

## 動物性集合胚を用いた研究の取扱いについて

平成 30 年 3 月 30 日  
文部科学省科学技術・学術審議会  
生命倫理・安全部会  
特定胚等研究専門委員会

## 目 次

1. はじめに	1
2. 動物性集合胚研究をめぐる現状	2
(1) 動物性集合胚研究の現状	2
(2) 分化制御技術の現状	2
3. 人と動物との境界が曖昧となる個体の考え方	3
4. 動物性集合胚の原始線条形成以降の取扱いに関する研究上の意義	5
(1) 原始線条形成以降の取扱いに関する意義	5
(2) 胎内移植に関する意義	5
(3) 個体產生に関する意義	6
5. 動物性集合胚に関する規制の見直しの考え方	6
(1) 対象とする動物性集合胚の範囲	6
(2) 動物性集合胚の作成目的	7
(3) 胎内移植及び個体產生に関する考え方	8
6. おわりに	11

## 参考

本文引用文献	12
動物性集合胚研究の概要（「動物性集合胚って何？」（平成28年3月文部科学省作成）より作成）	16
動物性集合胚に関する国内外の規制等の現状	19
動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの調査・検討結果	21
審議経過	37
委員名簿	39

## 1. はじめに

動物性集合胚は、人クローン個体及び交雑個体の生成の防止並びにこれらに類する個体の人為による生成の規制を図ること等を目的とする「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」(以下「クローン法」という。)に基づく特定胚の一つである。具体的には、動物の核を持つ胚と、核又は細胞質にヒトの要素を持つ細胞が集合して一体となった胚である。

基本的には動物の胚であり、動物体内での移植用ヒト臓器の作成研究に有用性が認められることから、動物性集合胚の作成は、クローン法に基づく「特定胚の取扱いに関する指針」(以下「特定胚指針」という。)において、その制定当初(平成13年)より、移植用ヒト臓器の作成に関する基礎的研究に限り認められてきている。一方、動物性集合胚の取扱いは、原始線条が現れるまでの期間(14日以内)に限定され、人や動物の胎内への移植は禁止されている。

我が国では、平成22年以降、動物胚とヒトiPS細胞を用いて動物性集合胚を作成する研究が開始され、また、臓器が欠損している動物に他の動物の臓器を作らせる研究成果の報告がなされた。平成23年には、英国医学アカデミーがヒト・動物キメラ・ハイブリッド胚を用いた研究とその規制の在り方について報告をまとめた等の新たな動きが見られた。

このような状況において、総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会(以下「生命倫理専門調査会」という。)は、動物性集合胚を用いた研究の取扱いについて検討を行い、平成25年8月、その見直しの可否等について、①動物性集合胚の作成目的については表現の見直し(拡大)を検討することが適當、②一定の要件を定め、それを満たす場合、動物胎内への移植を認めることが適當、③個体産生を認める要件の検討に当たっては、個体産生の必要性を考えること等が必要、などとする見解をとりまとめた。

当専門委員会においては、生命倫理専門調査会の見解を踏まえ、平成25年9月より、動物性集合胚研究に関する規制の在り方について検討を行ってきた。平成28年1月に科学的観点からの調査・検討結果を整理するとともに、平成29年1月には倫理的・法的・社会的観点からの整理を行い、その後、これらを踏まえた総合的な観点からの検討を行った。

このとりまとめは、その検討の結果を整理したものである。

なお、今回の検討に当たっては、その対象を基礎的研究に限ることとし、作成された細胞・臓器等の人体への適用を伴う臨床利用については検討の対象外とした。

## 2. 動物性集合胚研究をめぐる現状

### (1) 動物性集合胚研究の現状

動物間のキメラ胚に関しては、国内外でキメラ個体が作成されている。例えば、日本では、平成22年に、胚盤胞補完法を用いて、脾臓欠損マウスの体内にラットiPS細胞に由来する機能的な脾臓の作成に成功している文献①)。

ヒトと動物のキメラ胚（動物性集合胚）に関しては、国外では、平成18年より多能性幹細胞の集合胚作成能の検証等が行われている文献②～⑧)。国内では、平成22年よりヒトiPS細胞を用いて動物性集合胚を作成する研究が行われている文献⑨)。

動物性集合胚の動物胎内への移植を伴う研究は、現在、国内では、特定胚指針により禁止されている。一方、海外では、マウス胚及びブタ胚等を用いて多能性幹細胞の分化能検証又は移植用臓器の作成を目的とした研究が行われている。これらの研究においては、一部にヒト細胞の存在が確認された例はあるが、確認できたものでもヒト細胞はごくわずかである文献②, ③, ⑤～⑧)。また、動物胎内への移植後にその胚が取り扱われた期間（発生段階）は、マウスの妊娠中期までが最長である文献⑥)。なお、移植胚から個体の產生に至った例はない。

### (2) 分化制御技術の現状

動物性集合胚は、取扱方法によっては、ヒトの細胞が動物体内で目的外の細胞等になり、倫理的に問題が生じるおそれがあることから、平成12年の科学技術会議生命倫理委員会ヒト胚研究小委員会報告（「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方」）では、「現時点では発生する組織の制御という観点からは未成熟なものであり、個体產生については、これを禁止するための措置を講じ、技術の動向を見ながら慎重に対応をする必要がある。」とされていた。

分化制御技術に関しては、近年、例えば、動物の胚に注入するヒトの細胞の遺伝子操作を行うことで、目的の細胞のみになりやすくし、目的外の細胞にならないようにする方法が開発されている。また、次のような新たな知見も確認された。従来、キメラ形成には、着床前の胚と同様の発生段階にあるナイーブ型多能性幹細胞（より発生の進んだ着床後胚と同様の性質を持つプライム型多能性幹細胞と区別される。）が必要と考えられており、全身に分布したヒトナイーブ型多能性幹細胞が目的外の細胞に分化する可能性があるという課題があった。近年、細胞死の抑制により、ナイーブ型多能性幹細胞より分化段階が進んだ場合でもキメラ形成することが明らかとなり、マウス内胚葉系前駆細胞へ分化誘導した細胞の細胞死を阻害してマウス胚盤胞に導入した結果、キメラが形成され、導入した細胞は内胚葉由来組織にのみ存在し、目的外の脳神経細胞や生殖細胞へは分

化しないことが確認された<sup>文献⑩)</sup>。

このような分化制御技術がヒト細胞にも応用できるようになれば、胚盤胞補完法との組合せ等により、目的のヒト臓器のみを作成することが可能になると考えられ、今後、関連研究の検証・蓄積が期待される。

### 3. 人と動物との境界が曖昧となる個体の考え方

クローン法は、クローン個体のほか、人と動物のいずれであるかが明らかでない個体やそれに類する個体の生成の防止や規制を図ることを目的としているが、当専門委員会では、このような個体をどのように考えるかについて検討を行った。

この点については、国民が許容し得ない範囲は必ずしも明確ではないが、人と動物の要素が渾然一体となって交じり合ったイメージに対する嫌悪感や、未知のものに対する漠然とした懸念があるのではないかとの見解が示された。これまでに実施された意識調査の結果や英国医学アカデミーの報告書等を踏まえれば、このような懸念等を惹起し得る個体（以下「人と動物との境界が曖昧となる個体」という。）のイメージとして、以下のような生物が考えられる。

- ① 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）
- ② 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
- ③ 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

これらの個体が産生される可能性については、以下のとおり、いずれもその可能性は極めて低いと考えられる。

#### **①ヒトと動物の特徴が混ざった外見の生物**

移植用ヒト臓器の作成のための基礎的研究として、マウスの受精胚に、その近縁種であるラットの多能性幹細胞を導入し、異なる動物種の細胞からなる個体の産生が可能かどうかを検討した研究において、産生した個体はラット由来の体毛を一部まだらに有するが、基本的には受精胚の動物種であるマウスの体の大きさ・構造を有する個体であった。この結果から、近縁種であっても異なる種の細胞は共存するが、体の大きさや形状については受精胚もしくはその移植先の動物種又は双方の動物種に依存することが明らかとなっている<sup>文献⑪)</sup>。

また、動物性集合胚の作成に適したヒト多能性幹細胞の検証を目的としてブ

タとの動物性集合胚を作成した研究では、ブタ胎仔に存在したヒト細胞は一部のみであった<sup>文献⑦)</sup>。

このほか、動物性集合胚ではないが、神経堤の発生の解析や疾患のモデル動物を作成する目的で、ヒト多能性幹細胞由来の神経堤細胞（色素細胞等の前駆細胞）をマウス胎仔に移植した研究において、当該胎仔が（ヒトではなく）マウスの体の大きさ・構造で出生し、成長後もごく一部にのみヒト色素細胞により着色された体毛を有していた<sup>文献⑪)</sup>。

以上のとおり、動物性集合胚が成長して個体が產生した場合、細胞など部分的にヒトの特徴を持つ可能性は否定できないものの、ヒトの手足や顔の一部など体の構造単位でヒトの特徴が混ざった生物が生じる可能性は極めて低いと考えられる。

## ②ヒト細胞由来の脳神経細胞の影響により、人の言語を話すなど、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

人のような高次脳機能は、脳の大きさ、大脳皮質の容量（脳回・脳溝）及び機能（領域）に加え、個体としての体の感覚・運動機能や学習等が揃って得られると考えられている。げっ歯類は、脳の大きさ、大脳皮質の容量及び機能がヒトと大きく異なるほか、個体としての体の感覚・運動機能も大きく異なるため、仮に脳にヒト細胞由来の脳神経細胞が多く混在したとしても、人の言語を話すなど、人のような高次脳機能を持つ可能性は極めて低いと考えられる。なお、実際、神経疾患の発症メカニズムを分析する実験モデル動物の作成を目的として、胎仔期のげっ歯類の脳にヒト神経前駆細胞を移植する研究<sup>文献⑫)</sup>等が実施されているが、人のような高次脳機能を持つげっ歯類が生じたとの報告はない。

ブタ等の大型動物についても、大脳皮質の容量及び機能がヒトと大きく異なるほか、体の感覚・運動機能も大きく異なるため、脳にヒト細胞由来の脳神経細胞が多く混在したとしても、人のような高次脳機能を持つ可能性は極めて低いと考えられる。

マーモセットやカニクイザルなどの霊長類についても、ブタ等の大型動物に比べ体の感覚・運動機能はヒトに近いものの、脳の大きさ、大脳皮質の容量及び機能はヒトと異なることから、脳にヒト細胞由来の脳神経細胞が多く混在したとしても、人のような高次脳機能を持つ可能性は極めて低いと考えられる。

なお、類人猿は絶滅危惧種でもあり、その福祉や保全の観点から、侵襲を伴う研究に用いることは国際的にも許容されない動向にある。我が国においては、平成24年以降、類人猿に対する侵襲を伴う研究は廃絶されている<sup>文献⑬)</sup>。

### ③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交雑胚等に由来する生物

動物性集合胚により個体が産生された場合、当該個体が動物及びヒト双方の遺伝情報を有する生殖細胞を持つことはないため、当該個体の形質が次世代に受け継がれることはものの、当該個体がヒト細胞に由来する生殖細胞を持つ可能性がある。ヒト細胞由来の生殖細胞を持つ場合、他の動物と交配することによりヒト動物交雑胚が生じる可能性があるが、動物性集合胚により産生された個体の交配を禁止するなどの措置により防止することが考えられる。なお、ヒト動物交雑胚については、クローン法で胎内移植が禁止されていることに加え、同法に基づく特定胚指針でも作成自体が禁止されている。また、「ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」において、ヒトiPS細胞等から作成された生殖細胞を用いてヒト胚を作成することも禁止されている。

なお、げっ歯類については、霊長類の生殖細胞の形成機構を解析した研究<sup>文献⑭)</sup>や、霊長類の生殖細胞の発生を支持する細胞の必要性を検討した研究<sup>文献⑮, ⑯)</sup>を踏まえると、げっ歯類の体内でヒト生殖細胞が作成される可能性は極めて低いと考えられる。

## 4. 動物性集合胚の原始線条形成以降の取扱いに関する研究上の意義

現在、動物性集合胚の取扱期間は、特定胚指針上、原始線条形成までに限られている。また、その胎内移植も同指針で禁止されている。

動物性集合胚の原始線条形成以降の取扱いや、動物胎内への移植、更には個体產生までを可能とすることについては、科学的観点からの検討の結果、それぞれ以下のとおり、新たな科学的知見が得られる可能性があり、研究上の意義が認められる。

### (1) 原始線条形成以降の取扱いに関する意義

現在の技術では、胚を原始線条形成以降も体外培養することは困難であるが、今後、関連技術の進展によって体外での培養期間を延ばすことが可能になれば、組織形成の状況等に関する新たな知見が得られる可能性がある。

### (2) 胎内移植に関する意義

#### ①多能性幹細胞の分化能の検証

胎内での発生過程における組織や臓器等の形成状況に応じ、多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。

## ②モデル動物の作成

ヒトの細胞からなる臓器等を持つ動物胎仔を用いることにより、胎仔期における疾患の発症や治癒のメカニズム等について、新たな知見が得られる可能性がある。また、薬の開発における非臨床試験において、毒性等に関し、より人に近いデータが得られる可能性がある。

## ③移植用ヒト臓器の作成

目的臓器の生体内における発生メカニズムやその機能等について、新たな知見が得られる可能性がある。

### (3) 個体産生に関する意義

#### ①多能性幹細胞の分化能の検証

産生した個体（出産等を経て胎外での成長が可能となった個体）の成長過程における臓器等の形成状況に応じ、多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。

## ②モデル動物の作成

ヒトの細胞からなる臓器等を持つ動物を用いることにより、産生した個体の成長過程における疾患の発症や治癒のメカニズム等について、新たな知見が得られる可能性がある。また、薬の開発における非臨床試験において、毒性等に関し、より人に近いデータが得られる可能性がある。

## ③移植用ヒト臓器の作成

産生した個体において、ヒトの細胞からなる臓器等が作成できる可能性、さらにヒトへの移植の実現可能性があるかどうか等について知見が得られる可能性がある。

## 5. 動物性集合胚に関する規制の見直しの考え方

### (1) 対象とする動物性集合胚の範囲

動物性集合胚の定義は、クローン法に規定されているが、そのうち、現在、国内外で研究に用いられている動物性集合胚は、動物胚とヒトの体細胞又は胚性細胞とが集合して一体となった胚であり、他の作成方法による動物性集合胚を用いた例は確認されていない。また、クローン法で規定する動物性集合胚の定義の中には、ヒト性融合胚若しくは動物性融合胚に該当する胚、それらを用いて作成する胚など、現時点で作成の必要性が想定し難い胚や、ヒトの要素を多く有す

る胚も含まれている。

このため、今回の検討対象とする動物性集合胚は、「一以上の動物胚とヒトの体細胞又はヒト受精胚の胚性幹細胞とが集合して一体となった胚」\*とする。

## (2) 動物性集合胚の作成目的

### 1) 動物性集合胚の作成目的の拡大

特定胚指針では、現在、動物性集合胚の作成目的は、移植用ヒト臓器の作成に関する基礎的研究に限られているが、その後の研究の進展等を踏まえ、有用性の高い他の研究目的についても、科学的合理性等が認められる場合、これを容認することが適當である。

具体的には、多能性幹細胞の分化能検証やモデル動物の作成に関する研究についても、それぞれ以下のとおり新たな科学的知見が得られることが期待されるものであり、新たに容認することが適當である。

#### ①多能性幹細胞の分化能検証

約 200 種類あるとも言われているヒトの細胞のうち、現在、試験管で多能性幹細胞から作成できる細胞の種類は限られており、その機能も未熟である。また、膵臓や肝臓等の複雑な構造からなる臓器を試験管で作成することは困難である。一方、動物性集合胚を成長させると、その中に注入したヒトの細胞も一緒に成長し、最終的に動物体内でヒトの組織や臓器になる可能性があると考えられている。このため、動物性集合胚を動物の子宮内へ移植し生体内で育てることにより、多能性幹細胞の分化能の確認や、臓器形成の仕組みに関する知見が得られる可能性がある。

#### ②モデル動物の作成

一般的に、疾患の原因解明や薬の開発などを行う際、人を対象とした研究を行う前に、実験動物を対象とした研究が行われている。しかし、動物と人では体の仕組みや働きが違うため、動物を対象とした研究から得られるデータが人には必ずしも当てはまらない場合があり、動物性集合胚の技術を用いて動物の体内

---

\* クローン法第二条第一項第二十号

動物性集合胚 次のいずれかに掲げる胚（当該胚が一回以上分割されることにより順次生ずるそれぞれの胚を含む。）をいう。

イ・ロ （略）

ハ 一以上の動物胚とヒトの体細胞又はヒト受精胚、ヒト胚分割胚、ヒト胚核移植胚、人  
クローン胚、ヒト集合胚、ヒト動物交雑胚、ヒト性融合胚、ヒト性集合胚若しくは動物  
性融合胚の胚性細胞とが集合して一体となった胚（当該胚と動物の体細胞又は動物胚の  
胚性細胞とが集合して一体となった胚を含む。）

二 （略）

にヒト組織や臓器などを再現し、研究する方法が考えられる。また、この方法により、先天性疾患の原因も細胞レベルで解明できる可能性がある。

## 2) 作成目的に関する規定の考え方

動物性集合胚の作成目的を拡大するに当たり、その規定については、今後の研究の進展に伴う新たな研究ニーズにも柔軟に対応できるよう、現在のような目的を限定的に規定する方法ではなく、より包括的なものとすることが適当である。

なお、海外の動物性集合胚に関連した規制においても、認められる研究目的について限定的に規定している例はない。

## (3) 胎内移植及び個体産生に関する考え方

### 1) 胎内移植及び個体産生の是非

動物性集合胚の原始線条形成以降の取扱いや胎内移植、個体産生を可能とした場合、当該研究を通じて、動物性集合胚から成長した動物の体内でヒトの組織や臓器を形成することができる可能性があり、移植用ヒト臓器の作成のみならず、多能性幹細胞の分化能検証、モデル動物の作成等においても、様々な研究上の意義が認められる。

一方、動物性集合胚の胎内移植や個体産生を行った場合でも、生命倫理上の懸念を惹起し得るような、人と動物との境界が曖昧となる個体が生じる可能性は極めて低いと考えられる。また、いざれにせよこのような個体が産生されないようにするため、各研究計画の審査等において、改めて国内外の先行研究等の知見も踏まえ確認し、産生された個体の交配を禁止するなどにより、防止のための措置を徹底することも考えられる。海外の規制においても、胎内移植や個体産生を禁止している例は見られない。

なお、動物性集合胚研究に関する一般市民等の意識に関しては、平成28年に実施された意識調査においては、研究を3つの段階（①動物の胚へのヒトiPS細胞の注入、②人の臓器を持つ動物の作製、③臓器を必要とする人への移植）に分け、研究プロセス全体を段階的に図示した上で、一般市民の許容する段階を問うアンケートを実施した結果、人の臓器を持つ動物の作製に関して6割以上の一般市民が認められると回答したことが明らかになっている文献⑯。

動物福祉の観点からは、動物性集合胚の移植先の動物（母胎）や動物性集合胚に由来する胎仔の安全面については、動物間のキメラ個体を作成するなど他の動物実験の場合と変わらないと考えられる<sup>†</sup>。

---

<sup>†</sup> 動物実験に関する法令等に適切に従うことが必要である。

以上を踏まえ、動物性集合胚の胎内移植や個体産生について、一定の要件や管理・運用体制が確保される場合には、容認し得ると考えられる。

具体的には、当該研究について科学的合理性及び必要性を有すること（研究上必要な取扱期間であること、胎内移植や個体産生を伴う研究にあっては、これらの研究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ことを含む。）のほか、作成する細胞等の種類に応じて、以下の措置が講じられる必要がある。

## 2) 生殖細胞又は脳神経細胞等の作成に関する取扱い

海外の規制について調査した限り、動物性集合胚を用いて生殖細胞又は脳神経細胞等を作成する研究について、胎内移植や個体産生を含め、これを禁止している例はない。

一方、これらの細胞等を作成する研究について禁止はしていないが、一定の要件や手続を課している例は見られる。具体的には、ヒト生殖細胞を持つ可能性のある研究について、產生された個体の交配の禁止や（交配を禁止していない場合であっても）慎重な審査等を求めている例のほか、大型動物や靈長類の脳に実質的な改変を伴う研究について、必要に応じ他の動物種に関する先行研究等の知見も参考にしつつ、より慎重な審査を行うこととしている例がある。

これらの海外の規制の状況も参考にしつつ、作成する細胞等の種類に応じて講ずべきと考えられる措置は、以下のとおりである。

### ①生殖細胞等の作成に関する取扱い

動物性集合胚を用いて得られるヒト生殖細胞の取扱いについては、特にそれを用いた胚の作成に関し、「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」（平成16年総合科学技術会議）やそれに関連した生命倫理専門調査会の検討なども踏まえつつ、慎重に対応する必要がある。

また、クローン法に基づく特定胚指針において、ヒト生殖細胞と動物の生殖細胞との受精によるヒト動物交雑胚の作成が、「ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」において、ヒト多能性幹細胞由来の生殖細胞の受精によるヒト胚の作成が、それぞれ禁止されている。

動物性集合胚を用いて得られるヒト生殖細胞の取扱いについても、以上と同様に生命倫理上の課題を有するものであり、当該生殖細胞の受精（ヒト受精胚やヒト動物交雑胚の作成）や、產生された個体の交配は、当面禁止することが適當である。

## ②脳神経細胞等の作成に関する取扱い

動物性集合胚を用いて脳神経細胞を作成する研究においては、当該研究を通じて、人のような高次脳機能（認知、行動、精神活動）を持つ等の個体が生じる可能性は極めて低いと考えられる。

一方、海外の規制においては、英国のように、例えば靈長類を用いる場合には、脳の実質的な機能的改変をもたらす可能性のある研究について、先行研究等の知見も踏まえ慎重に審査を行うこととしている例も一部見られる。

動物性集合胚を用いて脳神経細胞を作成することについては、それにより人と動物との境界が曖昧となる個体が生ずる可能性は極めて低いものの、その產生の防止を徹底し、慎重を期する観点から、各研究計画において、先行研究等の知見も参考にしつつ、当該個体が產生されないことや、產生防止のための措置（分化制御技術、胎内における発生過程の段階的な観察など）について十分な説明を求め、機関内倫理審査委員会や国の審査等において確認することが適当である。

## ③その他の細胞等の作成に関する取扱い

海外の規制においては、生殖細胞又は脳神経細胞以外の細胞や臓器を作成する研究に対しては、產生された個体の交配や先行研究等の知見を踏まえた慎重な審査など、以上のような対応は特に求められてはいない。（ただし、英国のように、動物の外観等を大幅に改変することが予想される研究等は慎重に審査することとしている例はある。）

生殖細胞又は脳神経細胞以外の細胞や臓器を作成する研究についても、当面、①及び②の取扱いに準じて、產生された個体の交配等を禁止するとともに、各研究計画において、先行研究等の知見も参考にしつつ、人と動物との境界が曖昧となる個体が產生されないことについて十分な説明を求め、機関内倫理審査委員会や国の審査等において確認することが適当である。

## 3) 胎内移植又は個体產生を行う場合の要件

以上を踏まえ、胎内移植又は個体產生を行う場合には、これまで動物性集合胚の取扱いで求められていた要件等（作成に用いる細胞の提供者の同意、情報の公開（透明性の確保）、個人情報の保護等を含む。）、管理・運用体制（倫理審査委員会での審査等）に加えて、以下の要件を満たした場合、容認することができると考えられる。

- ・当該研究について科学的合理性及び必要性を有すること（研究上必要な取扱期間であること、胎内移植又は個体產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こと）。

- ・「人と動物との境界が曖昧となる個体」が產生されないことについて、先行研究等の知見を踏まえ十分な科学的説明がなされていることや、その產生を防止するため、必要な措置（分化制御技術、胎内における発生過程の段階的な観察など）がとられていること。
- ・產生された個体の交配を防止するための措置がとられていることや、得られたヒト生殖細胞の受精を行わないこと。

## 6. おわりに

本専門委員会においては、動物性集合胚に関する規制の在り方について、国際的な規制の状況なども踏まえつつ、科学的及び倫理的観点を含む総合的な検討を行った結果、認められる研究目的の範囲を拡大して今後の研究の進展に柔軟に対応できるようにするとともに、作成された動物性集合胚について、一定の要件や管理・運用体制が確保されることを前提に、動物の胎内への移植や個体產生を容認することが適当であるとの結論に至った。

今後、文部科学省において、この検討結果を踏まえ、関連指針等の整備を行うことが適当である。

なお、国や研究機関においては、個体產生を伴う研究等により生命倫理上の懸念を惹起し得る個体が生じるのではないかとの国民の不安等に適切に応えられるよう、引き続き研究の透明性の確保や国民への分かりやすい説明に努めることが重要である。

(参考 1 )

## 本文引用文献

①2010 年、東京大学医科学研究所、小林、中内らの論文。

雑誌名 : *Cell* 誌、第 142 卷 787 ページ~。

論文名 : Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. (多能性幹細胞の異種間の胚盤胞注入によりマウス生体内にラット臍臓を作製する)

概 要 : 動物性集合胚を用いた移植用臍器作成のための基礎的研究として、マウスの受精胚に、マウスの近縁種であるラットの多能性幹細胞を導入し、異なる動物種の細胞からなる個体を産生させることができかどうかを検証し、マウス成体内にラット細胞からなる臍臓の作成に成功した。

②2006 年、アメリカ ロックフェラー大学、James, Brivanlou らの論文。

雑誌名 : *Developmental Biology* 誌、第 295 卷 90 ページ~。

論文名 : Contribution of human embryonic stem cells to mouse blastocysts. (ヒト ES 細胞のマウス胚盤胞への寄与)

概 要 : 多能性幹細胞の分化能の検証を目的として、ヒト ES 細胞をマウス受精胚に注入し動物性集合胚を作成。当該胚をマウス胎内に移植し、胎生 8.5 日まで発生させて解析した結果、Neural fold (神経ヒダ) にヒト ES 細胞に由来する細胞を確認した。

③2013 年、イスラエル ワイツマン科学研究所、Gafni, Hanna らの論文。

雑誌名 : *Nature* 誌、第 504 卷 282 ページ~。

論文名 : Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells. (新規ヒト基底状態ナイーブ多能性幹細胞の樹立)

概 要 : 多能性幹細胞の分化能の検証を目的として、ナイーブ型ヒト iPS 細胞をマウス受精胚に注入し動物性集合胚を作成。マウス胎内に移植し、胎生 10.5 日まで発生させ、Craniofacial tissues (頭蓋顔面組織) と Neural fold (神経ヒダ) にヒト iPS 細胞に由来する細胞を確認した。

④2014 年、イギリス ケンブリッジ大学、高島, Smith らの論文。

雑誌名 : *Cell* 誌、第 158 卷 1254 ページ~。

論文名 : Resetting transcription factor control circuitry toward ground-state pluripotency in human. (ヒト基底状態多能性幹細胞へ向け転写因子制御ネットワークをリセットする)

概 要 : 多能性幹細胞の分化能の検証を目的として、リセット細胞(ナイーブ型ヒト iPS 細胞)をマウス桑実胚及び胚盤胞に注入し動物性集合胚を作成。当該胚を胎外で培養して解析した結果、いずれの方法でも内部細胞塊やエピプラストにリセット細胞を確認した。

⑤2014 年、アメリカ ホワイトヘッド研究所、Theunissen, Jaenisch らの論文。

雑誌名 : *Cell Stem Cell* 誌、第 142 卷 787 ページ~。

論文名 : Systematic Identification of Culture Conditions for Induction and Maintenance of Naive Human Pluripotency. (ナイーブ型ヒト多能性の誘導及び維持のための培養条件の系統的同定)

概 要 : 多能性幹細胞の分化能の検証を目的として、ナイーブ型ヒト iPS 細胞をマウス受精胚に注入し、計 860 個の動物性集合胚を作成。当該胚をマウス胎内に移植し、胎生 10.5 日まで発生させ解析した結果、ヒト細胞は確認できなかった。また、文献③と同じ手法を用いて 436 個の動物性集合胚の胎内移植し、解析したが、ヒト細胞の存在は確認できなかった。

- ⑥2016年、アメリカ ホワイトヘッド研究所、Theunissen, Jaenisch らの論文。  
雑誌名：*Cell Stem Cell*誌、第19巻 502ページ～。  
論文名：Molecular Criteria for Defining the Naive Human Pluripotent State.（ナイーブ型ヒト多能性状態を定義するための分子基準）  
概要：多能性幹細胞の分化能検証を目的として、ナイーブ型ヒトES細胞をマウス胚盤胞に移植した動物性集合胚をマウス胎内に移植し、胎生9.5～12.5日でヒト細胞が含まれているかを解析。マウス胚にヒトiPS細胞を注入した結果、ヒト細胞が残っていた胚の数は2951個中7個であった。
- ⑦2017年、アメリカ ソーク研究所、Wu, Belmonte らの論文。  
雑誌名：*Cell*誌、第168巻 473ページ～。  
論文名：Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells.（哺乳類多能性幹細胞の異種間キメラ）  
概要：多能性幹細胞の分化能検証を目的として、動物性集合胚の作成に適したヒト多能性幹細胞の検証を目的としてブタ胚との動物性集合胚を作成した。胎生28日で解析し、ヒト細胞の寄与を確認した。
- ⑧2017年、アメリカ ソーク研究所 Yang, Belmonte らの論文。  
雑誌名：*Cell*誌、第169巻 243ページ～。  
論文名：Derivation of Pluripotent Stem Cells with *In Vivo* Embryonic and Extraembryonic Potency.（生体内において胚性及び胚体外への分化能力を有する多能性幹細胞の樹立）  
概要：多能性幹細胞の分化能検証を目的として、ヒトEPS細胞（改良型ES細胞）細胞をマウス初期胚（E2.5/E3.5）へ注入しマウス子宮内へ移植。胎生10.5日の胎仔の一部にヒト細胞の存在を確認した。
- ⑨2015年、東京大学医科学研究所、正木、中内らの論文。  
雑誌名：*Development*誌、第142巻 3222ページ～。  
論文名：Interspecific *in vitro* assay for the chimera-forming ability of human pluripotent stem cells.（ヒト多能性幹細胞のキメラ形成能のための異種間*in vitro*分析）  
概要：ヒトの細胞からなる移植用臓器作成のための基礎的研究を目的として、マウス胚にヒトナイーブ型iPS細胞を導入して動物性集合胚作成を試みたが、シャーレでの培養ではキメラ形成は確認されなかった。
- ⑩2016年、東京大学医科学研究所、正木、中内らの論文。  
雑誌名：*Cell Stem Cell*誌、第19巻 587ページ～。  
論文名：Inhibition of Apoptosis Overcomes Stage-Related Compatibility Barriers to Chimera Formation in Mouse Embryos.（アポトーシスの阻害は、マウス胚のキメラ形成における発生段階関連性の互換障壁を克服する）  
概要：マウス及びラットのエピプラスト幹細胞や、さらに分化の進んだマウス内胚葉系前駆細胞の細胞死（アポトーシス）を抑制し、マウス受精胚に注入した。マウス子宮内へ移植しキメラ個体の產生に成功した。
- ⑪2016年、アメリカ ホワイトヘッド研究所、Cohen Mらの論文。  
雑誌名：*Proceedings of the National Academy of Sciences*誌、第113巻 1570-1575ページ。  
論文名：Human neural crest cells contribute to coat pigmentation in interspecies chimeras after *in utero* injection into mouse embryos.（ヒト神経堤細胞は異種間キメラにおいてマウス体毛の色素沈着に寄与する）  
概要：神経堤の発生の解析や病気のモデルを作成する目的で、ヒトES細胞又はヒトイPS細胞由来のヒト神経堤細胞（色素細胞等の前駆細胞）をマウス胎仔（8.5日齢胚）に移植し、ヒト神経堤細胞が生着し機能することを確認した。

- ⑫2016年、アメリカ ネブラスカ大学 マンローマイヤー研究所、Chen C らの論文。  
雑誌名：*JCI Insight* 誌、第1巻 e88632 ページ～。  
論文名：Humanized neuronal chimeric mouse brain generated by neonatally engrafted human iPSC-derived primitive neural progenitor cells. (ヒト iPSC 細胞由来神経前駆細胞のマウス新生児への移植によるヒト神経マウス脳の作成)  
概 要：神経疾患の発症メカニズムを分析する実験モデルの作成を目的として、新生仔マウスの脳にヒト神経前駆細胞を移植した。線条体においては高い寄与率だった一方、高次脳機能を司る大脳皮質浅層では少ない等、脳の部位によってヒト由来神経細胞の定着率が異なることを確認。
- ⑬2014年、京都大学靈長類研究所、綿貫らの論文。  
雑誌名：靈長類研究誌、第30巻 147 ページ～。  
論文名：日本におけるチンパンジー飼育の変遷（1926－2013年）  
概 要：大型類人猿情報ネットワーク（GAIN：Great Ape Information Network）データベースに登録された個体の情報を用いて日本におけるチンパンジー飼育の変遷を分析した。医学研究目的で飼育される個体は、ピーク時の1995年末には139個体いたが、2012年には完全に消滅した。これは医学感染実験や侵襲的医学研究の停止を目的の一つに掲げたアフリカ・アジアに生きる大型類人猿を支援する集い（SAGA：Support for African/Asian Great Apes）の結成に象徴される、動物福祉や保全に対する意識の高まりによる影響と推察。
- ⑭2016年、京都大学大学院医学研究科、斎藤らの論文。  
雑誌名：*Developmental Cell* 誌、第39巻、169 ページ～。  
論文名：The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion. (カニクイザルの始原生殖細胞は羊膜で形成される—靈長類における精子・卵子の起源と形成機構の解明—)  
概 要：マウスを用いた研究から、哺乳類の生殖細胞は共通して胚体外胚葉から誘導されると考えられていたところ、靈長類であるカニクイザル着床後胚を用いた研究により生殖細胞の起源が初期羊膜に由来することを確認した。
- ⑮2001年、アメリカ ペンシルベニア大学、Nagano M らの論文。  
雑誌名：*Biology of Reproduction* 誌、第64巻 1409 ページ～。  
論文名：Primate Spermatogonial Stem Cells Colonize Mouse Testes. (マウス精巣における靈長類精原幹細胞)  
概 要：靈長類の生殖細胞の発生を支持する細胞等の必要性を検討するため、マウスにヒヒの精巣細胞を移植して分析した。ヒヒ精原幹細胞及び未分化精原細胞は少なくとも6ヶ月間存在したが、生殖細胞の細管の管腔への分化および精子の産生は確認できなかった。この結果、生殖細胞への分化及び精子形成に必要な抗原、成長因子、シグナル伝達分子は、ヒヒとマウスの種間で大きな進化的分岐があると考えられた。
- ⑯2002年、オランダ アムステルダム大学生殖医学センター、Mulder CL らの論文。  
雑誌名：*Fertility and Sterility* 誌、第78巻、1225 ページ～。  
論文名：Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. (ヒト精原幹細胞のマウス精巣における長期間生存)  
概 要：靈長類の生殖細胞の発生を支持する細胞等の必要性を検討するため、マウスの精細管にヒト精巣細胞を移植し、6ヶ月後に分析した。ヒト精原細胞は、22例中16例（73%）の精巣で認められた。ヒト精原幹細胞は、マウス精巣において少なくとも6ヶ月生存し、少なくとも移植後最初の1ヶ月間は増殖した。しかし、分化した精原細胞は同定されず、マウス精巣では減数分裂は確認できなかった。

⑯2017年、京都大学iPS細胞研究所・上廣倫理研究部門、澤井、藤田らの論文。

雑誌名：*Regenerative Medicine*誌、第12巻、233ページ～。

論文名：Public attitudes in Japan towards human-animal chimeric embryo research using human induced pluripotent stem cells.（日本におけるヒトiPS細胞を用いた動物性集合胚研究に対する一般市民の態度）

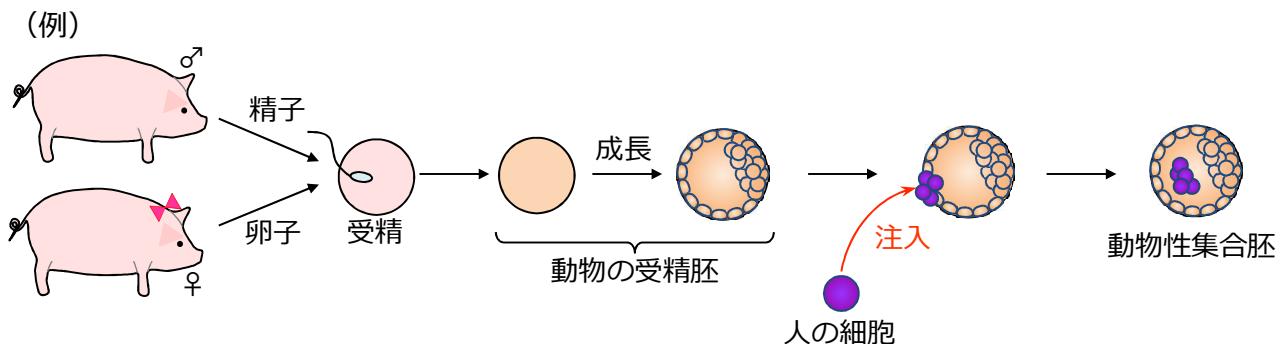
概要：動物性集合胚を用いた研究に関し、当該研究を三段階（1. 動物（ブタ）の胚へのヒトiPS細胞の注入、2. 人の臓器（臍臓）を持つ動物の作製、3. 臓器を必要とする人への移植）に分け、さらに各段階の研究目的を示した上で、どの段階までであれば受け入れられるのかを尋ねたところ、60%以上的一般市民が人の臓器を持つ動物個体の作製を認められると回答した。研究の情報発信のあり方として、研究の手順とともに、研究目的を具体的に説明することが重要とされている。

注 引用文献の概要は、本文に関係する内容を中心に事務局が作成したものである。

## 動物性集合胚研究の概要（「動物性集合胚って何？」（平成 28 年 3 月文部科学省作成）より作成）

### 1. 動物性集合胚って何？

動物性集合胚とは、人以外の動物の胚（受精胚またはクローン胚）に、人の細胞（ES 細胞や iPS 細胞など）を注入したものです。



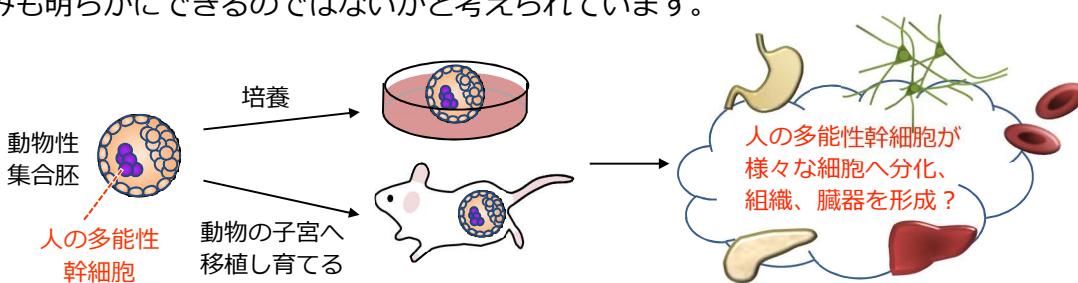
名前は難しそうですが、動物の性質が強いことから動物性、人の細胞と動物の細胞が集まっていることから集合胚と呼ばれる、と考えるとわかりやすいと思います。

### 2. 動物性集合胚をつかって何ができると考えられているの？

動物性集合胚をつかって何ができると考えられているのでしょうか？現時点では大きくわけて、(1) 多能性幹細胞の分化能の確認、(2) 病気の原因の解明や薬の開発、(3) 移植用臓器の作製、の 3 つの研究ができると考えられます。

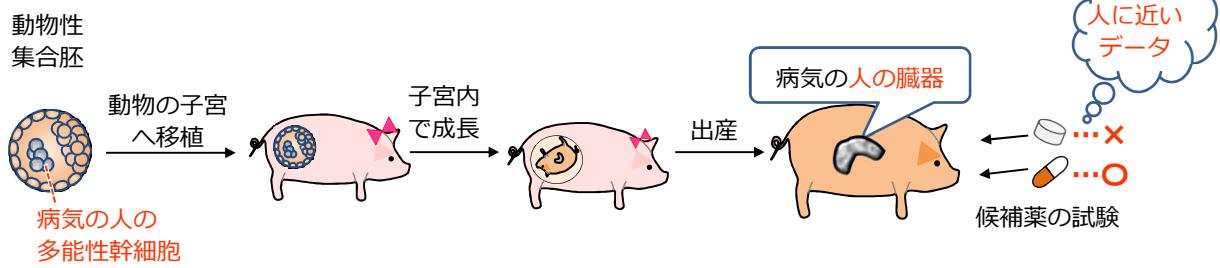
#### (1) 多能性幹細胞の分化能の確認

ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞は、自分と同じ細胞を作る（自己複製）能力と、血液細胞や筋肉細胞、神経細胞などの様々な種類の細胞になる（分化する）能力を持つ細胞とされています。研究で作った多能性幹細胞が、どのような種類の細胞になることができるか、細胞→組織→臓器へと成長する過程のどの段階まで成長できるかなどを調べることを「分化能の確認」といいます。動物性集合胚を成長させると、その中に注入した人の細胞も一緒に成長し、最終的に動物体内で人の組織や臓器になる可能性があると考えられています。このため、動物性集合胚を動物の子宮内へ移植し生体内で育てるにより、多能性幹細胞の分化能を確認することができるのではないかと考えられています。また、このことを通じて臓器が形成される仕組みも明らかにできるのではないかと考えられています。



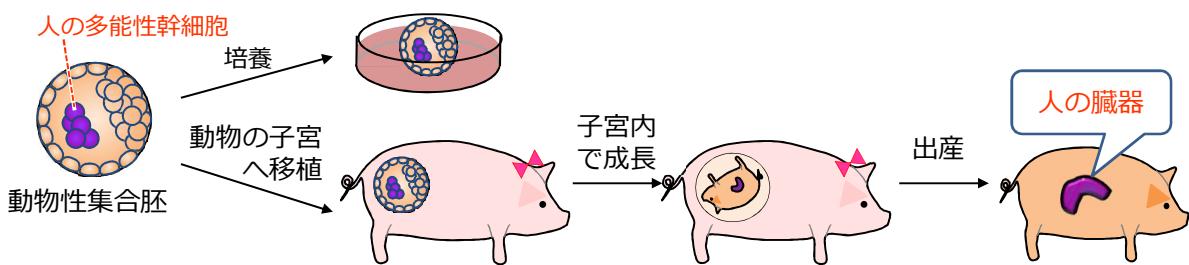
## (2) 病気の原因の解明や薬の開発

現在、病気の原因の解明や薬の開発などを行う際、人を対象とした研究を行う前に、実験動物を対象とした研究が行われています。しかし、動物と人では体の仕組みや働きが違うため、動物を対象とした研究から得られるデータが人には必ずしも当てはまらない場合があります。このため、動物性集合胚をつかって動物の体内に人の組織や臓器などを再現し、研究する方法が考えられています。また、この方法により、生まれついての病気の原因も解明できるのではないかと考えられています。



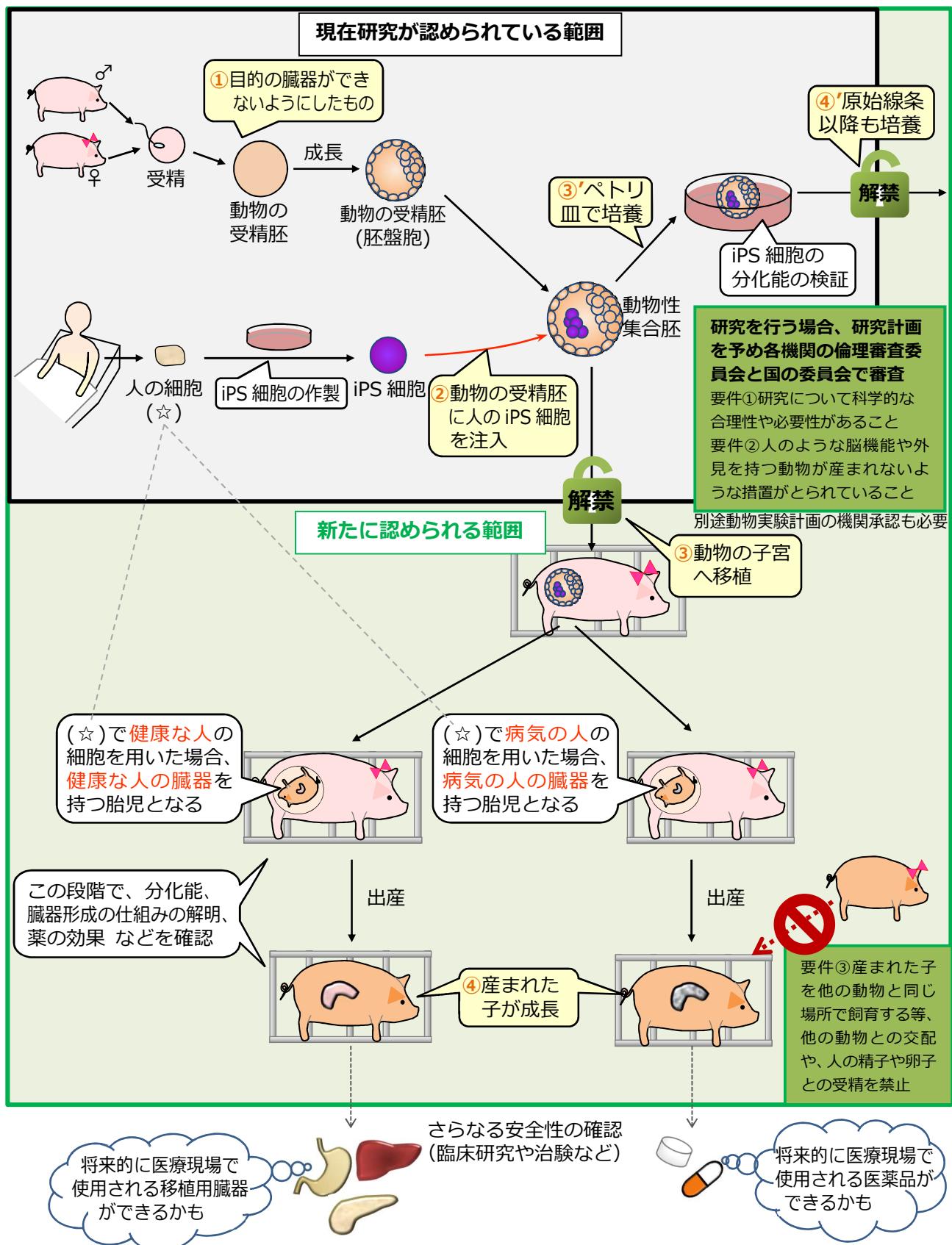
## (3) 移植用臓器の作製

現在、日本で臓器提供を待っている患者さんは 13,823 人、そのうち移植を受けることができるは年間約 380 人ほどです（臓器移植ネットワークホームページ：平成 29 年 12 月末時点）。また、日本だけでなく世界的にも移植用臓器の不足が深刻な問題となっています。これを解決する一つの手段として、動物性集合胚の技術をつかって動物の体内に人の臓器を作るというアイデアがあります。このアイデアを実現するためには、まず人の多能性幹細胞が目的の組織や臓器になるかどうかを確認する必要があります、現在基礎研究が行われています。



### 3. どのような研究方法が考えられているの？

#### 研究のイメージ（一例）



## 動物性集合胚に関する国内外の規制等の現状

	日本 ・ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律(2000) ・特定胚指針の取扱いに関する指針 (2009)	国際幹細胞学会 幹細胞研究・臨床応用ガイドライン(2016)	英国 動物におけるヒトの物質の使用に関するガイダンス (2016)	米国立衛生研究所 ヒト幹細胞研究ガイドライン (2009)	米国科学アカデミー ヒトES細胞ガイドライン (2010) ※iPS細胞等も対象	中国 国家衛生・計画出産委員会 ヒト胚性幹細胞研究倫理指導原則 (2003)
動物の胚にヒトES/iPS細胞等を導入する研究	原始線条が現れるまでの間に制限	可能	可能	可能 ただし、靈長類は連邦予算を助成しない。	可能 ただし、靈長類は現時点で許可されるべきでない。	可能
上記胚を作成する場合の研究目的の限定	ヒトに移植することが可能なヒトの細胞からなる臓器の作成に関する基礎的研究に限定	限定せず	限定せず	限定せず	限定せず	限定せず
上記胚の胎内移植及び個体産生	胎内移植を禁止（個体産生も禁止）	禁止せず	禁止せず	禁止せず	禁止せず	禁止せず
上記研究における特定の臓器等（以下を除く）の作成	－	禁止せず	禁止せず ただし、動物の外観等を大幅に改変することが予想される研究等は慎重に審査	禁止せず	禁止せず	禁止せず
生殖細胞等の作成	－	禁止せず ただし、生殖細胞を作成する研究は特別な研究監査が要求される。産生した個体同士の交配は行うべきでない。	禁止せず ただし、生殖細胞を持つ可能性のある研究は慎重に審査。産生した個体の交配は慎重な審査に加え詳細な調査。	禁止せず ただし、産生した個体の交配は連邦予算を助成しない。	禁止せず ただし、産生した個体の交配は現時点で許可されるべきでない。	禁止せず
脳神経細胞等の作成	－	禁止せず ただし、脳に機能的に統合し、動物の性質を実質的に変化させうる研究は特別な審査をすべき。	禁止せず ただし、大型動物の脳の実質的な改変を伴う研究等は慎重に審査。靈長類は慎重な審査に加え詳細な調査。	禁止せず	禁止せず	禁止せず

注) 上記は、動物胚にヒトの細胞を導入する研究や幹細胞研究に特化した規制を中心に挙げた。なお、動物実験一般に関する規制は別途適用される。

## 動物性集合胚に関する海外の規制

		英国内務省 動物におけるヒトの物質の使用に関するガイダンス（2016）		米国立衛生研究所 ヒト幹細胞研究ガイドライン（2009）	
作成しようとする 細胞/組織		生殖細胞/組織	脳神経細胞/組織	作成しようとする 細胞/組織	生殖細胞/組織
げつ歯類			—	—	—
大型動物 (ブタ等)	動物の外観（又はふるまい）を大幅に改変することが予想され、ヒトと近縁種の区別に最も貢献していると考えられる特徴に影響を与える研究 ↓ 国の許可に当たり、動物科学委員会の意見聴取が必要*	ヒト生殖細胞を持つ可能性のある研究 ↓ 国の許可に当たり、動物科学委員会の意見聴取が必要*	【大型動物】 脳機能をより“人間のような”ものにする可能性のある、動物脳の実質的な改変を伴う研究 ↓ 国の許可に当たり、動物科学委員会の意見聴取が必要	—	生殖系列に寄与しうるヒトES/iPS細胞を導入した動物の交配を含む研究 ↓ 連邦予算を助成しない
霊長類	動物の外観（又はふるまい）を大幅に改変することが予想され、ヒトと近縁種の区別に最も貢献していると考えられる特徴に影響を与える研究 ↓ 国の許可に当たり、動物科学委員会の意見聴取が必要*	ヒト生殖細胞を持つ可能性のある動物の交配 ↓ 国の許可に当たり、詳細な調査、動物科学委員会の意見聴取が必要*	【霊長類】 十分な量のヒト神経細胞の移植により、“人間のような”ふるまいを生み出すなど、霊長類の脳の実質的な機能的改変をもたらす可能性がある研究** ↓ 国の許可に当たり、詳細な調査、動物科学委員会の意見聴取が必要*	霊長類の胚盤胞にヒト多能性幹細胞を導入する研究 ↓ 連邦予算を助成しない	霊長類の胚盤胞にヒト多能性幹細胞を導入する研究 ↓ 連邦予算を助成しない

\*動物におけるヒトの物質の使用を伴う研究は、「動物（科学的処置）法」に基づく国の許可が必要。（なお、ヒト胚、胚を作成するために使用されるヒトの配偶子、又はヒトの構成成分が優勢であるヒト混合胚を伴う研究は、併せて「ヒト受精及び胚研究法」に基づく国の許可も必要。）

## 動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの調査・検討結果

### 目次

1.	動物性集合胚の作成目的として、何が考えられるか？	・・・・・・・・・・・・・・・・	(2)
2.	集合胚に関する研究は、どこまで進んでいるか？	・・・・・・・・・・・・	(3)
3.	動物性集合胚により、どのような科学的知見等が得られると期待されるか？	・・・・・・・・・・・・	(4)
4.	動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？	・・・・・・・・・・・・	(5)
	<目的別の分析>	・・・・・・・・・・・・	(5)
	<臓器等別の分析>	・・・・・・・・・・・・	(9)
5.	動物性集合胚の作成に用いる動物や、動物性集合胚により作成する臓器等の種類についてどう考えるか？制限を設けるべきか？	・・・・	(12)
6.	目的とする臓器等以外への分化制御技術の精度は、どの程度あるか？	・・・・・・・・・・・・	(13)
7.	動物性集合胚を用いる研究を行う場合、ヒトや動物の安全確保等をどのように図るか？	・・・・・・・・・・・・	(13)
	参考文献	・・・・・・・・・・・・	(14)

## 1. 動物性集合胚の作成目的として、何が考えられるか？

作成目的	多能性幹細胞の分化能の検証	非臨床用モデル動物の作成	臨床用ヒト臓器の作成
概要	ヒト多能性幹細胞（ES、iPS細胞等）の分化能及び動態を検証するため、当該細胞を動物の胚 <sup>*</sup> に導入し、動物性集合胚を作成。 (右記2つの目的を達成するための前提となると考えられる)	疾患メカニズムの解明や創薬、新たな治療法の開発等のため、患者由来の、又は変異を誘導したiPS細胞等を動物の胚 <sup>*</sup> に導入した動物性集合胚を発生させたり、発生の過程で外的刺激を加えたりすること等により、ヒトの疾患に近い病態を再現させたモデル動物や、ヒトの細胞からなる臓器等をもつモデル動物を作成。	ヒトに移植可能な臓器を確保するため、遺伝子改変技術等によって当該臓器を作る能力を欠損させた動物の胚 <sup>*</sup> にヒト多能性幹細胞を導入した動物性集合胚を発生させること等により、動物の体内にヒトの細胞からなる臓器を作成。 (現行指針で、上記に関する基礎的研究は認められている)

※「胚」とは、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」において、「一の細胞（生殖細胞を除く。）又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のもの」と定義されている。（胎盤の形成の開始以後は、「胎児」として定義）

## 2. 集合胚に関する研究は、どこまで進んでいるか？

作成目的	多能性幹細胞の分化能の検証	非臨床用 モデル動 物の作成	臨床用ヒト臓器の作成
動物とヒト (動物性 集合胚)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○マウス胚-ヒト細胞 (海外)           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2006年、アメリカで、ヒトES細胞がキメラ形成能を持つか否かを評価するために動物性集合胚を作成。マウス胎内に移植し、妊娠中期（胎生8.5日）まで発生させ、Neural fold（神経ヒダ）にヒトES細胞に由来する細胞を確認<sup>1)</sup>。</li> <li>・2013年、イスラエルで、ナイーブ型ヒトiPS細胞がキメラ形成能（多分化能）を持つか否かを評価するために動物性集合胚を作成。マウス胎内に移植し、妊娠中期（胎生10.5日）まで発生させ、Craniofacial tissues（頭蓋顔面組織）とNeural fold（神経ヒダ）にヒトiPS細胞に由来する細胞を確認<sup>2)</sup>。</li> <li>・2014年、イギリスで、リセット細胞（ナイーブ型ヒトiPS細胞）がキメラ形成能（多分化能）を持つか否かを評価するために動物性集合胚を作成。マウス桑実胚および胚盤胞を用いて動物性集合胚を作成し体外で培養。いずれの方法でも内部細胞塊やエピブラストにリセット細胞を確認<sup>3)</sup>。</li> </ul> </li> <li>○ブタ胚-ヒト細胞           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2017年、アメリカで、ナイーブ型iPS細胞又は中間型ヒトiPS細胞がブタ胚とキメラ形成能（多分化能）を持つか否かを評価するために動物性集合胚を作成。ブタ胎内に移植し、最大28日まで発生させ、ヒトiPS細胞に由来する細胞を確認<sup>4)</sup>。</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○マウス胚-ヒト細胞 (日本)           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2015年、マウス胚にヒトナイーブ型iPS細胞を導入して動物性集合胚作成を試みたが、シャーレでの培養ではキメラ形成は確認されなかった<sup>5)</sup>。</li> </ul> </li> </ul>
動物と動物 (同種・異種 の集合胚)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○同種間 (海外)           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2012年、アメリカで、アカゲザルの初期胚を集合させ、母胎へ移植し、キメラ個体を作成<sup>6)</sup>。</li> </ul> </li> <li>○異種間 (日本)           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2011年、胸腺の欠損マウス内にラットES細胞由来の胸腺を作成。キメラ個体にラット由来の生殖細胞を確認<sup>7)</sup>。</li> </ul> </li> <li>○海外           <ul style="list-style-type: none"> <li>・1984年、イギリスとドイツで、ヒツジとヤギの胚を用いたキメラ個体を作成<sup>8,9)</sup>。</li> <li>・2011年、アメリカで、サルES細胞をマウス胚へ導入したが、キメラ胎児へのサルES細胞の寄与は少なかった<sup>10)</sup>。</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○同種間 (日本)           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2013年、脾臓欠損ブタの胚盤胞へ他のブタ細胞を導入し、欠損した臓器が導入した細胞で補われた個体を產生<sup>11)</sup>。</li> <li>・2012年、腎臓欠損マウスの胚盤胞へ他のマウス細胞を導入し、欠損した臓器が導入した細胞で補われた個体を產生<sup>12)</sup>（なお、補完法によって生まれたマウスは、成体までは成長しなかった）。</li> </ul> </li> <li>○異種間 (日本)           <ul style="list-style-type: none"> <li>・2010年、脾臓欠損マウス内にラットES細胞由来の脾臓を作成することに成功<sup>13)</sup>。</li> </ul> </li> </ul>

マウスにおいて、多能性幹細胞のうち着床前の受精胚の性質を持つ多能性幹細胞をナイーブ型、着床後胚の性質を持つ細胞をプライム型と呼び、前者はキメラ形成能（生体内で臓器等の形成に寄与する性質）を有するが、後者は有さない。ヒトES細胞は着床前の受精胚から樹立されるにもかかわらず、マウスのプライム型細胞に近い性質を有しており、その理由は不明。iPS細胞もマウスはナイーブ型だが、ヒトはプライム型である。プライム型であるヒトES/iPS細胞から、より未分化な性質を持つ細胞を作成する研究において、作成された細胞がナイーブ型か否かを評価する方法として動物性集合胚を作成する。

### 3. 動物性集合胚により、どのような科学的知見等が得られると期待されるか？

作成目的	多能性幹細胞の分化能の検証	非臨床用モデル動物の作成	臨床用ヒト臓器の作成	
胎外培養	原始線条出現前(受精後 14 日まで)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 発生の初期段階における多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 最終的な目的は、キメラ個体として非臨床用モデル動物を作成することにあるが、その前提として、発生の初期段階における多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 最終的な目的は、キメラ個体内に臨床用ヒト臓器を作成することにあるが、その前提として、発生の初期段階における多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。(現行指針では、この時期まで研究が認められている)</li> </ul>
	原始線条出現以降(受精後 15 日以降)	現在の技術では、マウス以外の動物について、胎外で原始線条が現れるまで胚を培養することは困難。マウスについても、原始線条出現以降、正常な発生を維持したまま胎外で胚を培養することは困難。ただし、今後の技術開発によって培養期間を延ばすことが可能になれば、組織形成の状況等に関する、新たな知見が得られる可能性がある。		
胎内移植	原始線条出現前(受精後 14 日まで)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 発生の初期段階における多能性幹細胞の分化能及び動態等について、生体内における細胞同士の相互作用や母体から受けける因子の影響等も踏まえた観点から、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 最終的な目標は、キメラ個体として非臨床用モデル動物を作成することにあるが、その前提として、発生の初期段階における多能性幹細胞の分化能及び動態等について、生体内における細胞同士の相互作用や母体から受けける因子の影響等も踏まえた観点から、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 最終的な目標は、キメラ個体内に臨床用ヒト臓器を作成することにあるが、その前提として、発生の初期段階における多能性幹細胞の分化能及び動態等について、生体内における細胞同士の相互作用や母体から受けける因子の影響等も踏まえた観点から、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>
	原始線条出現以降(受精後 15 日以降)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 胎児期における各臓器・組織等の形成状況に応じ、多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒトの細胞からなる臓器・組織等を持つ動物胎仔を用いることにより、胎児期における疾患の発症や治癒<sup>※1</sup>のメカニズム等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> <li>○ ヒトの細胞からなる臓器・組織等を持つ動物胎仔を用いることにより、非臨床試験において、毒性等に関し、よりヒトに近いデータが得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 目的臓器の生体内における発生メカニズムやその機能等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>
個体產生 <sup>※1</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 個体產生後における臓器・組織等の形成状況に応じ、多能性幹細胞の分化能及び動態等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 個体產生後における疾患の発症や治癒<sup>※2</sup>のメカニズム等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> <li>○ ヒトの細胞からなる臓器・組織等を持つ動物を用いることにより、非臨床試験において、毒性等に関し、よりヒトに近いデータが得られる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 目的臓器の生体内における形成メカニズムやその機能等について、新たな知見が得られる可能性がある。</li> <li>○ ヒトに移植可能な臓器が作成され、不足する移植臓器等を補うことができる可能性がある。</li> <li>○ 臓器全体ではなく、その一部（組織・細胞）の作成を目的とする場合、胎外で培養に時間を要する当該組織・細胞（例えば、胰島、肝細胞）を大量に取得できる可能性がある。</li> </ul>

※ 1：個体產生後における臓器等の形成や疾患の発症等については、臓器、疾患等ごとに時期が異なるため、それらに対応した研究期間が必要となる。

※ 2：疾患モデル動物由来の iPS 細胞等を用いて作成したキメラ動物では、iPS 細胞等由来の疾患が再現されない（ことがある）ということを踏まえ、疾患が再現されないことを含めて「治癒」と表記している。

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？①

##### 〈目的別の分析〉

目的	その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
多能性幹細胞の分化能の検証	<p>1. 生体外 (<i>in vitro</i>) で多能性幹細胞を培養する方法<sup>1)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 多能性幹細胞を生体外の特殊な環境で培養し、胚葉体を形成したり、様々な組織・細胞等に分化したりすることを検証。</li> <li>○ マウスの子宮から取り出した着床後の胚の後極に、ヒト ES・iPS 細胞を移植する研究（当該細胞が定着・増殖・拡散し、神経や筋肉の前駆細胞等に分化したことを確認）<sup>14)</sup>。</li> </ul> <p>2. 動物体内でテラトーマ（奇形腫）を形成する方法<sup>1,2)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ マウス等の動物皮下や腎皮膜下に多能性幹細胞を移植し、腫瘍を形成させ、当該腫瘍を観察し、様々な細胞等に分化していることを確認。</li> </ul>	<p>1. 生体外 (<i>in vitro</i>) で多能性幹細胞を培養する方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 生体内における発生プロセスに沿って分化動態を空間的に観察、検証することができる期待できる点、動物の胚にヒトの細胞を導入するという比較的簡単な方法である点、移植してから比較的短期間で分化能の検証ができる点で、動物性集合胚が優位。</li> <li>○ 複雑な構造を持つ臓器等については、生体外での培養が困難であるため、動物性集合胚が優位。</li> <li>○ 動物性集合胚による場合は、生体内 (<i>in vivo</i>) での解析となるため、分子基盤等を解析する上では、試験管内など生体外での培養 (<i>in vitro</i>) が優位。</li> </ul> <p>2. 動物体内でテラトーマ（奇形腫）を形成する方法<sup>1,2)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 個体形成能（正常な器官が形成されるかどうか）については、テラトーマ試験で評価することは困難であるため、動物性集合胚が優位。</li> </ul>

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？②

##### 〈目的別の分析〉

目的	その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
非臨床用モデル動物の作成	<p>1. 物理的処置により非臨床用モデル動物を作成する方法 ○ 脊髄損傷や心筋梗塞等のモデル動物を作成<sup>15-19)</sup>。</p> <p>2. 化学的処置により非臨床用モデル動物を作成する方法 ○ 薬剤投与等の化学的処置によりパーキンソン病や肝臓障害等のモデル動物を作成<sup>20-21)</sup>。</p> <p>3. 遺伝子改変により非臨床用モデル動物を作成する方法 ○ 特定の疾患に関連する遺伝子を改変（遺伝子破壊、遺伝子導入など）することで、その遺伝子に起因する疾患を発症するモデル動物を作成<sup>22)</sup>。</p> <p>4. 免疫不全動物を用いて非臨床用モデル動物（ヒト化動物）を作成する方法 ○ ヒトの細胞等を拒絶しない免疫不全マウスに、ヒトの細胞等を移植し、臓器・組織等がヒトのものに置き換わった「ヒト化マウス」を作成<sup>23)</sup>。</p> <p>5. 疾患特異的 iPS 細胞を活用する方法 ○ 希少難病等の患者の体細胞から作成した iPS 細胞（疾患特異的 iPS 細胞）を分化誘導し、病態解明や創薬等に活用<sup>24)</sup>。</p>	<p>1. 物理的処置により非臨床用モデル動物を作成する方法</p> <p>2. 化学的処置により非臨床用モデル動物を作成する方法</p> <p>3. 遺伝子改変により非臨床用モデル動物を作成する方法 ○ これらの方法は、技術的に確立し、取扱いも比較的容易。 ○ 一方、これらの方法によって生じる病態は、あくまで動物の臓器・組織等におけるもの。ヒトの臓器・組織等において、ヒトの疾患に近い病態を、その発生過程を含めて再現する事が期待できる点で、動物性集合胚が優位。</p> <p>4. 免疫不全動物を用いて非臨床用モデル動物（ヒト化動物）を作成する方法 ○ この方法は既に実用化され、取扱いも比較的容易。また、血液系（免疫系）をヒトのものに置き換える事が可能。さらに、免疫不全ブタの開発も進行中。 ○ 一方、動物性集合胚についても、技術的取扱いは比較的容易。ブタを用いた実用化も構想されている。ブタを用いることにより、ヒトに近いサイズの臓器・組織等における非臨床用モデル動物の作成が期待できる。</p> <p>5. 疾患特異的 iPS 細胞を活用する方法 ○ この方法により、パーキンソン病、遺伝性心筋疾患等の難病について患者由来の疾患モデルが作成、分配され、創薬研究等に活用されている。また、試験管内など、体外環境下で容易に解析を行う事が可能な点や、動物を用いずに済む点で、この方法が優位。 ○ 一方、立体的な臓器・組織等の疾患モデルを生体内に作成する事が期待できる点や、生体内における細胞同士の相互作用を踏まえた解析が期待できる点では、動物性集合胚が優位。（疾患特異的 iPS 細胞を導入して動物性集合胚を作成することも想定されるため、2つの方法は必ずしも相反するものではない。）</p>

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？③

##### 〈目的別の分析〉

目的	その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
臨床用 ヒト臓 器等の 作成	<p>1. 動物（胎仔期以降）にヒト細胞を導入する方法 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ブタの胎仔段階から新生仔にかけて複数回にわたりヒトの肝細胞を導入する研究（当該細胞が定着し機能することを確認）<sup>25)</sup>。</li> <li>○ ラット胎仔へ移植して作成したヒト間葉系幹細胞由来の腎臓原基を、さらに成獣ラットの大網（Omentum）へ移植することで、幼若な腎臓を作成する研究<sup>26)</sup>。</li> <li>○ ヒト iPS 細胞から作成した造血幹細胞を免疫不全ブタ等の胎仔へ移植し、動物体内でヒト血液細胞を作成する研究<sup>27)</sup>。</li> </ul> <p>2. ヒトの臓器等を利用する方法 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 死体から臍臓細胞を採取し、糖尿病患者へ投与する臨床研究。</li> <li>○ ヒト iPS 細胞等を分化誘導して作成した臍臓細胞をカプセルに入れ、移植する研究。</li> <li>○ ヒト ES 細胞から立体的な網膜を構築する研究（胎児型網膜と似た構造を示す立体網膜を作製）<sup>28,29)</sup>。</li> </ul> <p>3. ヒト臓器原基を作成する方法 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒト iPS 細胞と間葉系幹細胞等を混合して培養することで、培養環境下でヒト肝臓原基を作成する研究（作成した肝臓原基を動物へ移植し機能することを確認）<sup>30-32)</sup>。</li> </ul>	<p>1. 動物（胎仔期以降）にヒト細胞を導入する方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 胎仔期以降、発生が進んだ段階の動物にヒト細胞を導入することは、発生初期（胚）に導入するよりも、目標とする箇所以外にヒト細胞が分布することを制限できる可能性が高いため、この方法が優位。</li> <li>○ 一方、複雑な構造をもつ臓器等を作成する上では、発生初期（胚）にヒト細胞を導入する動物性集合胚による方が実現可能性が高いと考えられるため、動物性集合胚が優位。</li> </ul> <p>2. ヒトの臓器等を利用する方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物を用いずに済む点や、動物由来の感染症の発生リスク等の点からは、この方法が優位。</li> <li>○ 一方、臓器全体の形成が期待できる等の点からは、動物性集合胚が優位。</li> </ul> <p>3. ヒト臓器原基を作成する方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒトの血管構造を持つ臓器作成が期待できる点や、動物を用いずに済む点、動物由来の感染症の発症リスク等の点からは、この方法が優位。</li> <li>○ 一方、生体内における発生プロセスを通じて、機能・構造が正常な臓器作成が期待できる点や、培養コスト等の点からは、動物性集合胚が優位。</li> </ul>

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？④

〈目的別の分析〉

目的	その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
臨床用 ヒト臓 器等の 作成	<p>4. 動物の臓器等を利用する方法 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ラットやサルへブタ臓原基を移植する研究（移植したブタ由来の細胞が機能することを確認）<sup>33)</sup>。</li> <li>○ マウスの腎臓原基とヒト iPS 細胞から作成した中胚葉を混合して培養する研究（効率よく腎細胞を作成することに成功）<sup>34)</sup>。</li> <li>○ ヒト多能性幹細胞から分化誘導した腎臓前駆細胞とマウス胎仔の組織を共培養する研究（立体的な腎臓組織の構築に成功）<sup>35)</sup>。</li> <li>○ 動物臓器から作成した、臓器の足場（スキヤホールド）にヒトの細胞を充填することで、新たに臓器を作成する研究（心臓<sup>36)</sup>、腎臓<sup>37,38)</sup>、肝臓<sup>39,40)</sup>、肺<sup>41,42)</sup>について、動物実験等を実施）。</li> </ul> <p>5. 動物の臓器等を移植する方法（異種移植） (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ブタ等の心臓弁のヒトへの移植が実用化。</li> <li>○ ブタの脾島、腎臓、肺等の移植に際しての免疫拒絶反応の制御に関する研究。</li> </ul> <p>6. 立体造形技術等を用いる方法 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ バイオ 3D プリンタや細胞シート積層技術等の立体造形技術を用い、iPS 細胞等から骨・血管・心臓などの立体組織・臓器を製造する研究<sup>43)</sup>。</li> <li>○ 患者の骨格筋芽細胞や皮膚細胞を体外でシート状に培養し、患部に貼り付ける医療が実用化。</li> </ul>	<p>4. 動物の臓器等を利用する方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物の臓器原基や臓器の足場（スキヤホールド）等を利用することにより、目標とする臓器等に限ってヒト細胞を分布させることができた点では、この方法が優位。</li> <li>○ 一方、生体内における発生プロセスを通じて、機能・構造が正常な臓器作成が期待できる点や、培養コスト等の点からは、動物性集合胚が優位。</li> </ul> <p>5. 動物の臓器等を移植する方法（異種移植）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 移植臓器等を安定的かつ容易に確保することができる点では、この方法が優位。</li> <li>○ 一方、あくまで動物の臓器等であり、免疫拒絶反応や未知の感染症の発生リスク等が懸念されるため、ヒトの細胞からなる臓器等の作成が期待できる動物性集合胚が優位。</li> </ul> <p>6. 立体造形技術等を用いる方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚では、血管系をヒト型に置き換えることは困難であるが、立体造形技術が進歩すれば、ヒト型の血管系を構築できる可能性がある。また、この手法によれば、動物を使わずに済むため、この方法が優位。</li> <li>○ 一方、生体内における発生プロセスを通じて、機能・構造が正常な臓器を作成できる可能性がある点や、生体外で人工的に造形等を行う方法に比べ、より容易に、より低コストで臓器を作成できる可能性がある点等では、動物性集合胚が優位。</li> </ul>

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？⑤

〈臓器等別の分析〉

臓器等 の種類	その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
肝臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ブタの胎仔段階から新生仔にかけて複数回にわたりヒトの肝細胞を導入する研究（当該細胞が定着し機能することを確認）<sup>25)</sup>。</li> <li>○ ヒト iPS 細胞と間葉系幹細胞等を混合して培養することで、培養環境下でヒト肝臓原基を作成する研究（作成した肝臓原基を動物へ移植し機能することを確認）<sup>30-32)</sup>。</li> <li>○ 動物臓器から作成した、臓器の足場にヒトの細胞を充填することで、新たに臓器を作成する研究（肝臓）<sup>39,40)</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚には、①生体内における発生プロセスを通じてヒトの肝臓全体を形成できる可能性があること、②肝臓を欠損した動物（ブタ等）を作成できるのであれば、その後の技術的取扱いは比較的容易であること等の優位性がある。</li> <li>○ 一方で、血管系を全てヒト型に置き換えることは困難と考えられるなど、ヒトへの移植には大きな課題がある。なお、肝臓全体ではなく、細胞レベル（肝細胞）であれば、血管系は不要であり、動物性集合胚により、当該細胞を大量に取得できる可能性がある。</li> <li>○ 血管系の構築に関しては、培養環境下でヒト肝臓原基を作成・移植する研究において、サイズ的にはまだ小さいものの、ヒトの血管系を持つ機能的な肝臓への成長が確認されている。</li> <li>○ 今後さらに多能性幹細胞や組織幹細胞からの分化誘導技術の進展が見込まれることや、肝臓については部分移植でも相当な機能回復が期待できることを踏まえると、体外での培養による手法に優位性がある。</li> </ul>
脾臓／ 脾島	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 死体から脾臓細胞を採取し、糖尿病患者へ投与する臨床研究。</li> <li>○ iPS 細胞等を分化誘導して作成した脾臓細胞をカプセルに入れ、移植する研究。</li> <li>○ ラットやサルへブタ脾臓原基を移植する研究（移植したブタ由來の細胞が機能することを確認）<sup>33)</sup>。</li> <li>○ ブタの脾島等の移植に際しての免疫拒絶反応の制御に関する研究。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物実験において、導入した同種又は他種の動物細胞で補われた脾臓が形成<sup>11,13)</sup>されるなど、動物性集合胚を用いたヒト脾臓作成の基礎となる技術（胚盤胞補完法）について、基礎研究が蓄積してきた。</li> <li>○ 動物性集合胚には、①生体内における発生プロセスを通じてヒトの脾臓全体を形成できる可能性があること、②脾臓を欠損した動物（ブタ等）を作成できるのであれば、その後の技術的取扱いは比較的容易であること等の優位性がある。</li> <li>○ 一方で、血管系を全てヒト型に置き換えることは困難と考えられるなど、ヒトへの移植には大きな課題がある。</li> <li>○ なお、脾臓全体ではなく、細胞レベル（脾島）であれば、血管系は不要であり課題は比較的小さい。</li> <li>○ 動物性集合胚によれば、当該細胞を大量に取得できる可能性がある。一方で、多能性幹細胞や組織幹細胞からの分化誘導技術の進展により、当該細胞の効率的な培養も期待できる。</li> </ul>

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？⑥ <臓器等別の分析>

臓器等 の種類	その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
腎臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ マウスの腎臓原基とヒト iPS 細胞から作成した中胚葉を混合して培養する研究（効率よく腎細胞を作成することに成功）<sup>34)</sup>。</li> <li>○ ヒト多能性幹細胞から分化誘導した腎臓前駆細胞とマウス胎仔の組織を共培養する研究（立体的な腎臓組織の構築に成功）<sup>35)</sup>。</li> <li>○ ラット胎仔へ移植して作成したヒト間葉系幹細胞由来の腎臓原基を、さらに成獣ラットの大網（Omentum）へ移植することで、幼若な腎臓を作成する研究<sup>26)</sup>。</li> <li>○ 動物臓器から作成した、臓器の足場にヒトの細胞を充填することで、新たに臓器を作成する研究（腎臓）<sup>37,38)</sup>。</li> <li>○ ブタの腎臓等の移植に際しての免疫拒絶反応の制御に関する研究。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ マウスを用いた動物実験において、他のマウスの細胞で補われた腎臓が形成される<sup>12)</sup>など、動物性集合胚を用いたヒト腎臓作成の基礎となる技術（胚盤胞補完法）について、基礎研究が実施されている。</li> <li>○ 動物性集合胚には、①生体内における発生プロセスを通じてヒトの腎臓全体を形成できる可能性があること、②腎臓を欠損した動物（ブタ等）を作成できるのであれば、その後の技術的取扱いは比較的容易であること等の優位性がある。</li> <li>○ 一方で、血管系を全てヒト型に置き換えることは困難と考えられるなど、血管系が特に密に造成した腎臓のヒトへの移植には、極めて大きな課題がある。</li> </ul>
心臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 人工心臓が臨床応用。</li> <li>○ 動物臓器から作成した、臓器の足場にヒトの細胞を充填することで、新たに臓器を作成する研究（心臓）<sup>36)</sup>。</li> <li>○ 患者の骨格筋芽細胞を体外でシート状に培養し患部に貼付ける医療が実用化。</li> <li>○ ブタ等の心臓弁のヒトへの移植が実用化。</li> <li>○ バイオ 3D プリンタや細胞シート積層技術等の立体造形技術を用い、iPS 細胞等から骨・血管・心臓などの立体組織・臓器を製造する研究<sup>43)</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚には、①生体内における発生プロセスを通じてヒトの心臓全体を形成できる可能性があること、②心臓を欠損した動物（ブタ等）を作成できるのであれば、その後の技術的取扱いは比較的容易であること等の優位性がある。</li> <li>○ 一方で、血管系を全てヒト型に置き換えることは困難と考えられるなど、血管系が密に造成した心臓のヒトへの移植には大きな課題がある。</li> <li>○ 現状においては、血管系を含めた心臓そのものの構築よりも、細胞シートや補助人工心臓等により、心臓の機能を補完・代替していく方法が現実的であり、優位性が高い。</li> </ul>
肺	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物臓器から作成した、臓器の足場にヒトの細胞を充填することで、新たに臓器を作成する研究（肺）<sup>41,42)</sup>。</li> <li>○ ブタの肺等の移植に際しての免疫拒絶反応の制御に関する研究。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚には、①生体内における発生プロセスを通じてヒトの肺全体を形成できる可能性があること、②肺を欠損した動物（ブタ等）を作成できるのであれば、技術的には比較的容易であること等の優位性がある。</li> <li>○ 一方で、血管系を全てヒト型に置き換えることは困難と考えられるなど、ヒトへの移植には大きな課題がある。</li> <li>○ 複雑な構造の肺を、血管系を含めてそのまま構築することは極めて困難であることを踏まえれば、細胞シート等により、肺の機能を補完・代替していく方法が現実的であり、優位性が高い。</li> </ul>
消化管	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒト多能性幹細胞を分化誘導し、小腸上皮細胞を作成する研究<sup>44)</sup>。</li> <li>○ ヒト多能性幹細胞を分化誘導し、小腸オルガノイドを作成し、移植する研究（マウスに移植し、機能することを確認）<sup>45)</sup>。</li> <li>○ 大腸内視鏡生検検体から、腸管上皮幹細胞を分離し、オルガノイド形成により培養、増幅する研究<sup>46)</sup>。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚には、①生体内における発生プロセスを通じてヒトの消化管全体を形成できる可能性があること、②消化管を欠損した動物（ブタ等）を作成できるのであれば、その後の技術的取扱いは比較的容易であること等の優位性がある。</li> <li>○ 一方で、血管系を全てヒト型に置き換えることは困難と考えられるなど、消化管のヒトへの移植には、大きな課題がある。</li> </ul>

#### 4. 動物性集合胚以外の手法で、上記目的の達成や知見の獲得はできないのか？⑦

〈臓器等別の分析〉

臓器等の種類		その他の方法（例）	動物性集合胚の優劣
神経系	脳	○ 多能性幹細胞由来の神経幹細胞をパーキンソン病モデル動物へ移植し、治療法を開発する研究 <sup>47)</sup> 。	○ 多能性幹細胞の体外における分化誘導技術等については、さらなる進展が見込まれるところであり、分化細胞の移植等によって特定の疾患からの機能回復が期待できる。
	脊髄	○ 多能性幹細胞由来の神経幹細胞を脊髄損傷モデル動物へ移植し、治療法を開発する研究 <sup>15,16)</sup> 。	
	視覚	○ 多能性幹細胞由来の立体網膜の構築 <sup>28,29)</sup> や視神経細胞（網膜神経節細胞） <sup>49)</sup> を用いた治療法開発を目指した研究	
	聴覚	○ 多能性幹細胞由来の内耳細胞の分化誘導法の開発 <sup>49)</sup> や難聴モデル動物への神経幹細胞移植 <sup>50)</sup> による治療法開発を目指した研究。	
	嗅覚	○	
骨		○ バイオ 3D プリンタや細胞シート積層技術等の立体造形技術を用い、iPS 細胞等から骨・血管・心臓などの立体組織・臓器を製造する研究 <sup>43)</sup> 。 ○ ヒト iPS 細胞を体外で培養して作成した軟骨組織を、疾患モデル動物（ブタやラット）へ移植する研究 <sup>51)</sup> 。	○ 左記の組織等を動物性集合胚を通じて作成するには、これを欠損する動物の開発や、ヒト型への置き換え等が課題。 ○ 一方で、多能性幹細胞等の体外における分化誘導技術については、さらなる進展が見込まれるところであり、軟骨のような比較的単純な組織を始め、今後さまざまな組織等の作成が期待できる。また、細胞以外の素材を用いた人工器官等の開発も期待できる。
筋肉		○ 多能性幹細胞由来の骨格筋幹細胞を用いた筋ジストロフィーの細胞移植治療法の開発を目的とする研究 <sup>52,53)</sup> 。	
皮膚		○ 患者の皮膚細胞を体外でシート状に培養し、患部に貼り付ける医療が実用化。	
血管		○ バイオ 3D プリンタや細胞シート積層技術等の立体造形技術を用い、iPS 細胞等から骨・血管・心臓などの立体組織・臓器を製造する研究 <sup>43)</sup> 。	
血液		○ ヒト iPS 細胞から作成した造血幹細胞を免疫不全ブタ等の胎仔へ移植し、動物体内でヒト血液細胞を作成する研究 <sup>27)</sup> 。	

※動物性集合胚による臓器作成は再生医学的手法であるため、「その他の方法」については再生医学関連のものを中心に挙げた。当然ながら、当該臓器等に係る疾患については、再生医学関連以外でも新たな医薬品・医療機器、治療法等の開発が進められており、その成果が期待される。

## 5. 動物性集合胚の作成に用いる動物や、動物性集合胚により作成する臓器等の種類についてどう考えるか？制限を設けるべきか？

作成目的	多能性幹細胞の分化能の検証	非臨床用モデル動物の作成	臨床用ヒト臓器の作成
ホストとして用いる動物の例* (特に靈長類を用いる必要性)	<p>[げっ歯類]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 実験動物として取り扱いやすい。</li> <li>○ 一方で、ヒトと在胎日数が大きく異なるため、ヒト細胞の分化能を十分に検証できないおそれがある。</li> </ul> <p>[ブタ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ げっ歯類に比べ、実験動物として取り扱いににくい。</li> <li>○ ヒトと臓器の大きさが近いこと、卵子を比較的容易に集められること、ヒトに対する免疫原性が低いこと等のメリットがある。</li> </ul> <p>[靈長類]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ げっ歯類やブタに比べ、実験動物として取り扱いにくく、卵子も集めにくく。</li> <li>○ 一方で、系統的にヒトと近縁であるため、ヒトに近い発生過程において分化能を評価できる等のメリットがある。</li> </ul>	<p>[げっ歯類]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 実験動物として取り扱いやすい。</li> </ul> <p>[ブタ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ げっ歯類に比べ、実験動物として取り扱いににくい。</li> <li>○ ヒトと臓器の大きさが近いこと、卵子を比較的容易に集められること、ヒトに対する免疫原性が低いこと等のメリットがある。</li> <li>○ 高脂血症など、疾患によっては、よりヒトに近い症状を示すことも考えられる。</li> </ul> <p>[靈長類]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ げっ歯類やブタに比べ、実験動物として取り扱いにくく、卵子も集めにくく。</li> <li>○ 小児発達の初期段階における疾患など、疾患によっては、よりヒトに近い症状を示すことも考えられる。</li> </ul>	<p>[げっ歯類]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒトへの移植を考えるならば、臓器の大きさ、在胎日数の違い等の問題から不適。</li> </ul> <p>[ブタ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒトと臓器の大きさが近いこと、卵子を比較的容易に集められること、ヒトに対する免疫原性が低いこと等のメリットがある。</li> </ul> <p>[靈長類]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 実験動物として取り扱われている種（アカゲザル、カニクイザル、マーモセット等）について、ヒトへの移植を考えるならば、臓器が小さいこと等の問題から不適となる場合がある。</li> </ul>
目的とする臓器・細胞・疾患等 (特に脳神経細胞、生殖細胞を対象とする必要性)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 多能性を検証するためには、脳神経細胞や生殖細胞を含めて、ヒトのあらゆる細胞に分化するか否か、機能するか否かを評価する必要がある。</li> <li>○ ヒトの生殖細胞等の出現や、その動態を発生段階ごとに解析することは、科学的に重要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 特に難治性の疾患について、モデル動物の必要性が高い。</li> <li>○ 動物性集合胚を通じて精巣や卵巣の発生を研究することにより、妊娠や不妊に関し新たな知見が得られる可能性がある。</li> <li>○ 脳神経細胞については、周囲の多くの細胞等との相互関係の中で分化、移動するものであり、生体内において当該細胞が機能するモデル動物が必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 特にドナーが不足している臓器（例えば肝臓、腎臓等）について作成の必要性が高い。</li> </ul>

※上記以外にも、疾患によってはより人に近い症状を示す動物（例えば、筋ジストロフィーに近い症状を示すイヌ）が存在するなど、ホストとして用いることが考えられる動物は他にもある。

## 6. 目的とする臓器等以外への分化制御技術の精度は、どの程度あるか？

分化制御技術	<p>【動物性集合胚研究】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 生体内における分化制御は、体外培養時よりもさらに困難となる。</li> <li>○ 細胞の導入時期が胚の発生時期の初期であればあるほど、当該細胞が全身に分布する可能性が高くなる。</li> <li>○ 遺伝子改変により特定の臓器が作られない胚に正常な多能性幹細胞を導入して導入した細胞からなる特定臓器を持つキメラ個体を作成する方法（胚盤胞補完法）により、導入した細胞が欠損した臓器を補完したが、他の組織への分布も見られた<sup>7,13)</sup></li> <li>○ 胚盤胞補完法と内胚葉系への分化決定因子の導入を組み合わせることにより、内胚葉以外への分化の制御が向上することがマウスを用いた研究で確認された<sup>66)</sup>。</li> <li>○ 特定の細胞系列へ分化誘導して細胞死を阻害した細胞を導入することにより、目的外の細胞への分化を制御できることがマウスを用いた研究で確認された<sup>67)</sup>。</li> <li>○ 目的外の細胞等に分化した場合には、当該細胞等が消滅するような仕掛け（例えば、自殺遺伝子の導入など）も可能と考えられる。</li> </ul> <p>【動物性集合胚以外の研究】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ヒトES細胞由来オリゴデンドロサイトの体内分布解析試験で、移植部位以外への分布がないことが確認されている<sup>68)</sup>。</li> <li>○ 細胞の自殺遺伝子（HSV-tk遺伝子）を細胞に遺伝子導入する方法を利用した、がんに対する遺伝子治療臨床研究が行われている。</li> <li>○ 細胞の自殺遺伝子（Caspase-9）を導入したiPS細胞由来T細胞がマウス体内において薬剤で制御されることを確認<sup>69)</sup>。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 目的とする細胞等が作成されたか否かは、その細胞で特徴的に発現する遺伝子の状態を調べることで確認することが可能。</li> <li>○ 例えば肝臓については代謝産物の解析、脾臓（β細胞）についてはグルコース応答性など、機能面で確認することが可能。</li> <li>○ 導入した細胞の分布状況は、導入する細胞に蛍光タンパク質等を発現させる等の目印を付与することで、生体内においても把握することが可能。</li> <li>○ 外見に関わる変化については、胎仔期においても観察することが可能。</li> <li>○ 胎仔期においても、生殖細胞への分化状況は検証可能。ただし、胎仔の段階ではまだ分化（成熟）し切っていないため、（子孫を生むという意味で）機能するかどうかを検証することは不可能。</li> <li>○ 導入したヒト細胞からヒトの思考が生み出されるかどうか、事前に確認することは不可能。</li> </ul>

## 7. 動物性集合胚を用いる研究を行う場合、ヒトや動物の安全確保等をどのように図るか？

移植先の動物	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚の移植先の動物（母体）への影響は、異種動物間のキメラ胚など、他の胚の移植と変わらないと考えられる。このため、現行の動物実験に関する法令・基準等に適切に従うことが必要。</li> </ul>
產生された個体	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 動物性集合胚由来の個体であっても、当該個体の安全面については、動物間のキメラ個体と変わらないと考えられる。このため、現行の動物実験に関する法令・基準等に加え、家畜伝染病予防法に適切に従うことが必要。</li> </ul>
実験者等	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 異種動物に由来する感染症の発生可能性があるなど、実験者及び周辺環境の安全等に影響を及ぼすことが考えられる。このため、感染症予防法、など関係する法令・基準等に基づき、適切に安全管理を行うことが必要。</li> </ul>

※医療利用の際の患者の安全確保については、再生医療等安全性確保法又は医薬品医療機器等法による検討が必要。

## 参考文献

- ヒトES細胞のマウス胚盤胞への寄与 : James D, et al. Contribution of human embryonic stem cells to mouse blastocysts. *Dev Biol.* 295: 90-102 (2006).
- 新規ヒト基底状態ナイーブ多能性幹細胞の樹立 : Gafni O, et al. Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells. *Nature.* 504: 282-6 (2013).
- ヒト基底状態多能性幹細胞へ向け転写因子制御ネットワークをリセットする : Takashima Y, et al. Resetting transcription factor control circuitry toward ground-state pluripotency in human. *Cell.* 158: 1254-69 (2014).
- 哺乳類多能性幹細胞の異種間キメラ形成 : Wu J, et al. Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell.* 168: 473-486 (2017).
- ヒト多能性幹細胞のキメラ形成能のための異種間 *in vitro* アッセイ : Masaki H, et al. Interspecific *in vitro* assay for the chimera-forming ability of human pluripotent stem cells. *Development.* 142: 3222-30 (2015).
- キメラアカゲザルの作製 : Tachibana M, et al. Generation of chimeric rhesus monkeys. *Cell.* 148: 285-95 (2012).
- 異種ヌードマウスラットESキメラによるラットES細胞からの胸腺の形成 : Isotani A, et al. Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse ↔ rat ES chimeras. *Genes Cells.* 16: 397-405 (2011).
- ヒツジ-ヤギ異種間キメラ : Fehilly, CB., Willadsen, SM. & Tucker, EM. Interspecific chimaerism between sheep and goat. *Nature.* 307: 634-6 (1984).
- 実験的キメラ-ヒツジとヤギ間の生殖バリアの除去 : Meinecke-Tillmann, S. & Meinecke, B. Experimental chimaeras--removal of reproductive barrier between sheep and goat. *Nature.* 307: 637-8 (1984).
- 霊長類ES細胞とマウス胚の異種間キメラ : サルES細胞はマウス胚に生着したが、着床後胎仔には生着しなかった Simerly C, et al. Interspecies chimera between primate embryonic stem cells and mouse embryos: monkey ESCs engraft into mouse embryos, but not post-implantation fetuses. *Stem Cell Res.* 7: 28-40 (2011).
- 胚盤胞補完を利用したすい臓欠損ブタ内における外来性細胞由来すい臓の作製 : Matsunari, H. et al. Blastocyst complementation generates exogenous pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110: 4557-62 (2013).
- 胚盤胞補完法による多能性幹細胞からの腎臓の作製 : Usui, J. et al. Generation of kidney from pluripotent stem cells via blastocyst complementation. *Am J Pathol.* 180: 2417-26 (2012).
- 多能性幹細胞の異種間の胚盤胞注入によりマウス生体内にラット臍臓を作製する : Kobayashi T. et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells (Cell. 142: 787-99 (2010)).
- 新規多能性によつてもたらされた異種間キメラ形成能 : Wu J, et al. An alternative pluripotent state confers interspecies chimaeric competency (Nature. (2015)).
- 安全性評価されたヒトiPS細胞由来神経幹細胞は腫瘍形成無くマーモセットの脊髄損傷の機能的な回復を促進する : Kobayashi, Y. et al. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One.* 7: e52787 (2012).
- In vitro* で拡大培養された胎児神経前駆細胞の移植による脊髄損傷成獣ラットの神経新生と回復 : Ogawa, Y. et al. Transplantation of *in vitro*-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res.* 69: 925-33 (2002).
- Gata4*, *Mef2c*, *Tbx5* 遺伝子の導入による梗塞を起こした心臓における心筋様細胞の誘導 : Inagawa K, et al. Induction of cardiomyocyte-like cells in infarct hearts by gene transfer of *Gata4*, *Mef2c*, and *Tbx5*. *Circ Res.* 111: 1147-56 (2012).
- 多能性幹細胞から作製された特定の心血管集団を再構成した細胞シートは、心筋による血管新生を通じて梗塞を起こした心臓の機能の減少を改善する : Masumoto H, et al. Pluripotent stem cell-engineered cell sheets reassembled with defined cardiovascular populations ameliorate reduction in infarct heart function through cardiomyocyte-mediated neovascularization. *Stem Cells.* 30: 1196-205 (2012).
- ヒトiPS細胞由来心筋シートのブタ虚血性心筋症モデルにおける実行可能性、安全性、治療効果 : Kawamura M, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation.* 126: S29-37 (2012).
- 霊長類パーキンソン病モデルにおけるヒトiPS細胞由来中脳ドーパミン作動性ニューロンの生存 : Kikuchi T, et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 1: 395-412 (2011).
- MPTP誘導パーキンソン病モデルにおける Caspase-11 を介した炎症性のドーパミン細胞死 : Furuya T, et al. Caspase-11 mediates inflammatory dopaminergic cell death in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 24: 1865-72 (2004).
- 国立遺伝学研究所 疾患モデル動物データベース関連サイト集 : <http://www.shigen.nig.ac.jp/animal/diseaselInformation.html>
- TK-NOGマウスに再構築された“ヒト化肝臓”は成熟しており機能性を有する : Hasegawa, M. et al. The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional. *Biochem Biophys Res Commun.* 405: 405-10 (2011).
- 独立行政法人科学技術振興機構（JST）再生医療研究推進部 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究 : [http://www.jst.go.jp/saisei-nw/kadai\\_04.html](http://www.jst.go.jp/saisei-nw/kadai_04.html)

25. ブタ子宮内移植されたヒト肝細胞は出生後のヒト肝細胞の生着を許容する : Fisher, JE. *et al.* In utero transplanted human hepatocytes allow postnatal engraftment of human hepatocytes in pigs. *Liver Transpl.* 19: 328-35 (2013).
26. げつ歯類胎仔を用いたヒト間葉系幹細胞からの腎臓形成 : Yokoo, T. *et al.* Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo. *J Am Soc Nephrol.* 17:1026-34 (2006).
27. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 再生医療研究推進部 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題 : [http://www.jst.go.jp/saisei-nw/kadai\\_06.html](http://www.jst.go.jp/saisei-nw/kadai_06.html)
28. ヒト ES 細胞からの眼杯および保存可能な多層網膜組織の自己組織化 : Nakano T, *et al.* Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. *Cell Stem Cell.* 10: 771-85 (2012).
29. 自己組織化ヒト網膜組織からの毛様体縁様幹細胞ニッチの作製 : Kuwahara A, *et al.* Generation of a ciliary margin-like stem cell niche from self-organizing human retinal tissue. *Nature Commun.* 6: 6286.(2015).
30. *In vitro* での組織化再現によるヒト肝オルガノイドの自己組織化 Takebe T, *et al.* Self-organization of human hepatic organoid by recapitulating organogenesis *in vitro*. *Transplant Proc.* 44:1018-20 (2012).
31. iPS 細胞由来器官原器移植体からの血管構造と機能を持つヒト肝臓 : Takebe T, *et al.* Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature.* 499: 481-4 (2013).
32. iPS 細胞由来器官原器移植体からの血管構造と機能を持つヒト肝臓の作製 : Takebe T, *et al.* Generation of a vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nat Protoc.* 9: 396-409 (2013).
33. 2 型糖尿病治療のための新規異種移植原理の開発 : Hammerman MR. Development of a novel xenotransplantation strategy for treatment of diabetes mellitus in rat hosts and translation to non-human primates. *Organogenesis.* 8: 41-8 (2012).
34. ヒト多能性幹細胞からの腎前駆中胚葉の誘導 : Mae S, *et al.* Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells. *Nat Commun.* 4: 1367(2013).
35. 後腎ネフロン前駆細胞の起源の再定義は多能性幹細胞から腎臓の複合構造の作製を可能にする : Taguchi A, *et al.* Redefining the *in vivo* origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 14: 53-67(2014).
36. 灌流脱細胞化基質 : 自然のプラットフォームを用いてバイオ人工心臓を設計する : Ott HC, *et al.* Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med.* 14: 213-21(2008).
37. 腎スキヤフォールドに播種した ES 細胞の増殖と分化 : Ross EA, *et al.* Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *J Am Soc Nephrol.* 20: 2338-47 (2009).
38. 腎臓バイオエンジニアリング解明のプラットフォームとしてのブタ腎細胞外基質スキヤフォールドの作製と埋め込み : Orlando G, *et al.* Production and implantation of renal extracellular matrix scaffolds from porcine kidneys as a platform for renal bioengineering investigations. *Ann Surg.* 256: 363-70(2012).
39. 再生医療的アプローチによる肝臓移植用ヒト器官バイオエンジニアリング : Yagi H, *et al.* Human-scale whole-organ bioengineering for liver transplantation: a regenerative medicine approach. *Cell Transplant.* 22, 231-42 (2013).
40. 脱細胞化肝臓マトリックスを用いた移植可能な再細胞化肝臓片の作製による臓器再構築 : Uygun BE, *et al.* Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. *Nat Med.* 16: 814-20 (2010).
41. ヒト iPS 細胞由来肺胞上皮細胞を肺細胞外マトリックスへ再配置する : Ghaedi M, *et al.* Human iPS cell-derived alveolar epithelium repopulates lung extracellular matrix. *J Clin Invest.* 123: 4950-62 (2013).
42. バイオ人工肺の再建と同位移植 : Ott HC, *et al.* Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nat Med.* 16: 927-33 (2010).
43. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) iPS 細胞等を用いた立体組織・臓器の開発に着手([http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5\\_100328.html](http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100328.html)) ニュースリリース 2014 年 11 月 7 日
44. Wnt シグナルと Notch シグナルが小腸上皮細胞への分化を導く : Ogaki S, *et al.* Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages. *Stem Cells.* 31: 1086-1096 (2013).
45. 多能性幹細胞を用いたヒト小腸の *in vivo* モデル : Carey LW, *et al.* An *in vivo* model of human small intestine using pluripotent stem cells. *Nat Med.* 20: 1310-1314 (2014).
46. ヒト腸管上皮, 大腸癌, バレット上皮からのオルガノイド培養の確立 : Sato T, *et al.* Long-term Expansion of Epithelial Organoids From Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett's Epithelium. *Gastroenterol.* 141: 1762-1772 (2011).
47. 培養期間を延長して成熟させたヒト ES 細胞由来神経細胞は霊長類パーキンソン病モデルにおいて腫瘍を形成せずドーパミン神経として機能する : Doi D, *et al.* Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. *Stem Cells.* 30: 935-45 (2012).

48. ヒト多能性幹細胞から機能的な軸索突起を有する網膜神経節細胞の作製 : Tanaka T, et al. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep.* 5: 8344 (2015).
49. ES 細胞、iPS 細胞からの機械的刺激反応を示す内耳有毛細胞 : Oshima K, et al. Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell.* 141(4): 704-716 (2010).
50. ヒト ES 細胞由来耳前駆細胞による聴覚誘発反応の回復 : Chen W, et al. Restoration of auditory evoked responses by human ES-cell-derived otic progenitors. *Nature.* 490(7419):278-82 (2012).
51. ヒト iPS 細胞から硝子軟骨の作製 : Yamashita K, et al. Generation of scaffoldless hyaline cartilaginous tissue from human iPSCs. *Stem Cell Reports.* 4 (2015)
52. iPS 細胞由来の沿軸中胚葉前駆細胞の *in vitro* モデリング Sakurai H, et al. *In vitro* modeling of paraxial mesodermal progenitors derived from induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE.* 7: e47078 (2012).
53. マウス iPS 細胞からの骨格筋幹/前駆細胞の作製 : Mizuno, Y. et al. Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells. *FASEB J.* 24:2245-53 (2010).
54. ヒト iPS 細胞からの血管細胞の誘導と単離-短報 : Taura, D. et al. Induction and isolation of vascular cells from human induced pluripotent stem cells--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 1100-3 (2009).
55. ヒト ES 細胞からの造血系の発生における SOX17 の役割 Nakajima-Takagi, Y. et al. Role of SOX17 in hematopoietic development from human embryonic stem cells. *Blood.* 121: 447-58 (2013).
56. c-MYC, BCL-XL による赤芽球の不死化はヒト多能性幹細胞から赤血球の大量産生を可能にする : Hirose S, et al. Immortalization of erythroblasts by c-MYC and BCL-XL enables large-scale erythrocyte production from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports.* 1: 499-508 (2013).
57. 複製可能な巨核球細胞株はヒト iPS 細胞から臨床利用可能な血小板の作製を可能にする : Nakamura S, et al. Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 14: 535-48 (2014).
58. ヒト ES 細胞およびヒト iPS 細胞のステロイド産生細胞への分化 : Sonoyama T, et al. Differentiation of human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells into steroid-producing cells. *Endocrinology.* 153: 4336-45 (2012).
59. ヒト ES 細胞および iPS 細胞由来骨格筋芽細胞はジストロフィンを修復し、ジストロフィーマウスの筋収縮性を改善する : Darabi R, et al. Human ES- and iPS-derived myogenic progenitors restore DYSTROPHIN and improve contractility upon transplantation in dystrophic mice. *Cell Stem Cell.* 10: 610-9 (2012).
60. ヒト ES 細胞の胚様体形成ステップ無しの培養は *in vitro* の骨形成を促進する : Karp JM, et al. Cultivation of human embryonic stem cells without the embryoid body step enhances osteogenesis *in vitro*. *Stem Cells.* 24: 835-43 (2006).
61. ハイドロゲル中の機械的圧縮への成体及び胚性間葉系前駆細胞の分化応答 : Terraciano V, et al. Differential response of adult and embryonic mesenchymal progenitor cells to mechanical compression in hydrogels. *Stem Cells.* 25: 2730-8 (2007).
62. 後期間葉系前駆細胞のレギュレーター VMAT2 の同定 : Sakano D, et al. VMAT2 identified as a regulator of late-stage mesenchymal progenitor cells. *Chem Biol.* 10: 141-8 (2014).
63. *In vitro* でのヒト多能性幹細胞の小腸組織へのダイレクト分化 : Spence JR, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue *in vitro*. *Nature.* 470: 105-9 (2011).
64. 人の脳の発達と小頭症の大脳オルガノイドモデル : Lancaster MA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature.* 501: 373-9 (2013).
65. テラトーマ形成による iPS 細胞からの生着可能な造血幹細胞の作製 : Suzuki K, et al. Generation of engraftable hematopoietic stem cells from induced pluripotent stem cells by way of teratoma formation. *Mol Ther.* 21, 1424-31(2013).
66. 胚盤胞補完法に *Mixl1* 誘導マウス多能性幹細胞を用いた標的器官の作製 : Kobayashi et al. Targeted organ generation using *Mixl1*-inducible mouse pluripotent stem cells in blastocyst complementation. *Stem Cells and Development.* 24: 182-9 (2014).
67. アポトーシスの阻害は、マウス胚のキメラ形成における発生段階関連性の互換障壁を克服する : Masaki H, et al. Inhibition of Apoptosis Overcomes Stage-Related Compatibility Barriers to Chimera Formation in Mouse Embryos. *Cell Stem Cell.* 19: 587–592(2016).
68. 脊髄損傷の臨床試験をサポートするヒト ES 細胞由来オリゴデンドロサイト前駆細胞の前臨床安全性 : Priest CA, et al. Preclinical safety of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors supporting clinical trials in spinal cord injury. *Regen Med.* 10: 939-58 (2015).
69. iPS 細胞由来の若返り T 細胞治療のための安全制御機構 : Ando M, et al. A Safeguard System for Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Rejuvenated T Cell Therapy. *Stem Cell Reports.* 5: 597-608 (2015).

## 審議経過

## 1. 特定胚等研究専門委員会（旧特定胚及びヒトES細胞等研究専門委員会）における審議

日付	回数	議題
平成25年9月5日	第84回	○動物性集合胚の取扱いに関する検討の進め方について
平成26年5月29日	第85回	○動物性集合胚の取扱いに関する作業部会における調査・検討状況について
平成26年6月24日	第86回	○動物性集合胚の取扱いに関する作業部会における調査・検討状況について
平成26年8月4日	第87回	○動物性集合胚の取扱いに関する作業部会における調査・検討状況について
平成27年4月21日	第89回	○動物性集合胚の取扱いに関する作業部会における調査・検討状況について
平成28年3月29日	第91回	○動物性集合胚の取扱いに関する作業部会における調査・検討の結果について
平成28年8月3日	第92回	○ヒアリング（倫理的・法的・社会的観点からの検討） ・神里彩子 委員：「動物性集合胚をめぐる倫理的・法的・社会的課題（ELSI）と現状）」
平成28年8月29日	第93回	○ヒアリング（倫理的・法的・社会的観点からの検討） ①小田淑子 関西大学文学部教授：「日本人の宗教と倫理」 ②八代嘉美 京都大学iPS細胞研究所上廣倫理部門特定准教授：「社会調査などに見る「ヒト動物キメラ」への一般社会の態度について」
平成28年10月5日	第94回	○ヒアリング（倫理的・法的・社会的観点からの検討） ①井上龍夫 認定特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク理事長：「「動物性集合胚」研究の社会的必要性 新しい治療法の実現を期待する患者・家族の立場から」 ②久和茂 東京大学大学院農学生命科学研究科・実験動物学教授：「動物性集合胚に係る課題について－動物福祉の観点から－」 ③神里彩子 委員：「イギリスにおけるヒト－動物キメラ規制の根拠」
平成28年10月26日	第95回	○ヒアリング（動物性集合胚関連の研究状況） ・中内啓光 東京大学教授：「幹細胞から臓器を作出する動物性集合胚作成の必要性について」 ○動物性集合胚の倫理的・法的・社会的観点からの検討における意見等の整理
平成28年12月20日	第96回	○ヒアリング（倫理的・法的・社会的観点からの検討、脳神経細胞・生殖細胞の作成について） ①藤田みさお 京都大学iPS細胞研究所上廣倫理部門特定准教授：「動物性集合胚研究に関する意識調査を中心に」 ②大隅典子 東北大学教授：「動物性集合胚を用いた研究の意義と倫理的観点：発生生物・脳神経科学の視点」 ③斎藤通紀 委員：「動物性集合胚研究における生殖細胞の生成の是非に関する検討」 ○動物性集合胚の倫理的・法的・社会的観点からの検討における意見等の整理 ○今後、科学的観点も含めた総合的な検討が必要な論点
平成29年1月25日	第97回	○動物性集合胚の取扱いに係る倫理的・法的・社会的観点からの整理 ○動物性集合胚の取扱いに係る、今後、科学的観点も含めた総合的な検討が必要な論点
平成29年4月12日	第98回	○ヒアリング ・阿久津英憲 委員「「ヒト及び動物」の要素が交じり合うイメージについて－動物性集合胚研究の結果からみる表現型の実際－」 ○動物性集合胚の取扱いに関する検討について
平成29年8月21日	第100回	○動物性集合胚の取扱いに係る総合的検討について
平成29年10月24日	第101回	○動物性集合胚の取扱いに係る総合的検討について
平成29年11月29日	第102回	○動物性集合胚に関する国内外の規制等の現状 ○動物性集合胚に係る主な論点と今後の対応の考え方
平成30年1月29日	第103回	○動物性集合胚の取扱いに関する検討について
平成30年3月30日	第104回	○動物性集合胚の取扱いに関する検討について

## 2. 動物性集合胚の取扱いに関する作業部会における審議

日付	回数	議題
平成 25 年 12月 12 日	第 1 回	○ヒアリング（動物胚の取扱い技術） ①本多新 宮崎大学ニュートラック推進機構ニュートラック准教授：「多能性幹細胞と動物胚とのキメラ作製-現状とその可能性-」 ②大西彰 委員：「ブタへの理解を深めるために」
平成 26 年 1月 21 日	第 2 回	○ヒアリング（動物胚の取扱い技術等） ①佐々木えりか 実験動物中央研究所応用発生学研究センターセンター長：「靈長類の多能性幹細胞を用いた動物性集合胚作製の可能性について」 ②末水洋志 実験動物中央研究所実験動物研究部部長：「動物性集合胚を用いないヒト臓器作成 ヒト臓器作成に関する研究状況など」
平成 26 年 2月 21 日	第 3 回	○ヒアリング（ヒト幹細胞の分化技術の現状） ①西村佑介 科学技術振興機構研究開発戦略センターライフサイエンス・臨床医学ユニットフェロー：「細胞分化制御技術の現状」 ②白戸崇 文部科学省ライフサイエンス課専門官：「再生医療の推進に関する文部科学省の取組について」
平成 26 年 3月 20 日	第 4 回	○ヒアリング（立体臓器作成技術、安全上の課題等） ①小林英司 自治医科大学客員教授：「臓器再生研究の現状と展望」 ②窪田宜之 委員：「動物性集合胚の作成に関する安全性及び臨床応用に係る技術的問題点」
平成 26 年 4月 28 日	第 5 回	○ヒアリング（立体臓器作成技術） ・谷口英樹 横浜市立大学大学院医学系研究科臓器再生医学教授：「培養系におけるヒト臓器創出法の開発-現状と課題-」 ○これまでの議論の整理
平成 26 年 12月 16 日	第 6 回	○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討
平成 27 年 1月 27 日	第 7 回	○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討
平成 27 年 4月 20 日	第 8 回	○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討について
平成 27 年 5月 22 日	第 9 回	○ヒアリング（動物性集合胚以外の手法） ・横尾隆 東京慈恵会医科大学主任教授：「動物性集合胚を用いない臓器再生技術は可能か？」 ○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討について
平成 27 年 6月 10 日	第 10 回	○ヒアリング（動物性集合胚以外の手法） ・中村真人 富山大学教授：「工学による組織作製 Bioprinting & Biofabrication」 ○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討について
平成 27 年 9月 25 日	第 11 回	○ヒアリング（動物性集合胚による手法） ①中内啓光 東京大学教授：「胚盤胞完法による多能性幹細胞からの臓器作出」 ②長嶋比呂志 明治大学教授：「ブタ-ヒトキメラ胚および胎仔生産の現状と課題」 ○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討について
平成 28 年 1月 19 日	第 12 回	○ヒアリング（科学コミュニケーション） ・標葉隆馬 成城大学専任講師：「「再生医療と社会」のコミュニケーションに関する調査」 ○動物性集合胚の取扱いに係る科学的観点からの検討について

## 3. 部会における審議

日付	回数	議題
平成 25 年 9月 11 日	第 28 回	○動物性集合胚の取扱いに関する検討
平成 26 年 6月 4 日	第 29 回	○動物性集合胚の取扱いに関する検討状況
平成 28 年 4月 12 日	第 33 回	○動物性集合胚の取扱いに関する検討状況
平成 29 年 3月 28 日	第 3 回	○動物性集合胚の取扱いに係る倫理的・法的・社会的観点からの整理

## 委員名簿

## 科学技術・学術審議会 生命倫理・安全部会

氏名	所属	第7期	第8期	第9期
明石 博臣	東京大学名誉教授	○	○	○
石原 理	埼玉医科大学医学部教授	○	○	○
市川 智彦	千葉大学大学院医学研究院教授	—	—	○
今村 定臣	公益社団法人日本医師会常任理事	○	○	○
梅澤 明弘	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所副所長	—	○	○
小幡 裕一	国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター長	○	—	—
甲斐 克則	早稲田大学大学院法務研究科教授	○	○	○
加藤 順子	金沢工業大学客員教授	○	—	—
桐野 高明	独立行政法人国立病院機構理事長	○	—	—
高坂 新一	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所名誉所長	—	○	○
斎藤 加代子	東京女子医科大学教授	—	○	○
霜田 求	京都女子大学現代社会学部教授	—	○	○
須田 年生	慶應義塾大学医学部教授	○	—	—
高柳 輝夫	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団理事長	○	○	—
高山 佳奈子	京都大学大学院法学研究科教授	○	○	○
知野 恵子	読売新聞東京本社企画委員	—	—	○
柘植 あづみ	明治学院大学社会学部付属研究所教授	—	—	○
徳永 勝士	東京大学医学系研究科教授	○	○	○
永井 良三	自治医科大学学長	○	—	—
廣川 和憲	第一三共株式会社代表取締役副社長	—	—	○
福井 次矢	聖路加国際大学学長・聖路加国際病院院長	○	○	○
本間 さと	北海道大学大学院医学研究科特任教授	○	—	—
水野 紀子	東北大学大学院法学研究科教授	○	○	—
宮浦 千里	東京農工大学副学長	—	○	○
武藤 香織	東京大学医科学研究所教授	○	—	—
森川 裕子	北里大学北里生命科学研究所・大学院感染制御科学府教授	○	○	—
山口 厚	東京大学大学院法学政治学研究科教授	○	—	—
横田 恭子	東京工科大学医療保健学部臨床検査学科教授	—	—	○
米村 滋人	東京大学大学院法学政治学研究科教授	—	—	○

第7期：平成25年2月～平成27年2月

第8期：平成27年2月～平成29年2月

第9期：平成29年2月～平成31年2月

(第9期委員の役職は平成30年3月30日時点)

**科学技術・学術審議会 生命倫理・安全部会**  
**特定胚等研究専門委員会（旧特定胚及びヒトES細胞等研究専門委員会）**

氏名	所属	第7期	第8期	第9期
阿久津 英憲	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所再生医療センター生殖医療研究部長	○	○	○
浅井 篤	東北大学大学院医学系研究科医療倫理学分野・教授	○	○	○
石原 理	埼玉医科大学医学部教授	○	○	○
稻葉 力ヨ	京都大学副学長	—	○	○
大西 彰	日本大学生物資源科学部教授	○	○	—
小倉 淳郎	国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター遺伝工学基盤技術室長	○	—	—
門脇 孝	東京大学大学院医学部附属病院長	○	—	—
神里 彩子	東京大学医科学研究所准教授	—	○	○
高坂 新一	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所名誉所長	○	○	○
斎藤 通紀	京都大学大学院医学研究科教授	○	○	○
佐々木えりか	公益財団法人実験動物中央研究所応用発生学研究センター長	—	○	○
須田 年生	慶應義塾大学医学部教授	○	—	—
高山 佳奈子	京都大学大学院法学研究科教授	○	○	○
辰井 聰子	立教大学大学院法務研究科教授	○	—	—
谷口 維紹	東京大学生産技術研究所特任教授	○	—	—
知野 恵子	読売新聞東京本社企画委員	○	○	○
永水 裕子	桃山学院大学法学部教授	○	○	○
中村 幸夫	国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター細胞材料開発室長	—	○	○
奈良 雅俊	慶應義塾大学文学部教授	○	○	○
花園 豊	自治医科大学先端医療技術開発センター長・教授	—	—	○
三浦 龍一	東京大学ライフサイエンス研究倫理支援室教授	—	○	○

第7期：平成25年2月～平成27年2月

第8期：平成27年2月～平成29年2月

第9期：平成29年2月～平成31年2月

(第9期委員の役職は平成30年3月30日時点)

**科学技術・学術審議会 生命倫理・安全部会**  
**特定胚等研究専門委員会（旧特定胚及びヒトE S細胞等研究専門委員会）**  
**動物性集合胚の取扱いに関する作業部会**

氏名	所属	第7期	第8期
阿久津 英憲	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所再生医療センター生殖医療研究部長	○	○
大西 彰	日本大学生物資源科学部教授	○	○
小倉 淳郎	国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター遺伝工学基盤技術室長	○	○
窪田 宜之	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所企画管理部研究調整役	○	○
高坂 新一	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所名誉所長	○	○
相賀 裕美子	国立遺伝学研究所発生工学研究室教授	—	○
須田 年生	熊本大学国際先端医学研究機構機構長・卓越教授	○	○
古江一楠田 美保	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ヒト幹細胞応用開発室 研究リーダー	—	○

第7期：平成25年2月～平成27年2月

第8期：平成27年2月～平成29年2月