

幹細胞研究に伴う倫理的課題



京都大学iPS細胞研究所 上廣倫理研究部門
京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点
藤田みさお

自己紹介

- がん病棟等で臨床心理士として勤務
- 医療の問題を体系的に学びたい→京大SPH進学
- 学位取得(社会健康医学博士)
- 社会科学的手法で生命倫理が扱うテーマを研究
- 東大医療倫理学分野 助教等を経て、京大iPS細胞研究所 上廣倫理研究部門 部門長(2013年)
- 以降、iPS細胞研究に伴う倫理的課題を研究

今日お話しすること

1. iPS細胞の誕生

2. iPS細胞研究の倫理的課題

Q1: ブタの体内で作る移植臓器

Q2: iPS細胞から作った人間

3. なぜ生命倫理？

今日お話しすること

1. iPS細胞の誕生

2. iPS細胞研究の倫理的課題

Q1: ブタの体内で作る移植臓器

Q2: iPS細胞から作った人間

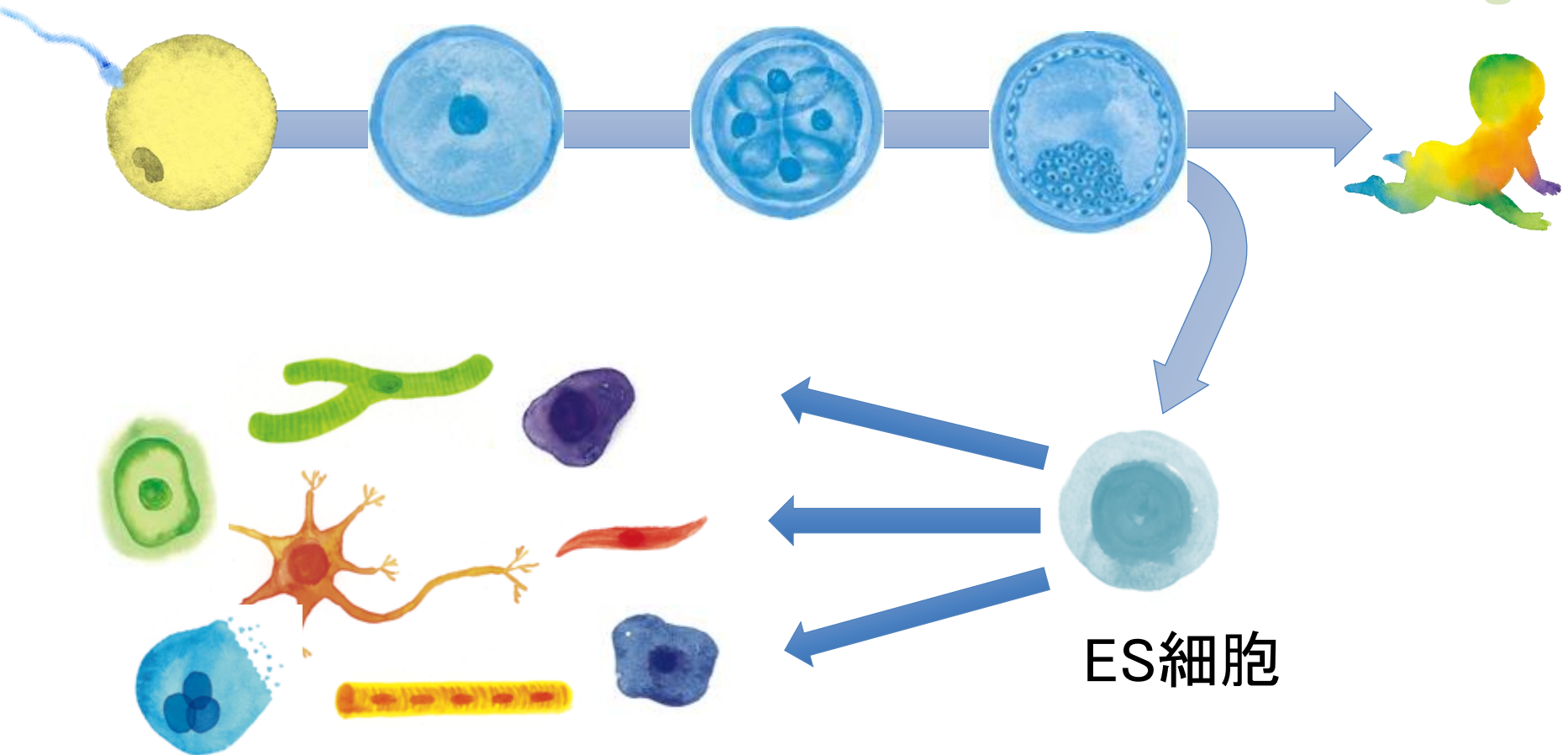
3. なぜ生命倫理？

幹細胞かるた



ヒトES細胞の誕生

胚盤胞



倫理的な課題



受精胚＝人の生命の萌芽

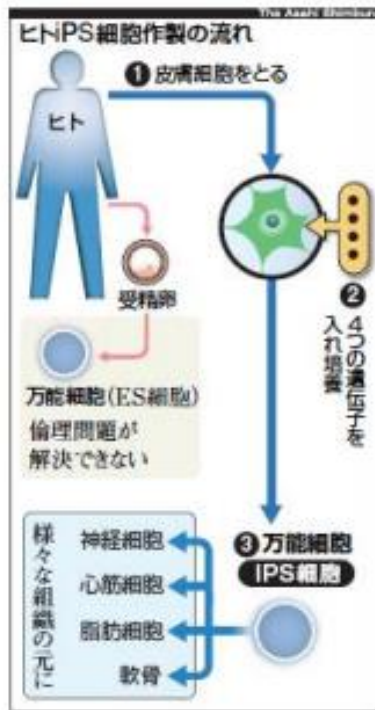


平成16年 「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」 総合科学技術会議

ES細胞研究：否定派



受精胚ではなく...



増殖因子を使ったり、マウスより長く培養したりして、人間のiPS細胞をつくるのに成功した。この細胞が、神経細胞や心筋細胞、軟骨などへ分化することも確認した。増殖因子を使ったり、マウスより長く培養したりして、人間のiPS細胞をつくるのに成功した。この細胞が、神経細胞や心筋細胞、軟骨などへ分化することも確認した。

一方、米ウィスコンシン大のチームは、山中教授らの4遺伝子のうち二つを別の遺伝子にして、新生児の皮膚細胞からiPS細胞をつくった。

朝日新聞 2007年11月21日 朝刊 1ページ 東京本社

人の皮膚から万能細胞

京大教授ら 再生医療へ前進

人の皮膚細胞などに複製版に発表する。米ウィスコンシン大も同日、米科学誌サイエンス(電子版)に同様の成果を発表する。人間の体細胞から万能細胞ができたこと、臓器や組織を補う再生医療が現実味を帯びてきた。

代表的な万能細胞の胚性幹(ES)細胞は、生命の萌芽である受精卵を壊してつくるので批判が根強い。山中教授と高橋和利助教らは昨年8月、マウスの皮膚の細胞に四つの遺伝子を組み込み、世界で初めてiPS細胞

を複製。受精卵を壊す必要がなく、倫理問題が少なくないとして注目された。山中教授らは今回、成人の顔の皮膚の細胞や関節にある滑膜の細胞に、マウスの場合と同じ四つの遺伝子を導入。人やサルのES細胞の培養用の

山中教授ノーベル賞

iPS細胞を作製

再生医療実現に道

スウェーデンのカロリンスカ医科大は8日、今年のノーベル医学生理学賞を、京都大の山中伸弥教授(50)らに贈ると発表した。皮膚などの体細胞から、様々な細胞になりうる能力をもったiPS細胞(人工多能性幹細胞)の作製に成功した。難病の仕組み解明や新薬開発、再生医療の実現に向けて新しい道を開いた。

医学生理学賞 英教授と共同受賞



ノーベル賞受賞が決まり、山形県山形市で山中伸弥教授(50)と共同受賞した英国のジョン・ガードン教授(79)。

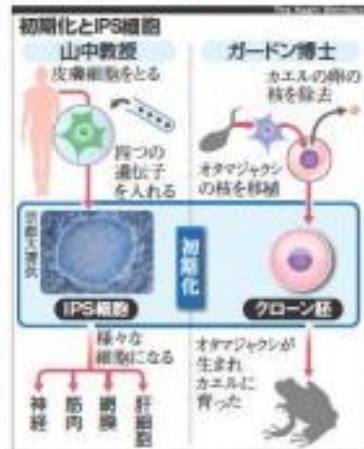
山中伸弥 1962年、大阪府生まれ。神戸大医学部卒業後、87年から整形外科の臨床研究医として勤務したが、基礎研究の道に進み大阪府立大大学院医学研究科へ。米グラッドストーン研究所に留学し、研究者としてのトレーニングを積んだ。99年に奈良先端科学技術大学院大助教授となりiPS細胞の開発につなげる研究をスタート。2004年に京大再生医科学研究所教授になり、06年にマウスでiPS細胞を作製、07年にヒトでも成功と発表。08年に京大iPS細胞研究センター長、10年に京大iPS細胞研究所長に就いた。朝日賞やラスカー賞、ガードナー賞など受賞。

「日本という国が受賞」

山中伸弥さんの話 名目上、私に贈られたことになっているが、日の丸のご支援がなければ、こんな賞は受賞できなかった。まさに日本という国が受賞した賞だと感じています。

喜びは大きいですが、責任を感じます。iPS細胞は医学や創薬において大きな可能性がありますが、まだ実際に役立っていません。来道からは研究に専念したいと思います。論文も早く出さないといけません。

ガードン先生と同時に受賞させていただき、それが一番うれしい。これからの私の研究者としての人生に大きな意味を持っています。



IPS細胞

皮膚などの細胞を操作し、心臓や神経などのさまざまな細胞になれる能力を持たせた。様々な細胞になる「万能細胞」は、1981年に作られた胚性幹細胞(ES細胞)と同じだが、受精で、山中教授が名付けた。

ジョン・ガードン氏 1928年生まれ。オックスフォード大、62年、オタマジャクシの細胞の核を、あらかじめ核を洗った卵に移植すると、受精卵のような多能性をもつ細胞になり、核が初期化することを示した。現在、英ケンブリッジ大教授。ウルフ賞、ラスカー賞受賞。

ノーベル倫理学賞!?



- 山中先生はノーベル生理学・医学賞のみならず、**ノーベル倫理学賞**にも値する。

イギリス・オックスフォード大学
ジュリアン・サヴァレスキュ教授

ヒトiPS細胞作製者の意見聴取 文科省、倫理面を検討へ

京都大が世界で初めて作製に成功した...iPS細胞について、文部科学省は来月7日、科学技術・学術審議会の専門委員会を開き、**倫理面の問題について検討することを決めた。**



読売新聞 夕刊 2007年11月30日

今日お話しすること

1. iPS細胞の誕生

2. iPS細胞研究の倫理的課題

Q1: ブタの体内で作る移植臓器

Q2: iPS細胞から作った人間

3. なぜ生命倫理？



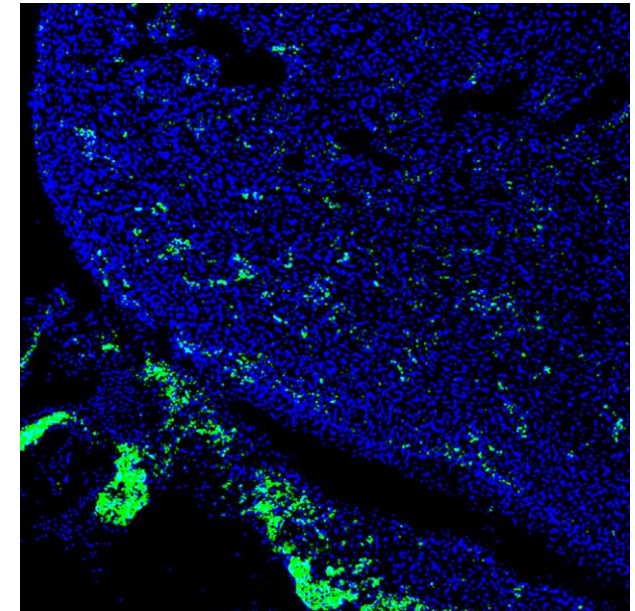
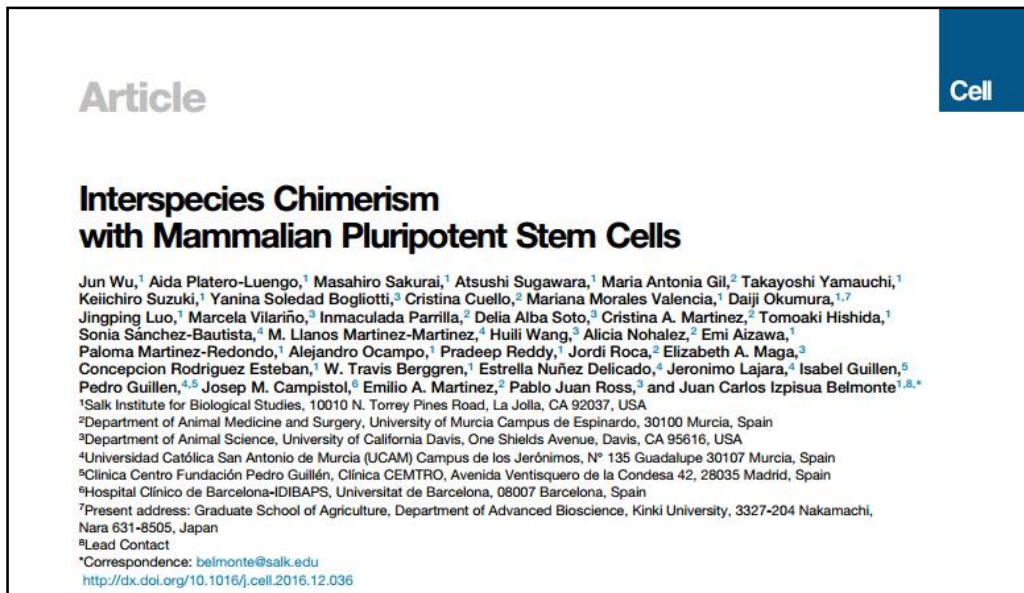
<https://collections.mfa.org/objects/461800/kyoto-the-nue-monster-the-end-nue-taibi-from-the-serie?ctx=e3fea88d-7a2c-4de8-aa52-e842483bc3ab&idx=3>

Q1: ブタの体内で作る移植臓器

- ブタとヒトの細胞が混ざった胚から、ヒトの臓器を持ったブタを作る研究が実現しそうです。
- 研究をどんどん進めるべきでしょうか？



ヒトの細胞を持つブタ胎仔の作製



Wu et al., (2017) *Cell*

※ ソーク研究所HPより転載

- 4週間成長させたブタの胎仔に、ヒトの細胞が混ざっていることを確認

米国：助成の一時停止

U.S. Department of Health & Human Services > National Institutes of Health

NIH National Institutes of Health
Office of Science Policy

Biotechnology Activities Clinical Research and Bioethics Policy Science Management and Reporting Contact Us

Home » Under The Poliscopes » Staying Ahead of the Curve on Chimeras

Staying Ahead of the Curve on Chimeras

September 23, 2015

The agency would “not fund research in which human pluripotent cells are introduced into non-human vertebrate animal pre-gastrulation stage embryos”




Bringing Science Policy Into Focus



Carrie D. Wolinetz, Ph.D.
Associate Director for
Science Policy, NIH

英国:ガイドラインの整理


THE  TIMES

SUBSCRIBE LOG IN

New rules to boost research into human animal hybrids

Tom Whipple

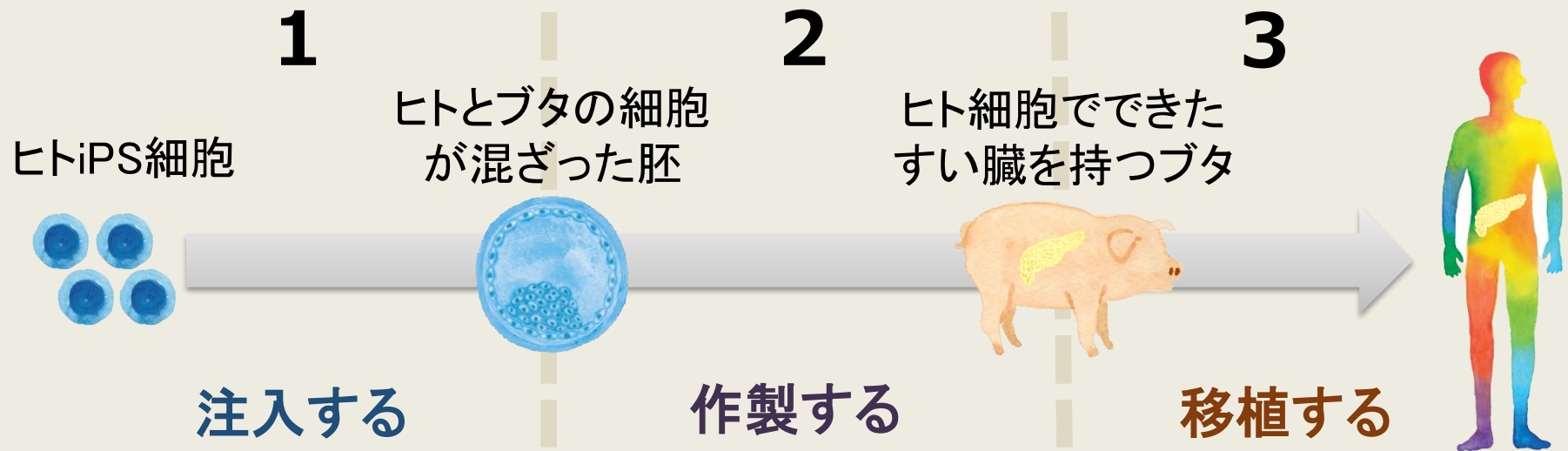
February 11 2016, 12:01am,
The Times



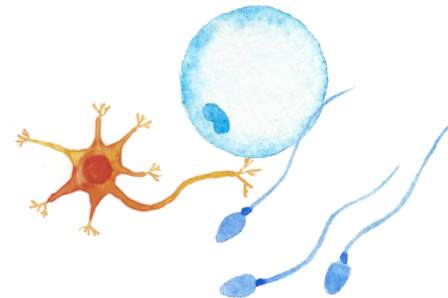
From today, researchers looking to grow human organs in animals or use hybrid creatures will have a clear set of regulations to comply with

The first explicit...
been created in the...
controversial, tech...

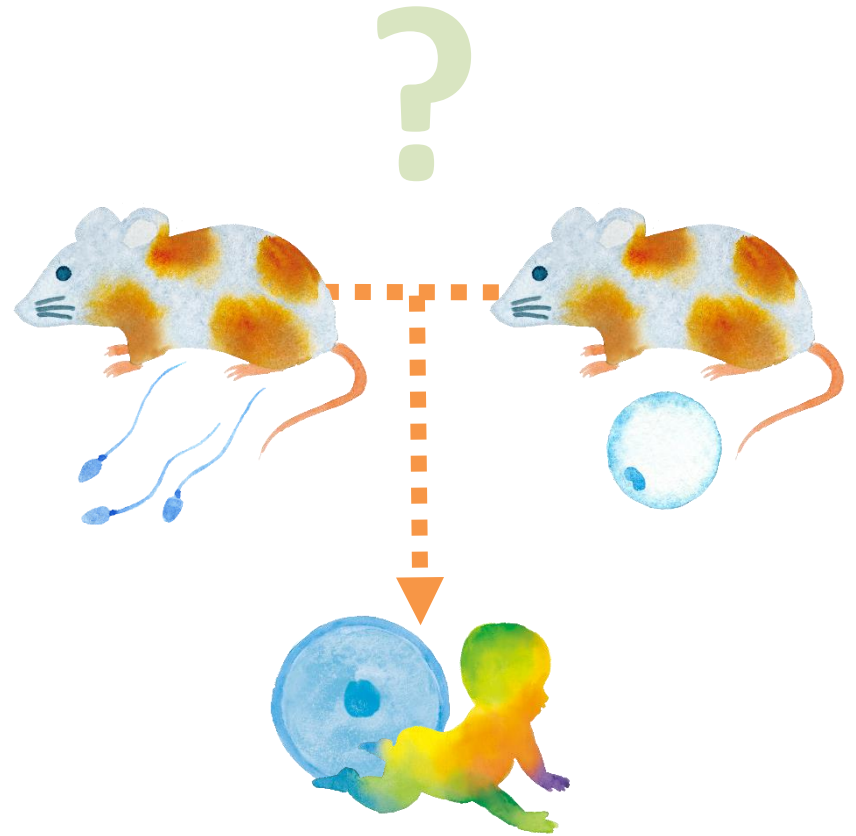
動物性集合胚研究



多能性細胞 + 初期胚 ⇒



動物のヒト化？



進めるべき？ べきでない？

臓器移植を待つ
患者さんには朗報

動物の組織を使った
医療はすでに存在

基礎研究として
大いに役立ちうる

感染症や拒絶反応
など安全性は？

移植目的で動物を
利用してよいのか

人と動物の境目が
あいまいになる



どこまで受け入れられますか？



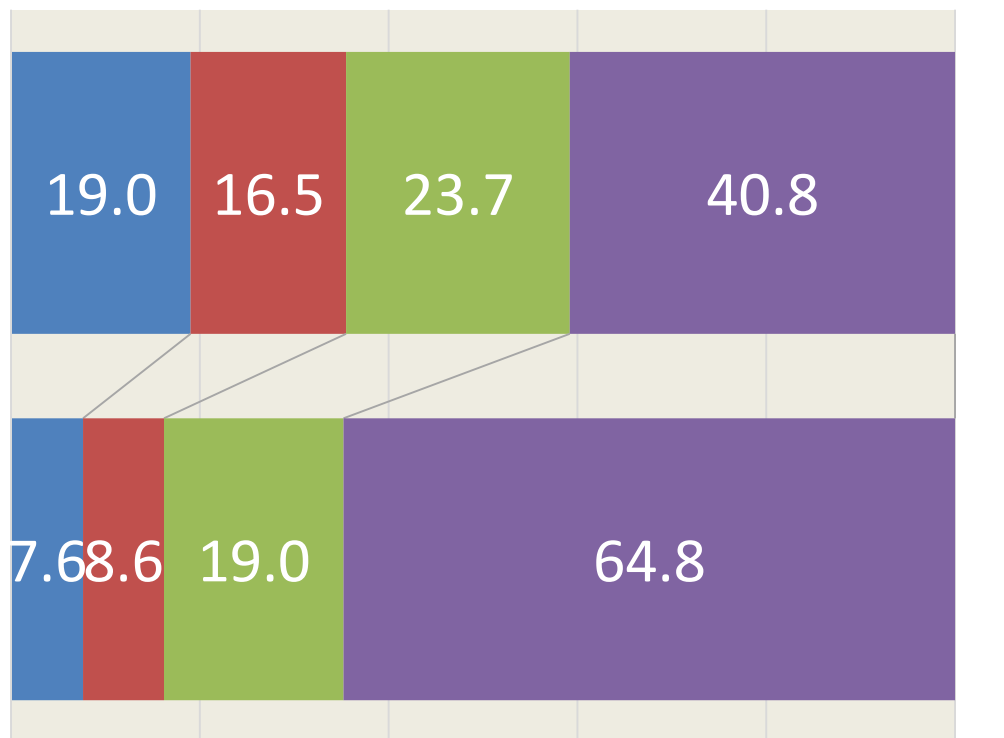
(0) 全く認められない



「あなたご自身の個人的な気持ち」として、 どの段階の研究まで受け入れられますか

一般市民 (n=520)

研究者 (n=105)



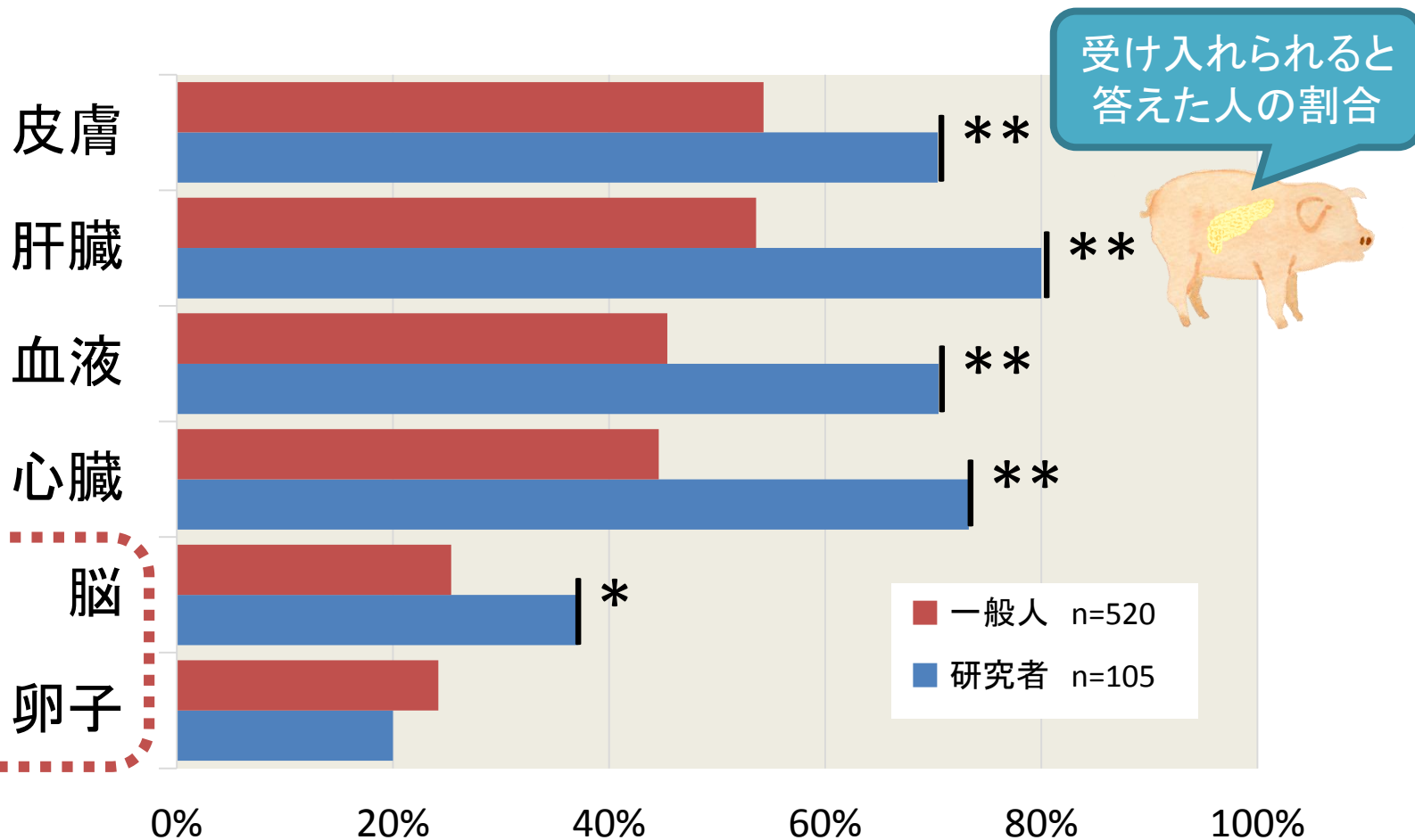
■ 全く認められない ■ 1(胚作製)まで ■ 2(個体作製)まで ■ 3(移植)まで



Mann-Whitney検定: $p < .001$

Sawai et al., (2017) *Regen Med*

以下の臓器や組織、細胞に、ヒトの細胞が含まれることを受け入れられますか



χ²検定: *p < .05, **p < .01

日本のルール

・特定胚の取扱いに関する指針(2009)

→2019年3月1日より改正指針の運用開始



Japanese scientist to use human-animal hybrids to create organs

by Michael Cook | 3 Aug 2019 |



A Japanese stem cell scientist has obtained permission to create human-animal chimeras and transplant them into surrogate animals. The researcher at the University of Tokyo and at Stanford University plans to use induced pluripotent human cells into mouse embryos to create human organs in animals.

This kind of procedure was banned in Japan until last year when it issued new guidelines permitting scientists to create chimeras which can be brought to term. The creation of chimeras is permitted in other countries, like the United States, but the human-animal

“We are trying to ensure that the human cells contribute only to the generation of certain organs,” Nakauchi told a Stanford magazine.

ホスト動物の問題

≡ EL PAÍS

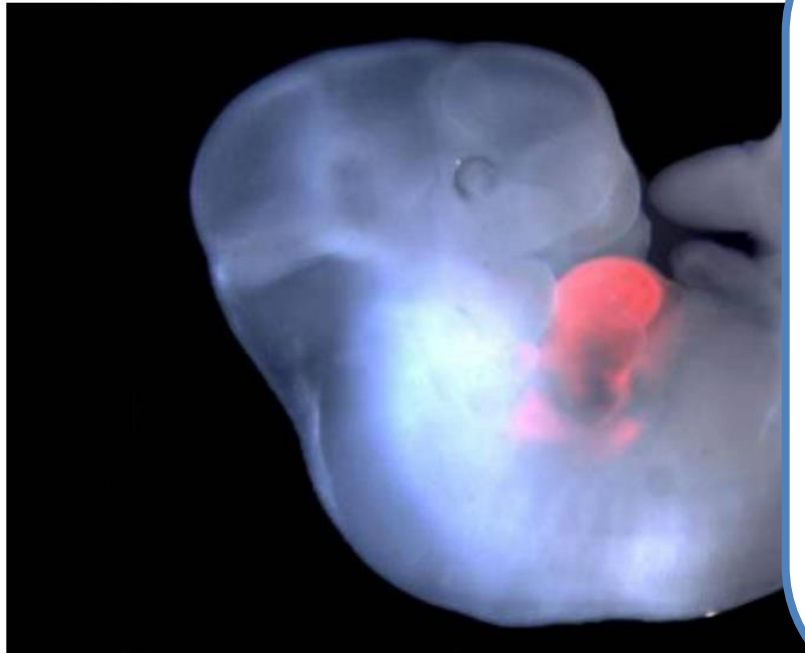
IN ENGLISH

SUBSCRIBE



Spanish scientists create human-monkey chimera in China

The team led by Juan Carlos Izpisua injected stem cells into the animal embryos as part of research aimed at finding a way to grow organs for transplants



Dr. Ángel Raya explains that...
“What happens if the stem cells escape and form human neurons in the brain of the animal? Would it have consciousness? And what happens if these stem cells turn into sperm cells?”

今日お話しすること

1. iPS細胞の誕生

2. iPS細胞研究の倫理的課題

Q1: ブタの体内で作る移植臓器

Q2: iPS細胞から作った人間

3. なぜ生命倫理？

Mameko

Sweet

1 rs838133

0.1 rs5400

Typical odds preferring sweet snack

Normal sugar consumption

Caffeine

2.5 gs157

2.1 rs762551

More stimulated by coffee

Slow Caffeine Metabolizer.

Bitter

1.2 gs184

1.1 rs713598

0.1 rs1726866

0.1 rs10246939

Able to taste bitterness

Possibly unable to taste bitter in some foods

Able to taste bitterness

Able to taste bitterness

Smell

3 rs72921001

1.5 rs6591536

1.5 rs4481887

More likely to think coriander tastes like soap

More able to detect β -ionone (floral) fragrance

Least likely to be able to smell asparagus metabolites in urine

Diet

2.2 rs2200733

2 rs2987983

rs7192

1.5x increased risk of Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke.

1.2x increased risk of prostate cancer

Normal risk for developing a peanut allergy

Pawako

Sweet

1 rs838133

0.1 rs5400

Typical odds preferring sweet snack

Normal sugar consumption

Caffeine

2.5 gs157

2.1 rs762551

More stimulated by coffee

Slow Caffeine Metabolizer.

Bitter

1.2 gs184

1.1 rs10246939

1.1 rs1726866

1.1 rs713598

Able to taste bitterness

Possibly unable to taste bitterness

Possible unable to taste bitterness

Able to taste bitterness

Smell

2 rs4481887

1.5 rs6591536

1 rs72921001

More likely to be able to smell asparagus metabolites in urine

Less able to detect β -ionone (floral) fragrance

Less likely to think coriander tastes like soap

Diet

2.5 rs2200733

2 rs4961

1.7 rs7192

Increased risk of esophageal cancer;

East Asian ancestry; Disulfiram probably not effective for alcoholism.

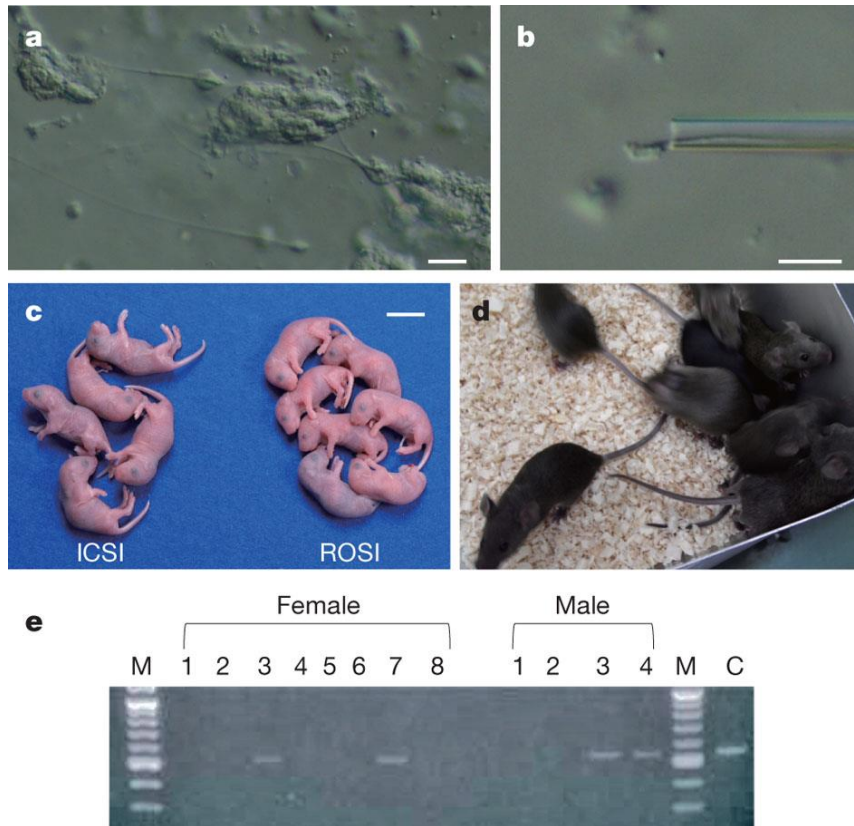
Q2: iPS細胞から作った人間

- iPS細胞から精子や卵子を作って受精させ、人間を作ることが理論的に可能になりました。
- 研究をどんどん進めるべきでしょうか？



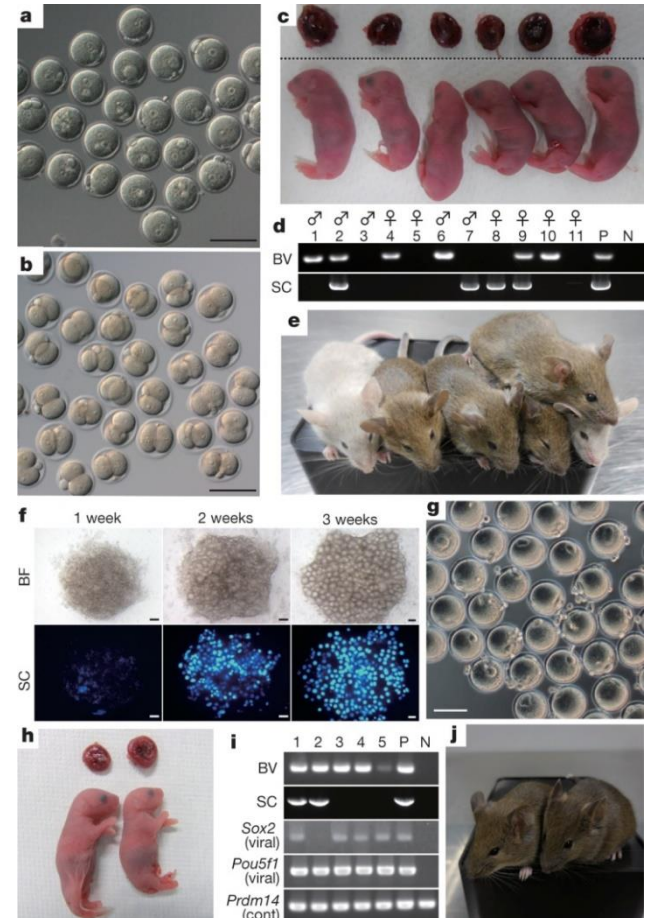
マウスではすでに実現

人工精子から生まれたマウス



T Sato et al. Nature (2011)

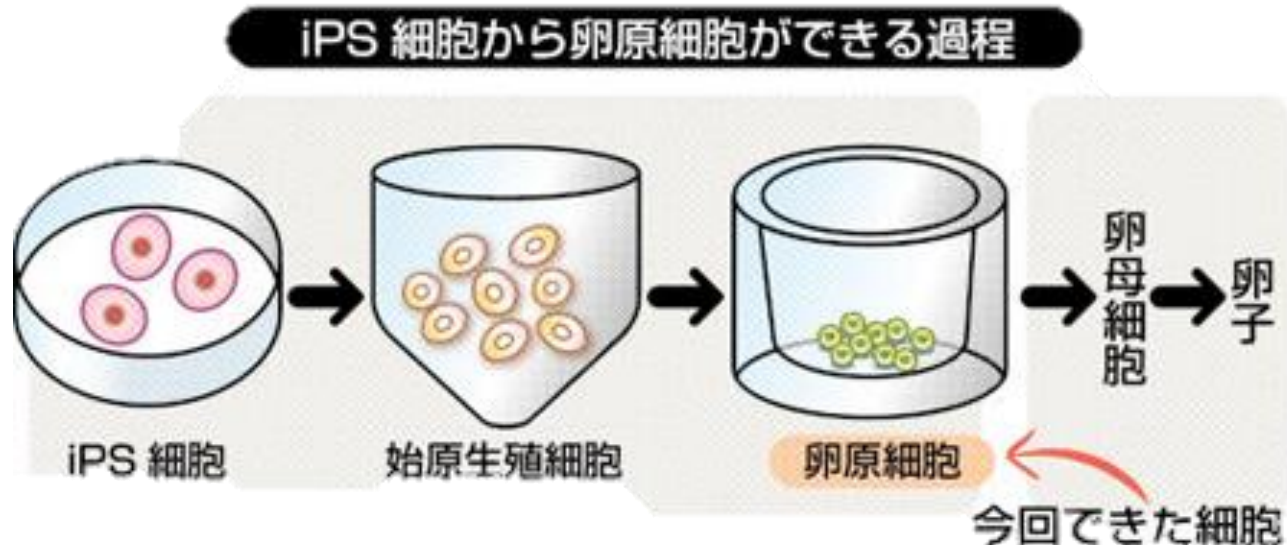
人工卵子から生まれたマウス



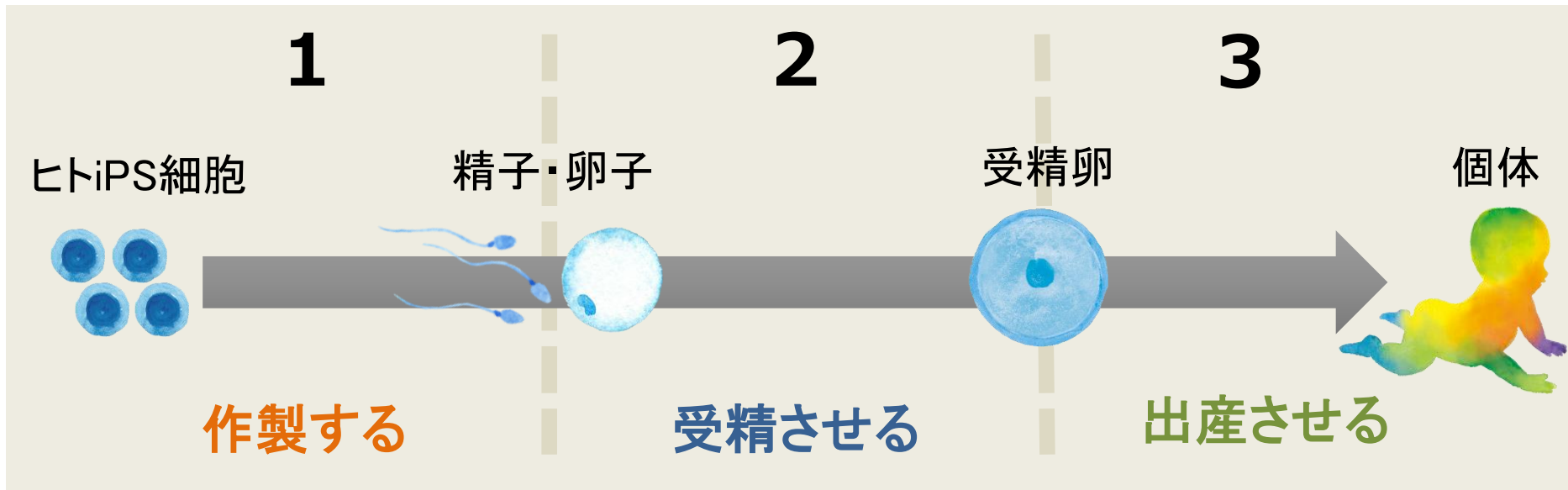
O Hikabe et al. Nature (2016)

ヒトiPSから卵子の元 京大グループ、作製に成功

- ヒトのiPS細胞から卵子の元となる「卵原細胞」を作るのに成功したと、京都大のグループが発表した。不妊症の原因やヒトの生殖細胞ができていく過程の解明につながる。



人工生殖細胞作製研究



進めるべき？ べきでない？

不妊症の解明等に
役立ちうる

受精させてみないと
分からない

子供が持てない
方には朗報

結局、受精胚の問題
に立ち返ってしまう

生まれた子供への
影響は不明

誰が何の目的で
利用してよいのか



どのようなことを期待しますか？

生まれつきの病気の原因解明

生まれつきの病気の治療法・薬の開発

不妊の治療法・薬の開発

不妊の原因解明

人の発生や遺伝メカニズムの解明

遺伝性疾患の減少

遺伝的つながりのある子ども

生殖目的の精子・卵子

生殖目的の受精卵

研究目的の受精卵

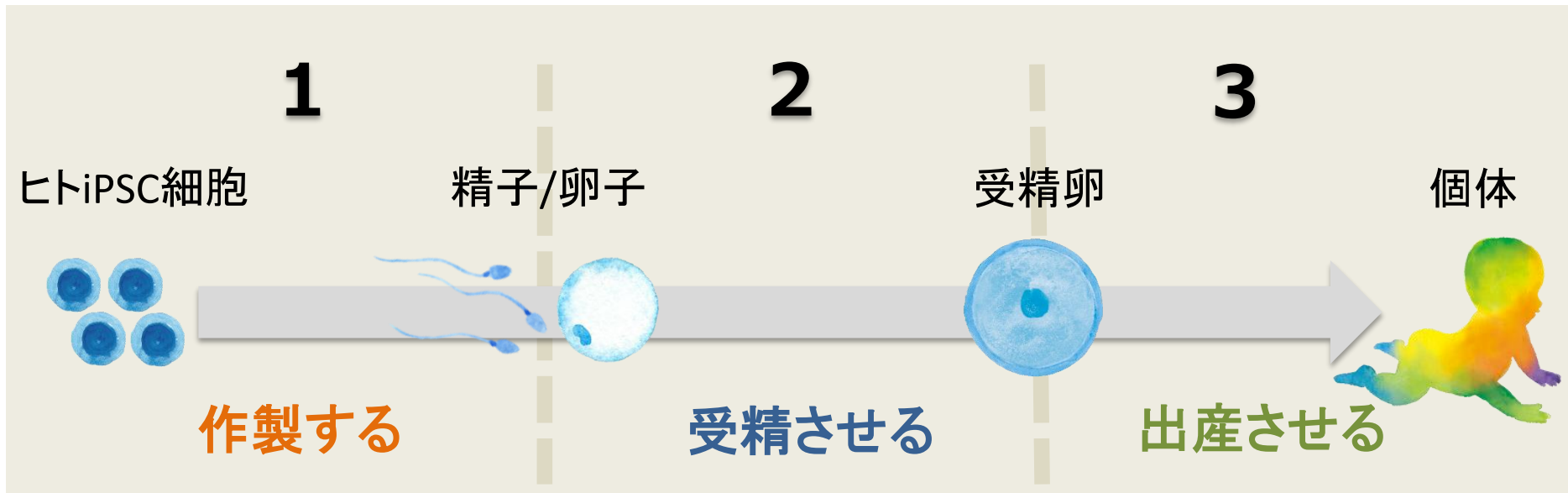
研究目的の精子・卵子

デザイナー・ベビー

どのようなことを懸念しますか？

生まれた子へのリスク
デザイナーベビー
精子・卵子の道具化(手段化)
受精卵の道具化(手段化)
次世代へのリスク
遺伝的多様性が損失
生殖医療の商業化
不自然
生まれた子のアイデンティティ混乱
限られた人のみによる利用
受精卵の破壊
社会制度未整備による混乱
従来 of 価値観の損失
人間の尊厳の損失
子ども持つべきというプレッシャー
神の領域

どこまで受け入れられますか？



(0) 全く認められない



どこまで受け入れられますか？

一般市民 (n=3,096)

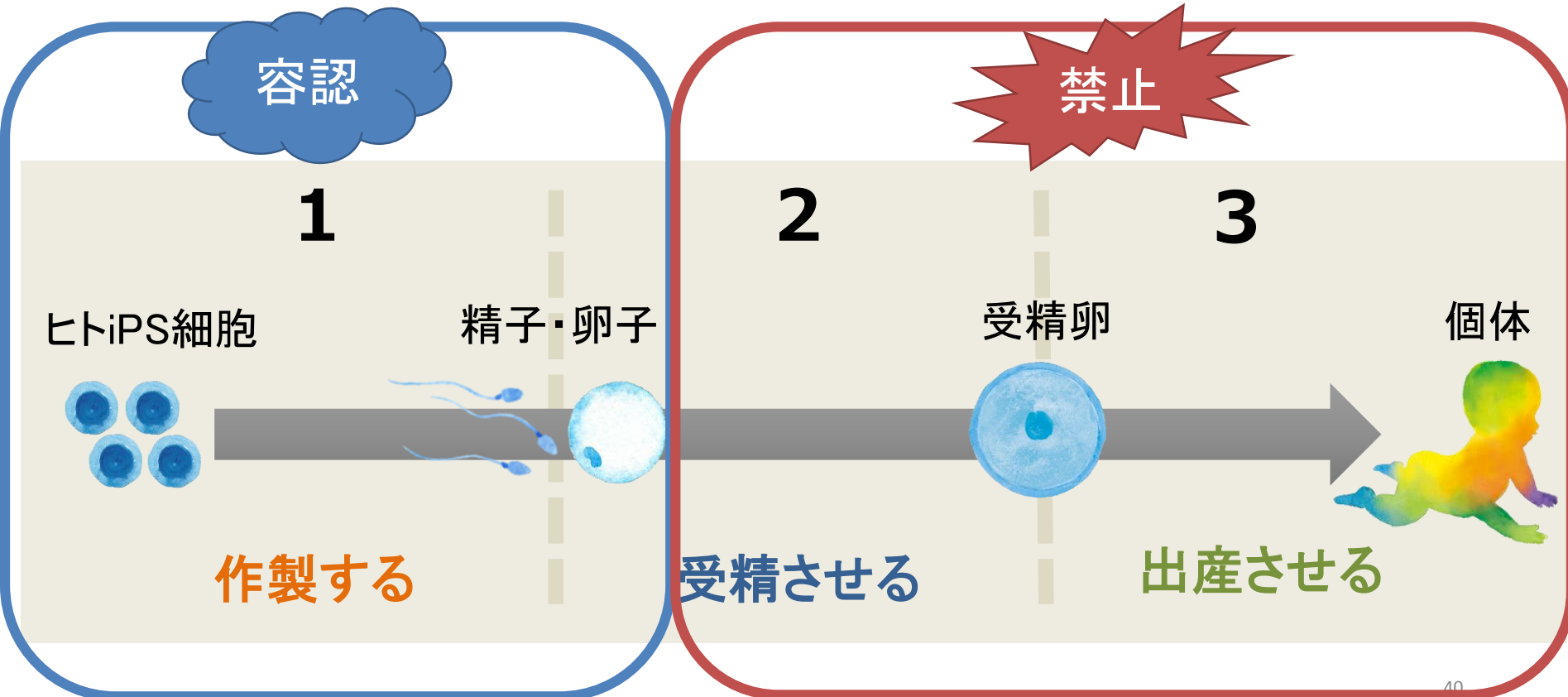
6

■ 全く認められない ■ 1(配偶子作製)まで ■ 2(受精)まで ■ 3(出産)まで



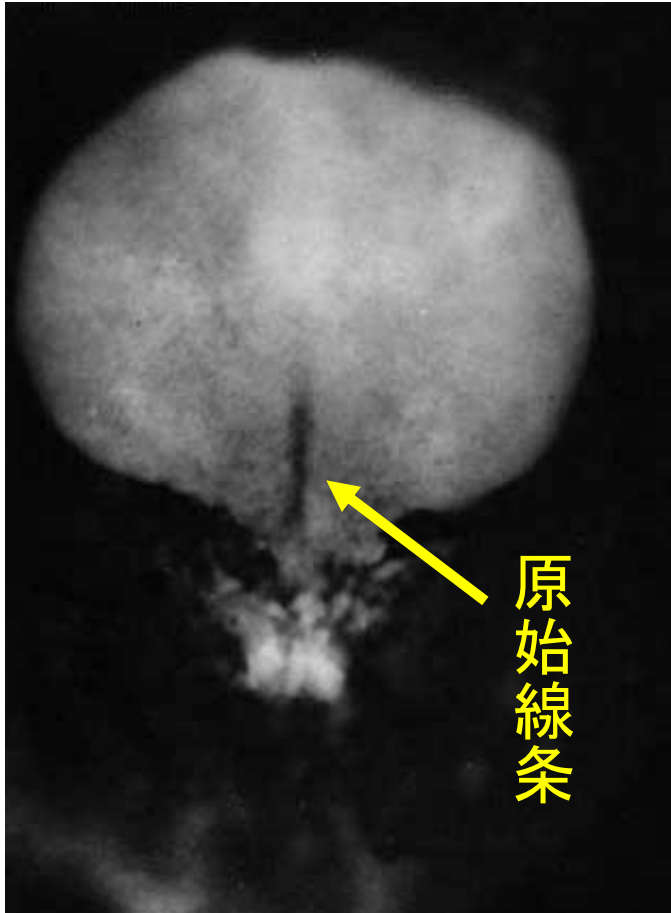
日本のルール

- ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針(2010)



使用細胞	研究目的	新規胚 (研究胚)	指針
人工生殖細胞		×	生殖細胞指針
通常の生殖細胞	生殖補助医療研究	○	ART指針
	ゲノム編集技術を用いた 生殖補助医療研究	△ (容認を検討中)	ART指針
	ゲノム編集技術を用いた 遺伝病等の研究	△ (容認を検討中)	ゲノム編集指針
	上記以外の研究	×	ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方
未授精卵	治療困難な疾患に関するES細胞研究	○ (クローン胚)	特定胚指針
核置換した卵子		×	ART指針
	ミトコンドリア病研究		
核置換した胚		△ (容認を検討中)	特定胚指針

14日ルール

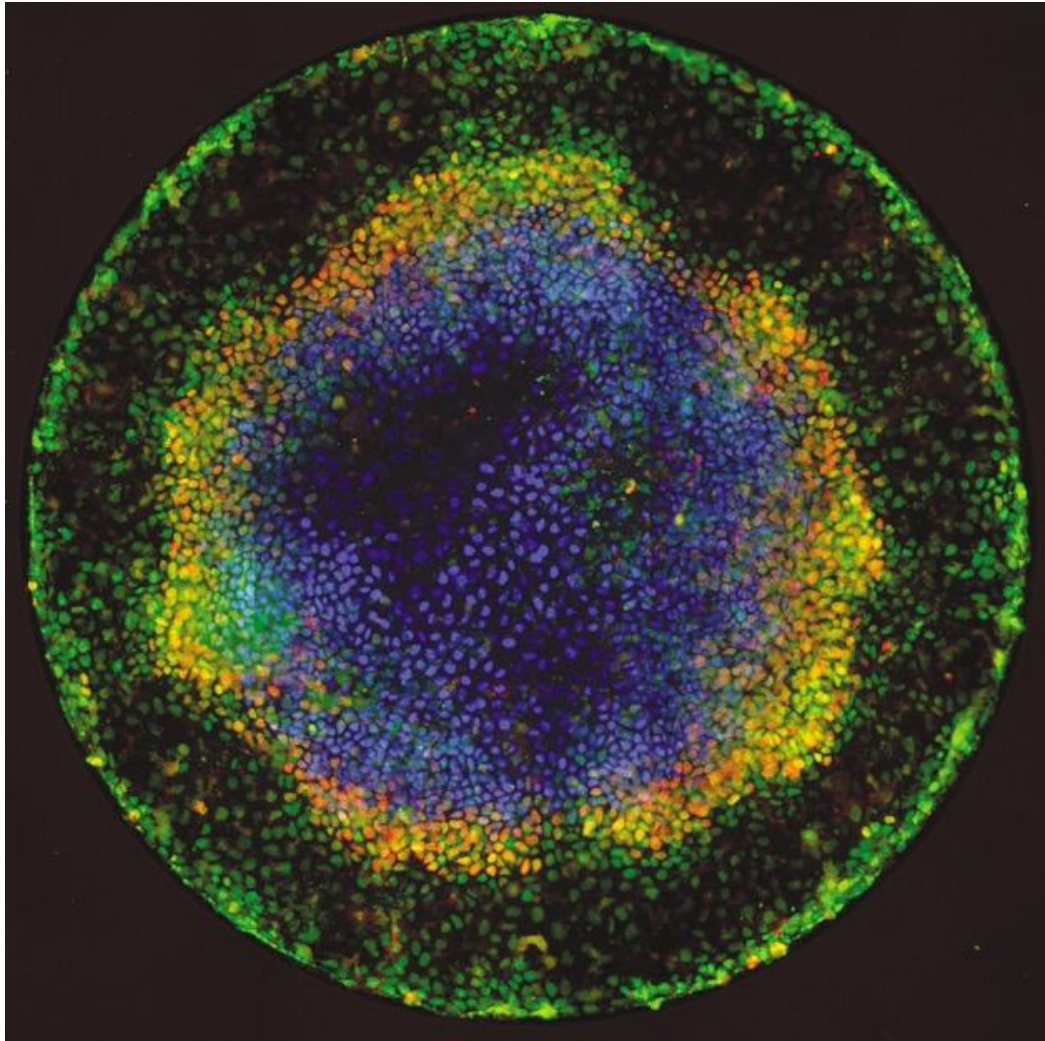


原始線条の形成

- 個体としての発生開始
- 中枢神経系形成の徴候
- 一卵性双生児となる限界

Kyoto Collection
(https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_stage_7)

胚、のようなもの



胚の体外培養13日間成功

観察できる胚発生
の限界が1時間伸び
るたびに新しい宝箱
が開いていくのです



Revisit the 14-day rule

14日ルール再考

ゲノム編集で双子誕生



<https://www.sciencenews.org/article/researcher-defends-creating-crispr-babies-fails-quell-controversy>

人工子宮



(a) Circuit and system components consisting of a pumpless, low-resistance oxygenator circuit, a closed fluid environment with continuous fluid exchange and an umbilical vascular interface. (b) Representative lamb cannulated at 107 days of gestation and on day 4 of support. (c) The same lamb on day 28 of support illustrating somatic growth and maturation.

Partridge et al., (2017) *Nature Communications*

今日お話しすること

1. iPS細胞の誕生

2. iPS細胞研究の倫理的課題

Q1: ブタの体内で作る移植臓器

Q2: iPS細胞から作った人間

3. なぜ生命倫理？

生命倫理学

人権思想の広まり

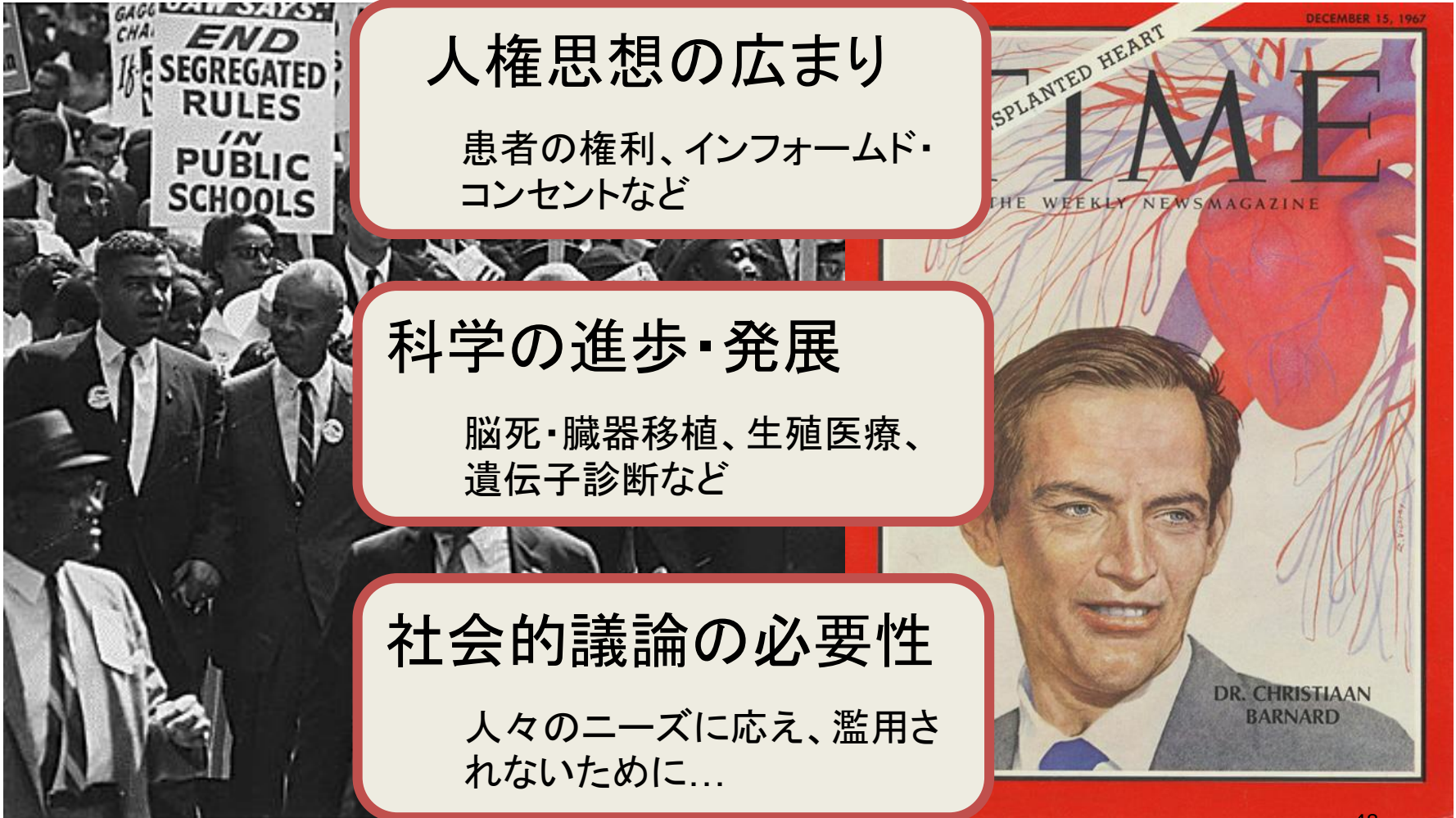
患者の権利、インフォームド・
コンセントなど

科学の進歩・発展

脳死・臓器移植、生殖医療、
遺伝子診断など

社会的議論の必要性

人々のニーズに応え、濫用さ
れないために...



体外受精



仲良く遊ぶ試験管姉妹。姉のルイズちゃん（右一4歳8か月）と妹のナタリーちゃん（1歳8か月）—白石前特照四郎撮影



体外受精のガイドラインを定める徳島大の倫理委

試験管
ベビー

医学の独走、歯止めを

社会環境も含めて

—評価できる徳島大倫理基準案—

徳島大学倫理委員会が、体外受精（試験管ベビー）の臨床応用について、倫理原則の基本方針案をまとめた。医学界への影響は大きい。

徳島支局 青木周三

体外受精は、欧米で不妊症治療の決め手として確立している。わが国では、先に東北大が初の着床に成功したが、神の領域ともいえる人間の生命誕生に医学が手を加える、といった印象がある。その中で、徳島以外の学識経験者などを集めた倫理委員会が設

けて是非を検討した徳島大方式は、一昨の社会的風潮を汲みよつとしたケースとして評価される。

体外受精をめぐる問題は、①目的と実施方針②資材や異常の発生③ベビー出生後の社会適応—の三つが挙げられる。

これについて同委は、体外受精を不妊症の女性がまずを得るための最後の治療手段と限定、さらに個の研究目的に転用されるのを防ぐことも決めている。

自然妊娠と比較した場合、体外受精は明らかに異常な状態に置かれる。ここで胎形、異常の問題がクローズアップされるが、卵の採取から受精卵を子宮に入れるまでの過程が、どう進捗するかは、詳しい調査調査を持たなければならぬ。これまで外国の約五五十の成功例に対し、徳島系系の胎形が一例報告されている。自然妊娠の場合の発生率を下回っているが、これで精確が下せるわけではない。

将来の社会環境も問題となる可能性もある。体外受精第一号のルイズちゃんは現在四歳。彼女が思春期の年齢に達した時、自分の生い立ちをどう受けとめるか。両親、家族の気持ちだけでなく、社会全体のあたたかな対応が必要となる。

同委は、以上を重点に精査を要した議論を重ねてきた。基本方針案には、「社会から圧力的支持を留めない」「一歩を踏み出した臨床研究

読売新聞 1983年4月10日

社会で考え、育てる



<https://phys.org/news/2013-08-panda-cub-mother-reunited-taiwan.html>