

日本産科婦人科学会 からの意見

令和8年7月15日

日本産科婦人科学会

谷口文紀

はじめに

- 生殖補助医療で用いられる技術には、ゲノム編集技術等の範囲に含まれるものもある。
- 他方で、現に生殖補助医療に用いられているものについては、科学的なエビデンスを踏まえ、その安全性が認められるものもある。
- こうしたことから、生殖補助医療の現場で用いられている技術を
 - ①塩基等の切断・改変を行うもの（CRISPR/Cas9等）、
 - ②塩基等の化学修飾を行うもの（CRISPR/dCas9等）、
 - ③塩基等への結合を行うもの（CRISPRi/CRISPRa/miRNA等）、
 - ④核酸の塩基等以外の物に作用するもの（HDAC阻害剤／DNAメチル化阻害剤等）、
 - ⑤その他（外来の核酸導入等）の形で区分し、日本での使用実績、海外での使用実績、動物実験等・安全性の精査を行ったうえで、【学会意見】、【その理由】をまとめた。
※なお、①に該当する技術について、特に検討を必要とする技術はなかった。
- また、あわせて上記以外に生殖補助医療で用いられる技術についてもその実態等を含め、整理・検討を行った。

CRISPR/dCas9

技術の概要

- ・ 触媒活性を失わせた Cas9 (dCas9) に DNA メチル化酵素やヒストン修飾酵素・脱メチル化酵素を融合し、標的遺伝子座に化学修飾 (メチル化・アセチル化等) を導入する技術。

学会意見

規制対象とすべき

理由

(i) 日本での 使用実態	基礎研究段階にとどまり、ヒト受精卵・生殖細胞を対象とした臨床応用の実態はない。
(ii) 海外での 使用実績	・ 培養細胞・モデル動物での研究報告が中心。 ・ ヒト生殖系列への臨床利用は確立しておらず、安全性評価の枠組みも未整備。
(iii) 動物実験等・ 安全性	・ 導入したエピジェネティック修飾は細胞分裂・分化を越えて持続し、生殖系列を介して後世代へ伝達されうる。 ・ 標的外の修飾による意図しない遺伝子発現変化のリスクが十分に評価されていない。

⇒ 「望ましくない遺伝子発現や後世代への影響等を与えうる技術」に該当する。

CRISPR/dCas9

受精卵のエピゲノム編集による疾患モデル

- ・ dCas9-SunTagシステムに単鎖抗体フラグメント(scFv)を介して脱メチル化酵素TET1の触媒ドメインを動員する手法を用い、受精卵の段階でH19遺伝子の発現制御領域(H19 DMR)を標的特異的に脱メチル化した。
- ・ その結果、H19の発現上昇とIgf2の発現低下が生じ、ヒトの刷り込み疾患であるSilver-Russell症候群と同様に、重度の子宮内成長遅延及び出生後成長遅延を呈するモデルマウスが得られた。

Horii T, et al. Genome Biol. 2020;21(1):77.

⇒ 受精卵に対する標的特異的メチル化改変が個体発生・出生後表現型に影響を及ぼす事例。

導入したメチル化の世代間伝達・持続性

- ・ 代謝関連2遺伝子(Ankrd26・Ldlr)のプロモーター近傍CpGアイランドにDNAメチル化を導入してサイレンシングしたマウスES細胞から個体を作製。得られた個体は代謝異常の表現型を示し、導入したメチル化と表現型が交配を経て複数世代に維持・伝達された。

Takahashi Y, et al. Cell. 2023;186(4):715–731.

- ・ dCas9にDNAメチル化酵素(DNMT3A/3L)とKRABを融合したCRISPRoffを一過性に発現させるだけで高度に特異的なDNAメチル化と遺伝子抑制が誘導され、細胞分裂や幹細胞からニューロンへの分化を越えて維持された。

Nuñez JK, et al. Cell. 2021;184(9):2503–2519.

⇒ 生殖系列に対する遺伝子やヒストンへの化学修飾は後世代へ遺伝的影響を及ぼしうる。

CRISPRi／CRISPRa／miRNA

技術の概要

- ・ CRISPRi ：dCas9に転写抑制ドメインを融合し、標的遺伝子の転写を抑制する。
- ・ CRISPRa ：dCas9に転写活性化ドメインを融合し、標的遺伝子の発現を増強する。
- ・ miRNA ：小分子RNA（20～22塩基）の配列相補性により標的mRNAの翻訳抑制・分解を誘導

学会意見

規制対象とすべき

理由

(i) 日本での 使用実態	基礎研究段階にとどまり、ヒト受精卵・生殖細胞を対象とした臨床応用の実態はない。
(ii) 海外での 使用実績	・ 培養細胞・モデル動物での研究報告が中心。 ・ ヒト生殖系列への臨床利用は確立していない。
(iii) 動物実験等・ 安全性	・ ガイドRNA・miRNAのオフターゲット結合により、意図しない遺伝子の発現変動を生じうる（特にmiRNAは多標的性のため影響の限定・予測が困難）。 ・ 二次的なエピジェネティック変化を介して作用が持続・継代しうる。受精卵への導入で後世代に伝達する表現型を誘導した報告もあり、後世代影響を否定できない。

⇒ 「望ましくない遺伝子発現や後世代への影響等を与えうる技術」に該当する。

CRISPRi

- ・ ヒト多能性幹細胞で多数のドナー背景にわたるゲノムワイドCRISPRiノックダウン地図を作成。単一遺伝子の抑制が、その遺伝子に留まらず細胞全体のトランスの転写ネットワークを大きく変動させ、その効果が遺伝的背景により異なることを示した。

Feng C, et al. Cell Genom. 2026;6(2):101076.

- ・ ヒトES細胞でlncRNAを対象にCRISPRiスクリーニングを実施し、100超の必須lncRNAと約150の増殖抑制性lncRNAを同定。OCT4を正に制御するlncOCT4（ノックダウンでp53依存性アポトーシス）等、多能性中枢に直結する制御点を見いだした。

Sherman A, Benvenisty N. Stem Cell Reports. 2026;21(1):102743.

- ・ CRISPRiスクリーニングでNANOGの2つのエンハンサーを同定。片方の欠失だけでNANOG発現が有意に低下し、自己複製能の低下と分化傾向の増大を招いた。

Yan J, et al. Stem Cell Reports. 2025;20(6):102511.

⇒ 結合型でも初期発生の根幹的制御点に直接介入し、影響の限定・予測が困難。

CRISPRi／CRISPRa／miRNA

CRISPRa

- ・ CRISPR活性化系でZGA関連の転写因子DuxやレトロトランスポゾンMERVLを活性化し、2細胞(2C)様の全能性様状態への移行を誘導。一方、持続的なDux活性化はMERVL活性化とは独立に細胞死を引き起こし、これにアポトーシス促進因子Noxaが関与することを示した。

Chammas P, et al. Sci Adv. 2025;11(51):eadu9092.

- ・ CRISPRa によりGata6とCdx2の近傍制御領域を活性化することで、マウスES細胞が前原腸胚期マウス胚に形態的・転写的に類似した胚モデルへ自己組織化した。

Lodewijk GA, et al. Cell Stem Cell. 2025;32(6):895–913.

⇒ 初期発生イベント・細胞運命決定に直接介入しうる。

miRNA

- ・ Kit遺伝子に対するmicroRNA(miR-221/222等)を受精一細胞期胚に顕微注入すると、Kit発現低下を介した白色尾部・足先の表現型が誘導され、この変化がメンデル則によらず複数世代にわたり雌雄いずれの親からも子孫に伝達された。

Rassoulzadegan M, et al. Nature. 2006;441(7092):469–474.

- ・ 父マウスのストレスで変化する精子由来miRNA 9種を正常な受精卵に顕微注入すると、初期接合子で母性mRNAの貯蔵を減少させて仔の遺伝子発現を再プログラムし、視床下部-下垂体-副腎系の制御異常というストレス表現型を次世代に再現した。

Rodgers AB, et al. PNAS. 2015;112(44):13699–13704.

⇒ 配列・化学修飾を伴わないmiRNAでも、受精卵・生殖系列を介して後世代に影響しうる。7

HDAC阻害剤／DNAメチル化阻害剤

技術の概要

- ・ HDAC阻害剤：ヒストンのアセチル化亢進でクロマチンを弛緩し発現を広範に変化。
 - ・ DNAメチル化阻害剤：DNAメチル基転移酵素阻害により脱メチル化を生じる。
- ※いずれも標的特異性を持たずゲノム／エピゲノム全体に作用しうる。

学会意見

規制対象とすべき

理由

(i) 日本での 使用実態	研究試薬・一部は抗腫瘍薬。ヒト受精胚・生殖細胞培養への臨床応用の実態はない。
(ii) 海外での 使用実績	・ これらの薬剤を胚に用いた研究はSCNT（体細胞核移植)等の動物胚モデルが中心。 ・ ヒト生殖系列への臨床利用は確立していない。
(iii) 動物実験等・ 安全性	・ 標的特異性を欠きゲノム／エピゲノム全体に作用するため、意図しない広範な遺伝子発現変動を生じるリスク。 ・ 初期胚に作用させると発生障害（発生遅延・停止)を生じる。 ・ DNAメチル化阻害剤（5-アザ系)はDNMTと共有結合し、変異原性・細胞毒性を示す。

⇒ 「望ましくない遺伝子発現や後世代への影響等を与えうる技術」に該当する。

HDAC阻害剤／DNAメチル化阻害剤

HDAC阻害剤

・ 2種の選択的HDAC阻害剤(MGCD0103・T247)を初期マウス胚に投与し経時的に発現を解析。T247で発生遅延、MGCD0103で2細胞期での発生停止が生じ、ZGAに関わるRNAスプライシング・細胞周期(G2/M)・オートファジー・転写因子制御が広範に攪乱された。

Shao R, et al. BMC Genomics. 2024;25(1):143.

・ HDAC阻害剤（クラスI／IIa阻害活性をもつクラミドシン類縁体)をマウスSCNT(体細胞核移植)胚に作用させた。発生・出生率の改善がみられる一方、クラスI阻害剤の長時間曝露では2細胞期の発生ブロックを誘発した。

Kamimura S, et al. Biol Reprod. 2021;105(2):543–553.

⇒ 標的特異性を欠き初期胚のZGA・転写を広範に攪乱して曝露条件に応じ発生を障害する。

DNAメチル化阻害剤

・ ウシSCNTのドナー細胞をDNAメチル化阻害剤5-アザ-2'-デオキシシチジンで前処理。低濃度では胚盤胞発生に悪影響はないが、それを超える濃度では胚発生が有意に低下し、用量依存的に発生を障害することを示した。

Enright BP, et al. Biol Reprod. 2005;72(4):944–948.

・ 刷り込み異常を伴うPadi6変異卵由来の2細胞期停止胚に5-アザシチジンを作用させると、DNAの高メチル化は是正されたものの発生停止は救済されなかった。

Giaccari C, et al. Genes Dev. 2024;38(3-4):131–150.

⇒ ゲノムワイドな脱メチル化は発生プログラムに複雑かつ不可逆的な影響を与えうる。

趣旨

- ・ 現行の生殖補助医療（臨床研究を含む）で用いられる技術について、実施実態や安全性に係る根拠を明確化する。
※特に臨床実績や先天異常等の出生児に係るアウトカムについて整理する。
- ・ 下表の赤字の技術は、培地成分や添加される化学物質に係る情報についても提示する。

分類	技術
卵	レーザー／ピエゾ駆動 ICSI 人為的卵活性化処理 未成熟卵体外成熟
胚培養	胚共培養（自家細胞や、胚のグループ培養に限る） 特殊培地（GM-CSF 添加培地・アミノ酸強化培地など） レーザー補助孵化 高濃度ヒアルロン酸含有培養液

技術の整理について

- ・ 生殖補助医療で用いられる技術を整理するにあたり、全技術で共通に用いられる培地の組成成分（基本培養成分）について整理した。
- ・ レーザー／ピエゾ駆動 ICSI、レーザー補助孵化は物理操作系として合わせて整理した。
- ・ 以下の技術については個別に整理した。
 - 培養技術（特殊培地、胚共培養、高濃度ヒアルロン酸含有培養液
 - 人為的卵活性化処理
 - 未成熟卵体外成熟

生殖補助医療で用いられる技術：基本培地成分

全培養共通の基本培地成分

電解質・塩類	塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸二水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム
エネルギー基質	ピルビン酸ナトリウム、乳酸（乳酸ナトリウム／カルシウム）、グルコース
アミノ酸(21種)	アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン(安定型：アラニル-L-グルタミン等)、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン
緩衝・キレート・抗菌薬	炭酸水素塩・HEPES・MOPS／EDTA(二ナトリウム)／ゲンタマイシン

安全性に係る根拠

- ・ 保険適用での胚培養技術として臨床で実施されており、多数の出生児が出生している。
- ・ 市販培地間で生児出生率に明らかな差はない。

Youssef MMA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015;CD007876.

各技術の概要と区分

技術	概要	区分
ピエゾ／レーザーICSI	透明帯・卵細胞膜の穿破を物理的に補助し精子注入	先進医療
レーザー補助孵化	透明帯を物理的に菲薄化・開孔	保険適用

安全性に係る根拠

- ・ピエゾICSIは従来ICSIとの比較で、生児出生率・在胎週数・出生体重・先天異常に差を認めない。ICSI児の長期神経発達はIVF児と概ね同等（自閉症等の報告は不確定で背景因子の関与が議論）。
- ・レーザー補助孵化は物理的手技で遺伝子改変を伴わない。一卵性双胎リスクの可能性が指摘されている（単一胚移植で管理）。

Fujii Y, et al. Reprod Med Biol. 2020;19(2):198.／Catford SR, et al. Andrology. 2017;5(4):610.
／ Catford SR, et al. Andrology. 2018;6(5):635.／ASRM Practice Committee. Fertil Steril.
2022;117(6):1183.／Lacey L, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:CD001894.

生殖補助医療で用いられる技術：特殊培地

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能力カテゴリー	具体物質（例）	区分・費用
タンパク質源	ヒト血清アルブミン(HSA)、組換えヒトアルブミン、血清代替補助剤(SSS)、合成血清代替物	臨床：保険適用
着床補助高分子	ヒアルロナン(ヒアルロン酸ナトリウム)+組換えヒトアルブミン（移植用培地EmbryoGlue等）	臨床：先進医療
成長因子・サイトカイン	組換えヒトGM-CSF（EmbryoGen/BlastGen）／IGF-1・LIF・EGF・G-CSF	GM-CSF＝臨床(自費) 他＝臨床研究
抗酸化物質	アセチル-L-カルニチン・N-アセチル-L-システイン・α-リポ酸(3剤配合、市販Gx等)／メラトニン・CoQ10	3剤＝臨床(自費) 他＝臨床研究
培養系構成	鉱物油／パラフィン油（培養ドロップ被覆）	臨床：保険適用

安全性に係る根拠

- ・タンパク質源としてHSAが標準使用され、SSS併用は着床率・生児出生率を改善。
Meintjes M, et al. Hum Reprod. 2009;24(4):782.
- ・ヒアルロナン添加移植培地は着床率・生児出生率を改善し、有害事象の増加は認めない。
Heymann D, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;CD007421.
- ・GM-CSF添加培地は1,149例の多施設無作為化プラセボ対照試験で評価。
Ziebe S, et al. Fertil Steril. 2013;99(6):1600.
- ・抗酸化物質は臨床使用されるが有効性には議論がある。安全性上の有害signalは報告なし。
Showell MG, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD007807. 13

生殖補助医療で用いられる技術：人為的卵活性化処理

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能カテゴリ	具体物質（例）	区分・費用
Ca ²⁺ イオノフォア	カルシマイシン(A23187)（ready-to-use製剤 GM508 CultActive等、ICSI後の短時間曝露）、イオノマイシン	臨床：保険適用（卵子調整加算）
ストロンチウム塩	塩化ストロンチウム(SrCl ₂)	
非化学的	電氣的活性化、機械的活性化（化合物添加なし）	参考

安全性に係る根拠

・ Ca²⁺イオノフォアによる卵活性化のメタ解析(22試験)で、臨床妊娠率・生児出生率を高める一方、流産率・先天奇形・出生児の性比を増加させなかった。

Shan Y, et al. Front Physiol. 2022;12:751905.

・ 活性化後に出生した児(3～10歳)の新生児期・神経発達・行動アウトカムを評価した研究では、各指標とも正常範囲内であった。

Vanden Meerschaut F, et al. Reprod Biomed Online. 2014;28(1):54.

・ 国内でも、12～60か月までの神経発達を卵活性化を併用したICSI児と従来ICSI児で比較し、有意差を認めなかったとの報告がある。

Kuji N, et al. Sci Rep. 2025;15:27547.

生殖補助医療で用いられる技術：未成熟卵体外成熟

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能カテゴリ	具体物質（例）	区分・費用
卵成熟ホルモン	組換えFSH(フォリトロピン)、hCG、組換えLH、hMG(メノトロピン)	臨床：保険適用（薬剤）
タンパク質源	ヒト血清アルブミン(HSA)	臨床：保険適用
卵成熟関連因子	EGF・組換えAMH・GDF9／BMP15、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP/NPPC：CAPA-IVM)、cAMP調節剤(フォルスコリン/IBMX：pre-IVM)	臨床研究
補助添加物	タウリン、ピルビン酸／インスリン・トランスフェリン・セレン(ITS)	培地成分＝臨床(保険適用)／ITS＝臨床研究

安全性に係る根拠

・ IVM後に刷り込み異常の増加は示されておらず、新生児の健康・発達アウトカムはIVF/ICSI児と差がないと報告。

ASRM Practice Committee. In vitro maturation: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;115(2):298.

・ PCOS女性でIVMとIVFを比較し、平均7.5年の追跡で有意なリスク増加なし・先天異常の頻度も同等(4.3%対4.1%)。

Yu EJ, et al. Fertil Steril. 2019;112(4):691.

・ 初期追跡でも周産期予後良好・2歳時の神経心理発達は正常範囲。

Söderström-Anttila V, et al. Hum Reprod. 2006;21(6):1508.15

生殖補助医療で用いられる技術：胚共培養

■ 臨床（費用区分を併記）／■ 臨床研究

機能力テゴリ	具体物質（例）	区分・費用
自家細胞	自家子宮内膜細胞(AECC)、自家卵丘細胞（由来因子：GM-CSF・LIF・IL-1系）	臨床研究 （患者自身の細胞に限る）
胚由来	胚のグループ培養（自己の複数胚を同一ドロップでまとめて培養する技術。自己胚同士の培養で他の細胞や物質の添加なし。）	臨床：保険適用（培養に含む）
他家細胞	非ヒト細胞(Vero等)、他家ヒト細胞株	疾患伝播リスクのため 使用制限（FDA, 2002）

安全性に係る根拠

- ・ ヒト子宮内膜上皮細胞との共培養後に胚盤胞移植を行った5年追跡研究では、出生児200名のうち先天異常は2.5%で、IVF/ICSIの早期胚移植と同等であった。
Mercader A, et al. Fertil Steril. 2003;80(5):1162-8.
- ・ 非ヒト・異種ヒト細胞株は疾患伝播リスクから2002年にFDAが使用を制限。
FDA. Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans. 2002.
- ・ 自家子宮内膜共培養(AECC)は動物細胞に代わる安全な代替法とされ、1,000例超で胚発生への有害影響は報告されていない。患者自身の細胞・胚同士に限れば外来の遺伝情報の導入も感染リスクも回避される。
Le Saint C, et al. Reprod Biomed Online. 2019;38(3):321.
Spandorfer SD, et al. J Reprod Med. 2004;49(6):463.

生殖補助医療で用いられる技術: サマリ

分類	技術	実施実態	安全性に係る根拠	添加化学物質(★)
卵	レーザー／ピエゾ駆動 ICSI	国内外の施設で日常的に実施。	物理的操作で卵細胞質傷害を低減。多数の出生児で知見蓄積。	—
	人為的卵活性化処理 ★	受精障害例にICSI後実施。国内で施行。	Ca ²⁺ の一過性上昇により活性化。メタ解析で流産・先天奇形・性比に増加なし、PGT研究で倍数性にも影響なし。出生児の神経発達も対照と同等との報告。	カルシウムイオノフォア(カルシマイシン[A23187]、イオノマイシン)、塩化ストロンチウム(SrCl ₂)等
	未成熟卵体外成熟	国内外で実施。	培養により減数分裂を進行させるのみで遺伝子改変を伴わない。出生児の追跡報告あり。	—
胚培養	胚共培養(自家細胞・グループ培養※に限る) ※自己の複数胚を同ードロップでまとめて培養する手法	一部施設で実施。	共存細胞・胚由来の分泌因子で発生環境を補助。異種・他家細胞は疾患伝播リスクから制限され(FDA 2002)、自家細胞・グループ培養に限定。	—
	特殊培地(GM-CSF添加・アミノ酸強化等) ★	EmbryoGen／BlastGen等が市販・臨床使用(GM-CSF・抗酸化物質は自費)。大規模RCT(1,149例)で評価。	生理的サイトカイン・栄養素の補充。RCT・メタ解析で安全性評価の報告あり。	組換えヒトGM-CSF 2 ng/mL (EmbryoGen／BlastGen)、必須・非必須アミノ酸、安定型グルタミン(アラニル-L-グルタミン)、タウリン、ヒト血清アルブミン／SSS(タンパク質源)、抗酸化物質3剤(アセチル-L-カルニチン・N-アセチル-L-システイン・α-リポ酸)、鉱物油／パラフィン油等
	レーザー補助孵化(AH)	広く実施。	透明帯を物理的に菲薄化・開孔。	—
	高濃度ヒアルロン酸含有培養液 ★	移植用培地(EmbryoGlue等)として広く実施。Cochrane評価あり。	生理的高分子による着床補助。Cochrane 2020で着床・生児出生率の改善、有害事象の増加なし。	ヒアルロナン 0.5 mg/mL、組換えヒトアルブミン 2.5 mg/mL、ゲンタマイシン(抗菌剤)

⇒ 上記はいずれもゲノム編集等による遺伝子改変を伴わず、先天異常等の出生児アウトカムに明らかな上昇の報告なし。 17