

最近の研究動向と生命倫理上の検討課題に関する ヒアリングの概要

以下は過去2回の会合で行った外部専門家に対するヒアリングの概要を事務局がまとめたものである。

1 ES細胞等からの生殖細胞作成研究

斎藤 通紀 京都大学大学院医学研究科教授

栗屋 剛 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

- 多能性幹細胞（ES・iPS細胞）から生殖細胞を作成する研究は、潜在的に大量の生殖細胞作成を可能とし、生殖細胞の基礎研究を大きく促進する。ヒト多能性幹細胞からの生殖細胞作成が実現すれば、不妊、遺伝病、生殖細胞老化、生殖細胞癌を含む発癌等に関する知見をもたらす等様々な波及効果が考えられる。
- 多能性幹細胞からの始原生殖細胞作成には以下のことに成功することが必要である。
 - ①多能性幹細胞から生殖細胞形成能を有するエピブラスト様細胞を誘導
 - ②エピブラスト様細胞（エピブラスト幹細胞）から始原生殖細胞様細胞を誘導
 - ③始原生殖細胞を試験管内で維持もしくは増殖
- 本研究の成果は以下のとおりである。
 - ①マウス多能性幹細胞からエピブラスト様細胞の誘導
 - ②エピブラスト様細胞から始原生殖細胞様細胞の誘導
 - ③始原生殖細胞様細胞をマウス精巣に移植して精子及び子孫形成に成功

- 多能性幹細胞からの始原生殖細胞作成は 生殖細胞作成に至る過程のほんの一部である。マウスにおいてさえ、多能性幹細胞から始原生殖細胞をある程度論理的に誘導できるようになった段階であり、ヒト細胞を用いた研究はさらに未熟な段階にある。
- マウス多能性幹細胞からの生殖細胞作成研究では、これまで、ES細胞をランダムに分化させ、その中で比較的後期の始原生殖細胞マーカーを発現する細胞を試験管内誘導始原生殖細胞とし、それらをさらにランダムに分化させて、いくつかのマーカーを発現する細胞を精子様・卵子様細胞と呼んできた。その結果、作成効率が低い、作成の再現性が著しく乏しい、中間産物である始原生殖細胞様細胞の品質評価が行われていない、最終産物（精子様・卵子様細胞）が全く機能しないといった問題があった。そのため、生体内での生殖細胞発生機構に基づき、選択的に重要なプロセスを再現させ、機能的な始原生殖細胞を作成することが研究の第一歩である。
- ヒトについては、多能性幹細胞の至適培養条件が未確立であり、また、多能性幹細胞から生殖細胞様細胞を誘導する道筋に関する知見が乏しいため、先ずヒトに近い動物種（霊長類等）での研究が必要である。
- 多能性幹細胞から生殖細胞作成研究の現状からみて、ヒト多能性幹細胞から生殖細胞の作成までは容認するものの、当該生殖細胞を用いたヒト胚の作成の是非については、今後の研究の進展や社会の動向等を十分勘案しつつ、慎重に検討することが妥当と考える。
- 多能性幹細胞から生殖細胞を作製することの是非は、生命科学や、医療技術等の総体としてのテクノロジーが長期的に人類、生命、地球環境等をどう変えるかという広い視野から論じられるべき「文明論的生命倫理」の問題である。それは、この文明論的生命倫理の視点から慎重に、しかし、慎重すぎずに検討されるべきである。結論的には、倫理的には問題がないとはいえないが、直接、間接に様々なメリットがあるのも事実であり、功利的価値判断を

行うならば、文明論的生命倫理の視点からは容認されうると評価できるだろう。

2 動物性集合胚に関する研究

中内 啓光 東京大学医科学研究所教授

神里 彩子 東京大学医科学研究所特任助教

- 我が国では、慢性腎不全、糖尿病（膵島）、心臓、肝臓、肺等の臓器不全症の治療に必要な臓器が不足しており、臓器移植のドナーの圧倒的な不足を解消する方法が求められている。動物性集合胚を用いてヒトの臓器を作成する技術が確立すれば、臓器不全症の患者に自身の臓器による治療を提供することが可能になる。
- これまで、異種動物を用いて臓器を作る手法（胚盤胞補完法）を開発し、マウス個体内でラット膵臓を作ることに成功した。さらに、ラット・マウスで示された結果が大動物でも再現できるか確認するため、膵臓欠損ブタを作出し、これを利用してブタ幹細胞由来の膵臓の作出に成功した。外来性の膵臓を持ったキメラブタは正常に発育した。
- 動物性集合胚の研究を進めることにより、以下のようなことが考えられる。
 - ①多能性幹細胞から臓器を作出する研究開発が始められる。
 - ②ヒトのES細胞、iPS細胞の未分化能を検定する手段ができ、高品質のヒトのES細胞、iPS細胞の樹立・標準化が可能となる。
 - ③ヒト胚の初期発生の解析が可能となり、発生のごく初期における疾患の病態解明や新しい不妊治療法の開発が期待できる。
- 特定胚指針では、動物性集合胚を胎内に戻すことは禁止されており、このことがヒトへの応用を目指した研究を進めるうえで一番の障壁となっている。これが認められなければヒト臓器は得られない。

○また、動物性集合胚によるヒト臓器作出研究を進めるためには、キメラ形成能を持つヒトiPS細胞を樹立する方法の開発が必要である。

○キメラとは、「二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作られた1個の生物個体」（岩波生物学辞典第4版）であるが、ヒトと動物のキメラに関する概念には、ドナー・レシピエントによる区分、ドナーからレシピエントに移植されるものによる区分、キメラ化が行われたレシピエントの「発生段階」による区分の3つがある。

○日本における人と動物のキメラに関する規制状況は、

- ①「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」（平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業）は、公衆衛生学の見地からの指針で、倫理的な許容範囲を定めるものではない。
- ②「臓器の移植に関する法律」では、ヒトの臓器を動物に移植することは想定されていないが、禁止していると解釈できる。
- ③「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法」ではヒト性集合胚の胎内への移植を禁止し、特定胚指針ではヒト性集合胚の作成を禁止、動物性集合胚について胎内への移植禁止等を規制している。
- ④その他、動物実験に関する規制がある。

○英国におけるヒトと動物のキメラに関する規制状況は、

- ①2008年に改正された「ヒト受精及び胚研究に関する法律（HFEA）」では、動物-ヒトキメラ胚を含むヒト混合胚の規制が新設された（作成は容認、胎内移植を禁止）。
- ②ヒト-動物キメラについては、動物実験に関する法律（ASPA）で規制している。
- ③2011年7月の英国医学アカデミー報告は、ヒト-動物キメラを含む「ヒトの物質を含有する動物（ACHM: Animals Containing Human Material）」を3カテゴリーに分類して規制することを提言している。
カテゴリー1 大多数のACHM実験（ASPAによる規制）

カテゴリー2 一部のタイプのACHM実験（国の専門組織による追加的審査を条件に認める。）

カテゴリー3 極めて狭い範囲のACHM実験（現段階では禁止）

○米国ではNIHの「ヒトES細胞研究に関するガイドライン」（2010年改訂）に基づく規制がある。

○特定胚指針に関する今後の検討課題として以下のようなことが考えられる。

- ①取扱い期間（現状は原始線条の出現まで、あるいは作成日から14日間）
- ②動物胎内への移植（現状は移植禁止）
- ③移植用臓器の作成に関する基礎的研究目的に限定することの可否
- ④動物胎内へのヒト-動物キメラ胚（動物性集合胚）の移植を認めた場合、産生されたヒト由来の臓器のヒトへの移植試験の是非
- ⑤動物-ヒトキメラ胚（ヒト性集合胚）の作成の是非

3 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

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

○新たなヒト胚作成技術に関する論文が2011年10月、米国ニューヨーク幹細胞財団研究所らの研究者により報告された。

（Human oocytes reprogram somatic cells to a pluripotent state（ヒト卵母細胞は体細胞を多能性に再プログラムする））

Scott Noggle, Ho-Lim Fung, Athurva Gore, Hector Martinez, Kathleen Crumm Satriani, Robert Prosser, Kiboong Oum, Daniel Paull, Sarah Druckenmiller, Matthew Freeby, Ellen Greenberg, Kun Zhang, Robin Goland, Mark V. Sauer, Rudolph L. Leibel & Dieter Egli. *Nature* 478, 70-75 (2011).

- この研究は、ヒト卵母細胞質内へ体細胞核を移植する方法（Somatic Cell Nuclear Transplantation/Transfer; SCNT法）を応用している。ヒト未受精卵のSCNT法では卵割期で発生が停止するが、今回報告された新規体細胞核移植（3N-SCNT法）では胚盤胞期への発生が認められている。
- ヒト未受精卵は有償の卵子ドナープログラム（8000ドル）によって得たものである。
- 今回報告された新たなヒト胚は未受精卵を用いたSCNT法に基づいて作成され、クローン胚に近いものではあるが、3倍体であり、ドナーのDNAとマッチしないため、クローン胚とはいえないのではないか。
- 作成されたヒト胚は3倍体染色体核型であるため、細胞治療等の再生医療には有用性はないが、ヒト初期胚発生の理解のために使用される可能性はあるのではないか。
- 3N-SCNT法は除核法を行わないため、従来法に比べて手技自体簡便であり、想定以上に発生率がよい（胚盤胞期まで約20%）。
- 自然妊娠では約3%が3倍体でその多くは流産するが、ギリシャでは胎外でヒト3倍体（69、XXX）164日生存の報告があり、我が国でも46日生存の報告がある。