

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？

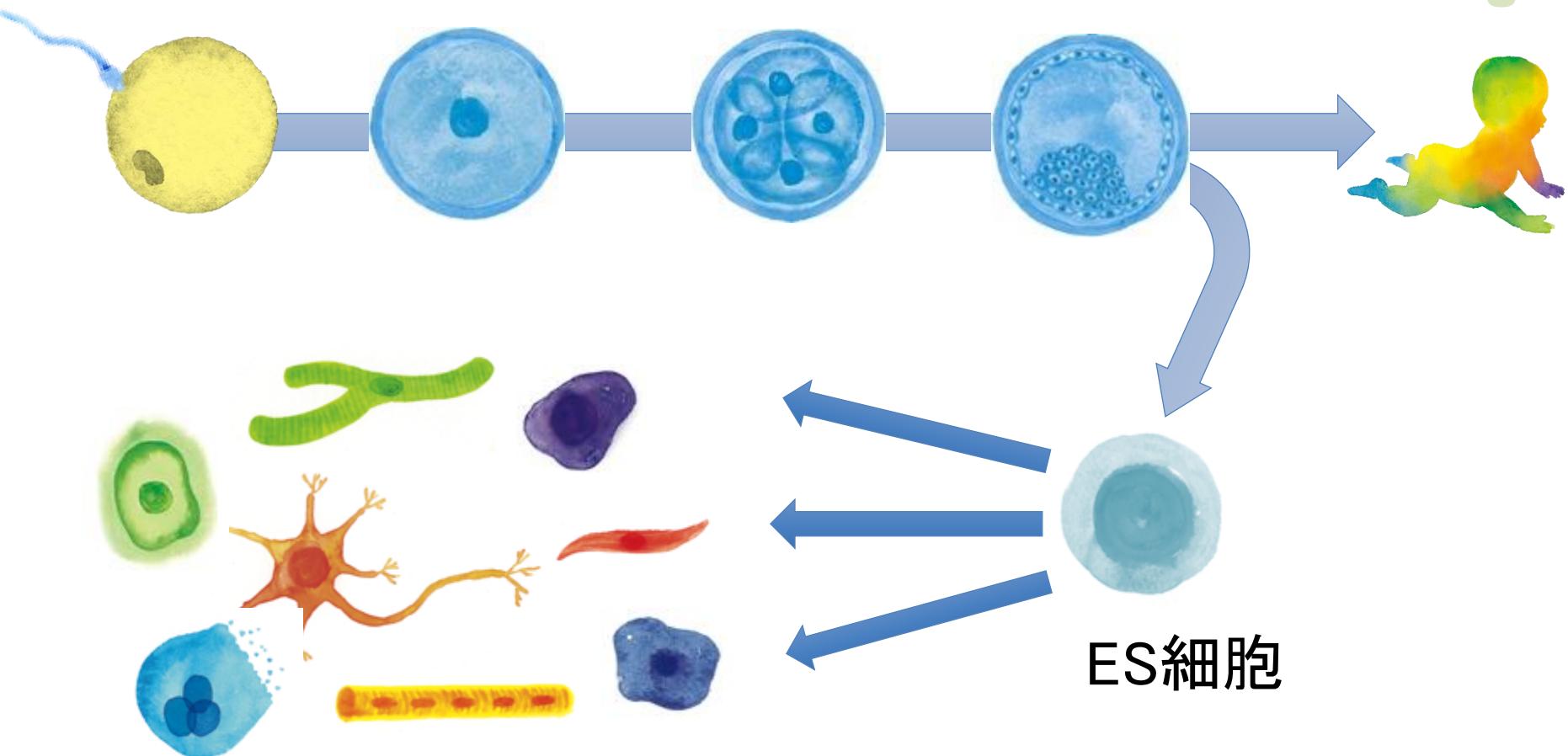
幹細胞かるた



ヒトES細胞の誕生

胚盤胞

?



倫理的な課題



ほうが

受精胚=人の生命の萌芽



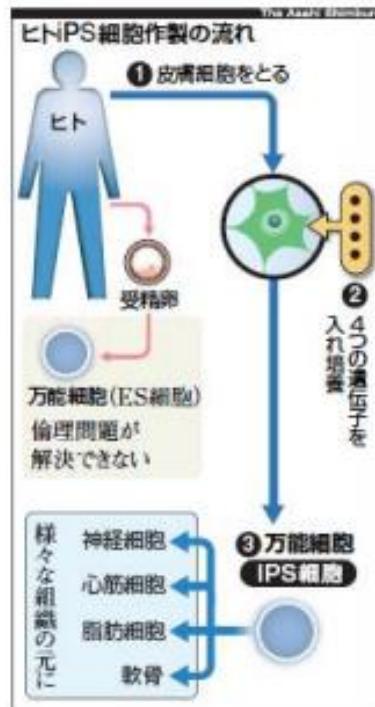
平成16年 「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」 総合科学技術会議

ES細胞研究：否定派



<http://content.time.com/time/world/article/0,8599,1630845,00.html>

受精胚ではなく...



増殖因子を使ったり、マウスより長く増殖したりして、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、軟骨などへ分化できることも確認した。

山中教授は「再生医療の実現にはまだ少し時間かかるが、ねらった細胞に効率よく分化させたり、安全性を高めたりして、臨床応用につなげたい」と話している。

一方、米ウイスconsin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細胞をつくりた。

朝日新聞 2007年11月21日 朝刊 1ページ 東京本社

人の皮膚細胞などに複数の遺伝子を組み込み、各種の組織のもとになる万能細胞（人多能性幹細胞＝iPS細胞）をつくることに、京都大・再生医科学研究の山中伸弥教授らが成功した。21日、米科学誌セル（電子

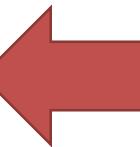
版）に発表する。米ウイスconsin大も同日、米科学誌サイエンス（電子版）に同様の成果を発表する。人間の体細胞から万能細胞ができたことで、医療が現実味を帯びてきた。

代表的な万能細胞の胚性幹（ES）細胞は、生じてつくるので批判が根強い。山中教授と高橋和利助教授は昨年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

を作製。受精卵を壊す必要がないとして注目された。山中教授らは今回、成人的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

京大教授ら 再生医療へ前進

人の皮膚から万能細胞



山中教授 ノーベル賞

「日本という国が受賞」

山中伸介さんの話 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だ。まさに日本という国が受賞した賞だと感じています。

喜びは大きいが、責任を感じます。IPBS細胞は医学や薬効において大きな可能性がありますが、まだ実際に投立っていません。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く、それが一番うれしい。これから私の研究者としての人生に大きな意味を持っていきます。



医学生理学賞 英教授と共同受賞

0-10年以來、医学生物学
黄は利根川進さんに次いで
年ぶり2回目、共同で尋査
するは英トランジオラジ
のジョン・ガーネン教授
(79)。既往理由は「成熟細
胞が初期化され多能性をも

2面=大昭和想解説く
3面=世界で応用競う
4面=億萬に喜び
7面=製薬業界も活況
「」との発見。経済危機の影響で今回から?密販業者

12面=社説
29面=ペール一枚ずつ
36面=便箋にトライ
37面=挫折を力に

再生医療実現に道

IPSC細胞を作製

朝日新聞 2012年10月9日

ノーベル倫理学賞!?



・中山先生はノーベル
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

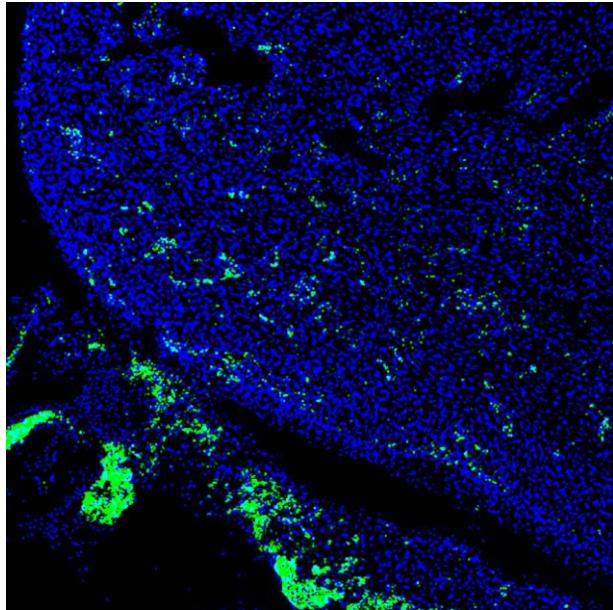
Article

Cell

Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells

Jun Wu,¹ Aida Platero-Luengo,¹ Masahiro Sakurai,¹ Atsushi Sugawara,¹ Maria Antonia Gil,² Takayoshi Yamauchi,¹ Keiichiro Suzuki,¹ Yanina Soledad Bogliotti,³ Cristina Cuello,² Mariana Morales Valencia,¹ Daiji Okumura,^{1,7} Jingping Luo,¹ Marcela Vilarinho,³ Inmaculada Parrilla,² Delia Alba Soto,³ Cristina A. Martinez,² Tomoaki Hishida,¹ Sonia Sanchez-Bautista,⁴ M. Llanos Martinez-Martinez,⁴ Huili Wang,³ Alicia Nohalez,³ Emi Aizawa,¹ Paloma Martinez-Redondo,¹ Alejandro Ocampo,¹ Pradeep Reddy,¹ Jordi Roca,² Elizabeth A. Maga,³ Concepcion Rodriguez Esteban,¹ W. Travis Berggren,¹ Estrella Nuñez Delicado,⁴ Jeronimo Lajara,⁴ Isabel Guillen,⁵ Pedro Guillen,^{4,5} Josep M. Campistol,⁶ Emilio A. Martinez,² Pablo Juan Ross,³ and Juan Carlos Izpisua Belmonte^{1,8,*}

¹Salk Institute for Biological Studies, 10010 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA
²Department of Animal Medicine and Surgery, University of Murcia Campus de Espinardo, 30100 Murcia, Spain
³Department of Animal Science, University of California Davis, One Shields Avenue, Davis, CA 95616, USA
⁴Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) Campus de los Jerónimos, N° 135 Guadalupe 30107 Murcia, Spain
⁵Clinica Centro Fundación Pedro Guillén, Clínica CEMTRO, Avenida Ventisquero de la Condesa 42, 28035 Madrid, Spain
⁶Hospital Clínico de Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, 08007 Barcelona, Spain
⁷Present address: Graduate School of Agriculture, Department of Advanced Bioscience, Kinki University, 3327-204 Nakamachi, Nara 631-8505, Japan
⁸Lead Contact
*Correspondence: belmonte@salk.edu
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>



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



National Institutes of Health
Office of Science Policy

Search

[Biotechnology Activities](#) [Clinical Research and Bioethics Policy](#) [Science Management and Reporting](#) [Contact Us](#)

[Home](#) » [Under The Poliscope](#) » [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

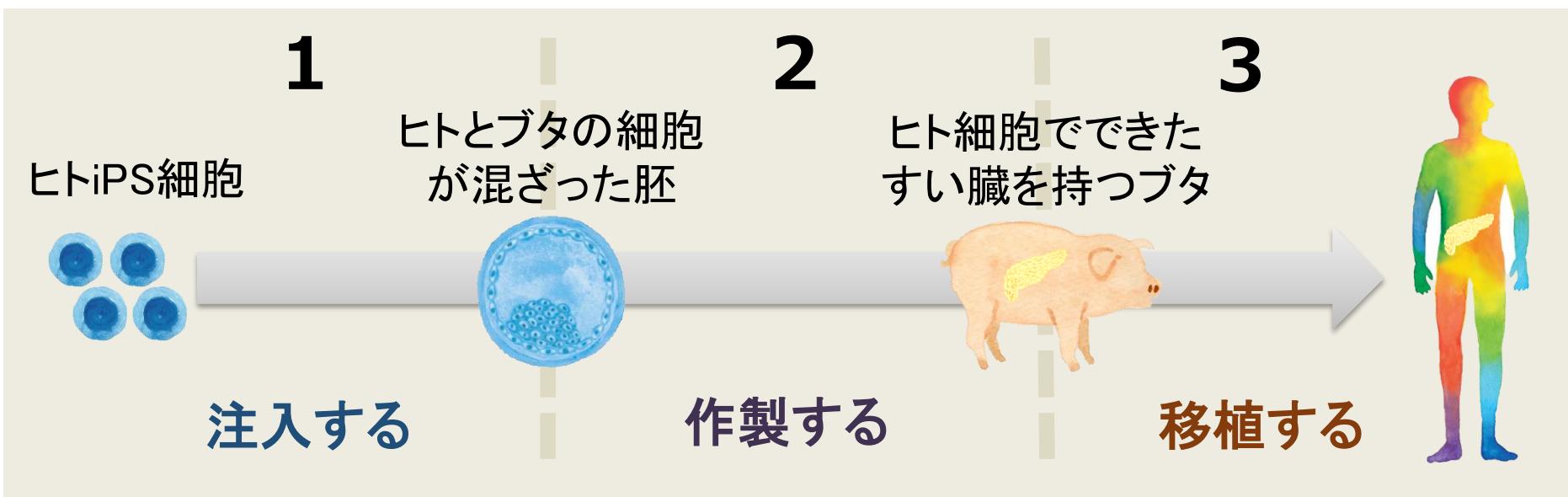


From today, researchers looking to grow human organs in animals or use hybrid creatures will have a clear set of regulations to comply with

The first explicit rules for creating human-animal hybrids have been created in the UK. The controversial, technically challenging work has been

<https://www.thetimes.co.uk/article/new-rules-to-boost-research-into-human-animal-hybrids-h0nqdrtxj>

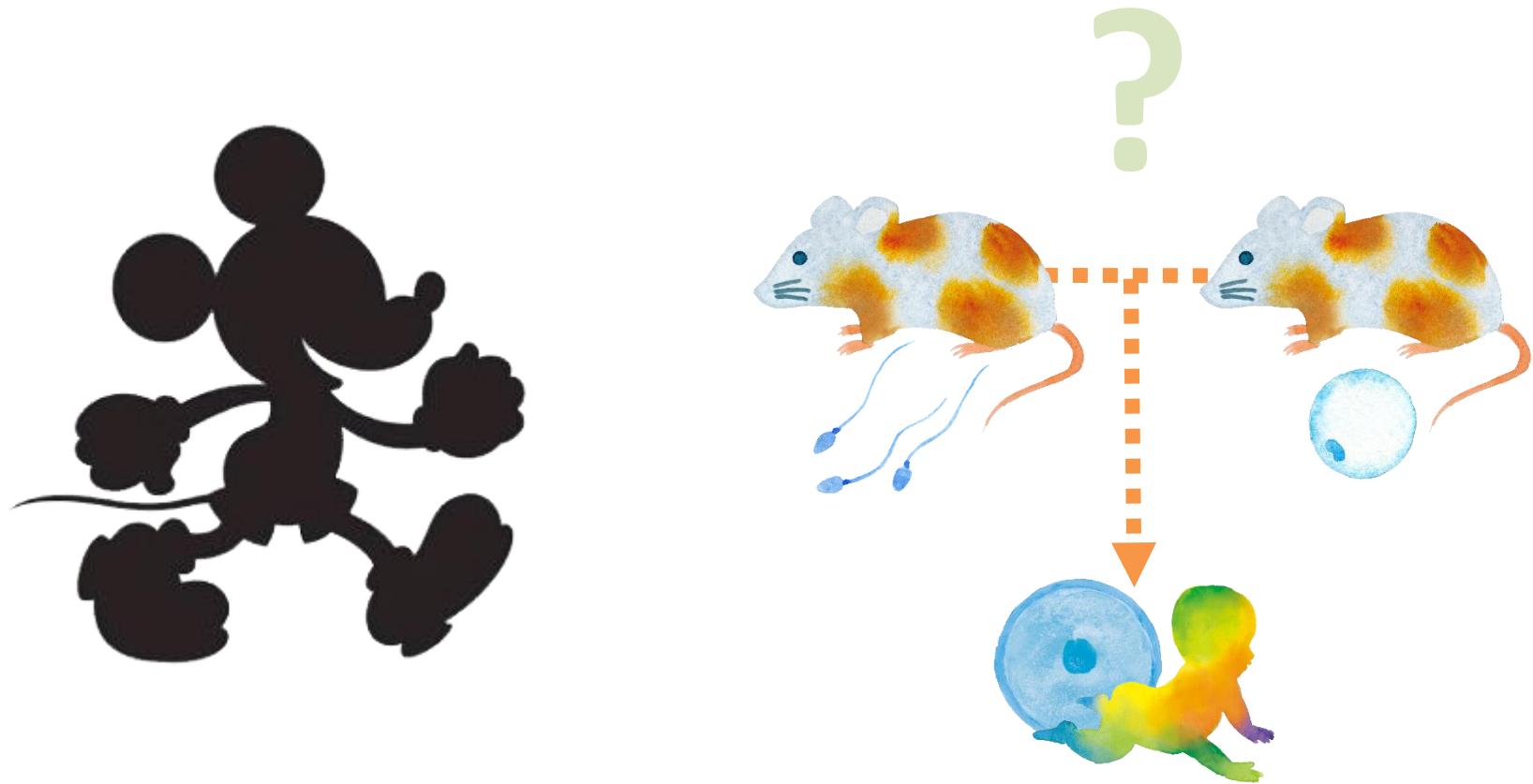
動物性集合胚研究



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

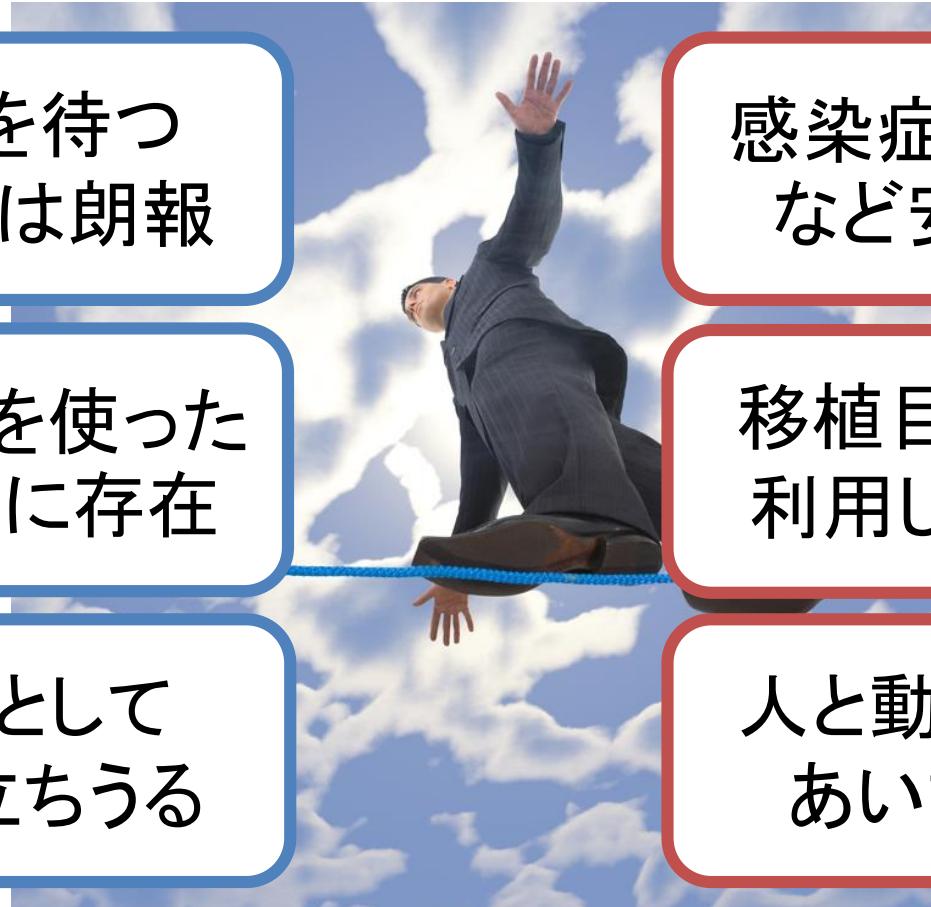
動物の組織を使った
医療はすでに存在

基礎研究として
大いに役立つ

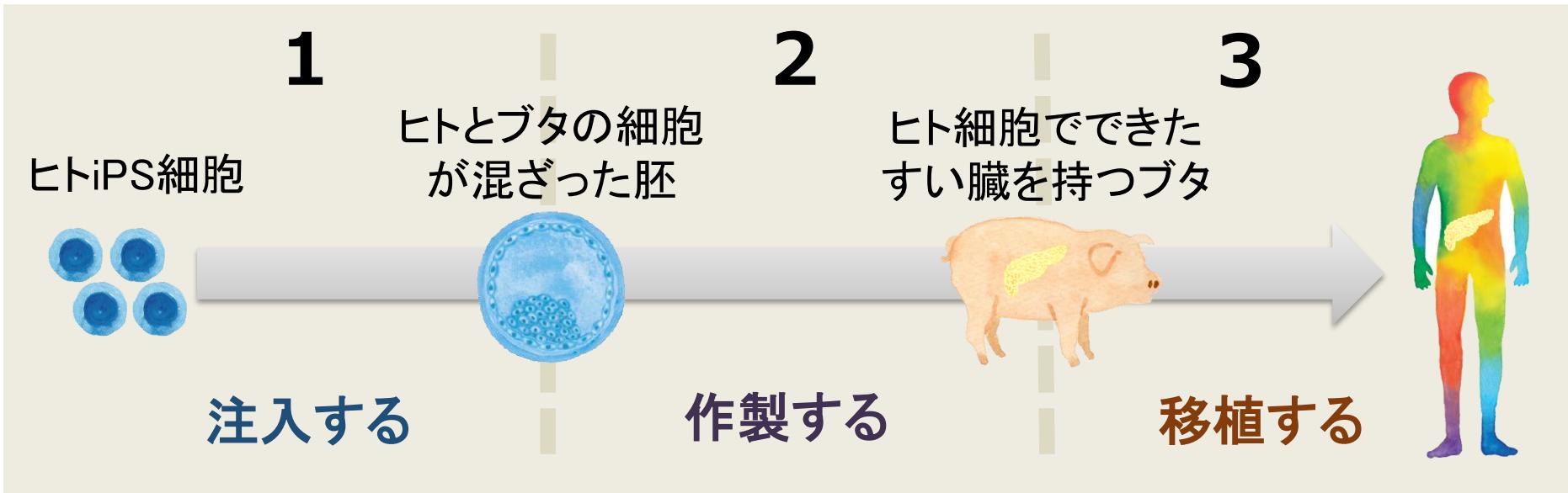
感染症や拒絶反応
など安全性は？

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

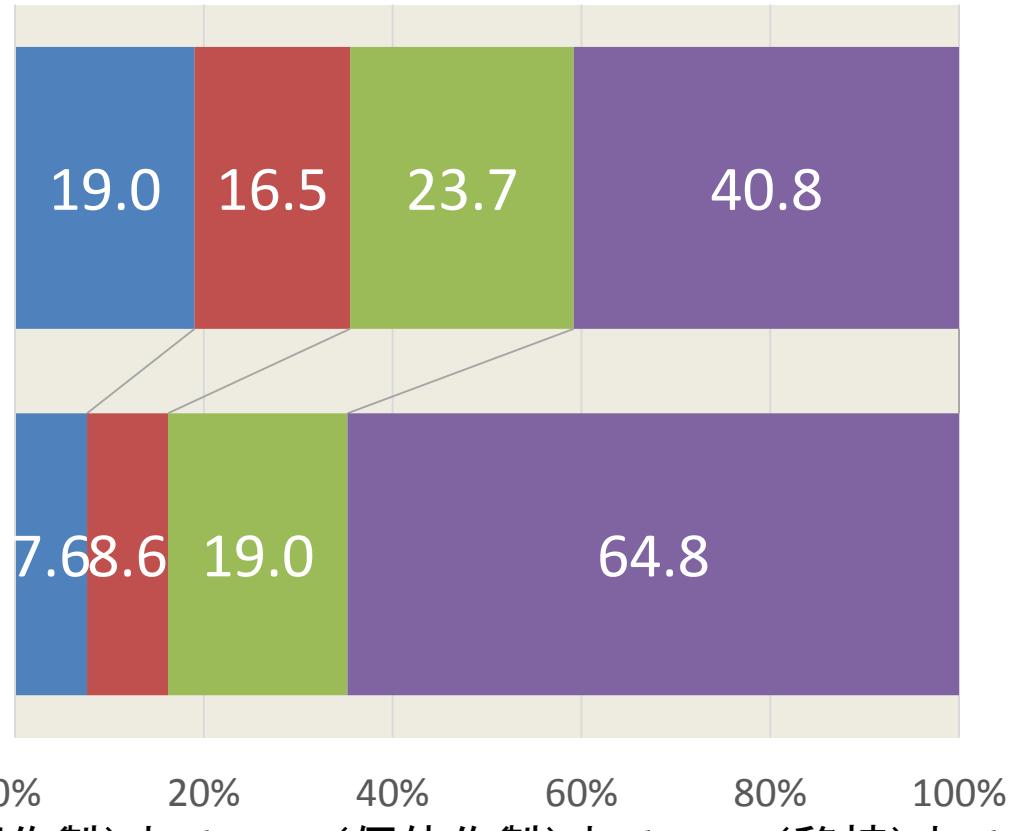
(1)

(2)

(3)

「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)



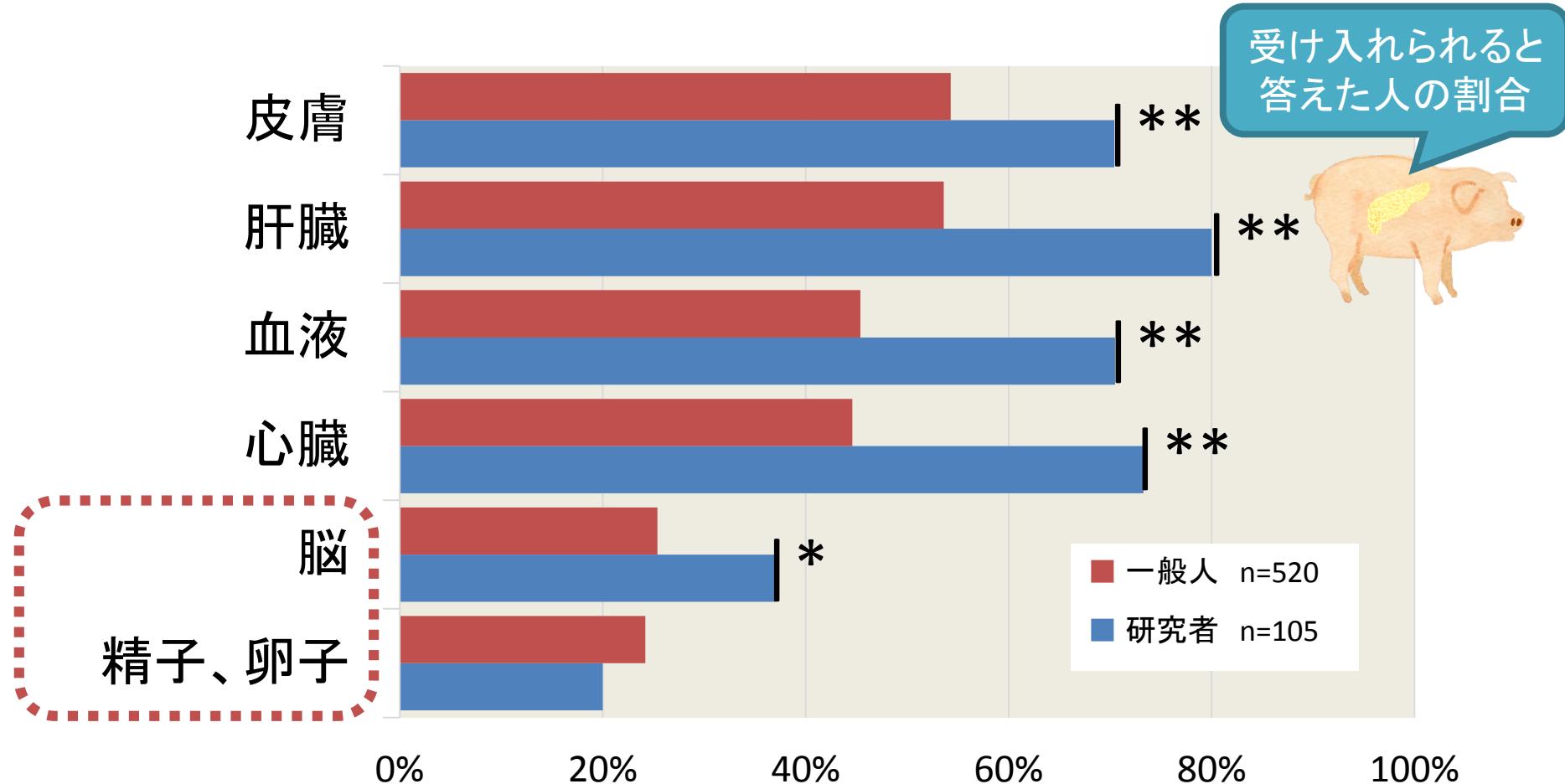
■ 全く認められない ■ 1(胚作製)まで ■ 2(個体作製)まで ■ 3(移植)まで



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



χ^2 検定: * $p < .05$, ** $p < .01$

Sawai et al., (2017) *Stem Cells Transl Med* 25

日本のルール

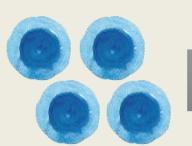
- ・特定胚の取扱いに関する指針(2009)

→2019年3月1日より改正指針の運用開始

容認

1

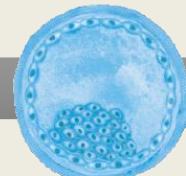
ヒトとブタの細胞
が混ざった胚



注入する

2

ヒト細胞でできた
すい臓を持つブタ



作製する



3

移植する

禁止



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. Shinya Nakauchi, a researcher at the University of Tokyo and at Stanford University, has inserted induced pluripotent human cells into mouse embryos to create human organs in animals.

This kind of procedure was banned in Japan until 2014, when the Japanese government issued new guidelines permitting scientists to create human-animal chimeras, which can be brought to term. The creation of chimeras is not 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

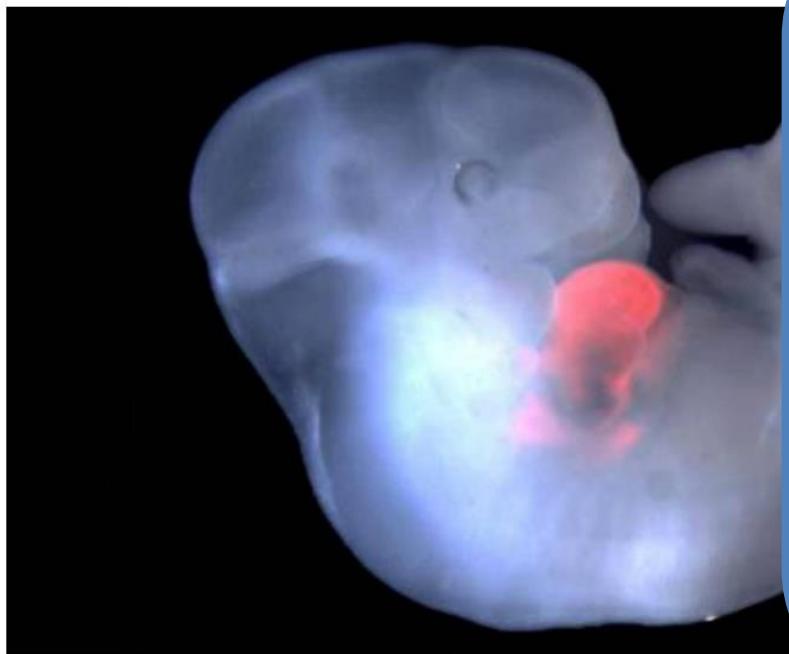
IN ENGLISH

SUBSCRIBE



Spanish scientists create human-monkey chimera in China

The team led by Juan Carlos Izpisúa 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		Caffeine	
1	rs838133	Typical odds preferring sweet snack	2.5 rs157
0.1	rs5400	Normal sugar consumption	2.1 rs762551

Bitter		Alcohol	
1.2	gs184	Able to taste bitterness	
1.1	rs713598	Possibly unable to taste bitter in some foods	3.5 rs671
0.1	rs1726866	Able to taste bitterness	
0.1	rs10246939	Able to taste bitterness	

Smell		Alcohol	
3	rs72921001	More likely to think coriander tastes like soap	2.1 rs738409
1.5	rs6591536	More able to detect β -ionone (floral) fragrance	2 rs2832407
1.5	rs4481887	Least likely to be able to smell asparagus metabolites in urine	1.9 rs27072

Diet	
2.2	rs2200723
2	rs2987982
	rs7192

Powsko

Sweet		Caffeine	
1	rs838133	Typical odds preferring sweet snack	2.5 gs157
0.1	rs5400	Normal sugar consumption	2.1 rs762551

Bitter		Alcohol	
1.2	gs184	Able to taste bitterness	
1.1	rs10246939	Possibly unable to taste bitterness	
1.1	rs1726866	Possible unable to taste bitterness	
1.1	rs713598	Able to taste bitterness	

Smell		Alcohol	
2	rs4481887	More likely to be able to smell asparagus metabolites in urine	3.5 rs671
2	rs2832407	Less able to detect β -ionone (floral) fragrance	2 rs27072
1	rs72921001	Less likely to think coriander tastes like soap	2.5 rs2200723

Diet

2.5

2

1.7

1.7



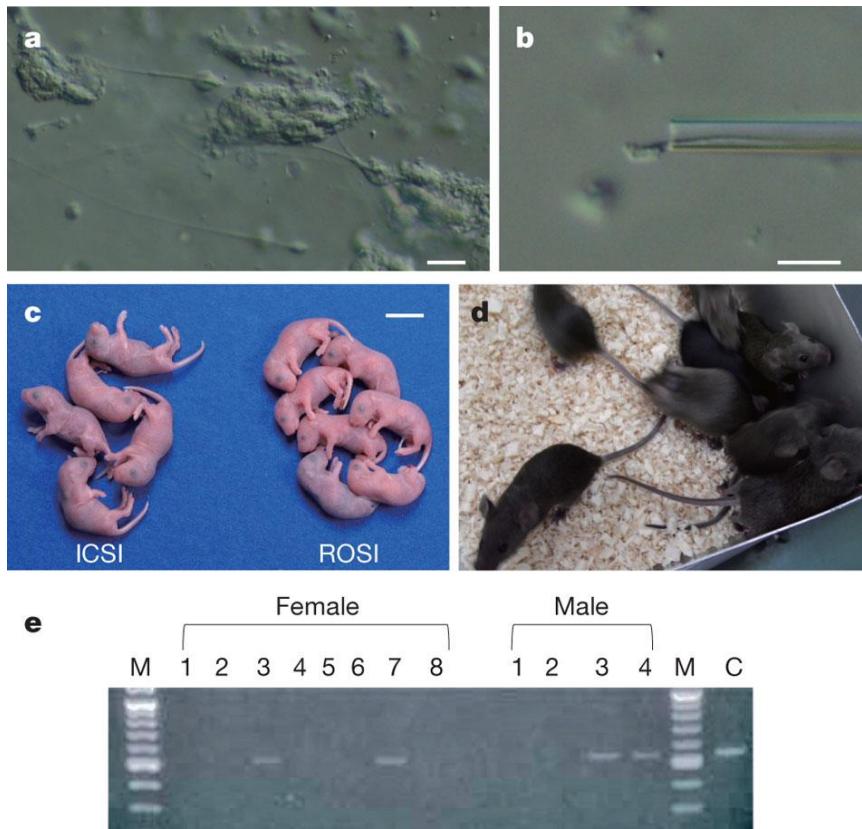
Q2: iPS細胞から作った人間

- 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？



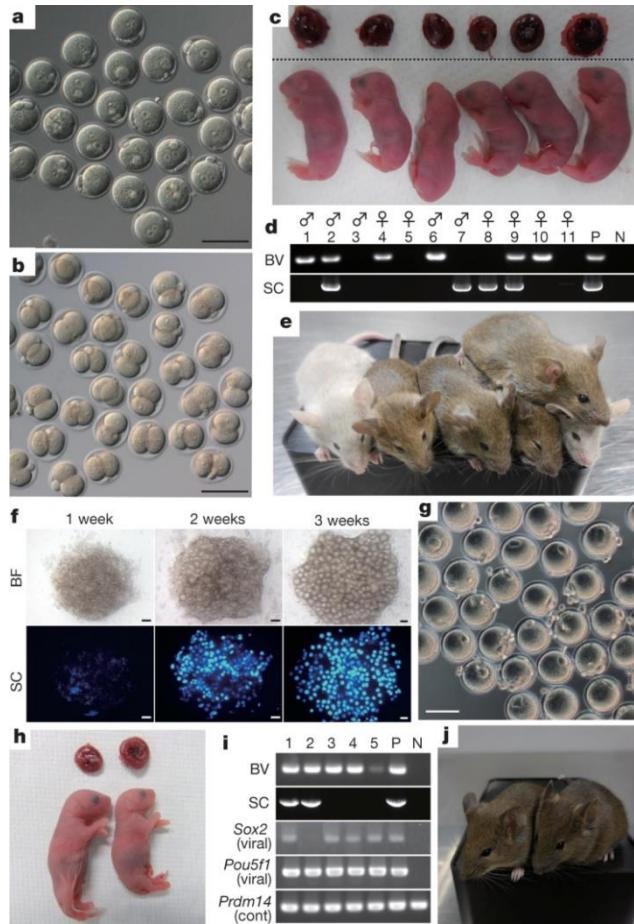
マウスではすでに実現

人工精子から生まれたマウス



T Sato et al. Nature (2011)

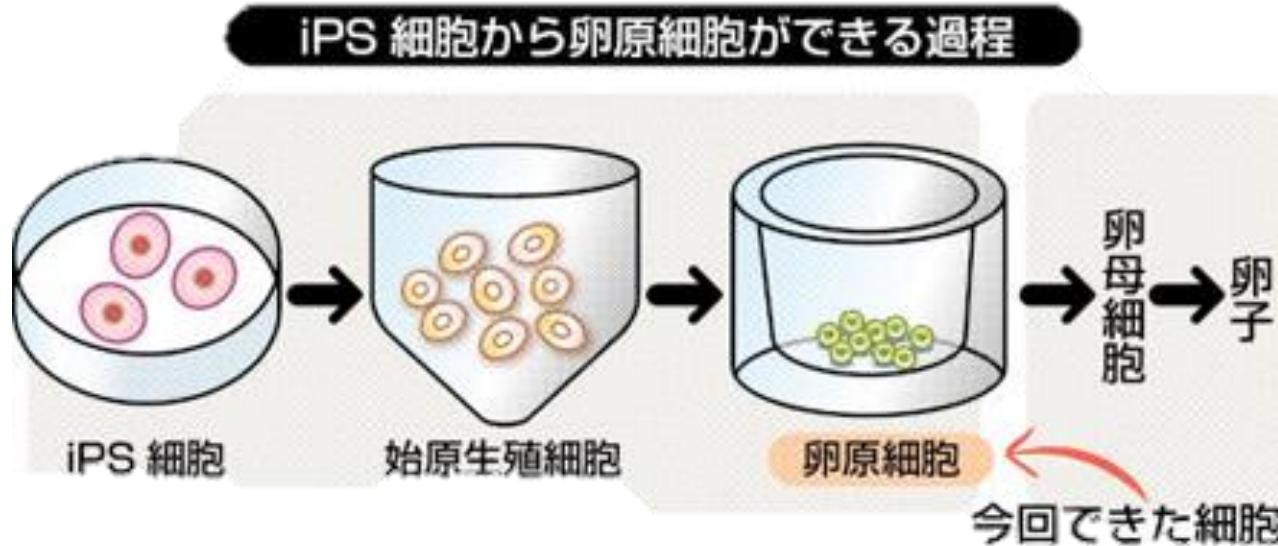
人工卵子から生まれたマウス



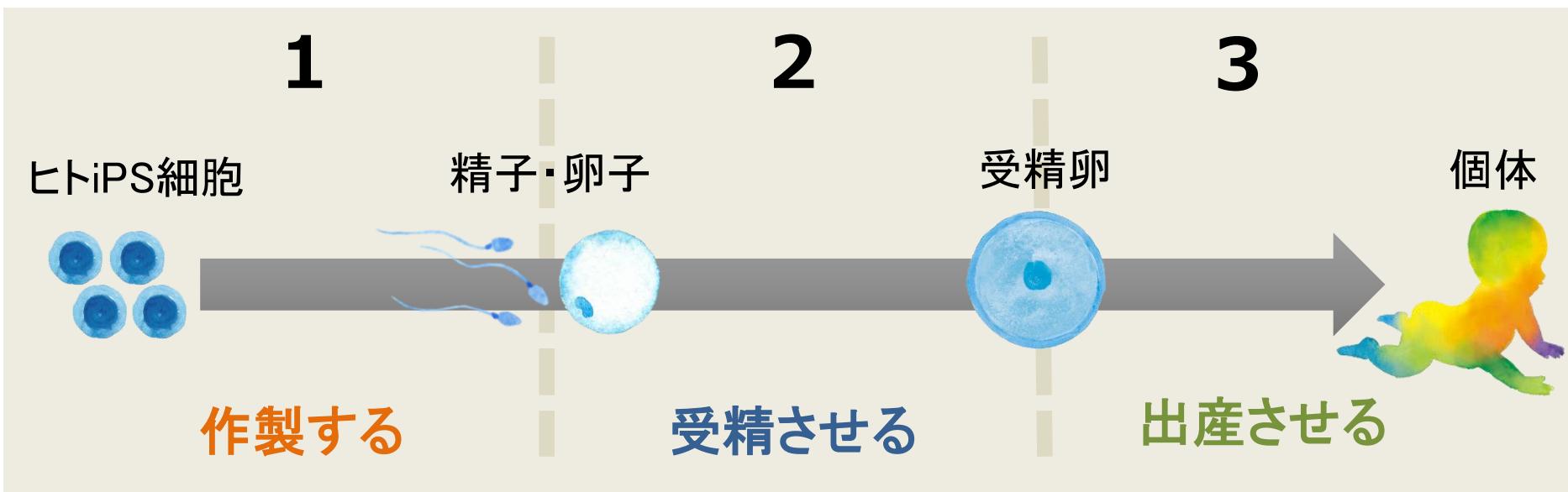
O Hikabe et al. Nature (2016)

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」を作ることに成功したと、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る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

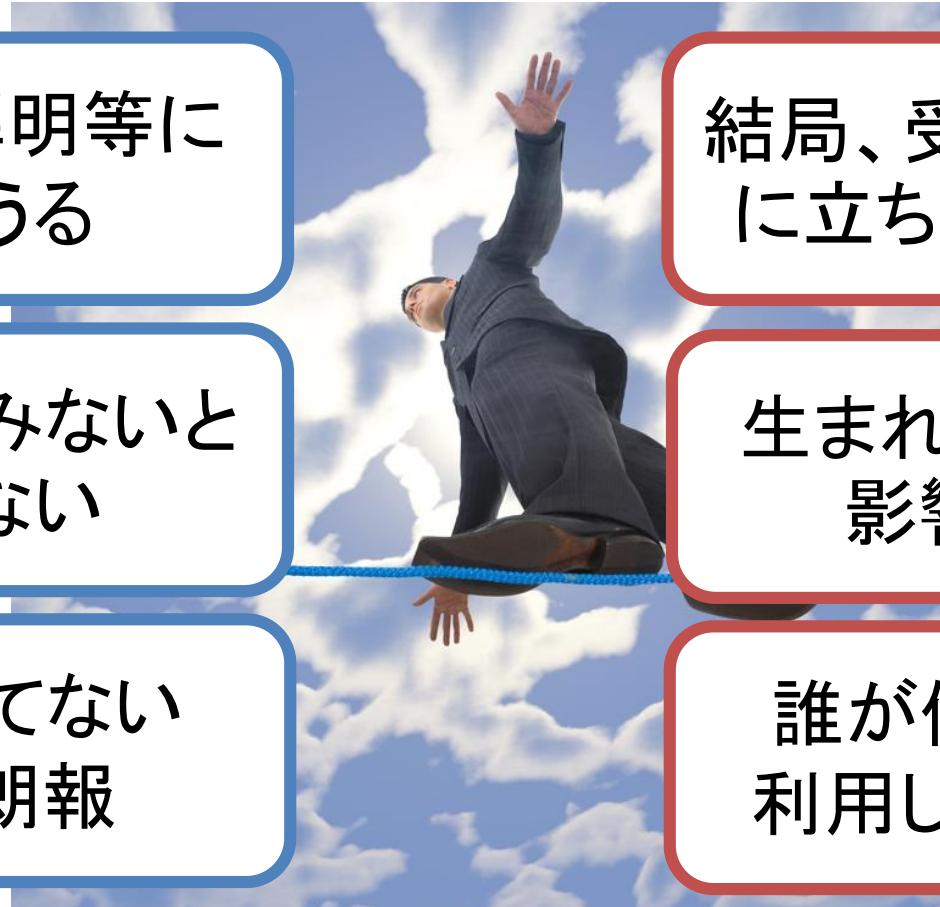
受精させてみないと
分からぬ

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

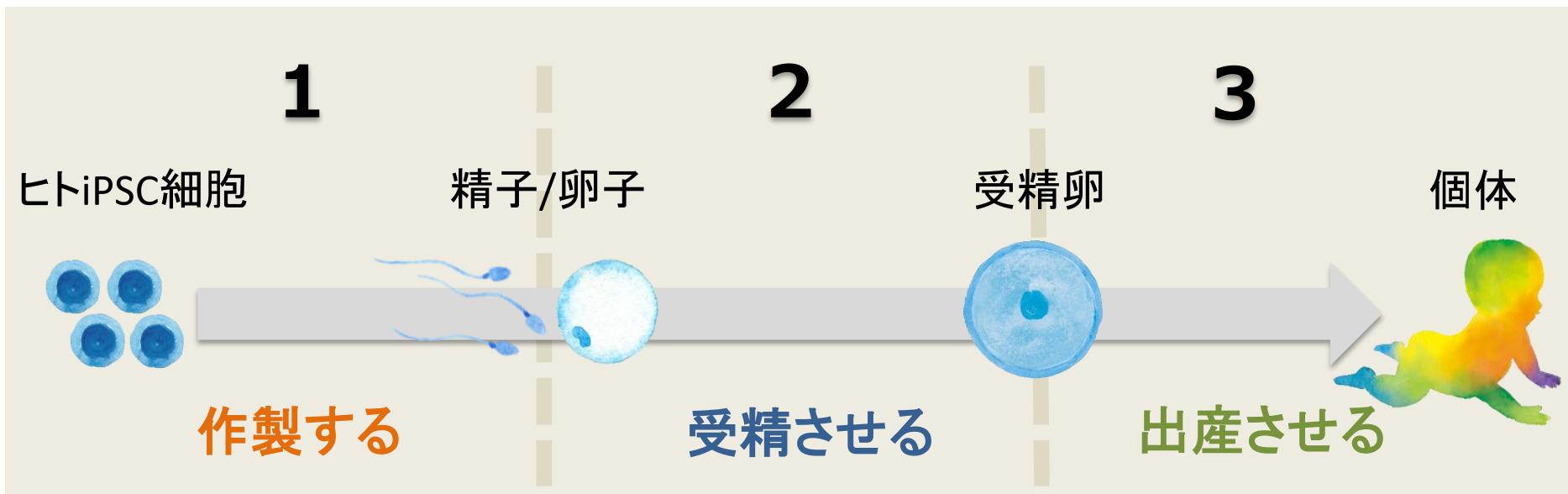
研究目的の精子・卵子

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
- 従来の価値観の損失
- 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

(1) 作製する

(2) 受精させる

(3) 出産させる

どこまで受け入れられますか？

一般市民 (n=3,096)

■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

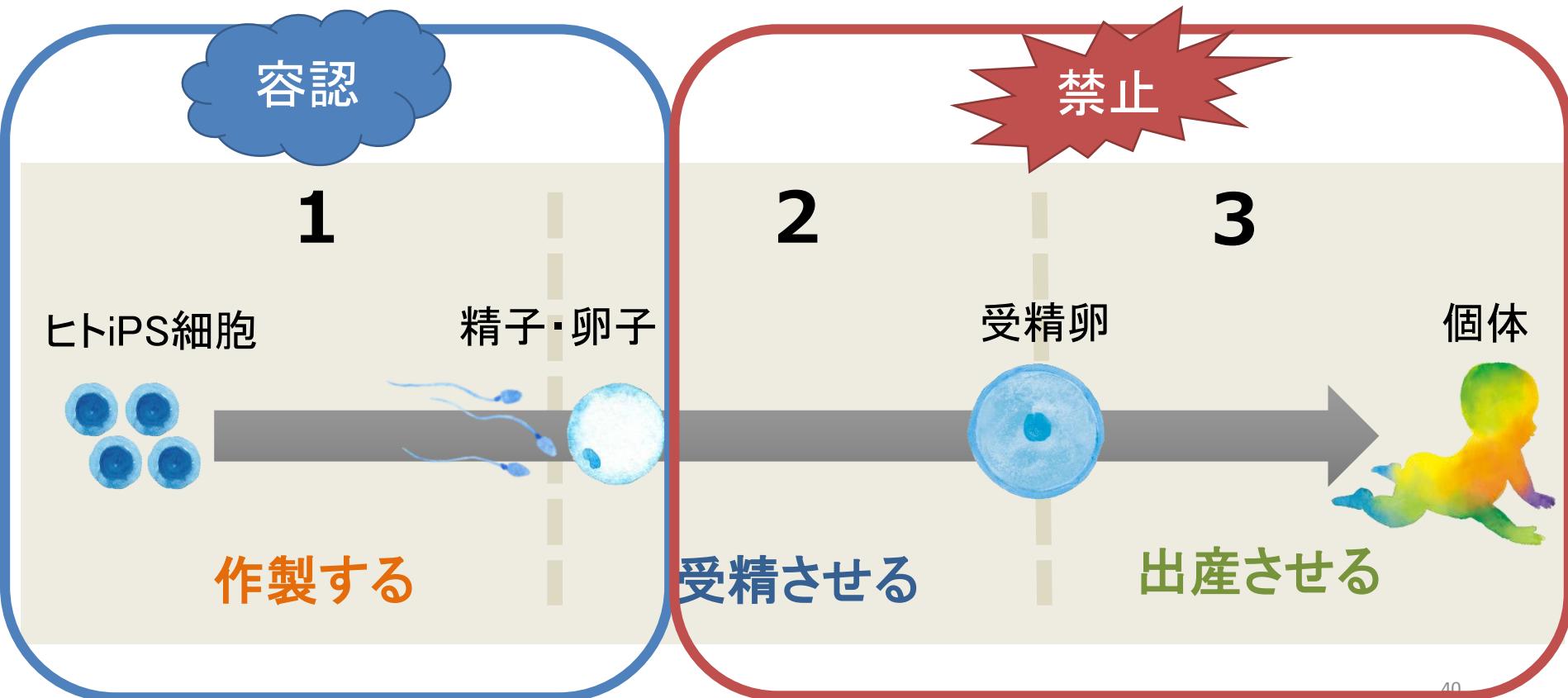


6

39

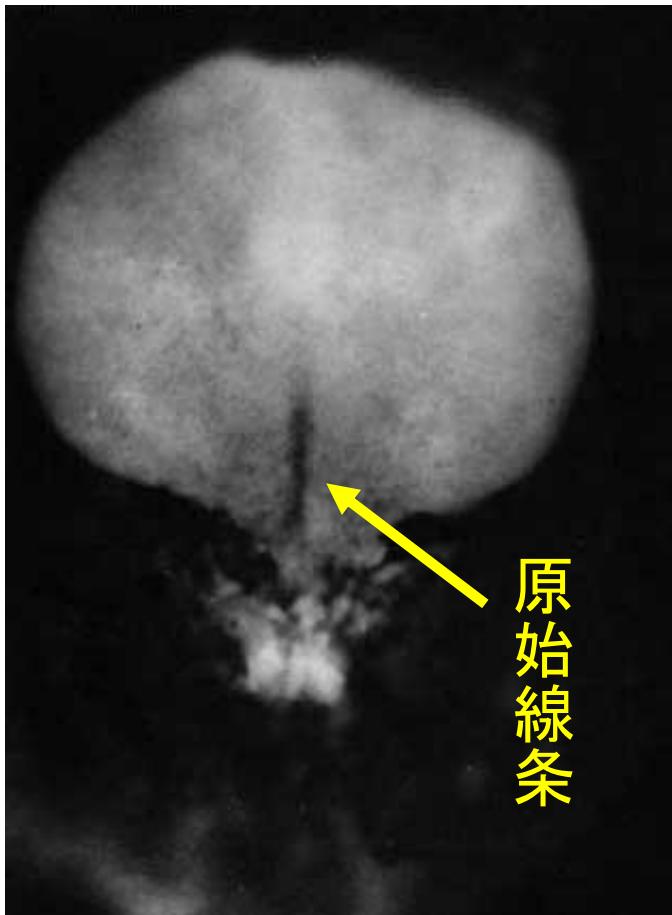
日本のルール

- ・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
核置換した胚	ミトコンドリア病研究	△(容認を検討中)	特定胚指針

14日ルール

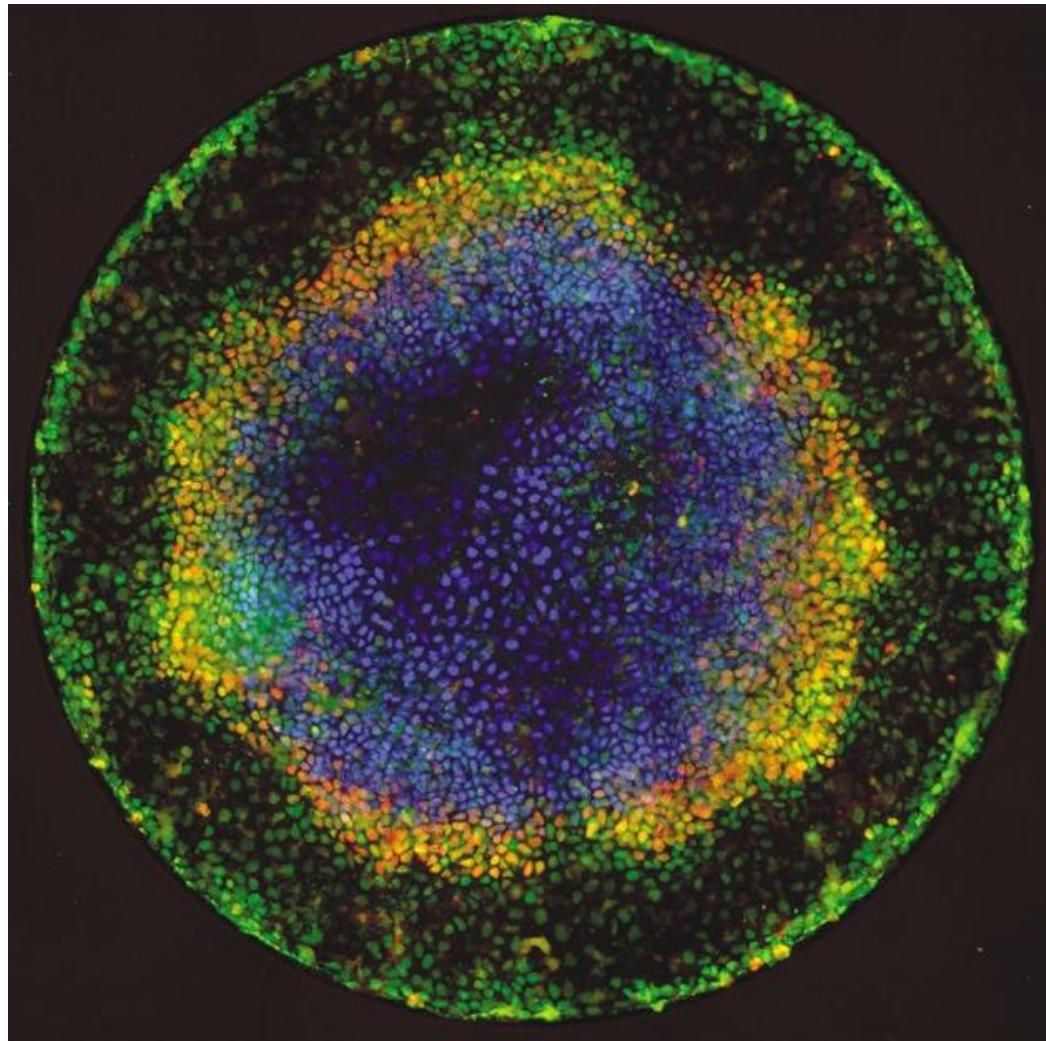


原始線条の形成

- ・個体としての発生開始
- ・中枢神経系形成の徵候
- ・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



COMMENT

NATURAL HISTORY The labs are full but the field is empty p.172

CHEMISTRY A study of Humphry Davy's dazzling mix of personas p.173

GENETICS Siddhartha Mukherjee's history of heredity, reviewed p.178

MEETROLOGY Why did El Niño flummox long-range weather forecasters? p.179

Human-embryo research is governed by a policy that aims to accommodate diverse moral concerns.

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

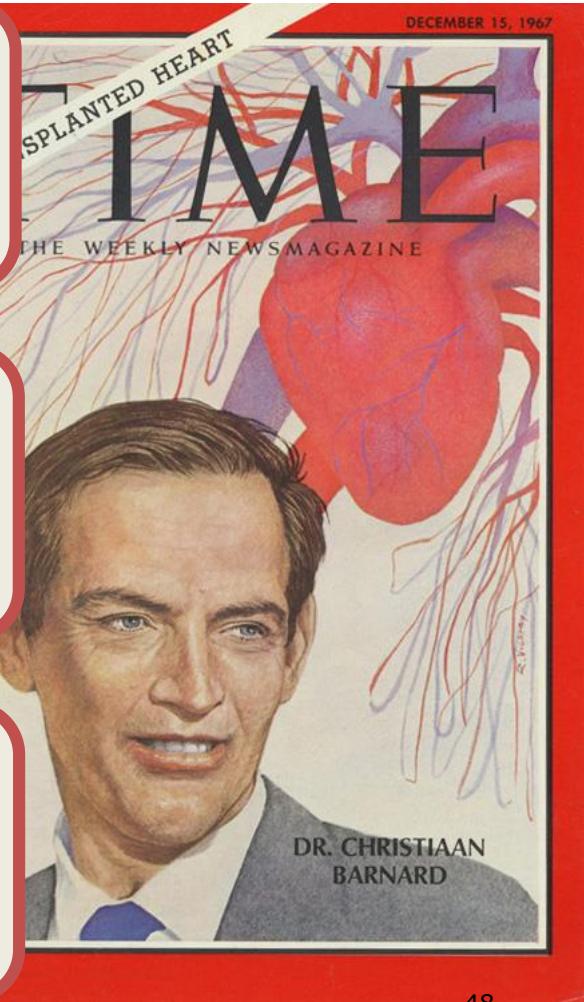
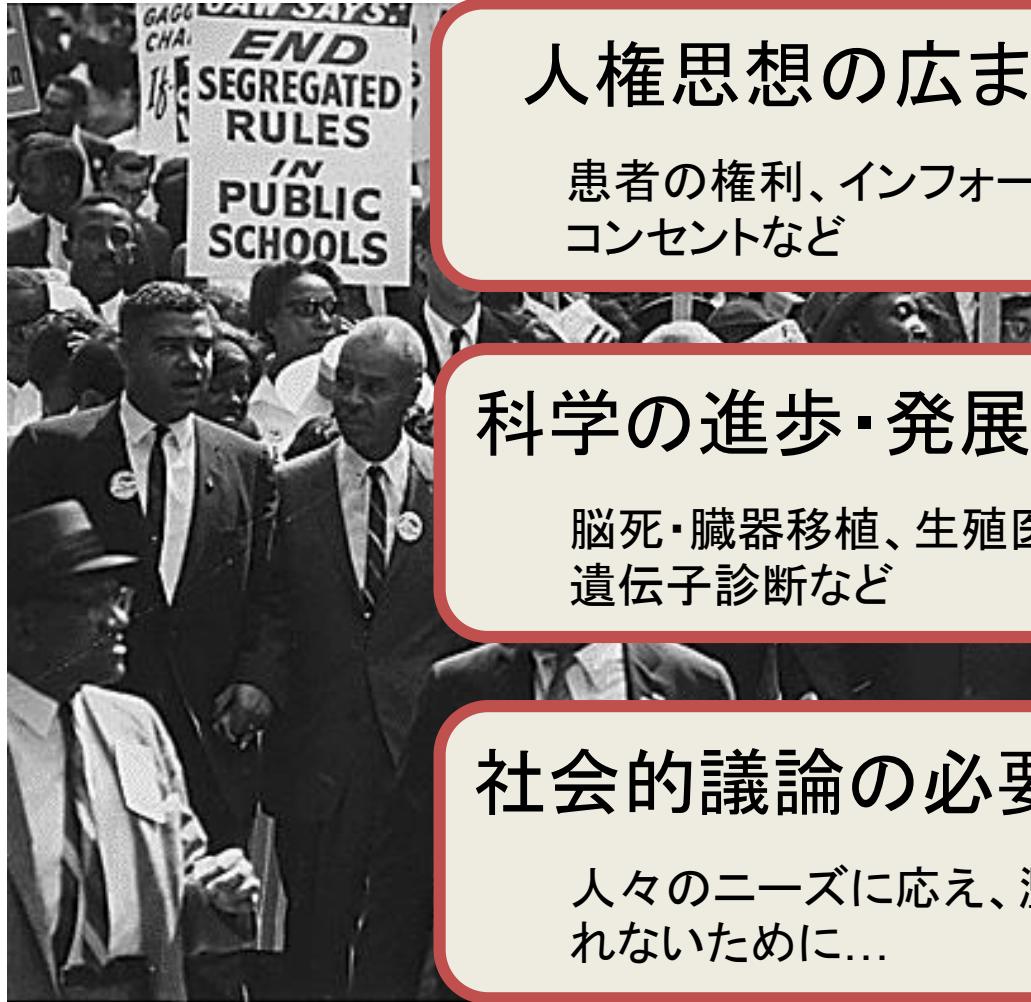
患者の権利、インフォームド・コンセントなど

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。姉のルイーズちゃん(右一 4歳8か月)と妹のナタリーちゃん(左 3歳9か月)。一白石前特選E級



社会環境も含めて

—評価できる徳島大倫理基準案

されよう。
体外受精をめぐる問題は、
①自閉と実験方針の選擇や異常
症の発生など、ビート出発後の社
会問題——の三つが挙げられ
る。
一たてついて阿波は、体外
受精不妊症の女性が苦しみを
抱くための最後の治療手段とし
て、さらに他の研究問題で使
用されるのが最もよいと考
えたらしい。
自閉症は出発した頃より、
体外受精は明らかに正常な状
態に置かれる。これが荷物、
異常の問題がクローズアップ
されるが、船の採扱から受精
卵まで含に入れまるまでの問題
が、もう進むるかは、洋服の
いぬけ調査を持たなければな
らない。これまで外因の問題
が下りつてはいるが、これで
精液が下せられない。
将来的な問題は、開拓とま
る可能性がある。体外受精は、
二月のルイーズちゃんは創立
四歳。彼女が想春園の年輪で
達した時、彼女の生いたちを
どう受けとめるか。医療、家
族の扶養を行でなく、社会
全体のあたる的な対応が必要
となる。

徳島大医学部臨床委員会が、体外受精（試験管ベビー）の臨床応用について、倫理基準の基本方針案を策定した。医学界への影響は大きい。

て販売を終了した鶴屋大介は、一時の社会問題を骨髄炎の発生によって一時出発したケースとして評価される。

讀売新聞 1983年4月10日

脳死・臓器移植

示別 二 確定 並別 昭和44年(1969年)10月14日 大曜日 30104年 4回 5回

札幌地検「心臓移植」を捜査



心臓も提出させる

和田氏に事情聞く
焦点、死の判定と手術

初の三船編隊 ソ連ソス8号

朝日新聞
世界

朝日新聞 1969年10月14日

社会で考え、育てる



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