

生命倫理懇談会 議事概要（案）

日 時：平成24年1月17日（火）16：02～18：17

場 所：中央合同庁舎4号館4階 共用第2特別会議室

出席者：（懇談会構成員）

相澤 益男（総合科学技術会議議員）

青野 由利（毎日新聞東京本社論説委員）

阿久津英憲（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長）

位田 隆一（京都大学大学院法学研究科教授）

加藤 和人（京都大学大学院人文科学研究所准教授）

高木美也子（日本大学総合科学研究所教授）

田辺 功（株式会社ココノッツ取締役特別顧問）

玉井真理子（信州大学医学部保健学科准教授）

田村 京子（昭和大学富士吉田教育部准教授）

樋口 範雄（東京大学大学院法学政治学研究科教授）

武藤 香織（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

公共政策研究分野准教授）

森崎 隆幸（国立循環器病研究センター研究所分子生物学部長）

吉村 泰典（慶應義塾大学医学部産婦人科教授）

（ヒアリング招聘者）

中内 啓光（東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター教授）

神里 彩子（東京大学医科学研究所特任助教）

文部科学省：渡辺 英二 生命倫理・安全対策室安全対策官

事務局：泉 紳一郎（内閣府政策統括官）

山本 順二（内閣府参事官）

議 事： 1. 開 会

2. 議 題

(1) 最近の研究動向と今後の検討課題に関するヒアリング

①動物性集合胚に関する研究の最近の動向と生命倫理上の問題点について

- ・「幹細胞研究の現状と動物性集合胚作成の必要性について」

中内啓光 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター教授

- ・「ヒトと動物のキメラをめぐる倫理的規制の状況と今後の課題」

神里彩子 東京大学医科学研究所研究倫理支援室特任助教

②多能性幹細胞の樹立を目的とした新たなヒト胚作成技術について

- ・「新たなヒト胚作成技術の宝庫（米国）について」

阿久津英憲 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長

(2) 生命倫理関連国際会議の出席報告

- ・第3回欧州委員会生命倫理国際対話

「国際研究・イノベーション計画における基本的倫理原則の保護」

位田隆一 京都大学大学院法学研究科教授

3. 閉 会

(配布資料)

- |        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| 資料 1   | 幹細胞研究の現状と動物性集合胚作成の必要性について          |
| 資料 2   | ヒトと動物のキメラをめぐる倫理的規制の状況と今後の課題        |
| 資料 3   | 新たなヒト胚作成技術の報告（米国）について              |
| 資料 4   | 国際研究・イノベーション計画における基本的倫理原則の保護       |
| 参考資料 1 | 動物性集合胚の取扱いに関する総合科学技術会議等における議論のあらまし |
| 参考資料 2 | 多能性細胞の樹立を目的とした新たなヒト胚作成研究について       |

議事概要：

（山本参事官）定刻になりましたので、ただいまから生命倫理懇談会を開催いたします。

最初に、座長の相澤先生からごあいさつをお願いします。

（相澤座長）大変お忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

生命倫理調査会の会長を務めます相澤でございます。

実は、総合科学技術会議の組織に多少問題を生じております。現在、総合科学技術会議の有識者議員の任命は国会承認の対象になっておりますが、ちょうど任期が切れる方々の任命が、国会でまだ審議されないという状況になってしまいました。そのために、しばらくの間、内閣府に設置されている総合科学技術会議がしっかりとした根拠のもとで開催できる状況ではありません。専門委員をお願いしております先生方には大変申しわけございませんが、当面は懇談会として開かせていただきたいと思います。

そのような状況では、何かきちっとした決定をするようなことがなかなか難しいわけでありますけれども、実質的な審議をしていただくことにおいては何ら変わりございません。

そこで、前回ご検討いただきましたことに基づきまして、最近の研究の進展状況、生命倫理についてのいろいろな検討状況といったものを有識者の方々からご報告いただき意見交換させていただきたいと思っております。

本日の懇談会では、最近の動向についてのヒアリング、それから、会議の関係で国際的に進んでいる状況をご報告いただく、そのようなことで進めさせていただきたいと思っております。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

（山本参事官）お手元にクリップ止めの資料がございます。上から順番に、まず今日の議事次第、次が座席表、その後、資料1が中内先生のご発表の資料、資料2が神里先生のご発表の資料、資料3が阿久津先生のご発表の資料、資料4が位田先生のご発表の資料でございます。それから、参考資料1は「動物性集合胚の取扱いに関する総合科学技術会議等における議論のあらまし」、参考資料2が「多能性細胞の樹立を目的とした新たなヒト胚作成研究について」です。

そのほかに、懇談会メンバーの方のお手元には「生命倫理懇談会について」という1枚紙が用意してあります。

資料は以上でございます。過不足等ございましたら事務局までお知らせください。

(相澤座長) よろしいでしょうか。

それでは、私が先ほど懇談会について申しましたが、事務局からもう少しきちっとした説明をお願いいたします。

(山本参事官) 「生命倫理懇談会について」という1枚紙をごらんください。

先ほど相澤座長からもお話がありましたけれども、今回、懇談会として開催させていただく趣旨について簡単にご説明いたします。

まず、総合科学技術会議の現在の状況であります。

先ほどもお話がありましたように、総合科学技術会議というのは、もともと議長である内閣総理大臣と閣僚の議員、それから日本学術会議会長、有識者議員で構成される会議でありますけれども、この有識者議員については国会の同意を得て任命されることになっておりまして、今年1月に任期が切れる3名の有識者議員について、国会同意の審議が今年の国会で未了になったことから、この3人については現在、後任の任命が行われていない状況でございます。

現在は4名の有識者議員がおられますけれども、内閣府設置法では、総合科学技術会議の議員の構成について「有識者議員が全議員数の半数未満であってはならない」という規定がございます。したがって、現在の総合科学技術会議は法定の構成要件を満たしていないこととなります。そこで、総合科学技術会議の本体はもちろん、その下にある生命倫理専門調査会を初めすべての専門調査会等が正常な活動ができない状況になっているということでもあります。

そこで、有識者議員の任命に関して国会の同意が得られて、手続が完了するまでの間、生命倫理の問題について実質的な議論を行う場として、総合科学技術会議の有識者議員の方あるいは専門委員の方、その他の学識経験者の方々の協力を得ながら内閣府が生命倫理懇談会を開催するというのが、今回この懇談会を開催する趣旨でございます。

この場において生命倫理の問題について実質的に検討していただくということでもありますけれども、有識者議員任命の手続が完了して総合科学技術会議が正常に活動を再開する折には生命倫理専門調査会を開催するわけですけれども、それに当たっては、この懇談会で議論したことについて改めて専門調査会で確認した上で、調査・審議を行っていきたいと考えております。

(相澤座長) ご理解いただけたかどうかなんですが、何かご質問ございますでしょうか。

委員の皆様には実質的にご迷惑をおかけすることはございませんので、「懇談会」という名前ではございますけれども、スケジュールどおり進めさせていただきます。

それでは、第1の議事に入りますが、動物性集合胚を用いたヒト臓器の作成

についての第1回目として、最近の研究の動向及び倫理上の課題について外部の専門家の方からお話を伺いたいと思います。

ヒアリングに先立ちまして、これまでの検討の状況と議論のあらましについて、事務局から説明をお願いします。

(山本参事官) 参考資料1をごらんください。

動物性集合胚については、総合科学技術会議などで今までさまざまな議論が行われておりますけれども、それを整理したものでございます。

1番は、総合科学技術会議の前身であります科学技術会議の小委員会において議論されたものであります。3つ〇が書いてありますけれども、動物性集合胚を産生するような研究には有用性が認められるということになっておりまして、3つ目の〇で、ただし、個体産生については現在のところは未成熟であって、それを禁止するための措置を講じて、技術の動向を見ながら慎重に対応する必要があると言われております。

2番ですが、平成13年に総合科学技術会議が「特定胚指針についての答申」を行っております。特定胚指針というのは、当時、文部科学省でつくった指針でありますけれども、これに関する答申を行うに当たって2点挙げています。1つは、動物性集合胚を研究のために作成し、使用することは認めてよい。これは胚指針そのものを書いてあるんですけども、それを認めていいとしております。2つ目に、動物性集合胚を取り扱える期間については、動物性集合胚の取扱期間の上限を14日とすることが適当であると。それは、ここにありますように原始線条があらわれるまでの期間、原始線条があらわれない場合についてはヒト胚の14日に準じて、14日にすることが適当であるとしております。

さらに、平成16年の総合科学技術会議の「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」という意見具申です。これにおいては、動物性集合胚については研究状況を引き続きフォローすべきであるとしております。

こうしたことを受けて、現在の規制の状況でありますけれども、動物性集合胚についてはクローン法、あるいはそれに基づく特定胚の取扱いに関する指針で次のように規定しています。

まず、動物性集合胚を作成できる場合として3つの要件を挙げて、この要件を満たす場合に認められるとしております。さらに、動物性集合胚の取扱期間については、先ほど申し上げたように原始線条があらわれるまで、原始線条があらわれない場合については14日以内。さらに、人又は動物の胎内への移植を禁止する。

現在はこのような状況でありまして、それをさらにどのように取り扱っていくかが今後の検討課題ということでありまして。

(相澤座長) これについて、ご質問ございますでしょうか。

それでは、このような背景のもとに、これから動物性集合胚を用いたヒト臓器の作成についてヒアリングを始めます。

本日は、東京大学医科学研究所の中内啓光先生にお越しいただきましたので最初に研究動向についてご紹介いただければと思います。

どうぞよろしく願いいたします。

(中内氏) 東京大学医科学研究所の中内です。

最近になりまして、私の研究室でヒトの臓器をつくれる可能性のある方法を開発しましたので、そのことについてお話ししたいと思います。

(スクリーン)

現在の段階ではヒトの臓器をつくれる唯一の可能性ではないかと我々は考えていますが、ガイドラインがあるために我々の研究は1年以上ストップしておりますので、その状況を簡単にご説明させていただきたいと考えております。

お手元の資料にも一部同じものがあると思います。

まず背景ですけれども、臓器不全症の患者さんは非常にたくさんおられます。例えば、慢性腎不全のために人工透析を受けている方は現在、日本だけでも30万人いて、年間1兆3,000億円の医療費を必要としております。このままどんどん増えていきますと、やがて医療経済的に破綻することは見えていまして、ある年齢を超えたら「あなたは明日から自費になります」、そういう状況になり得ると思います。

他にも、例えば糖尿病に対する膵島移植、あるいは心臓、肝臓、肺、いろいろな臓器の移植を希望する患者さんはたくさんおられます。治療法としても確立しておりますので、それができれば患者さんにとっては非常に素晴らしいことではありますが、残念ながら圧倒的なドナー不足のために、ほとんどの方がそういった治療を受けられない状況であります。よく新聞にも出ておりますように、15歳未満では9割以上の方が日本国内でドナーが見つからず、海外で移植を受けている状況ですが、WHOでは渡航移植を禁止するという状況になっておりますので、こうした道も閉ざされつつある、そういった状況です。

そういった中で、再生医学にとって、移植のドナーにつかえるような臓器を再生するという事は非常に重要な目的の1つなわけです。

ところが、現在、再生医学の研究はいろいろ進んでおりますけれども、ほとんどが細胞レベルの治療法、例えば糖尿病とかパーキンソン病、脊髄損傷、網膜色素変性症など、細胞を移植するだけで何とか治療できるものを対象としておりまして、腎不全とか臓器不全を対象とした「臓器をつくる」といった研究はなかなか進んでいないわけです。

その理由としては、やはり立体的な構造を持つものを試験管の中ですることとは非常に難しいので、多くの人は諦めているからです。

そこで我々は、試験管の中ですることをやめて動物の胎内でする、技術的にはキメラという動物をつくることと、胚盤胞補完法という発生工学の技術を組み合わせて動物の胎内で人の臓器をつくることを考えております。

まず、キメラ動物について説明させていただきますと、通常、交配では、精子と卵子が受精することによってそれぞれの遺伝子が混ざり合って、新しい個体ができるわけです。ところが、キメラ動物というのはゲノムが異なる、要するに他人同士の細胞が混じり合った状態の個体を意味しておりまして、決して新しい遺伝子を持つ種をつくるわけではありませんし、自律的に増えるような新しい動物をつくっているわけでもありません。基本的には、Aという動物とBという動物の細胞がただ混ざっているだけである。したがって、例えばそこから出てくる生殖細胞も、あくまでAまたはBであって、新しい動物種ができているわけではない。そこをよくご理解いただきたいと思えます。

人でもよくあることなのでご説明させていただきますと、わかりやすいのは部分キメラというもので、輸血とか骨髄移植、臓器移植を受けた人は、自分身体の中に他の人の細胞がありますので、これもやはりキメラと言うわけです。これが一番わかりやすいのではないかと思います。

キメラの存在というのは意外とたくさんありまして、例えば、二卵性双生児のペアの8%は血液がキメラになっている。あるいは、妊娠、分娩が終わって30年たっても母親の血液中に子供の血液が存在する。母親と子供のキメラの存在というのは比較的よく見られます。実験的にも、ヒトのがん細胞とかヒトのES細胞をマウスに打つということは日常的に行われていますし、海外では、ヒトの神経細胞を持つマウスなども既に作成されています。こういったものをすべて部分キメラと言っております。

それに対して、これからお話しするのは全身性のキメラといいまして、発生のもっと早い時期にゲノムの異なる胚細胞が混じると、体全体に両方の細胞由来の細胞が入り交じった個体が生まれます。しかし、こういった個体は通常はなかなかできません。つくるのは非常に難しい。哺乳類で唯一報告されているのは羊と山羊のキメラ、シープとゴートのキメラということでギーブという名前で1984年に報告されています。それ以外の報告は、ほとんどありません。

しかし、ここでお話ししたいのは、非常に若い、多能性を持った未分化の細胞同士を混ぜると体内のいろいろなところに、それぞれの細胞がまざった全身性のキメラが生まれる可能性があるということです。

我々の考えた方法は、ここに簡単に原理が書いてあります。まず、ある臓器

を欠損した動物を用意することから始まりました。我々の場合は膵臓を欠損する遺伝子改変マウスが既にありましたので、このマウスの胚、この図ではこの胚盤胞と呼ばれる段階の胚に正常な多能性幹細胞を注入する。これを胚盤胞補完法と言います。我々の予想としては、もちろん全身がキメラになるわけですが、それに加えて欠損しているはずの膵臓が形成され、しかもその膵臓は胚盤胞に注入した多能性幹細胞由来の細胞より成る、そういうことを考え、実験を行ったわけです。

そうすると、膵臓欠損マウスの個体内に実際に膵臓ができたわけなのですが、これがそのデータです。ちょっと見にくいですが、本来、このPdx1<sup>-/-</sup>というマウス個体には膵臓がありません。胃も十二指腸もあるけれども膵臓はないはずなのですが、今のような方法で蛍光ラベルした正常なiPS細胞を胚盤胞の時期に入れてあげると膵臓ができて、しかも膵臓全体が蛍光を発している、つまり全体が注入したiPS細胞由来であることがわかりました。

ES細胞でも同じことをやってみましたが、同様に、本来形成されないはずの膵臓ができる。そして、その膵臓がすべてES細胞由来であることを発見しまして、この方法によって多能性幹細胞由来の臓器をつくる原理が示されたわけです。

さらに驚いたのは、この動物は本来は膵臓が無いので1週間以内に死んでしまうんですが、膵臓が補完されてできているためにちゃんと大人になって、しかも交配もできる。これは大人のレベルでの解析ですけれども、しっかりと膵臓ができていて、膵臓全体が均一に蛍光を発していることがおわかりになると思います。

ちょっと見にくいですが、こちらはコントロールです。通常のキメラの場合はもちろん最初から膵臓があるわけですが、その膵臓はホスト由来のものといPS由来のものが入り交じった状況になります。ですから、これだと両方の細胞が混ざっているわけです。しかし、膵臓ができないようなノックアウトマウスをうまく使えばiPSあるいはES細胞由来の細胞だけによる膵臓ができるわけです。

これは膵臓の組織切片です。膵臓全体が蛍光を発しています。通常の場合は部分的にしかiPS細胞由来の膵臓細胞はないわけですが、この方法でできた膵臓は全体がiPS由来であることがここからおわかりになると思います。

このマウスは大人になって、ちゃんと交配もできる。血糖値も正常ですし糖耐性テスト——GTTテストといって糖尿病の方はご存じだと思いますが、糖負荷試験をやっても通常のレスポンスすることから、ここでできたiPS由来



の膵臓が機能的にもちゃんとしていることがわかります。

さらに我々は、このようにしてつくった i P S 由来の膵臓が本当に移植のドナーとして使えるかどうか調べてみました。

このようにしてできた膵臓から膵島をとってきて、それを糖尿病マウスに移植する。そして、この糖尿病マウスを治療することができるかどうか調べてみました。

これが使った膵島ですけれども、膵臓から分離してくると、やはりすべてが G F P、蛍光陽性で、i P S 由来であることは確かです。

分離した膵島を糖尿病マウスの腎臓の皮膜下に移植すると、ちゃんとそこに生着して、2カ月後もちろん細胞は生きている。さらには生着した膵島からのインスリン産生により糖尿病マウスの血糖値がだんだん下がってきて、正常化しております。

G T T テスト、先ほどの糖負荷テストも正常で、移植された先でもちゃんと機能していることがわかります。

今は膵臓の例をお話ししましたがけれども、他に胸腺、腎臓、肝臓などでも同じような方法で臓器をつくることに成功しております。

しかしながら、今、お話ししたのはマウスとマウスの系ですので、たとえこの系がうまく動くとしても、膵臓のないヒト胚をつくるわけにはいきませんので、やはりこの場合は異種の動物を使って、この原理で臓器をつくる必要があります。

これが我々の一つのゴールですけれども、例えばここに心臓の悪い患者さんがいると考えます。現在は人工心臓でなんとか生きながらえている。そういう患者さんから i P S 細胞をつくって、例えば心臓のないブタをつくっておく。そのブタの胚盤胞にこの i P S を入れれば、先ほどの原理がうまく当てはまれば、このブタの中に心臓ができて、しかも、この心臓は患者さんの i P S 由来であるため、心臓はブタの中にできているけれども細胞自体は患者さんの細胞であることから、自分自身の心臓による移植ができる。こういうことを可能にする技術なわけです。

しかしながら、もちろん幾つか問題があります。先ほどお示した結果はマウス×マウスでしたけれども、このようにヒト×ブタとか、異種の壁を越えた胚盤胞補完ができるかどうか、これはまだだれもやったことがない。もう一つは、心臓がないとか膵臓がないとか、そのような大型動物をたくさんつくらないと現実的ではないわけですが、これが本当にできるかどうか、この2つの課題があったわけです。

そこで、我々はまずモデルとして、異種動物の胎内で同じ原理で臓器がつく

れるかを確認しました。

使ったのは、マウスとラットです。マウスとラットは何となく似ていますが、大きさは10倍、染色体の数も違いますし、異なった種であることは明解です。まず最初に行ったのは、先ほどお話しした羊と山羊のように、マウスとラットの間でキメラができるかどうかということに挑戦しました。ラットの胚盤胞にマウスの i P S 細胞を入れるというやり方と、マウスの胚盤胞にラットの i P S 細胞を入れる、この両側から攻めていきました。

この実験をするに当たっては1つだけ条件がありまして、胚盤胞と仮親が同じ種でないと妊娠が成立しない。やはり異種の妊娠がうまくいかないというのは、もうわかっているわけです。ですから、ラットの胚盤胞を使った場合はラットの仮親を使う、マウスの胚盤胞を使った場合はマウスの仮親を使う、そのルールだけは守らなければいけないのですけれども、この2つの方法でアプローチしました。

そうしましたところ、これまではなかなかできないと言われていたマウスとラットのキメラを全く問題無くどちらの方法でもつくることができました。i P S 由来の細胞は蛍光遺伝子が入っていますので、このように蛍光が光って見える。このようにラットの細胞とマウスの細胞が混ざった個体が生まれていることがおわかりになると思います。これは毛の色でも同じで、マウスは黒いマウスから i P S 細胞をつくりましたし、ラットは白いラットから i P S 細胞をつくりました。したがって、この白いところがラットで黒いところがマウスだと言えます。

この図はちょっと複雑ですが、簡単に言うと、どの程度効率よくできるかということを示しています。マウス×マウス、ラット×ラット、同種の場合は仮親に移植した胚盤胞の50%ぐらいがキメラとして生まれてきます。ところがラット×マウス、マウス×ラットの異種の系になると、それが半分近くに低下してしまいますので、やはり異種間になるとキメラが生まれてくる確率は半分ぐらいに下がることがわかります。しかし、かなりな確率でちゃんとできることもわかります。

右側のグラフは、このようにしてできたキメラがどの程度混ざっているか。つまり、i P S 由来の細胞とホストの細胞が何%ぐらいの割合で混ざっているかを示しております。これもマウス×マウスとラット×ラット、つまり同種の場合は平均50%ぐらいの細胞、半々になることがわかりますが、ラット×マウス、マウス×ラットの異種になるとどちらも半分以下になってきて、大体20%ぐらいしかキメリズムは上がらない。それ以上になると、多分死んでしまうのではないのでしょうか。そういった状況もわかりまして、一応キメラはできるし

生まれますけれども、同種に比べて異種キメラは、出生率もドナー細胞の割合も低いことがわかってきました。やはり異種のキメラというのはなかなかできにくいと言えると思います。

もう一つ、これは学問的な興味ですけれども、こういったキメラをつくったときにどのような大きさの動物になるのか。つまり、マウスサイズなのかラットサイズなのかということですが、これはおもしろいことに、使った胚盤胞が大体大きさを決めているようで、ラットの胚盤胞を使った場合はラットの大きさになりますし、マウスの胚盤胞を使った場合はマウスの大きさになることがわかっています。この原因はよくわかっておりませんが、ごらんのように、これが正常なラットでこちらが正常なマウスですけれども、ラットの胚盤胞からできたキメラのサイズは親と同じでラットサイズですけれども、こういうところにマウスの毛がある。こちらはマウスの仮親から生まれたもので、ラットの細胞はありますけれども体のサイズは大体マウスサイズとなっております。

このように、ラットとマウスの中でキメラができることはわかりましたが、では、先ほどの膵臓がないマウスにラットの i P S 細胞を注入した場合、マウスの個体内にラットの膵臓ができるかどうか、それが我々が一番知りたかったことです。次に知りたかったことは、ここでできた膵臓のサイズがラットのサイズなのか、それとも小さなマウスのサイズなのか、そこら辺もこれまでだれもやったことがない研究ですので、非常に興味のあるところです。

やってみますと、予想どおりちゃんと膵臓ができました。しかも、その膵臓は均一に G F P を発現しておりますので、すべてラット由来の膵臓であることがわかりました。予想どおり、異種でも胚盤胞補完法の原理が通用して、臓器ができることがわかりました。

ちなみに、このサイズは残念ながらというか予想どおりというか、マウスサイズであって、たとえ膵臓自体がラットの細胞より構成されていても、臓器の大きさは、少なくとも膵臓の場合は環境によって既定されるだろうと考えられます。

こちらが生まれたマウスです。やはり生まれてくる頻度はだんだん下がってきますけれども、それでも 5% 以上の確率でこういったマウスが生まれてきて、大人まで普通に発育いたします。血糖値も正常で、組織の免疫染色を見てもすべての細胞が G F P を発現していて、膵臓プロパーの細胞はすべて i P S 細胞由来であることがわかりました。

ですから、このキメラマウスでは、マウスの血糖値に反応してラットの膵臓の  $\beta$  細胞がラットのインシュリンを出して、マウスの血糖値を制御していることとなります。そういうことが異種でも可能であるということとなります。

こういった我々の研究は、非常にユニークなこともあって、非常にたくさんの海外の雑誌に紹介されて評価を得ております。それだけではなくて、一般のメディアでもこういった研究に注目されて、英国だけではなく、いろいろな国から連絡がありました。

例えば、この英国の「テレグラフ」という新聞では「Pigs could grow human organs in stem cell breakthrough」こういった新しい技術によって、ひょっとするとブタから人の臓器ができてくるかもしれないといった記事を書いております。これはScience Correspondentの人が書いたものです。

ここまで来ると、臓器不全症は非常に多い病気ですので、多くの人が期待するわけですが、先ほど言いましたように、臓器欠損動物を作成して量産することが本当にできるのか、そして、大動物においてもマウスやラットで確認された原理が当てはまるのか。つまり、小さな動物ではうまくいったけれども、ブタとか人のような大きな生物では当てはまらないのではないかと皆さんお考えかと思えます。

そこで我々は、明治大学の長嶋先生、ブタの発生工学の世界的権威ですが、そのグループと一緒に大動物で同じような原理が働くかどうか研究してきたわけです。

ブタの研究は、ご存じない方も多いかもかもしれませんが、発生工学技術が非常に進んでおりまして、ちょっと専門的ですが、体細胞核移植もある程度安定してできる。そういうわけで、長嶋先生のグループは、胚盤胞補完法を利用して既に同種のキメラブタを作成しておられます。また、マーカーの入った動物をつくるという意味で、クサビラオレンジという赤色蛍光遺伝子のトランスジェニックブタの作成にも成功しておられますし、転写因子を導入した糖尿病を自然発症するトランスジェニッククローンブタの作成にも成功しておられます。

そういうわけで、このような研究を始めるための技術と材料は既に揃っておりました。加えて我々は、ちょっとまた専門的になりますが、マウスの研究から膵臓の発生を制御する遺伝子としてHes-1という遺伝子を同定しておりました、このHes-1をPdx-1という膵臓に特異的に発現するプロモーターの下につないでトランスジェニックマウスをつくと、そのマウスが膵臓をつくらないということを過去に明らかにしております。我々は、ひょっとすると全く同じ原理がブタにも通用するのではないかと考えまして、とりあえず全く同じコンストラクト、つまりマウスのPdx-1プロモーターの下にマウスのHes-1がついている、こういったコンストラクトを長嶋先生のグループにお願いして、トランスジェニックブタをつくったわけです。

そうしましたら、驚いたことに、マウスと同じように膵臓ができないブタをつくることができました。つまりマウスもブタも非常によく似た機構で膵臓が発生してくることがわかったわけです。しかも、このブタを正常なクローンブタを用いて胚盤胞補完法の原理を同じように当てはめると、この後お示しますが、ちゃんとブタが生まれてきて、膵臓を持ったブタが発育して交配も可能になります。

こういったことから、このブタの精子を使うと子供の半分が膵臓欠損ブタですので、量産は非常に容易である。つまり、もう量産することも非常に簡単にできるようになったということです。

今、簡単にお話ししましたがけれども、膵臓欠損ブタができましたので、このブタの胚盤胞にマウスと同じようにiPS細胞とかES細胞を入れることができれば、このブタにiPS細胞由来の膵臓をつくることはできるはずですが、ブタではまだ、人もそうですけれども、こういったキメラを形成するような本格的なというか、未分化なiPS細胞とかES細胞ができておりません。したがって、ここでは何をやったかという、先ほどクサビラオレンジの遺伝子を持つ正常な胚から胚盤胞を構成するブラストメア、これは個々の細胞は多能性幹細胞ですけれども、これを移植してあげる、そして胚盤胞補完をすると、見事にクサビラオレンジを均一に発光する膵臓が、膵臓欠損ブタの胎仔に認められました。

というわけで、ブタにおいて膵臓がない動物を大量につくる方法ができましたし、実際に、マウスやラットと同じように胚盤胞補完法によって多能性幹細胞由来の膵臓ができることが、こういった実験で示されたわけです。

このキメラブタは、先ほどもちょっとお話ししましたがけれども、正常に発育して血糖値も正常であることから、膵臓は正常に機能していると考えられます。マウスにおける実験結果、あるいはこの生き残っているということを考えて、このようにして得られたブタの膵臓は機能的に膵臓移植にも使えるレベルだと考えられます。

また、先ほどお話ししましたように、このブタから得た精子を用いて膵臓がないブタを大量に得ることが非常に容易になってきたわけです。

このように、当初予想されたいろいろな課題を乗り越えて、ブタ胎仔の体内で人の膵臓を作出する準備はできていると言えます。成功すれば、移植ドナーを待っている例えば重症の糖尿病患者さんに膵臓を供給する道が開かれると考えられます。

昨年、ヒトのiPS細胞の機能評価として、試験管の中でマウスの胚を利用してキメラ形成能を評価する実験の届出をいたしまして、その実験を行いました

た。これはヒトのiPS細胞の未分化能を調べる方法として、これはガイドラインに抵触しないので、こういった方法で実験を行いました。

いろいろ培養条件を最適化して、この縦軸は生存率ですが、やはり日にちを追うごとに生存率は大きく下がってしまうのですが、一応10日前後フォローできるような系ができました。そこにマウスと、マウスのエピステムセルを入れたわけです。このエピステムセルというのは現在のヒトのiPSの未分化レベルだと考えられますが、そういったレベルのマウスのiPS細胞は、やはりキメラに形成せずにほとんど死んでしまう、そういう状況がわかりました。

それで、ポイントはここなんですけれども、この系を使って、マウスのESセルとマウスのエピステムセルとラットのESセル、ヒトのiPS細胞を入れてみました。そうすると、やはりヒトのiPS細胞は全然キメラに貢献しないことから、やはり予想どおり、ヒトのiPS細胞は少し分化した、余り未分化でない、ある意味で不完全なiPS細胞であることがわかりました。しかしながら、キメラをつくることがわかっているラットのES細胞でも、余りいい形成能を示さなかったもので、やはりin vitroでキメラ形成能を調べる系というのは、やはりちょっと無理があると考えられます。

こういう面からも、こういった動物性集合胚をin vitroではなくてin uteroでもう少し長くフォローする系がないと、ヒトのiPS細胞の未分化能を調べることは難しいと考えております。

このように、うまくいけば将来の医療に大きく貢献し得る研究だと思えますが、ヒト細胞への応用の段階で残念ながらずっとストップしております。これは日本のガイドラインがヒト多能性幹細胞を動物胚に注入して胎内に戻すことを禁じているためですが、こういった動物性集合胚の動物の胎内への移植というのは、この後、神里先生がお話しになるかもしれませんが、現在、日本のガイドラインではだめですが、英国では承認を得れば可能であるし、中国、韓国を初め多くの国ではヒトiPS細胞を用いた動物性集合胚の胎内移植に関する規制がないところが今のところほとんどです。

また、最近、米国の研究者は肝臓欠損しているブタをつくることに成功しましたので、彼らは我々と同じようなところまで追いついていると言えます。

現在までいろいろな試みにもかかわらず、マウス、ラット以外の種でキメラ形成能を有するES細胞とかiPS細胞の樹立は成功していないと言えます。したがって、こういった本格的なといいますか、本当の意味でのiPS細胞をつくる方法の開発は非常に重要で、世界的に非常に激しい競争になっております。

この未分化能を調べる方法として、ヒト×ヒトでやるわけにはいきませんの

で、やはりヒトのiPS細胞、ES細胞などを動物の胚に入れて、その機能を調べることが要求されます。そういう意味でも、動物性集合胚を使って、胎内に戻して解析する研究はぜひ必要であると考えます。

こういう研究が進めば、多能性幹細胞から臓器をつくる研究開発が始められて、うまくいけば、糖尿病患者さんへの膵島移植を初め多くの臓器不全症の患者さんに自分自身の臓器による治療を提供することができるでしょう。

それから、今、ヒトのES細胞とかiPS細胞を使っていろいろな治療に使う細胞を誘導する研究が進んでおりますが、やはりもとになるiPS細胞がきちんとしたものであることが非常に重要です。キメラ形成能というのは多能性幹細胞の質、未分化性を調べる非常に有力な方法ですので、高品質のヒトの多能性幹細胞の樹立とか、あるいは標準化に非常に重要な役割を果たすと考えられます。

あとは学問的なことで、ヒトの胚の初期発生というのはなかなか解析が難しいわけですが、こういった動物性集合胚を使えば、発生のごく初期に起こる種々の疾患あるいは病態の解明、あるいは新しい不妊治療の開発などが可能になると考えられます。

最後は3枚ほどご紹介ですが、ブタの話をする、国内外を問わず「内在性のレトロウィルスが活性化するのではないか」とよく聞かれます。ブタが内在性のレトロウィルスを持っていることは確かですが、それが活性化して何か新しいウィルスをつくったという報告は、我々が調べた限りでは今までに一度もありません。

それから、これも最近、長嶋先生に教えていただいたんですが、ニュージーランドのようなアイソレートした所にいるブタの中には、内在性レトロウィルスを持たないものもいるということで、こういったブタの膵島を使って糖尿病の患者さんに投与する、そういう会社がもうできていて、日本でも治験が始まることになっているようです。

これは米国の話ですが、ブタの膵島を利用して糖尿病を治療する会社が設立されていますし、治験も進んでおりますので、ブタ自身のレトロウィルスによる問題はほとんど考えなくていいのではないかと思います。

お隣の韓国では、この場合は異種移植、つまりブタの臓器を人に移植するという目的ですが、医療用の無菌ブタの生産を行っておりますし、ブタから人への感染制御は必ず可能であると考えるのが現在の世界の趨勢ではないかと我々は考えております。

お手元の資料にはFAQとして幾つかこういったことに関する回答が書いてありますので、参考にしていただければと思います。

以上です。

(相澤座長) ありがとうございます。

大変な勢いで進んでいる研究の状況と、生命倫理とのかかわりのところまでを非常にわかりやすくご説明いただきました。

ご質問、ご意見がございましたらお願いいたします。

(樋口氏) 先生、一番初めに、自分のところの研究が非常にユニークで先進的で、どんどん進んでいきたいところだが、ガイドラインがあって1年以上とどまっているんだと、まずそこから始まりましたね。私の聞き間違いでなければ、そのガイドラインというのは、今日の資料の中に規制の現状というのがあって、基礎的研究の目的に限定というところが問題なんでしょうか、それとも他の取扱期間であるとか、どの部分がどう問題なのかをわかるように教えていただけるとありがたいと思います。

(中内氏) 一番の問題は、動物の胚にヒトの多能性幹細胞を打つ、そこまでは良いのですが、それを動物の胎内に戻すことが禁じられているということです。先ほどお見せしたのはin vitroの実験結果でして、届出をすれば、決められた期間内だったら試験管の中で動物性集合胚を作成できるのですがけれども、その胚を動物の胎内に戻していい条件で検討することができないのです。試験管の中だと環境条件が良くないためどんどん死んでしまって、余りきちんと機能を見ることができない、そういう問題があります。

いずれにしても、我々の研究を実現するためには、これを動物の胎内に戻してある程度まで大きくしないと臓器がとれませんので、そういった点で、今のガイドラインでは全く将来がないという状況になっております。

(高木氏) 臓器欠損動物にヒトのiPS由来の膵臓ができるということだったんですけども、ブタの細胞が混じることは100%ないんですか。

(中内氏) いえ、そんなことはないです。恐らくこの方法ですと、このままやれば血管とか神経とかそういった組織は、ブタとヒトのキメラですので、多少ブタの細胞が入ってくると思います。

(高木氏) それを例えば移植に用いることも可能だと考えていらっしゃるんですか。

(中内氏) ちょっと特殊な例ではあるのですがけれども、膵臓の場合、膵島移植というのは膵臓全体を移植するわけではなくて、膵臓の中からβ細胞が入っている膵島という部分をとってくる。それは非常に小さな細胞の固まりなので、もう血管も神経も要らない。最近の移植外科の技術でいくと、インシュリンを出すβ細胞というのがその中にさらに入っているのですがけれども、それだけを取り出して移植することもできるということです。そうなると、もう完全に自



分自身の細胞だけで移植が可能と考えます。

ですから、臓器をつくるということを考えた場合、膵臓全体を移植しようとする場合に確かに血管等が拒絶反応の対象になる可能性はあると思いますが、糖尿病治療の目的でこれを使う場合には、今、お話ししましたように、恐らく拒絶反応はそんなに問題にならないだろう。もちろんブタが持っている糖鎖とか、何か別なものがくっついて入る可能性はありますけれども、それはやがてはなくなると思います。最初はある程度の免疫抑制が必要かもしれませんが、自分の細胞ですのでやがてそういった拒絶反応は起こらない状況になると考えています。

それはマウスの実験からも予測されていて、もし自分の i P S 細胞からつくれば、同種異系の細胞とか異種の細胞によって構成されている膵島よりは拒絶反応を受けないだろうと考えています。

(吉村氏) 一般的に、これはゼノグラフトと考えてよろしいですね。

(中内氏) ううん……

(吉村氏) 私は明らかにゼノグラフトだと思うんです、要するに異種の細胞を使うわけですから。

(中内氏) いえ、違うんですね。

(吉村氏) ゼノグラフトではないというお考えでよろしいですか。

(中内氏) これはオートの細胞です。

(吉村氏) 例えばブタにヒトの i P S を入れるときに、それはゼノグラフトと考えないんですか。

(中内氏) ブタにとってはゼノグラフトですね。

(吉村氏) そうですね。ブタにとってゼノグラフトであるのに、ブタがそれを免疫拒絶しないということは、臓器特異性があるとか、例えば神経等はそういうところがよくありますよね。そのように考えればよろしいのでしょうか。

(中内氏) いえ、違います。

もしうまくいったらという仮定での話ですけども、これはブタの胚盤胞にヒトの細胞を入れて、一緒に発育していく、つまりヒトの細胞とブタの細胞が混ざった状態でキメラが発生します。そうすると、免疫系ができてくるのが多分妊娠して50日以降になると思いますが、免疫ができた時点では既にヒトの細胞がそこに存在するので、ヒトの細胞はキメラの免疫系にとっては自己と考えられるわけで、最初から免疫寛容が成立しているわけですね。

ですから、先生がおっしゃるグラフトという考え方とはちょっと違うかもしれませんが、最初から一緒に育っている。ですから免疫系もお互いを自己として認識する、そういう状況になりますので、免疫系の問題は、このキメラ動物に

関してはなくなるはずです。理屈上は。

（吉村氏）と申しますのは、私たちは、例えばヒトの羊膜の細胞をマウスに打つ、ラットに打つ、これは着くんですよね。それは免疫寛容が起こっていると考えています。これも何らかの免疫寛容の機序が関与しているのかなと思ったんですけれども、今のお話でわかりました。

（中内氏）そういう免疫寛容とはちょっと違う、セントラルトレランスというタイプの免疫寛容が成立していると思われま

（青野氏）動物の胎内に戻す実験をしたい理由としては、iPSの機能評価とか、未分化能を調べるということをやまずおっしゃったと思うんです。つまり、人間の臓器をつくる以前に、移植する目的は未分化能を調べることなんですってというのが1つ。

そうだとすると、ちょっと私、理解ができていないんですけれども、これをしなければ本当に未分化能が調べられないのか。例えば、ブタのiPSも未分化能が不完全なわけですよね。それはなぜかみたいなことをまず調べるようなことは行われていないのかというあたりがちょっとよくわからなかったんですが。

（中内氏）最終的な我々の目標を達成するためには、未分化能を持つ、キメラ形成能を持つヒトのiPS細胞が必要です。それはもちろん絶対必要なことなんですけど、そこに至る段階として、未分化のヒトiPS細胞をつくるためのアッセイとして使う、そのとおりであります。

ですから、2つの目的があるということですね。1つは未分化のiPS細胞をつくるということ、もう一つは、それを使って臓器をつくるということです。

では、他の動物ではどうなのかということですが、実は我々は、マウス、ラット以外にウサギとかイヌ、スunks、いろいろな動物でiPS細胞をつくらうと努力している。ところが、どれも今のところうまくいきません。ブタも、一応世界的には報告があるんですけれども、余り再現性がなさそうで、残念ながらブタでもうまくいっていません。

ですから、決してヒトのiPSだけをやっているわけではなくて、いろいろな動物でやっていますけれども、今のところ、まだうまくいっていない状況です。

まずブタをやっとうまくいったらヒトはどうかという考え方もあると思います。しかし、私は、iPSを使う限りは、安全性においても倫理的な面においてもヒトを最後までとっておかなければいけない理由はないのではないかと個人的には考えています。どうせその目的が医療応用であるならば、まずウサギでやって、うまくいったらブタでやってと進化の過程を上がって行って、最後

にとっておいたヒトをやる、そういう発想は余り当てはまらないかなと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

(青野氏) まさにその辺は考え方だと思います。そういう考え方もあると思いますし、そうでない考え方もあると思うので伺っているんですけれども、そういう意味でも、アッセイ系のほうが確立されない限り、現実にはiPSを使ってヒトの臓器をつくらせることはできないわけですよ。だから、まずアッセイ系のほうが先に来る話だと思うので、可能性として他に方法がないのかは一応知っておきたいと思うんですね。

あとは本当に、今、おっしゃった先生が進化の過程をどう考えるかというのは、それこそ倫理の話にもなってくるのかなと思いますけれども、ちょっとそこが気になったということです。

(中内氏) 一番研究が進んでいるマウスのES細胞に関しても、やはり最終的な未分化性の確認はin vivoでキメラをつくらせる、あるいはテトラプロイド、のアッセイ、これもin vivoのアッセイですが、をすることになりますので、最終的には、たとえマウスにおいてもキメラ形成能を見ないと、いろいろな遺伝子発現とか今ある技術を総動員しても、やはりそれだけでは本当の意味でキメラ形成能を持つ未分化なES細胞とかiPS細胞を選ぶことはできないと私は思います。

それをやっているのと、相当大変な時間がかかるのではないかと思います。

(加藤氏) 終わりのほうのスライドで、今、出た2つ以外にもう一つ、疾患の病態解明などに使えるとあったので、これを一応確認させていただきたいのですが、やはりこの場合もin vivoというか、それをつかうことによりかなり利点があるということですか。

(中内氏) これは吉村先生のご専門かもしれませんが、例えば着床できないといった病態とか、あるいは非常に早期に胚の異状が起こるような病態というのは、やはりin vivoでないとなかなか解析できないのではないかと私は思います。そういった状況が調べられるようになると非常に貢献できるのではないかと考えます。

吉村先生、もし何かありましたら。

(吉村氏) そのとおりだと思います。

(加藤氏) いい形でキメラができれば研究できるかもしれない。ちょっとその、部分的なものでどのぐらい研究ができるのか。

(中内氏) これは例えばの話ですが、着床ができないある疾患があったときに、その患者さんからiPS細胞をつくって、そこから——待てよ、それは難しいかな。そうですね……。可能性として、今、現実的にはできませんけれども、

そういう患者さんからクローン胚を取り出す——というのは難しいかな。理屈上は、そういう遺伝子に異常があると思われるようなiPS細胞を使って……

(加藤氏) 例えば臓器形成のような、シャーレの中ではなかなか研究できないような3次元の形態をつくるような現象について、特定の臓器に関して研究ができるというのはあるかもしれないと思います。

(中内氏) そうですね、私は専門ではないのですが、現在は全く手が付けられていない、あるいは手の付けようが無い受精後早期の異常による不妊の原因解明等に基本的には応用が可能であると私は考えていたのですが。もう少し考えてみます。

(阿久津氏) 科学的なことかもしれませんが、Pdx-1の遺伝子欠損マウス、膵臓が全くできなくて異種のものでキメラを作成した場合に、もともとできない細胞が、膵臓の中に異種の細胞と融合した状態で存在するという事は、これまでの先生のご研究ではなかったのでしょうか。

(中内氏) そういう実験をするためには、ホストもドナーも蛍光マーキングされているのが一番見やすいと思います。一応そういうモデルはありますけれども、余り詳しく見ておりません。可能性はあるかもしれないです。

もうちょっと言わせていただくと、いろいろな可能性がある。しかし、やはりまずは本当に臓器ができるのかどうか、人あるいは大動物において。それができたらそこが始まりであって、そこから先は、それこそ本当に徹底的に安全性を調べる、そのようなステージになるのではないかと思います。

今はそういうレベルではなくて、本当にこういう原理が人と大動物の間でうまくワークするのかを調べてみたいというのが現状だと思いますが、それが本当にうまくいくようだったら、今度は徹底的に、うまくいかなければうまくいかない理由を調べる。うまくいけば、その後で安全性を徹底的に調べるという感じで我々は考えています。

(武藤氏) もし動物の胎内に戻してよいとなった場合も、それであとは自由ということではなくて、多分次のステップで「どこまでは育てていい」といったことになると思うんですが、先生が考える次の期間というのは、今、おっしゃったように、本当に臓器をつくれるのかどうか科学的に確認できるまでの期間なのか、それよりもう少し手前で一たん止めておいてもよろしいのか、あるいはその個体の寿命が尽きるまでといった線なのか、どこまでが戻した後の期間になるとお考えでしょうか。

(中内氏) 基本的に、我々の目的としては医療応用を考えていますので、例えばこの場合ですと膵臓ができるかどうか、少なくともそれを確認するまでは生かしておきたいと考えます。それは胎生後期でもわかると思いますけれども、

できれば、本当にその膵臓が機能しているかどうかは生ませて、少し生かしてみればわかることですので、そこまでいければ非常にいいのではないかと思います。そこまでいけば、将来的に移植に使える可能性も十分ありますので、そこから辺までやれば十分に科学的な目的は達成できるのではないかと思います。

それ以上生かしておく必要はないかもしれませんが。

(位田氏) 今回の場合、例えば膵臓欠損ブタをつくるとして、そこに i P S なり E S 細胞なりを入れるわけですね。例えば i P S から分化した膵臓細胞を入れるとか、E S から分化した膵臓細胞を入れるのではなくて。

(中内氏) そうですね。この原理では、非常に未分化なものを入れる。それが今、うまくいっている方法なんですね。

先生がおっしゃった方法は、我々も今、やっておりますが、iPS細胞やES細胞から膵臓細胞をin vitroで誘導することは必ずしも容易でないんですね。理屈上は私もそれでいけるのかなと思いい応やっておりますけれども、我々が開発したin vivoの方法が確実に移植に使えるレベルの機能的な膵臓を作れていまずので、やるとすればこちらのほうが現実的かなと。

その他に、今、おっしゃったようにもう少し分化した時点で胎仔に移植するというのも原理的には可能なはずですが。その場合は胎児に移植するという技術が必要ですが、これがなかなか難しいんですね。それができるようになれば、皆さんが心配しているブタの脳や生殖系にヒトの細胞がいくといった状況がなくなると思いますし、そういうアプローチもいいかなとは思っていますので、そういった方向の研究もしております。

(位田氏) 膵臓なり肝臓なりの細胞ができることはわかったんですけども、逆に、その i P S とか E S の場合は多分化能を持っているので、ブタの胚ならブタの胚が成長していく段階で、その中に入ったヒトの i P S なり E S がさまざまな細胞に分化していくことによって仮に膵臓なり肝臓なりができたとしても、キメラはキメラなんでしょうけれども、それ以外の部分はどうなるんでしょうか。

キメラになるという話はよくわかったんですけども、キメラそのもの、つまり、キメラ動物ができるということの意味にもかかわるかと思うんですが。

(中内氏) 最初にお話ししましたように、両方とも多能性を持っておりますので、i P S 由来の細胞もホストの細胞も、理屈上はすべての臓器に分布するはずですが。ですから、よく言われるのは頭の神経細胞とか、あるいは生殖細胞にもヒトの細胞ができるのではないか。その可能性は、この原理でいくと十分にあるわけですね。

(位田氏) それをストップして臍臓なら臍臓だけをつくる方法は確立されているのでしょうか。

(中内氏) もうそういう研究もやっております。幾つかの方法があるんですけども、遺伝子導入するiPS細胞にちょっと細工をすることによって、ある特定の方向にしかいかない、それはもううまくいっています。例えば神経にならないとか生殖細胞にならないようなiPS細胞を使う、あるいは、これが本当にうまくいくかどうかはわかりませんが、臍臓だけに分化するようなiPSがもしできれば、倫理的な問題、皆さんのご心配はかなり薄れる可能性はあると思います。

もちろん、それに伴っていろいろな危険性が出てくる可能性はありますので、それはリスクベネフィットを考えなければいけないと思いますけれども。

(位田氏) ESの指針等をつくっていたときに、やはりESを胚の中に入れること自体が、さまざまな細胞に分化してしまうので、そこでキメラ人間——人間ができてくることは今、ストップしているわけですけども、キメラ人間とかキメラ動物が出てきて、その中に人間の要素がかなり入ってきて、先ほど新しい種ではないとおっしゃったんですけども、例えばギープのような、ピグマンならピグマンみたいな話にならないかというのが恐らく一般の人の懸念だろうと思うんですね。

そういう意味で、ES細胞を胚の中に入れることは禁止している、そういう状況だと思うんですが、その辺の懸念はまだ私、ちょっと残っているんですけども。iPS、ESを入れることに対して。

(中内氏) 非常によくわかります。

まず、今回マウスとラットの実験からわかったことは、やはり遺伝的な距離、マウスとラットはかなり近いですけども、それがキメラ形成に非常に大きな影響を与えますので、例えばヒトとブタでつくった場合に、ヒトとブタの細胞が半々になるということは考えられないと思います。恐らくすぐにはできない可能性が高いかもしれませんが、できたとしても、ヒトの細胞がごくわずか存在する。しかし、臍臓だけはヒトの細胞でできている、そのような状況になることを我々は期待しているわけです。しかし、それはやってみなくてはわからないので、想像するしかない。

それから、先ほど「新しい種をつくるのではない」と言った意味は、皆さんよく誤解されるのですが、キメラ動物ができると、そのキメラ動物がキメラとして増え続けると皆さんお考えなんですね。例えば、最近の新しい「猿の惑星」という映画では頭がよくなったサルがどんどん増え続けるという話になっています。キメラの場合、そういうことはないんですね。やはりその1代限り。

生殖細胞ができたとしても、あくまでそれはヒトかブタかどちらかであるわけですので、キメラ自体がキメラとして増えることはない、そういうことを強調しているだけです。

(位田氏)最後のほうで、イギリスは動物性集合胚の動物体内への移植を認めているということで、「中国、韓国を初めとして多くの国」とおっしゃったんですが、その他にはどういう国があるんでしょうか。

(中内氏)ほとんどの国でi P Sの、動物性集合胚のガイドラインはないと理解しております。

(位田氏)それは規制がないだけで、認めているという意味ではないと理解してよろしいですか。

(中内氏)もちろん、そうです。

(相澤座長)多くの視点でご指摘がございましたが、これはまた今後の議論の中でも続けていきたいと思えます。

それでは、中内先生のお話はこれで終わらせていただきます。

どうもありがとうございました。(拍手)

次に、東京大学医科学研究所の神里彩子先生から、今度は生命倫理の側面からお話しをいただきたいと思えます。

どうぞよろしくお願いします。

(神里氏)東京大学医科学研究所の神里です。

私のような若輩者にこのような報告の機会をいただきまして、ありがとうございます。

(スクリーン)

本日は「ヒトと動物のキメラをめぐる倫理的問題と今後の課題」ということでお話をさせていただきますが、こちらの報告内容を見ていただくとわかりますように、倫理的課題と言いながら、私の専門はもともと法律ですので、倫理的な規制という点に絞ってのご報告になることをご了承ください。

まず、「キメラ」とはということです。

先ほど中内先生から十分なお説明がございましたけれども、そもそもの語源としては、ご承知のとおり、ギリシャ神話に登場するライオンの頭、山羊の体、蛇の尻尾を持つ火を噴く怪物「キマイラ」に由来しています。これから転じまして、1個体が複数の動物種によって構成されている生き物を一般的に「キメラ」と呼んでおります。シンガポールのマーライオン、エジプトのスフィンクス、日本で言うと「平家物語」に鶴が出てきますけれども、このキメラというものは古今東西、そして時代を超えて人の心をつかむものであると言えるかと思えます。

生物学におけるキメラの定義は「2つ以上の異なった遺伝子型の細胞、あるいは異なった種の細胞からつくられた1個の生物個体」となりますので、この場合には異種キメラのみならず、同種キメラも生物学的なキメラの概念に入ります。

左の同種キメラのほうにいきますと、臓器移植の倫理問題はいろいろございますけれども、キメラであることを理由にした倫理問題はないと考えられます。一方の異種キメラに関しては、ヒトと動物といった場合に、やはりキメラであることを理由にした倫理的な問題が生じていると考えることができます。

そこで、ヒトと動物のキメラに関してこれから見ていきますけれども、その前提として概念整理が必要になってきます。

冒頭に見ましたように、まず一つの問題整理としては、異種か同種かという区分がございます。その上で、異種を選択した場合には「どのような動物の、何を、どのような段階の、何に入れるのか」が問題になってきます。この辺がかなり複雑になってきて、自分が今、何をみているのかという立ち位置を明確にしなければなりません。

まず、ドナー／レシピエントによる区分というのは、臓器や組織、細胞が移植あるいは注入される側——レシピエントと、それら臓器や組織、細胞の提供元——ドナーがヒトと動物のどちらによって担当されているかによる区分です。

例えばヒトの臓器、組織、細胞を動物に移植する場合のキメラについての表記を見てみますと、同じ報告書でありながら、執筆者が変わると動物が先に来て「non-human-human chimera」と書いてあったり、まずヒトが先に来て「Human-Animal-chimera」となっていたり、同じことを言っているにもかかわらず書き方が違うことがございます。もっとわかりやすく表記されている場合ですと「Human-to-Animal-Chimera」ということで、ヒトの物質を動物に入れるんだよということがわかりやすく表現されているんですけども。

本報告では、「ドナーレシピエント」という表記をしたいと思います。すなわち、「ヒトー動物キメラ」とは、ヒトの臓器、組織、細胞を動物に移植して作成されたキメラ、「動物ーヒトキメラ」の場合はその逆ということで使っていきたいと思います。また「ヒトと動物のキメラ」に関しては、「ヒトー動物キメラ」と「動物ーヒトキメラ」の両方を指すときに使いたいと考えます。

次の区分としましては、ドナーからレシピエントに移植される物による区分がございます。

ここに例を書きましたけれども、臓器、組織、細胞と分かれ、これをもっともっと細かく分けることもできると思います。

3つ目は、キメラ化が行われたレシピエントの発生段階による区分になりま



す。

これについても特段決まった呼び方はないんですけれども、暫定的に、出生後のレシピエントの体の一部にドナーの臓器、組織、細胞を移植したものを「個体キメラ」、胎仔期のレシピエントの体の一部にドナーの物質を入れたものを「胎仔キメラ」、胚の段階のレシピエントにドナーの細胞を移植したものを「胚キメラ」と呼びたいと思います。

その作成方法に関しては、このように2つございます。

私から申し上げるのもおかしいんですけれども、実際にどのような研究にヒト-動物のキメラが使われているのか簡単に申し上げますと、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞を免疫不全マウスに移植してテラトーマ形成をしたりすることによって、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞の多能性を検証したり、ヒト幹細胞治療の有用性や安全性の評価、動物をヒト化して生体内の薬剤試験をするということで、ヒトと動物のキメラというのは、現段階でもうたくさん研究で使われています。

今、申し上げてきましたことをパターン化して表示してみました。

まず、左側の斜線がついているほうは同種キメラになります。また、論理的にヒトの臓器を動物の胚に入れることはできないので、こちらはグレーにしています。残りのピンクの部分が、論理的には可能な概念、考えられる概念ではないかと考えております。先ほど来、見ていますように、現段階では、細胞を動物に入れることについて研究が進んでいる状況でございます。

日本におけるヒトと動物のキメラに関する規制状況を見ていきたいと思えます。

まず、動物-ヒトキメラ個体について考えますと、これはいわゆる異種移植になりますけれども、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」が平成13年につくられております。この「異種移植」の定義を見ますと、「ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること」となります。そしてbの部分、これがもしかしたら中内先生の研究とも関係してくる規定になるかと思いますが、「体外において、ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器に接触したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること」これも異種移植の概念に入っています。

そういうわけで、異種移植に関して指針はできているんですけれども、この目的は何だったのかというと、当時、細胞の移植が行われるということで急いで、「本指針は、公衆衛生学的な見地から、異種移植に係る感染症拡大に関する問題を扱うものであり、言い換えると異種移植に起因する出現するかも

しれない感染症に対してこれを見逃し、感染が拡大することの無いようにすることを目的とする」ということで、目的は明確に感染症対策に絞られております。したがって、ここから「倫理的にどうなのか」ということを引き出すことはできない指針となっております。

次に、ヒトー動物キメラ個体という話になってまいりますけれども、これはヒトの臓器を動物に移植するというので、余り考えることもなかった概念かと思えます。

これにつきましては「臓器の移植は、移植術に使用されるための臓器が人道的精神に基づいて提供されるものであることにかんがみ、移植術を必要とする者に対して適切に行わなければならない」という規定を用いて解釈するならば、ヒトの臓器を動物に移植することは、もともとこの規定上、想定されていませんけれども、禁止と解釈することができます。

次に、動物ーヒトキメラ胚については、クローン技術規制法のヒト性集合胚に該当し、人又は動物の胎内に移植することが禁じられています。また、特定胚指針において、作成、使用も当面の間、禁止となっております。その理由は「研究の有用性は当面想定されない」となっております。

次に、ヒトー動物キメラ胚については、クローン技術規制法の動物性集合胚に該当し、人または動物の胎内に移植することを禁止されております。これは中内先生の先ほどの問題提起の部分に当たります。そして「ヒトに移植することが可能なヒトの細胞からなる臓器の作成に関する基礎的研究」に限り認めるとというのが現状です。その理由としては、動物胎内での移植用臓器の作成研究など有用性が認められるとともに、基本的に動物であることから、個別審査を前提に研究のためにこれを作成、使用することを認めるというものでした。

そして、ヒトー動物キメラ胚の研究を実施するに当たっては、要件がいろいろと規定されております。

まず、文部科学大臣への届出が必要になります。

また、作成に用いられるヒトの細胞は、無償のものでなければならない。すなわち、購入した細胞を使うことはできないこととなっております。

また、動物性集合胚の取扱期間は、原始線条があらわれるまでの期間、原始線条があらわれない場合は特定胚を策定した日から起算して14日間のみ。

目的は、移植用臓器の作成に限る。

そして、細胞提供者から、動物性集合胚の作成に細胞が用いられることについて同意が得られていなければならないので、バンクから細胞の供与を受けることはできなくなっております。

今まで見てきたのは、ヒトの方面から見たヒトと動物のキメラという話です

けれども、動物のほうから見た場合には、今度は動物実験の規制がかかわってくることとなります。

この規制は、動物の愛護及び管理に関する法律の中で、1条のみですが規定がなされていて、第1項、第2項をあわせることによって動物福祉の3R、リダクション、リプレイスメント、リファインメント、これを実施するようにということになっております。

その他、各省庁から指針が出ておりますけれども、当然のことながら、これは動物福祉の観点からの規制です。また、イギリスとは違いまして、研究内容についての要件はございません。また、この対象は出生後の哺乳類、鳥類、爬虫類となっておりますので、胎児の段階は対象外となっております。この点はイギリスとは少し違っております。

今、駆け足で規制の状況を見てきましたけれども、それを当てはめてみると、このようなこと表になるかと思えます。×が禁止、▲が倫理的な規制のもとで容認されているもの、△は、先ほど公衆衛生の観点からありましたけれども、異種移植についての指針のことです。この辺は規制がないので、今、たくさん研究されているという状況になっているのではないかと思います。

先ほどもこの図が出てまいりましたけれども、中内先生から文部科学省へ届出がなされた研究でして、先ほど来あるように、マウス、ブタの胚盤胞にヒトiPS細胞を注入して、ただし、こちらには今はいけない段階になっております。胎内に移植することはできない状態になっております。

ここまでの話を小括としてまとめさせていただきますと、まず、特定胚指針に関する検討課題といたしまして、今、取扱期間が原始線条の出現まで、あるいは作成の日から14日間となっておりますけれども、その合理性についてはいま一度検討してみてもよいのではないかと思います。というのも、この14日間というのは、もともとイギリスで体外受精児が生まれるときに発足した委員会が出した「The Warnock Report」という報告書が根拠になっておりまして、「我々は、人間の胚の発生過程の中の〈原始線条の形成〉に着目した。……これは胚が個体としての発生を開始する出発点である」ということで、原始線条は15日目に出現する、では14日にしようということを決まったものです。

ですから、動物の中にヒトのiPSを入れるときに、このような規定が果たして妥当なのかということは、考えてもよいかと思います。

また、動物の胎内への移植、あるいは移植用臓器の作成に関する基礎的研究目的に限定していることについては、もともと「基本的に動物である」ということを理由として動物性集合胚の作成を認めたこととの整合性を、もう一度検討してもよいのではないかと考えます。

また、動物胎内へのヒト-動物キメラ胚の移植をもし今後、認めた場合には、先ほど中内先生から「最終的なゴールは、それをヒトに移植することだ」といったお話がありましたので、産生されたヒト由来の臓器のヒトへの移植試験についても、これは少し先のことになるかとは思いますが、現在の臓器移植に関する法律や「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」では対応できないように思いますので、いまから検討を始める必要があるかと思えます。

また、動物-ヒトキメラ胚は当面の間、作成禁止ということにつきましても、研究の有用性について、この機会にもう一度検討してもよいのかもしれませんが。

では、イギリスにおいてヒトと動物のキメラに関する規制はどうなっているのかをご説明させていただきます。

まず、動物-ヒトキメラ胚から見ていきますと、1990年にヒト受精及び胚研究に関する法律が制定されまして、それが2008年に大改正されました。どうして改正したかという点、「21世紀の目的に適うようにHFE法をアップデートするものである。主たる目的は、治療及び研究の発展において最前線にイギリスがいることを維持することである」ということです。そして、その改正のポイントの1つに、ヒトと動物の遺伝物質を混ぜ合わせたHuman admixed embryoという胚の概念を新たに1つ設けております。

そのヒト混合胚ですけれども、4つパターンがありまして、aが細胞質ハイブリッド、bが普通のハイブリッド、cが遺伝子組換えの胚、dがChimeric human embryoということで、1つ以上の動物の細胞の導入により改変されたヒトの胚、すなわち私が本報告で使っている言葉で言うと動物-ヒトキメラ胚について、女性及び動物への移植は禁止したけれども、作成、使用については認めることになりました。

このようなことを認めている国は、イギリスが最初だと思います。

実施するためには当然、HFEAから研究のための許可を得ることが必要になります。使用、保管は原始線条出現まで、出現しない場合には作成後14日までとなっています。

ただ、なぜ認めたかという理由については「生物の発生における差異の研究、また、発生段階にある動物の胚にヒトES細胞を注入することでES細胞の多能性を検証することができる」という研究者もいる。「即座に研究を進めることができるよう、細胞質ハイブリッド胚はもちろんのこと、その他の形態のヒトと動物のキメラ胚やハイブリッド胚を用いた研究についても認める必要がある」ということで、この動物-ヒトキメラを作成することを認めるべきという科学的有用性についての議論は特段なかったように思いますが、先ほど改正の

目的のところでご紹介しましたように、イギリスがこの胚研究という分野において先陣を切ることを目的としていますので、有用なキメラ胚作成が将来的に生じたときに備えて、広くHFEAの認可対象にしたと考えることができます。

その他のヒトと動物のキメラについては、動物実験に関する規制ということで取り扱われています。ただし、この動物実験規制はイギリスでは大変厳しくて、人やプロジェクトについて免許制度がしかれ、実験する場所についても認証制度がしかれています。また、日本と違って、内務大臣が当該プロジェクトがもたらすであろう動物への有害な影響とそこから得られる利益、リスクベネフィットを分析して認可を付与します。

ただ、今までこのように動物実験の概念の中で規制されていたことについて、少し議論が起こっています。

2009年に、イギリス医学アカデミーが「ヒトの物質を含有する動物プロジェクト」を立ち上げています。これは保健省及び動物実験の規制当局である内務省の助成を受けて行っているものです。その内容については後ほどご紹介しますが、まず、ヒトと動物のキメラをめぐる倫理的問題というのはあるのかを見ていきたいと思えます。

一体何が問題なのかを考えると、それは人と動物の境界をあいまいにするものだから問題なのか、あいまいになったことによって人の尊厳性が低下するから問題なのか、そうだとするならば、ヒトと動物の違いは一体どこにあるのかといったことが疑問として生じてきます。また、西欧においては批判者の理由の1つとして「プレーイング・ゴッド」というものがあります。日本風に言うならば「自然の摂理に反する」といった方向からの異議が唱えられることもあります。また、動物の福祉の問題として反対意見が出ることもあります。

ただ、今までヒトと動物のキメラが研究上、たくさん行われてきたにもかかわらず、最近になってヒトの物質を含んだ動物の取り扱いについて議論が生じてきたのは、例えば、スタンフォード大学の研究者が、ほぼすべてのニューロンが出生数日前に死滅する系統のマウス胎仔にヒトの脳幹細胞を移植し、ヒトのニューロンとマウスのグリア細胞で脳が形成されるマウスを作成する計画していたという論文が出てきたり、これはパトリシア・ピッチニーニという芸術家の作品ですけれども、どうもこういうことが全くのフィクションではない状態になりつつあるのではないかということで、こういう議論が巻き起こっていると考えられます。

先ほどから見ていますこのプロジェクトですけれども、プロジェクトの一環として、「Exploring the Boundaries」と書いてありますけれども、境界についてみんながどう思っているのか、何が問題なのかという意識調査が行われて

います。そこではイギリスのお国柄を反映して、基本的に動物福祉への懸念は高かったんですけれども、大多数が、ヒトと動物の遺伝物質の混合を伴う研究を支持しています。ただ、「以下を持つ動物の作成については相対的に懸念が強かった」ということで、人間のような外見、人間のような脳、人間のような生殖機能を持つ動物については、一般の人々の懸念が相対的に高かったということです。

このような結果を反映して、イギリスアカデミーの報告書が2011年7月に出たんですけれども、そこでは3つのカテゴリー分けがなされています。

1つ目として、大多数のヒト含有動物についての研究は、A S P A——動物科学的処置法の規定でもOKだろう。

2つ目として、一部のタイプについてはもう少し慎重に判断されるべきということで、国家専門家組織による追加的な専門家審査を条件に、認められるべきである。その対象となり得るものは、人間のような脳を作り出す可能性のある動物、とりわけ大型動物の脳の大きな改変。動物に機能するヒトの生殖細胞の生成または増殖を導く可能性のある実験。また、進化において近い種と区別する上で最も寄与すると認識されるヒトの特性——動物の外観、皮膚のタイプだとかふるまい——を顕著に改変することが予想できる実験。ヒトの遺伝子や細胞をヒト以外の霊長類に加えることを伴う実験。これらは特別な機関で審査しましょうということになりました。

3つ目については、とても狭い範囲の研究だけれども、今のところ実施すべきではないというものです。それは、霊長類を発生から14日以降または原始線条の最初の兆候があらわれた段階以降も発生させるような研究。人間のようなふるまいを生み出すなど、ヒト以外の霊長類の脳の重要な機能的改変をもたらす可能性があるとして国家専門家組織において判断されたヒト由来神経細胞のヒト以外の霊長類への移植。また、生殖腺にヒト由来生殖細胞を持つ、あるいは発生させる可能性のある動物の繁殖。これらについては今のところ禁止しましょうということになっています。

アメリカにおいても、実はガイドラインの中に同様なことが含まれています。

ヒトES細胞及びヒト多能性幹細胞のヒト以外の霊長類の胚への移植、また、生殖系列に寄与する可能性のあるヒトES細胞またはヒト多能性幹細胞を導入された動物を繁殖すること、これについては禁止しますということがガイドラインに記載されており、同様に、NIHの助成を受けることができない対象にもなっております。

最後になりますけれども、ヒトと動物の境界はどこなのか、社会は何をもってどこに線引きを行うのか。例えば、どのような特徴を持つヒトと動物のキメ

ラを作成してよいのかといったことについて、まず我々は判断する必要があるのではないかと考えます。そのために、私たちは再生医療のお金をいただいておりますので、意識調査をやっていこうと考えております。

そして、それがどこなのかがわかったら、次は移植する臓器、組織、細胞の範囲、レシピエントとなる動物種、レシピエントの発生段階、これら全部の組み合わせによって異なる結果が出てきますので、このようなことについて、これまでの研究の結果、予想される結果等の科学的な判断が必要になってきます。それゆえに、この分野の研究者からの情報提供をしていただきまして、それに基づいてどこまでがいいのか判断していく、そのような作業が必要ではないかと思っております。

長くなりましたけれども、ご清聴ありがとうございました。

(相澤座長) ありがとうございました。

大変体系的な整理をしていただいたので、これから議論を進めるときに重要な指針になるのではないかと思います。

今日はあと1件ヒアリングを予定しておりますので、今日の段階ではご質問だけを受けさせていただいて、内容についてのご意見はまた次の機会とさせていただきますと思います。

ご質問がありましたら。

(阿久津氏) 誤解されてしまうと思うんですけれども、資料の20ページ、カメラのパターンと規制状況の表で、ヒト×ヒトのES細胞はあたかも胎児、胚に導入していいというニュアンスで受け取られかねないんですけれども、ヒトES細胞の使用の指針の第6条に、ヒトES細胞をヒト胚や胎児に導入してはならないともう明確にされていますので、この辺はちょっと。これだと、何かしてもいいような感じになっていますので。

(神里氏) 今、先生からいただいたご指摘は、ヒトのES細胞をヒトに入れるということですね。

今回のテーマでは扱わないということでグレーにさせていただきましたが、確かにおっしゃるとおり、明確に禁止されていることは示したほうがよかったと思います。ありがとうございます。

(加藤氏) イギリスとアメリカの動向が紹介されたわけですが、結局のところ中内先生がお話しになったような集合胚は英米ではどういう位置づけなのか、確認しておくことが大事だと思うのですが、どうなのでしょう。

(神里氏) 中内先生がおやりになるようなことを、例えば霊長類を用いてやるとなると、それはできないという位置づけになりますけれども、ブタで行う場合においては通常の動物実験と同じような範疇に入ってくるという理解による

しいのではないかと思います。

(加藤氏) そうですかね。イギリスでは、カテゴリ 2 の中に「動物の体内で機能するヒトの生殖細胞の生成または増殖を導く可能性のある実験」とあって、これは場合によっては中内先生の場合も関係してくる。ただし、この場合も専門的な審査を条件に認められるということなので、日本とは規制の状態とは違うと思いますが。

アメリカの場合は、それも要らないということなのではないかな。—あ、違いますね。アメリカの場合も ESCRO による審査が要る。だけれども全面禁止ではなく、審査を行って可能であるということによろしいですか。

(神里氏) そのとおりです。

(森崎氏) 確認だけですが、イギリスの場合の規制あるいは考え方、特に今回、話題になっているようなカテゴリの研究については、このアカデミーの報告書までは、全くそういう記述あるいは考え方は示されていなかったという理解でよろしいですか。

(神里氏) 論文ベースではあると思いますが、国としてこれについて扱ったのは初めてです。

(高木氏) 日本の場合は、もう「動物」と一括りにされていますけれども、イギリスとかアメリカでは霊長類を分けていますよね。そういうことについては今後、日本でも分ける必要があるのか、どう思っていますか。

(神里氏) 私としては、動物は分けるべきだと思いますし、今の段階では、動物実験についての規制は随分厳しくなりましたがけれども、研究内容等に踏み込んだ規制はされていないので、それについてはなるべく、もうちょっと綿密な規制、審査が行われてもいいのではないかと考えています。

(相澤座長) それでは、これから意見を展開していくときに、また神里先生にお願いしなければならないかもしれませんが、そのときにはどうぞご協力いただければと思います。

もう一つ、研究状況の進展についてどうしても今日のうちにご紹介させていただきたいことがございます。それは昨年10月にアメリカで発表された内容ですが、阿久津先生からその状況についてご報告いただきます。

よろしく申し上げます。

(山本参事官) 阿久津先生に説明していただく前に、今日ご説明いただくヒト胚作成の新しい研究が日本でどのような状況になっているか、参考資料 2 に簡単な説明がございますので、1 ページに書いてあるところをごく簡単にお話しします。

現在の日本のクローン法あるいはそれに基づく特定胚の取扱指針では、「人



クローン胚」を「除核した卵子にヒトの体細胞を入れたもの」としておりますので、現在の法規制の人クローン胚には当てはまらないものでございます。

これについて、平成16年に総合科学技術会議でまとめた「基本的な考え方」ではどのように書いているかというところ、これは既にいろいろなところでご紹介しておりますけれども、ヒト胚についてはヒトの生命の萌芽であることから、極めて例外的に、ここに書かれている2つの場合については作成を認めるということにしております。

今回のものは法律に基づく人クローン胚ではありませんけれども、ヒト胚の一種であるということで、卵子を破壊してつくる、さらにつくったヒト胚を滅失してES細胞を作成する、そういうことを目的とした研究でありますので、この研究の取り扱いについては慎重に検討していく必要があるのではないかということから、今回、この懇談会でこの問題について検討していただくことになったものでございます。

(阿久津氏) それでは、資料3をベースに話を進めさせていただきます。

タイトルとして「新たなヒト胚作成技術の報告(米国)について」ということですが、昨年10月6日に一部報道機関において、第3の万能細胞の可能性として報道されております。基本的にこの方法は、ヒト卵母細胞に体細胞核を注入するという、いわゆる体細胞クローン法の基軸をベースにした方法ですので、今回は、その新たな報告を中心に述べさせていただきます。

論文自体は、昨年10月5日に「ヒト卵母細胞は体細胞を多能性に再プログラムする」というタイトルで報告されております。

3番目のスライドをお願いします。

そもそもこの研究グループは、それ以前に受精卵のクローン法、これはマウスですけれども、その報告をしております。一貫してクローン法、それから新しい万能細胞、多能性幹細胞を作成するという目的で研究を行っているグループです。

4番目ですけれども、本日の主な内容としましては、大きく3つに分かれております。1つ目が、各種体細胞核移植法(SCNT)の比較。2つ目が、新たなヒト胚作成法について。3番目として、それが人クローン胚研究とどうかかわってくるかを述べさせていただきます。

5番目のスライドをお願いします。

まず、クローン法、体細胞核移植法をもう一度まとめてみましょうということで、大きく3つに分けられます。

通常、1940年代からクローン法の研究が進んできたんですけれども、そのオリジナルの方法は、卵母細胞、未受精卵の核を抜いて体細胞を注入する方法で

す。オリジナルの方法に関しても、当然ヒトでは成功していないんですが、ここではゲノムの数として  $2n=46$  と、ヒトのゲノム数を想定して書いております。

2番目に、受精卵クローン法。本日は時間の関係上、AとBの細かな違いについては述べませんが、今回は新規の方法として、Cの方法が報告されました。これを中心に述べていきたいと思っております。

7番目のスライドをお願いします。

この新しい方法がこれまでの方法と何が違うかというと、クローン法と言うと、卵子の核を抜いて体細胞を注入する方法が基本となりますが、まず、卵子の核を抜かないということ。それに体細胞を移植しますので、新しくできる範囲のゲノム数は3倍体、ここで言うと  $3n=69$ 、69本の染色体が存在するという方法になります。

この研究を行って報告したのは、米国のニューヨーク幹細胞財団研究所とコロンビア大学のグループです。この研究グループは、韓国でクローンについていろいろ問題がありました後も、適切な手続——ここでは「適切」と呼ばせていただきますけれども、適切な手続をとって、米国において、ヒトのクローン胚をつくって、そこから万能細胞をつくるという研究を行ってまいりました。そしてこれまでにわかったのが、ヒトの未受精卵を使ったのでは万能細胞をつくる胚盤胞までの発生ができないということです。彼らは科学的に、なぜそのように発生がとまってしまうのかを細かく見ております。

9番目のスライドをお願いします。

ヒトのクローンでの万能細胞の作成に至る前に、今回の研究グループは他に3つの、通常なかなか日本では行われなような研究を行っております。

まず、受精卵の3日目に発生した割球を取り出して、それを除核した卵子に注入して、そこから万能細胞を作成しております。もう一つは、卵子だけのゲノム、これは単位発生といいますけれども、単位発生から胚盤胞に発生させて、そこから万能細胞を作成しております。もう一つ、これは実験上、核移植という操作をしますので、それがそもそもゲノムに影響を与えないかということで、未受精卵の核を取り出して再注入するという方法でも、これは結局のところ単位発生になるんですけれども、万能細胞を作成しております。

10番目のスライドをお願いします。

そういった研究的な手続を経て、最終的に今回、新規体細胞核移植法によって発生を検討しております。要するに、卵子の核を抜かないで、そこに体細胞を入れるという方法ですけれども、私自身も大変驚いたのが、20%もの高い確率で胚盤胞、胚盤胞というのは支給に着床する直前の胚なんですけれども、そ

の胚盤胞までの発生が20%もある。クローンを研究している方々にとっては、この20%というのは非常に高い数字でございます。

11番目のスライドをお願いします。

彼らはそこから万能細胞を作成しております。この論文の中ではs o P S細胞と名前をつけておりますけれども、性質としては、これまでのi P S細胞であったりE S細胞とほぼ見分けがつかない。大きく違うのは、これは当然ですけれども染色体の核型で、69本存在しているということになりますが、分化多能性であったり未分化性、あるいは網羅的遺伝子発現で詳細に性質を検討しているんですけれども、E S細胞と非常に近い細胞であったということです。

12番目のスライドをお願いします。

今回の新しいヒト胚作成法について、これは論文には載っていないことですが、この研究グループの研究者は私が以前ハーバードと一緒に研究していた人なので、直接話を聞いてきております。

今回、未受精卵を使用しているんですけれども、これはすべて有償ボランティアからのエッグドナープログラムになります。お一方トータル8,000ドルの費用を受け取って参加しているそうです。これまで、昨年7月から12月までにどのぐらいの人がこのプログラムに参加しているかということ、6人。月平均約1名で、現在も継続されているということです。

もうちょっと具体的に聞いてみますと、この研究のためだけにエッグドナープログラムが存在しているわけではなくて、そもそもコロンビア大学の産婦人科の不妊センターは、不妊治療のためのエッグドナープログラムが非常に盛んで、しっかりしたものがありますので、そちらに登録されたけれども何らかの関係で今回、不妊治療プログラムに移行できなかった方が、再度インフォームドコンセントをとってこちらに移っているそうです。

13番目のスライドをお願いします。

では、この新しい方法がクローンの範疇に入るかということですが、厳密に言いますと、そもそもドナーと新しくできた胚のゲノムが相当ではない、当然ながらドナーのDNAとマッチしないというところが1つあります。ただ、そうは言いつつ卵細胞、卵母細胞を扱うこと、さらに、それに体細胞核を移植するという操作自体は、そもそも体細胞核移植法と何ら変わりはありません。さらに、今回、新しい方法でつくった胚は3倍体ではありますけれども、非常に高い確率で胚盤胞着床から、それは当然ながら移植は行っていないんですけれども、非常に高い確率で胚盤胞まで発生します。

14番目のスライドをお願いします。

そもそもこの方法に有用性はあるのかということところです。

今回は新しい方法で万能細胞を作成しておりますが、これは3倍体ですので、細胞治療等の再生医療応用には有用性はないと考えられます。ただ、ヒトの初期胚発生を理解を目的に研究を行うということは、可能性としては考えられますけれども、これは非常に低いだらうと考えられます。

もう一つ、今回の方法によって想定される点としては、実際、クローン法と非常に近いんですけれども、大きく異なるの点は除核しないということです。ヒトの卵母細胞での除核がマウスのクローンと大きく違うのは、ヒトの場合、技術的に非常に困難であります。顕微鏡下でなかなか確認できないのがマウスと違うところなんですけれども、その操作自体は、除核を行わないために非常に簡便です。もう一つは、先ほども言いましたけれども、この新しい方法での胚の発生率が想定以上——というのは私の想定以上なんですけれども、非常に高かった。手技的に簡便で胚盤胞までの発生が非常に高いということが挙げられます。

15番目のスライドをお願いします。

今回の実験は万能細胞を作成するというところで、当然ながら移植などを行うような研究はしていないんですが、そもそも自然に起こる3倍体胚が人の子宮内で発生するという報告があるか、ちょっと確認してみました。自然妊娠で、約3%が3倍体という報告があります。当然ながら、3倍体の多くは通常流産してしまうわけです。

左のほうに3倍体胚ができるメカニズムを挙げておりますが、多精子受精、精子が2個入ってしまったたり、通常は半数の精子ができるんですけれども、これが何らかの形で2倍体の精子であったというケース、もう一つは、受精した後には卵子は半数を極体というもので放出するんですけれども、その極体の放出が何らかの形で抑えられて3倍体になってしまった、大きくこの3つが挙げられます。

これまでのヒト3倍体の報告を検索できる限りで見たとところによりますと、2005年のギリシャからの報告で、ヒト3倍体、これはヘテロではなくてすべての細胞が3倍体ということなんですけれども、これが体外で164日生存したという報告がございます。当然ながら、これは外形も正常な形ではありませんが、164日生存する。

日本からも報告がありました。1999年の慶應義塾大学の小児科からの報告ですけれども、46日生存したという論文報告がございます。

ですので、ここで言えることは、3倍体胚であるからすべてがすべて流産してしまうのではなくて、子宮の中で育つという報告があるということです。

最後にまとめですけれども、今回の新たなヒト胚作成方法は、未受精卵、卵母細胞を用いた体細胞核移植に基づく方法であって、これによって作成される

多能性幹細胞は3倍体の染色体核型を有しているために、細胞治療を含めた再生医療応用への直接的な有用性はほとんど考えられないのではないかと思います。

(相澤座長) ありがとうございます。

ごく最近の研究情報でございますので、今日ご紹介だけですが、いろいろなところに重要なコメントが入っておりました。そういうことを含めて、予定した時間を既にオーバーしておりますので、できるだけ手短に。

(吉村氏) それでは、簡単に。

エグリさんのグループで2007年にやった、3倍体の核をとってきて体細胞核を入れることによってクローンをつくることができるという発表がありますよね。そうすると、3nの核を除核して、もう一度改めて体細胞の核を入れることによってこのクローン胚はできるのかという点が1点。

もう一点、これはマウスでは成功しているのに、ヒトでは成功しないというのは種差と考えていいのかどうか。

(阿久津氏) 最初の点については、これもパーソナルコミュニケーションというか、論文には彼は出していないんですけども、最初、2007年に受精卵に3倍体からクローンを作成したというマウスでの報告がありましたけれども、実際はヒトでも彼は行っておまして、ヒトでは成功しなかった、胚盤胞までも発生しなかったという結果を聞いております。

1つには、3倍体胚、多精子受精の胚がすべて不妊治療の過程でできる、凍結保存だったりハチタイに問題があるのかもしれないけれども、成功はしなかったということです。

もう一つ、今回ヒトクローンが、正確に行ったというのは結局、韓国の例が不適切なものだったのでなかったのですが、彼らも普通の方法で、通常オリジナルの方法でヒトの卵子、それも不妊治療の過程ではなくて新鮮な卵子を使って行っているんですが、それもすべて胚の途中でストップしてしまう、胚盤胞までの発生は認められていないと聞いております。論文にも出ておりますが、今回の場合、最終的には彼らのゴールはそこなんですけれども、そもそもヒトの卵子に体細胞を初期化する能力があるかというところを検定するために、今回こういったストラテジをとったと聞いています。

(吉村氏) ということは、ヒトにおいては体細胞の核を移植してクローン胚をつくり、それからES細胞を樹立することは現時点ではかなり難しい。

(阿久津氏) 現時点ではかなり難しい。

ただ、実は彼らはなぜヒトではとまってしまうのかを詳細に調べていまして、胚性ゲノム、通常、受精すると胚の新しい遺伝子の活性が起こります。ヒトだ

と4から8細胞期に起こるんですけれども、今回のこのヒトのクローンの場合だと、それがほとんど起こらなかったというところがありまして、人工的な活性化の方法ですとかそういった科学的エビデンスをもって、その辺に今、アプローチしていると聞いています。

（相澤座長）クローンの範疇かどうかというところについて、今、阿久津先生は「範疇ではない」という方向で位置づけをされましたが、このことについて何かご意見ありますでしょうか。

（加藤氏）ちょっと専門的な話になるかもしれませんが、もとの核がいることでうまく進む。これは論文にはっきり書いてあったか覚えていないんですけれども、では、部分的な幾つかの遺伝子があって、それがあると体細胞核が入ってきてプログラムがうまくいく、つまり、ほとんどが外から入れた核になって、卵から提供された部分がわずかになるということがもし起こるとすれば、できた卵はほとんど外から入れたゲノムに支配されるので、それはいわゆるクローンに近くなるのではないかと思うんですね。その辺はいかがですか。

（阿久津氏）そういった観点からですと、そうかもしれませんね。明確に、多分、バイオリジカル的な見方と定義的な見方でかなり分かれてしまうんですけれども、ご指摘のような点ですとクローンに近いかもしれませんが、全くオリジナル、ドナーとできたゲノムは全く一緒ではないので、そういった見方から、今回、クローンですよとは……

（加藤氏）つまり、発生した胚が、外から入れた体細胞核のゲノムの情報がより、と言いますか、ほとんどその情報だけで発生するような状態がもしできるとしたら、そこであらわれてくる表現型は、外から入れた対細胞核の部分がほとんどを占めることになる可能性はないのかなと。

（阿久津氏）今回の実験ではそこまで見えないんですが、その点では、厳密に私がお答えすることはできないかなと思っています。

（加藤氏）現状ではなく、将来、進んだときということで申し上げたのでした。すみません、そこははっきりさせておかなくてもはなりません。今の時点ではそういうことは簡単に起こらないと思っています。

（相澤座長）この研究結果は、いろいろな問題点を提起していると思いますので、慎重に議論を続けたいと思います。今日は残念ながら時間を相当オーバーしておりますので、ここまでとさせていただきます。

それから、位田先生から国際会議のご報告をいただくことになっておりましたが、今日は資料を出していただいているので、それを見ていただき、次回にでもご質問等ありましたらという形にさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(位田氏) はい。

(相澤座長) それでは、予定した時間をかなりオーバーしてご迷惑をおかけしましたが、本日のところは以上とさせていただきます。

今後について事務局から説明をお願いします。

(山本参事官) 今回の議事録につきましては、皆様にご確認をいただいた後で公開させていただきますので、よろしくお願いたします。

次回の会合であります、3月12日の16時からを予定しておりますので、よろしくお願いたします。

次回はこれまでのヒアリングなどを踏まえて、この懇談会でどのように議論を進めていくかについて意見交換をさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

(相澤座長) 今日は十分に意見交換できなかった部分については、次回、時間を設けて議論できるようにしていただきたいと思います。

(山本参事官) はい。

(相澤座長) それでは、本日はこれで終了いたします。

どうもありがとうございました。