

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 (6)

石原 理

2. 研究範囲の設定に関する研究 (39)

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

② わが国における過去5年間のヒト胚研究の現状 (44)

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 (48)

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 (77)

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定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、あるいは発生の停止した非受精卵）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わ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、研究協力を積極的・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を整えば、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、審査機関が適切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で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切と考えられる。

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を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たり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、従来法ではそれが規制の対象となってしまって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考えられる。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。