

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22790491

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞研究をめぐる倫理的・法的・社会的問題に関する研究

研究課題名(英文) Study on Ethical, Legal and Social Issues of Human iPS cells

研究代表者

神里 彩子 (AYAKO, KAMISATO)

東京大学・医科学研究所・特任准教授

研究者番号：70554509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヒトiPS細胞研究をめぐるELSI(倫理的・法的・社会的問題)について、「内容面」と「手続き面」という2つのレベルから検討した。前者に関しては、特にヒトiPS細胞を動物の受精卵に入れて作製する「動物性集合胚」のELSIについて、諸外国の動向も踏まえて考察し、今後検討すべき課題等の抽出を行った。後者に関しては、ヒトiPS細胞を作成する場合のインフォームドコンセントのあり方等について考察した。

研究成果の概要(英文)：In this project, I studied Ethical, Legal, Social Issues (ELSI) of human induced pluripotent stem cells (iPS cells) research from two aspects, "content" and "procedure". With regard to the former, I considered, especially, about ELSI of human-animal chimera produced by introducing human iPS cells into animal embryo, with looking the trends of such research in abroad, and extracted the points to consider. On the latter, I examined the way of having informed consent from the cell donor and so on.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：再生医療 iPS細胞 ELSI

1. 研究開始当初の背景

1998年、アメリカのウィスコンシン大学で世界で初めてヒトES細胞の樹立に成功したことが報告された。この細胞は、自己増殖能を持ち、且つ、体のさまざまな細胞に分化することができる「多能性細胞」である。そのため、核移植技術と組み合わせることにより拒絶反応の無い細胞や組織に分化させて医療に応用するという「再生医療」への大きな期待が寄せられた。しかしながら、他方で、ヒトES細胞の樹立にはヒトの受精卵の滅失を伴うため、「人の生命の始まりはいつか」という倫理的・法的・社会的問題(ELSI)を世界的に生じさせることとなった。そして、多くの国で、ES細胞研究に関する法的規制等が設けられた。

そのような中、京都大学・山中伸弥教授の研究チームは、2006年にマウスの体細胞に¹⁾、翌2007年にはヒトの体細胞に4つの因子(Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4)をレトロウイルスベクターで導入し、形態や増殖能がES細胞と類似し、分化多能性も持った人工多能幹細胞(iPS細胞)の樹立に成功した²⁾。また、同日、世界で初めてES細胞を作製したウィスコンシン大学のジェームズ・トムソンらのグループもヒトの胎児の細胞に4種類の遺伝子(OCT3/4、SOX2、NANOG、LIN28)を導入する方法でiPS細胞の樹立に成功したことを論文で発表した³⁾。

ヒトiPS細胞の樹立の成功は、その作製に受精卵を用いないため、ES細胞に伴う倫理的問題を解消するものとして、倫理面からも歓迎された。たとえば、ヒトiPS細胞の樹立成功に関して、バチカンの生命アカデミー会長のスグレッチャ司教は、「歴史的な成果だ。受精卵を使うES細胞も、治療のためと称するクローン技術も必要なくなる。つらい議論も終わりになるだろう」(バチカン放送のインタビューで)と述べている。

しかし、果たして、ヒトiPS細胞を用いた研究という新しい研究領域において、本当に倫理的問題や法的・社会的問題はないのだろうか。ヒトiPS細胞を用いた研究は倫理的問題を孕まない研究と位置づけられたことから、そのELSIについての検討が行われてこなかった。しかし、ヒトiPS細胞を用いた研究についてもこれらの観点からの研究が必要であると感じ、本研究に取り組むことにした。

1) Takahashi K, Yamanaka S. (2006). "Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors". *Cell* 126: 663-676.

2) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. (2007). "Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors". *Cell* 131: 861-872.

3) Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. (2007). "Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells". *Science* 318: 1917-1920.

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトiPS細胞を用いた研究におけるELSIを明らかにすること、また、問題解決の道筋をつけることである。

ところで、東京大学医科学研究所では、ヒトを対象とする研究の対象者の健康や権利・尊厳を守り、また、研究者が適正且つ円滑に研究を実施できるように支援を行う組織として「研究倫理支援室」を設置している。研究倫理支援室の業務は多種あるが、そのうち日常的に行うのが研究者に対するコンサルティング業務である⁴⁾。筆者は同支援室の教員として、コンサルティング業務に当たっている。その中で、ヒトiPS細胞研究を行っている研究者からの倫理的・法的・社会的問題についての相談は少なくない。また、その内容も本質的な検討・解決を要するものから、倫理申請に関するものまで多岐にわたっていた。

このような経験から、ヒトiPS細胞研究をめぐるELSIは、大きく2つのレベルに分けることができると考えた。一つがiPS細胞研究の「内容面」に関する問題で、他方が「手続き面」に関する問題である。前者の例としては、遺伝子欠損ブタの初期胚にヒトのiPS細胞を注入し、ヒトと動物のキメラ胚・個体を産生することが挙げられる。後者の例としては、体細胞を提供する、あるいは、ヒトiPS細胞の投与・移植を受ける研究対象者に対して、説明文書で説明すべきことは何か、ということが挙げられる。

4) 神里彩子, 武藤香織. 「研究倫理コンサルテーション」の現状と今後の課題 東京大学医科学研究所研究倫理支援室の経験より, *生命倫理* 20(1): 183-193, 2010.

3. 研究の方法

上述のように、本研究はヒトiPS細胞研究の倫理的・法的・社会的問題を「内容面」お

よび「手続き面」の2つのレベルに分けて考察した。ヒト iPS 細胞研究の「内容面」についての ELSI 研究は、ヒト胚研究、動物実験、異種移植など関係するテーマに関する国内外の文献調査による方法で行った。

ヒト iPS 細胞研究の「手続き面」に関する ELSI 研究では、国内外の論文や報告書等の文献調査による方法、並びに、ヒト iPS 細胞研究を行っている研究者との意見交換や聞き取り調査の方法を用いて行った。

4. 研究成果

1) 研究目的 iPS 細胞研究の内容面に関する ELSI 研究に関して

< 現行法・指針による規制の整理と課題の精査 >

移植医療は目覚ましい発展を遂げてきたが、脳死または心臓死の人からの臓器提供は世界中で著しく不足している。このような状況より、移植臓器の提供を待つのではなく、移植可能な臓器を作り出そうというのが再生医療の一つの目標となっている。

そのために、現在、特定の臓器を作ることの出来ない遺伝子欠損動物、具体的には臓器のサイズがヒトに近い遺伝子欠損ブタの初期胚にヒトの iPS 細胞を注入し、それをブタの体内に戻してヒトの細胞からなる臓器をブタの体内で作成することが考案されている⁵⁾。

遺伝子欠損ブタの初期胚にヒトの iPS 細胞を注入して作製された胚は「動物性集合胚」に該当し、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」(平成 12 年法律第 146 号、以下「クローン技術規制法」と記す)及び「特定胚の取扱いに関する指針」(文部科学省告示第 83 号、以下「特定胚指針」と記す)の遵守が必要となる。すなわち、クローン技術規制法では「動物性集合胚」について、その作成や作成された動物性集合胚の人又は動物の胎内への移植の可否などを定める指針を作成すること(第 4 条) また、作成が認められた場合には文部科学大臣への届出を行わなければならないこと(第 6 条、第 7 条)を定めている。そして、第 4 条に基づいて作成された特定胚指針では、「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」を実施する目的に限り、動物性集合胚の作成を認めている(第 2 条、第 15 条)。また、作成に用いられるヒトの細胞は、輸送費その他必要な経費を除いて無償で提供されたもので(第 3 条) 且つ、提供者から動物性集合胚の作成に用いられることについて書面による同意を得て提供されたものでなければならないとしている(第 16

条)。そのため、購入した細胞や細胞バンクから供与された細胞を用いて動物性集合胚を作成することは認められない。また、手続き面では、動物性集合胚の作成を計画する者は、文部科学大臣への届出を行う前に、機関内倫理審査委員会の意見を聴取することを条件としている(第 18 条)。このような条件および手続きをクリアして作成された動物性集合胚は、原始線条が現れるまでの期間、あるいは、原始線条が現れない場合でも作成した日から起算して 14 日間のみ取扱うことができ(第 5 条) 人又は動物の胎内に移植することは禁じられている(第 7 条)。

2010 年 7 月、同法律及び同指針が 2000 年、2001 年に制定されてから最初となる「動物性集合胚」作成研究の届出が文部科学省になされ、9 月から研究が開始した。これは、東京大学医科学研究所の研究者の実施することから、筆者も研究立案段階から倫理面での支援に携わった。この研究は、移植用臓器の作成を最終的な目標として、その前提となるキメラ形成の有無を確認するために、ヒト iPS 細胞をブタ、マウス等の胚に移植して「動物性集合胚」であるところのキメラ胚を作成するというものである。

この研究でキメラ形成が確認された場合、次は、そのキメラ胚を動物の母胎に移植するステップに進むことが同研究の目的から必須となる。しかしながら、上記のように、「動物性集合胚」を動物の母胎に戻すことは「特定胚指針」で禁止されている。しかし、これは、「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」を動物性集合胚研究の将来的な進路と位置づけた同指針の趣旨とも矛盾すると考えられる。

そこで、本研究において、複雑化している人と動物のキメラに関する概念整理からはじめ、これまでの議論、日本における異種移植も含めた規制の範囲の現状とその問題点を精査した。その結果、下記の表のように、規制や議論の空洞化が生じていることを明らかにした。

表1 ヒトと動物のキメラのパターンと規制状況

ドナー	レシピエント	ヒト			動物		
		個体	胎児	胚	個体	胎児	胚
ヒト	臓器				x?	x?	
	組織				-	-	
	体細胞 幹細胞(体性+ES+IPS)				-	-	▲
動物	臓器	△	△?				
	組織	△	△?				
	体細胞 幹細胞(体性+ES+IPS)	△	△?	x	x?	x?	x

x: 禁止 ▲: 特別な倫理的規制の下で容認 △: 特別な規制の下で容認
-: 特別な規制なし(容認)

そして、人と動物のキメラ胚研究の規制のあり方について再議論を行う上での検討課題を考察した。その結果、下記を検討すべき

論点として抽出することができた。

・取扱い期間について

- 原始線条の出現まで、あるいは作成日から 14 日間までとするものの合理性についての検討

・動物胎内への移植禁止について

・移植用臓器の作成に関する基礎的研究目的に限定していることについて

- 「基本的に動物」であることを理由として動物性集合胚の作成を認めたこととの整合性の検討

・動物胎内へのヒト - 動物キメラ胚の移植を認めた場合、産生されたヒト由来の臓器のヒトへの移植試験について

- 「臓器の移植に関する法律」「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」では、対応できない。

動物 - ヒトキメラ胚は、「当面の間、作成禁止」(特定胚指針第 2 条)

- 研究の有用性についての再検討

< 諸外国の動向調査 >

また、本研究では、人と動物のキメラ胚研究の ELSI に関するイギリスとアメリカの動向についても調査した。

●イギリスの動向

イギリスでは、生殖補助医療や胚研究、それに伴う胚や配偶子の取り扱いを規制する「人受精及び胚研究に関する法律(The Human Fertilisation and Embryology Act、以下 HFE 法)」が 1990 年に制定されている。この法律についての 3 回目の改正が 2008 年にあり、そこで新たに動物由来の DNA が優勢とならない範囲でヒトと動物の遺伝物質が混合された胚、「ヒト混合胚(human admixed embryo)」という概念が導入された。「ヒト混合胚」は、四つのパターンを含む概念で、その一つが、一つ以上の動物の細胞がヒトの胚に導入された動物 ヒトキメラ胚である(HFE 法 § 4A(6))。有用な動物 ヒトキメラ胚作成研究が将来的に生じたときに備え、広く HFEA の認可対象にしたということだろう。従来の胚研究一般に対する規制と同様、「ヒト混合胚」作成には、「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となる(HFE 法 § 4A(2))。また、作成した胚の保管及び使用は、原始線条が出現するまで、または原始線条が出現しない場合には作成後 14 日間までに限られ、女性および動物の体内へ移植することは禁止されている(HFE 法 § 4A(1) (3) (4))。

ヒト 動物キメラ胚については、「動物実験」の枠組で、「1986 年動物科学的処置法 (Animal (Scientific Procedures) Act 1986、

以下 ASPA)」に基づいて規制されている。この ASPA は、ヒト以外のすべての生きた脊椎動物及びマダコに対する、痛み、苦痛、精神的苦痛、持続する害を引き起こす可能性のある科学的処置を対象とし、このような行為を内務大臣が発行する「個人免許」保有者が、「施設認定」で、「プロジェクト免許」で指定されたプロジェクトの一環として行う場合に限って許可している。このように、ヒト 動物キメラ胚の作成・移植に用いられる動物、そして、キメラ化して生まれてくる動物の福祉の観点から規制が行われているのが現状である。

もっとも、2009 年 11 月よりイギリス医学アカデミー (The Academy of Medical Sciences) が、ヒト - 動物キメラを含むヒト物質含有動物を用いる研究について、研究の現状と今後の予測、社会的・倫理的問題、ヒト物質含有動物の福祉の問題、また、現在および将来の規制についての調査・検討を開始した。2011 年 7 月に発表された報告書では、次のような勧告が出された。

・カテゴリ 1：大多数の ACHM 実験

- 新しい問題を引き起こさず、動物を用いた他の研究と同様に ASPA により規制。

・カテゴリ 2：一部のタイプの ACHM 実験

- 国家専門家組織による追加的な専門家審査を条件に、認められるべき。

現在のところは -

・“人間のよう”な脳機能を作り出す可能性のある、動物とりわけ大型動物の脳の大きな改変

・動物に機能するヒトの生殖細胞の生成又は増殖を導く可能性のある実験

・進化において近い種と区別する上で最も寄与すると認識されるヒトの特性 - 動物の外観 (皮膚タイプ、四肢、顔の構造) やふるまい - を顕著に改変することが予想できる実験

・ヒトの遺伝子や細胞をヒト以外の霊長類に加えることを伴う実験。

・カテゴリ 3：極めて狭い範囲の ACHM 実験

➢ 非常に大きな生命倫理の問題を生じさせ、且つ、十分な科学的正当化を欠くため、現段階では実施されるべきでない。但し、該当する研究は国家専門家組織によって定期的な審査を受けるべき。現在のところは -

・移植した(ヒトの)細胞が、発生する胎児において「センシティブ」な表現型の変化を導かないことについて説得力がある証拠がない場合に、ヒト以外の霊長類とヒトの ES 細胞又は多能性幹細胞を混合することにより作られた胚を、発生から 14 日以降、又は、原始線条形成の最初の兆候があらわれた段階以降 (どちらか先に生じた方) も発生させること。・ “人間の

ような”ふるまいを生み出すなど、ヒト以外の霊長類の脳の重要な機能的改変をもたらす可能性がある」と国家専門家組織において判断された、ヒト由来神経細胞のヒト以外の霊長類への移植。

・ヒト胚又はハイブリッド胚の産生を導く可能性のある、生殖腺にヒト由来生殖細胞をもつ、あるいは発生させる可能性のある動物の繁殖。

●アメリカの動向

アメリカでは、National Academies が「ヒト ES 細胞研究に関するガイドライン (2010 年改訂、Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research, 2010 Amendments) において、以下の勧告をしている。

・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
- 生殖系列に寄与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

・ESCRO (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の細胞や組織になる可能性が顕著な研究。

* t

・神経系幹細胞 (7.4)

- 神経系幹細胞は pluripotent ではないが multipotent であるため、キメラ動物の神経組織に寄与する可能性がある。ESCRO 委員会は、神経系幹細胞を用いたこのような実験の審査及びモニターを行うか否かについて決定するべき。

また、NIH の「ヒト幹細胞を用いた研究のためのガイドライン」(Guidelines for Research Using Human Stem Cells (2009)) でも、次のような方針を立てている。

IV. 適格なソースに由来するヒト ES 細胞及び/又はヒト iPS 細胞を用いた場合であっても、NIH から助成を受けることのできない研究

A. ヒト ES 細胞 (たとえガイドラインに従って提供された胚から樹立されたものであっても) 又はヒト iPS 細胞を霊長類 (ヒトを除く) の胚盤胞に導入する研究。

B. ヒト ES 細胞 (たとえガイドラインに従って提供された胚から樹立されたものであっても) 又はヒト iPS 細胞の導入が生殖細胞系列に寄与する可能性がある場合の動物の繁殖を伴う研究

このような考察から、動物性集合胚の動物胎内への移植を認める場合の条件として、<移植する臓器・組織・細胞の範囲> × <レシピエントとなる動物種> × <レシピエントの発生段階> のそれぞれの組み合わせを検討する必要があることが明らかになった。

5) 詫摩雅子(協力: 中内啓光)「特集 再生医療 iPS 細胞の衝撃」日経サイエンス 38 巻 8 号(2008 年)33 頁

2) 研究目的 iPS 細胞研究の手続き面に関する ELSI 研究

前述のとおり、研究倫理支援室の教員として、ヒト iPS 細胞研究を行っている研究者からの相談を受ける立場にいる。本研究では、そのようなまさに研究の現場にいる研究者からの相談や研究者との意見交換を通してあぶり出された課題やニーズを拾い上げることを行った。

●インフォームドコンセント

山中伸弥教授のノーベル賞受賞により、iPS 細胞についての一般市民の理解は進んだが、それ以前の認知度は低かった。そのような状況において、基礎研究に協力していただく研究参加者にとって理解しやすい説明文書・同意文書とはどのようなものが検討した。

また、iPS 細胞を用いる臨床試験は First-in-Human 試験であるゆえに未知のリスクを伴うものであるが、患者の「治癒や改善」に対する期待は大きい。そのため、therapeutic misconception の懸念は大きい。そこで、iPS 細胞臨床試験の First-in-Human 試験という側面での倫理的課題や、癌の第一相臨床試験の参加者が抱く当該試験への期待や態度に関する文献調査を行った。その結果、患者への説明の内容や方法が、極めて重要となることがわかった。

加えて、研究が進展して臨床試験を開始することができるようになった場合に、既に基礎研究用に採取した体細胞を用いて iPS 細胞を樹立することが認められるか否かについても検討した。この結果は、JST 再生医療ハイウェイ事業における課題に反映された。

さらに、文部科学省再生医療実現化プログラム(現、再生医療ネットワークプログラム)において作製された iPS 細胞については、理研 BRC への寄託が求められるようになったが、その説明文書を、研究者に意見聴取しながら作成した。

●iPS 細胞の樹立に伴う感染症検査の結果の

返却

iPS細胞の樹立研究においては、研究者の感染防止目的、あるいは、臨床用のiPS細胞樹立目的であれば、レシピエントへの感染防止目的で、肝炎やHIV等の感染症検査が行われる。検査目的には合理的理由があるが、「陽性」の結果が出た場合、体細胞を提供したドナーにとっては、予期せぬ精神的ダメージを受けることになる。また、個人情報としても高度のセンシビリティを有し、その扱いには慎重でなければならない。そこで、検査結果の返却方法について、研究者やリサーチコーディネータから実際の状況を聴取し、返却の仕方について検討した。

●ネットワークづくり

筆者の所属する東京大学医科学研究所のヒトiPS細胞研究者のほか、京都大学や慶應義塾大学などでヒトiPS細胞研究に従事する研究者や倫理支援担当者とのネットワークを構築することができた。これにより、研究支援体制の状況、また、研究推進に向けて研究倫理の面からどのような支援が必要か等について意見交換をすることができた。

また、ヒトiPS細胞の保管・管理体制や匿名化の保持、公平性を担保した分配システム等ヒトiPS細胞のバンク化事業における運用上の課題について相談を受け、助言をすることも行った。その際には、文部科学省のリーディングプロジェクト「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」により東京大学医科学研究所内に設置された「バイオバンクジャパン」の運営を調査し、それを参考にした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1件)

神里彩子、ヒトと動物のキメラを作成する研究はどこまで認められるか? - 再議論に向けた検討課題の提示 -、生命倫理 21(1)、2011、pp.22-32

[学会発表](計 2件)

- ・ Ayako KAMISATO, "Ethical review" as a tool to connect scientists and society: How can we improve it?, The Society for Social Studies of Science, 2010
- ・ 神里彩子、移植用臓器の作成を目的とした動物 人キメラ個体の産出、日本生命倫理学会、2010

[図書](計 1件)

神里彩子、生命科学研究の自由とその規制をめぐる憲法学的考察、学位論文製本、2012、151

[産業財産権]
出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神里 彩子 (Ayako KAMISATO)
東京大学 医科学研究所 特任准教授
研究者番号: 70554509

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: