

総合科学技術会議
第76回生命倫理専門調査会議事概要（案）

日 時：平成25年10月18日（金）14：00～15：42
場 所：中央合同庁舎第4号館 第3特別会議室

出席者：（総合科学技術会議議員）

原山優子、青木玲子、大西隆

（専門委員）

阿久津英憲、青野由利、加藤和人、田村京子、樋口範雄、
町野朔、水野紀子、森崎隆幸、吉村泰典

（招聘者）

小川毅彦（横浜市立大学医学群分子生命医科学系列教授）

事務局： 倉持隆雄政策統括官、森本浩一審議官、山岸秀之審議官、
尾崎福栄参事官、北窓隆子参事官

議 事： 1. 開 会

2. 議 題

（1）ES細胞等からの生殖細胞作成研究の動向について
研究者からのヒアリング②

「*In vitro* 精子形成法の開発」

小川毅彦（横浜市立大学医学群分子生命医科学系列・教授）

（2）その他

3. 閉 会

（配布資料）

資料1 第75回生命倫理専門調査会議事概要（案）

資料2 生命倫理専門調査会における主な議論

資料3 第75回生命倫理専門調査会資料3に関する質問事項の確認結果

（みずほ情報総研提出資料）

資料4 「*In vitro* 精子形成法の開発」（小川先生提出資料）

資料5 今後の議論の進め方について（その1）（案）

参考資料1 参考資料集

（平成25年9月20日、第75回生命倫理専門調査会資料より）

資料 1

- 参考資料 1 - 1 生殖細胞の作成・利用等の研究に係る関係指針の規定
について
- 参考資料 1 - 2 E S 細胞、i P S 細胞、組織幹細胞を用いた生殖細胞
の作成・利用について

議事概要：

（原山会長）ただいまから、第76回生命倫理専門調査会を開催させていただきます。青木先生も後ほどいらっしゃる予定でございます。

最初に、出席状況について事務局からご報告いたします。

（尾崎参事官）そのほかの先生といたしましては、本日出席予定でいらっしゃいました武藤先生は、体調を崩されたということでご欠席されるという連絡をいただいております。

本日は、総合科学技術会議の議員の先生方と専門委員の先生方、20名のうち11名以上は既にいらっしゃるということなので、過半数を超えておりますので、会議は成立することを報告いたします。

続きまして、配付資料の確認をしたいかと思えます。

資料の一番上にありますが、議事次第という1枚紙がありまして、その裏を見ていただきたいかと思えます。そこに配付資料と書いてございますので、これを見ながら確認いただきたいと思えます。

まず、資料1が第75回生命倫理専門調査会議事概要（案）でございます。資料の2が生命倫理専門調査会における主な議論というものでございます。資料3が第75回生命倫理専門調査会資料3に関する質問事項の確認結果というものでございます。資料4が「*In vitro* 精子形成法の開発」という資料でございます。資料5が、今後の議論の進め方について（その1）（案）でございます。

そのほか、参考資料1といたしまして参考資料集という名称になっている資料がございます。これは、平成25年9月20日、前回の第75回生命倫理専門調査会の資料の中から参考資料として2つの資料を入れているものでございます。1つは生殖細胞の作成・利用等の研究に係る関係指針の規定についてというものでございまして、もう一つは、一番最後のページになりますが、ES細胞、iPS細胞、組織幹細胞を用いた生殖細胞の作成・利用についてという図でございます。

そのほか、委員の先生方の机の上には、海外調査報告書及び議論に関係すると考えられる指針の全体版を集めましたドッチファイルの資料を配付していません。この2つの机上配付の資料につきましては、今後の会議でも使用していくものですので、お持ち帰りにならないようお願いしたいと思います。

資料に過不足のある場合は事務局にお申しつけください。よろしいでしょうか。

（原山会長）ありがとうございました。

まず、議題に入る前に、前回の第75回生命倫理専門調査会の議事概要について、資料1でございますが、既にご確認願っているところですが、何か修正等

ございましたら、ここでご発言願います。よろしいでしょうか。

では、ご承認いただいたということでもって承ります。

じゃ、中身のほうに入らせていただきます。本日、大きな議題は1つでございます。ES細胞等からの生殖細胞作成研究の動向についてということで、外部の委員の方に、まずきょうは小川様ですが、ご発言いただきます。

これは立ち位置なんですけれども、前回より、iPS細胞等から作成したヒト生殖細胞によるヒト胚作成等についてということでもって議論を始めさせていただいています。その中で、現時点では研究動向についての確認という作業を行っているところで、その中できょうの議論ということもございます。

まず、前回議論したときに何点か委員の皆様から宿題事項をいただきましたので、一応事務局として宿題を返させていただくという作業からスタートさせていただきます。

じゃ、事務局のほう、どうぞ。

(尾崎参事官) 資料といたしましては、資料2と資料3を見ていただきたいかと思えます。

資料の2は、前回の議論について事務局で簡単にまとめたものでございまして、今後、いろいろな専門家の先生方から発表いただいたものにつきましては、ここに付け加えていくものでございますので、簡単にさらっとまず紹介させていただきます。

まず資料2を見ていただきたいかと思えます。1ページ目を見ていただきますと、前回、海外における規制の状況について、みずほ情報総研株式会社さんからご説明いただいた内容を取りまとめたものでございまして、内容は以下のとおりでございます。めくっていただきまして次のページというか、裏を見ていただきますと、その表に書かれたような規制の状況ということで、生殖細胞の作成と胚の作成については、このような関係にあるということでもございました。

それにつきまして、生命倫理専門調査会での主な議論と申しますか、コメントといたしましては、「許容する明文の規定を用いていないというのは日本から見れば奇妙であるが、これが世界的な常識である。何も禁止していないところでは、全部許容されるというのが法律学の基本であり、許容しないと禁止されているのは日本のみである。」というコメントがありました。

続きまして、次のページにいきまして、2番目の最近の研究動向に関するヒ

アリングの概要ということで、前回につきましては、そこにありますように、野瀬俊明特任教授、慶応義塾大学の先導研究センターの先生から説明をしていただいたというところです。内容につきましては、そこに書いてあるようなご発表とかがあったということをごさいます、またページをめくっていただきますと、次のページの下の方になります、生命倫理専門調査会での主な議論ということで2つほどございまして、読み上げますと、「動物性集合胚を用いる研究と同様に、生殖細胞の作成研究においても生体に移植するなどの生体の環境を使うことで様々な可能性を持つことを意識しなければならない。」というコメントと、次のページにいきまして、「現在、基礎研究から臨床研究へのつながりをいかにスムーズにするかが国の政策課題になっている。倫理的な視点については、ある程度先読みしながらここで議論していかなければならない。」というような意見がございました。

それで、一番中心の話である宿題でございますが、宿題につきましては資料3をごらんいただきたいかと思えます。この宿題の内容の資料を本日は添付してなくて申しわけございませんが、前回の会議の資料3、海外における規制の状況に関するときに出了た質問事項ということで、それについてまとめたものです。

まずは、「調査対象」でフランスがあったわけなのですが、そのところの大学の正式名は何かという質問がございました。それについては、右側でございますが、パリ第5大学というところで、そこに書いてあるような研究を行っている大学だということです。

続きまして、次の項目にいきまして、イギリスの3、4ポツ目にある「人工配偶子」ということでまとめられていたわけなのですが、この表現はどのような英語だったのかということです。それにつきましては、右側でございますように、“artificial gametes”と表現されているということでございました。

次に、3つ目の項目にいきまして、これも英国の関係ですが、「人工的に作成した配偶子を母体に戻すことは禁止されている」の表現につきましての質問がございました。これにつきましては、確認結果としまして、右側に書いてございますように、人工精子と自然卵子を受精させたものなども想定しているということで、正確には、人工物を禁止するという表現ではなく、母体への着床が許される胚はどういうものかという表現で記述されているというところがございます。そこら辺の表現は、そこに書いてあるような4つのことがあると。

4つ目の質問にいきまして、米国に書かれている「報酬」ということで、言葉で調査がまとめられていたのですが、これはどんな英語だったのかというところで、インタビューの録音記録を確認いただいて、そこに書いてあるように“compensate”と表現されていたということでございます。

最後になりますが、韓国の実費に関する細則の情報というのはいくらかあるのかということでございます。これについては、見ていただきまして、韓国の日本で言えば法律の施行規則に当たる24条のところに実費の補償について書いてございまして、その内容は、交通費、食費、宿泊費と施術と回復にかかる時間に応じた補償金ということであったと回答いただいております。

以上でございます。

(原山会長) ありがとうございます。

ということで、ちょっとここで、やはり英語の本文を日本語に訳してとなると、なかなか難しいことがここでもって浮き彫りにされているということです。それで、例えばcompensateは一概に金銭的なものではなく、中身が英語のニュアンスと日本語のニュアンスでは1対1とは必ずしもなっていないというのが浮き彫りになったのかなという気がします。ですので、やはりルーツに戻るといふことの重要性がここで出てきたような気がします。

何か漏れているもの等ございましたらご指摘いただきますが、差し当たりございませんでしたら。

どうぞ。

(阿久津専門委員) すみません。意見でもよろしいでしょうか。

特に資料2の最後のところで、基礎研究から臨床研究へスムーズにするという課題なのですが、スムーズにいけないように見えるヒトES細胞について意見がございますので、ヒトES細胞を用いた臨床研究について意見を述べさせていただきたいと思っております。

本年10月、今月、厚生労働省においてヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針が改正・施行されています。その中で、ヒトES細胞の臨床利用については、文部科学省のヒトES細胞の樹立分配指針及びヒトES細胞の使用指針における考え方が示されるまでは実施されないことというふうにされています。厚生労働省の見解としては、樹立・分配指針及び使用指針の見直しを受けて、ヒト幹指針並びに今月国会へも付託されました再生医療等の安全性の確保等に関する法律案に基づく新法の施行後にヒトES細胞の臨床研究への応用、適用

に含める予定となっているようにも見えます。

そういった経緯を考えれば、文部科学省において現在の指針に対する変更、修正等の検討をお願いできればなというふうに思っております。その上で、文部科学省による検討の結果については、改めてこの生命倫理専門調査委員会においての検討も考えられるのかなというふうに考えております。

以上です。

(原山会長) ありがとうございます。ご意見として承ります。

事務局で何かございましたら。

(尾崎参事官) 厚生労働省のヒト関係臨床研究の指針について新しくなったということと、今後、先ほど先生が言われたように、法律案も出るということをお我々も承知しているところではございます。その内容につきましては、先生ご指摘のような事項関係で、厚生労働省の関係のQ&Aの1つで、厚生労働省と総合科学技術会議で今後話し合っていくということも記載されているようでございます。その内容につきましては、我々の事務局も厚生労働省と話をしているところです。議論が必要なものはここで議論をさせていただきたいと考えています。

また、文部科学省さんとも必要な議論をさせていただいて、それぞれの指針の関係とか、指針の項目の関係がどうなっているかというのを、我々の事務局では内部的には整理し始めている状況です。必要があれば、先生のご意見を聞きたいと考えております。

(原山会長) よろしいでしょうか。

いろいろなところでいろいろな動きがあるわけで、その情報をウオッチした段階で、事務局が集約したものをできる限り皆さんとシェアしていきたいと思っておりますし、ここの位置づけというものもさらに問われるわけですので、その視点から今後の議論も進めていければと思います。

どうぞ、町野先生。

(町野専門委員) 今のお話というのは、恐らく私も含めてかなりの人が、何がどうなっているのか全然わからない話だろうと思います。私もちょっとヒト幹の指針の委員会に先生と同じようにいたわけですけれども、かなり理解しにくいところがあると思いますので、これは臨床と、それから基礎研究と、今まで厚労省と文科省と、それは切り分けられてきたんですが、これが一緒になるときどういう混乱といいますか、問題が起こっているかということ整理するた

めにも、ちょっと問題点をいつかここで明らかにしていただいたほうがよろしいように思います。

(原山会長) またこれも事務局の宿題だと思いますが、いわゆる交通整理というものを事務局でした上で、要所要所で皆さんに情報をシェアしていくということで進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

では、本日の本題のほうに入らせていただきます。

前回からの継続なんですが、関連研究の現状というものを把握し、我々が今後、この課題について本格的に議論を進めていくかということ判断するためにヒアリングを今日もさせていただきます。今日は2回目のヒアリングとなります。本日のゲストとして、横浜市立大学医学群分子生命医科学系列の教授でいらっしゃいます小川毅彦先生にご発表願います。タイトルは「*In vitro* 精子形成法の開発」ということでございます。まさにこの分野のエキスパートでいらっしゃいますので、手短ではございますが、30分程度でもってご発表をお願いいたします。

(小川毅彦教授) 小川です。よろしくお願ひします。

じゃ、「*In vitro* 精子形成法の開発」というタイトルでお話させていただきます。

私、今の肩書は横浜市立大学医学群分子生命科学系列プロテオーム科学となっておりますが、3月までは泌尿器科に所属しておりました。泌尿器科の臨床医で、その傍らというか、精子形成の研究をしていたというキャリアです。今でも泌尿器科はもちろんやめているわけじゃなくて患者さんを診ていますが、主な仕事は、生命医科学という新しい学部コースで、研究科で研究と教育を行っております。

ここにお呼びいただいて何を話すか、このパワーポイントをつくるのも悩んだんですけれども、係の水野様にメールで聞いたところ、一番のポイントは、ヒトの生殖細胞が今すぐ作成できるほど世の中の研究は進展しているのかという質問でした。その次に、これも水野さんからのメールの引用ですが、もし生殖細胞の作成自体が夢物語ならば、胚作成の是非を議論する必要はないわけですということで、この2文で僕はしっくりきまして、つまり、世の中の研究はどの程度進展しているのかということをお話しすればいいということになるんですけれども、お話しできるのは、あくまで私自身の研究だけです。ご容赦ください。

内容は一応4つに分けて、最初に簡単に臨床的な背景、これはあくまで泌尿器科的な立場からです。それから2番目に器官培養法による *in vitro*での精子産生という、これがメインの話になりますが、これをお話しさせていただいて、3番目に、それを少し発展させた精巣組織の再構成という話をさせていただいて、4番目にまとめて展望というか可能性をお話ししたいと思います。

これは皆さんもご存じかと思いますが、夫婦の10%、あるいは15%は子供さんがいらっしゃるという現実があって、その原因は決して女性側だけではなく男性にもあるんだと。男性側だけにあるのが、これは古いデータですけれども24%、男女両方にあるということも24%ぐらいあるということで、男性にも少なからず半分ぐらいは原因があると。これはゆゆしき状態だと思うわけです。泌尿器科医としては特にそう思います。

じゃ、不妊症の現状はどうかといいますと、これも少し古いデータで恐縮ですが、男性不妊症外来というか、そういうところに来る患者さんは、これは1,001例の症例を集め統計をとった報告ですけれども、何かしらやはり異常が少なからずあるというか、正常な方もいらっしゃるわけですけれども、子供さんがいらっしゃるということなので、1,001例中、正常は521例です。乏精子症というのは精子数が少ない、数字でいえば2,000万パーミリリットル未満というふうに規定されておりますが、そういう方も326例。それから、全く精子が見当たらない、ないという無精子症の症例が154例ということで、大体そんな精液所見になるわけです。これは、僕の印象としては、無精子症に関してですけれども、15%というのは多いかなという気もしますけれども、大体そんな感じなんだろうと。

無精子症というのは、精液中に精子がない状態です。ですので、その原因は大きく2つに分かれまして、閉塞性無精子症というのと非閉塞性無精子症というふうに大きく分かります。閉塞性というのは、精巣では精子がつくられていますが、射精するまでの経路のどこかに閉塞があって出てこない。非閉塞性はそれ以外ですけれども、基本的には精子形成自体が障害されている、あるいは不十分であるという状態です。

無精子症の原因は、今言ったように閉塞性と非閉塞性で分けられるわけですが、その頻度は大体10%対90%ぐらいですので、ほとんどのケースは非閉塞性無精子症で、その原因は臨床的には幾つかに分類されます。ここに書いてあるとおりなんですけれども、ただ、このどれにも分類されずに原因がわか

らないというのが一番下の特発性造精機能障害となります。これが大体、大ざっぱですけれども65%ぐらいあると。ただし、例えば染色体異常というのが分子レベルで原因がわかっているかというふうに考えますと、これはわかっておりませんので、私の個人的な意見では90%全然わかっていないと。つまり、分子レベルでメカニズムがわかっている非閉塞性無精子症というのはほとんどないんじゃないかなというのが、厳しい見方ですけれども私の認識です。

男性不妊症は、そういう非常にある意味現代医療においておこなっていると言わざるを得ないような状況ですけれども、その男性不妊症の診断法や、あるいは治療法を開発すると、そういう目的を持ったときに、臨床医として、あるいは研究者としてはそういう目的を持つわけですけれども、どうしたらいいかという、そのためには体外でのヒト精子形成実験が必要だと強く思いました。皆さんもそう思ってくださいるかどうか、ちょっと不安なので、実はこれを医学部の6年生がベッドサイド実習に来るものですから、彼らにちょっと話したところ、「何故ですか」という学生がいたので、ちょっと僕はびっくりしたんです。でも、そう思うのも仕方がないかなと思います。僕自身もこれを強く意識したのはそんなに昔からではなくて、六、七年ぐらい前からです。どうしても精子形成の実験系、培養系が必要だと強く思いました。これは、そこが1つ強調したいところなんです。それがなくては無理だと。

そういう認識のもとに始めたのが、これからお話しする内容です。大体15分ぐらいでお話ししたいと思えますけれども、2011年にこの仕事は「Nature」に発表されまして、それが今のカッティングエッジというか、最先端の状況になると思います。

培養といいますと、一般的には細胞培養ということが現代は行われています。細胞一個一個というか、2次元でプレートの上にまいて、それをふやす、あるいは培養するというのが一般的なんです、少し歴史を見ますと、実は器官培養法という、オーガンカルチャー、組織培養ともいいますが、そういうもののほうが歴史的には古くて盛んに行われた時期があります。しかし現代では余り行われていません。むしろ古典的な培養法という認識かもしれません。

これは精子形成の簡単な略図ですけれども、これは全て、もちろん体内、精巣内で行われているわけですが、生体内、*in vivo*では精子の幹細胞から精子までできる。培養ではどうかといいますと、これは歴史的な話になりますが、すごく古いんですが、1937年にイギリスのMartinovichiという人たちが、非常

にプリミティブな方法ですけれども、器官培養法で精巣の組織片を鶏の凝血塊の上に乗せて培養したという方法があって、それだと精母細胞、減数分裂の途中まで分化が進むと。非常に未熟な精巣を使っていますので、精子の幹細胞しかないような時期の組織を使っているという方法があります。

1960年代には、アメリカのSteinbergersという夫婦の研究者がこれを発展させまして、その当時開発された、穴のあいたグリッドの上に組織を乗せて、培養液でその組織をちょうどぎりぎり湿らすような感じの培養法です。これはAir-Liquid interface methodというふうには呼ばれていまして、日本語に訳せば気層と液層の境界部で組織片を培養するということだと思えるんですけども、そういう研究を彼らは十数年追求しました。しかし、それをもってしても精母細胞は減数分裂の途中でとまってしまうという、*in vitro*精子形成の限界というのが見えたわけです。

70年、80年ぐらいから主にやられたのが、今一般的な細胞培養法です。これは精子形成研究に限らず、多くの研究はそういうふうに移っていったと思うんですけども、分子生物学の勃興もあって、これは盛んに行われました。しかしながら、これもかなり限界がありまして、精子の幹細胞からはとても無理で、精母細胞、減数分裂が始まったような細胞から円形精子細胞までをつくるのがやっとという状態です。

このスライドは、ちょっと今のを小さくしただけなんですけれども、もう少しこれを広いパースペクティブで見ると、精原細胞とか精原幹細胞というのは、生体の中、精巣の中に常在し続けます。ほぼ生涯にわたって存在し続けて精子をつくり続けるわけですが、その細胞は一体どこから来るのかといいますと、胎児期の始原生殖細胞にさかのぼります。これは胎児期に一時的に出る生殖細胞ですけれども、もちろんその始原生殖細胞の源は何かといえば初期胚にさかのぼりますし、その先は受精卵ということになるわけです。皆さんご存じのように、初期胚からはES細胞が誘導できます。

2004年から2006年にかけてなんですけれども、ES細胞から精子が*in vitro*でつくられるという論文が幾つか出ました。1つは、この「Nature」に出た論文なんですけれども、ハーバード大学のグループがES細胞から精子、male gametesですから実際は精子じゃなくて半数体細胞だったと思うんですけども、できたという論文が出たり、それから、2006年にはドイツのグループですけれども、やはりES細胞から精子ができて、それを使って子供ができたとい

う論文が発表されております。

(加藤専門委員) すみません。小川先生、ちょっと確認させていただきたいんですけれども、これは生物種は何ですか。

(小川毅彦教授) マウスです。すみません。

(加藤専門委員) そうですね。どこにも書いていないので、ヒトではないですね。

(小川毅彦教授) ヒトではないです。

(加藤専門委員) わかりました。ありがとうございます。

(小川毅彦教授) すみません、基本的な……。マウスです。今までの話はほとんどマウスです。

これは直接関係ありませんが、2006年には山中先生 i P S 細胞が論文になっていますし、2007年には、これはヒト i P S 細胞です。2007年にはヒトで i P S 細胞ができたという論文が出ていますから、個人的な感想になりますが、このときはもう何でもできそうな気がしていたという状態です。

しかしながら、僕たちのコミュニティーといいますか、生殖細胞を研究している仲間の間では、この「Nature」論文、それから、特にこのDev. Cellというドイツのグループの論文はおかしいよねというのが認識としてありました。

それで、ちょうど2007年に私は実質的な培養実験を始めるんですけども、そのときに考えたのが、細胞培養と器官培養、歴史的には2つやられているわけですけども、本当に精子形成というのは2次元でできるのだろうか、細胞培養でできるのだろうかという疑問です。ヒトの精巣というのは、細かい話は省きますが、精細管という200マイクロの直径の構造から成っていて、かつ、その精細管の中、端っこに精子の幹細胞がそろってしまして、それがマウスでは35日ですけども、ヒトでは64日間という非常に長い期間をかけて精子になっていきます。かつ、それは、生殖細胞があればその精細管の中で精子になるというわけじゃなくて、セルトリ細胞という細胞がありまして、これが非常に重要な役割をしています。詳細はわかっていないんですけども、重要な役割をしているだろうと。かつ、その精細管の周りの間質液は、単に血漿成分だけではなくて、ライディッヒ細胞を主体とした細胞が、ここではテストステロンですけども、以外にも恐らくさまざまな物質をつくって非常にデリケートな環境をつくっているはずだと、形態学的な観察からはそう思われるわけです。

そうですので、そのときの結論は、2次元の細胞培養法で精子がつかれるか

というと、不可能ではないかもしれませんが、器官培養法のほうがはるかに有利だろうと思いましたが、理屈をつければ、実際ほかの多くの細胞種は生体内環境にないと本来の機能を発揮しづらいという現実があります。ですので、僕は器官培養法というものに注目して、それを昔の仕事をリピートするという単純な仕事から始めました。

これは説明したとおり、気層液層境界部培養法の歴史は古いんですが、愛媛大学の三浦先生たちのグループは、1991年にウナギの精巣組織を使って、精子形成の全て、精子になるまでを *in vitro* で、この器官培養法で完成したという報告があります。

三浦先生の話を書く機会がありまして、それをまねして少しモディファイしたのが僕たちの方法です。どういう方法かといいますと、アガロースという寒天をつくります。それを培養液に沈めてよくなじませます。

これはマウスの精巣なんですけれども、まだ生まれて間もないマウスの精巣です。ここに見えているのが、精細管というのが線状に見えるかと思うんですけれども、こんな組織でして、これをピンセットで適当な大きさ、大体直径1ミリから2ミリぐらいの大きさに分けます。そしてこれをアガロースの上に乗せるという方法です。非常に単純です。ですが、このときも、Mediumをアガロースの上面よりもう少し下げた位置にしておきます。これがみそというか大事なところでした、大事なところなんですけれども、別にコンセプトとして新しいわけではなくて、Air-Liquid interface法を踏襲しているものです。

工夫としましては、精子形成をモニターする系というのが非常に重要でして、古い研究は、その都度組織切片を切って、そこで精子形成がどれぐらい進んでいるかというのを見ていたわけなんですけれども、それは非常に時間と労力を要します。現代ではこういった *transgenic mouse* を使いまして、2つ使ったんですけれども、1つは *Gsg2-GFP transgenic mouse* というマウスです。このマウスは半数体になると *GFP* がその細胞で光り出します。円形精子細胞という段階になると *GFP* が光り出す。もう一つの *Acrosin-GFP transgenic mouse* というのは、もう少し早い段階です。減数分裂の途中、精母細胞、*Spermatocytes* の段階で *GFP* が光出して、その *GFP* はアクロゾームという構造に集簇していきます。先体という構造なんですけれども、ちょうど半数体の細胞の核にキャップのようにかぶる形になります。ですので、この *transgenic mouse* も半数体ができるときにはすごくわかりやすいという利点があります。これは研究上の

利点ですけれども。

この2つのマウスを使って実験するんですけれども、どういうふうに行ったかという、Gsg2 transgenic mouseというのは、ちょうど生まれて生後20日目ぐらいになると、この精細管の中に強くGFPが光る細胞が出てきます。これが半数体の細胞になります。Acrosin-GFPはもう少し早く光り出しますので、生後15日目ぐらいになるとGFPが光り出します。ですので、例えばやり方としては、生後8日目の精巣の細胞を培養します。これを時々観察するんですけれども、この図のようにGFPが光ってきたら、それは減数分裂途中まで精子形成が進んだということが端的にわかるわけですね。

しかも、これは実験を中断することなく、この写真にあるのは培養のプレートなんですけれども、プレートをインキュベーターから持ってきて見て、またインキュベーターに戻すことができるので、そういう意味では非常に簡便なシステムです。かつGFPの発現の程度をグレード分けして半定量化する方法、指標をつくりました。その指標をつくると培養条件のよしあしが検定できます。この場合はどういう培養液が適しているかというのがわかるわけです。

ずっとこういった地道なというか、泥臭い研究を続けているんですが、やっぱりこの培養には、一般的に言われていることなんですけれども、血清が非常に重要です。牛の胎児血清を使っています。牛の胎児血清を使うとうまくいくんですが、どうしても限界がありまして、それでは精子形成が途中でとまってしまうという過去の轍を踏んでしまったわけです。そこで血清はあきらめてKnockout Serum Replacementという血清の代替物を使いました。そうしたところ、これが非常にうまくいきまして、血清よりもGFPを誘導する効果が高いということがわかりました。

このKnockout Serum Replacement (KSR) というのは、実はES細胞とかiPS細胞によく用いられているサプリメントです。ですから決して珍しいものではありません。ただし、企業の製品なので何が入っているかわからないという欠点があります。ですが、恐らくその中の有効成分というのはアルブミンであろうというところまでわかっています。普通のアルブミンではなくて、リピドリッチの牛の血清ということになってはいますけれども、このアルブミンを使っても同様に精子形成を誘導することができるということがわかりました。

それで、話を飛ばしますけれども、FBS、牛の血清ではうまくいかなかった*in vitro*の精子形成が、KSR、もしくはAlbuMAXを使うと精子産生まで誘

導できるというのが僕たちの成果です。それを顕微受精するわけです。顕微受精して健康な産児が得られましたし、これらの子供のマウスは成長して自然交配で次世代もつくっていますので、生殖能力も正常だというふうなことを確認しております。

ですので、僕たちの研究は、この図面に戻りますと、Steinbergerたちが途中までしかできなかった研究を器官培養法を用いて精子までつくれるということを示したことになります。ただしあくまでこれはマウスです。マウスだけの話です。

それで、その後、先ほどES細胞から精子がつくられるという論文が2004年から2006年に出たという話をしましたが、あれは現実的には認められていなくて、2年前に、京都大学の斎藤先生、林さんたちのグループがES細胞及びiPS細胞から始原生殖様細胞というのをつくったというのがありまして、これが重要な成果だと思います。これを、学生に僕は聞くんですけども、「始原生殖様細胞というけれども、これはどうやってそういうふうに見えるの」という質問を学生によくします。大体学生は答えられないんですけども、遺伝子マーカーがどうだとか、いろいろなそういうことを言うんですね。「いや、違うよ」と僕は言います。これを、ご存じだと思いますが、子供のマウスの精巣に移植したんですね。そうしたところ精子ができた。それが究極的には証明になるんだと。これがもしできなかつたら、林さん、斎藤さんたちの仕事は認められないんだという話をするわけです。

それで、斎藤さんたちから論文が出た後に、小川さんたちの仕事とコラボレーションしたいという申し出がありまして、それはどういうことかということ、この始原生殖様細胞を僕たちの培養系に持っていったらどうかと。そうすると、理論上というか形上は全て*in vitro*でできることになるという話です。

それはなぜかということ、僕たちは体外移植培養法というのを開発してまして、これも2011年に発表しているんですけども、それはどういう方法かといいますと、普通は移植は生体にするものですが、この場合は、まずはマウスの精巣を取り出してしまいます。取り出した精巣に精子の幹細胞を移植するわけです。その精巣を、先ほどのように小分けにして器官培養する。この方法でいくと、効率は決して高くはないんですけども、円形精子細胞、それから、これもまた頻度は低いんですけども精子ができました。これは果たして子供をつくれるかということで、これも顕微受精実験をしまして、精子は十分とれなかったので、

結局円形精子細胞を使ったんですが、健康な産児を得ています。

ですので、この方法を斎藤さんたちがつくった始原生殖様細胞に応用しようという考えなんですけど、1回だけ実験を一緒にやったんですが、これはうまくいきませんでした。それから、その後、斎藤研で数度トライしたようですが、成功したという話は聞いていません。理屈上は、理論上は可能だと思うんですが、多分効率が非常に低いがためにできないのか、あるいは、もしくは何かしらもうちょっとブレイクスルーしなければいけない課題があるのかはわかりません。その後の追求はしていませんのでわかりませんが、こういう方法論があります。

ちょっとこれは話がまた飛びますが、この器官培養法のいい点は、その組織を凍結できるという利点があります。これは臨床的には非常に重要で、若年がん患者さんの治療後の不妊症という課題が最近若干注目されています。若年がん、小児がんとか、あるいはもうちょっと、小児じゃなくても若い人のがんですが、がん患者全体に占める20歳未満の患者のパーセントは1.1%。これは決して多いパーセントではないとは思いますが、そういった方々が近年の医療の進歩により長期生存できる確率が非常に高くなっています。60から70%というふうに言われています。2003年のアメリカの統計調査では、20歳から39歳までの成人の約640人のうちの1人は若年がんの経験者、サバイバーだというふうに推測されているということなので、そういった事情があるんですけども、若年のがん患者さんの場合、その生殖能を保存したいというときは、性成熟している方であれば精液を凍結保存します。これはもう一般的に臨床で行われていることなんですけれども、子供さんの場合にはまだ精子形成が始まっていませんので、その子の生殖能、がんを乗り越えた場合、将来生殖能はどうかというのを親御さんは心配される方が出てきているわけですね。そこで、そういう観点からは、この精巣組織の凍結保存というのは一つの解決策になるのかなというふうに思っています。これもまだヒトではできていませんので無理なんですけど、アイデアとしては十分成り立つというふうに考えています。最近、これもあくまでマウスですが、マウスでそれは可能なんだということを実験では示しました。まだ未発表ですけども、論文を書いているところです。

次の3番目のトピックに移らせていただきます。

今までの話は器官培養、組織を使った、生体から取った組織片をそのまま使うという培養法ですが、それだけだと実験的にはちょっと制約があります。体

外で精巣組織をつくろうという試みを行っております。個々の患者さんにもう一つ別の精巣を体外でつくるといような感じになるかもしれません。適切な表現ではないかもしれませんが、そういうことになります。

*in vitro*での精巣組織を再構成するという発想なんですけれども、通常の器官培養法は、組織片に切り分けて、その組織片を培養するだけですけれども、再構成の場合には、一旦精巣の組織を酵素で、シングルセルの状態にします。浮遊細胞の状態にします。それをサスペンションカルチャーという浮遊培養をしますと、細胞が集まってきて塊をつくります。大体2日ぐらいでそれがうまくできるんですけれども、そうしましたら、その塊を僕たちのオーガカルチャーの方法であるアガロースゲル上に乗せると。それをずっと観察していますと、14日ぐらいたつと組織学的にも確認できるんですけれども、精細管様の構造ができてきます。これは免疫染色という方法で、どんな細胞が精細管をつくっているかという、Sox9で染まるセルトリ細胞が精細管をつくっていますし、 3β -HSDというのはライディッヒ細胞なんですけれども、これは間質の細胞なので、これも間質にあるかなというところと、それからTra98というのは生殖細胞のマーカなんですけれども、生殖細胞は実はかなり失われてしまうんですが、それでも精細管の中に一部は取り込まれています。

下の図は、その精細管構造が、必ずしもきれいではないですけれども、変形していますけれども精細管構造ができていて、かつ生殖細胞は、その精細管の基底膜上に配置しているということで、基本的には精細管の再構成ができていくという状況を示しています。

これで果たして精子形成が進むかというのを、同じ実験を、今度は先ほど紹介したAcrosin-GFP transgenic mouseで行いますと、再構成した精巣の組織でGFPが発現していきますので、これは精子形成が進んでいるということを示していますし、減数分裂のマーカで染めますと、減数分裂が確かに進んでいて、これもまた非常にレアなんですけれども、ここに示しているのは恐らく円形精子細胞だろうと、つまり半数体だろうと思われる細胞がわずかですが確認できました。

これを少し発展させますと、精巣の細胞自体は精巣を構成する細胞として使って、生殖細胞のほうは別に培養しておくことができます。マウスにおいてはそれができるんですけれども、精子の幹細胞を培養しておいて、これをまぜることによってキメラの集合体、細胞塊をつくることができ、そういった方法

でも精子の幹細胞から精子形成が誘導できるというのが、このGFPが光っている像が示しております。ここから精子まではできていないんですけれども、可能性を示しているという状態です。

これは何のためにやっているかといいますと、構想としては、この再構成法というのをもっと効率のいいというか、本来の精巣のような、精細管のようなものをつくることができれば、精子ができて、そこから顕微受精、子供をつくることができるのではないかと。それがもし可能になったときには、一回一回の実験を子供のマウスの精巣組織を使うのではなくて、ほかの細胞から代用したいと。具体的にはiPS細胞が一番の候補だと思うんですけれども、iPS細胞から精巣のもとになるような細胞を分解誘導して、そこから再構成法で精巣組織片をつくって精子形成ができるんじゃないかという期待です。これもあくまで今現在ではマウスの段階の話です。

以上が大体私の研究内容なんですけれども、こういったことがどういう発展をする可能性があるのかというのを最後、スライド3枚でお話ししたいと思います。

お話ししたように、あくまでマウスの結果ですので、これがヒトで応用できるかというのが一番の僕たちの課題です。実際、これは大学の倫理委員会を通して、僕たちの場合は精巣腫瘍の患者さんが時にいらっしゃるもので、そのときに手術検体として取られた精巣腫瘍のごく一部に正常の精巣組織が残っていることがありますので、それを使った実験を少し行っているということがあります。それから、ラットも行っていますし、これは実中研、および慶應の野瀬先生との共同研究なんですけれども、マーモセットを使った実験も行っています。ですが、実は非常に難しいということがわかっています。「Nature」論文が出たのは2011年ですから2年たっていますけれども、これといった進展がないというのが正直なところです。ですから、ヒトで同じことができますかと言われると、まだちょっと、そのめどが立っていないという状況です。

それから、今まで話してきたのは幼若なマウスの、未熟なマウスの精巣を使った培養でしたが、成長したマウスの精巣組織でもできますかと言われると、これは一応できます。ただし効率がすごく悪いです。理由はわかりませんが、未熟な発達段階の精巣というのは、培養してもすごく精子形成がうまくいくんですが、成長したマウスの、もう定常状態にある組織を使った場合には、その精子形成を維持したり再生するというのは効率が非常に悪いです。しかし可能

ではありません。

それから、もう一つの課題は、今使っているメディアウムがK S RとかAlbuMAXという企業の製品で、その中に何が入っているかというのは正確にはわからないものですから、これをやっぱりChemically-defined mediumという、全て化学的にわかっている組成の培液にしたいなと思っていますし、そういうことによって培養法がさらに改良できるかなというふうに考えています。

それから、聞かれるのは、そういった*in vitro*でつくった精子は安全なのかという課題ですが、これは非常に難しく、僕たちが示しているのは、できた子供は正常に成長して、次世代まで、その次の世代まで子供をつくっていることは示していますが、厳密にいろいろ言われると、例えば神経学的にどうですかとか免疫学的にどうですかと言われると、そこまでは調べておりません。ですので、こういったことも課題ではあると思います。

以上のような課題が多いんですけれども、そうはいっても展望と言われると、①は、先ほどヒトの精巣、まだ成功していないと言いましたが、多分可能なんだろうというふうに思っています。余りロジカルではないかもしれませんが、これは可能になるだろうと。いつかはわかりませんが。

それから、ヒトの*i P S*細胞から精巣組織が再構成できますかと言われると、これも①ができるのならばできるんじゃないかなというふうに思っていて、それが僕たちの研究の課題です。

それから、3番目のヒト精子幹細胞の培養が可能になるかというのが、きょうの話では全く出ませんでした。精子の幹細胞を、マウスでは2003年にその方法が開発されていて培養できます。無限とは言いづらいんですけれども、かなりふやすことができます。これは可能になるかという、これはちょっとわかりませんが、でも理屈上は可能になるだろうと。

それから、ヒト*i P S*細胞から精子幹細胞の誘導が可能になるかといいますと、これは京都大学の斎藤さん、林さんたちのテーマになると思うんですけれども、これもできるだろうと。

そういうことが可能になったときに私自身が非常に期待しているのは、個々の患者さんの精子形成を実験室で再現できるということです。それができて、病態解明のための土台ができるんだなと。つまり、一番最初に申しました、男性不妊症の治療には*vitro*系が絶対必要なんだと話しましたが、それが具体的にはこういう過程を経てできることを希望しているというふうになります。

最後に、これは図にちょっとまとめました。図のほうがわかりやすいと思ったので図にまとめましたけれども、これはヒトの絵が描いてありますが、青矢印がマウスでヒトが赤印にしました。iPS細胞ができるというのは、これは山中先生の業績で、ある特定の個人のiPS細胞がつかれると。そこから始原生殖様細胞は、斎藤・林さんたちの方法で、これはあくまでマウスですができる。始原生殖細胞というのは生殖細胞なんですけれども、そのまま放っておいて精子になるかというところ、ちょっとまだ微妙なところでして、やはりこれを精子の幹細胞まで*in vitro*でしたいというのが一つのテーマになっていると思います。もちろんそのまま、それを*in vitro*のまま、2次元培養したまま精子にできるかという課題がありまして、これは研究のテーマとしてはチャレンジングですしおもしろいんですが、当初、僕のこの発表の最初に話したように、そう簡単じゃないんじゃないかなというふうに思っております。簡単じゃないというだけじゃなくて、そこでできる精子というのは、ある意味ちょっと生体内でできる精子と形成過程がかなり違うものですから、どうかなという思いが1つあります。

私たちの目的というか、今研究をやっている一つのテーマは、iPS細胞から再生精巣組織をつくるということの一つのテーマにやっております、もしそれが可能であれば、特定の個人のiPS細胞から精子の幹細胞と再生精巣組織ができますから、これがある特定の個人の精子形成実験をするプラットフォームになるという考えです。

もう一つ話したのは、その個体の精巣から精子の幹細胞を培養でふやすことがマウスではできます。ヒトではできたという報告はあるんですけども、やはりちょっと信憑性に疑問があるということで、まだできていないんだろうなというふうに僕は思っていますけれども、これも将来できるかもしれません。そうすると、今度は個人の精子産生ということが実験系としても成り立つとは思いますが、ここからはもしかしたら産児という話が出てきてもいいのかなと。わかりませんが、そういう可能性を十分秘めているのかなというふうに考えております。

発表は以上ですけれども、世の中の研究はどの程度進展しているのかというと、私の研究からすると、かなり進展していると。夢物語ということはないんじゃないかなというふうに思います。

以上です。

(原山会長) ありがとうございます。まさにオンゴーイングでホットな研究の状況ということをお話しいただいたわけで、これが一つのケースでありまして現状ですので、これに関しましてご質問、コメントなどございましたらお願いいたします。確認事項でも結構です。

じゃ、樋口さん。

(樋口専門委員) ちょっと、まず最初の発言者がとんでもないことを言って、あとちゃんと合理的な議論が展開されるというふうにきょうの会議が進行していくといいと思っているので、まず、きょうのお話を聞いて、きょう、私、午前中に生命倫理と法という授業をやっていて、私と一緒に授業をしている人が医者資格がある人なんですけれども、彼に責任を転嫁しようと思っているわけじゃないんですが、遺伝病や何かのテーマできょうは話をしていたものだから、学生たちにどういう話を聞いたかということ、つまり、遺伝というのは、遺伝してくるわけだから、先祖との関係、それから自分の遺伝の要素が次へ伝わっていくという、結局そういう特別なやつですね。

しかし、そもそも先祖って何なんだろうということを考えてみようという、非常にシンプルなところから、そうすると、その教室には五十何人いるんですけども、どういうわけかわからないけれども、私のところの法科大学院は1人を除いては全員日本人なんですよ。今では当たり前のことなのかな。そうすると、みんな黒い髪をして黒い目をしてという人たちなんです。アメリカのロースクールに彼も行ったことがあり、私も行ったことがあるんですけども、向こうへ行くとそういう風景はないんですよ。いろいろばらばらなんです。

どうしてこうなっているんだろうという話から始まり、あなたの先祖って一体誰だと思いませんか、何代ぐらい前まで考えているんですかと、あとは2の10乗の話で、10代前なら10——すみませんね。こういう科学者を相手に何か私が言うのは本当に恥ずかしいことなただけけれども、2の30乗までいくと、つまり30世代前までいくと、計算上10億ぐらいになるんです。10億人いたことがこの日本にあるのかという話があって、いないんですよ。ということはどういうことかということ、つまり、30代前なんて何千万人しかいなかったはずだから、だから結局のところは、この狭い島の中で近親交配しているんです。だから、そういう話の中で、つまり遺伝病で「あなたは遺伝病、私は違う」なんていうような話が、遺伝的な要素が全部いろいろな形で自分の中にも入っているんだと。つまり、あの人は遺伝病で私は関係ないなんていう話はもうないような世

界。

そういう中で、きょうのお話を聞いていて、今までもここでいろいろなことを教えてもらっているんだけど、この i P S や何かの発展で、つまり自分の中から新しい自分の細胞とか、もしかしたら器官ができるようになる。例えば、私の場合は腎臓がだめになっているんですけど、それが腎臓が自分の中にもう一回再生して、そこでできて、もう一回入れるとまた元気になるという、そんなことがあったら夢のようでいいねという話が1つありますよね。障害を持ったという人のリハビリテーションの話があるんですね。それから、さらにそれは欲張りだと思うけれども、そうやっていくと、寿命がもっともっと延びて行って不老不死になるんじゃないかという夢物語を持っている人がいる。

きょうのこの生殖細胞の話は、やっぱり一種血縁主義なんですよね。不妊症だってもちろん病気だと思いますけれども、やっぱり自分の中の何かをとにかく伝えたいという、そういうさっきの遺伝のところに戻ってくるような話なので、これが大きいスパンで考えると、これから後は、今までだったら暴論だと思いますけれども、私も考えて、ここに物すごい学問的な力を傾注するということが、この中でさっきの障害者の何とかというのは、もうみんなが賛成すると思いますし、それから、そんなに長く生きたいというのはどうなんだろうかというぐらいの話だと思うんですけど、この血縁、自分の何かを残したいというのが本当にどこまで価値のあることだろうか。

物すごく乱暴なことを言うと、やっぱり何か人類の中で、あるいは日本人の中で、私なんかは例えば弱者だとすると、強者がいますよね。いろいろな生物学的にという意味ですけど、そうすると、そういう人たちのものを、精子でいえばむしろもっと簡単な方法があるわけですよね。慶應病院へ行って、吉村先生のところへ行って精子をもらってくるができるわけです。そういう形のほうが、むしろ何か日本社会全体としては、これですごくいろいろなリスクがありますから、弱い人を何とかかんとかして助けてあげても神経的にはどうなんだろうかという、これはずっとたってみないとわからない。でも、強い人のものをもらって、それで余り近くの近親交配が出ないようなシステムを社会的につくっていくというようなことを考えたほうが、あるいは社会としては何か合理的なことなのかなというようなことを今思いついたんですよ。

本当に、きょうのお話を伺っていて、午前中の話と、それでちょっと余りにも見当違いの質問だか発言だと思いますが、「それは違うよ、樋口さん」と。

科学というのはもっと別のものがあるって、社会的な効用とか何とか、それは一種適者生存みたいな話ですからね。だから、そういう意味では違うんですけど、この不妊症研究にはもっと大きな意味があるんですということを教えていただければ、それはありがたいということです。

(小川毅彦教授) ありがとうございます。すごく難しい質問で、余りそういうことを考えて、その上で研究を始めているというわけではないので、適切な答えは僕にはとてもできません。

だけれども、先生のおっしゃる理屈は理解しましたがけれども、やっぱりちょっと違う視点でやっているのかなという……。個人的なことを言わせてもらえば、不妊症に応用したいと思って研究を始めたんじゃないんですよね。生殖細胞って何なんだろうという素朴な疑問です。

ちょうどそのころ、チェルノブイリ原発事故があった時期があって、そのときに子供が小さかったんです。家内が「お父さん、デモに行こうよ」と言うんですよ。そのとき僕は「いや、僕は泌尿器科医で生殖細胞の研究をしているんだ。そっちのほうが重要なんだ」と。自分たちの世代はいいかもしれないけれども、生殖細胞、先生がおっしゃるように次の世代ですよ。次の世代にどんな影響があるのか。そこをもっと知りたい。「それは大事だよ。マウスというか、動物実験をしている方はたくさんいるかもしれないけれども、ヒトの精巣、生殖細胞を一応曲がりなりにも扱っているのは泌尿器科医だけなんだ」と、そのときに僕はそう言って自分で気づいたんですけれども、もう自分は生殖細胞の研究をすると心に決めました。だから、単に不妊症というよりは、学問として大事じゃないかなと思っています。

(原山会長) ここでの議論の難しさというのは、学問としての重要性と同時に倫理的な側面を考えなくてはいけない。と同時に、社会的価値は何かというもののバランスをとりながらルールとして判断していくという、ここでのあり方なので、まさにそれが2つぶつかった今の質問と答えだったと思います。それがよしあしという判断ではなくて、でも、やはり学問だけの追求だけでは解にならないものをこのテーブルに乗っているわけです。一つの考え方として、これまでそういう視点から見ていらっしゃらなかったとおっしゃったんですが、この後にそういう視点から見たときに、みずからの研究というのはどういう価値を持つ、意味を持つんだろうというのが、もしも自問自答で何か出たときには、事務局のほうにそれを言っていただいて、我々も一緒に考えていきたいと

思います。

ほかに何か。じゃ、加藤さん。

(加藤専門委員) 横から言うとあれなんですけれども、樋口先生がおっしゃった、弱いものをどうするのという話は、私はそこに小川先生の仕事はつながると思っていて、何で弱くなっているのというのを小川先生が学問として追求されることによって明らかにできる可能性があると思うんですね。そうすると、それは社会の中での弱いものというのを考えるというところにダイレクトにつながると思うので、私は両方がつながっているというふうに今感じました。

(阿久津専門委員) 小川先生の今回のテーマに関して、今の樋口先生のご質問に恐らく大きく2つの答えがあると思います。まず1つは、どうして自分の生殖細胞、今回の場合精子、でなければいけないかに対する答えですが、選択肢として他人の精子を使って生殖補助医療に使用するというのもあるのですが、自分の生殖細胞で子供を得たいという人に対する一つの選択肢を提供するというのは非常に重要だと思います。そのための研究であるということです。もう一つは、現在の不妊症、小川先生も最初にご説明しましたけれども、ほとんど原因不明なんです。だけれども、例えば全部が全部ではないですけれども、特に男性不妊に対しては顕微受精というもので、ある意味不妊の原因はわからないんだけど、その不具合をバイパスして、結局お子さんが得られるということで生殖補助医療はある程度は進んでいます。ただし、現状、残念ながら、なぜ不妊になるかというところはわからないまま進んでいます。医学が進んでいく過程では医師や研究者がそこに目をつぶって、できるからいいじゃんということで医学をすすめていいとは思ってはいないはずなんです。医学、医療の進歩のためには、そこをどうにかしたいというところで、こういった研究はすごく重要なのかなとは思いますが。

(原山会長) ありがとうございます。不妊症の治療という大きなターゲットがありながらも、そのメカニズムを理解することにより、さまざまな波及効果がでてくるであろうという、その理解というところに研究の価値があるというふうにもとれると。

ほかに何かございますでしょうか。お気づきになった点でも結構です。どうぞ。

(田村専門委員) 全く素人で本当に難しいんですけれども、マウスでできるからヒトでできるというところが、ヒトでもできるでしょうというふうに私たち

文系の人間は聞かされて「ああ、そうなのか」と思ったりするんですけども、そのところは、本当のところ、マウスではできるということと、ヒトではなかなか難しいとおっしゃるところの、もう少しそこをご説明いただければと思うんです。こうやっていってもできるのはわずかですとかというおっしゃり方のときに、どのぐらいのわずかを考えればいいのかとか、マウスとヒトとの距離感というようなものを先生はどういうふうにお感じになっていらっしゃるのか、もうちょっとわかりやすく説明していただけるとありがたいです。

(小川毅彦教授) じゃ、ヒトとマウスという話で言いますと、今の生物学は基本的にみんな同じDNAを持っている。同じというのは、材料として同じ。ですから、そういうDNAというのが遺伝子の本体だとわかった以降は、種の違いというのはある意味軽んじられてきているんじゃないかと思うんですよね。そこに対する研究というのは僕の認識では余り進んでいなくて、マウスでできたら、わかったら、もうそれでオーケーと。もちろん実用にするためには必要な動物種でそれを再現しなければいけないわけですけども、サイエンスのレベルでいうと、マウスでわかったらいいと思っている研究者は多いですし、あるいはショウジョウバエだったらショウジョウバエでもいいと思っている人も結構多いんですね。臨床医からすると、「ショウジョウバエでわかってもな」と思うわけです。これはちょっと申しわけない。もしかしてそういう研究をしている人に失礼になるかもしれませんが、それが今現在は「マウスでできてもな」というふうになってきたんですよ。痛切に思います。

じゃ、マウスとヒトの違いというのはどうかというと、それは多分いろいろなマテリアルで変わってくると思うんです。実際、ES細胞がマウスでできてから、それは1980年なんですけれども、ヒトでできるのには10年以上かかっていますね。それから、先ほどお話ししたマウスの精子の幹細胞は2003年に培養できるようになったんですけども、それが本当にヒトでもできるかというのは、まだできていないんですよ。そうすると10年以上はかかるということになりますから、決してマウスでできたからヒトでできると軽々しくは言えないと思います。

ただし、できているといえればできているんですよ。できてしまえば、意外にシークレットは簡単という印象もあります。ですから、どれぐらい時間がかかるかわからないんですけども、まずできるでしょうというのは余り見当違いの発言じゃないんだろうと。どれだけのエネルギーをかけてマウスでできたこと

をヒトでやろうとするかというのにむしろ依存するんじゃないかなというのが、すみません、僕の印象というか考え方です。今のでお答えになっていますか。

(田村専門委員) ありがとうございます。

あと、先生、今、精子のほうの話をなさったんですけれども、卵子に関してはどうなんですか。

(小川毅彦教授) ごめんなさい。僕、全然卵子に詳しくなくてわかりません。

(阿久津専門委員) 先生のきょうの説明というか報告で、マウス、基礎研究がかなり進んでいるというのはわかりました。

それで、ヒトで行った場合に体外培養系でできた精子、あるいは精子のようなものがどれだけ実際の精子に近いかという検査を幾つかすると思うんですけれども、その中で受精能を見るという解析方法、それはどのぐらい重要であると思われませんか。絶対必要と思われるかどうかも含めてですけれども。

(小川毅彦教授) そうですね。今、僕たちの研究は、先ほど話したように、ヒトとかほかの動物では進んでいないものですから、それを切実に考えていないんですが、もし、ヒトでできたと、ヒトの精巣組織を培養して精子ができましたといったら、それはもう研究者としては喫緊の課題で、どうやってそれを——そのできた精子が本当に正常かということですよ。それは、この発表の中でも繰り返し強調してきたんですけれども、最終的にアッセイ系がないと何とも言えないんですよ。だからそれを——いや、もちろん規制上でできなければしょうがないと思うんですけれども、できるのであれば、先生がおっしゃった受精実験とかは、やりたくなると言ったら語弊がありますがけれども、必要性が出てくると。だけれども、じゃ、それで発生させて子供にするということではできませんから、そこにおのずと限界はあるんですけれども、受精実験はしたいですかね。必要かなという気がします。

いいですか、質問。

(阿久津専門委員) ありがとうございます。

(原山会長) ここでもいろいろと実験の必要性をどういうふうに判断するかというのが、これまでいろいろな場面で議論になったわけで、今回も同じように、この話が進むのであれば出てくるといって、何をチェックするための実験であって、それが倫理的に見て許されるものか、そうじゃないのかということになると思われているんですが。

ちょっと、直接じゃないんですけれども、先ほど培養液の話で、市売のものを

使っているので中身がよくわからない。非常に何か、クリティカルな要素がわからないってブラックボックス、すごく違和感を感じたんですけれども、こういうことは多いんですか。

(小川毅彦教授) 例えばこれは論文を出したときも、そういう市販のものを使って中に何が入っているか厳密にわからないと、それじゃだめだよというふうに言われます。実際言われました。ですが、じゃ、全てわかっているかという、現実には結構少量ですけれども血清を1%入れているとか、そういうことは結構あるんですよ。血清自体、そんなことを言ったらわからない部分が結構あるんですよ。それからKSRは、わからないとはいっても血清からつくっています。AlbuMAXもそうです。それは書いてあります。血清から抽出しているものだというふうに書いてありますから、そういう意味においては、血清というものを逸脱はしてはいないと思います。とんでもないものが入っているという可能性はないと思います。

(加藤専門委員) ちょっと話は戻るんですけれども、最後から2枚目のスライドのところで、今のご質問とちょっとだけ関係しているとは思いますが、ということで、いろいろな矢印がこの図の中にありまして、いろいろな実験材料と培養液などを使っておられるわけなんですけれども、ヒトの場合は赤の部分しかまだできないし、左下のものは点線なので、まだどうなるかわからないわけですね。だから、この矢印のうちのどの部分がヒトで進み出すかというのは、今の培養条件の話も含めて、やっぱりわからないと言ってよろしいんですかね。つまり、どれかが急に進む可能性もあるというような解釈でよろしいんですか。そして、どれも進まない可能性ももちろんあると思うんですけれども。

(小川毅彦教授) そうですね。基本的には僕はこれは全て、どれぐらい時間がかかるかわからないんですけれども、恐らく進むだろうというふうに考えているんですが、でも時間の問題が結構大きいですよ。それが100年後にできても、意味がないと言えば意味がない。

他人の研究のことはわかりませんから自分たちだけの話をしますと、培養液だけで解決する問題もあるんですよ。クリティカルなファクターがあるか、見つかるかどうかという、それは本当に時間だけの問題で、それをロジカルに解いていく、つまり、生体でどういうことが起こっているのかというのをきちんと一個一個調べていって、それを足していくというスタイルがあります。それは非常にある意味成果が約束されるわけじゃないけれども認められます。僕た

ちのやり方は、手探りでやっている部分もありますけれども、でも、できると思ってやっているんですけれども、すみません。答えになっていませんね。

(加藤専門委員) 多分私が言いたいのは、私も昔、発生学の現場にいたので、たまたま見つかった培養液で進むという話は多分結構あって、しかもそれは培養液だけではなくて、いろいろな実験がたまたま何かで進むという話はある、いろいろな積み重なってくるとロジックも使えるようになるんですけれども、だから、要するにこの委員会としては、この図にあるどれがどういうふうに進むかわからないというような考えも一応持っておかないといけないのかなというふうに思っていて、その辺の感触をちょっとお聞きしたかったんですね。

(小川毅彦教授) 先生のおっしゃるとおり、どれがどういうふうに進むかというのはわからないというか、わかりません。意外なところからというものもあると思います。

(加藤専門委員) それぐらい、ロジックで詰めるだけの知識がまだないと。すみません、そんな話で。

(大西議員) ちょっと今のご質問と重なるかと思うんですけれども、その51枚目のスライドの図と、それから先生のご研究の図が、例えば35枚目のスライドのフローの一番新しいのが、2011年のマウスで精子までできたということだと理解したんですけれども、先生の場合、ですから、精原細胞というところから出発して精子をつくったと。これは、この51ページ目のスライドでいくと青で描かれるものですよね。直接この中に2011というのは書き込まれていないんですが、「私達の目標」の青のところになるんですか。

(小川毅彦教授) この51枚目の図だとちょっと説明が難しくなりますけれども、①というふうに個人の精子産生とか個人の精子形成実験というところがありますが、そこをイメージしています。つまり、組織片を培養して、その中で精子形成が完全に起こるとというのが①、それが可能だったら材料として精子幹細胞や再生精巣組織が使えるというニュアンスなんですけれども、ちょっとすみません。わかりづらいかもしれません。

(大西議員) 先がわかって、間を埋めるという作業が残っているという、そういうことになるわけですか。

さっきヒトでも部分的にやられて、なかなか大変だというふうにおっしゃったと思うんですけれども、それは同じところについてということになるんですか。

(小川毅彦教授) はい、そうです。①のところがヒトで難しいと。マウス以外で難しいという現実です。

(大西議員) ありがとうございます。

(森崎専門委員) ありがとうございます。なぜ精子形成の研究を進めるかというところはまず置いておいて、私自身も研究分野は違え行っている者としてちょっと確認をさせていただきたいんですが、先生のお話で、精子形成、特にマウスを使った実験の進捗というのはよく理解させていただきました。

もちろん精子がきょうのトピックですし、精子を分割する、形成するということが当然倫理的な課題に直結するので話題になっているわけですが、かといって、ほかの生物のマウスもヒトも全ての種類の細胞種をきちんと再現をする、特に体の外でということはまだ実際にはできていない。ES細胞でも、いろいろな種類に分化するといっても、全てのものをきちんと分化させる、あるいは形成させるところまではいっていないというところからして、先生の場合、精子形成には、いわゆる2次元の通常の培養では達せられない点を、器官培養という形である程度マウスでは実現されたわけですね。

振り返ってみると、ほかの細胞種でも、例えば2次元ではだめだけれども3次元にするとできるということはしばしば経験するところですが、ここで先生の言われる器官培養というものと、いわゆる3次元での細胞培養というものの違いが精子形成に特殊であるのかどうかということについて、ちょっと確認をさせていただきたいと思います。

1つは、移植をすると体内では形成が進むということからすると、何も気層と液層の間にあるということがとりわけ重要ではないような気もするんですけども、組織片を使った最初の実験に相当するようなものでないといけないという特殊性があるのか、あるいは、3次元で種類の違う、異なる細胞が接するということが精子形成には極めて重要なだけだけれども、それに加えて何か難しさがあるのかということについては、何かデータ、あるいはご意見がありましたら、科学者としての興味も含めてお尋ねいたします。

(小川毅彦教授) 3次元培養といったときに、一般的かどうかわかりませんが、僕がイメージするのは、例えば立体のマトリックスを使って、そこに細胞を入れて培養する方法です。それは事実上3次元になるんですけども、ただし、それはどうでしょうか。特定の構造が必要なければそれでもいいと思うんですけども、今回の僕の精巣の場合には、単に足場を置いて、そういう

培養の中に精巣の細胞をばらばらと入れてそれでいいというわけではなくて、精細管という構造があって、本来の構造といいますか、それがないとだめなんじゃないかという発想です。なので、それももちろん3次元なんですけれども、よく再生医療なんかで言われている3次元培養というのと、もしかしたらイメージがちょっと違うのかなという思いでいます。

それから、器官培養というのは、あくまで生体からとってきた組織を培養するという意味なので、新たに構築するというのとは違うんですけれども、そうはいっても、後半で話した精巣組織を再構成するというのは、あれも3次元培養でしょうし、あれを器官培養とはもしかしたら言わないかもしれませんから、先生がおっしゃっている3次元培養というのと近いかもしれません。

あと、そういう意味では、今、気層、液層の云々ということをおっしゃいましたけれども、そういう意味では器官培養法は非常に未熟だと思っています。概念としては、それこそ非常に古い段階からもうできていたにもかかわらず、いまだにその方法を使って、たまたま僕たちはKSRという培養液を使ったからできたというだけなので、余り本質的な培養法のプログレスではないんですよ。ですが、今考えているのは、もう一度器官培養法というのに注目し直して、具体的にはマイクロ流体システムというのがありまして、それは半導体の技術を使った方法なんですけれども、培養液を循環させるような方法があります。それを使って培養系を再構築しようと思っていまして、ちょっと話がずれるかもしれませんがけれども、より生体に近い環境の培養条件というのができるんじゃないかというのを興味を持って研究しています。

以上です。

(原山会長) ありがとうございます。

どうぞ。

(青野専門委員) 質問なんですけど、最初のお話にあったように、不妊症の原因は9割は原因が不明だということでしたけれども、今回お話くださったような*vitro*系での精子形成ということをやっていくことによって、その原因究明につながる部分がどのようにあるのかというのが1つと、それに関連してなんですけれども、これを発展させて非常に将来的に、例えば精子形成をして受精させて子供をみたい、不妊治療にみたいなことになった場合には、その原因不明の不妊の、例えばその背景には遺伝子異常とかそういうものがあってとして、それがそのまま次世代にも伝わるといふこともあるんじゃないかと思うん

ですけれども、その点についてはどのように考えていらっしゃるのでしょうか。

(小川毅彦教授) こういう培養系が、僕の最後の展望で話したようなことが可能になったとして、じゃ、それを使って病態、原因がわかりますかというのと、一足飛びに全部わかるわけじゃもちろんありません。ただし、例えば無精子症の患者さんがいて、精巣の中で精子が十分つくられていないという状態を、その人から取った i P S でもし体外で再現できたら、それを材料に調べることができると思うんですよ。それによって個々の患者さんの病態を解明する材料ができるという認識です。それで必ずわかりますかと言われると、わからない部分もあるかもしれませんが、でも、それは重要なステップだと考えています。

それから、治療できるかどうかという話なんですけれども、僕たち、不妊マウス——これもマウスの話です。モデルマウスとして精子形成が全くだめなマウスがいるんですよ。それはもう分子レベルで原因がわかっています。足りないファクターというのがあるんです。そのマウスの精巣を取り出してきて培養して、そこに足りない因子を加えることで精子形成が進行するという例をマウスの実験で発表しました。その足りない因子というのは、生殖細胞ではなくて周りの細胞がつくっているものなんです。そういう観点から、もう一回、じゃ、不妊の原因を考えると、生殖細胞自体に原因がある場合と、その環境に原因がある場合に分けられます。理論上は、環境に原因があるんだったら、その環境は直すことができると思っています。それをやっていいかどうかは別として可能だなと思っていますし、そういうものをマウスでは実験で示しました。

だけれども、どうもいろいろな最近の不妊症の原因、男性不妊の原因を見ると、やっぱり生殖細胞に原因があることが多いんですよ。減数分裂も途中でとまってしまう。何とも言えませんが、かなりの部分は生殖細胞自身に原因があるだろうと。そうすると、そこを治療するというのは、臨床医としてはやっぱりちょっとタブーなところがあるので、それはたとえ原因がわかって治療できないだろうという気はします。

一方で、話が混乱するかもしれませんが、クラインフェルター症候群というのがあるんです。47 X X Y。これはほとんど無精子症です。ただし、ところが、昔は全くもう治療法がなかったんですけれども、T E S E といって精巣生検をして精巣をよくよく調べると、精子があるんです。あるケースが少なからずあって、むしろほかのタイプの無精子症よりも効率的に精子が見つかった

て、それで子供さんがICSIでできていますという例があるんですね。それを思うと、やっぱり精子形成不全の原因ってわかっていないなというふうに改めて強く思って、今後、いろいろ研究が進むにつれて、治療できる精子形成不全と治療できないというのがわかってくると思います。

（吉村専門委員）非常に先生の話、きょうのお話、研究の進展を見る上で大変有意義でした。51番の図で、これ、ESが全く出てきていないというのは、個人の不妊症の治療という観点からクローンESが難しいということから、このESの話が入っていないというのが図に入っていないのか。マウスにおいては以前からES細胞からは精子ができていますし、それによってマウスの胎児もできています。ただ、それがクローンESからはできていないから、あえてこれに入っていないのか、図に入れていなかったのかというのが非常に不思議に思ったんですが、いかがでしょうか？

（小川毅彦教授）あくまでこれは、やっぱり将来的に臨床と考えたときに、患者さんというのがいるだろうと。そこからES細胞をつくることはできませんよね。どうしてもiPS細胞になる。そういう意味でこの図は描きました。だから、意図的に外したというよりも、そういう想定のもとに描いたと。

（吉村専門委員）それで、例えばクローンESがヒトで可能になれば、この図に入ってきてもいいと思うんですね。

（原山会長）いろいろと議論させていただいて、時間も迫っておりますので、この議論はここまでにさせていただきます。小川先生、本当にありがとうございます。

残りの時間ですが、事務局のほうから今後の進め方について説明させていただきます。

（尾崎参事官）資料の5を見ていただきたいと思います。

今後につきましては、基本的には研究者のヒアリングを次回も続ける予定としておりますので、まずそのヒアリングが終わった後とか、その辺の時期以降の対応ついてまとめたものでございます。

資料5の標題に「その1」と書いたのは、ここからしばらくの対応について、この方向で進めたらどうかという提案を意味します。さらに様々な議論が進んでくれば、また別のスケジュールを出していきたいということです。

まず経緯で、今後進めるところで考慮しなければならないことと、もともとどういう背景で今回のことを議論することになったかということをもとめたも

のでございます。そのまま読みますと、「基礎的研究に限定して、平成22年にヒトES細胞、ヒトiPS細胞等の生殖細胞の作成が認められたが、作成された生殖細胞を用いたヒト胚の作成については当面行わないとされた。」というところがございます。このときの議論といたしまして、これは文部科学省での議論でございますが、いわゆるこの2つのことについて、生殖細胞の作成をどうするのか、作成された後はヒト胚の作成をどうするのか、同時に議論をしていたというところがございます。このときの理由等について、当時の関係資料について事務局で調べたところは以下のとおりではないかということで書かせていただいたものです。

1つは、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞等から胚の作成が可能な生殖細胞を得ることについて、関係指針の検討を行った時点では、「技術的に現実的ではなく、」というのは、この時点ではヒトを使っての生殖細胞の研究は認められていなかったわけなので、動物での結果での話となりますが、そこでは技術的に現実的ではなく、今後生殖細胞の作成に関する基礎的な研究の蓄積が必要と認識されたということだった。卵子については動物ES細胞等からの作成は動物レベルでも実現していなかった。精子はもう少し進んでいたと書類を見ると書いてあります。

(2)といたしまして、総合科学技術会議の、いわゆるヒト胚に関する基本的な考え方の話がまず最初に書いてございまして、その次の段落のところ「仮に」の以下でございますが、「仮にヒトES細胞等からの生殖細胞が作成され、さらにそれを用いてヒト胚を作成することが可能となれば、研究のためヒト胚が新たに大量に作成されることも留意する必要がある、その是非については、総合科学技術会議の意見に示された基本的な考え方にに基づき、さらに慎重な検討を要するものと考えられたとされた。」ということが報告に書かれていたものでございます。ここで「新たに大量に作成されること」の記載は、いわゆるヒト受精胚尊重の原則との関係、あとヒトを尊重する考え方の形骸化、ヒトの材料化等につながるおそれが背景にあったようです。このようなヒト胚を作成すること自体の取扱いについて、基本的な考え方でははっきりと示されていないというような書き方でした。

(2)のところの*印で書いてあるところは、これは参考で事務局が書き足しているものがございます。研究目的でのヒト胚作成が容認されている

場合は、今はここにある2つであることを書かせていただいたものでございます。

経緯の(3)といたしまして、これは、先ほどのこの経緯の中のES細胞の改訂案というものがつくられた後、CSTPに諮問がされたときの答申案の中で書かれたこととございます。即ち、それはこの専門調査会がまとめている事項とございます。それを読み上げますと、「ヒトES細胞からの生殖細胞を用いてヒト胚の作成を行わないこととすれば、ヒトES細胞からの個体産生の防止を図ることが可能となる」というので、これと、そのほかのことから、当時、関係の改訂は妥当だと総合科学技術会議が整理したということです。総合科学技術会議としましては、生殖細胞を作成してヒト胚を仮に作成するという事になれば、そうした胚は移植なりされて個体産生という段階にもつながってしまうかもしれないので、それをより前の段階で抑えられているという意味で、特に問題はなかったということであったようです。

それで、今後の進め方の案とございます。先ほども申しましたが、11月の今回の会議に於いても2名の研究者の方のヒアリングを予定しているところとございまして、その後の話ということになるものです。

(1)にいまして、「平成22年5月の関係指針の改訂により、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞等から生殖細胞を作成する研究が可能となったが、それ以降、生殖細胞作成の研究がどこまで進んだのか、研究の現状、動向を把握し、現時点での生殖細胞の作成に係る技術的な現実性を確認する。そして、それに基づき、まずは本件の議論をより進めるかどうかを決めるということとする。」、これは、先ほどの1の経緯の(1)に対応している事項です。

そのあととしましては、パターンに分けて(2)か(3)というところで考えられないかということとございます。(2)にいまして、本件の議論をより進めることが時期尚早といたしますか、そのように判断するような場合につきましては、今後、関係議論の再開の時期についておおよその目安なども議論しておくこととするということと、今回の本件の議論については、とりあえず停止をしておくということとございます。

もう一つとしましては、(3)にいまして、本件の議論をより進めるとする場合におきましては、「ヒトES細胞由来、またはヒトiPS細胞由来あわせて、このようなヒト胚の位置づけ及び研究目的、このような胚の研究目的での作成等が、これまでのヒト胚の作成に係る生命倫理の考え方からどのよ

うに整理されるかから議論することとする。」と書かせていただいております。今回の議論を進める前に、今までどのように研究関係やヒト胚の取扱い関係が整理され、それに基づいて、今回のこのヒト胚がどういう位置づけになるかを議論できるように、まず、論点整理をしていったらどうかということを書かせていただいております。

以上でございます。

(原山会長) ありがとうございます。

きょうはヒアリングさせていただいて、次回もさらにヒアリングを積み重ねた上で本題のことを議論していただくということで、生殖細胞からのヒト胚作成の議論をさらに進めていくか否かということも議論した上で、そのたたき台として考え方は2つのオプションがあつてということです。ですので、こういうような形で進めていくことがよしとしていただくのであれば、その形でいきますので、よろしいでしょうか。

では、本日の議論も踏まえて論点整理した上で、次回のヒアリングをやらせていただくということです。

残りのその他、何かありましたら事務局のほうから。

(尾崎参事官) 本日の議事録につきましては、皆様にご確認をいただいた後、公開させていただくことといたしております。

次回は11月27日の午前ということで、今のところ開催予定とさせていただいているところでございます。

また、本日旅費が発生する委員の方には、旅費等に関するご質問という用紙が添えてあります。お手数ですが、この場でご記入いただき、そのまま机の上に置いたままお帰りくださいますようお願いいたします。

以上でございます。

(原山会長) 本日はありがとうございます。これで閉会といたします。