

平成 24 年 3 月 28 日

ヒト胚性幹細胞等の樹立と分配に関する検討 中間報告

1. はじめに

(1) 指針改定経緯

ヒト幹細胞を用いた臨床研究（ヒトを対象とした研究）の適正な実施を目的として、厚生労働省においては、平成 18 年 7 月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 18 年厚生労働省告示第 425 号）」を策定した。また、その後の研究の進展等をうけ、平成 22 年 11 月に全部改正を行い、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号）」（以下「ヒト幹指針」という。）を施行した。

(2) 臨床研究において、ヒト胚性幹細胞（以下「ヒト ES 細胞」という。）を使用できないという課題

平成 22 年 11 月のヒト幹指針の改正により、ヒト幹指針の対象とするヒト幹細胞の定義に、ヒト ES 細胞及びヒト人工多能性幹細胞（以下「ヒト iPS 細胞」という。）を追加するとともに、採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の研究機関で実施する場合の規定を新たに設けた。しかし、ヒト ES 細胞に関しては、ヒト胚の臨床利用に関する基準が定められるまでは臨床研究は実施しないこととされている。現状としては、ヒト ES 細胞を用いる臨床研究を前提とした樹立と分配に関する基準が定められていないことから、ヒト ES 細胞を用いた臨床研究を実施することができないという課題がある。

なお、ヒト ES 細胞の樹立と分配に関しては、文部科学省において、「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針（平成 22 年文部科学省告示第 86 号）」（以下「文科 ES 樹立・分配指針」という。）が策定されている。ただし、文科 ES 樹立・分配指針は、基礎的研究のみを対象としており、倫理面については十分な検討がなされたと考えられるが、臨床研究は対象としていないことから、臨床研究に必要な不可欠な安全性、品質等についての規定が含まれていない。

(3) 多数の患者への同種移植のためのヒト幹細胞の保存

昨今、多数の患者への同種移植のためにヒト幹細胞を保存すること（以下「ヒト幹細胞ストック」という。）についての議論が盛んに行われている。

ヒト幹細胞ストックにおいては、単一のヒト幹細胞株が複数の患者に用いられることから、株化されたヒト幹細胞が有する課題（感染症の伝播、遺伝子変異等）、樹立、保存、

分配等の過程における汚染、調製工程における予期せぬリスク等の影響が、複数の患者に拡散する可能性が否定できないという公衆衛生上の懸念が想定される。また、未知の感染症や、今後解明されるであろう遺伝性の疾患等のリスクも内在する可能性がある。

(4) 安全性の基準及び連結可能性の必要性

細胞の採取（又は余剰胚の提供）から患者に移植されるまでのヒト幹細胞の追跡可能性（トレーサビリティ）を確保することが公衆衛生学的な観点及び安全性、品質等を確保するために必要不可欠である。また、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「胚性幹細胞（ES 細胞）、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究」により実施された国民アンケートにおいて、アンケート回答者のうち 90%以上が、移植後も細胞提供者又は患者の情報を提供できるようにしておくこと（連結可能性を維持すること）が必要との認識を示した。

(5) 検討の開始

以上を踏まえ、臨床研究における使用を前提とした、ヒト ES 細胞を含むヒト幹細胞の樹立と分配に関して倫理性、安全性、品質等の観点から検討をするため、平成 23 年 10 月から「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」（以下「委員会」という。）を全部で 5 回開催した。今般、委員会における議論を踏まえ、臨床研究を前提とした樹立と分配に関する基準の対象とする細胞、今後の検討事項等について中間報告を取りまとめたので、下記のとおり報告する。

2. 検討等経緯

これまで 5 回の委員会（第 13 回委員会～第 17 回委員会）を開催し、有識者等からの現状報告及び個別課題の検討を行った。

(1) 有識者等からの現状報告

有識者等からの現状報告では、第 14 回委員会（平成 23 年 12 月 20 日）で、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室から「ヒト ES 細胞の樹立、分配、使用に関する指針」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の見直し」について、佐藤陽治委員（国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第二室室長）から「幹細胞臨床研究／細胞・組織利用製品におけるセル(細胞)バンクの品質」について、また、古江美保参考人（独立行政法人医薬基盤研究所難病・疾患資源研究部培養資源研究室リーダー）から「国内外の幹細胞バンクの現状」について報告がなされた。

第 15 回委員会（平成 23 年 1 月 25 日）では、阿久津英憲参考人（独立行政法人国立成育

医療研究センター研究所生殖・細胞医療研究部生殖技術研究室室長)から「臨床応用を目指すヒト ES 細胞研究の現状」について報告が行われた。

第 16 回委員会（平成 24 年 2 月 23 日）では、中辻憲夫参考人（京都大学再生医科学研究所発生分化研究分野教授）から「ヒト ES 細胞等の研究と応用 現状と展望」について、また、岡野栄之参考人（慶応義塾大学医学部生理学教室教授）から「幹細胞を用いた脊髄再生研究 基礎研究と臨床への筋道」について報告が行われた。

（2）検討等内容の概要

第 13 回委員会（平成 23 年 10 月 11 日）では、事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）から平成 23 年度ヒト幹細胞臨床研究調査業務について報告を行った上で、ヒト幹細胞を用いた臨床研究の現状と課題について総論的な議論を行った。

第 14 回委員会（平成 23 年 12 月 20 日）では、今後の検討課題の洗い出しとして、樹立と分配に関する基準の対象とする細胞等についての議論を行った。

第 15 回委員会（平成 23 年 1 月 25 日）及び第 16 回委員会（平成 24 年 2 月 23 日）では、対象とする細胞について集中した議論を行った。

今年度最後となった第 17 回委員会（平成 24 年 3 月 13 日）では、中間報告の取りまとめに向けて総論的な議論を行った。

3. 課題と検討結果

ヒト幹細胞に関する研究については、京都大学におけるヒト iPS 細胞の樹立成功に続き、米国におけるヒト ES 細胞の治験開始等を受け、基礎研究及び臨床研究並びに関連分野に関する学術・臨床研究が世界各国で加速度的に進められている。このため、ヒト幹細胞の臨床研究に関する学術的根拠や技術的標準も次々と刷新されているのが現状である。

このような現状のなか、緊急的治療を要する疾患に対するヒト幹細胞を用いた治療法の必要性から、ヒト ES 細胞を含む多能性を有する細胞等について、複数の患者への同種移植を可能とするためのヒト幹細胞ストックの設置が各方面から提案されている。

このような提案を鑑みて、委員会において、臨床研究を前提とした樹立と分配に関する基準の対象とする細胞については、未分化の状態で大規模保存が可能なもの、多分化能（胚葉を越えて分化する。）又は限定的多分化能（胚葉は越えないが、数種類の細胞に分化する。）を有するもの、複数の被験者への移植が可能なもの、及び臨床応用されているもの又は臨床応用が近いと考えられるものを中心に議論を行った。

（1）ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞等の樹立に関する課題と検討

ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞等の樹立に関しては、個々の樹立細胞によって異なる課題が存在している。

昨今、ヒト ES 細胞の利用にあっては、半永久的に継代をしても利用可能というわけではなく、より少ない分裂回数で利用すべきという考えが主流になりつつある。ヒト iPS 細胞がヒト胚の滅失を行わずに得られる多能性細胞としてその樹立を目指したという科学的コンテクストと、ヒト ES 細胞と類似の生物学的特性を有するとしてその樹立法が報告されたという科学的事実を鑑みるに、ヒト iPS 細胞においてもより少ない分裂回数で臨床利用することが望ましいのではないかと、という提起を否定しえない。また、ヒト iPS 細胞においては、ルーツとなる細胞が体細胞であることから、利用可能な分裂回数は、ルーツとなる体細胞により異なるという推定も否定できない。

さらに、ルーツとなる細胞が受精卵（胚）であり、生物学的に均一性が担保されているヒト ES 細胞についても、例えば分化抵抗性あるいは分化指向性の観点から、樹立された細胞株間における不均一性が課題となっている。ヒト iPS 細胞についても、いわゆる山中 4 因子の導入、GLIS-1 を含む遺伝子の導入等の樹立手法の科学的進歩が認められるものの、対象が細胞であることから、樹立した細胞株間で特性にばらつきがあるのが現状である。ヒト ES 細胞であっても、ヒト iPS 細胞であっても、導入遺伝子の変更などの調製工程が変更されれば、同一の細胞とみなして議論することは困難である。

（２）ヒト幹細胞の保存における課題と検討

ヒト幹細胞を未分化又は分化の状態での保存することに関しては、ヒト幹指針では規定がない。

ヒト幹細胞の保存においては、保存中の生物学的特性の変化、化学的・物理的・生物学的な汚染、造腫瘍性の増大、保存条件、電力等の社会インフラの消失時に必要とされる対応などを踏まえ、対象細胞の取り違え防止策等の対策を講じることが必要である。

このような課題を踏まえ、安全にヒト幹細胞を患者に届けることを可能にする条件、確認事項、バックアップ方策等の保存のために必要とされる体制について、過剰な条件設定とならないように配慮しつつ、検討を行う必要がある。

（３）ヒト幹細胞の分配における課題と検討

樹立された単一の幹細胞（株）を、複数の患者に対して提供を行う分配に関しては、保存時の汚染、取り違え等の影響が、移植を受ける複数の患者に拡散されてしまうことから、分配を行うに当たっての安全確保が必要不可欠である。

また、公衆衛生学的に未知の感染症への感染や、遺伝性疾患の発症の可能性等が判明し

た場合には、細胞提供者及び移植を受けた患者に対して、必要な情報提供を行うことは公衆衛生学上必要不可欠である。

そのため、新たな指針の策定に当たっては、トレーサビリティを確保するために、連結可能匿名化を基本とすることが必要である。ただし、連結可能匿名化を基本とした場合においては、容易に連結可能となることにより個人情報等が漏洩する可能性もあることから、容易には連結できないようにすることが必要である。また、受精卵や細胞を提供する機関が閉鎖すること等も想定されることから、このような状況となった時にいかにして連結可能性を維持するのかに関する検討も必要不可欠である。

(4) ヒト幹細胞の搬送における課題と検討

分配が行われる場合には、分化誘導機関、移植機関等への搬送が必要となる。搬送時には、気圧の変化、温度の変化、振動、汚染等の負荷を輸送する細胞にかけることから、輸送する細胞の品質劣化につながる可能性があり、安全な臨床研究の障害となることが想定される。

このようなリスクに対して安全性のための一定の品質を維持するために、搬送時に配慮すべき点、確認しなければならない項目及び条件について、ヒト幹細胞の種類別の特性を踏まえた要件の検討が必要である。

(5) ヒト幹細胞の再分配における課題と検討

ヒト幹細胞を提供する機関から未分化の状態では分配を受けた被分配機関が、移植を行う機関に対して未分化の状態では再分配することが考えられる。この場合、ヒト幹細胞のトレーサビリティの確保が困難になる可能性があるため、再分配におけるトレーサビリティの確保に関する検討が必要である。

(6) 輸入幹細胞に関する課題と検討

多くのヒト多能性幹細胞が海外で樹立されていることから、海外で樹立されたヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞等が日本国内に輸入され臨床研究に用いられる、又は分配されることが想定される。

このような点についても、患者の安全性の確保の観点から生物学的な安全性の基準の策定や、倫理的観点からの取扱いに関する検討が必要である。

(7) 患者等の適切な安心の醸成

ヒト幹細胞の安全性に関しては、技術的な基準、手順及び体制等により維持されるもの

であるが、適切な知識に基づき、患者が臨床研究に対する安心感を得られるように対策を講じることが必要不可欠である。なお、患者が過剰な安心感や不安感を抱かないように十分に配慮することも重要である。

また、患者等の安全のためのみでなく、患者等が安心感を得られるように、臨床研究を実施する者による情報公開の徹底等に関する検討も必要不可欠である。

4. 細胞特異的課題

(1) 体性幹細胞

体性幹細胞に関しては、胚葉を超えた分化が困難であり、胚葉内であっても限定的な場合がある上に、増殖能に限りがある。そのため、多数の患者への使用を前提とした調製、保存又は分配は比較的行われにくいものの、既に自己移植のみならず同種移植も1対1の条件下で実施されていることから、体性幹細胞の保存、分配等に関する規定の検討が必要である。

また、体性幹細胞は、提供者の遺伝情報の全てを有することから、適正な情報保護の対応が必要である。

(2) ヒトES細胞

ヒトES細胞に関しては、胚葉を超えた分化能を有しているとともに、無限増殖能を有することから、多数の患者への移植が可能である。また、海外から輸入されたヒトES細胞が臨床研究に用いられることも考えられる。

また、ヒトES細胞については、生命の萌芽を滅失して樹立されることから、倫理的な課題を有している。このため、余剰胚の提供、樹立、保存、分配、分化誘導及び移植に際して尊厳をもって実施することが必要である。特に余剰胚の提供、樹立、分配等に際しては、配慮が必要であることから、臨床に用いるに当たっては、臨床での特性に応じた議論と制度作りが必要不可欠である。

(3) 国内で基礎研究用に樹立されたヒトES細胞に関する課題

文科ES樹立・分配指針に基づき樹立されたヒトES細胞については、提供時におけるインフォームド・コンセント(IC)の内容が基礎研究での使用に限定されている場合がある。また、余剰胚の提供又は樹立に関する倫理面の審査は十分に行われているが、生物学的な安全性等に基づく審査が行われていない。そのため、現時点で、文科ES樹立・分配指針に基づき樹立されたヒトES細胞を臨床研究に使用することは困難である。他方、基礎研究用に樹立されたヒトES細胞を臨床研究に用いることにより、難病等により苦しむ患者を助け

ることができる可能性もある。そのため、基礎研究用に樹立されたヒト ES 細胞を臨床研究に用いる場合に必要とされる動物試験等安全性の評価方法及び手続、基礎研究での使用を前提とした IC を臨床研究に用いる場合に必要とされる対応、移植に際して必要となる手続、患者への説明内容等に関して、詳細な検討を再度行った上で、基礎研究用に樹立されたヒト ES 細胞を臨床研究に用いることの可否について検討する必要がある。

(4) ヒト iPS 細胞

ヒト iPS 細胞については、ヒト ES 細胞に比べると、採取等に際する倫理的な課題は低いが、樹立に際して遺伝子導入等を行う必要があること、樹立までの操作手順が多いことから、物理的・化学的・生物学的汚染の可能性が高くなるという問題を有している。また、樹立された細胞については、特性、品質等の揺らぎが大きいことから、樹立方法のみでなく樹立方法と連動した品質の確認が必要不可欠である。

また、ヒト iPS 細胞は、提供者の遺伝情報の全てを含み、連結可能匿名化を前提に樹立から移植まで行われることから、それぞれの段階における個人情報の漏えい等を防止するための対策について検討を行う必要がある。

5. 今後の方向性

ヒト ES 細胞等の樹立と分配に関する 5 回の委員会における議論の結果、ヒト ES 細胞に関する早期の臨床応用を可能とすることが今後の再生医療研究の推進には必要不可欠である。また、公衆衛生的な観点からトレーサビリティの確保を目的とした連結可能匿名化を基本とすること、及び臨床研究における使用に特化した指針を早急にとりまとめることが必要である。

今後、指針の策定に向けて、ヒト幹細胞（ヒト体性幹細胞、ヒト ES 細胞（基礎研究用に既に樹立されたものを含む。人クローン ES 細胞は未だ樹立されていないため含まない。）、ヒト iPS 様細胞（ヒト iPS 細胞、ダイレクトリプログラミング細胞等の遺伝子操作等を受けた細胞）等）の採取（又は余剰胚の提供）、樹立、保存、分配等に関する課題について検討を行う必要がある。