

200400004A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働特別研究事業

ヒト胚の研究体制に関する研究

平成 16 年度研究報告書

平成 17 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

目 次

I. 総合研究報告書

ヒト胚の研究体制に関する研究	(2)
----------------	-----

吉村 泰典

II. 分担研究報告書

1. ヒト胚研究の申請と審査体制	(10)
------------------	------

石原 理

2. 研究範囲の設定に関する研究	(16)
------------------	------

柳田 薫

3. ① 胚・配偶子提供の際のインフォームドコンセントの書式設定	(21)
----------------------------------	------

② わが国における過去5年間のヒト胚研究の現状	(34)
-------------------------	------

久慈 直昭

4. 配偶子・胚の提供候補者に対するヒアリング調査	(38)
---------------------------	------

齋藤 有紀子

5. 海外各国における卵子・受精卵の取扱い基準調査	(46)
---------------------------	------

神里 彩子

「ヒト胚の研究体制に関する研究」

主任研究者 吉村 泰典

総合学術会議は「生殖補助医療研究」に限定して、ヒト胚の研究目的での新たな作成と利用を容認した（「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方」、2004）。本研究では、その際前提条件とされた「未受精卵を提供する女性の肉体的・精神的負担の考慮」「自由意志によるインフォームド・コンセントの徹底」を含めたヒト胚研究の枠組み構築のための論点の整理を目的とした。

方法として第一に、最近 5 年間にわが国で行われた生殖補助医療に関する研究の解析を基礎として、新たに受精胚を作成して行う研究も含めて必要となりうる生殖補助医療研究の検討と、その研究範囲設定を行った。第二に、ヒト胚研究の申請と審査体制について諸外国の現状を調査し、わが国に適合する管理体制を検討した。第三に、配偶子・胚の提供者となりうる当事者に聞き取り調査を行い、さらに提供のための同意書案を作成した。

その結果、従来行われた研究のほとんどは提供細胞を直接固定・解析しており、使用受精卵の大部分は不妊治療でえられた廃棄予定胚であった。研究施行機関は大学・研究所に加え、産婦人科診療施設単独で行っているものもみられた。該当研究領域は、1)受精機構、2)胚発生、3)着床機構、4)遺伝的異常の発生機序、5)配偶子・胚保存、などがあり、特に1)、4)、5)は新たに胚を作成する研究が必要となる可能性が高い。また英仏独、北欧諸国を含むほとんどの欧米諸国ではヒト胚研究について法規制を行っており、研究を容認しているすべての国で公的機関による認可体制がとられていた。研究承認の条件としては目的が「不妊治療の向上」であり、提供者の書面による同意を条件としていたが、女性の保護の観点からの特別な法規制や政策は見られなかった。第三の潜在的提供者の調査では、専門的な研究目的の理解困難、主治医が提供を求めた場合の拒否困難などの懸念と、細分化された選択肢提示の希望など自由意志の尊重を求める意見が見られ、また国の審議過程が潜在的提供者に見えにくいことに不安を感じる声もあった。

結論として、過去の研究や今後必要とされる研究の検討、海外諸国の現状解析から、わが国独自の規制体制をつくる際に、今後公的管理機関の必要性と、法的規制についての議論が必要である。さらに海外では見られない提供者、特に卵子を提供する女性の保護を重視した、研究計画の情報開示、カウンセリング体制の整備が必要である。

分担研究者

石原 理

埼玉医科大学産婦人科 教授

柳田 薫

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授

神里 彩子

科学技術文明研究所 特別研究員

齋藤有紀子

北里大学医学部医学原論研究部門 専任講師

久慈 直昭

慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

A. 研究目的

体外受精胚移植法をその技術的基礎とする現在の不妊症治療は実験動物胚とともにヒト胚を用いた研究を基礎として発展してきた。この技術で多くの夫婦が児を得ていることは、すでにわが国において体外受精による出生児が全出生の1%を越えていることから明らかであり、わが国における結婚年齢の高齢化や欧米諸国において体外受精出生児が2-3%とわが国より高い事実を考慮すると、今後さらに需要は増加すると考えられる。

しかし妊娠成立の確率が全国平均でも25%内外とそれほど高いものではないこと、それを補うために現時点では複数胚移植が行われているため多胎（そのほとんどは双胎であるが）の確率が高いこと、遺伝的安全性を含む胎児への影響がすべて解明されていないことから、この技術はまだ確立されたものとはいえない。今後さらに安定して、高い成功率で安全

に子どもを得ることができる技術とするためには、これまでこの技術がこれほど普及するまでに至った過程と同様、継続して動物胚およびヒト胚を用いた研究による実験的事実に基づく技術的改良が必要である。

一方ヒト胚は潜在的にヒトになりうる細胞であり、この細胞を研究目的で使用したり、また精子と卵子を受精させて新たにこれを研究目的で作成することは倫理的に許されないという考え方も存在する。1984年に発表されたWarnock報告書の中でも、研究反対派の意見の前提として「研究目的での胚作成を禁止すれば研究のペースを低下させるであろうこと、そして偶発的に利用可能となった胚ではすべての種類の研究を実施することはできないこと」を認めた上で議論がなされ、議会でも新たな胚を作成することが認められているが、近年のES細胞研究の普及、クローン技術の進展は、ヒト配偶子・胚に対する操作を今まで

のように緩やかな規制の下に置くことに対して、懸念を抱く意見を増大させており、社会に受け入れられる形での研究規制のあり方を模索する動きが諸外国で活発になっている。

わが国でも2004年7月、総合科学技術会議報告書「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方」において、「生殖補助医療研究」に限定して、ヒト胚の研究目的での新たな作成と利用が容認された。後述するように不妊治療の発展のため必須であるこの種の研究は、一方では実験に使用することを目的として新たな生命を作成すると見る考え方もある。たとえそれが不妊治療の進歩に大きく寄与し、また移植をしない前提で研究に用いられるものであるとしても、これを用いる研究者は新しい生命とみなされる胚に対する敬意をつねに忘れずに研究を遂行すべき事は当然であろう。

このような背景をふまえて本研究は、総合学術会議報告書「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方」で研究を認める際の前提条件とされた「未受精卵を提供する女性の肉体的・精神的負担の考慮」「自由意志によるインフォームド・コンセントの徹底」を含めたヒト胚研究体制構築を、諸外国の例を参考にして考案することを目的に行った。

B. 研究方法

第一に、最近5年間にわが国で行われた生殖補助医療に関する研究の解

析を基礎として、新たに受精胚を作成して行う研究も含めて必要となりうる生殖補助医療研究の検討と、その研究範囲の設定を行った。第二に、ヒト胚研究の「申請と審査体制」について、諸外国、とくに英国や北欧などの事例を参考にして、その可能性と問題点を考察した。第三に、配偶子・胚の提供者となりうる当事者に聞き取り調査を行った。

これらの研究結果をもとにして、わが国に適合すると考えられ、かつ社会的に認められうる胚研究管理の枠組みを考案するとともに、さらにその際検討が必要な点を考察し、これをふまえた提供のための同意書案を作成した。

C. 研究結果と考察

1. 必要となりうる研究と研究範囲

わが国で過去5年間に行われた配偶子・胚に関する研究のほとんどは提供細胞（多くは余剰となった精子、あるいは発生が停止した非受精卵）を直接固定・解析しており、夫婦間の不妊治療のため精子と卵子を用いて新たに胚を作成する研究が2件存在した。研究施行機関は大学・公立の研究所に加え、産婦人科診療施設単独で行っているものもみられた。今後、必要となりうる生殖補助医療研究領域の研究分野として、1)卵成熟、2)受精機構、3)胚発生、4)着床機構、5)体外受精による遺伝的異常の発生機序、6)配偶子・胚の保存、などがあり、特に1)、2)、

5)、6)の各分野は、新たに胚を作成する研究が必要となる可能性がある。受精胚を作成するための精子の source は無償提供者からの射出精子や凍結保存精子、新鮮精巣組織や凍結保存精巣組織から得られた精巣精子や未熟精細胞などが考えられる。同様に卵子については無償提供者からの生殖補助医療目的で採取された成熟卵子や卵巣内未熟卵子、体外受精時の余剰卵子、非受精卵子、また、それらの凍結保存卵子、無償提供者からの卵巣組織内の卵子が考えられる。用いてよい配偶子の分化段階は精祖細胞および卵祖細胞以降の分化精細胞が妥当であり、研究として得られた配偶子には結果として遺伝子改変を来す研究を行ってはいけない。作成した胚の培養期間は原始線条が出現する前の時期までとし、受精後 14 日以内と考えるのが妥当と考えられる。

2. 諸外国の現況

諸外国での規制の状況としては調査可能だったイギリス、フランス、ベルギー、ドイツ、オーストリア、カナダ、オーストラリア、韓国のすべての国で、いずれもヒト胚研究について法による規制を行っていた。このうちドイツ及びオーストリアは胚研究を全面的に禁止していたが、女性に移植することが予定されている胚については、生殖補助目的で研究することが認められている。調査した胚研究容認国の中で、研究目的での胚作成を認めて

いるのはイギリスおよびベルギーのみであった。利用できる胚は、いずれの胚研究容認国においても凍結保存期間を除く受精後 14 日以内のものであった。いずれの胚研究容認国でも、余剰胚の提供者、及び、(研究目的での胚作成を許容する国では)胚作成に用いる配偶子提供者の、書面による同意を条件とし、全ての胚研究容認国において、公的機関による認可体制がとられており、これを法規制が支持する形となっていた。一方今回検討されたすべての調査対象国において、とくに女性の保護の観点からの特別な法規定や政策は、見られなかった。

3. 潜在的提供者への聞き取り調査

ヒト胚研究のために配偶子・胚の提供を依頼される“可能性”のある“属性をもつ”患者当事者(不妊、婦人科疾患、婦人科疾患、性同一性障害)等に対してのヒアリング調査を行なった結果明らかになった事項は、大略以下の3つである。一つめは、様々な原因疾患の患者に共通して、卵子・胚を利用する研究目的や研究の実際を、この分野の専門家ではない個々の患者が理解することが困難であること、またその理解度が患者のこの方面における知識によりまちまちであることである。このことから研究の目的を予め理解できる言葉で説明し、手術等の前に同意/不同意の意思決定をしてもらうことは、患者にとっても、また医療者にとっても少なからぬ負担

となると予想され、結果として理解や説明が不十分となるおそれがある。二つめは、研究への提供を説明するのが主治医であった場合、「患者は担当医の申し出を断ることが難しいだろう」「(断ることによって) 担当医師との信頼関係が揺らぐ人もいるのでは」という不安が、研究協力に積極的・消極的か否かにかかわらず、多くの患者に存在する事実であり、断っても治療への影響はないことを明言するなど、同意の取り方に工夫が必要であることが示された。三つめに、提供する当事者の声が胚の研究を巡る議論に反映されにくいことや、国の審議の過程が見えにくいことに不安を感じる声もあった。

4. 生殖補助医療に関する研究目的での胚研究管理の枠組みについての一考察

前述1から3までの研究結果を基に、また諸外国、とくにオーストラリアと英国の規制体制を参考にして、わが国に於ける管理の枠組みについて考察した。

1) 規制する胚の範囲

胚研究の対象とされる「胚」を定義するとき、それが移植を前提としたものであるのか(例; 体外受精治療で、培養液を改善するなど) どうか、また個体に発生可能な胚を用いているかどうかを考慮する必要がある。移植を前提とする胚への操作は基本的に

は体外受精法の治療の範囲であり、その時点の一般的な医学常識に適合し、かつ夫婦の自由意志による同意がとれていれば、逆にこれを細かく規制することは患者自身の治療に差し支える場合もあるため、今回検討している研究に用いる胚の対象からは除くことが適当であると考えられる。一方、発生可能な胚であるかどうかについては、例えばオーストラリアでは発生停止胚は胚研究の規制対象から外されている。その理由として発生停止胚、とくに体外受精で受精を試みたが48時間たっても分割の起こらなかった胚(非受精卵・非分割卵)は、精子の侵入の有無を確認するために染色を行うなどの臨床的必要性があるためであろう。このような一般的に行われている操作は、研究と言うよりは本人の治療のための方策であるため、別個に取り扱って規定からはずすことが適当である。しかし発生可能な胚であるかどうかは科学の発展により変化する可能性があり、またたとえ発生しない胚であっても研究が社会的な認知を受けるためには一定の敬意を持ってこれを取り扱うべきであるため、上記のような除外規定を設けた上で、原則としてすべて発生可能胚と同様の規制を行うことが望ましいと考えられる。このような非分割卵を用いて顕微授精のトレーニングを行うような、医療者の教育・トレーニング目的で非分割卵を使用する場合も、あらたに受精をおこしうるということから

一定の簡便な書式を作成することにより手続きを簡略化して規制を行うことが望ましい。

胚を作成するための精子・卵子や、胚が由来する組織や個体を特定することは、前項のように移植を前提とする胚、および特別に規制外あるいは簡略化した書式で使用して良いと定めた胚以外の研究を全て審査が必要な認可制とし、後述するような必要最小限の強制力をこの中立的な審査機関に付与するという条件が整えば、とくに規定する必要はないと考えられる。例えば議論となる可能性があるのは中絶胎児の卵巣から得られた卵子を用いる場合などであるが、英国の例を見ても特にこれだけを禁止しているわけではなく、審査機関が適当であると認めるならば研究に用いるとしておいた方が合理的であろう。しかしこのためには、審査機関そのものが社会から有る程度の認知を受けていることが必要であり、それが得られない場合にはカナダのように中絶胎児組織などいくつかの特殊な場合を一定期間行わない（モラトリアム期間）を設けているところも存在し、今後検討が必要であろう。

研究可能な胚の範囲は検討できた全ての国で受精後 14 日以内、あるいは受精後 14 日の発生段階までと規定されており、わが国でもこれまで日本産科婦人科学会会告と同様に規定されていることから、変更する必要はないと考えられる。

2) 審査・認可の実際

認可取得手続きは原則として、英国その他で施行されている 3 段階、すなわち第一段階として機関内倫理委員会の承認、第二段階として同僚研究者による研究内容の peer review、最終段階として審査・認可機関での認可決定という過程が適当と考えられる。

審査体制として、まず考えるべきは審査員の構成、および審査の capacity の問題である。審査機関をどこにするにしても、当該研究の学問的・医学的な意義を理解しうる peer-reviewer を選定し、かつ依頼することが可能な基幹である必要がある。その上で、少なくとも半数は、胚研究や不妊治療に従事していない有識者（患者代表、倫理・法律・カウンセリングの専門家など）を含む審査委員会を定期的に開催することが必要である。この審査委員会を維持するための経費は研究者が負担すべきものであるが、一方で教育的な使用や提供する患者自身の治療に関わる研究などは、迅速な審査を必要とするため、一定の書式で簡略化した審査を限定して行うことも一法であると考えられる。厳密な審査を要する研究に対しては時間をかけることをためらってはならないが、一方委員会の回数が少なくなってしまうたり、審査すべき件数があまりに多くなってしまっ患者自身のために必要な研究の審査に長期間かかってしまうような事態は可及的に避けるべきで

ある。審査の迅速化を図るためにも、研究の意義、クローン規制法など他の法律に抵触しないか、同意書の書式、等の点をチェックする他、その時点での科学水準に合わせて一定の審査基準を設けることが望ましい。また、提供は原則として無償であるべきであろう。

この審査・認可機関には研究機関に対するなんらかの強制力がどうしても必要である。当初は管理・監視を徹底する意味で、英国 HFEA のような、立ち入り検査の権限を持たせることがもっとも現実的であると考えられる。

このように専門的知識をもち、各分野の専門家を常にリクルート可能で、有る程度の知名度のある団体でなければ審査・認可機関になり得ないとすれば、やはり日本産科婦人科学会・日本不妊学会・日本哺乳動物卵子学会・日本泌尿器科学会のような学会を主体、あるいはその会員の中の適当なものからなる委員会が、審査・認可機関としてはもっとも適当であろう。

3) 同意取得の際の問題点

提供、とくに卵子の提供を得る際の女性の保護を考慮した同意取得手続きに関しては、実験内容・意義を潜在的提供者が理解することの困難、提供について説明をする医師（通常は原病日する主治医）とのその後の人間関係への懸念（「断ったときに医師と気まぐずくなるのでは」等）を考慮すると、

まず研究の意義を患者に替わって中立的に検討する前項審査機関の設立が急務で有るとともに、医師以外に潜在的提供者が提供について気軽に相談できる窓口の設置がどうしても必要である。この窓口は有る程度の研究に対する知識を必要とするため、医師でない不妊カウンセラーのようなものが適当であるが、現在わが国の ART 施設で専属の不妊カウンセラーを配置している施設が極めて少ないことを考慮すると、いくつかの施設からの質問をまとめて受けることのできる窓口（たとえば都府県などの単位で）を用意する必要があるかもしれない。

とくにこの中立的な相談窓口は、研究目的であらたに胚を作成する研究への提供を求められたときには必要であり、また熟練したカウンセラーが、有る程度の時間的余裕を持って行う必要があるだろう。

4) 強制力について

多くの海外諸国では、胚の研究に対して法的な規制を含む強制力を規定していた。

わが国でもこれに準じて法的規制を行うべきであるという考え方も存在する。しかし罰則を伴う法的規制はなによりその成立に慎重な議論が必要であることから時間がかかるため、日々進歩する科学に遅れずに適応させることは困難である。たとえばこれまでの法では規制できなかった新しい問題となる技術が実現したときに、

すぐに法的規制をかけることは極めて大きな労力を要する。さらに問題となるのは新しい有用な技術が発見されたとき、従来の法ではそれが規制の対象となってしまっただけでその技術の発展を著しく遅らせてしまう危険性である。これらのことを考慮すると、法的規制を考えるとしても小回りのきく、指針のような形のものが望ましいと考えられる。

しかし、法的強制力を伴わない規定は、現実には効力がない可能性もある。従って、なんらかの強制力・抑止力は必要である。この意味では、現在の生殖補助技術が医師と、胚培養士に支えられている事に注目すべきである。医

師法と医道審議会に規定されている医師の身分と、実際に精子・卵子・胚を取り扱う胚培養士の資格の必要条件として、この規定を遵守すべき事、もし遵守しない場合は資格の剥奪もありうる事を明記しておくことにより、この規制・管理機構は、罰則を伴う法律と同様の強制力を持ちうると思われる。このような意味でも、この審査・認可機関の構成員にはこれらの資格を審査する機関の代表を含むことが望ましいであろう。

以上をふまえ、わが国で統一的な書式として用いられうる提供の際の同意書案を作成した。

厚生労働科学研究費補助金（特別研究）

（分担）研究報告書

ヒト胚の研究体制に関する研究

ヒト胚研究の申請と審査体制

分担研究者 石原 理 埼玉医科大学教授

（研究要旨）ヒト胚研究にライセンス制を導入する場合、ライセンスの申請機関の要件を明確化するだけでなく、独立ライセンス機関に十分な人員と財政基盤を与え迅速な審査を可能とする必要がある。審査内容、過程、結果は迅速に公開すべきであるが、運用の詳細については慎重に検討すべき問題がある。システムとして、先行する諸国を参照することが有効であるが、特に英国 HFEA に対する胚研究申請と承認システムは参考になる。

A 研究目的

ヒト幹細胞の培養が 1998 年に可能となり、幹細胞由来の細胞・組織を用いることで、いくつかの疾患治療などに新たな可能性が開けると考えられている。しかし、幹細胞樹立のためには、他の方法の可能性もあるものの、基本的にはヒト胚を必要としている。

わが国には現在のところ、いわゆる「クローン規制法」（ヒト胚の取扱いに関するクローン技術等の規制に関する法律）以外に、ヒト受精卵（胚）の取扱や胚を対象とした研究に関する法規制は存在しない。しかし、これまで行われてきた総合科学技術会議などにおける審議およびその報告書（ヒト胚の取扱いに関する基本的考

え方）を踏まえ、生殖補助医療など臨床医学と併せて、胚を用いる基礎的研究についても法規制などを含む管理システムの樹立へ向けた動きがある。特に再生医療などの将来を考え、ES 細胞樹立への必要条件となるヒト胚を用いる研究が適切に行われるためには、法律、ガイドラインなど必要とされる環境を整備することが急務と考えられる。

本報告書は、日本においてヒト胚研究についてライセンス制度を導入することを仮定した場合、いかなるシステムが可能で望ましいものであるか、先行する諸外国の事例を参考に検討し、その概要を報告するものである。なお、本稿は管理システムの検討であ

り、胚研究の是非やその内容を議論することは目的でない。

B 研究方法

ヒト胚研究の「申請と審査体制」(以下ライセンス制)について、諸外国、とくに英国や北欧などの事例を参考にして、その可能性と問題点を考察する。

C 研究結果と考察

1) 法によるライセンス制の必要性

今回検討を行なった北欧5カ国(デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン)および英国のいずれもヒト胚研究を規制する法律を制定している。特に生殖医療については法規制を行なわないという選択を2003.3に議会で行なったフィンランドにおいても、ヒト胚研究に限っては、1999.4の時点ですでに法規制したことは注目に値する。

これら諸国のうちノルウェーのみが胚研究を禁止しており、その他諸国はいずれも、受精後14日目までの胚を研究に用いることを法律で容認している。また、ノルウェーを除くすべての国が、同様に中絶胎児の組織を幹細胞研究などに用いることを法律により許可している。

法規制を導入することにより高度の倫理性が求められる胚研究の質を

維持向上できるかどうかは不明である。しかし一定の必要条件を設定することは、単なるガイドラインを設定するよりも、胚研究の発展・展開のために効果的と考えられる。

2) ライセンス機関と申請機関

ライセンス制をとる場合ライセンスを申請する機関とライセンスを与える機関が存在することになる。

申請機関の要件として、十分な設備と人員、過去の研究実績を有する必要のあることはいうまでもないが、外部委員を含む施設内審査機関(IRB)を持ち、研究内容に関する審査承認が終了していることを必要とする。胚研究を行う施設として設立基盤に制限を加えるか、胚提供施設と異なる機関を認めるかどうか、企業研究所などを含む複数の施設による共同申請の扱いをどうするかなど、今後検討する必要がある。

ライセンス機関は、厚生労働省や日本産婦人科学会が行なうことも考えられるが、新たに法制定を行なうのであれば、英国HFEA型の独立の新機関を設立することが望ましい。また審査委員会のメンバーの任用方法と期間、給与について十分考慮する必要がある。審議内容の性格上、迅速な審査が不可欠であり(HFEAは4ヶ月以内としている)、実質的審議に確実に出席可能で審議能力のある委員を選択する

必要がある。また審査費用を有料とすることも考えられるが(たとえば HFEA は 200£/件)、いずれにせよ常勤職員を一定数必要とするので、相当な財政的援助が必要である。

また申請段階における申請題目の公開、審査過程の公開、審査結果の公開を迅速に行なうことが必要であるため、ウェブサイトを最大限活用する必要はある。

3) 管理基準内容の検討

以下の項目について検討し明確化する必要がある。

1. ライセンス期間をどうするか(英国は3年)、研究資金として考えられる補助金などの期間と関連する。

2. 報告の形式と時期をどうするか、期間が長期であれば中間報告と査察が必要と考えられる。

3. 研究継続のためのライセンス更新基準とその費用の設定、これは報告と査察内容と密接に関連する。

4. 研究資金、特に公的資金・補助金との関連、さらに民間営利企業の参入に制限を加える必要があるか。

5. 管理機関による査察の必要性はあるか、またその時期と具体的方法の決定。

6. ライセンス機関が研究機関に対して研究中止・中断を求める基準を設

定するか、実際に運用をどうするか。

7. 外国施設との共同研究をどこまで認めるか、またその場合、胚の外国への移動・外国からの移動を認めるか、さらに研究成果の外国への移動を許容するか。

4) 予想される問題点

ヒト胚研究について、ここまで述べたようにライセンス制を導入した場合、明らかに予想される問題点として、以下の項目が考えられる。

1. 規制に違反した場合の罰則を導入するか、どの程度の罰則とするか。

2. 生殖医療に関する法規制が存在しない現在、生殖医療との境界線が明確でない事例が出現する可能性をどのように扱うか。

3. 胚提供者に対する必要経費の支払いを許容するか。

4. 研究成果の公開原則と特許問題の矛盾を解決する方法があるか。

5. 企業化可能な成果について利益の分配法が問題となる可能性はないか。

6. ライセンス機関の委員会メンバーに適切な人材を確保できるか。また、委員の選出方法とその義務、報酬の設定など。

5) 胚研究申請の具体的方法案

表1として、英国 HFEA において

表 1 英国 HFEA に対する胚研究申請書類の内容

- 1 申請施設の基本情報 名称と部門名、所在地、電話番号、治療機関か否か、登録番号
- 2 申請施設の設立組織情報 民間である場合は設立基盤、会社名、所有者など
- 3 責任者の氏名と職位
- 4 ライセンスの名義者と職位
- 5 研究歴 過去すべての HFEA ライセンスを受けた研究と申請課題に関連する研究
- 6 申請する研究プロジェクト 研究目的（不妊治療の発展のため、先天性疾患の原因解明のため、流産原因解明のため、効果的避妊技術開発のため、着床前胚における遺伝子あるいは染色体異常の存在検出法開発のため、胚発生の解明のため、重篤な疾患解明のため、重篤な疾患治療法の開発につながる知識のため、以上 8 項目から選択、二つ以上選択も可）
- 7 内容の概要、一般公開を前提とする研究内容の概要（その他の情報は公開されない）
- 8 研究期間 研究開始期日と希望する研究期間
- 9 使用材料 予想される新鮮卵子、凍結卵子、受精しなかった卵子、新鮮胚、凍結胚の数量
- 10 卵子・胚の提供施設名称と予想される数量
- 11 現在進行中の研究 保持するライセンス、既提供卵子・胚の数量、提供施設、使用数、研究目的で作成された胚の数量の詳細
- 12 研究内容の概要
- 13 研究目的 ES 細胞を用いる場合はその必要性、動物胚や成人由来幹細胞で不可能な理由
- 14 研究の背景 現在の研究状況における本研究の位置づけ
- 15 研究方法 研究終了後の胚の取り扱い、研究中と終了時の樹立された幹細胞の取り扱い
- 16 研究スタッフ 氏名、職位、学位資格経験、看護師登録番号
- 17 倫理委員会 倫理委員会の役割と委員会代表者氏名、委員会委員氏名
- 18 研究資金 研究資金応募書類の目的方法のコピー 外部へ出さないことと明記
- 19 添付書類 関与する総てのスタッフの CV、研究に関連する患者情報、関連する臨床プロトコール研究室プロトコール、研究に対して卵子・胚を用いることへの同意書、関連文献
- 20 宣誓

用いられる胚研究申請のための申請用紙に含まれる項目を列挙する。

この内容から特徴的と思われることは、以下のようにまとめることができる。第一に、研究プロジェクトを明確化するため、目的について選択肢を提示していること、第二に、申請時点で申請内容のうちウェブサイトなどにおける公開を許容する範囲を申請者に明確化させていること、第三に研究資金の出所を明らかにすることを

求めていること、第四にこれまで申請施設において行なわれた卵子・胚を用いる研究について、詳細な記載を求めていることである。これらは、今後わが国における胚研究に関する管理システムを考慮する際に、重要なポイントとなると考えられる。特に研究目的が明らかな研究を、ライセンス機関が積極的に推進する役割を与えることが重要と思われる。

D 結論

胚研究の申請・審査体制を確立することは、今後の研究発展のために急務である。先行する諸外国の事例を参照し、わが国に適合するしくみを検討する必要がある。

情報を提供していただいた英国 HFEA の Ms Angella McNab と Mr Peter Mills に深謝致します。

E 研究発表

1 論文発表

梶原健、岡垣竜吾、石原理、ヒト精漿中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度と精液所見との関連 産科と婦人科 71:361-365, 2004.

石原理、出口顯 提供配偶子を用いる生殖医療の北欧における事情 産科と婦人科 71:938-944, 2004

石原理、生殖補助医療に関する会告 産婦人科の世界 2004 春季増刊号 生殖補助医療マニュアル p35-42, 2004

岡垣竜吾、保母順造、松見泰宇、石原理、Progesterone 産科と婦人科 71 suppl:121-126, 2004

三木明德、石原理、不育症外来における検査の手順 臨床婦人科産科 58:1102-1105, 2004

石原理、生殖医療の展開—多様性と越境— Vita 21 (4) : 24-27, 2004

石原理、PCOS 症例における FSH 初期投与量の重要性 臨床婦人科産科 59:28-31, 2005.

石原理、出口顯、生殖医療をめぐる最近の話題—第三者配偶子を用いる治療の法的規制について— 産婦人科治療 90:1-6, 2005.

岡垣竜吾、石原理、プロラクチン Annual Review 内分泌代謝 2005 p185-192 中外医学社 2005

2 学会発表

牧野真太郎、林直樹、伊藤宗毅、末永昭彦、斉藤正博、竹田省、石原理 卵管水腫合併 ART 症例における腹腔鏡下卵管切除術の意義 第56回日本産科婦人科学会総会(東京) 2004.4.12

石原理、性同一性障害からみた性分化の多様性 第77回日本内分泌学会シンポジウム 周生期内分泌における新展開:性腺の発生・分化と性分化(京都) 2004.6.24

石原理、性ステロイドの性分化作用について—性同一性障害治療からの示唆— 第26回埼玉内分泌代謝研究会(さいたま) 2004.7.17

伊藤宗毅、林直樹、松永茂剛、小野義久、高井泰、齋藤正博、松本香子、小笹尚子、大阿久幸子、竹田省、石原理、当科における凍結胚移植の現況 第46回埼玉県産婦人科医会ホルモン研究会(浦和) 2004.7.24

三木明德、保母順造、岡垣竜吾、小林浩一、竹田省、石原理、人工授精(AIH)の成功条件:90症例453周期の比較検討 第46回埼玉県産婦人科医会ホルモン研究会(浦和) 2004.7.24

松永茂剛、林直樹、斉藤正博、高井泰、清水香子、小笹尚子、大阿久幸子、竹田省、石原理、ARTにおける妊娠判定日の血中HCG値と妊娠予後の検討 第49回日本不妊学会(旭川) 2004.9.2

小野義久、林直樹、斉藤正博、高井泰、清水香子、小笹尚子、大阿久幸子、竹田省、石原理、当科における二段階胚移植法の成績の検討 第49回日本不妊学会(旭川) 2004.9.2

伊藤宗毅、林直樹、斉藤正博、高井泰、清水香子、小笹尚子、大阿久幸子、竹田省、石原理、当科のARTにおける選択的1胚移植導入に関する検討 第49回日本不妊学会(旭川) 2004.9.2

斉藤正博、林直樹、伊藤宗毅、小野義久、松永茂剛、大阿久幸子、小笹尚子、清水香子、石原理、竹田省、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)合併不妊症の腹腔鏡下卵巣多孔術の有無における妊娠予後の検討 第49回日本不妊学会(旭川) 2004.9.2

菅沼真樹、林直樹、伊藤宗毅、斉藤正博、竹田省、石原理、総合病院不妊外来における心理相談室開設の試み 第49回日本不妊学会(旭川) 2004.9.2

石原理、不妊治療における多様な選択可能性 第45回日本母性衛生学会ランチョンセミナー(東京) 2004.9.17

石原理、生殖革命その後 第5回群馬生殖医療研究会(前橋) 2004.9.25

石原理、新しい排卵誘発剤の展望—とくにレコンビナント製剤について 第7回IVF研究会日韓シンポジウム(大阪) 2004.11.7

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

ヒト胚の研究体制に関する研究
—研究範囲の設定に関する研究—

分担研究者 柳田 薫 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授

（研究要旨）新たに受精胚を作成して生殖補助医療の研究を行う場合、該当する研究領域、精子・卵子の source、用いてよい配偶子の分化段階、研究として得られた配偶子、胚に行ってはいけない操作、作成した胚の培養期間について考察した。該当する研究領域は、生殖医療で実際に問題となる事項に関する研究で、実験動物では代用ができない研究である。これには1)受精のメカニズムに関する研究、2)胚発生に関する研究、3)着床のメカニズムに関する研究、4)遺伝的異常の発生機序解明に関する研究、5)配偶子・胚の保存に関する研究などがある。受精胚を作成するための精子の source は無償提供者からの射出精子や凍結保存精子、新鮮精巣組織や凍結保存精巣組織から得られた精巣精子や未熟精細胞などがある。同様に卵子については無償提供者からの生殖補助医療目的で採取された成熟卵子や卵巣内未熟卵子、体外受精時の余剰卵子、非受精卵子、また、それらの凍結保存卵子、無償提供者からの卵巣組織内の卵子が考えられる。用いてよい配偶子の分化段階は精祖細胞および卵祖細胞以降の分化精細胞が妥当と思われる。研究として得られた配偶子には結果として遺伝子改変を来す研究を行ってはいけない。作成した胚の培養期間は原始線条が出現する前の時期までとし、受精後 14 日以内と考えるのが妥当と思われる。

共同研究者

立野裕幸 旭川医科大学生物化学教室
助教授

青木不学 東京大学大学院新領域創成科学研究科
先端生命科学専攻機能生命科学講座
助教授

新たに胚を作成する必要がある研究について、具体的に以下の項目について検討した。

1. 該当する研究領域について。
2. 精子・卵子の入手先について。
3. 用いてよい配偶子の分化段階について。
4. 研究として得られた配偶子に行ってはいけない操作について。
5. 作成した胚の培養期間について。

はじめに

総合科学技術会議・生命倫理専門調査会においては、生殖補助医療研究に限定して、研究目的でのヒト受精胚の作成が認められた。しかし、新たに胚を作成してよい研究については具体的な研究の範囲が示されていない。よって、どのような細胞を用いて、どのような研究が必要となるのかなどについて検討した。

1. 該当する研究領域について

研究目的での新たな胚作成が認められる生殖補助医療研究とは以下の要件を満たす研究と考えられる。

①ヒトの生殖医療で実際に問題になっている、あるいは問題になると予測される事項に関する研究であること。

②実験動物では代用ができない研究であること（ヒトと実験動物の胚でその特性が大きく異なるもの）。

生殖補助医療は受精、胚発生、着床、そして個体発生までの領域に関する医療技術である。それらの過程の異常や障害を解明する研究は生殖補助医療の発展に不可欠である。この一連の過程における「過程の正常性の評価」のエンドポイントは正常な個体発生能である。よって、受精、胚発生、着床、そして個体発生に関わる異常や障害を解明する研究においては、胚発生の状態を評価する必要がある。ヒトと動物では染色体数が違い、各染色体に存在する遺伝子のプロファイルが異なり、代謝などのヒト胚に固有の細胞機能が存在するので、胚発生を評価する場合には実験動物での知見をただちにヒトに当てはめることができない。したがって、ヒト胚を作成し評価する必要がある。

1)受精のメカニズムに関する研究

配偶子の機能異常により受精が障害されると、不妊の原因の一つとなる¹⁾²⁾³⁾。不妊症の種々の原因の中で原因不明の不妊症が約 15%存在する。この原因不明不妊症の中には配偶子の機能異常による受精障害が含まれる。よって、受精機能の異常を診断する方法の確立は不妊症の診断と治療上重要なものである。配偶子の機能異常を補完する操作や処理によって受精が成立する場合、その操作が得られた胚に与える影響を調査する研究が必要となる。

2)胚発生に関する研究

生殖補助医療においては個体発生につながるような良好な胚を発生させ、胚移植により妊娠を成立させる必要がある。胚の発生を支える体外培養環境、形態的な胚の評価法の確立など胚

発生に関する研究は生殖補助医療の向上に直接結びつく研究である。以下に、代表的な研究項目を挙げる。また、それぞれの研究の一例を述べる。

①良好胚を得るための培養環境に関する研究

近年、ヒト胚の体外培養法は研究が進み、受精後 5 日から 6 日までの培養が可能となっている。これには培養気相の改善や培養液の組成の改良が貢献している⁴⁾。しかし、まだ理想的な培養環境が得られていないために、受精後 5 日から 6 日までの培養となっている。この理想的な培養条件の確立に関する研究が重要である。

②良好胚を選別するための研究

体外受精・胚移植などの生殖補助医療では形態的な観察により胚の質を評価し、胚移植を行っているところである⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。しかし、形態的な胚の評価は難しく、精度が高い評価法が確立されていない。よって、胚の形態の評価はもちろん、細胞内の代謝や呼吸なども評価し、良好胚の非侵襲的評価法を確立することが重要である。

③初期胚の発生異常に関する研究

胚は発生経過中に異常な卵分割、細胞質の断片化など退行的変化を起こすことがある。そのような異常な胚発生の機序は解明されていない。そのような機序を解明することは良質な胚を得るために役立つ研究である。

④加齢卵の個体発生能に関する研究

高齢な不妊症夫婦の治療成績は悪い。この原因は女性の卵の質の低下が原因とされているが、その本態が明らかとなっていない。卵はその女性が誕生した時にはすでにすべて形成されており、月経周期によりそれらの卵が成熟し排卵されるまで卵巣内に留まっている。その期間は長期にわたり、酸化ストレスなどの影響により卵の質が低下すると考えられている¹⁰⁾。どのような因子が卵の質に影響を及ぼしているのか、卵の質の低下とはどのようなものなのかを追求する研究が重要である。昨今では、不妊症の夫婦の高齢化が問題となっているので、この研究

は生殖補助医療の向上に多大に貢献するものと思われる。

⑤未熟配偶子の体外成熟に関する研究

多嚢胞性卵巣の女性では排卵障害を示す。排卵を得るためには卵巣刺激法が必要となるが、その場合には卵巣過剰刺激症候群の発症が高頻度に起こる。よって、多嚢胞性卵巣の女性での体外受精などの生殖補助医療では、卵巣刺激を行わずに卵巣から卵子を採取する方法が考案される。この場合に採取される卵子は未熟卵であり、体外成熟培養により成熟卵を得た後に体外受精などに用いられる¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。この方法での妊娠率は5~10%で成熟卵を用いた時の成績(20~25%)と比較して低値である。この原因として、体外培養条件が体内環境と異なり整えられていないことによる。種々の因子を考慮し体外成熟培養環境を確立することが重要である。他に、卵子の成熟過程に障害がある場合にも未熟卵が生殖補助医療に用いられる可能性がある。

造精機能障害により無精子症となっている男性では未熟な精細胞だけが得られる場合がある。そのような場合に、未熟な精細胞から体外成熟培養によってより成熟した精細胞、あるいは精子を得ることができれば、生殖補助医療に用いることができる。しかし、この方法はまだ確立されていない。体外成熟の研究が望まれている。

3)着床のメカニズムに関する研究

生殖補助医療において、着床現象は解明が遅れている領域である。実験的な着床モデルを作成することは、生殖補助医療の成績の向上に必要であり、胚を用いた研究が必要となる。

4)遺伝的異常の発生機序解明に関する研究

以下の研究などがある。

①染色体異常の発生機序に関する研究

②遺伝子発現に関する研究

受精から胚発生の過程でも染色体異常や遺伝子異常が発生しうる。その発生機序を解明することは染色体異常やDNA障害の発生予防につ

ながり、生殖補助医療だけでなくヒトの遺伝的資質を保護することで重要な研究となる。例えば、ヒト初期受精胚ではモザイクの頻度が高いが、染色体異常の原因とその機序は不明である¹⁶⁾¹⁷⁾。また、ヒト卵子のDNA修復能やその修復機序についても明らかになっていない。これらの解明は安全な信頼性の高い生殖補助医療を確立するために重要である。

5)配偶子・胚の保存に関する研究

生殖補助医療で行われている凍結保存法は受精胚を対象としたもので良好な実績を残している。受精していない卵(これには未熟卵子と成熟卵子が含まれる)の凍結保存が望まれているが、受精していない卵では卵細胞膜機能などが受精卵と異なるために凍結保存が困難なのが現状である。

2.精子・卵子の source について

1)精子

新たに胚を作成できる精子を得られる可能性がある source として、下記のもので考えられる。いずれの場合もインフォームドコンセントが十分に行われなければならない。

① 無償ボランティアの男性

無償ボランティアからの射出精子や凍結保存精子が提供される可能性がある。

② 配偶者間人工授精、体外受精(含む顕微授精)を受けた男性

配偶子間人工授精や体外受精(含む顕微授精)を受けた男性からの余剰精子、あるいは凍結精子が提供される可能性がある。また、精巣精子回収法を実施した男性からの余剰精巣精子、あるいは精巣組織が提供される可能性がある。それらは凍結される事もあり得る。また、精子ではなく未熟精子であることもある。

③ 精巣の疾患で治療(化学療法、手術)を受けた男性

精巣組織の提供は妊孕性保存目的で治療の前に凍結して不要になった場合や、精巣腫瘍など

で精巣摘出手術を受けた場合での無償ボランティアからの提供精巣組織が考えられる。精巣摘出手術から得られる精巣組織を入手する場合は、摘出物から正常精巣組織を得ることになるので、同意を得る困難さが予想される。

④ 精巣性女性化症候群の例

精巣性女性化症候群では第二次性徴後に精巣を摘出することがあり、この場合も source として考えられるが、この症例では性腺は高度に萎縮しており source として不適切と思われる。

2) 卵子

新たに胚を作成できる卵子を得られる可能性がある source として、下記のもので考えられる。いずれの場合もインフォームドコンセントが十分に行われなければならない。

① 体外受精(含む顕微授精)を受けた女性

採卵によって得られた卵子が提供される可能性がある。これには、未熟卵子、成熟卵子で余剰となった卵子、あるいは、体外受精や顕微授精後に受精が不成立と判断された非受精卵がある。さらに、凍結された未熟卵、成熟卵、非受精卵も提供される可能性がある。ただし、現在の卵子凍結保存技術は受精卵に対しては確立されているが、未熟卵や非受精卵に対しては開発の段階であり、その有効性は極めて低い。よって、未熟卵や非受精卵の提供に於ては新鮮な卵子の提供が望まれる。

② 卵巣の手術を受けた女性

卵巣疾患などにより手術で摘出した卵巣の一部から得られた卵子が、提供される可能性がある。これらには、未熟卵子、成熟卵子が含まれる。また、凍結保存された卵巣の一部が提供される可能性があり、この場合にも、未熟卵子、成熟卵子が含まれる。卵巣の手術に付随して卵子の提供を受ける場合には、手術前にインフォームドコンセントを取得する必要があるが、摘出物から正常卵巣組織を得ることになるので、同意を得る困難さが予想される。

③ 中絶胎児

中絶胎児の卵巣も提供される可能性がある。この場合、提供される卵巣内に存在するのはすべて未熟卵子である。凍結保存された卵巣が提供されることもある。

3. 用いてよい配偶子の分化段階について

配偶子は原始生殖細胞から分化した精祖細胞および卵祖細胞からそれぞれ分化し、成熟した精子、卵子が形成される。これらの生殖系列細胞の中で、雌性および雄性の性格づけがなされている精祖細胞および卵祖細胞を用いた体外成熟に関する研究が有意義と考えられる。この中には培養環境に関するもの、ゲノムインプリンティングの機序・状態の把握など遺伝子発現に関するものなどが含まれる。

4. 研究として得られた配偶子に行ってはいけない操作について

ヒト配偶子、受精胚の研究において、もっとも尊厳を持って保護しなければならないものは遺伝的資質である。よって結果として遺伝子改変が起こりうる研究を行ってはいけない。

5. 作成した胚の培養期間について

ヒトが個体として発育を開始する時期は個体形成に与かる臓器の分化の時期をもって、その始まりとすることができる。その時期以前は個体性が確立されず、胚盤胞細胞が多分化性をもつ時期でもある。受精後 14 日目には原始線条が出現し内胚葉、中胚葉、外胚葉への分化が始まる。このようなことから日本産科婦人科学会では、ヒトが個体としての発育能を確立する以前の時期、すなわち受精後 2 週間以内を胚に関する研究の許容時期と定めている¹⁸⁾。ここでもこの考え方を踏襲したい。生殖補助医療の研究の目的であれば、この期間内の研究で解明できるものが多大にあると考えられ、受精後 2 週間以内を研究許容時期と考えたい。