮内で発生させる場合に用いる動物胚：マウス、ラット 培養下で発生させる場合に用いる動物胚：マウス、ラット、ブタ、カニクイザル</p>
<p>作成に用いるヒトの細胞の種類及び入手先</p>	
<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>以下のとおり記載されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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、または既に動物性集合胚作成に用いることへのインフォームドコンセントを頂いたボランティアの方の末梢血から作成した iPS 細胞のうち、さらにヒト-動物キメラ個体の作成に同意を頂いた方の検体由来 iPS 細胞を用いる。当該 iPS 細胞は移植に先立ち、分化誘導、外来性遺伝子の導入、内在性遺伝子の改変といった改変を行う可能性がある。 2. ヒト ES 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ヒト ES 細胞を用いる。具体的には UK Stem Cell Bank に寄託されている HNES1、HNES3 株を使用する。なお、当該 ES 細胞株は「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」と同等の基準に基づき樹立され、使用実績のある海外樹立の細胞株として国内での使用を認められている。当該 ES 細胞株は移植に先立ち、分化誘導、外来性遺伝子の導入、内在性遺伝子の改変といった改変を行う可能性がある。
<p>移植先の動物の種類及び当該動物に移植する理由</p>	
<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。</p> <p>【移植先の動物の種類】 マウス、ラット</p> <p>【当該動物に移植する理由】 マウス：ヒト細胞→マウス胚キメラの発生に用いる。マウスはモデル動物として汎用されており、発生学的・繁殖学的知見が蓄積されている。また全ゲノム情報が解読されていることから、</p>

	<p>異種間キメラの分子生物学的解析手法を行いやすい。我々の先行研究ではヒト→マウスキメラが出生可能だが、当該動物内のヒト細胞はマウス組織との分離を示し、寄与率の低いキメラ個体のみが得られた。digital PCR によって算出した大脳および生殖腺でのヒト細胞の割合は 0.1%以下であり、あいまい動物(交雑動物)が作出される可能性は極めて低いと予想される(別添 1-3)。</p> <p>ラット: ヒト細胞→ラット胚キメラの発生に用いる。マウス同様にモデル動物として長年研究が進められており、発生学的・繁殖学的知見が蓄積されており、全ゲノム情報も解読されている。マウスと比べて身体が大きいことから、ヒトとのキメラが成立した場合により大きい臓器、より多くの組織が得られる利点がある。先行研究は存在しないが、進化的にマウスの近縁種であり、発生プロセス、各遺伝子の構造・発現領域・発現時期もよく類似していることから、マウスと同様の結果が得られると予想される。</p>
--	---

交雑個体又は交雑個体に類する個体の生成を防止するための措置

<p>●指針第 15 条第 1 項</p> <p>作成後又は譲受後の動物性集合胚は、次に掲げる要件を満たす場合に限り、取り扱うことができるものとする。</p> <p>三 動物性集合胚を用いてヒトの生殖細胞を作成した場合には、当該生殖細胞と他の生殖細胞とを受精させないこと。</p> <p>四 動物性集合胚を動物の胎内に移植した場合には、当該動物性集合胚から交雑個体又は交雑個体に類する個体の生成を防止するための必要な措置を講じること。</p> <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 	<p>以下のとおり記載されている。</p> <p>我々の先行研究では、ヒト-マウスキメラ胎仔の発生過程で段階的に大脳(および生殖腺)のキメリズムを測定し、徐々に発生期間を延長することで交雑個体出生のリスクを極小化した。本研究でも同様に、二段階のチェックポイントを設ける。第 1 段階は大脳皮質の層構造が形成される時期(マウス E14.5; ラット E16.5)、第 2 段階は出生直前だが帝王切開後に生存できない時期(マウス E17.5; ラット E19.5)とし、いずれも digital PCR 法あるいはヒト細胞特異的な抗体を用いた免疫組織学的解析により、大脳皮質におけるヒト神経細胞のキメリズムが 30%を超えないことが発生を続けることとの条件とする。キメリズムが 30%を超えた株はその後の動物性集合胚作成には用いない。あるいは用いる場合は中枢神経系への寄与を防ぐ改変を加える。以上の手段により、ヒト脳高次機能を有するあいまい動物の誕生を回避する。</p>
---	---

-胎仔の段階的観察による確認	
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>●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>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。</p> <p>子宮移植した動物性集合胚から出生した個体は離乳後直ちに全て単頭飼育とし、交配を防ぐ。また、取り違えを防止するために、他のマウス・ラットケージとの隔離区画を含む専用飼育スペースを用意し、取り違えを防止する。自然災害等なんらかの要因でヒト-動物キメラ個体が飼育ケージ外に出てしまった場合は直ちに殺処分する。オスのヒト-動物キメラ個体が飼育ケージ外に脱走した際に、同時にケージ外に脱走した野生型メス個体が存在した場合、交配があった可能性が否定できないため、野生型メス個体も同様に殺処分する。</p>
同意の取得の方法	
<p>●指針第 13 条</p> <p>1 動物性集合胚作成者は、動物性集合胚の作成にヒトの細胞を用いることについて、その提供者から書面により同意を得るものとする。</p> <p>2 動物性集合胚作成者は、第一項の同意を得るに当たり、次に掲げる事項に配慮するものとする。</p> <p>一 提供者が同意をしないことを理由として、不利益な取扱いをしないこと。</p> <p>二 提供者の意向を尊重するとともに、提供者の立場に立って公正かつ適切に次項の説明を行うこと。</p> <p>三 提供者が同意をするかどうかを判断するために必要な時間的余裕を有すること。</p> <p>3 動物性集合胚作成者は、第一項の同意を得ようとするときは、あらかじめ、提供者に対し、次に掲げる事項を記載した書面を交付し、その内容について説明を行うものとする。</p> <p>一 動物性集合胚の作成の目的及び方法</p> <p>二 提供を受ける細胞の取扱い</p> <p>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</p>	<p>以下の内容が記載されている。</p> <p>【説明者氏名・職名】 (同意取得は前所属の東京大学で実施した) (ともに同意取得時の職位) 山口智之 東京大学 特任准教授 正木英樹 東京大学 特任助教</p> <p>【同意の回答期間】 以前の培養下での動物性集合胚研究に同意し細胞を提供して頂いた方に対し、直接または書面にて作成研究の内容を説明した後、同意の回答まで 14 日間の回答期間を設けた。回答期間中に提供者からの同意が得られた。</p> <p>【同意の撤回期間】 同意の撤回は随時可能である。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製を停止する。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。同意の撤回方法は、次項の「個人情報の保護の方法」に記した。また、ヒト ES 細胞 (HNES1、HNES3) は該当しない。</p>

<p>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>	
--	--

個人情報保護の方法

<p>●指針第 13 条第 3 項</p> <p>3 動物性集合胚作成者は、第一項の同意を得ようとするときは、あらかじめ、提供者に対し、次に掲げる事項を記載した書面を交付し、その内容について説明を行うものとする。</p> <p>一～三 (略)</p> <p>四 <u>提供者の個人情報の保護の方法</u></p> <p>五～七 (略)</p> <p>○法第 13 条</p> <p>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>以下の内容が記載されている。</p> <p>動物性集合胚研に使用するヒト iPS 細胞について、2016 年に同意を取得した際に、提供者の個人情報（氏名および連絡先）を取得している。本計画において、個人情報の利用、保管・管理に変更はなく、第三者提供も伴わない。また、開示請求等への対応にも変更はない。</p> <p>提供者の方とは東京大学以外の研究機関での動物性集合胚研究への使用について 2019 年 9 月に同意を再取得している。提供者への説明に用いた同意説明文書を別添 5 として提出する。樹立された iPS 細胞の使用について、説明文書の p.4 ハイライト部に「同様の目的で共同研究 機関にてヒト-動物キメラの形成に用いられる可能性」があること、「本研究以外の医学研究 に使用する可能性、研究に必要な範囲で遺伝情報を解析する可能性、医学研究を目的とする 他の研究機関にあなた由来の iPS 細胞を頒布する可能性」があること、「今後他の研究で使用する場合には、事前に本学あるいは関係機関の倫理審査委員会において、当該研究の科学的妥当性、倫理的適合性、個人情報の保護、個人の不利益の有無、関連法令の遵守等について審査を行うこと」とともに、「研究の内容によっては当該研究に関しての同意を改めて確認させていただくこと」があることを説明している。本計画では、研究の内容に変更がないことから、同意を改めて確認することは行わないこととした。</p> <p>また、ヒト ES 細胞 (HNES1、HNES3) は研究用途に制限が設けられていないため、「同意の 取得」については該当しない。これらの株の樹立された際のインフォームドコンセントの概要については以下のサイトに詳細が記載されている。</p> <p>HNES1: https://hpscereg.eu/cell-line/CAMe001-A</p> <p>HNES3: https://hpscereg.eu/cell-line/CAMe002-A</p> <p>同サイトより Ethics statement について抜粋したものが別添 6 である。研究用途に制限がないことは” Does consent permit unforeseen future research, without further consent?” “Yes”と明記されている(別添 6p.2 ハイライト部)が、提供に先立ち UK Stem Cell Bank Steering Committee による研究内容の審査を受ける規定になっている。動物性集合胚への使用について寄託者である Prof. Austin Smith の同意は得ているが、今後 UK Stem Cell Bank Steering Committee による動物性集合胚研究への使用の承認を得た上で本研究に使用する。研究責任者らのグループでは東京大学医科学研究所在籍時に HNES1, HNES3 を用いてオルガノイドを作成する研究計画「ナイ</p>
---	---

	<p>一ブ型ヒト ES 細胞を用いたヒト胚発生機構に関する基礎研究」が承認されているが、その際も同様のプロセスを経て研究に用いている。</p> <p><u>同意の撤回方法</u></p> <p>同意の撤回の申し出は研究期間中随時可能。同意を撤回したい提供者は東京大学の連絡先（東京大学医科学研究所・研究倫理支援室）に連絡する。東京大学から研究責任者にどの iPS 細胞株が使用できないかが通知され、研究責任者・研究従事者は速やかに当該 iPS 細胞株の動物性集合胚研究への使用を停止する。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。なお、撤回時点で発生中であった胎仔は直ちに発生を停止させ処分するが、既に出生していたヒト-動物キメラ個体については最長 2 年間の飼育・観察および解析を行うことができるものとする。提供者は動物性集合胚研究以外の研究用途への iPS 細胞株の使用全般についても撤回できる。</p> <p>同意の撤回は以下の手順により行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細胞提供者は、同意を撤回する旨を説明時に交付した説明書に記載している連絡先（東京大学医科学研究所・研究倫理支援室）に連絡する。連絡担当者は直ちに、個人情報保護管理者を介して研究責任者に該当する ID 番号を以て同意の撤回があったことを伝える。 2. 研究責任者は当該細胞を用いた研究を停止する。 3. 細胞提供者は同意撤回書に必要な事項を記入の上東京大学医科学研究所・研究倫理支援室に送付する。細胞提供者が同意撤回書の様式を持っていない場合は、メール、郵送その他の方法で送る。 4. 連絡担当者は送られた同意撤回書を、個人情報保護管理者に渡す。 5. 研究責任者は、当該研究での iPS 細胞の使用を停止し廃棄したことを、ID 番号を付して東京大学の個人情報保護管理者に報告する。個人情報保護管理者は、連絡担当者にその旨を伝え、連絡担当者が使用を停止したことを細胞提供者に通知する。 <p>なお、細胞提供者は、同意の撤回によっていかなる不利益を被ることはない。</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（以下単に「倫理審査委員会」という。）の名称、構成員及び構成員の専門とする分野</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てい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>以下の内容が記載されている。</p> <p>なお、ガイドンス（左記青字部分）において記載している①から④の構成要件を満たしている。</p> <table border="0"> <tr> <td colspan="3">名 称：東京大学倫理審査専門委員会</td> </tr> <tr> <td colspan="3">構成員：計 8 名（男性 5 名：女性 3 名）</td> </tr> <tr> <td>氏 名</td> <td>所 属</td> <td>専 門 分 野</td> </tr> <tr> <td>三浦 竜一</td> <td>東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室 教授</td> <td>人文・社会科学</td> </tr> <tr> <td></td> <td>（委員長）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>米村 滋人</td> <td>同大学院法学政治学研究科 教授</td> <td>人文・社会科学</td> </tr> <tr> <td>森田 賢治</td> <td>同大学院教育学研究科 准教授</td> <td>人文・社会科学</td> </tr> <tr> <td>堀 正敏</td> <td>同大学院農学生命科学研究科 教授</td> <td>自然科学</td> </tr> <tr> <td>道上 達男</td> <td>同大学院総合文化研究科 教授</td> <td>自然科学</td> </tr> <tr> <td>武藤 香織</td> <td>同医科学研究所 教授</td> <td>人文・社会科学</td> </tr> <tr> <td>佐々 義子</td> <td>NPO 法人くらしとバイオプラザ 21 常任理事</td> <td>一般</td> </tr> <tr> <td>植田 清実</td> <td>日本脳神経外科学会 事務局長</td> <td>一般</td> </tr> </table>	名 称：東京大学倫理審査専門委員会			構成員：計 8 名（男性 5 名：女性 3 名）			氏 名	所 属	専 門 分 野	三浦 竜一	東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室 教授	人文・社会科学		（委員長）		米村 滋人	同大学院法学政治学研究科 教授	人文・社会科学	森田 賢治	同大学院教育学研究科 准教授	人文・社会科学	堀 正敏	同大学院農学生命科学研究科 教授	自然科学	道上 達男	同大学院総合文化研究科 教授	自然科学	武藤 香織	同医科学研究所 教授	人文・社会科学	佐々 義子	NPO 法人くらしとバイオプラザ 21 常任理事	一般	植田 清実	日本脳神経外科学会 事務局長	一般
名 称：東京大学倫理審査専門委員会																																					
構成員：計 8 名（男性 5 名：女性 3 名）																																					
氏 名	所 属	専 門 分 野																																			
三浦 竜一	東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室 教授	人文・社会科学																																			
	（委員長）																																				
米村 滋人	同大学院法学政治学研究科 教授	人文・社会科学																																			
森田 賢治	同大学院教育学研究科 准教授	人文・社会科学																																			
堀 正敏	同大学院農学生命科学研究科 教授	自然科学																																			
道上 達男	同大学院総合文化研究科 教授	自然科学																																			
武藤 香織	同医科学研究所 教授	人文・社会科学																																			
佐々 義子	NPO 法人くらしとバイオプラザ 21 常任理事	一般																																			
植田 清実	日本脳神経外科学会 事務局長	一般																																			

<p>③ 5名以上であること。 ④ 取扱者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること。 ⑤ 作成者及び譲受者が審査に参画しないこと。</p>	
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「動物性集合胚取扱者」という。）は、<u>当該動物性集合胚の取扱いについて、法第六条の規定による文部科学大臣への届出を行う前に、動物性集合胚取扱者の所属する機関（動物性集合胚取扱者が法人である場合には、当該法人。）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>以下のとおり記載されている。</p> <p>なお、開催にあたっては、ガイドンスにおいて記載している「作成者及び譲受者が審査に参画しないこと」といった要件を満たした上で開催されている。</p> <p>研究計画「ヒト多能性幹細胞を用いた動物性集合胚およびヒト-動物キメラ個体作製」（研究責任者 特別栄誉教授 中内 啓光）は、昨年度まで東京大学医科学研究所を作成機関として実施してきた（2019年8月22日～2022年3月31日；2019年4月26日開催第77回倫理審査専門委員会にて審査）。異動に伴い作成機関を東京医科歯科大学に変更して実施するための研究計画の申請である。加えて、作成した特定胚（動物性集合胚）を東京大学農学生命科学研究科（研究責任者 教授 金井 克晃）に譲渡することとしている。すなわち、譲受機関である東京大学においても研究計画「ヒト多能性幹細胞を用いた動物性集合胚およびヒト-動物キメラ個体作製」を実施する。本委員会では、両機関での研究計画が相互に関連していることから、2022年7月19日開の第103回倫理審査専門委員会において同時に両研究計画の審査を行うこととした。</p> <p>上記の委員の他に、研究計画に関わる以下の研究者が委員会に出席した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 作成機関：研究者 正木英樹（東京医科歯科大学 プロジェクト助教） ・ 作成機関：研究者 水野直彬（東京医科歯科大学 プロジェクト研究員） ・ 譲受機関：研究責任者 金井克晃（東京大学農学生命科学研究科 教授） ・ 譲受機関：研究者 柳田絢加（東京大学農学生命科学研究科 助教） <p>審査に先立ち、委員長より「特定胚の取扱いに関する指針」と研究計画審査のポイントについて説明があった。資料として「動物性集合胚の取扱いに関するガイドンス」を用いた。審査は、「東京大学研究倫理審査実施規則」及び「東京大学動物性集合胚作成規則」に基づいて行った。</p> <p>委員長は、2019年にマウス・ラット・ブタ胚にヒト iPS 細胞を移植する研究計画の審査を行い承認としていること、その研究計画に従事した研究者一名が東京大学農学生命科学研究科に異動したこと、この研究者が東京医科歯科大学で作成した特定胚を譲受し研究計画を実施すること、本学規則「東京大学動物性集合胚作成規則」に従って他機関の研究計画の審査を行うこと、を説明した。</p> <p>(略)</p>

	<p>委員長は、これまでも使用実績があるヒト iPS 細胞の使用は認めること、一方で追加するヒト ES 細胞の使用は、特定胚作成での使用が提供元において許可されていること及びそのことを確認することを、条件に認めることを提案した。この提案に対して、各委員から承認する旨の意思表示を確認された。よって、両研究計画は承認（一部条件付き）が妥当であると判定した。</p>
--	---