

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460586

研究課題名(和文) 先端幹細胞技術と既存医療の合流がもたらす社会的インパクトに関する研究

研究課題名(英文) Social impact of integration of advanced stem cell technology and existing medicine

研究代表者

石井 哲也 (Ishii, Tetsuya)

北海道大学・安全衛生本部・教授

研究者番号：40722145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：人の生と死に関する生殖細胞と神経細胞を創出する幹細胞技術について、研究進展を見極め、規制隘路、倫理的課題、社会への影響を考察した上で、その応用の正当性を検討した。生殖細胞創出技術は、倫理的課題や規制上の問題が残るものの、がん治療生存者の妊孕性確保のための生殖医療応用に正当化の可能性を見出した。神経細胞創出技術の検討深化はまだ不要と判断した。研究の中で、幹細胞技術に統合しつつあった新しい遺伝子工学、ゲノム編集に検討の必要性を認め、倫理的、法的、社会的課題を分析し、その成果を論文や全米科学アカデミーで発表した。また、日本学術会議の検討員会に参画し、提言とりまとめに貢献した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to assess the development of advanced stem cell technologies that can produce human germ cells and neural cells, then considered whether their application is justifiable, while assessing ethical, legal, and social issues. Regarding stem cell technology to produce germ cells, it was concluded that its reproductive use for restoring fertility in cancer survivors may be justifiable, despite remaining ethical and regulatory issues. Concerning stem cell technology for generating neural cells, it was too early for in-depth consideration on the justification yet. During this research, the investigators recognized the emerging issues surrounding genome editing in medical research, which had been also integrated into stem cell research, and published bioethics articles and talked at the US National Academies of Sciences. In addition, the principle investigator joined a special committee of Science Council of Japan, and contributed to the publication of a recommendation.

研究分野：生命倫理学

キーワード：幹細胞研究 生殖医療 遺伝子改変 倫理 規制

1. 研究開始当初の背景

近年、幹細胞技術を用いて様々なヒト人工細胞が相次いで作出できるようになった。マウス iPS 細胞等から生殖可能な人工生殖細胞（精子、卵子）が作出可能であることが実証され、ヒト iPS 細胞でも同様の研究が進行している。一方、幹細胞から神経細胞を分化誘導できることは従来から示されていたが、原始的な脳組織を作成することも可能となりつつある。

これら人工細胞は研究利用や医療応用等、利益をもたらす可能性があるが、一方で倫理的、社会的課題を生むことも懸念されている。本研究の前に、国際コンソーシアムによる多能性幹細胞から分化誘導した生殖細胞の倫理的課題に関する提言(The Hinxton Group, 2008)が既にあったが、既に5年が経過していた。急速に進展している幹細胞技術の俯瞰見直しとともに、特に臨床応用に際する倫理的、社会的課題の洗い出しが必要な時期を迎えていた。

2. 研究の目的

本研究は、人の生と死に関与する生殖細胞と神経細胞を創出する幹細胞技術が既存の医療と統合されつつある段階を見据え、研究段階に留まらず、医療として広く世に提供される際の社会的インパクトを分析する。

まず、人工的に作出されるヒト生殖細胞と神経細胞の倫理的課題を明確化した後、これらを礎石として、関連研究や医療などエビデンスを駆使して人工生殖細胞と人工神経細胞が将来の社会へ及ぼす影響を多角的に考察し、今後、日本社会でとるべき方向性、つまり正当化が可能か、その場合の要件は何か、正当化できない場合、その理由はなにか見極めることを目的とした。

3. 研究の方法

人工生殖細胞および人工神経細胞を使用する研究および医療に関して社会的に許容しうる姿とその要件を提示することを命題として、以下の3項目の検討を進めた。

(1)人工細胞の調製、研究利用、および医療使用に際する懸念の比較分析

幹細胞研究の倫理社会的議論では、胚性(ES)幹細胞や胎児由来幹細胞に代表されるように、細胞の由来に依拠する傾向が強くある。しかし、研究から医療応用へ同意範囲の拡張が見込まれる場合、体細胞由来であれば懸念や問題が少ないとはいえない。

人工的にヒト生殖細胞を作出する上で、ヒトES細胞やクローンES細胞の利用が考えられるが、そうした人工生殖細胞は科学研究としては有用であるが、生殖医療へ応用する場合、ある夫婦の視座からみて遺伝的つながりが(クローンES細胞の場合は一部)ない生殖細胞となるため、ドナー配偶子を超える利

益は見出しがたいと考えられた。一方、iPS細胞から作出される生殖細胞は、発生学研究や不妊の原因探索に有用であるばかりか、夫婦らから遺伝的つながりの面で好意的にみられると思料された。

神経細胞作出技術は、科学上、有用である。研究利用の際、部分的な大脳組織まで仮につくられたとしても、それ自体は、検体由来の脳組織と同様、iPS細胞の素となる体細胞提供者の同意があれば大きな問題はないであろう。人工的な大脳組織自体が意識を発現する段階に至れば倫理的問題が生じるかもしれないが、それは感覚器などとの統合も果たした遠い将来のことであり、以後検討の深化は見送ることとした。

(2)の現状の法的実行性の分析と倫理的隘路の同定

試験管内でヒトiPS幹細胞から生殖細胞が作出可能となれば科学上、有益である。特に、ヒト卵子の研究利用は現状困難であるため研究の自在性を向上させるだろう。しかし、この研究はいずれ発生能の検証、つまり受精が必要となるが、研究目的のヒト胚作成は倫理的懸念が強い。日本では研究指針で、生殖補助医療に資する知見をえる目的ならヒト胚作成を認めている。一方、別の研究指針はヒトiPS細胞から作出した配偶子を受精させることを禁止している。生殖医療一般に目を転じると、配偶子は臓器移植法の対象外とされ、クローン技術規制法を除き、国内に法規制はない。日本の関連規制の状況は一貫性に欠き、問題がある。

夫婦が人工生殖細胞を遺伝的つながりのある子を与えるために利用する場合、大きく4つの状況：卵子老化や先天的な理由で発生能力のある配偶子がない、がん治療で配偶子を喪失した、移植治療が必要な実子のための“救世主兄弟”の必要、同性夫婦での生殖が考えられた。ヒトiPS細胞からの生殖細胞形成は精細胞で進んでいる状況と、医療に起因した配偶子喪失を考え合わせると、がん治療で精子を喪失した男性に、一つの選択肢として人工生殖細胞を提示するのは一定の説得力があると考えられた。つまり、医療の副作用で喪失された生殖細胞を再生させることによる生殖の救済である。むろん、人工精子に起因する胎児や出生子への健康被害が懸念されるものの、胚作成を含む基礎研究で安全性が向上するならば、その懸念は低減しうると総括された。なお、先天的に配偶子がない人々は遺伝的な問題を抱えており、将来はゲノム編集で修復可能となるかもしれないが、現状は、受益者側の医学的課題が大きいと考えられた。

(3)臓器移植、生殖補助医療等との比較による社会的インパクトの予測

日本で臓器移植の妥当性が議論されたとき、死の定義をめくり、大きな論争があった。同様に、人工生殖細胞の医療応用に先立ち、ヒト生殖をめぐる倫理、社会的論議が必要となる。

ワイスマンの生殖質理論は、個体発生において生殖細胞系から体細胞系が生じ、次世代を生み出す生殖細胞を保護すると説いた。体細胞から iPS 細胞を作り、さらに生殖細胞をつくることは、ワイスマン理論の逆行を意味する。体細胞系から生殖細胞系へ逆行することを可能とする幹細胞技術は、生殖の自己決定権の行使の仕方によっては倫理社会的問題を生み出しうる。仮に、がん生存者のための精子再生のみ生殖医療として許容したとしても、子と血縁追求の助長、拡大につながるのだとしたら、特別養子縁組制度の破たんなど社会に悪影響が及ぶ恐れもある。

ゆえに、この生殖細胞作出技術の社会導入に先立ち、規範が必要だが、生殖医療の直接の法規制がない日本では、現状、臨床応用の正当化は困難である。一方、臨床応用をめざさない、発生学あるいは不妊原因の解明を目的とした、本技術を利用した研究は現状でも許容しうるが、これも指針等の見直しが必要である。

4. 研究成果

(1) ヒト iPS 細胞を用いた生殖細胞作出技術は、科学や医学研究に有用であり、また、その生殖医療応用は、遺伝的つながりの面で夫婦らから好意的にみられると思料された。

(2) iPS 細胞からの生殖細胞作出を臨床応用する目的として、がん治療で精子を喪失した男性に、一つの選択肢として人工精子を提示することは、副作用で喪失された生殖細胞の再生による救済と正当化しうる。

(3) 生殖医療の法規制がない日本の現状を考えると、がん生存者に対する精子作出に限って社会導入を進めることは、今は正当化困難である。一方、臨床応用を目指さない科学的、医学的な研究は許容しうるが、指針など見直しが必要である。

* 研究中、幹細胞技術に統合しつつあった新しい遺伝子工学、ゲノム編集に検討の必要性を認め、倫理的、法的、社会的課題を分析し、その成果を論文や全米科学アカデミーで発表した。また、日本学術会議の検討委員会に参画し、提言とりまとめに貢献した。

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9件) 全て査読あり

1 Ishii T, Hibino, Y. Mitochondrial manipulation in fertility clinics: Regulation and responsibility. *Reproductive Biomedicine & Society* 2018 Doi: 10.1016/j.rbms.2018.01.002

2 Ishii T, Palacios-González C. Mitochondrial Replacement Techniques: Genetic Relatedness, Gender Implications, and Justice. *Gender and the Genome* 1(4) 129-134 2017

3 Ishii T, Saitou M. Promoting In Vitro Gametogenesis Research with a Social Understanding. *Trends Mol Med.* 2017 Nov;23(11):985-988.

4 Ishii T. Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society. *Brief Funct Genomics.* 2017 Jan;16(1):46-56.

5 Ishii T. Reproductive medicine involving genome editing: clinical uncertainties and embryological needs. *Reprod Biomed Online.* 2017 Jan;34(1):27-31.

6 Ishii T, Pera RA. Creating human germ cells for unmet reproductive needs. *Nat Biotechnol.* 2016 May 6;34(5):470-3.

7 Ishii T. Germline genome-editing research and its socioethical implications. *Trends Mol Med.* 2015 Aug;21(8):473-81.

8 Araki, M. Ishii, T. International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014 12:108

9 Ishii, T. Human iPS Cell-Derived Germ Cells: Current Status and Clinical Potential. *J. Clin. Med.* 2014, 3(4), 1064-1083

[学会発表](計8件)

1 石井哲也
クリニックにおける生殖細胞系列ゲノム編集の指針案 **[招待]**
キーストンシンポジウム 2018 プログラム可能
ヌクレアーゼを用いた高精度ゲノム編集
2018年2月1日

2 石井哲也

ヒト胚へのゲノム編集技術：臨床利用の是非
第 28 回日本生命倫理学会年次大会 2016 年
12 月 4 日

3 石井哲也

生殖細胞系列のゲノム変化が意味するもの
第 35 回日本医学哲学・倫理学会大会 2016 年
11 月 5 日

4 Tetsuya Ishii, Renee. A. Reijo Pera
What are the appropriate roles of induced
germ cells at fertility clinics?
欧州生殖医学会 2016 年 7 月 3 日

5 石井哲也

ゲノム編集を経る全く新しい道程 **[招待]**
国際ヒトゲノム編集サミット 2015 年 12 月 3
日 The US NAS, the CAS and the RS

6 石井哲也

生殖細胞系ゲノム編集の倫理的、社会的意味
第 27 回日本生命倫理学会年次大会 2015 年
11 月 28 日

7 石井哲也

Embryonic genome editing in clinics; the
objectives and global society **[招待]**
Genome on demand? exploring of the
implications of human genome editing
2015 年 11 月 6 日 The Health Council of the
Netherlands (GR) and The Netherlands
Commission on Genetic Modification
(COGEM)

8 石井哲也

生殖細胞系の高精度遺伝的変化技術の進展
と倫理的、法的、社会的課題
第 26 回日本生命倫理学会年次大会 2014 年
10 月 26 日

〔図書〕(計 2 件)

1 石井哲也

ヒトの遺伝子変化はどこまで許されるのか
ゲノム編集の光と影 (イースト新書
Q)2017/1/8

2 石井哲也

ゲノム編集を問う 作物からヒトまで (岩
波新書) 新書 - 2017/7/21

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

石井 哲也 researchmap

<https://researchmap.jp/tishii/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石井 哲也 (Tetsuya Ishii)

北海道大学・安全衛生本部・教授

研究者番号 : 40722145

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

野島 久美恵 (Kumie Nojima)

放射線医学総合研究所・分子イメージング研

究センター・RI・画像診断関連実験施設管理

運営室室長

研究者番号 : 90218272

吉田 明 (Akira Yoshida)

生理学研究所 多次元共同脳科学推進センタ

ー・特任教授

研究者番号 : 70257187

(4) 研究協力者

Renee Reijo Pera

スタンフォード大学医学部・教授

Henry Greely

スタンフォード大学法学部・教授