

総合科学技術会議
第29回生命倫理専門調査会議事概要(案)

1. 日時 平成16年3月30日(火) 15:30～18:00

2. 場所 中央合同庁舎第4号館 共用第2特別会議室

3. 出席者

(委員) 薬師寺泰蔵会長 阿部博之議員 大山昌伸議員 岸本忠三議員
黒川清議員 黒田玲子議員 石井美智子委員 位田隆一委員
垣添忠生委員 勝木元也委員 島蘭進委員 高久史磨委員
町野朔委員 鷲田清一委員

(招聘者) 石野史敏教授 小倉淳郎室長 中辻憲夫教授 中畑龍俊教授
新川詔夫教授

(事務局) 林統括官 永松審議官 上原審議官 清水審議官 外山参事官
他

4. 議題

- (1) ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方について
- (2) その他

5. 配付資料

資料1 総合科学技術会議第28回生命倫理専門調査会議事概要(案)

資料2 今後の検討の進め方(案)

資料3 第29回生命倫理専門調査会におけるヒアリング

資料4 『「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」(中間報告書)
に対する御意見集』の訂正について

ヒアリング資料 石野史敏先生 説明資料

小倉淳郎先生 説明資料

中辻憲夫先生 説明資料

中畑龍俊先生 説明資料

新川詔夫先生 説明資料

(薬師寺会長)お忙しいところ、どうもありがとうございます。座ったままで始めさせていただきます。第29回生命倫理専門調査会を開催させていただきたいと思います。

お忙しいところ、本当にありがとうございます。

今月は、これで2回目でございます、ややハードスケジュールで恐縮でございます。よろしくどうぞお願いいたします。

今日は、2時間半ということで、ちょっと長丁場でございますので、ご協力をお願いしたいと思います。

それでは、まず資料の確認をさせていただきます。それから、補足事項がありましたら、あわせて事務局の方からお願いいたします。

(外山参事官)資料1が、前回の議事概要(案)でございます。

資料2が、今後の検討の進め方ということで、前回より若干バージョンアップしてございます。

資料3が、本日のヒアリング事項、それから説明をお願いした先生方のご紹介でございます。

資料4でございますけれども、前回の資料の中で、パブコメの資料でございます、1カ所訂正がございます。前回、最終的に第三者の個人情報の保護の観点から、匿名がふえたことを集計に正しく反映させておりませんでしたので、資料4のとおり訂正いたします。

それから、そのほかの資料といたしまして、ヒアリング資料、今日の5人の先生方の資料がございます。石野史敏先生、小倉淳郎先生、中辻憲夫先生、中畑龍俊先生、それから新川詔夫先生の資料でございます。

それから、お手元に生命倫理専門調査会参考資料をお届けしてございます。めくっていただきますと、先般の中間報告書がございますし、それからその裏に目次をつけておりますけれども、関係する法令、それから答申、報告書等がございます。ここには、旧科学技術庁の時代のクローン小委、あるいはヒト胚小委から総合科学技術会議におけるヒトES細胞、あるいは特定胚指針等の答申等も含めてございます。

それから、次のページでございますけれども、日本産婦人科学会の倫理的に注意すべき事項に関する見解といったものを取りそろえてもございます。

なお、この資料につきましては、必要に応じてまたバージョンアップしてい

きたいと思えますけれども、毎回使わせていただきますものですから、会議終了後も机の上に置いていただきたいというふうに思っております。

以上であります。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

この資料でございますけれども、前回ご希望があったとおりきちんとそろえさせていただきますので、手元資料としてぜひともお使いいただきたいと思います。くどいようでございますけれども、中間報告書の後に目次が出ておりますので、この内容が入っているということでございます。よろしくどうぞお願いいたします。

それから、最初に、議事概要について確認をしたいと思えます。

資料1に議事概要がございます。これは既に先生方にお渡しして、コメントをいただいております。大体すべて済んでいるものでございますので、できますれば、これで確定したいと思えますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、そうさせていただきますと思えます。

それでは、早速審議に入らせていただきたいと思います。

本日は、前回ご案内をさせていただきましたように 前回ご案内と申しますか、いろいろきちんとした科学技術的な話をするということで、確認でございます。

位田先生の方からいただきましたヒアリングみたいな中に、哲学、倫理学、宗教学等も入れてほしいということでございますけれども、この資料2の今後の検討事項がございます。その(4)の中に哲学、倫理学、宗教学に関する記述の取扱いというのを、お約束どおり、ここに入れさせていただきます。ですから、その中でまた再度考えてみたいというふうに思えます。それでよろしゅうございますでしょうか。

島園先生、どうぞ。

(島園委員) 今後の検討の進め方の読み方なんですが、1の「確認すべき事項」は、今日のように専門の先生方を呼んで、お話を聞きながら確認するというような意味と理解してよろしいですか。

(薬師寺会長) はい、そういうことでございます。

(島園委員) そうすると、この(3)の未受精卵の採取というのは、前回されたということになりますでしょうか。

(薬師寺会長) この辺は、私も今日のことばかり頭に入れてまして、今日は(2)のところをやらせていただくようでございますけれども、事務局に聞きたいと思います。

(外山参事官) この未受精卵の採取に関しまして、前回、久保先生のご説明の中で、石井委員の方からのご質問に関し、こういった採卵に際しての副作用の説明であるとか、あるいは採卵に至るまでの卵巣の刺激法の副作用の説明であるとか、そういったことを完全にした上でやらなければいけないというふうなコメントがあったわけでございますけれども、これまで未受精卵の採取に関して、集中的にお聞きいたしましたのは、14年4月26日の第16回生命倫理専門調査会におきまして、1人は不妊治療を受ける女性の視点からのヒアリングということで、フリーライターのフィンレージの会の会員の鈴木さんから、排卵誘発剤を使用した場合の負担とリスクということに関連してご意見をいただいておりますことと、それから治療の現場からはということで、セントマザー産婦人科医院の田中先生の方から、卵巣過剰症候群あるいは卵巣過剰刺激症候群といったこの副作用について伺っておるところでありまして、現段階ではさらなるヒアリングということは予定しておりませんが、会議の運営上、会長の方からご指示があれば、またセットしたいと思います。

(薬師寺会長) 島園先生、それでよろしゅうございますでしょうか。

(島園委員) ここの最初に、採取の際の母体への浸襲性ということが問題なんだというふうに挙げてございますけれども、久保先生のお話は、そのところのお話がほとんどなかったもので、これに書いてある確認すべき事項の一番大事なところが抜けていたのではないだろうかと思います。

(薬師寺会長) 私、この点に関し素人でございますので、恐らく島園先生は私

より内容は詳しいと思いますけれども、久保先生の話で浸襲性は話をちょっと触れられたような気がするんですけども、いかがでございますでしょうか。ほかの先生方。

やはり、浸襲性の問題は非常に重要だというふうに私は、今までどちらかという、いわゆる母体の方の女性の方々のことをきちんと考えていないのではないかということで、久保先生にもそういうお話をお願いをしたわけございまして、どういうふうに議事録の中に出ているかどうかわかりませんが、恐らくそういうことはちゃんと触れられたように思いますが、島菌先生はそういうふうにお思いになりませんでしたか。

(島菌委員)ほかの先生方に聞いていただければわかると思いますが、どなたもそうは思っていないと思います。

(外山参事官)ちょっと補足いたしますけれども、前回、未受精卵の採取について、確かに久保先生からお話いただいております。ただ、久保先生のペーパーの主たるところは、その実際の採取に至った段階における穿刺、刺す場合のいろいろな出血の問題点であるとか、そういったところにペーパーの力点が置かれておりました。

繰り返しになりますけれども、そこに至るまでの卵胞刺激、卵巣刺激に関する事柄については、石井委員の質問に答える形で述べたということでありまして、全く採取の安全性、あるいは負担について説明してなかったわけではないけれども、後半の部分に力点を置いた説明になったという点は事実でございます。

(薬師寺会長)勝木先生。

(勝木委員)島菌先生のご指摘は、説明が不十分というご指摘だと思うんです。パブリック・コメントの中に、弁護士会からのところでアンケートをとったところ、定量的なデータとして浸襲性の強いものであることが述べられております。そういう定量性のある実態がきちんと報告されることは、どちらにせよ非常に重要な事実をここで確認することになると思いますので、客観的に調べたいと思います。

(薬師寺会長) それでは、会長預かりにさせていただいてよろしゅうございますか。きちんと対応したいと思います。

議事録の30ページの中に、この辺が勝木先生が、触れられているけれども不満足だということだと思えますけれども、やはり副作用のことが触れられております。それから、今、岸本先生からもご指摘ございました26ページにもございます。

いずれにいたしましても、会長預かりにさせていただきまして、この件はきちんと対応させていただきたいと思えますけれども、よろしゅうございますか。

(石井委員) 会長預かりというところで申しわけありません。先ほどから私の名前が何度か出てきているものですから、ちょっと言わせていただきます。

私としては、質問にはお答えいただけなかったという認識です。ただ、もう時間がなかったものですから、再度質問することはしませんでした。私の質問に答えられているとお考えであれば、それは違うということを申し上げておきたいと思えます。

(薬師寺会長) 私、担当といたしましても、なかなか忸怩たるものがございまして、やはり限られた時間でございまして、事実確認をいろいろお願いをしている先生方に、どうしてもお願いするときに時間がない場合がございます。その辺は、どのような形できちんと対応したらいいかは考えさせていただきますけれども、会長預かりにさせていただいてよろしゅうございますでしょうか。

それでは、本日はこの資料2をごらんいただきたいと思うわけでございますけれども、今後の検討の進め方でございまして、(2)の研究目的のヒト受精卵・人クローン胚の作成・利用ということで、下2つの難病や重篤な先天性疾患に関する研究の具体例、それから、体性幹細胞を用いた再生医療の見通しということが書いてありますので、この辺のところはきちんとした科学的な事実、研究の現状、それから研究の展望について、我々はきちんと確認をしておく必要があるのではないかと思ひまして、今日は、5名の先生にお願いをいたしました。

先ほど、参事官の方からございましたように、ご案内のように、体性幹細胞を用いた再生医療の研究ということに関しまして、京都大学の中畑先生におい

でいただきました。

それから、ヒトES細胞を用いた研究ということで、京都大学の再生医科研究所の中辻先生にお願いをいたしました。

それから、これまで動物との問題、それから人との問題がございますので、動物を用いたクローン技術の研究について、理研つくば研究所のバイオリソースセンターの小倉先生に来ていただきました。

それぞれ最初に、これら3人の先生に20分以内でお話をいただいて、くれぐれも科学的な事実、研究の現状、研究の展望について客観的なご説明をお願いしたいと思います。

それから、その後、難病や先天性疾患に関する研究における具体的な可能性について、医科歯科大の石野先生、それから長崎大学の新川先生においでいただいております。お2人が1つのテーマでございますので、後の方の先生方は15分ぐらいでご説明をいただきたいと思います。5人の先生にご説明いただきますので、最初、3人の先生にお話をいただいた後に質疑応答の時間をとらせていただきたいと思います。

それでは、中畑先生、よろしくどうぞお願いいたします。

(中畑先生) 京都大学の中畑でございます。それでは、ちょっとマイクの関係で座ってご説明させていただきます。

(薬師寺会長) どうぞ。

(中畑先生) 私に与えられたテーマは、体性幹細胞を用いた再生医療の現状と見通しということで話をすることでございます。

この再生医療といいますのは、障害を受けた細胞、組織、あるいは臓器を体の中で再生させる方法と、体外でつくった細胞を用いて再生させるという2つの方法があるわけですが、その根幹をなす細胞としては、幹細胞、幹になる細胞というのが、その再生医療のもとになるというぐあいに考えられておりました、一応ご存じのような、我々の体の中にある体性幹細胞と胚性幹細胞がその候補になっております。

この幹細胞にはhierarchy、階層がありまして、非常に未分化な幹細胞は自己複製能が非常に豊富で、しかもいろいろな細胞に分化できる能力を持ってい

ると。一方、かなり限局された、例えば血液にしかたれない造血幹細胞とか、あるいは肝臓にしかたれない細胞とか、分化の方向も限定された体性幹細胞、両方あるわけですが、我々の体の中にもMAPCsと呼ばれる、かなりES細胞に近い能力を持った細胞があるということが、この2年ぐらいの間にわかってきましたが、ただ、これはビルファールというアメリカの研究室で成功しているんですが、それ以外の研究室ではなかなか再現できないということで、この存在そのものも完全にまだ証明されたわけではありません。

一方、この体性幹細胞、ここにありますような幹細胞の間には可塑性があって、血液をつくる細胞も、一部も肝臓になれるんじゃないかというようなことも議論になっております。

再生医療の対象となる疾患は、血液、神経、循環器、その他あらゆる疾患が再生医療の対象になるというぐあいに考えられておりますが、これから再生医療を進める上では、人の体性幹細胞を測定できるような動物をつくる必要があるということで、最近、新しいNOGマウスと呼ばれるマウスが開発されました。このマウスは、人の幹細胞を非常に受け入れるということで、その幹細胞の分化の能力なんかも検定することができます。

例えば、この臍帯血からとったCD34⁺細胞と呼ばれる、よく臍帯血移植に使われている細胞ですが、これをこのネズミに移植をしますと、ネズミの抹消血中には、人の細胞が大体四、五割流れてくると。骨髄中、あるいは脾臓も大体七、八割は人の細胞に置きかわって、そのマウスはピンピンしているということで、このマウスでは、人のメイグロベンというのが血中に流れてきますので、だから、このマウスの個体を使って人の幹細胞の能力を測定できると、そういう形が最近では確立できております。

また、この形を使いまして、例えば人の体性幹細胞が、本当に可塑性があるのかどうかと。例えば、人の造血幹細胞というのは、本当に肝臓とかほかの組織にもなれるのかどうかというようなことも最近では検定できるようになってまいりまして、一例を挙げますと、これは人の臍帯血からとったCD34⁺細胞をこのネズミに移植をして、血液以外の細胞がどういうぐあいに変わってくるかということを見ているスライドですが、この緑とか、あるいは少し赤っぽく染まっている細胞、これはすべて人に由来する肝臓の細胞なんですね。これは人のアルブミンがつくられていましてと緑に染まってきましたし、人のヘパトサイト、人の肝臓の抗原を持っていると赤く染まって、ちょっと黄色く染まってい

るのも両方持っているということですが、こういうぐあいにこの肝臓の組織の一部を見ますと、人のCD34⁺細胞を移植したにもかかわらず、肝臓の中で人の肝臓の細胞がつくられているということがわかります。

実際にこの移植したネズミでは、人のアルブミンの遺伝子がちゃんと移植したネズミにおいてのみ発現しておりますし、抹消血を見ますと、ちゃんと人のアルブミンがつくられて、抹消血も流れてくるということで、こういった事実を見ますと、骨髄、あるいはその臍帯血の、従来、造血幹細胞と呼ばれて臨床に使われてきたような細胞も、うまい方法を使えば肝臓なんかを大量につくって、それを医療に使える可能性があるということを示しています。

また、これは人ではなくてネズミの実験ですが、GFPマウス、緑に光るネズミがいるんですが、それから造血幹細胞の分核をとってきまして、どんな組織に変わるかというようなことを見ていきますと、肝臓も含めてさまざまな組織が変わってくるわけですが、これは非常に筋肉もこういうぐあいに変わってくるというようなことを示しています。こういったことを見ますと、この体性幹細胞自身も、かなりの能力を持っているということがわかります。

こういった骨髄とか、あるいは臍帯血の中にある造血幹細胞、あるいはそれ以外の体性幹細胞もここにありますような骨髄の中にあるわけですが、そういった細胞を使って、さまざまな再生医療というのを展開できるという可能性を示しています。

実際に、例えば造血幹細胞を体の外でふやして、それを移植に使うというようなことも現在試みられておまして、もし造血幹細胞を体外で大量にふやすことができれば、例えば今行われている骨髄バンクからの移植でも、大体7~800cc骨髄をいただくわけですが、それが10ccとか、そのくらいを使って、ふやして、移植をするということができれば、ドナーのリスクが非常に軽減されますし、入院もしなくて外来で骨髄をとるということもできますし、あるいは臍帯血なんかも大人へも安全な移植になるだろうと。

あるいは、血液製剤は今ウイルスが非常に問題になっておりますけれども、こういった造血幹細胞を体外でふやして、工場で血液製剤をつくるという時代をできるだけ早く迎える必要がありますので、そういった意味では、この造血幹細胞をふやすという研究が非常に今求められております。

そういうことで、まだ余り進んでいないのですが、こういったサイトカインの組み合わせで、大体4~5倍までふやせるという状況になってきて、それで

臨床医療を始めようということで、この秋ぐらいを計画しておりますけれども、最近、この再生医療においては、安全性ということが非常に強く求められる時代になってきまして、GTP基準といって細胞を無菌的に処理をします。しかも、GMP基準に沿った培養液とかサイトカインとか、そういった厳密に安全なものを使って細胞を処理すると。あるいは、もちろん牛の血清などは使わないで、できるだけ無血清の血で培養すると。あるいは、完全な閉鎖系で、外からコンタミネーションがないような形で細胞を処理するというようなことが非常に強く求められておまして、それをしかもセルプロセッシングセンターと呼ばれる安全な無菌的な環境の中で、十分教育を受けた者が、だれがやっても同じような製品としてつくると、そういったことが強く求められております。

そのために、例えば臍帯血を見てみますと、臍帯血バンクで保存されているこれを溶解して、CD34⁺に分けて、細胞をふやして、それで最終的に洗って患者さんに戻すと。この過程というのは、すべて完全に閉鎖系でやると。しかも、血清を使わないと。そこで使う試薬は、すべてGMP基準の安全なものを使うと、そういったことが求められるような時代になってまいりました。

実際、この無血清に血清を使わないと、細胞のふえは非常に悪いわけですがけれども、ただ、こういった未分化の細胞はかえって血清がない方がよくふえるというような条件も見つかってききましたので、こういった安全性、あるいはこれができる細胞が染色体異常等が起こらないかどうかとか、そのほかいろいろな検定をして、より安全な医療をしていくということで、こういったことが現在求められるような時代になってまいりました。

この神経疾患に対する再生医療ということで、特にパーキンソン病とかアルツハイマー病、あるいは小児科では脳性小児麻痺、あるいは脊髄損傷、さまざまな治療が再生医療のターゲットになるだろうというぐあいに考えられておまして、欧米では、パーキンソン病に対して胎児の脳を移植をします。しかも、5体ぐらいの胎児の脳を患者さんに移植をします。その成績が、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンという非常に有名な雑誌に、ランダムイズスタディーとして出ているというようなことで、胎児の脳を使った再生医療というのも実際に行われているわけですが、特にこういった疾患に対しては、その再生医療が強く求められております。

その方法としましては、体の中にある神経幹細胞を何らかの方法で刺激をして、増殖させてやると。これは理想的な方法ですがけれども、そのためには、こ

の神経幹細胞の自己複製因子を同定するというような研究が今後必要になってまいります。体外で取り出した細胞を患者さんに戻すということでは、死亡胎児の脳組織を利用すると。これは非常に倫理的な問題がありますし、もう一つは、ドーパミン産生細胞にいく細胞が非常に少ないということが1つの問題になっております。

それから、体性幹細胞の可塑性を利用する。例えば、骨髄とか臍帯血を利用して、それがうまくできないかと。確かに骨髄などからも神経というのは、少し分化するということが最近わかってきましたけれども、ただ、いかにしても非常に少ない細胞しかふえてまいりませんので、それをいかにしてふやすかという技術の開発が求められます。

一方、このES細胞からは、倫理的な問題が非常にありますが、神経細胞は無限につくると。それから、ドーパミン陽性の神経細胞という、特にパーキンソン病なんかで求められる細胞が、ES細胞から非常に大量につくれるという、非常に利点があるわけですが、ただ、こういった倫理的な問題とともに、神経以外の細胞もつくられてしまうという、この問題を解決する必要があります。

これは、慶応の岡野先生のところでお借りしたスライドなのですが、脊髄損傷、損傷を受けた患者さんに、ここに神経細胞を移植をすると。現在では、胎児の脳から神経幹細胞を移植するというのが一つの方法として考えられておりますけれども、ただ、細胞を入れるだけではだめで、そこに起こっている科学的な現象というのを十分解析をして入れないと、あまり意味がないというふうなこともわかっております。ここでは、受傷、傷を受けたときには髄液中のIL-6等が非常に上がるということで、それを抑えるというような治療を組み合わせることによって、より有効な治療になっていくと。これは、IL-6リセプターに対する抗体を使って一緒にやっているんですが、抗体を使うと非常にきれいに治ってくるというようなことを示しています。

そういったサイエンスと、ただ細胞を入れるだけではなくて、そこに起こっている科学的な現象を十分検討しながら、この再生医療というのを進める必要があるということのを的確に示している事例であります。

一方、この神経幹細胞の自己複製因子を何とか見つけて、そうすれば、体の中にある神経幹細胞を刺激できるんじゃないかというような研究も行われておりまして、神経幹細胞というのは、私のような年齢になってもまだ少し残って

いるということがわかっておりますけれども、こんな場所にあるわけですが、そこに発現している遺伝子を、新しくその場所だけに発現している遺伝子をとってきて、それを分化すると、その遺伝子の発現が消えていくと、こういったような新しい遺伝子が見つかっておりますので、こういったものを応用することによって、インビボで再生させるというようなことも将来的には考えられています。

一方、この重症心不全に対して、再生医療というのはやはり今非常に期待をされているわけですが、現在、重症の心不全に対しては、特にこの心筋梗塞とか、あるいは心筋症等については、薬物療法、あるいは外科で左室の縮小術、あるいはそれがだめだったら心臓移植ということになるわけですが、この移植のドナーも非常に限られているということで、新しい治療法が求められておるわけです。

その中でも、特にこの再生医療というのが、非常に期待を集めているわけですが、そこでは胎仔の心筋細胞、これは増殖力が非常に旺盛ですので、これを用いる方法、あるいは骨格筋とか平滑筋を用いる方法、それから骨髄の細胞を用いる方法、あるいはES細胞を用いる方法等が考えられております。

現在、この胎仔の心筋を使う方法、それから骨格筋を使う方法、あるいは骨髄を使う方法、ES細胞を使う方法、それぞれ利点と欠点があるわけですが、胎仔の心筋細胞は、心筋としての機能も非常にうまく発揮できると。ただ、倫理的な問題等がございます。あるいは、拒絶反応の問題等もございます。

それから、骨格筋を使った治療というのは、これはフランスで特に行われたわけですが、ただ、なかなかこちらみたいなギャップ・ジャンクションがうまくできなくて、不整脈が非常に起こって、何人かの患者さんが亡くなったということで、現在のフランスのプロトコルは中断しております。

一方、骨髄から心筋をつくってこようというような研究も行われておりますけれども、ただ、これはまだ非常に増幅が難しいということがございます。

一方、ES細胞は簡単に心筋になって拍動してくるわけですが、ここに当然のことながら、倫理的な問題と、それから心筋細胞になる細胞だけを分離する技術の確立が求められます。

この自分の骨髄の単核球を、実際に重症の慢性の心不全の患者さんの治療に使ったということが、これはサーキュレーションに載っておりますけれども、有意な心機能の改善が得られたということが出ておりますけれども、骨髄のど

んな細胞が心筋になったのか、あるいは単なる心臓の中の血流がよくなっただけではないかというようなことも言われております。

あと、これはうちの大学院生がやっているんですが、本当は拍動するわけなんですが、これは骨髄を培養していきますと心筋ができてきまして、これがピクピク動くわけですけれども、ちょっと動かなくて申しわけありません。

そういうことで、骨髄から確実に心筋はできるわけですけれども、ただ、それを本当に医療に使えるほどの心筋をつくれるか、あるいは実際にそれを応用できるかどうかというようなことについては、まだまだ研究が必要というぐあいに考えられております。

一方、胎仔の心筋細胞を使うということで、これも報告、これは動物実験ですけれども、胎仔を使った場合は、心機能が非常にうまく改善するということが報告されております。それからまた、ES細胞から分化させた心筋というのかなり機能的にはいいというようなことも報告されております。

こういった再生医療を安全に、より健全に進めるために、現在、厚生科学審議会の中のヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方に関する専門委員会、これは現在では人の体性幹細胞だけを扱うということになっておりますが、そこで今現在、指針づくりが行われておりまして、特に、今議論になっておりますのは、胎仔の細胞を使うことの是非、あるいはそこにおける問題点等について議論を進めております。

これは、毎年厚生科学審議会の中で行っているアンケート調査で、全国で実際どんな治療が行われているかということ、現在アンケートで調べておりますけれども、これは一昨年のデータで申しわけありませんけれども、さまざまな治療が行われていると。パージャ病とか抹消の循環不全に対して、骨髄の細胞を移植したとか、あるいは抹消血の細胞を移植したと。あるいは臍帯血のCD34⁺細胞を、このマウスの骨髄のストローマ細胞上で増幅して、実際に患者さんに戻したと。ただ、これは異種移植になりますので、これはFDAの方からもストップがかかったというか、そういう問題もありますので、これは現在1例だけで中止されておりますけれども、そのほか、自分の骨髄を実際に心筋の中に打ち込んだというようなことも実際行われておりまして、こういった指針がまだできていない現状で、かなり各大学、あるいは病院の倫理委員会を通して再生医療が行われているわけですけれども、こういった医療を本当に安全に行うために、こういった5原則ですが、こういったことを考えながら指

針をつくっているところでございます。

以上でございます。

(薬師寺会長) 中畑先生、どうも大変ありがとうございました。

最後の5つのポイントは、我々にとってもなかなか含蓄のあるポイントでございます。

それでは、続きまして、早速時間の関係もございまして、京大の再生医化学研究所の中辻先生、お願いいたします。

(中辻先生) 京大の中辻です。

私の話は、前半というか3分の1ぐらい、人ES細胞の現在の日本の状況をざっとご紹介した後、将来展望というか、特に体性組織幹細胞と比較した話をしたいと思います。

これが、ご存じのように現在存在している文部科学省の指針でして、不妊治療でつくられたけれども、使われないことが決定したものだけを使うとか、そういうふうなことが決められています。そして、樹立機関がつくって、それを実費または無償で主要機関に分配して、両方の研究は二重の審査を受けるということで、2年前に樹立の承認、確認を得て、やっと昨日、最初の分配が始まったというところです。

そして、今までのところ、凍結胚をいただいて、こういう細胞が壊れたものがほとんどです、不妊治療に使われて残ったものですから。そのうち胚盤胞というES細胞をつくれる状態になったものが3個のみ入手できました。そして、その内部細胞塊と呼ばれる、外は胎盤とかいろいろな組織になって、内側が本体をつくるんですけれども、本体の内部細胞塊を取り出して、これは最初につくられたものですけれども、結局、頑張って3胚盤胞から3個のES細胞株をつくることができました。これをKhES-1、2、3と名付けまして、これから分配を行っているわけで、常識的なES細胞として性質を持っているということを調べまして、染色体が正常かどうかを調べて、染色体標本の数でしますと、染色体は事故でなくなることもありますので、80%、70%はほぼすべての細胞が染色体正常なものだと考えられますけれども、幸いにも染色体はすべて正常な細胞株が得られて、培養下で神経細胞が簡単に分化していきまして、SCIDマウスという、非常に重度の免疫不全マウスに移植するとやっと

定着してこういうような組織が分化することを確認できたというふうなことで、昨日から開始していますのは、ヒトES細胞からの樹立と特性解析を行って、凍結保存をもう既に200とか100容器に保存していますけれども、それを順次政府承認を受けた使用機関へ分配して、培養のプロトコルの方法も渡しまして、研修も必要に応じてやっていくと。

将来、もっと使用者がふえてくれば、公的なバンクと連携するというふうなことも考えたいと思います。

これが現状でして、これからどういうことをやらなければいけないかといいますと、臨床応用ということで、実はかなりの部分、これは進んでいまして、無血清培地から完全合成培地、つまり動物由来の微生物、ウイルスの感染の危険性がないES細胞株を最初からつくらなければいけない。既に血清は使わない培地で樹立・増殖維持をしております。それから、完全合成培地という、動物蛋白質を含まないものの開発が世界的には進んでいます。シンガポールとかアメリカとか世界的に進んでいる。

フィーダー細胞に関しては、既にヒト細胞を用いた樹立と増殖維持が成功しています。これは異種細胞であるマウス細胞との接触を避けて、内在性レトロウイルスの感染の危険性をなくするためですけれども、我々のところでも、既に、まだ完全には発表していませんが、ヒト由来細胞を用いた維持は成功していません、樹立はまだはやっていないですけれども。

それから、樹立されたものをフィーダー細胞を使わないである程度維持することの成功例は報告されています。ただ、樹立は維持に比べれば圧倒的に難しいので、現実的には、ヒト細胞をフィーダー細胞として使って樹立して、それをフィーダー細胞なしで、応用の前に維持するという事は、一、二年のうちに可能になっていくんではないかと思います。これはすべて一、二年のうちに、あるいは二、三年のうちに可能になると考えています。

そうなりますと、技術が確立しますと、あとは我が国でも行わなくてはいけないと思いますけれども、GMP基準に適合した施設で、GMPに準拠した手順を記録を残して、品質管理を確実にしたようなヒトES細胞株をつくって、これは中畑先生が努力されている厚生労働省のガイドラインとも関係してきますけれども、臨床応用に使用できるような細胞は、どういうものでなければいけないかということを満たすようなものをつくっていく必要があります。実際、特性解析に関しては、国際的なネットワークで基準づくりが始まっていますし、

無血清培地の開発も国際的に協力が始まろうとしています。

それで、幹細胞は、中畑先生がお話ししたように、いろいろ種類があるんですけども、ES細胞は増殖能がほぼ無制限で分化能が高い。組織幹細胞は増殖能、分化能とも限られていることが多い。ただし、例えば本人からとってきた細胞を治療に使うことは、何が起きているかわからなくても、治療効果さえあればということが極端に言えば言えるほど、安全性を確保できるわけですけども、一般的には中絶胎児の由来とか、他人の細胞を使うところからいろいろな問題が生じてきます。

1年ほど前に、組織幹細胞も意外にもいろいろな、予期していない分化能があるとか、あるいは大人からでも長期間増殖させるような細胞といった、多分化能を持つような細胞がとれたという報告があったんですけども、この1年は、それは本当か、どれくらい確実かというふうに見直す時期になっていまして、例えば、最近、ネイチャーとかそういうものを見ますと、細胞融合で、移植した細胞がそこに分化した心筋とか、細胞融合することによって、見かけ上変化したように見えただけではないか。これで、すべて説明できるということとか、リポートできないということとか、今ネイチャーのオンラインで2つ出ているのは、造血幹細胞から心筋の修復はできなかったという2報が独立で出しています。

それから、セルの3月号にはレビューが出ていまして、結局のところ、今のところ、言われていたアダルトのステムセルの応用というのは、どのくらい、まれには起きるかもしれないけれども、それを実用化できるかどうかというのは全くわからない状態であると。細胞融合でほとんど説明ができると、見かけ上のポジティブだと。

結論としては、少なくとも今の時点で何年後にそういう大人の持つステムセルのプラスティシティーを利用したものを、何年か後に実用化できるというようなことは全くわからない状態だということであることは、控え目に言っても確かと考えています。それに比べて、ES細胞は既に世界各地で確立されておりますし、無限増殖能と多分化能を持っている。

組織幹細胞に比較してどれだけ有利かというのを、今日はそういう会ですのでお話ししますと、当然のことながら、私、発生生物学者なんですけれども、胎児の発生初期につくられる細胞種はES細胞から分化することはたやすいけれども、大人の中からの幹細胞から普通はつくられないようなものへ

分化させることは、大人の幹細胞は難しい。中畑先生もおっしゃったドーパミン神経、あるいは運動ニューロン、これらの投射型のニューロンというのは、いろいろな重篤な疾患の治療にとって重要なんですけども、それはES細胞からは比較的容易に分化できているけれども、大人の神経幹細胞、あるいは胎児からの幹細胞からでも分化するのはあまり成功していない。

あるいは、心筋細胞、インスリン分泌細胞に関しては、ES細胞からも実用化できる程度になるのには数年まだ必要なんですけども、数年以内に確実にできるだろうと思います。

それから、さらにはES細胞を使いますと、そもそも神経幹細胞とか間葉系幹細胞、いろいろな組織幹細胞をつくり出すことができるわけです。ES細胞から組織幹細胞をつくって、それを次に利用することができるわけで、必要なだけつくり出して利用することができるということになります。

特性変化なしに無限にふえるということ、つまり早い増殖速度を長期間維持できるということは、実は量的な問題ではなくて、質的に違うことを可能にできます。つまり、いろいろな遺伝子改変に加えて、あるちょうどいいのが起きた1個の細胞をまたふやして使えらる。ですから、これは目的に応じて腫瘍形成能とかの安全性を確保するような遺伝子の装置を組み込むこともできますし、ある治療効果を高めることもデザインしてつくることができるわけですね。それは、遺伝子改変を加えて、たまたま遺伝子変化が起きた細胞を選んで、それをまたふやして使える。さらに、その中からまた次の変化を与えることもできます。

それから、ある意味では非常に大事なことは、同一特性を持つ細胞集団について、細胞機能や安全性などを十分にテスト後に使用することができる。つまり、とってくる方法は同じでも、実際にとれてくる細胞が全く同一であるという保証がない場合もあり得るわけですけども、このES細胞の場合は、選んできたあるポピュレーションをふやして、その大部分を凍結保存しておいて、一部を使って安全性をテストした後、その全く同じポピュレーションを使用できるという意味で、非常に品質保証ができる。

このことは、実は個別の患者さんについて、高度先進治療を行うということでのコストを考えますと、こうやって品質を安定した形の目的に応じたものを大量にサンプルを準備しておいて、必要に応じて、やけどをしたらすぐに供給するというふうな、心筋梗塞であればすぐに供給するというようなこと

ができることによって、細胞治療というのを一般医療として普及させることが可能になると思われます。

今、どれくらいES細胞を使った細胞治療が進んでいるかといいますと、パーキンソン病に関しては一番進んでいると考えられて、脳内移植ですので、免疫拒絶は比較的軽度であるが、ある程度拒絶反応はある。サルとヒトES細胞からドーパミン神経への分化誘導は非常に効率よく成功しています。

それから、サルES細胞からつくったドーパミン神経を疾患モデル、パーキンソン病のサルへ移植して、前臨床研究が今進行中でして、病態改善などよい結果が得られています。

それから、脊髄損傷などについては、免疫拒絶の回避手段が必要になるでしょうけれども、サルES細胞から運動神経への分化誘導は成功しているし、そういう細胞を移植して、疾患モデル動物での治療効果も報告されています。

それから、眼科疾患に関しては、やはり免疫拒絶の回避が必要になるでしょうけれども、サルES細胞から網膜色素上皮やレンズへの分化誘導を成功していきまして、これらを使って疾患モデルのラットへ移植して、病態改善が見られていると。ちなみにテラトーマ形成は起きていませんし、脊髄損傷ではないですけれども、脳内への移植のときに、神経細胞以外も分化しているわけですが、分化してきた神経細胞をセルソータなどで選別した後で移植すると、テラトーマの腫瘍形成は起きなくて、治療効果が高いということが報告されています。

それから、心筋梗塞に関しては、心筋細胞へは分化はすぐに進むんですけれども、効率を上げる研究は今進んでいると思います。

それから、中畑先生がおっしゃったように、心筋組織に取り込まれることがあります。

それから、糖尿病は、これはちょっと特殊でして、インスリンの分泌、つまり血糖値を感知して、インスリンの分泌量を変化できる細胞であればいいんで、それは透過性のカプセル内に封入して移植すれば、実はこれはアロジェニックな移植でも、動物実験で免疫拒絶を回避できることがわかっていますので、それはインスリン産生細胞がつくれさえすれば、すぐに移植できるという形になります。そのモデルの研究は、実は10ほど分化誘導に成功したという発表があるんですけれども、まだ実用化できるところまでは進行中です。

肝臓に関しても同じように、分化誘導の研究は進行中であります。

では、拒絶反応を回避することは、ES細胞の場合どうやるかと。遺伝子改変して拒絶反応を弱くすることはできるけれども、なくすことはできないだろうと。免疫抑制剤の投与量を下げるということができるでしょうけれども、究極的には再プログラム化という、分化した後の患者本人の体細胞から、そのゲノムを持った幹細胞をつくるのが理想的な形で、この委員会で話題になっています。卵の中での再プログラム化能を利用して、クローン胚からES細胞株をつくるというのが一つの、現実的に一番明白な方法だと思います。

最終的には、再プログラム化の仕組みがわかって、その因子がわかれば、試験管内処理で体細胞を幹細胞に変えることが、数十年後には必ずできるだろうと思っているんですが、数十年後まで皆さんが待っていることはできないわけで、その中間としては、我々は細胞融合ということは考えています。

でも、やはり今、患者さんからの手紙とかをいただきながら、できるだけ早く拒絶反応の問題を解決するめどをつけるにはどうしたらいいかと思えますと、私がつくった最終のスライドはこれです。これが研究者として考えた場合は、ベストの状態ではないかと。普通に受精卵からつくったES細胞株による細胞治療は、基礎研究から前臨床研究が、疾患によって違いますけれども、ざっと5年間ぐらいそれは進んでいくだろうと。それから、臨床研究から治療を実現するのは10年後ぐらいだろうと。10年後にはかなりの種類の疾患に関して、実際の治療が見える状態になっている。でも、このとき免疫抑制剤を大量投与すればできるんですけれども、それは患者さんのQOLを下げますので、拒絶反応をなくさないと治療困難な疾患は残る。

では、これをどうしたらいいか。今から用意しておかないと、10年後に治療できるようにこれはなりました。でも、この病気はできません。それから、また5年10年かかって治せるようにしましょうというのでは、それはあまりにも冷たいと思うんですね。やはり、それは卵子を使った体細胞核移植というのが、韓国の例が一つのキーになることを、情報を与えてくれます。それは可能であろうと。しかし、今成功率は非常に低い。100個程度の卵子が多分必要だろう。それでは実用は不可能だ。だから、その成功率をいかにして上げるかということとか、あるいはクローン動物が異常が起きることは確かだ、でも、そこからつくったES細胞が細胞治療に使えないということは全くなく、エピジェネティックな微妙な変化によって、動物の全体としての病気が起きてくるけれども、ただ心筋の機能は大丈夫だとか、いろいろなことがあるわけです。

から、そういう能力と安全性を実際につくったクローン胚由来のES細胞で、普通のES細胞とどう違うのかということを確認する研究が5年ぐらいで進むだろう。

しかし、そうかと言って、数十個になったとしても、数十個の卵子をどう入手するかという問題は残るでしょう。これは、私自身が今考えていることで、世界的にもES細胞と生殖細胞、この分野の人たちが考えて始めていることですけれども、アメリカの研究者が、マウスのES細胞から卵母細胞とよく似た細胞が培養下で出てきたことを見つけたわけですね。それが、受精能はないですし、どれぐらい発生することができるかわからないんですけれども、でも、大きな細胞であると。そうすると、ES細胞と体細胞を細胞融合するだけでも体細胞の再プログラム化ができるわけですから、大きな細胞でさえあれば核移植ができるわけですね。

ですから、ヒトES細胞を使った卵母細胞と類似の細胞の作成が多分5年間ぐらいかければ可能になるだろう。そうすると、これはたくさんのリプログラム、再プログラム化するための材料というか、そのための卵母細胞と似た細胞が入手できるということになりますね。そうすると、Bの研究が進んでいけば、このBの卵子数十個からできるようになったというときに、こっちの卵子に近い 似ているけれども同じではないと考えますけれども、似ているものを使えば、ES細胞株をつくって、7年後にはAに合流できるんじゃないか。これが、患者さんの声を聞いている者としては、やはり研究者として見ると、研究戦略としてはこういう形で進むのがベストだろう。これと並行にもちろん体細胞を何らかの処理をして、ES細胞に変換させる夢の技術は、それは研究は続けるとして、それは10年後、20年後か30年後になるかわからないという状況だと思います。

だから、この研究、この委員会の関連で言えば、やはりこれを私としては、科学者としては考えているということで、以上です。

(薬師寺会長) 中辻先生、どうもありがとうございました。

時間もございますので、続けて小倉先生にお願いをしたいと思います。よろしくお願いいたします。

(小倉先生) 理化学研究所の小倉です。

お手元の資料に、最初の3ページは時間の節約のために言葉でまとめたものがありますので、それに沿ってスライドの方も説明いたします。

スライドの方には、この大きな1番から4番までをスライドで説明させていただきます。

人、あるいはヒトES細胞には直接にはかかわりない部分も多いのですが、動物での現状を示させていただきます。

まず、クローンでありますけれども、ここで問題になります体細胞核移植クローンというのは、大きなクローン動物作成の定義の中のほんの一部であります。割球分断のクローン、それに対するものとして核移植クローンがあります。この核移植クローンは、主に未受精卵の核を除いてドナー核を注入、あるいは移植するというものです。そして、このドナー核の種類をもって2つに大きく分けられまして、受精卵、いわゆる2細胞期、4細胞期の核を用いるのが受精卵核移植クローンで、一方、体細胞になったドナーを使うのが、体細胞核移植クローンであります。

この受精卵核移植クローン、体細胞核移植クローン、実は技術的にはほとんど同じです。ただ、技術的にはほとんど同じなのですが、その結果が大きな違いになります。

これはおととしのデータで、並行してしている仕事でわかりやすいので持ってきたのですが、ここにあるのが受精卵クローンです。一方、こちらが胎仔、あるいは成体細胞での体細胞クローンで、牛での妊娠における生存率であります。すぐにおわかりになりますように、この体細胞クローンと受精卵クローン間に大きな差がありまして、この体細胞クローンに関しては、特に妊娠の後期、ここに後期と書きましたけれども、ここの部分です。ここの部分で大きく落ち込んでくるのが、体細胞クローンです。

すなわち、体細胞クローンであると30%から40%以上が妊娠の後期で死亡するということになります。つまり、先ほど申し上げましたように、技術的にはほとんどこの受精卵クローンと体細胞クローンは同じでありますから、これはそのまま体細胞と受精卵、ドナーの生物学的な性質をあらわしていることになります。

実際に、これがこれまでの主な体細胞核移植クローン、動物での成績です。よく言われますように、移植胚、あるいは再構築した胚あたり生存して産まれてくるのがせいぜい数%というレベルであります。ここで、注意していただき

たいのが、あらゆる動物種、そしてあらゆる細胞を用いてもこの技術は改善してこないということです。

2番として、動物の種間差について挙げさせていただきました。

もちろん、人はまだですが、さまざまな動物で行われています。実はもう既に10種類ぐらい成功しているのですけれども、再現性が確認されているのは、思ったよりも少なく、この反芻類家畜、ブタ、そしてマウスのみです。ウシ、ヒツジ、ヤギは、再現されますと、大体の特性というのがわかってきて、比較的産子がとりやすいけれども、異常産子の率が高いということが知られています。

一方マウス、これは我々がやっているのですが、非常に効率が低いけれども、産まれたものに関しては正常が多い。これは大きな種間差があります。ここで、ではマウスの場合は正常なクローンになるかということ、ここに低効率とありますように、実は妊娠の初期でほとんどの胚が死亡してしまいます。すなわち体細胞クローンというのは、もともと非常に効率が悪い、あるいは異常が生じやすい、それがどこでセレクションがかかるかの違いになってきます。つまり、マウスでありますと、異常な胚、胎児というものが初期でセレクションがかかるけれども、比較的に反芻動物では妊娠後期、あるいは周産期で異常が出てくる、あるいはそこまで生き延びてしまう、そういうセレクションがかかっていると考えています。

ウサギ、ネコ、ラット、サル、これについては、サルについても成功例なし、あとのものについては、まだ再現がされておられません。この種間差については、また後でもご報告いたします。

その3番目として、非常に低い効率、そして異常個体出現の原因というのはいくつになるか。新聞、雑誌などでクローン動物は異常だということは言われていますけれども、実はこの原因というものを整理しますと、大きく2つに分けられます。1つが、この遺伝的なジェネティックな原因、これは直接的にDNAや染色体の異常が生じるものです。これは主に技術的な問題です。つまり、卵子やドナー細胞の体外操作に起因する異常、あとはこのあたりは、核移植クローン特有のものでありますけれども、ドナー染色体が不安定になったり、あるいはドナー細胞そのものに元から生じていた異常、染色体異常が生じていれば、それはそのままクローンの異常になります。すなわち、これらの遺伝的な原因というのは、子孫に伝わりますし、あらゆる臓器にももちろん伝わっていく

ことになります。

一方、クローンでよく言われますのが非遺伝的又はエピジェネティックス、石野先生があとでエピジェネティックスの言葉の説明をなされますけれども、DNAの塩基配列の変換を伴わない、遺伝子発現の制御の部分で異なってくる、異常が起こってくるというのは、この非遺伝的な原因で、ゲノム修飾の異常とされていますけれども、これが核移植クローンでは起こってきます。

これは、また中辻先生もおっしゃったように再プログラム化、受精卵の状態にゲノムがなるためのそのときにエラーに関しては、遺伝子発現の異常、表現型異常に伝わるものであって、DNAの異常が生じませんので、これは子孫には伝わりません。ここでは2つの異常があることを覚えていただければと思います。

では、核移植クローンというと、主にこの再プログラム化エラーというものがよく取りざたされるのですが、一つ強調しなければいけないのは、やはりこのテクニカルな問題が生じるというものが必ずやあるということです。これを一つ説明させていただきます。

これがウサギ、あるいはアカゲザルの除核、すなわち核を除いた卵子にドナー細胞を入れた像でありますけれども、この矢印で示しているのが染色体。ここで、正常なものを示してないのでわかりにくいのですが、染色体が飛んだり、あるいはばらばらになったり、こういう染色体と紡錘系の形成異常というのは95%以上生じまして、これがウサギ、アカゲザルのいわゆるクローンが産まれない原因とされています。こちらは対照ですが、マウスの方は比較的遺伝的な異常というのは生じにくく、このような正常な染色体が形成されます。

あともう一つ、遺伝的な問題ではなく、エピジェネティック、いわゆる非遺伝的な問題として私たちが研究しておりますのが、ほとんどがクローン特有の問題になります。つまり、遺伝子発現がおかしくなることで表現型がおかしくなるというカスケードから生じるもので、マウス、ウシ、ヤギ、ブタ、ヒツジ、これらすべてについて異常が報告されています。この我々のところでは、クローンマウスの肺炎、こちらが正常の肺で、これがクローンマウスの肺炎です。これらのマウスは早く死亡します。そして、同様にクローンマウスの肝細胞の壊死 この部分であります、こういうものも観察されます。

ウシは主に、これらすべて生後、産まれて異常が生じるものでヤギ、このマウス、ウシ、ヤギ、どれでも免疫機能の低下というのはよく実際に報告されて

います。これらの原因はわかっていません。

ブタというのが比較的正常なクローンが産まれていると言われていたのですが、最近、韓国ではオスのクローンブタでは脳脊髄膜炎が半分以上に生じるという報告がなされていて、これについてもひょっとしたら免疫機能の低下というのが生じているのかもしれませんが。ヒツジに対しても、同様にさまざまな異常が生じています。

このように遺伝学的あるいは非遺伝学的な異常というのがありますが、ではこの遺伝学的、非遺伝学的、これらのクローンに関して、どちらがどの程度異常を生じさせているかということを考える上で、一つのコントロール、ヒントを与えてくれるのが顕微授精であります。顕微授精は、ご存じのように顕微鏡下で精子あるいは未成熟精子を入れて受精をさせる技術でありますけれども、これは基本的にはエピジェネティック、すなわち非遺伝学的な問題は生じません。つまり、技術的な問題が主に生じます。クローンでは、この遺伝学および非遺伝学的の両方のエラーが出やすいというのがポイントになります。このうち遺伝学的、すなわち技術的な問題というのは、例えば顕微授精を例にとって、どの程度のものが出てくるかをデータでお見せします。

ご存じのように、核移植クローンに使うドナー細胞というのは、非常に柔らかい細胞です。柔らかい細胞というのはDNAの損傷が顕微操作のときに起きやすくなります。顕微受精でこれと同じ条件のコントロールとなるのが円形精子細胞という、こういう精子になる前の反芻体の細胞の顕微受精です。この場合、遺伝学的には、既に精子と同等になっています。これがどの程度産子率が下がるかといいますと、精子を用いたものに比べて、半分以下にまで下がっていきます。つまりテクニカルに、ただ単に注入するというだけで、このくらいの率まで落ちるということで、核移植クローンでも、ここまで落ちるまでは、恐らくテクニカルな問題がかかわっているだろうということが、このデータから結論づけられます。ここにあるとおり、非遺伝学的な異常がなくても、やや高度な操作のみで効率は著しく低下するというのが現実であります。今のが遺伝学的な原因であります。

では、核移植クローンの特有の、この再プログラム化のエラーというものがどの程度かかわっているか、あるいはどうして起こっているかというのを図で説明させていただきます。

これが一つの世代のサイクルであります。雄、雌の生殖細胞ができ上がって

受精が起こって、そして胚発生、これは正常なサイクルです。一方、核移植クローンというのは、ここで分岐してくる生殖細胞ではなくて、体細胞を用います。そして核移植して、胚発生、個体発生。そういうプログラムの中で、実は生殖細胞というのが、やはりここでも再プログラム化が起こっていることが最近わかってきています。この本体がわからないのですけれども、少なくとも再プログラム化を、正常にさせるためのプログラムというものが起こっていることが幾つかわかっています。これは非常に専門的になってきますので省略いたしますが、少なくともこの生殖細胞でかなり重要なことが起こっています。減数分裂だけではないことがわかっています。

では、核移植クローンではどうなっていくか。ここの核移植クローンでは、生殖細胞を経ていません。非常に単純なモードでありますけれども、この生殖細胞の再プログラム化がないために、クローンの特異的な異常になる。これは、お手元の要旨に、将来どのくらいクローンの効率が改善されるか、6. にありますけれども、そこにも書きましたように、この生殖細胞で何が起こっているかということがわからない限りは、基本的には体細胞クローンというものの本体あるいは効率改善というのは望めないというふうに私は考えております。

4番目として、発生停止あるいは異常出現のステージ分類をさせていただきました。これは、さまざまな動物で、さまざまなデータをもとにまとめたものでありますけれども、発生初期の胚発生から成体まで5段階に分けて、それぞれの段階でさまざまな動物で、いろいろな異常が出てまいります。ここで一つ言えるのが、比較的この早期の異常については、ジェネティックバックグラウンド 遺伝的な背景というものにかかわらず、その種特有の異常というものが出てきます。つまり、予測が可能であります。しかし周産期あるいは発育期から成体にかけては、かなり複雑な生命体になってきますので、代謝や機能の複雑化、異常の蓄積あるいは加齢の影響などがありまして、どういう異常が生じてくるかというのは、これは全くわからないというのが現状です。マウスのように、遺伝的なバックグラウンドが一定のものについては、経験的にこのバックグラウンドであれば、成体になったときにどういう異常が出るということはわかっていますけれども、例えば家畜のようなヘテロな集団では、何が起こるかわからないというのが現状であります。

これがスライドでの最後のまとめでありますけれども、核移植クローン技術には、特異的あるいは非特異的、そして遺伝的あるいは非遺伝的という、あら

ゆる異常が生じる可能性があり、しかも、それらの異常の程度には種特異性が関与します。そして、これらを科学的に解析する方法というのは、やはり実験動物でできることになります。そして、出生までの異常は、ほぼ経験的に把握されてきているけれども、後々の成長後の異常はほとんど予測が不可能であるというのが現状です。これが動物でのまとめであります。

あとお手元の方に補足説明といたしまして、97年にドリーが発表されたときに問題になりました、ミトコンドリアDNA伝達ですとかテロメア長、一番最後の補足で、そういうものについて簡単にまとめてあります。これは、お読みいただければわかるとおりであります。すみません、時間の節約のために、こういう形にさせていただきました。

どうもありがとうございます。

(薬師寺会長) 小倉先生、ありがとうございました。

3先生に、現状を英語で申しますとキャンディット、日本語で申しますと非常に率直に、限界とか現在の状況、それから将来の展望について、正確にお話をさせていただきました。本当に感謝申し上げます。

少し時間をとらせていただきまして、質疑を今の時間でいいますと、あの時計を見ながら大体5時10分ぐらいまで、30分ぐらいお時間をとらせていただきまして、先生方の科学的な発表に関しまして、事実確認も含めまして、ご質問をさせていただきたいと思えます。

くれぐれも、これがいいとか悪いとか、そういうことではなくて、内容に関しまして、きちんとした確認を今やっているわけでございますので、よろしく願いいたします。くどいようでございますけれども。

それでは、どなたでも結構でございます。

高久先生、それから勝木先生。

(高久委員) 簡単な質問です。中畑先生にお伺いしたいのですが、先生のところの大学院生が骨髄から心筋細胞を分化されたという話ですが、それは人ですか、マウスですか。

(中畑先生) 現在まだ、あれはマウスの段階でございます。心筋に関しては。

(薬師寺会長) よろしゅうございますか。

それでは勝木先生。

(勝木委員) 幾つか伺います。

最初に中辻先生がご発表になりましたときに、その後の小倉先生のお話や何かを聞きますと、いろんなクローン胚に異常が出てくるということがございました。それに対し、中辻先生は、個体としては異常があるかもしれないけれども、いろんな組織や何かは異常がないので使えるのではないかということをお話になったと思いますが、根拠をお示しいただきたいことが一つ。

それからもう一つは、中畑先生のところで、血液幹細胞に関しては、確かに歴史もありますし、浮遊細胞でもありますので、すぐれた再生医療に使われていると私もよく理解できます。ただ、例えば神経細胞ということになりますと、極性の 極性というのは、細胞の形態において前後の問題とか表裏の問題

それから周りの環境との関係でどこまで安定か、それが正常の領域の中でどこまで安定かという、文科系の委員の方には少し瑣末な問題のように聞こえるかもしれませんが、重要な問題がございますので、そういう点に関して現状をお教え願いたいと思います。

以上です。

(薬師寺会長) よろしゅうございますか。では中辻先生からお願いします。

(中辻先生) 私は、核移植クローン胚が胎児の時期、あるいは出生に至った後もいろいろな異常が見られているということは、それは確かにそうですが、個体の発生あるいは個体が生まれたときの異常というものと、細胞が機能つまり細胞治療に使える細胞であるかどうかというような判定とはレベルが全く違うということです。

ですから、細胞で、これは小倉先生もおっしゃったように、ジェネティックというか染色体異常とか、そういうものではなくて、染色体の、ゲノムはそのまま正しくあって、その発現状態がまだわかっていないことがあります。エピジェネティックが違って、いろんな異常が起きると。クローン動物の異常を拝見すると、それはわからないんですけども、多くは胚盤の大きさとか免疫応答の異常が多いんですね。これはゲノムインプリンティングの異常のと

きに、単為発生のおきにも起きることですけれども、ですから、そういう異常というのは、胎盤は細胞治療に使う細胞と違う細胞ですし、何かゲノムインプリントのおきに胎盤が関係するという話になっています。

それから、免疫応答の異常というのは、全身の動物の個体、全身の状態の反応がおかしいので、神経なり筋肉細胞の機能がおかしいのではない。ポイントは、そういう予想を実際に試してみなければわからないだろうと。ですから、クローン胚由来のES細胞株を例えば10株つくって、そのつくった神経細胞なり心筋細胞が、通常のES細胞株がつくったものとどう違うのか、実際の治療に使うのに問題はないのか、あるいは例えば発がん性のような、がんになるような重大な問題を含んでいるのかどうかということ进行测试しなければわからないということです。

(勝木委員) 予測ではなくて、事実であるかどうかを聞いているんですけれども。

(薬師寺会長) まず、ちょっと答えられたらまた……では、中畑先生お願いします。

(中辻先生) それで答えられたと思います。

(薬師寺会長) 中畑先生お願いします。

(中畑先生) 神経細胞に関しましては、胎児の、人の胎児の神経幹細胞を細胞株みたいにしまして、それはサルの脊髄損傷のモデルに移植をするということを精力的にやっているグループがありまして、それでは非常に機能改善が得られているということが出ています。

先生ご指摘のように、脊髄の場合はある程度、運動神経ということが主体になると思うんですが、特に脳の中に、例えばパーキンソン病とか、そういった疾患になりますと、神経のネットワークがきちりできるかどうかということの問題が一つと、それから神経はそれぞれの局所によって、それぞれ非常に個性を持った神経細胞が必要ということになりますので、その必要な場所に本当に必要な神経細胞がそこにつくられるかどうかというようなことについては、

まだ十分な知見が得られておりません。

それから、先ほどちょっとお話ししましたけれども、そのドーパミン産生神経細胞というのは、現在のところES細胞からはうまくできるんだけれども、ほかからはなかなかできにくい、全くできないわけではないんですけども、ただその辺の技術の改善というのは今後発展できる可能性はあると思います。

(薬師寺会長) それではどうぞ。

(勝木委員) ドーパミン細胞ができたということですが、それはそのドーパミン神経の標識を確認されているだけだと思っんです。極性とか、長期間の安定性というのは調べられているんでしょうか。

(中畑先生) 一応、特に笹井先生のグループなどが、まだサルとか、そのレベルだと思っんですが、ES細胞からつくったドーパミン陽性細胞を実際に移植をして、そこら辺のネットワークが形態学的あるいは電氣的な、あるいはいろんな分泌たんぱく、その他も含めた解析を現在進めているところだと思っます。

(薬師寺会長) はい。ぜひ、ほかの先生方も。
位田先生。

(位田委員) 各先生に幾つか質問があるんですけど、よろしいでしょうか。

中畑先生にまずお尋ねしたいんですけど、一つ目は、先生は体性の幹細胞を中心にやっておられると思っんですが、その体性幹細胞とES細胞の場合、どちらが将来的な臨床応用の可能性が高いと思われませんか。

それから二つ目は、先ほどの質問ともかかわるんですけど、胎児の幹細胞というのはどの程度、パラエティーという意味ですが、利用の可能性があるとお考えでしょうか。神経細胞だけではなくてですね。以上の二つをお尋ねしたいと思っます。

(薬師寺会長) それでは、中畑先生。

(中畑先生) 難しい比較になると思っますが、体性幹細胞を扱った治療が可能

であれば、できるだけ個体で成長してきたという歴史を持っている細胞ということもできますので、そういう点ではより安全性が高いのではないかなと、私自身は考えておりますので、体性幹細胞を使える治療であれば、それを使った方がいいのではないかといいぐあいに考えています。ただ、その分野によっては、例えばES細胞から血液を工場で作るといようなことは、できた赤血球とか血小板そのものが完全に終末細胞で、核もない細胞になりますので、そういった技術の応用ということでは、もちろんES細胞の方が非常に優れていると思いますので、そういった技術の開発というのは必要だと思います。あと特定の、例えば先ほどもパーキンソン病に対して、本当にES細胞でなければならないのかどうかといようなことについては、ちょっと今後の研究の発展が必要ではないかと思ひます。

2番目の質問は……

(位田委員) 胎児の。

(中畑先生) 胎児の問題ですね。胎児の細胞で、現在非常に期待がされているのが、主は神経幹細胞ですね。神経幹細胞と、もう一つあえて挙げるとすれば、心筋の細胞ということになります。成人の心筋細胞というのは、ごく最近、成人の心筋にも幹細胞といようなものがあるのではないかといようなレポートがありますけれども、胎児の心筋細胞に比べると増殖力はほとんどないといようなことがわかっておりますので、その2つの分野については胎児といようなのは非常に貢献するのではないかといようなぐあいに考えております。ただ、ほかの方法が将来的に、例えば骨髄を使った治療といようなことが可能か不可能かといようなことについては、ちょっとまだ現時点では断言できないと思ひます。

(位田委員) 神経と心筋以外の幹細胞ですか。

(中畑先生) そうですね、神経と、肝臓なども一応胎児の肝臓を使いますと非常に増殖力が盛んで、マウスの系でうちで見えていますと、何万倍とかふやすことができるんですね、肝臓の細胞。だから、そういったことで確かに期待はできますけれども、ただ成体の肝臓にも、ある程度そういうもとの細胞があると、ある程度ふえるといようなことがわかりましたので、それをさらにふやすような技

術が開発できれば、胎児を使わなくても済むかもしれません。

(薬師寺会長) それでは、中辻先生にご質問がありますか、位田先生。どうぞ。

(位田委員) 中辻先生にちょっとたくさんあるんですが。一つ目はですね……

(薬師寺会長) なるべく短く。

(位田委員) 質問は短いと思いますが。

一つ目は、今の段階で、どの程度自由にESから目的の細胞に分化させることができる段階でしょうか。これが一つ目です。

それから2つ目は、ES細胞を先生は大変ご苦労になって樹立されたと思うんですけども、その樹立に際して何が難しいのか。つまり、技術的に問題があるのか、もしくはもっとジェネティック、もしくはエピジェネティックな問題があるのか。

それから3つ目ですが、提供された胚の数が幾つあって、その中からESを取り出すことができた胚の数、今3つとおっしゃいましたでしょうか。一体どのぐらいの胚を提供されて、その中から実際に使えた胚の数はいくつでしょうか。それがすべてがすべて使えるわけではないということになると、それは技術的な問題なのか、もしくは何か別の問題であるのか。

それから4つ目ですが、既にマウスとかサルなどの場合で、ES細胞を使った治療に似たようなことをやられているとおっしゃったと思うんですが、その場合の免疫拒否反応の程度は、マウスとかサルの段階ではどういう状況であったか。

それから、すみません、6つありますので、あと2つ。

5つ目ですが、細胞融合の可能性というお話をされていたんですけども、細胞融合に関する研究の現状というのはどの程度になっているか。つまり、クローン胚をつくらないで、細胞融合がもしできるとすると、その可能性はどうかという問題です。

それから最後の問題ですが、中畑先生がおっしゃったところと関連するんですけども、安全性の問題で、動物でどこまで安全性を確保しながら、動物における治療の研究が行われているか。

すみません、たくさんですが。

(薬師寺会長) 先生、では小倉先生には6つぐらいございますか。

(位田委員) 小倉先生には2つ。

(薬師寺会長) では、それも言っていて、まとめて。

(位田委員) すみません。

一つは、先ほど中畑先生がおっしゃったと思うんですが、クローン胚というかクローンをつくったときに、全体では異常になって、したがって着床率も悪いでしょうし、それから着床しても成長率は悪いでしょうし、出産の率も悪いと。それでは、全体では異常が起こるんだけど、しかしそれぞれの、例えば幹細胞を樹立したときに、それぞれは正常であるということが言えるかどうかという質問です。

それから2つ目なんですが、生殖細胞における再プログラム化というのは、これはミトコンドリアによるものでしょうか。というか、ミトコンドリアがそれを支配をして、したがって核を除いた場合に、ほかの核を入れたときに、その核とその卵の、つまり再プログラム化の過程にある核との相性というんでしょうか、そういう問題なんですか。

すみません、以上2つです。

(薬師寺会長) それでは、中辻先生から。それから小倉先生お願いいたします。

(中辻先生) ES細胞からいろんな種類の細胞に分化する研究が、どれくらい進んでいるかというのは、それは一言で答えるのは非常に難しく、細胞によって違いますが、スライドのここに研究の現状というところが大体私が把握しているところで、ドーパミンニューロンとか、運動ニューロンとか、心筋とかは分化誘導成功しているし、内胚葉性のインシュリン細胞や肝というのはまだ進行中と。目的の種類にすべて分化させることはほとんど不可能だと思いますから、その中に、例えば5%でも機能を果たす細胞ができたときに、それをセレクトする仕組みは十分あるんですね。セルソーターにしる、薬剤選別にしる。

そういうことを組み合わせで行うことになります。

それから、樹立の困難さですけれども、実はなぜか人の胚盤胞からES細胞株をつくるのは、皆さんが非常に努力するためか、成功率は高いです。大体発表されているのは、どれくらい正確に論文に出ているかわかりませんが、2分の1から4分の1程度の成功率で報告されています。我々は3分の3だったんですけれども。

エンブリオの数に関しては、正確な数を余り詳しく言うことを避けてきたんですけれども、マスコミの関係で、ですから凍結胚は二十数個です。二十数個の凍結胚を提供いただいて、それを解凍したところ、細胞分裂を始めたのが4個か5個だったはずです。そのうち3個が胚盤胞の段階に達して、そこから3株が樹立できたということです。これは、つけ加えさせていただくと、サルのES細胞株の樹立で、最適条件を見つけて得たということによる成功の高さだと思います。

それから、動物モデルでの免疫拒絶は、これは人の場合を想定すればアロジェニックな移植ということになりますので、そのモデルというのは、なかなかつくりにくくて、我々のつくったカニクイザルのES細胞からの細胞は、カニクイザルの疾患モデルに移植するというのが、一番シミュレーションとしてはいいんですけれども、その研究はまだ始まったところですので、例は少ないです。ただ、聞いている範囲では、今のところ免疫抑制剤をかなり投与していますが、それはサルの状態がおかしくなるわけではなくて、一応治療として対応できる、つまりサルは生き延びて、機能、学習テストとが行っているような状態の程度の免疫抑制剤で対応しているということです。ただ、その例は少ないです、今のところ。

それから、細胞融合の可能性に関しては、我々自身としては、これが一番すばらしいんだと言いたいところなんですけど、正直なところをいえば細胞融合によって再プログラム化が起きると。しかし、今のところES細胞由来の染色体も残っている、4倍体になっています。この4倍体の細胞をどういう状態で見えるのか、あるいはES細胞由来の染色体を後で除くということが可能なのかということで、試験管内で再プログラム化をするよりは近いでしょうけれども、実用化するとして。ただ、核移植胚からよりは、ずっと先になると思います。実用化のところまでは、まだ何年という段階ではありません。

それから、安全性に関しては、今腫瘍形成だけは少しデータがありますが、

当然ES細胞を移植すると、テラトーマという良性腫瘍なんですけれども、いろんな組織が混ざった腫瘍ができます。ただし、網膜色素上皮をつくって、それをはがして、免疫抑制剤を与えられたラットに移植してもテラトーマはできなかったというふうに聞いています。まだ未発表のものが多いんですけれども。あと、岡野先生が学会発表で言っていたのでは、脳の障害を与えて、あとES細胞からコリン作動性の神経細胞をつくって、それを選別して移植すれば、テラトーマは起きなかったと。つまり、幹細胞がいっぱいまざっているようなものを移植すれば、当然腫瘍形成が起きるんですけれども、それを選別すれば、完全に選別しなくても、ステムセルの数を減らせば、すぐに分化してしまいますので、テラトーマの危険性は比較的少ないと考えております。

(薬師寺会長) それでは小倉先生、すみません。

(小倉先生) まず最初のご質問であります、クローンの胚あるいは細胞レベルでの異常があるかどうかですが、胚については、これまでDNAの修飾の一つであるメチル化とか、そういうものについてはクローン胚で異常がかなりの率で見つかっています。ただ、そのメチル化の部位というのは、実際に遺伝子がかかわる部位かどうかは明らかでないので、すぐに表現形の異常になるかどうかはまだわかっていません。

それから細胞レベルでありますけれども、これは直接的な証明として、今までマウスで核移植由来のESから分化させた細胞を移植して、治療実験を2つマウスで成功されています。それが、一つはリンパ球系の異常による免疫不全マウスの治療です。それからもう一つは、中枢神経系の異常であるパーキンソンのモデルマウスを治療したというものです。これらはすべて核移植由来の細胞を使っています。ですから、機能的には正常でありますけれども、もちろんその細胞、用いた細胞自身のエピジェネティックな正常性というのは、もちろんまだこれからのところでありまして、少なくとも機能的には正常ということですが。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

(小倉先生) すみません、あともう一つ、申しわけないです。

生殖細胞のリプログラミングでありますけれども、これは私の説明が足りなかったのですけれども、これが生じるのは、実は減数分裂の前で、胎児の生殖細胞で、いわゆる始源生殖細胞と言われる、非常にまだ早期の部分でありまして、この時期生じるリプログラミングの現象については、恐らくミトコンドリアは関係ありません。やはりゲノム修飾の問題であろうと、それがプログラムされているんだらうということまでわかっていますけれども、詳細は明らかではありません。

以上です。

(薬師寺会長) やや専門的な話にもなっていますけれども、ほかにいかがでしょうか。

それでは高久先生から。次に島藺先生も。

(高久委員) 中辻先生が最後にご紹介になった、マウスのES細胞から卵子の分化の話ですが、卵母細胞と類似の細胞というのは、実際どういう細胞なのか教えていただければ。

(中辻先生) アメリカのシェーラーという……

(薬師寺会長) 先生、これを押していただいて。

(中辻先生) アメリカのシェーラーのグループが、10カ月ぐらい前にサイエンスに発表したもので、私の言う意味の注目され方で表紙を飾ったんですけれども。マウスのES細胞を培養していると、ある高密度で培養していると、丸い大きな細胞ができてきたと。それを調べると、卵母細胞に非常によく似ていたと。ただ、受精能はなかったけれども、単為発生処理をすると分裂を始めたというふうなことで終わっている発表です。

(薬師寺会長) それでは島藺先生。

(島藺委員) 中辻先生に伺いたいのですけれども、中辻先生のお話の中で、5年先とか10年先に実現するだらうというようなお話が幾つかあったと思いま

す。これは、患者さんにとっては非常に関心がある事柄だと思いますし、産業界や政府にとっても関心があることだと思うのですが、その5年先とか10年先というのは、どのくらい科学的と言えるのか。そういうことは学会の中で議論されることなのか。どういう意味で、どういう根拠でそういう将来の予測というものをなさっているのか。そのところをちょっと伺いたいと思います。

(中辻先生) そうですね……

(薬師寺会長) 先生、これを押していただいて。

(中辻先生) 波線があるように、大体の目安を言っているわけです。基礎研究から前臨床研究5年間というのは、パーキンソン病に関しては、既にもう前臨床研究は始まっているわけですし、実際のカニクイザルのモデルへの移植は2年後にはデータが出る。ですから、5年かからなくて出ますけれども、それはパーキンソン病の場合なので、別なものではもっと先になるだろう。

それから、安全性のこととか、いろいろな知見が必要ですから10年程度先に実際の臨床が、一般に使われるという意味ではありませんが、可能になるのではないかと、具体的に見えてくるのではないかとという意味です。それ以降の、卵子を使った核移植胚の成功率の向上というのは、多分今までのクローン動物の研究の進展からすると、5年間ぐらい、例えばだれかがやっていたら、すぐれた研究グループが、5年間というのはかなりこの分野では長い期間だと思いますので、それはかなりの可能性で成功するだろう。安全性の検定は、もちろんそれはできるわけです。

(薬師寺会長) はい。もうそろそろ。勝木先生ありますか。それで終わりにしたいと思います。

(島園委員) 動物でなされていることを同じように人間でもやるとそうなるというふうな想定をなさっているのでしょうか。

(中辻先生) どの部分でしょうか。核移植の……

(薬師寺会長) 先生、ちょっと押していただいて。

(中辻先生) 核移植のことですか。

(島菌委員) たくさん5年、10年というようなことを何度かおっしゃったと思うので、いろんな場合のことですが。例えば、いろんな病気が治る可能性にまで言及しておっしゃったように思うのですけれども。

(中辻先生) ですから……

(島菌委員) 臨床応用ということ、人間への臨床応用ということですか。

(中辻先生) 臨床応用については、一番これは不確定な部分がありますね。それは、どれぐらいの時点で臨床試験に入るフェーズに行くか、そのときの社会のレギュレーション、ガイドラインにしる、そういうところが科学と違うところでのファクターが非常にかかわってきますので、制度を整理しても。ですから、10年後ぐらいに臨床研究に入れるんだらうということは、制度整備が順調に進んだ場合にはこの程度で、例えば割合そういうものを、ある意味では非常に先進的にやるというのか乱暴にやるというのか、アメリカとかそういうところではそういう形に進む、これは国際的なものですので、日本だけではなくて、世界的なレベルで言うとそうなると思います。

(薬師寺会長) はい、それでは勝木先生。

(勝木委員) 今の中辻先生に続けて一つ。それから一つは確認で、中畑先生に一つにしますが。

中辻先生への質問ですが、予測というのは、どういう問題があって、それを解決するにはどのくらいかかるのか、さらにどういう解決方法が開発される必要があって、その先にどういう問題が出てくるか、そういうことを含めていないと予測はできないという気がするんですね。そのときに、小倉先生が先ほどおっしゃったように、リプログラムのところが生物そのものの条件を知らなけ

れば、それはなかなか難しいのではないかという問題点が既に出ているんですが、それを考慮しての話なのか。その問題点はどこで、それによって克服するためにこれだけかかるんだということなのか、それとも何となく今までの流れの中でそう思われているのか、それがお聞きしたいこと。

もう一つは、パーキンソン病の胎児の脳移植がニューイングランドジャーナルに出たとおっしゃって、私はちょっと記憶が定かではないんですが、あれは若年性の人には効いたけれども、そうでない、既に年取った方のパーキンソン病には効かなかったというデータのような気がします。もう既にそういうふうに正常に出来上がった細胞であるにもかかわらず、うまくいかないということの何か理由があったのかどうか、それをお教え願いたいと思います。

(薬師寺会長) それでは簡単にお問い合わせいたします。

(中辻先生) 私の年数が議論を呼んでいるんですが、最後の表の、実は一番主張したいところは、通常のES細胞を使った臨床研究、治療が実現化しそうになってから、拒絶反応をどう解決するかという研究を始めたのでは、それからまた5年、あるいはそれ以上のことがかかってしまう。今から、その後の、次のことも考えて研究を進めるべきだと、研究を進める過程からはこういうことです。

(薬師寺会長) よろしゅうございますでしょうか。はい、では鷺田先生で終わりにさせていただきたいと思います。

(中畑先生) 僕、答えを……

(薬師寺会長) すみません、中畑先生、失礼しました。では勝木先生からの質問で、それから鷺田先生。

(中畑先生) パーキンソン病の実際の胎児の脳を、そのままほぐして移植をしたというペーパーが出ているわけですがけれども、確かに臨床効果が期待したほどの臨床効果が出ていないという報告だと思っておりますけれども、一部きいた例もあるというような発表だったと思っておりますけれども。

ただ、胎児の脳全体を使っているということで、目的としている細胞だけを使っているわけではないので、むしろ科学的に考えれば非常に乱暴な話で、胎児の脳をそのまま移植をするというよりも、やはり目的とした細胞を選別して、今ではそういうドーパミン産生細胞だけを、ほとんど90%つくるといような技術もできていますので、そういった新しい方法であれば、また違う可能性が非常にあるのではないかとはいくあいに私自身は考えております。

(勝木委員) それはいいんですけれども、若年性では助かったけれども、そうでないものは助からなかったという事実はそうですね。

(中畑先生) 延命効果で、そうですね。

(薬師寺会長) それでは、鷲田先生のご質問で次に移りたいと思います。

(鷲田委員) 議論を少しでも正確に理解するために、私がこれまでの議論の中で気になった論点を一つ、もう一度、確認のためにご質問させていただきます。

位田委員の方からお三方の先生方に質問された中に、いわゆる部分、例えば血液とか細胞とか神経とか、そういうレベルでは正常であるが、個体として、全体としては異常であるというような事態が本当に成り立つのかどうか。あるいは、部分が正常であれば全体の中においても危険ではないと言える根拠は何かということについて、お三方から改めてご説明をうかがいたく存じます。

(薬師寺会長) それでは簡単に、中畑先生、中辻先生それから小倉先生。ご質問の趣旨はおわかりになりますでしょうか。

(中畑先生) 体性幹細胞というのは、胎児にしても、あるいは成体にしても、ある程度育って健康に育ってきた人の細胞を使って、あるいは患者さん本人の細胞を使ってやる医療ということになりますので、その操作の過程で何らかの変異とか、そういうことが起こらない限り、比較的安全に使えるんじゃないかと思えます。

ただ、先ほどもちょっとお話ししましたように、その細胞を処理する過程というのは、非常に厳しく、安全性も問われておりますので、培養の仕方を間違

えたりすれば、そこから変な細胞が生まれてくるという可能性も絶対否定はできませんので、そういった医療の安全性を高めるということが、これから非常に必要ではないかと思います。

(薬師寺会長) 中辻先生。

(中辻先生) 短く答えますと、核移植クローン胚からのES細胞のような、エピジェネティックとしては、多分異常だろうというところでの例からしますと、小倉先生が答えられましたけれども、核移植クローンのマウス マウスに関して、核移植胚からのES細胞について、いろんな細胞への分化とか、そういう増殖能とかは確認されていて、普通のES細胞と違いがない。この違いがないというのは、どれぐらい安全性かということは別にして、通常のことでは異常はない。

それから、サルに関しては、単為発生のサルのES細胞というのが報告されています。これはもう明らかに、ゲノムインプリンティングが違いますから、エピジェネティックとしては非常に違っているもので、当然胎児の中期で死亡するわけですがけれども、そこからES細胞株をつくって、やはり分化能とか、調べたら正常と変わりはありません。ただし、一見ですから、もっとそれは安全性の問題はテストしないとイケないということです。

(薬師寺会長) 小倉先生お願いいたします。

(小倉先生) 今のご質問もとてもだと思えます。細胞が全部正常であれば、全身も正常になるはずなのです。ですから、どこかおかしい細胞があるから異常が出る。中辻先生おっしゃったのは、恐らく正常な細胞をお使いになればいいということですし、私は全身を見ていますので、どこかに異常な細胞があって、全身のどこかが異常な個体が出てくると、そういう整理ができるのではないかと思います。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

(位田委員) すみません、1点だけ。中辻先生に。簡単にしますが。

先ほどの提供卵二十数個からという話なんですけれども、これは余剰胚から使えたのが3個という意味なんだと思うんですが、凍結余剰胚だから3個しか使えなかったのか、一般に受精胚から使う場合でも、20分の3と申し上げたらいいのかわかりませんが、そういう確率なんですか。

(中辻先生) 私は、胚盤胞、正常に近い胚盤胞があれば、我々としてはこの場合は3分の3成功したし、それに近い確率で成功できるんだと思います。余剰胚での凍結胚というのは、壊れた細胞が半分以上あったりするような細胞、胚がほとんどなんです。その提供病院の産婦人科の先生に聞くと、二十数個融解して、3個だけ胚盤胞になるというのは、そこで通常の不妊治療のときに想定されているものと似ていると。つまり、それは凍結保存のようなものとか、いろいろありますから。ですから、例えば日本の指針ではできないですが、仮に新鮮卵を使うのであれば、胚盤胞が3個あれば、このときは多分3個成功したと。ただし、凍結胚の余剰胚であれば、そもそもできるだけベストなカルチャー系を使ったはずなんです。産婦人科の先生に聞いて、それでもやはり胚盤胞の、まがりなりにも胚盤胞の状態になったのは3個だけであったから、そこからスタートしたという意味です。

(位田委員) それは、だから凍結したからであるかもしれないんですね。

(薬師寺会長) 位田先生、あとは京都大学でちょっと聞いていただいて。

(位田委員) いや、これは非常に重要な問題ですので。

(薬師寺会長) それではどうぞ、どうぞ。はい。特別に許可いたします。

(位田委員) すみません。

(中辻先生) ですから、凍結自体がダメージを与えます。それは当然なことですね。わかりませんが、例えば半分にダメージを与えてしまうと。それと、凍結するときに、4細胞期で4細胞きちっとあるものと、1個が壊れているものとかというふうなもので、区別して凍結しているわけですね。不妊治療には、

当然いいものから使われていって、残ったものは、例えば、1個しか細胞のないものとかというものが残ると、その結果、両方が影響している。

(薬師寺会長)先生、よろしいですか。ちょっと申しわけありません。

それでは、やはり同じようなご議論があるかわかりませんが、続きまして、今後の検討の進め方の中にございます、難病や重篤な先天性疾患に関する研究の事例に入らせていただきたいと思います。

きょうは石野先生と、先ほど申し上げたような新川先生、時間も迫っております。大変恐縮でございますけれども、15分ぐらいでお願いいたします。

(石野先生)わかりました。

この調査会では、非常に広範なお話をされておられますが、一番初めに私のところに事務局から連絡があったときに、「難病の患者さんの受精胚をそのまま利用する研究があるか」と尋ねられました。そのときに、「それはES細胞のことですか、または人のESクローンのことですか」とお聞きしたら、それは別のこととして、受精胚を使った研究をというように言われましたので、「それはちょっとないのではないですか」と、一言すげなくお断りしたのですが、もしも本当に私が話すところがそういった部分であるとすると、一言と思ひまして2枚ほどスライドを加えさせていただきました。

難病の患者さんの受精胚と言われましても、それが一体何を指すのかが理解できなかったのですが、例えば難病の患者さんが女性であったとすれば、だれかの精子と受精胚をつくるという意味なのかと……。そうすると、多くの難病は劣性遺伝ですからホモにならないと発症しません。この場合は、ヘテロの受精胚ですので正常に発生するでしょうから、多分、難病の研究には使えないだろうと思います。そうしますと、難病の患者さんの両親から受精胚をつくるということを考えるのか？そうすれば、基本的には難病の患者さんが生まれたのと同じ状況になります。これは4分の1の確率でできます。それを使えば、確かにこれは難病の研究には可能であろうと思います。けれども、これが研究に有効に利用されるとすれば、ES細胞を経由してのことだと思われるので、やはり受精胚そのものの利用ではないのであります。ちなみに、こういった実験をする場合には、倫理的な問題を度外視してということであれば、例えば患者さんの卵とその父親の精子を組み合わせれば、確率は2分の1になります。

これは遺伝学の簡単な数式から出てくる結論で、こういったものが本当に欲しいければ、こういった組み合わせをマウスであれば実験的にできるということです。

そこで、この調査会の報告を何回か読ませていただいて、やっぱりこれはES細胞とか人のクローン胚を利用したもので良いのであろうと考えまして、以下の資料をつくりました。人のクローン胚に由来するES細胞が、拒絶反応のない、細胞移植に最適な材料であるということは、もう皆さん認識されて議論されているのだと思います。ここで応用に際して2つのカテゴリーに分けてみたいと思います。1番目は、物理的な障害、正常な人が物理的な障害によって難病になったという場合であります。確かにこのような場合には、治療は有効であろうと考えられます。また、こういった人から人クローンES細胞が作られた場合に、これは研究目的にも有効であろうと思います。それは、正常な器官形成がどのようになっているかということが理解できるという意味で、非常に大事な研究であると考えられます。

しかし、遺伝的な原因によって難病を発症された患者さんに関しては、多分、治療の有効性は低いだろうと思われれます。なぜならば、患者さん自身の細胞に問題があって、こういうことが起きているからで、これを解決するためには遺伝子治療を組み合わせなければいけないということになります。しかし、これは研究の目的には非常に有効であろうと思われれます。それは、難病の発症機構の研究に有効だと言う意味においてです。

おそらくこういった認識のもとで話は進んできているのだと思うのですけれども、私はマウスでクローン胚を解析してしまっていて、現状から判断して、本当に、治療目的に有効であると言う認識がこれでいいのかな？と感じております。また、研究目的に有効と考えていた部分についても、初めに期待したほど有効ではないかもしれないことを示すデータがあります。それについてお話をさせていただきたいと思います。

皆様にお配りした資料を説明します。基本的にはゲノムインプリンティングという分野が私の仕事の領域です。それと体細胞クローンの2つの研究を行っております。これらの研究内容を先ほど小倉先生が言われた、エピジェネティクスという観点から、いろいろとご説明させていただきたいと思います。

専門家でない方が大勢いらっしゃる中で、いきなりエピジェネティクスというような聞きなれない専門用語を使ってしまって申しわけないのですけれど

も、この言葉だけは覚えておいていただきたいと思います。これは、ほ乳類の個体発生やクローンの個体発生を理解する上でのキーワードだと思ってください。ですから、私の話の中では、この言葉を何度も何度も繰り返します。是非、覚えていっていただければと思います。

小倉先生が説明されたように、私たちを構成しているゲノム、人のゲノムは全部DNAの配列情報として解読されました。しかし、エピジェネティクスとは、「ゲノムにはその配列情報以外にも、子孫に伝わる情報が存在している」ことを意味している言葉であります。

こういった現象がはっきりと認識されましたのは、実は1984年のことで、まだ20年ほどしかたっておりません。それは、今まさに問題になっています受精胚に関する実験です。未受精卵と精子が受精すると、受精直後には、まだ母親由来と父親の精子由来の核（前核）とはまだ融合しておりません。これをクローン技術と同じように、移植する実験をしますと、赤丸（註、雌性前核のこと）2つ、青丸（註、雄性前核のこと）2つを持つこういったような胚（註、雌性単為発生胚と雄性発生胚のこと）をつくることができます。これらが実際に発生するかどうかをマウスを使って調べられました。そうしますと、父親と母親の核の両方を持ったものは正常に発生いたしますけれども、こういった赤丸2つ（雌性単為発生胚）では胎児はできるけれども胎盤はできなかつたり、青丸2つの場合（雄性発生胚）には、胎盤ばかりできて胎児はできなかつたり、といった異常で、どちらも非常に初期に死んでしまいます。ですから、基本的には私たち、これはほ乳類に特異的な現象なのですが、私たちほ乳類は、生物学的な父親と母親がいなければ生まれられない存在であるということが言えます。これが科学的にわかったのが、実は1984年だということです。

この実験の意味するところは、この赤丸（雌性前核）と青丸（雄性前核）は機能が違うということです、それを「父親・母親由来のゲノムの機能的差異」という言葉であらわしております。これは人でも同様であり、人でも単為発生をさせますと、（マウスの奇形種のテラトーマという言葉が、この会議でも何度も出てきましたけれども、それと同じように、）卵巣の中で自然に単為発生したものからは、多くの胎児成分が形成されてきます。ここには髪の毛が見えていますけれども、歯とか骨とか、あと皮膚とか脂肪組織、そういったものが形成されております。しかし、大事なことは、ここには胎盤由来の細胞は含まれていないということです。一方、ヒトの雄性発生胚の例では、（これはたま

たま受精のときに、2つの精子が同時に受精してしまって、卵子の核を追い出してしまふ、そういったふうにしてできたものと考えられていますが)、その場合には、こういう胞状奇胎または「ぶどうっ子」と言われているものが形成されています。これは、ほとんど全部が胎盤由来の細胞から成っています。胎児由来の細胞は一切入っておりません。このように、父親・母親由来のゲノムの機能的差異は、人間にも保存されておりまして。

なぜ、こういうことが起こるかといいますと、体細胞が持つ染色体には父親由来のものと母親由来のもの2本あります。この上に存在している多くの遺伝子は、どちらの親から伝わっても同じように発現しております。しかし、ほ乳類には特殊な遺伝子がありまして、遺伝子はどちらにもあるのですが、父親由来の染色体からしか発現しないような遺伝子、母親由来の染色体からしか発現しないような遺伝子、そういうものが存在しています。これらは、単に不活性化されているだけであって、構造的には存在しています。ですから、父親と母親から同じ遺伝情報が伝わりながら、実は機能的な意味では遺伝子発現パターンが違ふことがお分かりいただけると思います。

このように、同じ遺伝情報が伝わった場合でも、父親と母親から伝わった場合では、子供の対する影響は違ふと言う意味で、これはエピジェネティックスの関係した現象であると言えます。ゲノムインプリンティングはエピジェネティックスな情報であるというのはこのような意味です。このエピジェネティックスという言葉がわかりにくいため、学問的に、どこに位置づけたらいいかという点が、これまで不明確でありました。基本的にそれは日本語の翻訳の問題にあったと思います。もともと遺伝というのは、Heredit yとかInheritanceというのを訳した言葉なのですけれども、日本ではgeneというものを訳す時に「遺伝子」という名前をつけてしまいました。ですから、日本ではgene(遺伝子)に関しての学問が遺伝学(ジェネティックス)ということになってしまいました。しかし、実は遺伝するものは、gene以外にもあり、このgene以外のInheritanceを扱うものがエピジェネティックスであると考えるのが判り易いと思います。この2つ合わさって、本当の遺伝を形成している、ですから、遺伝学とエピジェネティックス、これを総合した観点でなければ、いろいろな高次な生命現象は理解し得ないと思える、それが私たちの立場です。

この表にはインプリンティングが関係する人の疾患についてまとめましたが、

これについては後ほど新川先生がいろいろなことを話されるでしょうから、後に質問があればお答えします。

このエピジェネティックな観点から、クローン動物というものを見ると、どのように見えるかと言う問題ですが、先ほど何人かの先生からのご質問に対して、私も、発言すればよかったのですけれども、次の番ということで待っていました。

小倉先生の話にもありましたように、体細胞クローンで本当に生まれてくるのは二、三%。それは本当に正常に生まれてくるように見えるけれども、いろんな病気が多いというお話がありました。

こういった、一見正常に生まれてくるクローン動物が、エピジェネティックな観点から見たときに、どのくらい正常なのかというような問題を私どもは研究しております。ただし、今日お話いたしますのはまだ論文を発表していないデータなので、皆さんによく知られていないと思います。それに関しては私たちの責任なのですけれども、こういったことを調べてみますと、体細胞クローンにかなりの遺伝子発現異常が認められることが判ります。正常に生まれてきたと思われた新生児の腎臓の例をとってみますと、セルトリ細胞からつくったクローン、キュムルス細胞からつくったクローンのどちらでも、正常のコントロールと比べて、ほとんど発現しなくなっているような遺伝子があります。または、セルトリ細胞クローンでのみ過剰に発現する遺伝子もあります。どちらのクローンでも正常よりも発現が多くなっているような遺伝子もあります。初めの例は、胎児期のヘモグロビンの遺伝子です。血球の遺伝子です。2番目がトランスフェリンという遺伝子で、肝臓で発現している遺伝子です。肝臓で発現すべき遺伝子が、なぜかセルトリクローンでは腎臓で出ているというような問題があります。3番目はサイトカインのIL-1ベータであって、それがクローンでは異様に高くなっています。こういったものは免疫機能に関係している可能性があると思います。これは各々のクローン4個体のすべてに共通に見られるような異常であります。

次の図に、最終的な結果をまとめてあります。実際、今、説明しました腎臓はこの部分です。この数字はセルトリ細胞クローンの臓器で異常があった遺伝子の数です。1万個の遺伝子を調べて100以上の異常が見つかったということです。この数字は、セルトリクローンとキュムルスクローンで共通した異常はこのくらいあったことを示しています。こちらは減っている遺伝子のまとめ

で、1万の遺伝子の内、両者で共通に減っていたというのは、9個であり、そのうちの一つの例を、先程の図でお示しました。2番目のセルトリ細胞だけで上がっていたという遺伝子は、この部分に当てはまる例です。3番目と4番目の両者のクローンで共通して発現が高い遺伝子は、上の図のこの部分にあたります。この列には腎臓での異常がまとめてありますが、肝臓や脳での結果を見ても、これだけの（およそ100以上の）数の異常が認められるということがお分かりいただけるとと思います。

おもしろいのは、臓器間で比べると異常な遺伝子の多くはそれぞれで違うということです。すなわち、共通した遺伝子はほとんどないことがわかっています。ですから、体細胞クローンというのはどういう生き物かという問題を、エピジェネティックな観点から見ると次のようになるとと思います。クローンは同一の遺伝子構成を持っているということは、定義上もまた処理上も正しいと思います。けれども、皆さんが持っているイメージと実態が違うと思われるのは、実は、遺伝的に同一なDNA配列を持ちながら、個体ごとにみんな違っていて、しかもかなり正常とは異なる遺伝子発現パターンを示す生き物だということです。しかし、それが生まれてくるということが実際に驚きです。しかし、エピジェネティックな意味においては、これらは不均一な生き物であるというふうに考えざるを得ないということになります。ただし、これは小倉先生が説明されましたけれども、この体細胞クローンから（精子と卵子の受精による）有性生殖を経て生まれる子供は、全く完全に、全く正常に戻ります。これがエピジェネティックというものなのです。

これも小倉先生が説明されましたけれども、これは生殖細胞系列でリプログラミングのプロセスがあることを意味します。この部分があるのとないのでは、やはり発生にかなり大きな差があるということであると思います。

これは、私が勝手につくったイメージ図なのですが、卵という生殖細胞を正常発生に向かわせるために、エピジェネティックのコントロールというのがあるわけです。すなわち生殖細胞中で行われているエピジェネティックなコントロールというのは、こちら側（正常発生側）に向けてベクトルを集中させる、そういったような効果があると思います。それに対してクローンの方の個体では、よく初期化と言われていますが、このステップではいろんな方向にベクトルが向かってしまっているから、正常な発生の方に向かうものが少ないのではないかと思います。多くの体細胞クローンは、小倉先生が紹介された

とおり、着床時に死んでしまいます。胎児期で死ぬものもあります。ようやく二、三%ぐらいのものが、一応五体満足に見えるような形で生まれてきます。しかし、私たちが見たところでは、完全に正常なパターンを示す体細胞クローンマウスはまだ一つも見ておりません。どの個体にも、一つの臓器当たり100個ぐらいの異常を認めております。体細胞クローンマウスは、そういった状態で生まれてきております。

これは、生殖細胞系列でのリプログラミングが非常に大事だということの意味していると思います。次の図の説明は省略しますが、小倉先生が言いましたように、リプログラミングは個体発生過程で2回あります。胎児期の生殖細胞の中で起こるものでは、インプリンティング記憶と、おそらくすべての個体発生に関する情報が初期化されると思います。それともう1回、受精とそれに続く初期発生のときに、もう1回消えます。このときのリプログラミングは、一部について起こり、インプリンティング記憶はこのステップでは消えません。インプリンティングが消えるのは、胎児期の生殖細胞系列内だけで、他の記憶、すなわち一部の記憶のみが受精時とそれに続く初期発生で消去されて書き直されます。おそらく、体細胞クローンは、時期的に考えて、後者の部分を使って初期化をしているのだろうというふうに考えております。

エピジェネティックなものとは、基本的にはDNAはそのまま、例えばメチル化修飾のようなものをDNAに付けたり外したりする、そういったものでDNAに印をつけています。しかし、この外す方の脱メチル化のプロセスについては、現時点では生化学的に全くわかっておりません。どのような反応でこれが起こるかということは全くわかっておりません。ですから、クローン動物で起きている初期化の実態というのは相変わらず不明です。おそらく脱メチル化が関係しているだろうと考えている状態です。予想で年数について発言すると怒られるかもしれませんが、私たち基礎研究者の立場からは、この脱メチル化の分子機構は、この二、三年以内で何とか解決したいと思っています。それを利用して本当に効率の良い初期化ができるかできないかについて、これは関係する遺伝子さえわかってしまえば、それがある程度可能になると思いますが、それは5年ぐらいの範囲である、ネズミを使った系では、そのぐらいの期間を考えております。

それで、最後に人の受精胚の話に戻りますが、基本的には何人もの先生が言われているように、「人のことは人のことを調べなければわからない」、これ

は確かに正しいと思います。これはやってみなければわからないことです。しかし、基本的には、ほ乳類であれば、大筋のところは同じであり、しかし、ディテールが違う、おそらくそのようになっていると思います。このように考えますと、初めに申し上げましたように、人のクローンES細胞を使ったときに、全く安全かと言われると、状況は以前よりも悲観的になったと考えております。

人は、これまで生物学の対象ではありませんでした。医学の対象ではあっても、生物学の対象ではありませんでしたから、ほとんど何も知られていないというのが現状だと思います。ですから、本当に安全な再生医療をするためには、やはり人に関する基礎的な知識をもっと得る必要があることは、間違い無いことだと思います。

例えば、人の出生率、これは産婦人科のお医者さんから聞いた話ですが、おそらく体外受精の結果をもとにした予想であると思いますが、人では、大体30%ぐらいしか本当は生まれていないのだろうということです。あとは何らかの理由で流産をしているらしいのです。一般にはそのように多く感じられないのは、ほとんどが着床してすぐの時期で流産してしまうから気がつかないのであって、本当に生まれているのはこのぐらいじゃないかという話です。そうすると、こういった細胞を使ったときに、どの細胞が本当にいい細胞で、どの受精胚がいけないものかを見分けることが大事になります。しかし、それが例えばジェネティック、またはエピジェネティックな原因であったとしても、それを見分けることは現段階では不可能です。そのために、何をしなければいけないかということ、一つの胚から完全に遺伝子発現を調べることのできる実験系がなくてははいけません。その実験系の開発自体は、多分、あと5年ぐらいで、できるようになるだろうと思います。しかし、ではどの遺伝子がおかしかったら、これは異常であるかという判断ができるかということに関しては、私たちはネズミを使った実験でもまだ把握をしていません。それが哺乳類の発生学の現状ということであります。

これで終わりにさせていただきたいと思います。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

それでは、続きまして早速でございますけれども、先生お願いいたします。

(新川先生) 私は、元小児科医でございますして、先天異常症を専門にしております。

ます。ですから、受精胚を作成する立場でなくて、余剰胚がもしあれば、それを使ったときにどういう研究が可能かどうかということを書いてみたいと思います。お話の一部は、今までの先生方と重複するところがありますし、データの少し違うところもございます。

今日お話しする内容は、スライドに示すこの順番に沿って、先天性疾患の原因解明にどういうことができるかです。診断と治療に関しては、前もって事務局から、既に産婦人科関係の先生方からお話がうかがったそうなので割愛いたします。エピジェネティクスは先ほどから何回か出てきますが、重複したところもありますけれども、そうでないところも少しお話ししたいと思います。それから最後には、ES細胞は内部の細胞塊なのですが、どういうわけか外部の細胞塊のお話がなかったので、それで考えられることが何かということもお話ししたいと思います。

まず、先天性の疾患のうちで、ヒト致死遺伝子の同定ができるかどうかです。動物ではたくさんの致死遺伝子が知られていまして、特に実験動物であるマウスやラットではたくさん同定されていますが、人間ではそれが確認できないために、どれが致死に至るか、致死遺伝子だと思われても、遺伝子の傷が非常に軽い場合に先天異常症として生まれてくるのかどうかを知る必要があります。逆に言えば、この種の研究は先天異常症からバックするものです。そのうち、重要なところは、先ほどお話がありましたように、ヒトの初期胚の死亡率は不明なことです。

しかし、よくわかっているのは、ヒトの妊娠の1三半期と言われている時期において認知された妊娠の15%を自然流産が占めていることです。そのうちの約半分、つまり8%が染色体異常症であります。染色体異常症は、トリソミー、とりわけ16番染色体のトリソミーと、X染色体のモノソミーが非常に多い。この2つを代表とし、また3倍体や他の異常などをひっくるめて逆算いたしますと、受精直後は理論値50%が染色体異常です。ですから、2個に1個の受精卵が染色体異常を持っている可能性があります。そして、着床しないで失われるのがそのうちの大多数だと考えられます。染色体異常の淘汰はその後続き、ざきほど申しましたように、第1三半期になると8%が染色体異常が原因で淘汰されます。残りは何が起きているかということがわからないので、これは多分エピジェネティクスの問題なのか、あるいは致死遺伝子の問題なのかということ、初期受精胚を用いた研究で明らかにすることが可能です。

しかし、ヒトの初期胚における異常個体の研究は、流産個体を逆算するだけでいいのではないか、それからこのような初期胚は多数の正常胚を含みますので、研究効率は非常に悪いということになります。

次に、先ほどお話が出ていましたゲノムインプリンティングが原因となっている疾患の病因は、まだ完全には解明されていないのですが、生殖補助医療、特にICSI 顕微受精で生まれた子供の2人が、いわゆるインプリンティングが異常になった病気であるAngelman症候群に罹患していたという報告があります。この疾患は通常、15番染色体の着糸点の直下に、Prader-Willi症候群座と近接して存在する刷り込み遺伝子UBE3Aに異常が起きて発症するのですが、ICSIによって生まれたAngelman症候群の患者さんでは、刷り込みの異常は受精の前に起きたのではなくて、ICSIそのものによって刷り込みのパターンに異常が起きた可能性があります。しかし、それを否定するデータもありまして、七、八十例を分析したけれども、見つからなかった。これらの2つの研究結果から言えることは、インプリンティングの異常がICSIで起きてても、そんなに多いわけではないのではないかということです。

さらに、やはりインプリンティング病の1つでありますBeckwith-Wiedemann症候群、これは体の大きくなる病気です。この症候群は、11番染色体のインプリンティング異常が原因ですが、これもICSIで起きたという報告がございます。このような初期胚でのインプリンティングパターンの変化が起きるか否かは、多数の生殖補助医療で生まれた子供での疫学調査をしてみないとわかりませんし、初期卵でこのようなことが起こるか否かを研究する必要があるのですが、やはりたくさん症例が必要で、たくさん起きるものでなければ研究の効率が悪い。

それから、先ほど石野先生から少し述べられましたけれども、ヒトのインプリンティングの最初の刻印は、スライドに示しますように、こういうサイクルをなしていきまして、配偶子形成のときにもともとあった刻印が消去された後、再び父親、母親特有のインプリンティングパターンが現れます。受精後のメチル化のレベルは、急激にblastocystのあたりまで変化いたします。脱メチル化が起きて、再びメチル化が起きます。このとき、最初の刻印は、変化しないのですが、ほかの遺伝子にメチル化が一気に起きます。そのところはメチルトランスフェラーゼという酵素が何種類かかかわっていることもわかっていますけれども、詳細はまだ研究の望まれるところです。この問題は、受精胚を使う

と、人間特有のインプリンティング現象はわかるでしょう。ただし、これは動物でも再現が可能かもしれない。マウスやラットや牛などで研究が行われていますから、ヒトでその結果が変わるといふふうに思われません。

もう一つの可能性のある研究は、インプリンティングを受ける遺伝子の一部は、脳でインプリンティングのパターンが違うということが少しわかってきています。例えば、UBE3Aという特殊な遺伝子、これは先ほどのAngelman症候群の原因となる遺伝子です。体細胞ではユビキタスに発現し、両親からそれぞれ来た遺伝子が発現しているんですが、脳ではそうじゃなくて片親だけの発現です。ですから、脳特有のインプリンティング遺伝子の発現があり得るわけです。これは、1つの例ですけれども、初期胚ではまだよくわかっていない。

話は変わりますが、生殖補助医療での話題です。難病ではありませんが、二卵性の双子なのに絨毛膜が1つしかない。絨毛膜が1つしかないということは、昔から一卵性双生児の特徴だったのですが、これが二卵性双生児で絨毛膜が1個のものが多発してきたと報告されています。このスライドのデータは、私が集計したものです。最上段の症例はアメリカから「New England Journal of Medicine」に昨年出たものですが、昨年だけで日本で5例の同様の双生児があります。何が問題かという、これが見つかったのは双子の片方が男、片方が女ですので、胎盤が1つですから、XXとXYの細胞がまじり合うわけです。流血中あるいは造血細胞だけキメラになっているのか、ほかの臓器もキメラになっているのか、多分前者なのですけれども、これが問題です。将来、血液型を診断したり、オーダーメイド医療が実現するとき、遺伝子タイピングを行うときに、非常にややこしいことが起きえます。この双子発生の原因は、たくさん考えられるのですけれども、近接して着床したために外細胞塊が融合してしまったことが最も可能性がありそうです。しかし体外受精をしなくて、排卵誘発剤を使っただけでもこういうことが起きているのが1例ありましたので、ひょっとすると違う原因で起きたのかもしれない。あるいは5例中の4例がblastocystまで細胞培養していますから、細胞表面が何か変わって接着しやすくなったとか、こういう原因はこの受精初期胚を使う研究でわかるのではないかと思います。しかし、これは、先ほどから何回も申し上げますように、動物実験で再現ができるのではないのでしょうか。

他のエピジェネティクスを解明する研究をお話するには、もう時間がありませんから、以下簡単に述べますが、DNAメチル化の確立の網羅的な解析とか、

エピジェネティクスの1つであるX不活化現象の解明とか、エピジェネティクスのトピックの1つは、染色体そのものの構造に少し変化がある、クロマチン構造が変わるといふことがあります。こういうことがこのヒトの初期の段階でどういふふうになるかという純粋科学的な研究が、ヒトの初期胚で可能ではないかと思ひます。

それから、外細胞塊、特に、栄養膜細胞あるいは合胞体層、こういうものを用いる研究が考えられます。外細胞塊は、将来胎盤になる細胞ですから、これの幹細胞を構築することができないだろうか。また、栄養膜細胞は、母体組織に進入する性質がありますから、その研究の成果は例えば腫瘍学などに応用ができるとか、それから母体と胎児というのは親子ですけれども、自己ではないので、外細胞塊の進入性の性質は免疫寛容の研究に使える可能性もあります。昔から言われていることなのですから、人口胎盤の研究に将来使えるのではないかということも考えられます。私が推進するわけではありませんが、こういうような可能性があると思ひます。しかし、何回も申し上げますように、実験動物で最初にやるべきであると思ひます。

遺伝性疾患や難病というのは、非常に微妙で重たい問題を持っています。これらの疾患に関する限り、非常に安全性や生命倫理的な配慮を十分にやらなければいけないので、ヒトの初期胚を使わなくても、まず動物実験があつて、そしてその成果を、いろいろな違ふ手段でヒト初期胚において確認をしていくのが望ましいと思ひます。ですから、現状では、この領域では積極的にヒト受精卵を作成したり利用する必要性に欠けるのではないかというのが私の結論でございます。

ありがとうございました。

(薬師寺会長) 先生、ありがとうございました。

なかなか時間がなくて、急がせてしまつて恐縮でございます。

一応、6時に終わろうと思ひますけれども、もしお許し願えれば、5分かそれぐらいは延ばさせていただきたいと思ひます。そんなにディスカッションをする時間はございませんけれども、やはり10分ぐらいはとりたいと思ひますので、少し事実の確認も含めまして、お2人の先生に御質問がございましたらよろしく願ひいたします。いかがでございますでしょうか。

勝木先生。

(勝木委員) 短くやります。石野先生が、最後の方にお話しになりましたリプログラミングの話です。受精の段階以降のリプログラミングについては、脱メチル化の研究云々ということが有効に働くだろうというふうにおっしゃいましたけれども、その前の段階もメチル化なのかどうか。最新の知識は、むしろマイクロRNAのようなものが出ているとか、今までジャンクとされていたさまざまな領域から、いろいろなRNAが出ている。あるいは、ジャンクとされている領域のメチル化が、とんでもない離れたところの遺伝子のコントロールをしているというようなことが次々に明らかになっていると思いますが、そういう点から考えて、問題点は本当にメチル化だけなのか、もう少しわからないことがたくさんあるのではないかとということ、現在の知識からお伺いしたい。

以上です。

(石野先生) 勝木先生の御質問は、まことにごもつともです。私がDNAメチル化を例にあげたのは、リプログラミングにおいて、まだ、それしかはっきり言えることが無いという意味で申し上げました。しかし、それでもリプログラミングの非常によい指標になるということでもあります。DNAメチル化はおそらくエピジェネティックな記憶が最終的に固定されるときメカニズムとして使われていて、それに至るまで他にもいろいろなことが起こります。先生が言われたように、いろいろなアンチセンスRNAが出ていたり、ヒストンのメチレーションがあった末に、最終的に細胞が分裂しても記憶が維持される、その最後の部分にDNAメチル化があるというふうに理解しております。しかし、その前の部分は、まだ、ほとんどわかっておりません。

しかし、私たちの期待としては、それらを含めてインプリンティングも含めて脱メチル化の機構を早急に解明したいと思っております。

(勝木委員) 関係してもう一つ。

今の点は、ヒトとほかの動物で非常に異なることなのか、それとも原理的に明らかにすべきことなのか、どちらでしょうか。

(石野先生) 基本的には、私たちは原理的なものを研究しているつもりであり

まして、基本的な原理はヒトにも応用可能だというふうに理解しております。

(薬師寺会長)ほかに。

位田先生。

(位田委員)石野先生に3つと、新川先生に1つお伺いします。

先ほど、小倉先生がお使いになったエピジェネティックという意味では、その子孫に伝わらないということをおっしゃって、石野先生は子孫に伝わるということをおっしゃったので、その辺がちょっと聞いていて混同してしまうので、そこを確認したいと思います。それが1つです。

それから2つ目に、最後の方で安全な再生医療ということについては悲観的であるというふうにおっしゃいましたが、その先生が今悲観的だとおっしゃる理由は、ヒトの初期発生についてはまだほとんど調べられていないからという趣旨でしょうか、それとも何かほかの理由がありますでしょうか。

それから3つ目なのですが、ヒトの初期発生に関連してなんですけれども、ネズミもしくは別の動物で、初期発生がどこまできちっと調べられているか。先ほどおっしゃったように、哺乳類であれば原理的にはヒトでも同じだということですので、ほかの哺乳類の動物でどの程度まで進められているか。

石野先生にはその3つで、次に新川先生の方なのでなんですけれども、最後のところで、まだ初期胚を使う必要性、積極的にヒト受精胚を作成、利用する必要性に欠けるとおっしゃったんですが、それは基本的にはまだ動物実験ないしは動物による研究が十分ではないからと、そういうふうに理解してよろしいでしょうか。逆に言えば、動物実験がもし十分に行われるのであれば、次はヒトの胚に移るということになりそうですでしょうか。

(薬師寺会長)それでは石野先生から、それから新川先生、よろしく願います。

(石野先生)一番初めの質問について、誤解があったようなので、もう一度説明させていただきます。エピジェネティックな異常は、子孫には伝わりません。その個体には異常が起きますけれども、それが有性生殖を経て子供に伝わる時にはそれらの異常は消えます。ですから、小倉先生と同じ主張をしていたつ

もりです。

悲観的な理由というものは、1つにはヒトのことが知られていない、あまりにも僕たちは知らないということがありますし、もう一つの部分は、実は調べてみると、クローンはこんなに遺伝子発現に異常があるのかということであり、これは、僕たちは予想していなかったことです。胎盤では非常に多く異常が見つかっておりましたが、実際に生まれてきた子供にどのくらい異常があるか、それが大事なところだと思っていたのですけれども、わかっておりませんでした。しかし、調べてみるとこれだけ異常がある。このようには、今まで僕たちは認識していなかったという意味でそうっております。

今まで人間が正常に生まれるか生まれぬか、それは多分、産婦人科のお医者さんたちは、五体満足な形で生まれてくれば成功だというふうに考えていたのだと思います。しかし、クローン動物はこれらの基準におそらく当てはまらないのではないかと思います。新川先生も言われたことに関連するのですけれども、さらにそこで遺伝子発現が正常であったかどうか、それは今、調べられるようになってきましたが、そういった観点から調べないといけない。これまでではよかったという基準ではいけないというふうに思っているということです。

あと、ヒト初期胚発生の理解と、それは動物実験でどのくらいできるかということについてですけれども、基本的に研究というのは、変異した遺伝子があれば、その遺伝子が個体発生にどのような役割を果たしているかということとはわかりません。そういった方法で、いくつもの遺伝子の解析結果が積み重なれば、全体が見えるかもしれないというアプローチなのです。しかし、調べなくてはいいない遺伝子は、多分、山のようにあると思います。非常に大きなものを、下の方からちょっとずつ理解していくというのが、研究のあり方です。ですから、逆に上の方から見て、これで全貌を理解したのかと言われると、動物実験でもまだその域に達していません。

(薬師寺会長) それでは、新川先生。先ほど、ちょっと間違ってお名前をお呼びしたと思います。失礼しました。よろしく申し上げます。

(新川先生) 簡単に述べさせていただきます。動物で先にいろいろなことを、ほとんどメカニズムが同じだと想定して最初にやるべきで、それがヒトにいく流れがどうかというのは、これはやはり社会的レギュレーションが鍵ではない

でしょうか。私は、少なくともそここのところを一番ディスカッションしていくべきだろうと思います。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

よろしゅうございますでしょうか。本日は、やはり現状の研究がどのように具体的に動いていて、そしてそれがどのような意味づけになるかということを中心に御議論していただきました。私も伺っていて、かなり微に入り細に入り、やはりいろいろな研究が行われているのだなということを実感いたしました。質問したかったですけれども、やや時間もないということもありまして、少し今回は記録を読みまして、また勉強させていただきたいと思います。

本専門調査会は、何回も申し上げますように、ヒト胚の基本的な考え方でございます。それで、現状はどういうふうになっているかということは知らない、我々は判断に過ちを犯すということで、今日は5人の先生に、繰り返し申し上げますけれども、非常に率直に研究領域から発したいろいろなお答えをいただいたような気がいたします。これをベースにして、我々は検討をさせていただきたいと思います。

それでは、本日の審議はここまでにさせていただきまして、事務局から当面の会議日程について報告させていただきます。

(外山参事官) 次回、第30回は、4月6日火曜日、15時30分から18時ということをお願いしております。それで、そのほか4月にもう一回やるということ、さらには前回、会長の方から月2回のペースでやりたいということでもございましたので、5月中も2回ということ、今、調整させていただいておりますので、よろしく願い申し上げます。

以上であります。

(薬師寺会長) 大変言いにくいことでもございますけれども、少しきちんとした事実認識も含めまして議論する時間をとらせていただきたいということで、月2回、多分評判が悪いと思いますけれども、曲げてよろしくどうぞお願いいたします。

それでは、本日はこれで閉会いたします。大変御苦労さまでございました。先生方、遠くから来ていただきまして本当にありがとうございました。

それでは終わりにいたします。
ありがとうございました。