



ヒト胚の研究体制に関する研究

慶應義塾大学医学部産婦人科
吉村 泰典




わが国の生殖医療の歩み

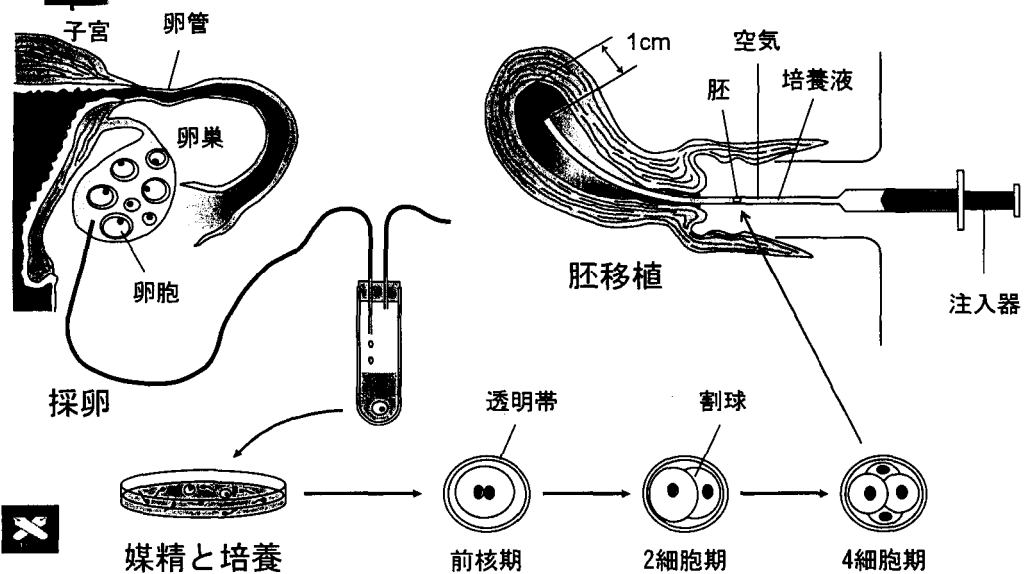
- | | |
|----------|----------------------------|
| 1949年 8月 | 非配偶者間人工授精 (AID)児誕生(慶應義塾大学) |
| 1983年 8月 | 減数手術(4胎→双胎)(長野県) |
| 1983年10月 | 体外受精児誕生(東北大学) |
| 1986年 5月 | パーコール法による男女生み分け法の公開 |
| 1989年12月 | 凍結受精卵による妊娠・出産(東京歯科大学市川病院) |
| 1991年11月 | 日本人夫婦が渡米、米国人女性に子宮を借り、代理出産 |
| 1992年 4月 | 顕微授精児誕生(宮城県岩沼市) |
| 1993年 5月 | 日本人夫婦が米国人女性から卵子提供を受け、妊娠・出産 |
| 1996年 8月 | 民間精子バンク開設(東京都) |
| 1997年 2月 | 骨髄移植前の受精卵凍結(慶應義塾大学) |
| 1998年 5月 | 非配偶者間体外受精児誕生(長野県) |
| 2001年 5月 | 妻の妹による代理出産(長野県) |
| 2003年 3月 | 夫の義姉による代理出産(長野県) |

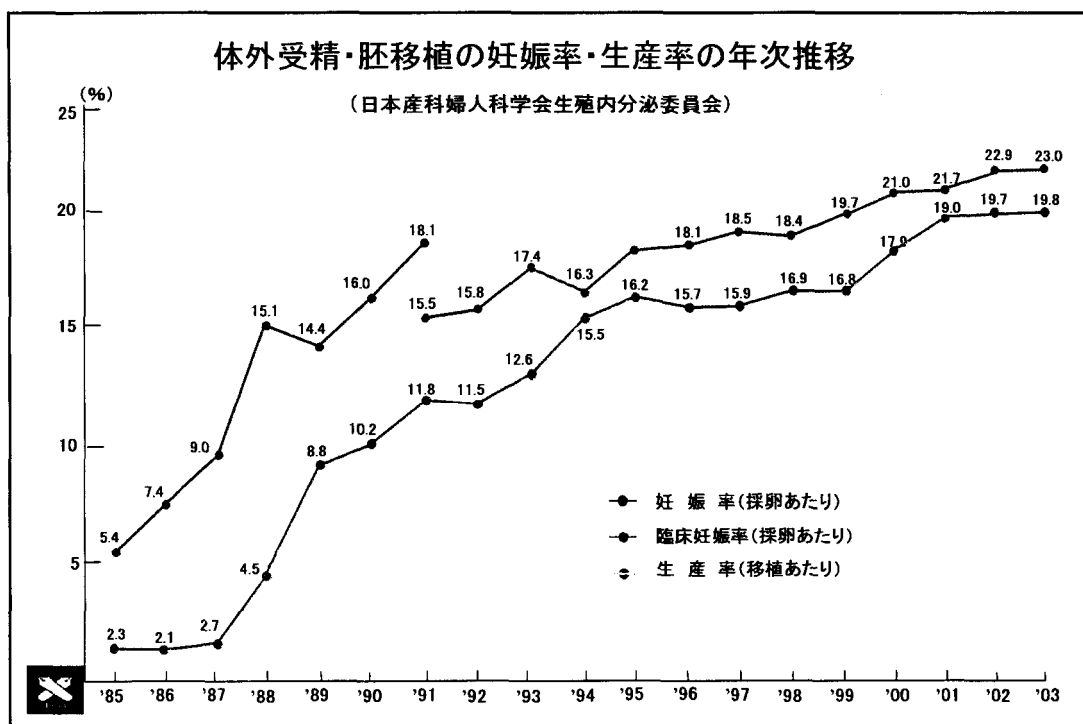
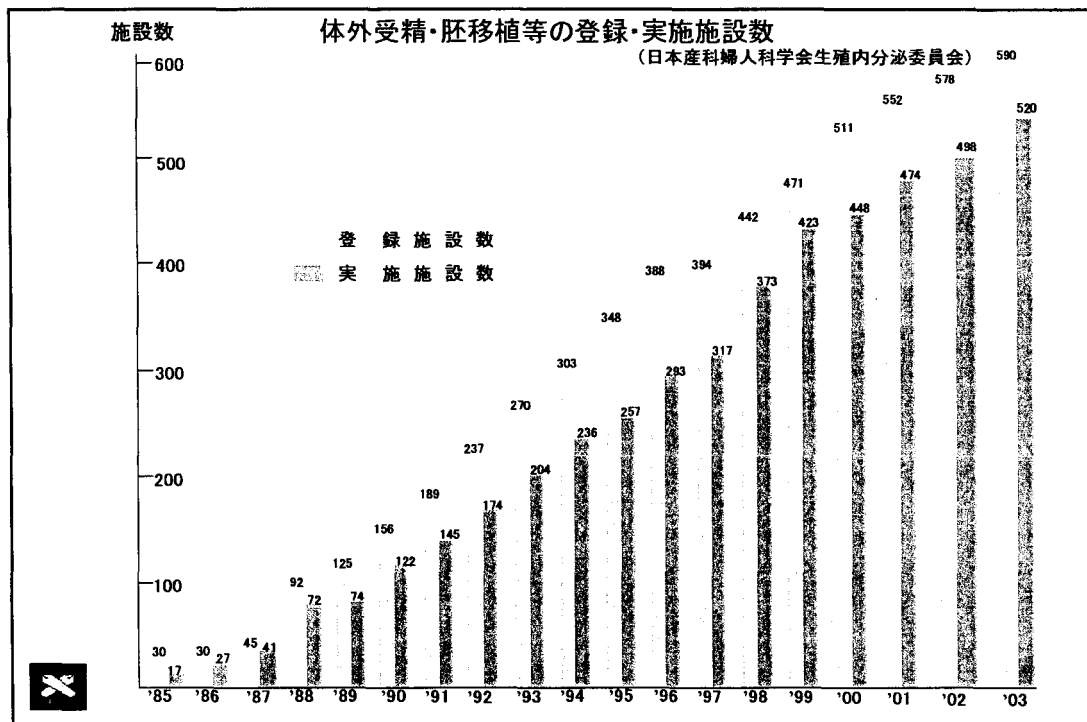


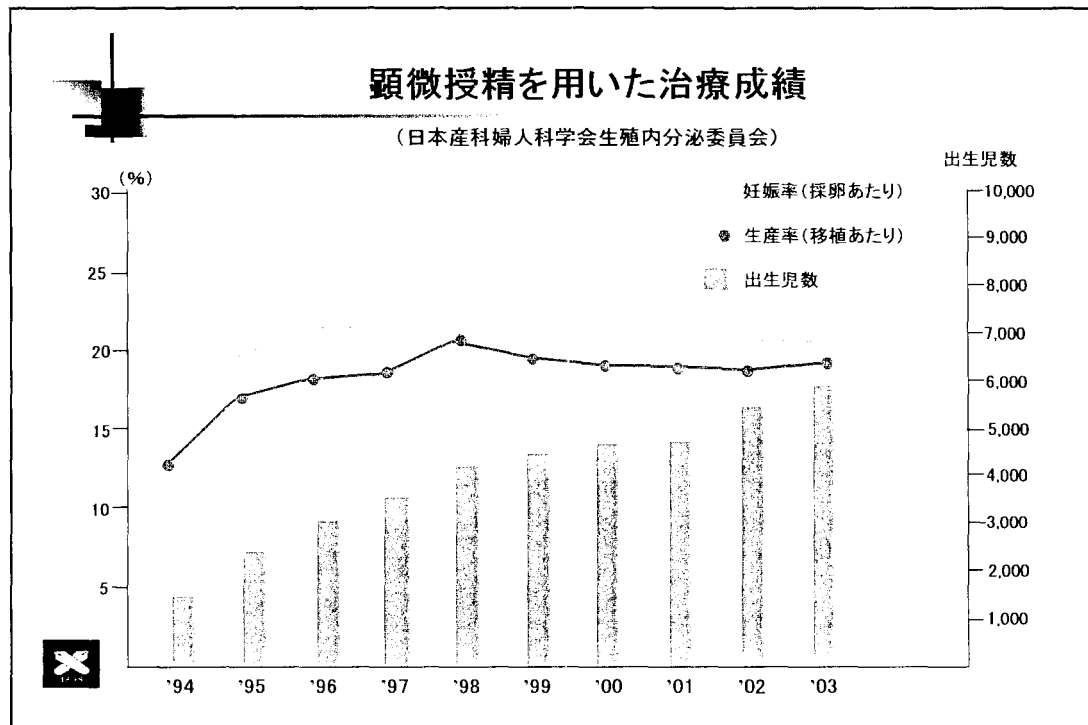
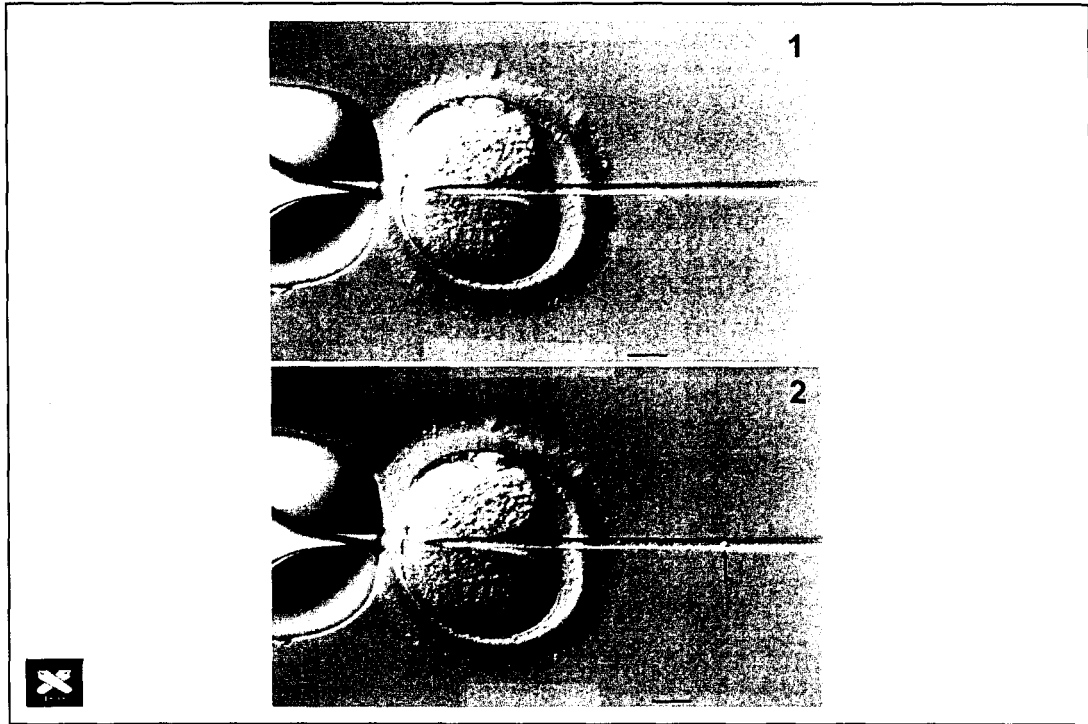
日本産科婦人科学会による生殖補助医療に関する会告

- | | |
|---|----------|
| 1. 体外受精・胚移植に関する見解 | 昭和58年10月 |
| 2. ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解 | 昭和60年 3月 |
| 3. 体外受精・胚移植の臨床実施の登録報告制 | 昭和61年 3月 |
| 4. 死亡した胎児・新生児の臓器等を研究に用いることの是非や許容範囲についての見解 | 昭和62年 1月 |
| 5. 先天異常の胎児診断、特に妊娠初期絨毛検査に関する見解 | 昭和63年 1月 |
| 6. ヒト胚および卵の凍結保存と移植に関する見解 | 昭和63年 4月 |
| 7. 顕微授精法の臨床実施に関する見解 | 平成 4年 1月 |
| 8. XY精子選別におけるパーコール使用の安全性に対する見解 | 平成 6年 8月 |
| 9. 多胎妊娠に関する見解 | 平成 8年 2月 |
| 10. 非配偶者間人工授精と精子提供に関する見解 | 平成 9年 5月 |
| 11. 着床前診断に関する見解 | 平成10年10月 |
| 12. 代理懐胎に関する見解 | 平成15年 4月 |
| 13. 胚提供による生殖補助医療に関する見解 | 平成16年 4月 |

体外受精・胚移植の方法







治療法別出生児数および累積出生児数

(平成15年 日本産科婦人科学会)

	治療周期総数	出生児数	累積出生児数
新鮮胚(卵)を用いた治療	38,575	6,608	62,296
凍結胚(卵)を用いた治療	24,459	4,798	18,114
顕微授精を用いた治療	38,871	5,994	37,179
合 計	101,905	17,400	117,589



* 凍結融解胚を用いた治療成績と凍結融解未受精卵を用いた治療成績の合計

生殖補助技術(ART)と精子数の関係の目安

人工授精(AIH)	1ccあたりの精子数1000万個以上
体外受精(IVF-ET)	1ccあたりの精子数500万個以上
顕微授精(ICSI)	精子数1個以上
精巣上体精子採取法(MESA)	精液中の精子数は0 精巣上体に精子が存在
精巣精子採取法(TESE)	精液中の精子数は0 精巣に精子が存在



総出生児数に対するART出生児の占める割合

西暦	ART出生児数	総出生児数	(%)
89	449	1,246,802	0.04
90	1,048	1,221,585	0.09
91	1,700	1,223,245	0.14
92	2,626	1,208,989	0.22
93	3,554	1,188,282	0.30
94	4,576	1,238,328	0.40
95	5,687	1,187,064	0.48
96	7,410	1,206,555	0.61
97	9,211	1,191,665	0.77
98	11,119	1,203,147	0.92
99	11,929	1,177,669	1.01
00	12,274	1,190,547	1.03
01	13,158	1,170,662	1.12
02	15,223	1,153,855	1.32
03	17,400	1,123,610	1.55
累積出生児数	117,589		

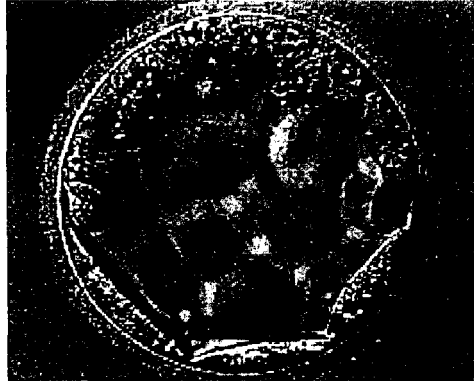
欧州諸国の生殖補助医療による治療・出生

	人口 (100万人)	人口100万人あたり 治療周期数	全出生にしめる 生殖補助技術由来出生
デンマーク	5.29	1830	3.7 (%)
フィンランド	5.18	1446	2.3
フランス	59.08	961	1.4
アイスランド	0.28	1300	3.8
オランダ	15.93	946	1.4
ノルウェー	4.47	971	2.1
スウェーデン	8.87	1038	2.5
スイス	7.21	644	1.0
英国	59.76	580	1.1
日本	127.43	656	1.3

(ESHRE. Hum Reprod, 2004)

二つの受精卵

- 母体に戻されてヒトになる予定の受精卵
- 母体に戻されないことが決定された受精卵



諸外国におけるヒト胚研究の規制状況

	フランス	ベルギー	イギリス	カナダ	オーストラリア
規制法	生命倫理法 (2004)	体外胚研究に関する法律	ヒト受精及び胚研究法 (1990)	ヒト補助生殖及び関連研究に関する法律 (2004)	ヒト胚を用いる研究に関する法律、ヒトクローニング禁止法 (2002)
女性の体内への移植を目的としたヒト胚の研究可否	可	可	可	可	可
管理・検査・管理体制	先端医療庁/認可	体外胚の医学的・科学的研究のための連邦委員会/決定	HFEA/認可	ヒト補助生殖機関/認可	NHMR認可委員会/下記Bの研究について認可
認可等の例外研究目的での胚作成の可否	不可	不可。但し、余剰胚では研究目的を達成できず、且つ、現行法に抵触しない場合には作成可	可	不可	不可



研究目的での胚作成に関する議論(英国) (Warnock委員会、1984)

前提

1. 研究目的での胚作成禁止により医学の発展が妨げられる
2. 偶発的に利用可能となった胚だけでは不可能な研究が存在

慎重意見

1. 余剰胚の利用と、研究目的で作成された胚は異なる
2. ヒトへの発育の可能性のない場合には、受精されるべきではない
3. 有効性のない研究にも多くの胚が作成されるおそれ

推進意見

1. 「移植しない」と決めた胚に発生の可能性はない
2. 認めないと研究範囲が抑制され、ある分野では事実上研究不能(たとえば受精過程の研究)
3. 良好な胚は移植されるので、廃棄余剰胚は研究材料として不適
4. 卵子凍結・自然周期などの技術が進むと廃棄余剰胚は減少



HFEA認可プロジェクト数・施設数

	～1999年 8月31日	～2000年 8月31日	～2001年 8月31日	～2002年 8月31日	～2003年 8月31日	～2004年 8月31日
申請数	124	131	135	141	149	156
認可数 (但し12が更新拒否)	102	111	115	136	142 ^{*1}	154 ^{*2}
終了プロジェクト数	63	70	74	77		

* 1 12th Annual Reportは、これまでの認可数を116としているが、11th Annual Reportまでの累計の取り方と異なり、当時の認可数が含まれていないものと推測する。



* 2 13th Annual Reportは、これまでの認可数を124としているが、11th Annual Reportまでの累計の取り方と異なり、当時の認可数が含まれていないものと推測する。

イギリスにおけるヒト胚研究の実施状況 (1999~2001年)

(HFEAからの回答)

	1999	2000	2001
作成された胚総数	167,022	173,399	179,552
融解された胚総数	19,690	27,118	28,632
移植された胚	71,790	71,430	70,741
患者利用のために保存された胚	43,761	48,809	49,587
他者への提供のために保存された胚	298	181	116
研究目的で作成された胚	0	0	0
治療周期から研究に供給された胚	3,959	5,248	4,225
治療周期から研究に提供された卵子	1,171	1,812	2,040
治療周期から廃棄された胚	67,389	73,400	82,524
保存周期から廃棄された胚	55	112	65
研究周期から廃棄された胚	22	98	98
死滅が許された保存胚 (許容保存期間の終了)	1,377	3,407	4,899

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解

(昭和60年3月、平成13年12月改定)

1. 研究の許容範囲

精子・卵子・受精卵は生殖医学発展のための基礎的研究ならびに不妊症の診断治療の進歩に貢献する目的のための研究に限って取り扱うことができる

なお、受精卵はヒト胚性幹細胞(ES細胞)の樹立のためにも提供できる

2. 精子・卵子・受精卵の取り扱いに関する条件

精子・卵子及び受精卵は、提供者の承諾を得たうえ、また、提供者のプライバシーを守って研究に使用することができる

1) 非配偶者間における受精現象に関する研究は、その目的を説明し、十分な理解を得たうえで、これを行う

2) 受精卵は2週間以内に限って、これを研究に用いることができる

3) 上記期間内の発生段階にある受精卵は凍結保存することができる

3. 研究後の処理

研究に用いた受精卵は、研究後、研究者の責任において、これを法に準じて処理する

4. 精子・卵子・受精卵の取り扱い者

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う責任者は、原則として医師とし、研究協力者は、その研究の重要性を充分認識したものがこれにあたる

5. 研究の登録報告等

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究を本学会員が行うにあたっては、学会指定の書式に準じてこれを報告する

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究の登録状況

(日本産科婦人科学会、2005年7月1日現在)

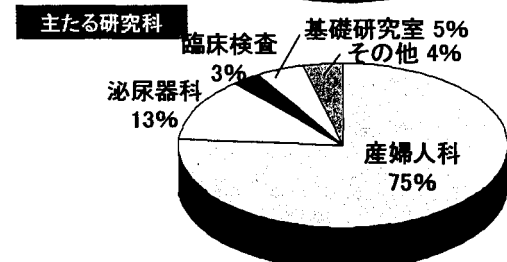
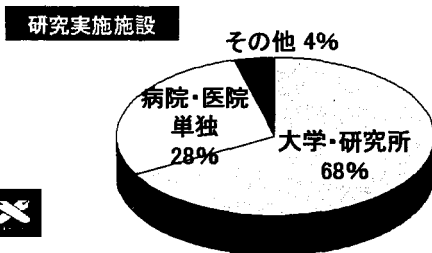
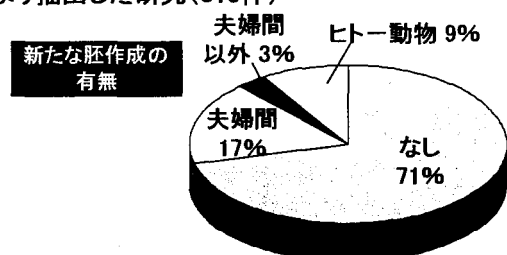
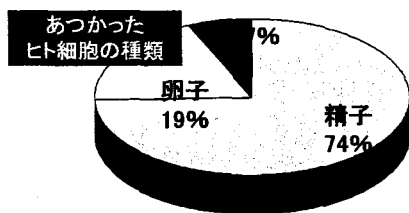
現在までの登録数	86研究
再登録申請	48研究
研究完了	12研究
現在研究をしていない	14研究
未回答	12研究




わが国における胚研究の現状調査

期間： 2000年から2004年


方法： 医学中央雑誌より抽出した研究(310件)





予想される研究領域


- 受精のメカニズムに関する研究
- 胚発生に関する研究
 1. 良好胚を得るための培養環境に関する研究
 2. 良好胚を選別するための研究
 3. 初期胚の発生異常に関する研究
 4. 加齢卵の個体発生能に関する研究
 5. 未熟配偶子の体外成熟に関する研究
- 着床のメカニズムに関する研究
- 遺伝的異常の発生機序解明に関する研究
 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
- 配偶子・胚の保存に関する研究



研究目的で胚を作成する場合に用いられる精子のsource候補 (HFEA)


1. 研究目的での胚作成のために健全な提供者(いわゆるボランティア)から提供された精子
2. 精子研究のために健全な提供者(いわゆるボランティア)から提供された精子
3. 当人の体外受精／人工授精のために採取された精子で、治療上不要となったもの
4. 当人の体外受精／人工授精のために採取された精子で、治療に適していないもの
5. 当人の体外受精／人工授精目的で採取された精子で、治療に使えるが、研究に提供されたもの
6. 当人の検査・診断のために採取された精子で、不要となったもの
7. 当人の医療目的(精巣腫瘍、性同一性障害MTF等)で摘出された精巣から採取された精子
8. 他人の体外受精／人工授精目的で提供者から提供された精子で、治療上不要となったもの
9. 他人の体外受精／人工授精目的で提供者から提供された精子で、治療に適していないもの
10. 死者から採取した精子
11. その他の目的で採取された精子





研究目的で胚を作成する場合に用いられる卵子のsource候補 (HFEA)

1. 研究目的での胚作成のために健全な提供者(いわゆるボランティア)から提供された卵子
2. 卵子研究のために健全な提供者(いわゆるボランティア)から提供された卵子
3. 本人の体外受精目的で採取された卵子で、治療上不要となったもの
4. 本人の体外受精目的で採取された卵子で、治療に適していないもの
5. 本人の体外受精目的で採取された卵子で、治療に使えるが、研究に提供されたもの
6. 本人の検査・診断のために採取された卵子で、不要となったもの
7. 本人の医療目的(卵巣腫瘍、性同一性障害FTM等)で摘出された卵巣から採取し、培養された卵子
8. 他人の体外受精目的で健全な提供者から提供された卵子で、治療上不要となったもの
9. 他人の体外受精目的で健全な提供者から提供された卵子で、治療に適していないもの
10. 死者から採取し、培養された卵子
11. 中絶・流産・死産胎児から採取し、培養された卵子
12. その他の目的で採取された卵子



予想される提供者

- 精子
 1. 無償ボランティアの男性
 2. 配偶子間人工授精, 体外受精(含む顕微授精)を受けた男性
 3. 精巣の疾患で治療(化学療法, 手術)を受けた男性
 4. 精巣性女性化症候群の例
- 卵子
 1. 体外受精(含む顕微授精)を受けた女性
 2. 卵巣の手術を受けた女性
 3. 中絶胎児

生殖医療研究目的の精子・卵子・受精卵等の提供についての同意書 (受精卵等用)

私は不妊症治療を進展させるための研究に、私の「_____」を提供することについて、
説明書を用いて説明を受け、下記の項目のそれぞれについて十分理解しました。

説明を受け理解した項目(口の中にご自分でしを付けて下さい。)

- 1. この説明書について
- 2. 生殖医療の研究について
- 3. 研究への協力が自由であること
- 4. 使用される精子・卵子・受精卵等について
- 5. 提供に伴うリスクについて
- 6. 研究の目的
- 7. 提供後の精子・卵子・受精卵等の保存について
- 8. 研究使用後の精子・卵子・受精卵について
- 9. 同意の変更・撤回等
- 10. 研究成果の公表と個人情報の保護
- 11. 知的所有権について
- 12. 問い合わせ先

その上で私は、提供する受精卵が不妊症治療のための研究に使用されることに同意します。
はい _____ いいえ _____

提供される医療機関名: _____

平成 年 月 日

住所 _____
 提供者氏名(夫) _____ 印
 提供者氏名(妻) _____ 印
 医療機関説明者 _____ 印

英国HFEAに対する胚研究申請用書類の内容

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金、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、学位資格経歴、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 関与する全てのスタッフの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

卵子、胚および卵巣凍結の現状

1) 未成熟卵子凍結

妊娠・出産例は1例のみ

緩慢凍結・急速融解で成功。ガラス化法も検討中

2) 成熟卵子凍結

妊娠・出産例は約100例と少ない

緩慢凍結・急速融解からガラス化法に移行

3) 胚凍結

パートナーが決まっている場合に適応

ガラス化法が確立

4) 卵巣凍結

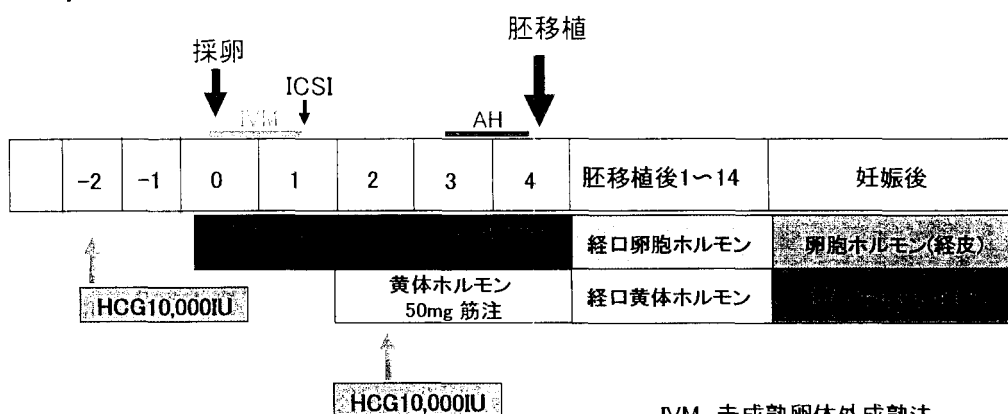
移植により 1例出産

より多くの卵子獲得が期待される

緩慢凍結・急速融解ほぼ確立;臨床応用可能、ガラス化法に移行しつつある



IVMにおける投与スケジュール



IVM 未成熟卵体外成熟法
ICSI 卵細胞質内精子注入法
AH 孵化補助術





まとめ

- 新たな胚作成を行う研究に対する規則の必要性
余剰胚の利用との差違
 - 提供卵子の入手の困難性
ヒトクローン胚作りとヒト胚研究における共通の問題
 - 未受精卵・卵巣凍結の非確実性
 - 未成熟卵子の体外成熟の困難性
卵巣刺激の必要性
- 