

シンポジウム 「動物性集合胚（ヒトの臓器持つ動物）とは？」

日時：2019年6月8日（土）14時～16時30分

講師：中内啓光 氏 東京大学医学科研究所・特任教授

パネルディスカッション 中内啓光 氏、田中智彦 氏 東京医科歯科大学准教授

司会：島藪進 氏 上智大学教授・東京大学名誉教授

場所：アジア文化会館 研修室 129

今年の春、動物の体内でヒトの移植用臓器を作る研究や、ヒト臓器を持つ動物で病気を再現し、創薬を目指す研究が解禁されました。今行われている臓器移植は、提供される臓器との免疫拒否反応や提供臓器の不足という問題があるが、この技術を使えば、これらの問題が克服できると期待されています。しかし、人間の細胞を含む動物が生み出され、それを利用することは、これまで維持されてきた人間の倫理性を越えるものではないだろうか。このシンポジウムでは、こうした問題について、科学者や専門家だけではなく、市民も加わり市民社会の問題として動物性集合胚とは何かを知り、どこまでこの技術を許容できるかを議論していくものです。

講演 中内啓光：動物性集合胚について 「iPS 細胞から臓器を作る」 国境を跨いだ挑戦

1. 幹細胞とは何か

細胞には階層がありまして受精卵はすべての細胞に分化することができます（全能性幹細胞）。次に受精卵から少し分化した胎盤以外のすべての細胞に分化することができる ES 細胞とか iPS 細胞です（多能性幹細胞）。胎盤ができないので子宮に入れても個体を作ることできません。さらに分化段階が進んで造血幹細胞や神経細胞など組織特異的な細胞ができます。造血幹細胞が神経細胞や肝臓細胞などを作ることはありません。

精子と卵子が受精すると、すぐに分裂を開始し、人間では受精後 5～7 日、100 個位の細胞の塊（胚盤胞という）となり、この胚盤胞

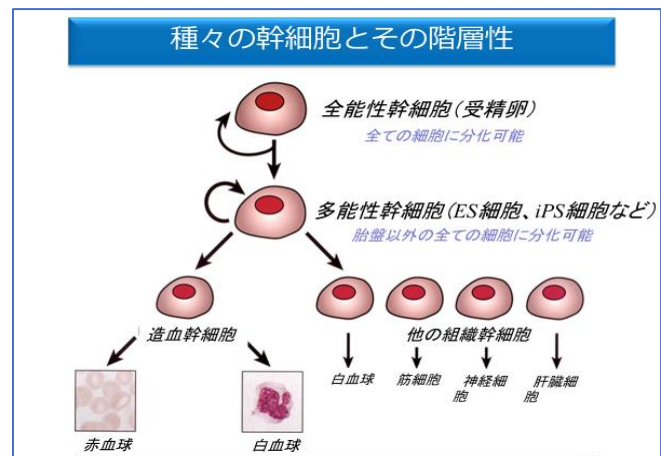
には 2 つの塊があり、1 つの極が将来我々の身体になり、もう一つの極にある塊が胎盤になります。我々の身体になる部分の細胞を取り出して、ある特定の培養条件下で培養するとできるのが ES 細胞です。ES 細胞は培養皿の中でいくらかでも増やせる。一方で培養する条件を変えてやると神経細胞になったり、血液細胞になったり、いろいろな細胞に分化できます。

幹細胞は、いろいろな細胞に分化できる「多分化能」をもつ細胞であると同時に多分化能を持ったまま分裂する「自己複製能」を持った細胞です。自らを維持しながら組織や臓器発生、修復、維持を行う役割を持った細胞です。

2. 動物性集合胚の研究の概要

臓器不全症の治療として臓器移植が治療法として確立しているが、いろいろ問題を抱えています。例えば移植ができるために人工透析で生きていらっしゃる方が 30 万人以上いて、毎年 1 万人ずつ増えています。国民総医療費 32 兆円のうち 1.4 兆円使われています。また、移植受けるためのドナー待ちの時間は平均 14 年、運よく移植を受けても免疫抑制剤の使用が生涯続く。

そこでもし自分の iPS 細胞から臓器を作ることができれば今の臓器移植の問題はすべて解決することになります。では再生医療の研究者は何を目指しているのか？



多くの研究者はES細胞あるいはiPS細胞を試験管の中で分化誘導して網膜細胞とか神経細胞、心臓細胞をつくらせて細胞レベルで移植して治療に充てる研究がほとんどです。しかし、腎不全の患者さんに細胞移植しても治療はできません。何とかして臓器を作り移植できないか？立体的構造を持ち、しかもいろいろな細胞によってつくられている臓器を試験管の中で作ることはほとんど不可能に近い様に考えます。

そこで我々は種々の細胞が複雑な相互作用しながら立体構造を作り上げていく発生の過程を利用することを考えました。

どういう方法かという、キメラ動物と胚盤胞補完法を利用するというやり方です。キメラ動物とは、単純にゲノムの異なる細胞が混じり合った状態の個体を意味しています。発生のきわめて早い時期にゲノムが異なる胚が混ざると、それぞれの細胞が身体の色々な組織や臓器の細胞に分化する能力を持っているので、全身に両方の細胞が入り交じった個体が生まれてきます。遺伝子が混ざるのではなく細胞が混ざった状態です。精子と卵子とが受精する交配とは全く違って、遺伝子には全くタッチしない。

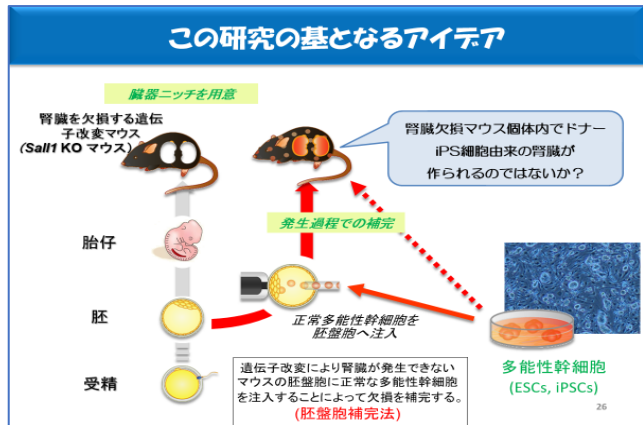
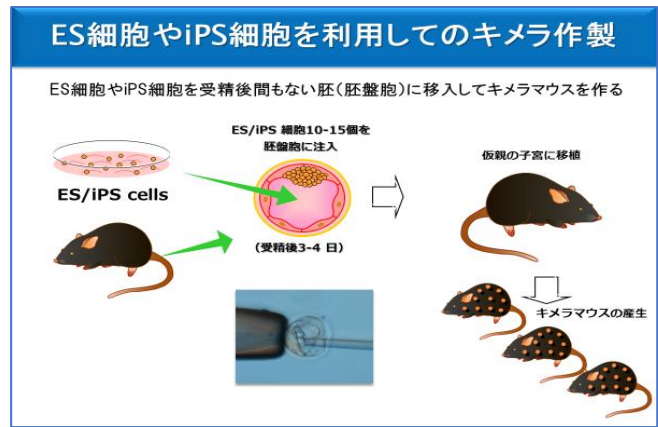
3. どのようにして異種間で臓器をつくるか？

通常は全身の組織・臓器に両方の細胞が混ざって存在します。そこで片方を遺伝子改変して、ある特定の臓器をできなくする（臓器欠損）。このマウスにおいては発生過程で腎臓というスペースが開いていると考えてください。次にキメラの考えを導入して、このマウスの胚に正常な多能性幹細胞（iPS細胞あるいはES細胞）を胚盤胞に注入してやると、腎臓欠損したマウス個体内でiPS細胞由来の腎臓が作られないとか考え、実際、マウスでこの実験をやってみました。予想通りに腎臓ができました。

我々の最終目的はヒトの臓器を動物の中で作ることです。まず異種動物の体内で臓器を作ることができるか？そこでiPS細胞を用いたマウスとラット間（マウスとラットは種が違います）で実際に実験してみるとマウスとラット異種間のキメラの個体ができました。次にラットの膵臓を持つマウスが作れないかと、Pdx1という遺伝子をノックアウトすることで膵臓ができないマウスを作ることができますが、このマウスの胚に正常なラットの胚を混ぜてやると予想通りラットの膵臓を作ることができました。以上のことから異種間で臓器を作ることが確認できました。

私は東大からスタンフォード大学の再生医療研究所へ移って、ヒトのiPS細胞を羊の胚に入れて羊の借り親に着床させてヒトと羊のキメラができることを研究しています。かなり大掛かりな実験で、大学の倫理審査を受けて、承認を得てから実験をやりました。4週齢の羊胎仔中にヒト細胞の数は数千個から数万個に1個と極めてわずかです。このレベルではとてもヒトの臓器を作るとかヒトの顔を持つブタとかのレベルには至りません。これは羊とヒトの間の進化的な距離（遺伝子の違い）によるものと考えられます。

もう一つの方法は、前駆細胞でも細胞死を防ぐような遺伝子を発現させると、そういう細胞がホスト胚のなかで生き残って内臓だけにキメラを作れることを発見し報告しました。こういった方法でヒトiPS細胞が脳、皮膚、生殖細胞等にいくことを防ぐことが可能であることを示しています。



4. 現在の動物性集合胚の課題

最後にヒト臓器作出の実現に向けた課題として、1. キメラ形成能を持つヒト iPS 細胞の樹立。ヒト iPS 細胞の性質を調べる実験系としても重要。2. 特定の臓器だけに iPS 細胞を分化させる技術の確立。倫理的な懸念に対する対応。3. 医療上のシーズと社会のコンセンサスのバランス。研究の内容と医学的有用性に対する理解を得る。4. ヒトと家畜の間での異種キメラの作出。進化的な距離の遠い種間での異種キメラを得る。5. 異種動物個体間でできた臓器の安全性。感染や腫瘍発生の可能性、が挙げられます。

異種免疫応答など。1 項～3 項はようやくクリアできた。実験、研究はこれからであり、決してすぐにヒトの臓器ができるわけではない。

このような研究は、単に移植用臓器を作る事だけでなく、ヒト臓器の発生研究とか、疾患のメカニズムの解明、創薬・毒性試験、新しい治療法の開発等、多くの用途が考えられる価値の高い研究手法と考えられます。

そこで皆さんに考えて欲しいのですが、動物を使って移植臓器を行う医療は成り立つのか？実施すれば多くの難病患者を救うことができるだろう。医療経済の面でも貢献は大きい。一方でこのような研究は社会的、倫理的な問題も含んでいる。どのような問題が考えられるか。このような研究を行う是非。このような医療は社会的にコンセンサスを得ることができるのか？

日本ではこのような研究ができなかったのですが、ようやく 2018 年 10 月に改正案が承認されて、今年の 3 月からこういった研究ができるようになりました。我々も今、申請をしていて許可が出れば 10 年くらいかかりましたが、ようやく日本でもヒトと動物のキメラを作る実験ができるようになります。

*文中の図は当日の発表資料から引用

以上

コメント 島菌進：動物性集合胚を作製することについての倫理的問題（メモ）

1. ヒト胚を作製することの禁止の倫理的根拠は何か？

基本的にヒト胚を研究したり利用したりするということがいいのかという大問題があります。ヒト胚を壊すことに非常に厳しい規律があるのは、キリスト教の世界です。なぜ、いけないのか？そもそも人になるものだからヒトの生命を道具化すること、手段化すること、モノのように扱うことがいけない。ヒト胚だけでなく、ES 細胞あるいは iPS 細胞も全能性はないが、多能性があり、どれくらい勝手に使ってよいか、その辺の倫理的問題があります。

2. ヒト胚と動物性集合胚はどこが異なるのか？

キメラ動物は、動物の中にヒト胚が入るわけでヒト胚と集合胚では何が違うのか？ヒト胚でしてはいけないことは、動物集合胚でもどこまでヒトとしての倫理的地位をもつかが問題となります。

3. どのような動物性集合胚ならば作製を許容できるのか？

例えばヒトの顔をした動物とかヒトの神経細胞を持った動物などヒトとしての性質がどこまで含まれるものなら許されるのか？

4. その基準はどこでどのように決めるべきなのか？

誰が関与者なのか？法的根拠はなくてよいのか？国際的な協議・合意形成は必要ではないのかなどを議論して決める必要があります。

コメント 田中智彦：「動物性集合胚とは？」によせて——人文知の視点から

1. 小原秀雄の「自己家畜化論」

私からは中内先生にお尋ねしたいことの拠り所として、小原秀雄さんの「自己家畜化論」を手がかりに話をしたいと思います。小原さんの自己家畜化論は、人間が家畜飼育と作物栽培を始めて以来、自然環境を人為環境に作り変え、その結果、自然はそのほとんどが社会化された自然になって

しまった。その中で人間は自己家畜化をさらに進めてゆかざるをえない。その場合、self-domestication（自己家畜化）の“self”とは、self-development（自ずと展開していく進化・変化）を意味します。

2. 「自己家畜化論」から見えてくること

このような小原さんの自己家畜化論に、人文知の視点を重ね合わせると何が見えてくるか。例えばフーコーの仕事に援用するなら、17・18世紀には家畜と同じように人間の数を増やし、質を高めるべしという考えが現れ、資源としての「人口」が発見されていきます。また19世紀には、ゴルトンの優生学やバーバンクの育種学が登場し、家畜飼育や作物栽培と同じようにして人間を「改良」しようとする考えも現れてきます。人間はすでに17世紀以来、自己家畜化のシステムに自覚的になり始めていたのであり、優生学はその萌芽の一つであったと見ることもできます。

20世紀の人種登録とそれによる血統の管理という優生学の試みの前に、すでに18世紀に家畜の品種登録とそれによる血統の管理が行われていた事実が見いだされます。あるいは、現代の生殖医療のテクノロジーが、すでにアニマルテクノロジー（獣医学や畜産学）によって行われていることを見いだされます。

3. 自己家畜化と脳死・臓器移植

今日のお話と直接に関係する臓器移植の場合にも、例えばウィラード・ゲイリンがその論文(1974年)で、脳死体がホルモン等の製造工場になりうるなどいくつかの利用法を提案したことが思い出されます。もう一つ、カズオ・イングロの『わたしを離さないで』*Never Let Me Go*も見逃せません。この小説の主人公たちは移植用臓器の獲得のために「作製」されたクローン人間です。近未来に私たちの社会は、深刻な臓器不足を解消する方法としてクローン人間を作製し、彼らに臓器を提供して死ぬことを義務づけます。彼らは人間扱いされない人間、あるいは人間未満とされる人間、「亜人間」(sub-human)として生きさせられます。

これを非人間的とする見方からは、今日のテーマでもある「ヒトの臓器をもつ動物」の利用が一つの解決策に映るかもしれません。「脳以外にヒトの臓器をもつ生物」の作製に向かうものではないでしょうか。そもそも臓器移植は「脳死」という概念なしには成り立ちません。この概念を正当化するのには、「人間であること」の基準を脳という臓器に求める「脳中心主義」です。それは、ヒトの脳さえなければ、つまり脳以外にヒトの臓器であれば、その「生物」を移植に利用することも正当化するでしょう。

4. 問わなければならないこと

「亜人間」や「脳以外にヒトの臓器をもつ生物」を作製しかねない方向への文化や社会の変容が何をもたらすのか、その中で形づくられる人間の自己理解がどうなるのかを、問わずに済ますことはできません。

ここでは重要な論点を二点だけ挙げておきます。一点目は、「安全性／リスク」や「利益／コスト」の議論がそうした方向への歯止めになるのかということです。

安全性やコストの話は、「できる」を追求する技術の論理からすれば乗り越えるべき課題であって、その意味ではそもそも歯止めにはなりません。だからこそ、「できる、けれども、しない」ことをいかに可能にするか、そのことを問わなければならないのです。

例えばゲノム編集の三世代にわたる技術開発を見ていると、科学の発見が技術に応用されているというよりも、技術の要求がむしろ科学の発見を導いているという印象を強くもちます。そうすると技術が科学を、また人間を、技術の論理の赴くところへと連れていくこととなります。それはいったいどこなのか。生命科学技術のまさに最先端に立つ中内先生に伺うことができたなら有り難い。

二点目は人間が自己家畜化をさらに進めてゆかざるをえないとするなら、どのような未来のヴィジョンを描いたらよいかということです。

その場合、人間と家畜——実験動物も含めるべきでしょう——が相似た存在で、「人間が家畜に対して行うことは、人間に対しても行われるようになる」という命題が妥当するとしたら、例えば「いのち」について考える時、人間の「いのち」についてだけ考えるわけにはいかなくなります。

そういう「いのち」へのディセンシー（decency）をどのようにして回復するか、回復すればよいのか——自己家畜化のシステムに自覚的（self-conscious）にならねばならないとするなら、あわせて考えられるべき問いであるはずです。

「ヒトの臓器をもつ動物」と聞いて抱く違和感や抵抗感、危機感を、たんなる主観的な感想だとか、よく知らないがゆえの不安だとして片づけてしまうのではなく、そうした事態はどうすれば未然に防ぐことができるかについて、生物学者はもちろん私たちも、考えるべき時が来ているのだと思います。

以上

パネルディスカッション

司会者：島藺進 パネラー：中内啓光、田中智彦

司会者：田中先生の言われた「脳以外はヒト臓器を持つ生物」はできるのですか？

中内：ヒトとチンパンジーの間でやれば倫理上の問題、技術上の問題はあるが、できないことは無いでしょう。それを研究する意義を考えるとあまり合理性のあるテーマとは思えません。アメリカでは、人間と霊長類との間のキメラを作ることは禁止されています。その動物をどのように処理してよいかわからないためです。倫理的に良くない。

司会者：田中先生のお話を聞かれてどう思いますか。

中内：個人的な意見として、私は、技術と科学は表裏一体であって、見方によっては新しい技術が科学を引っ張っていくようにも見えるかもしれませんが、新しい科学の進歩には新しい技術が確実に必要なんです。進化の科学は進歩していないので、そこをどうやって捉えるか。ある時は技術が先に行くが、多くの場合は科学の疑問を解くために技術が開発するというのもりある。

田中：目的が果たして妥当かどうかということについてですが、科学の発見があってそれを使って実際に何かをやる時、その目的についての判断は科学者・研究者に任されているというお考えでしょうか。

中内：例えば研究者や科学者は、基本的にはいろいろなことをやる自由はあるし、そういうことをやってきたからこそ今の科学がある。しかしその中で社会に対して不安を与える、危険があるなどの理由でやってはいけない研究もあるはず。その判断は科学者だけでなく、倫理学者や社会学者、一般の人等によってなされ、ガイドラインなり、法規で定められるべきことであると思います。基本的には科学も技術も学問も人間の好奇心が基にあり、より純粋でいい、目的意識がなくて単に興味でやっているのが理想だと思います。そういった研究が50年後とか100年後に人間にとって非常に価値を生み出すのではないか。一方で社会は新しい技術に対して常に注意深く監視し、柔軟かつ迅速に対応する必要があります。

田中：興味に基づき自由に研究を進めるのがよいということですが、例えばヒトとサルの子を交配して作ってみたいから作るというようなことはダメという「常識」があるうちはまだよいかもしれませんが、いつまでそれをあてにできるのでしょうか。すでに今日のバイオテクノロジーの問題でも、いくら知的関心に導かれていようとやはりダメなものはダメで、目的自体がかつての科学よりも厳しく問われなければならない現実があるのではないのでしょうか。

中内：全くその通りだと思います。基本的には自由だが、社会に危険を与えると合理性がない研究にお金を増やすというのは、良くない。一つ難しいのは、国によって判断基準が違う、国を超えた広範な規則なり法律なりを考える必要がある。例えば生殖細胞での遺伝子操作は禁止とか、動物人間をつくらせてはいけないとか、クローン人間をつくらせてはいけないなど世界的に納得できるものがあるだろう。

司会者：『特定胚に関するガイドライン』が10数年前にできてまして、そこでは集合胚だけはいいことになった。ただそれを子宮に戻すことなどいくつか禁止条項があった。それを今回解禁しました。こうなると動物性集合胚についてはかなり自由に研究できるようになったと思いますが、どうとらえていますか。

中内：私は基本的に法律でがんじがらめに縛りがかかることが日本のES細胞研究を遅らせ、動物性集合胚の研究も遅らせることに結果的になっている。最低限法律で規定した以外は、その時点

におけるきちんとした科学技術を理解できる倫理委員会を作り、そこで科学的、倫理的、社会的、法律的な観点に基づく審査を受けて、その研究が公にやるかどうかを判断すべきだと考えています。

以上 （文責 神野芳紀）