

1-2 iPS 細胞が示したこと、覆したこと

八代嘉美

京都大学 iPS 細胞研究所上廣倫理研究部門の八代嘉美でございます。今回このような場所で発表させていただく機会をいただきまして、松原先生、それからいろいろご手配いただいた小門先生、ありがとうございます。今、柘植先生の発表で非常に風当たりの強かった iPS 細胞の研究所に在籍しておりますが、今年の 4 月 1 日から立ち上がった上廣倫理研究部門という部門の所属です。臨床研究の開始を目前にして、先ほどお話にありましたような胚を壊すということ以外に倫理的な問題があるのか、ということが重要になるのではないかと、ということで、そうした問題を先取りして検討、そして提言するために設立された部門です。先ほど松原先生からご紹介いただきましたように、私の元の出身は再生医療の基礎研究、中でも造血幹細胞という幹細胞の一種の 1 細胞を使った研究をやっていました。そういう出自から、技術的な側面から iPS 細胞のあり方を考える、社会との接点を考えるというようなことを研究していますが、今回は技術的な面、科学的な面から、iPS 細胞研究というのはどうなっているかというようなことからお話していこうと思います。

iPS 細胞ってナニ？

iPS 細胞という名前は皆さんご存じだと思いますけれども、これは英語で induced pluripotent stem cells、人工多能性幹細胞というのがその名前です。平たくいうと大人の体の細胞、私たちの体を覆っている皮膚ですとか、毛髪ですとか、血液ですとかさまざまな細胞がありますが、そういった完全にキャラクターが定まってしまった細胞が、いわば振り出しに戻るような形で、私たち

の体を形づくっているすべての細胞をつくれるようになる、そういう性質を与えられた細胞です。実際どういうものができるかという、これは一番最初に山中先生がヒトの皮膚から樹立した iPS 細胞の論文に付された動画ですが、皮膚の細胞だったものが iPS 細胞を経て、このように定期的に収縮を繰り返す、いわゆる心筋細胞になりますよというものです。この細胞のかたまりでは、実際に心筋筋肉が行っているような電気信号の伝達がありますし、そもそもこのように自動的に収縮を繰り返すというのは心臓の筋肉が持っている性質そのものです。

「幹細胞」とはなにか？

このように、私たちの体には様々な細胞がありますが、そもそも細胞ってどのぐらいの数や種類があるのでしょうか。大体人間の体というのは 60 兆個から 100 兆個ぐらいの細胞があるというふうに言われていまして、さらにどんな種類の細胞があるかという、具体的な名前はこう、がっとならべてあるんですけども、たとえば皮膚の細胞をとっても、表面の角質細胞もあれば、その下にある真皮の細胞とかがあります。血液、とひとことでいっても、赤血球や白血球、血小板に好中球好酸球、といろいろあるわけなんですけれども、こういうものをトータルすると大体 250 から 260 ぐらいの細胞が存在していて、こうした細胞がそれぞれの働きをするということで、私たちの 1 個の人間の体というものをずっと維持しているのです。最初に人工多能性幹細胞、と名前をお話しましたが、じゃあ多能性とか幹細胞という言葉はなんですかというお話になってきます。私たちの体の中にも幹細胞というのが存在をしています。体の中にある幹細胞のことは組織幹細胞、あるいは体性幹細胞というふうに言いますが、例えば私が大学院のときに研究していたのは血液の幹細胞、造血幹細胞というものです。それは骨の中にありまして、私たちが実は簡単にそのありかを見ることができます。フライドチンを買ってくると、なかには骨つきのやつがありますね。その骨をばきとやると中に赤黒い塊が入っているんですけれども、それが大体ほとんど血液の塊なんです。その中にわずかほん

のわずかに入っているのが造血幹細胞という存在です。つまり、血液は骨の中でつくられているんですね。そして、幹細胞というのは根本的には2つの性質をもって定義されます。

1つは自分とずっと同じ性質を持ち続けること。もう1つは自分がほかの細胞をつくり出すこと。例えば造血幹細胞であれば赤血球とか白血球、リンパ球の細胞のようなものをつくることができる。そして、その能力を維持したままの細胞へと分裂することができる。前者を自己複製能、後者を多分化能といいますが、この2つの能力を持っていることが条件です。体にそういう細胞があることで、例えば出血をしてしまっても自己補充することができるし、脳の中にある神経幹細胞は、新しい記憶をつくるときに分化してネットワークをつくる。そういうことが体の中で起こっているわけです。

各種細胞の「能力」

こうした細胞の能力を図にして整理すると、一番上にある、つまり能力が高いのがいわゆる受精卵、胚です。胚というのは万能の幹細胞と考えることができます。それはどういうことかという、私たちの体260種類100兆個の細胞を全部つくることができますよという意味で、万能と言われていて、これは totipotency という英語が当てられています。そして人間の場合、受精後5、6日ぐらいになると、胚盤胞という段階に進んでいます。シュークリームのようなものを想像していただくといいんですが、シュークリームの皮の部分とその中のクリームの部分にこの胚が分かれています。このクリームの部分が私たちの体をつくっていく細胞の塊で、皮の部分が外側の部分というのはお母さんの子宮にくっついて胎盤になっていく部分になります。クリームの部分、内部細胞塊という細胞のかたまりを取り出して、培養皿の上で培養したのがES細胞ということになります。この細胞もまだ受精卵と近い万能性というのを持っているんですけれども、若干胎盤の細胞へは分化しづらくなる。こういう状況を pluripotency、多能性といいます。

そして、さらに分化が進むと、組織幹細胞、先ほど触れた造血幹細胞とか、

神経幹細胞、筋肉の幹細胞ということになって、それぞれの系譜の細胞しかつくれなくなります。そして最後に至るのが、一番下の階層である分化細胞です。神経、血液、筋肉というような最終的に分化した細胞へと変わっていくというような序列になっています。

ヒト ES 細胞の問題点と iPS 細胞の樹立

ES 細胞というのは、今お話したように胚を受精後5日ぐらいの胚を壊してその中の内部細胞塊を取り出してできたというもので、臨床応用に際しての倫理的問題として取り上げられてきたのが、胚を壊すことです。胚は生命の萌芽というふうによく言いますが、これを壊して細胞をつくり出すことの問題点は、柘植先生のお話にもありました。もう、1つの問題点として何があるかという、既に樹立されている ES 細胞というのは、今現在に存在している患者さんにとっては他人の細胞であるということになります。私たちヒトをはじめ、動物の体、生物の体の中には、自己と他者を見分ける仕組みがあります。細胞の表面に目印があって、それをみわけているのです。ES 細胞の場合もそれは同様で、受精卵というのはどこかの女性の子宮に移植をすれば、子供として生まれる可能性があるわけです。当然今生きている人とは別の目印を持っている。つまり ES 細胞から肝臓の細胞をつくって、移植をしてやっても臓器移植と同じように拒絶反応の対象になってしまうのです。

こうした ES 細胞が持つ問題点を解決したい、ということで山中伸弥先生が樹立したのが iPS 細胞ということになります。人間の皮膚を取ってきて、そこに遺伝子の運び屋としてウィルスを使い、細胞の中に外側から4つの遺伝子を組み込んでやる。そうすることで、細胞内であらたにタンパク質が作られ、今まで何らかの細胞だったものが、ES 細胞のような性質を獲得する、ということなんです。つまり、この iPS 細胞の技術ができたことで1つは胚を壊さずに人間の皮膚から多能性幹細胞をつくることができる。もう1つ、例えば患者さん本人の細胞を利用するということをやれば、患者さん本人と同じ細胞の目印を持った多能性幹細胞ができることになるので、例えば肝臓なり神経なりをつ

くって移植をしても、拒絶されないわけです。この2つの点から、iPS細胞を中心として、再生医療研究が特に注目されるようになったのです。

iPS細胞による再生医療研究はどこまで進んでいるか

では、iPS細胞を用いた再生医療研究というのはどれくらい進んでいるかというお話ですが、たとえば、慶應大の岡野栄之先生たちのチームによる、脊髄損傷を治療する研究があります。脊髄損傷というのは交通事故とか病気が原因で脊髄に損傷してしまう。脊髄というのは脳と手足を結ぶ糸電話の糸のようなものですので、糸電話の糸が切れてしまうと当然情報のやりとりはできなくなってしまう。その糸電話の糸をつなぎなおす、つまりiPS細胞から糸電話の糸である神経の細胞をつくり出して移植をしてやるということで、ネットワークを回復してやろうというのがこの研究になっています。これはマウスを使ったモデル動物になりますが、マウスの背中の脊髄の部分におもりを落として人工的に脊髄損傷をつくったもので、こちらは対象群で細胞の移植をしていません。このように四肢の連絡が不全となっています。一方iPS細胞由来の神経幹細胞を移植するとこのように上肢下肢の連携がきちんと回復して運動機能が向上するということが確認できます。これはマウスレベルだけではなくて、既に霊長類を使った実験というのも行われていまして、マーモセットを使った脊髄損傷モデル動物実験があります。ヒトiPS細胞由来の神経幹細胞を移植すると、運動性機能を評価した数値化したグラフで示しますと、赤い方が対象群、青い方が移植群ということになってきますけれども、このように有意に運動機能が回復するということが示されていて、霊長類を用いた動物実験レベルでも神経系の再生というのが可能ということが示されています。

一方こちらもニュースで報道されているので皆さんご存じかと思いますが、世界ではじめてヒトを対象とした臨床研究として、神戸理化学研究所高橋政代先生たちのグループによる眼科疾患治療、加齢黄斑変性症への適用が行われようとしています。人間の目というのはカメラに例えることができるんですけども、人間のレンズに当たる部分というのが角膜と水晶体、その後ろに

ある網膜の部分、これがフィルムになります。その中でも一番重要とされるのが黄斑と呼ばれる部分で、映像を結ぶ一番重要な焦点の部分になります。この部分が、たとえば紫外線ですとか化学物質ですとか加齢などいろんな理由によって傷害をうけると、外縁部から血管だとか他の細胞が侵入してしまう。そうすると網膜の組織ががたがたになってしまっただけで最終的には役に立たなくなる。最悪の場合失明に至ってしまうというのが加齢黄斑変性症なんですけれども、この傷害を受けた部分に、iPS 細胞からシート状の網膜細胞をつくって移植をするというようなアプローチが高橋先生たちの手法です。これは 2013 年に厚生労働省の方から臨床研究をやってもいいですよというゴーサインが出て、今リクルーティングが開始されていて、早ければ来年の夏過ぎには 1 例目が実施されるのではないかというようなことが言われています。一番最初の研究ということでまず有効性よりも安全性を確認するという段階で、一般の患者さんのところにどのくらいの期間で下りてくるということははっきりとは言えないのが現状です。ただ、まずこうした病気というのはすぐに新しい治療法だから飛びついてしまいがちなんです、こうした治療が出てくるまで治療を繰り返してしまうのが一番最悪で、やはり現在の治療をきちんと継続しながら新しい技術への構築移動していくというふうな対応をしなければなりません。自分は情報発信のような仕事もしているので常に思うのですが、さまざまなメディアはそういうフォローなんかもしてくれたいのになということはあると思います。

さて、現状を見てみると、iPS 細胞を用いた研究はいいことばかり、問題点がない、みたいにも見えますが、実はやはり解決されるべき問題点はあります。技術的な問題点としては、細胞の安全性、例としてあげると「移植した細胞が腫瘍をつくらないか？」という問題があります。これは何をしている図かという、iPS 細胞から神経の細胞をつくってそれをマウスの脳に移植をするという実験をやっているものなんですけれども、同じようにつくった iPS 細胞でも、上の細胞のほうは腫瘍をつくってしまう。脳の断面に青く染まっている部分があるのはご確認いただけたと思いますし、真ん中のスライドでは赤くなっているところがありますけれども、これはいわゆる腫瘍化をしてしまった部分で

す。同じようにしてつくっていても下の方はりのようにほとんど何も染まっていないということで腫瘍化は起こってこない。これは何に起因するかということなのですが、理由はいくつか考えられます。一つはiPS細胞を樹立するときに導入する遺伝子の1つが、がん細胞に関係する遺伝子だということがあって、本来iPS細胞から神経細胞へと分化したのち、外部から導入した遺伝子はロックされて機能しないようになるんですが、何らかの拍子にそのロックが外れてしまうことが確認されています。また、iPS細胞とES細胞は同じ性質を持っているんですが、ES細胞に何も手を加えない、つまり分化させないまま人間なり動物なりに移植するとがん化してしまうんです。また、iPS細胞から神経だとか血液だとかの細胞に分化させても、中にはそのような細胞になりきれずに残ってしまうものがある。これは分化抵抗性の細胞というですけれども、こういうものが混ざりこんでくると、先ほど述べた性質のせいで、体内でがんになってしまうということが考えられます。ただ、これらの危険性についてはいろいろと研究が進められていて、がん遺伝子を使わないでiPSをつくるとか、先ほどの腫瘍化する分化抵抗性を示す細胞の目印を探して、その目印を持った細胞をよりわけるとかいった研究が進められてきていて、2007年当初のヒトiPS細胞に比べると格段に安全性は向上しています。そうでなければ臨床研究には使えません。

疾患特異的 iPS 細胞研究

iPS細胞の応用に関しては、今までお話した再生医療的な研究のほかに、疾患特異的なiPS細胞の研究というものがあります。これは何かといいますと、現在治療法が確立されていない、発症機構がまだ完全には解明されていないというような病気が多々あります。そうした難病の患者さんからiPS細胞をつくって、その疾患の原因を明らかにしようというものです。これによって細胞レベル、分子レベルで病気の発症過程を調べたり、どういう薬がその病気についてきくのかということが確かめられるようになります。

なぜこういうことができるかというと、疾患の要因というのが大体この3つ

の要因というふうに言われていまして、1つが遺伝的な要因、お父さんお母さんから引き継ぐ遺伝的な要因、1つはどこに住んでいて、どういう食べ物を食べてどういう空気を吸ってきたかというような環境要因、そして年を経ることによって細胞が体の中で分裂による遺伝子変異やさまざまなストレスを受けたり、というものが蓄積されることによって起こってくる加齢要因というのがあります。ただ、山中ファクター4つの遺伝子を組み込むと、この3つの要因のうち、遺伝要因以外が初期化をされるということが言われています。例えば山中ファクターを導入することでよく細胞分裂の回数券と言われているテロメアという部分があって、加齢の指標というふうに言われるんですけども、これが初期化をされる。つまり回数券が例えば10回券だったのが3回券まで減っていたのがまた10回券に戻るといようなことが確認されています。

この疾患研究では、例えば脳を対象にするような研究は非常に重要といえます。それはなぜかと言いますと例えばここに示しているパーキンソン病のように、高齢になってから発症する病気では、かなり若いうちから脳の変性をはじめまるのに、自覚症状は現れてこない。つまり、病院にかかったときには既に病気が大きく進行してしまっている。そうなってくると、もともとの細胞がどういう状態であったか、どのような過程で変化していったかを理解することがなかなか難しいのです。また、脳というのは人間の体、人間の生命を支える中心的な器官、中枢器官でありますので、脳に直接アクセスするということは非常に難しい。脳腫瘍とかの理由によって、患者さんから細胞が取り出されることもまれにはあるわけですが、対象としては十分ではない。こうした理由によって研究の足かせになっていたわけです。しかし、パーキンソン病にかかった患者さんからドーパミンをつくる細胞を誘導することでどうしてこのドーパミン酸性細胞ができなくなってしまうのかというようなことを研究するというようなことを研究するということが行われています。実際にiPS細胞からニューロンですとか、グリア細胞のようなものを分化するということができるようになっていきますし、こうした細胞に用いて実際の病態を再現するという研究が行われています。ある種のパーキンソン病患者において、 α シヌクレインというタンパク質が蓄積してくるといことが知られているんですけども、一方でそ

うしたタンパク質が蓄積しないとされるパーキンソン病もあります。ただ、 α シヌクレインが蓄積しないと言われているパーキンの患者さんから iPS 細胞を樹立して解析したところ、それが蓄積されるということが確認されました。これだけですと普通に起こらないと言われていたことが起こっているのは、アーティファクトではないのか、何らかの実験的なエラーではないのかというような見方もできます。ただ、細胞提供していただいた患者さんが残念なことにその後亡くなったんですけれども、生前の患者さん、そしてご遺族の方の同意に基づいて脳の細胞の解析を行ったところ、実際にこの α シヌクレインが蓄積をされていることが観察されました。患者さんの脳の中の状態をきちんと再現しているということが明らかになったということ、そしてゲノム情報だけで得られないような病気の知識というものが iPS 細胞を用いるということによって新しい知識も得られるようになったということで、iPS 細胞は疾患研究にとっても非常に重要なツールになるということが確認されたのです。

「立体的な臓器」をつくること

ここまでは細胞レベルで何かをするというようなお話をしてきました。iPS 細胞にしても再生医療という言葉にしても再生という言葉が非常にやはり強い言葉ですので、いろいろな誤解というか、ミスリードというか、そういうものがあります。典型的な例としては、例えば、遺伝子操作によって、この写真みたいにマウスに耳をはやしたりするんでしょう、みたいなお話をたまにお聞きすることがあります。この耳マウスは別に遺伝子改変によってできたものというわけでは全然なくて、発泡スチロールの親戚のようなものにヒト細胞を蒔いて培養し、形ができあがった時点でねずみの背中に縫いつけているんですね。ですから人間の耳をマウスから生やすような研究をしているわけではないんです。

また、iPS 細胞を使えば試験管の中で自由自在に例えば心臓だったり、脳だったりすい臓だったりみたいな立体的な臓器をつくることができるんでしょうというような質問をされたりするんですけれども、これまでお話してきたよう

に、現在の研究では例えばすい臓の中のベータ細胞という、インスリンをつくるような細胞、あるいは肝臓の細胞そのものをつくるということはできるようにはなっているのですが、立体的な臓器をつくるという研究はなかなか難しいのです。それはどういうことかという、人間のあるいは動物の発生というのは、10 カ月の間、母胎という限られた空間の中で細胞が分裂して増えているわけです。そういう空間的な制約が、立体を形作る要件にもなっているんです。それを平面的な培養皿の上だけで再現するということは、一筋縄ではいかないのです。

ただ、今の説明を逆手に取れば、人間の体や動物の体の中に iPS 細胞を置けば臓器をつくれるよね、ということになります。そこに着目したのが東大医科学研究所の中内啓光先生です。そのアプローチとして今ここにお示ししてあるとおりなんですけれども、まず人間の体から iPS 細胞をつくっておいて、動物の胚に移植を行います。臓器には、それを作り始めるスイッチ役となる遺伝子があります。それをマスター遺伝子というんですけれども、この遺伝子を破壊してやると、その臓器がつかれなくなるわけです。つまり、すい臓をつくるための遺伝子を壊してやると、そのすい臓の部分だけがぱっかりと空いた動物が生まれることになります。つまり、ヒトの iPS 細胞を、マスター遺伝子を壊した動物の胚に移植をしてやれば、空隙となった部分にヒト iPS 細胞が入り込んで臓器をつくってくれるのではないかと、そういうアイデアです。

このように、外側から胚に細胞を注入して発生する動物をキメラといいます。もう少し細かく言うと、2 つ以上の異なった遺伝子型の細胞、あるいは異なった主の細胞同士が一個体の中に混じり合って存在している状態のことを言います。ハイブリッド、雑種というのは、交配によってつくられたもので、黒いマウスと白いマウスをかけあわせれば灰色のマウスが生まれてくるわけなんですけれども、キメラの場合は、黒い碁石と白い碁石を混ぜるようなもので、その 2 つは混ざることなく、それぞれの細胞がわかれた状態で大人になって生まれてくるというものです。

このようなキメラ動物をつくるテクニックを用いた立体臓器をつくる実験では、マウスとラットを使った実験というのが既に行われています。PDX1 とい

う遺伝子を壊すとすい臓がつかれなくなるんですが、このように遺伝子を壊したマウス胚の中に健康なマウスの iPS 細胞、あるいは ES 細胞をインジェクションしてやると、きちんと機能するすい臓ができてくるということは既に確認をされていて、血糖値を下げる効果というのもわかっています。このような方法を中内先生たちは胚盤胞補完法という日本語をつけています。

マウスとマウスというのは同じ種の動物同士なのでキメラができるということはこれまでの実験でよくわかっているお話であつたんですけども、では異なる種の間で動物のマウス、キメラがつかれるか。つまり人と豚というのは種としては全然違うものなので、そうした形のキメラができるかということの予備実験として中内先生たちが行ったのがマウスとラットを使うということでした。マウスとラットというのは、どちらもねずみだから同じようなものだというふうに考えられるかもしれないんですけども、実は染色体の本数が違っている、あるいはあつたりなかったりする臓器があるということで、私たちが思うほどは近い動物ではないと言えます。それで、さきほどの PDX1 遺伝子を壊したマウスの胚を使って、ラットの iPS 細胞を入れてちゃんとラットの iPS 細胞からすい臓ができるかという実験が行われました。写真に示しているように、黒い部分がマウス由来の部分、白い部分がラット由来の部分ということで、もう見た目からしてわかるんですが、この内臓の写真を見ると、緑色に光っている部分というのは、ラットの iPS 細胞に光る仕組みを組み込んだものであるもので、光っているんですが、右側では全く黒くなって見えていないんです。つまり、ラットの iPS 細胞がマウスの中ですい臓をつくれますよということが示しているわけです。またこの細胞を取り出してきて、糖尿病のモデルラットに移植をしてやると血糖を下げるができるということが確認されているので、少なくともマウスラットレベルでは移植のリソース、病気を治療するリソースとしては使えるかなということが示されています。

この次の段階で言えば豚と人のキメラの作出が可能かというようなお話になっていくわけなんですけれども、実は日本においては、動物の受精卵にヒト細胞を入れることはできても、その胚を動物の子宮、当然ヒトの子宮にも移植することはできない、ということが指針で定められています。一方で、アメリカ

やイギリスにおける人と動物の胚を混ぜる行為というのはどうかといえば、アメリカのナショナルアカデミーが人 ES 細胞に関するガイドラインを 2010 年につくっているんですけども、ここの中で禁止されている研究としては、人の ES 細胞及び人多能性幹細胞を人以外の霊長類猿の霊長類の胚に移植をするということは禁じています。やはり人間と霊長類というのは同じではなくとも近いということで、こうした実験をするべきではないとしています。また、霊長類ではない動物にヒト細胞を移植をしてつくったキメラの動物でも、生殖系列に寄与する、つまり生殖細胞を形づくる可能性のある移植を行った場合は、その動物同士の交配を禁止しています。ただこの 2 つというのは禁止というふうに勧告はされているんですけども、それ以外の研究に関しては申請をして審査をちゃんと受けてくださいねということを述べてはいても、禁止をしてはいません。つまり、キメラ胚を動物の子宮に移植すること自体は禁じられていないのです。またイギリスの方を見ても、人の胚をホストにして動物の細胞を移植してはいけないが、動物の胚の中に人間の細胞を入れること、そしてそれを動物の子宮に移植することは禁止をしてはいません。

日本の場合、先ほど言いましたように動物の受精卵の中に人の iPS、あるいは ES 細胞を入れるということは、認められているんですが、それは樹立してから 14 日間までというふうに規定がなされていて、人または動物の体内に移植することを禁止というふうになっています。ただこれも平成 25 年 8 月 1 日総合科学技術会議生命維持専門委員会がこの見解を発表しまして、文科省がこれをキメラ胚の移植を禁止しているという指針の見直しの指示を出すというような状況になっています。私はキメラ胚をつくることについては推進をする立場なんですけれども、ただこの総合科学技術会議がこのような見解を出し、指針の改正論議が始まっているにも関わらず、国民の間での議論が喚起されたという形跡が全くないという状況があって、先ほど柘植先生がなし崩し、お話になりましたけれども、そういう形で研究を推進していったのかということについては疑問を抱かざるをえません。

iPS細胞がくつがえしたこと

iPS細胞がくつがえしたこと、ということで、最後のセクションに入っていくわけですが、iPS細胞がくつがえしたことというのは、1つ大きく言えば、私たちのこういう既に終末分化をしてしまった皮膚の細胞みたいなものが、またES細胞のような性質の細胞に変化できる、ということができるということ自体が常識をくつがえしたことであったわけなんです。これは胚の発生の過程の図にんですが、受精後5日、これは先ほど示した胚盤胞という段階なんですけれども、これがさらに進んで受精後2週間ぐらいになっていくと、もう人間の胚というのはどこの細胞が何になっていくかというのは決まってしまうのです。例えば内胚葉の細胞であればもうすい臓だったり、肝臓だったり、内臓器官にしかありませんし、外胚葉だったら皮膚や神経にしか変わらない。それは実は精子と卵子についてもこの段階で運命が決まっていて、もう人間の体の中にいる限りはずっと精子は精子のままですし、卵子は卵子のまま、というのがこれまでの常識であったわけなんです。ただこのiPS細胞が示したことというのは、たった4つの遺伝子で、終末分化までいていた細胞が多能性幹細胞のようになる、というのはまったく常識にはなかったわけです。ただ、細胞の状態を初期化することができる細胞というのは今までなかったかという、実はありました。それが何かといえば卵子というところになるわけなんですけれども、精子も卵子も、単に細胞に過ぎません。それなのに受精という現象を経ると、からだを形づくる全ての細胞を生み出し、個体をつくり出せるという、いわば特別な細胞だったわけです。これは山中伸弥先生と一緒にノーベル賞受賞されたガードン先生が示したことですけれども、卵子の中に核を移植をするということでその情報がリセットできる。それで個体からまた生まれてくることができるということで、卵子が持っている特別な能力というのが示されました。生命の誕生というのは宗教においてかなり重要な地位を占める出来事であるんですが、生殖細胞というのも、ある意味分子生物学的、生化学的にも卵子というのは特権化された細胞だったわけなんです。しかし、山中ファクタ

ーが卵子が持つ一部の能力をミミックしているわけで、卵子の絶対的な地位というのは融解したということが言えるんじゃないかというふうに思っています。

iPS 細胞を「生殖」にもちいること

さらに加えて言えば、iPS 細胞から生殖細胞をつくるという研究もう行われるようになっておりまして、京都大学の斎藤通紀先生のところの研究室ですけれども、ES 細胞、あるいは iPS 細胞から精子あるいは卵子両方作り出すということができています。2011 年には精子、2012 年には卵子という形になっています。もちろんこれは全部を試験管の上でできるわけじゃなくて、前駆細胞という状態までは体外でできるけれども、その後の成熟に関してはまだマウスの体に戻さなければいけないんです。しかし、iPS 細胞由来の細胞から生殖細胞ができて個体が生まれ、さらにその次の世代もつくれますよということが示されているわけです。ただ、iPS 細胞を用いてこういう生殖細胞をつくるという話をする、と大体クローンのお話と引き合わせて倫理的に問題が、というふうな論調というのは非常に多いわけなんですけれども、そのクローンをつくっちゃいけないという問題に関しても、よく言われる理由としては人間個体の唯一性だとか、生の一回性、ということが論拠にされたりします。平たく言えば遺伝情報をそのまま持っている動物が生まれてくるのはまずいだろう、何度でも人生がやり直せるのはおかしいだろう、というお話なんですけれども、例えば iPS 細胞から生殖細胞をつくれれば、減数分裂を経ているので、遺伝子の相同組換え、いわば遺伝子のシャッフルが既に行われていて、細胞の提供者とは異なった遺伝子の配列をもつわけです。それができるということであれば、クローン作出を認めないというロジックを用いて、iPS 細胞を用いた生殖を否定する言説は、ちょっと惰性にすぎないのではないかと考えています。

生物学的な知識を基盤として考えると、減数分裂を経ているので、ほとんど生体内で起こっているものと変わらないのではないかと。また、京大の石川真帆さんが iPS 細胞についての道徳的な地位を考察するにあたって引用していたように、道徳的な地位からヒト胚を特権的なものとして論拠として「子を育てる

意思」、「子を生みたいという意味」があつてはじめて地位が与えられる、というような指摘があつたりする。そうした「意思」の観点から iPS 細胞を捉えるならば、その前段階には「子をつくりたい」という意思が細胞の提供者、つまり親に当たるひとにあるわけですから、iPS 細胞から生殖細胞を分化させることをタブー視する必要もないし、タブー視を大前提として論議をするのもやはり適当ではないのではないのかということを考えております。

先ほど柘植先生の方から iPS 細胞を用いる生殖細胞、再生医療についてお話があつたんですけれども、今まとめると大体こういうことが問題点としてはあげることができますねというようなお話にはなっております。その推進するにしろ推進反対するにしろ、iPS 細胞や ES 細胞の持つ可能性に瀕する問題というのは、幾つかあつて、それは先端の医科学応用に関してそれを実施する際に検討すべき問題と共通するものも当然あるわけなんですけれども、iPS 細胞だけが持っている、ES 細胞だけが持っているもので均一する問題というものもあります。そういうことを考えていくと、こうした iPS 細胞が持っているような倫理的、法的、社会的問題、いわゆる ELSI 問題というものについてきちんと配慮していく必要があるのではないかなというふうに思います。最後駆け足になりましたけれども、以上で終わらせていただきます。ありがとうございました。

◆スライド

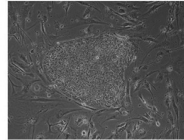
□ 1

iPS細胞が示したこと、覆したこと

京都大学iPS細胞研究所
上廣倫理研究部門
八代嘉美

□ 2

iPS細胞ってナニ？

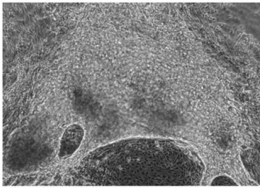


ヒトiPS細胞

Induced pluripotent stem cell = 人工多能性幹細胞
大人の体の細胞から、さまざまな種類の細胞を作りだせる細胞

□ 3

拍動する細胞



iPS細胞から作られた“心筋細胞”

□ 4

人間の体を構成する細胞

人間の体は…約60兆の細胞が構成している
どんな細胞があるか知っていますか？

約200種類の細胞が存在する
種類の細胞がそれぞれのはたらきをすることで
『人間』という生命体の活動を維持することが出来る

□ 5

「幹細胞」とはなにか？

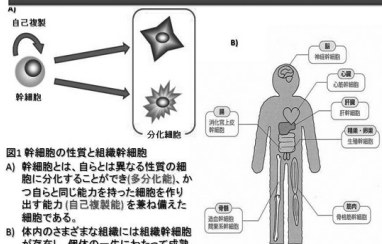


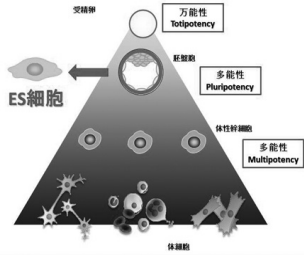
図1 幹細胞の性質と組織幹細胞

A) 幹細胞とは、自らとは異なる性質の細胞に分化することができ(多分化能)、かつ自らと同じ能力を持った細胞を作り出す能力(自己複製能)を兼ね備えた細胞である。

B) 体内のさまざまな組織には組織幹細胞が存在し、個体の一生にわたって成熟細胞を供給し続けている。

□ 6

各種細胞の「能力」の俯瞰



受精卵

ES細胞

全能性 Totipotency

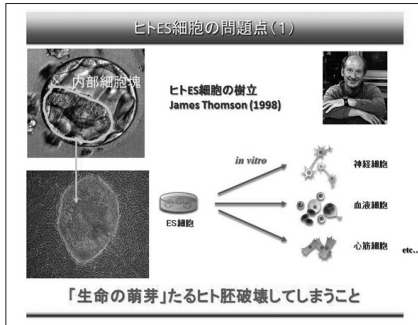
多能性 Pluripotency

体性幹細胞

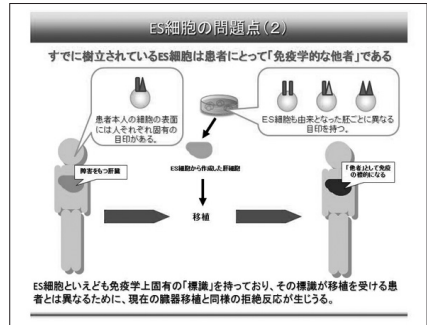
多能性 Multipotency

体細胞

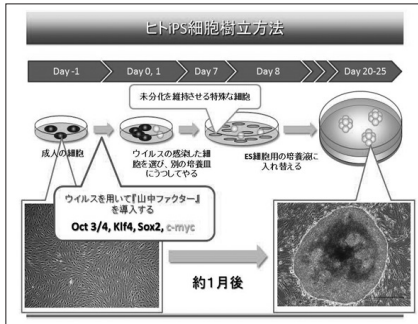
□ 7



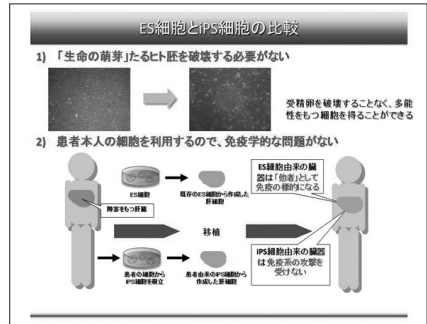
□ 8



□ 9



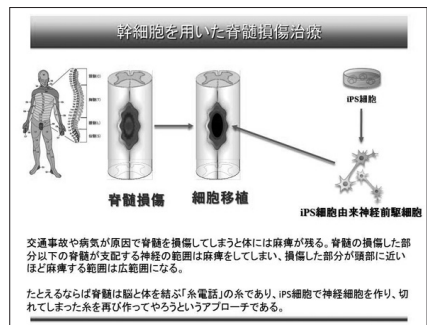
□ 10



□ 11



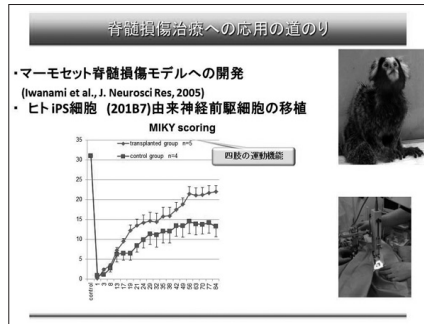
□ 12



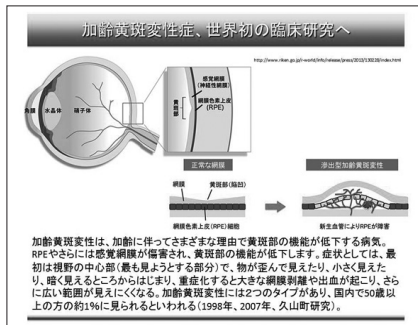
13



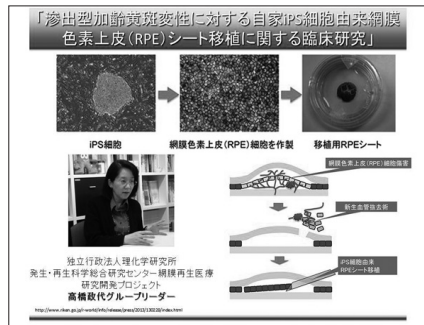
□ 14



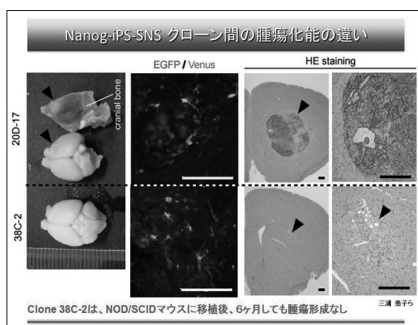
□ 15



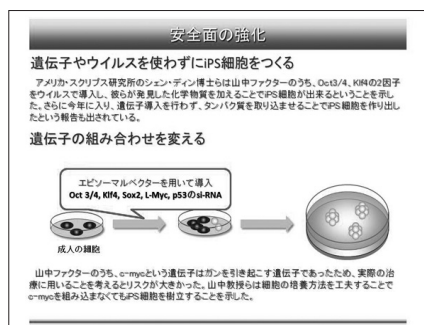
□ 16



□ 17



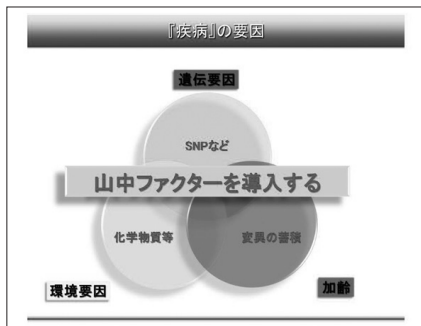
□ 18



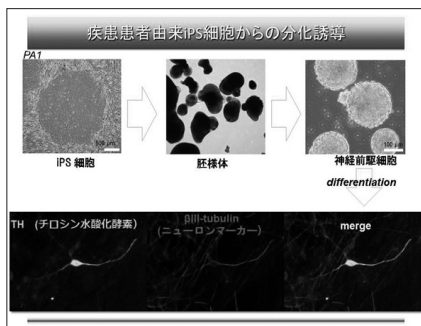
□ 19



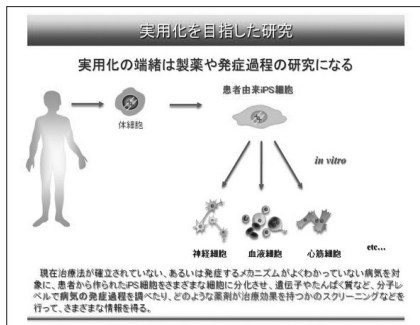
□ 21



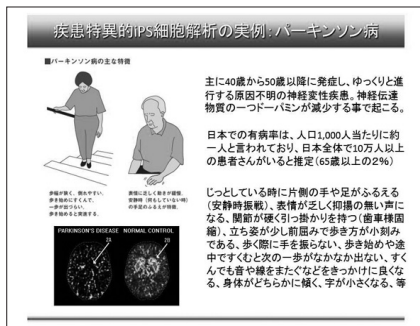
□ 23



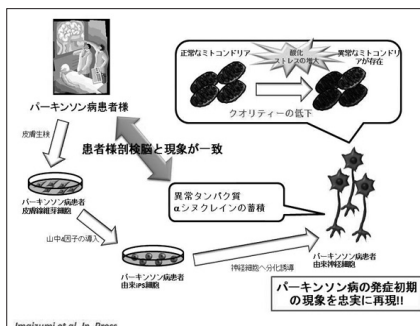
□ 20



□ 22



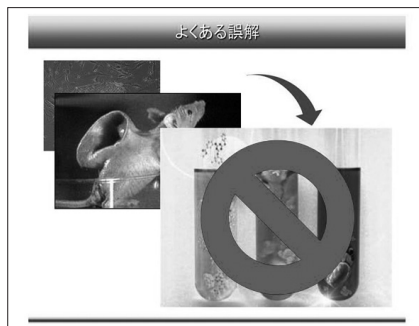
□ 24



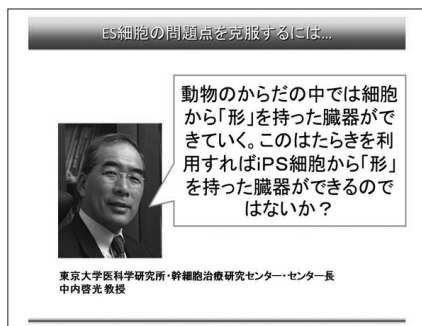
□ 25



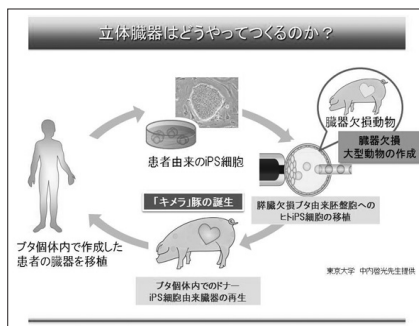
□ 26



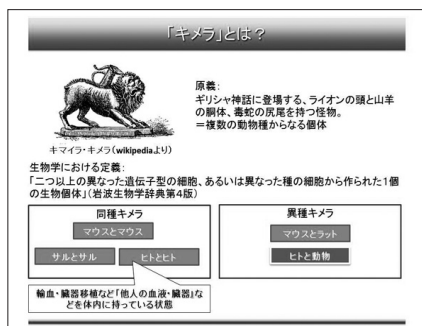
□ 27



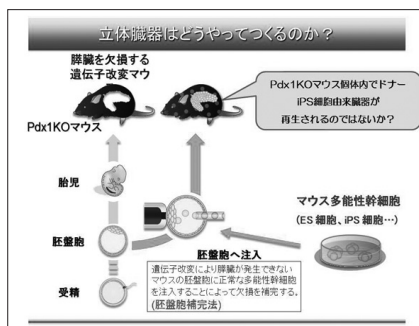
□ 28



□ 29



□ 30



□ 31

異なる種の間で「キメラ」は可能か？

マウス同士の「キメラ」はこれまでもたくさん生み出されてきたが、異なる種の動物（マウスとラット）のキメラ動物が、そして臓器ができるかを示す

臓器欠損マウス内に
ラット iPS 細胞由来の臓器作出

東京大学 中岡隆光先生提供

□ 32

ラット iPS 細胞由来のすい臓ができた

ラットの脾臓を持った Pdx1⁺ マウス (17 週目)

マウス内に作出されたラット脾臓の形態

Pdx1⁺ マウス胚細胞 + ラット iPS 細胞 Pdx1⁺ マウス胚細胞 + ラット iPS 細胞

東京大学 中岡隆光先生提供

Kobayashi et al. Cell 2010

□ 33

アメリカ・イギリスにおける「ヒト・動物性キメラ胚」

米・National Academies. ヒトES細胞研究に関するガイドライン (2010年)
(Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research, 2010 Amendments)

禁止を勧告している研究 (7.3, 7.5)

- ・ヒトES細胞およびヒト多能性幹細胞のヒト以外の霊長類胚への導入を伴う研究
- ・生殖系に導入する可能性のあるヒトES細胞又はヒト多能性幹細胞を導入された動物の繁殖

ESRO (Embryonic Stem Cell Research Oversight) 委員会による追加的審査が必要な研究 (7.3)

- ・ヒトES細胞を脊椎動物の胚、胎仔、成体と混合することを伴う研究
- ・ヒト多能性幹細胞が神経又は生殖細胞や組織になる可能性が顕著な研究。

英・「ヒト受精及び胚研究に関する法律」(1990年制定、2008年改正)
(Human Fertilisation and Embryology Act, HFE法)

移植
ヒト胚をホストとする混合胚の女性および動物への移植を禁止 (第4A条1項、4項)
作成・使用
認める。但し、「人受精及び胚研究認可庁(The Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA)」から「研究のための認可」を取得することが必要。
保管・使用は、原始線索出現、または原始線索が出現しない場合には作成後14日間まで。

□ 34

日本における「ヒト・動物キメラ胚」の扱い

クローン技術規制法 (第2条20号)「動物性集合胚」に該当

第2条20号 次のいずれかに掲げる胚 (略) をいう。
動物胚とヒトの体細胞又はヒト受精胚、ヒト胚分割胚、ヒト胚移植胚、人クローン胚、ヒト集合胚、ヒト動物性複胚、ヒト性融合胚、ヒト性集合胚若しくは動物性融合胚の胚性細胞とが集合して一体となった胚

取扱い期間
原始線索が現れるまでの期間、あるいは、原始線索が現れない場合でも作成した日から起算して14日間のみ (第5条)

胎内への移植
人又は動物の胎内に移植することを禁止 (特定胚指針第7条)

作成・使用
「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 (特定胚指針第2条、第15条2項)

平成25年8月1日、総合科学技術会議生命倫理専門調査会が見解を発表、文科省が特定胚指針の見直し (キメラ胚の動物子宮への移植容認) を指示

□ 35

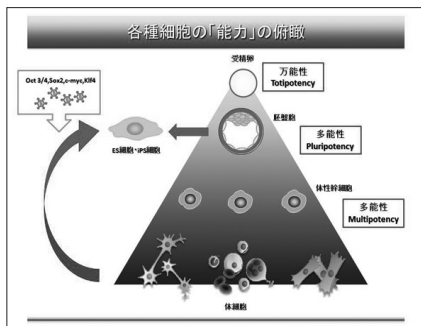
iPS細胞がくつがえしたこと

□ 36

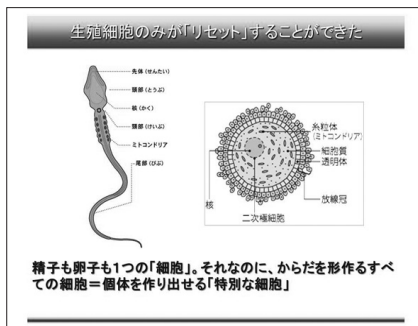
「あるがまま」の発生物学的な描写

原腸胚に到達した後の細胞は、胚葉間転換もおこなない、といわれてきた。生殖細胞も、体内においては「個体の生涯の間」生殖細胞のまま。

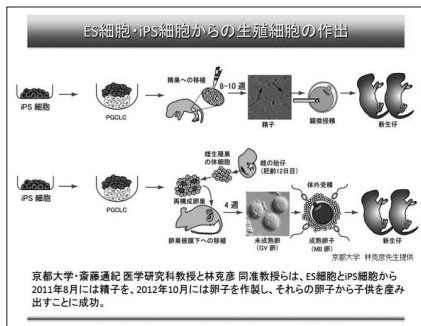
□ 37



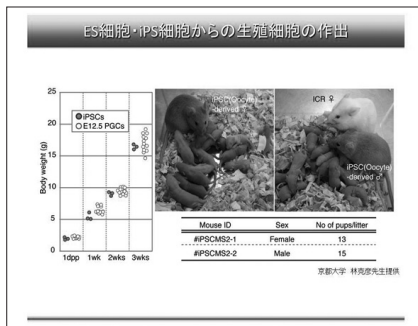
38



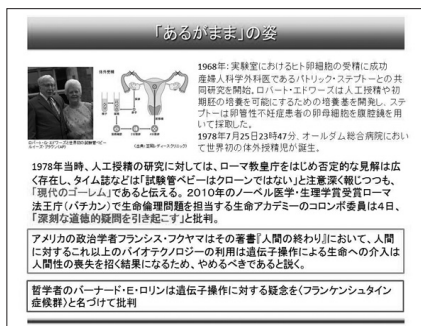
39



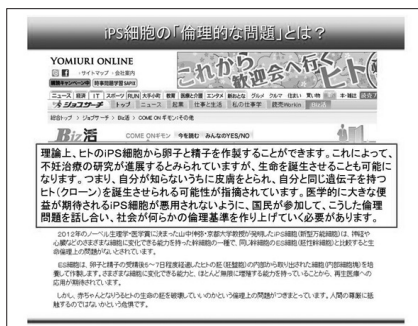
40



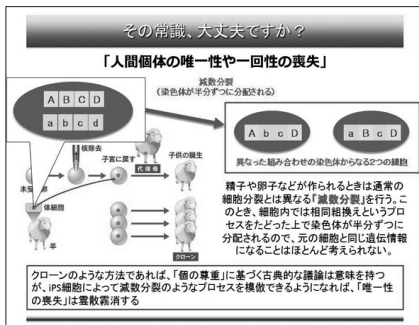
41



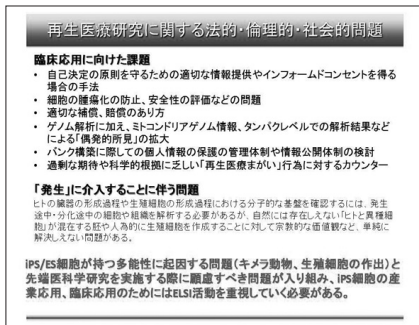
□ 42



□ 43



□ 45



□ 44

