

リカではヒト胚研究をめぐる論議が再燃した。

2001年8月9日、ジョージ・ブッシュ大統領はNIH「ヒト多能性幹細胞を使用する研究に関するNIHガイドライン (National Institutes of Health Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells)」が初めてヒトES細胞研究に助成金を提供することを発表した。ただし、対象となる研究は8月9日以前に作られた受精胚由来の細胞株を使用するものに限定された。ヒトES細胞を樹立することと、すでに樹立されているヒトES細胞を利用して研究することを区別し、樹立されているヒトES細胞の研究利用のみ連邦政府の研究助成を認めるかたちとなっている。従って、NIHにリストされているヒトES細胞株は、すべて2001年8月までに樹立されたものである。最近でもハーバード大学が民間資金により17種類のヒトES細胞を作ることに成功したという報道があり、わが国(京都大学)で樹立された3株など、それ以降に世界で樹立された細胞株を考慮に入れると、すでにかかなりの数のヒトES細胞株が存在するようである。

3. わが国の状況

わが国では、2001年9月に文部科学省から「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」が

公布・施行された。この指針の策定は、内閣総理大臣の諮問機関である科学技術会議生命倫理委員会と1999年に発足した同ヒト胚小委員会によってまとめられた「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方」(2000年3月)に従い、パブリック・コメントを経て指針案が作成され、総合科学技術会議およびその下に設置されている生命倫理専門調査会における検討を踏まえたものである。これによって、不妊治療の過程で余剰となったヒト初期胚(凍結胚)のうち夫婦から研究利用へ無償による提供についての同意が得られた場合に限ってのみES細胞を樹立することが認められることになった。すでに樹立されているヒトES細胞を使用する研究だけでなく、樹立研究そのものを認めるという点においては、NIHガイドラインとは異なっている。

指針では、ヒトES細胞の使用に関して、研究目的は当面医療の発展等につながる基礎研究に限定し、個体産生は勿論のことES細胞から再生した組織や細胞を人体へ移植するなどの研究は認められていない。併せて、医療に用いるための医薬品の製造や、医薬品の安全性試験等に用いるためのヒトES細胞の大量供給など医療関連分野への使用も現時点では行わないこととしている。

研究の実施開始の手続きや進め方にも厳しい基

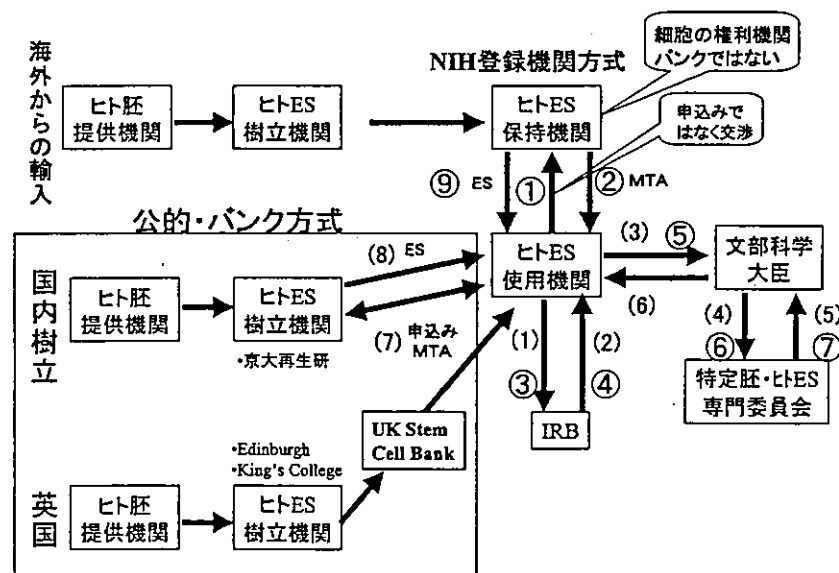


図1 ヒトES細胞使用までの手続き

表2 大臣確認されたヒト ES 細胞の使用計画

使用計画	使用機関	大臣確認日	細胞の由来
血管発生・分化機構の解析と血管再生への応用	京都大学	2002年 4月	Monash 大
血管発生・分化機構の解析と血管再生への応用	田辺製薬	2002年 6月	Monash 大
中枢神経系の再生医学の基礎的研究	慶応義塾大学	2002年 6月	Monash 大, WiCell
造血細胞への分化誘導法の開発	東大医科研	2002年 12月	WiCell
ES 細胞由来造血幹細胞による造血の再生	東京大学	2002年 12月	WiCell
維持と分化に関する研究	信州大学	2002年 12月	WiCell
血液細胞の分化誘導系の確立	岐阜大学	2003年 4月	Monash 大
心筋細胞の再生医学の研究	岐阜大学	2004年 8月	Monash 大
パーキンソン病モデルサルにおける移植効果及び安全性評価	田辺製薬	2004年 3月	Cellartis
パーキンソン病モデルサルにおける移植効果及び安全性評価	自治医科大学	2004年 3月	Cellartis
神経細胞, 感覚系細胞への分化誘導	理化学研究所	2004年 3月	京大再生研
脂肪細胞, 中胚葉系幹細胞への分化誘導	理化学研究所	2004年 3月	京大再生研
ヒト ES 細胞の維持培養を可能にするシグナル因子の研究	理化学研究所	2004年 3月	京大再生研
安全かつ簡便な新規培養技術の開発研究	京大再生研	2004年 7月	京大再生研
遺伝子導入法の開発と遺伝子改変技術の確立	京大再生研	2004年 7月	京大再生研

準が設けられ、受精卵の提供や ES 細胞の作製・利用にかかわるすべての機関に倫理審査委員会の設置を義務づけ、個別の研究について研究の妥当性を綿密に作成された計画をもとに研究機関内倫理審査委員会と国の二重の審議を受けることが決められている（図1）。研究成果は原則として公開、指針に反した場合、研究機関名や内容などが公表されることになっている。

この指針を受けて、文部科学省は2002年4月、京都大学が申請していたヒト ES 細胞の樹立計画を承認したのに続き、同大学が申請していたヒト ES 細胞から血管の内皮細胞や壁細胞に分化できる細胞を取り出し血管を再生させる使用研究を承認した。今までに文部科学大臣の確認が得られている使用計画は15件で、内10件は、アメリカ、オーストラリア、スウェーデンなどから輸入された細胞を用いるものである（表2）。国内で唯一ヒト ES 細胞の樹立計画の政府の承認が得られている京都大学再生医科学研究所では、2003年3株の樹立に成功し、2004年3月より分配を始めた。すでに5件の国産ヒト ES 細胞を用いた研究が進められており、国産ヒト ES 細胞を用いた研究は今後一層盛んに行われるようになるものと思われる。使用計画の研究対象は、神経系に関する

ものが4件と一番多く、血液（3件）、血管（3件）、心筋（1件）などの研究がつついている。指針は施行から3年が経過し、現在、特定胚およびヒト ES 細胞研究専門委員会によって指針の見直し作業が行われている。

4. 医療への応用

受精卵では完全な条件を備えた子宮という理想的な“培養器”の中で、細胞の増殖と分化が統制されて進み、三次元的な形態形成が行われる。ES 細胞では分化増殖を試験管内で行う場合、三次元的形態形成のメカニズムが未解明な上、分化誘導に関わる諸条件が完全にはわかっていないため、細胞から直接立体的な組織を作ることはできない。また肝臓や腎臓などほとんどの臓器は複数の種類の細胞から出来上がっており、これらを再構成させることや、臓器に血管を導入することは非常に難しく、今後さまざまな検討が必要である。

臓器そのものを作ることは無理でも、ES 細胞から生体と同じ機能を持った細胞を作ったり、作った細胞を病気の治療に活用することは可能である。ヒトの体は多種類の細胞からできているが、病気の中には特定の細胞の変性や機能不全で引き起こされるものも多い。例えば、脳の一部の神経細胞

が変性脱落してしまうためにおこるパーキンソン病や、脊髄の中の神経線維が事故などで断ち切られた脊髄損傷、心臓の心筋細胞の壊死を引き起こす心筋梗塞、膵β細胞の機能低下に基づく糖尿病などである。これらの患者に正常細胞を移植することにより病気を治そうとするのが細胞移植（補充）療法である。ES細胞から作り出した神経細胞をパーキンソン病患者や脊髄損傷患者に移植したり、インシュリンを分泌する膵臓のランゲルハンス島細胞を作り出して糖尿病患者の治療に利用するといったことも現実的に臨床応用を視野に入れ想定されている。

米ジェロン社は、ヒトのES細胞から作ったオリゴデンドロサイトを脊髄損傷の患者に移植して治療する臨床試験を2005年より始める計画を明らかにしている。同社ではすでに8種類の細胞をヒトES細胞から作り出すのに成功し、このうち神経細胞（パーキンソン病）、心筋細胞（心疾患）、骨細胞（骨粗鬆）、β細胞（糖尿病）、軟骨細胞（骨関節炎）、血液細胞（血液疾患）の6種類は動物実験での効果を確認中という。

5. 臨床応用への課題

ヒトES細胞を再生医療に臨床応用する場合の課題は何であろうか？

移植医療で最も重要な問題となるのは、ヒトES細胞の分化によって生じた細胞に対して起きる可能性のある免疫拒絶反応である。脳内への移植など一部の例を除いて一般的には重要な課題になる。その解決策としては、主要組織抗原複合体（MHC）遺伝子の一部を破壊したES細胞株の作製や、さまざまなMHCのタイプの受精卵からES細胞を分離して集めるES細胞バンク構想が考えられる。これらは免疫拒絶反応を完全に抑えることは不可能としても、免疫抑制剤と共用することによっての対処が可能になるであろう。

この他究極の拒絶反応回避技術として、患者の体細胞（たとえば皮膚細胞）の核を除核した受精卵に移植して、受精卵と同じように発生させたクローン胚からES細胞を作り出す方法が考えられ

ている。クローン羊ドリーを作り出した体細胞核移植技術（クローン技術）の応用である。ウシでは体細胞の核を別のウシの除核未受精卵に移植してクローン胚をつくり、それをもとに心筋細胞や腎臓の細胞などを作った後、これらを体細胞を取り出した元のウシに移植した場合、拒絶反応が起こらないことが確認されている⁷⁾。また、マウスではすでに核移植卵からES細胞の作製に成功しており、作製されたES細胞が正常発生する能力をもつことが示されている⁸⁾。

ヒトクローン胚研究は、2001年、米国アドバンスト・セル・テクノロジー社が行ったのが最初の報告で、作製したクローン胚は6細胞期の段階で止まっており、ES細胞樹立のために必要な胚盤胞期胚まで発生が進まなかった。しかし彼らは、第2減数分裂を終えた未受精卵をサイトカラシンB処理とカルシウムイオノフォアを用いて単為発生させることにより、胚盤胞まで発生が進むことが明らかにしている⁹⁾。2004年2月には、韓国ソウル大学などの研究チームが、ヒトクローン胚からヒトES細胞を作製することに成功した¹⁰⁾。彼らは同意を得た16人の女性から242個の卵母細胞の提供を受け、このうち176個の卵母細胞の核を取り除いて卵母細胞と同じ人の体細胞を移植し、クローン胚を作製した。このうち30個が子宮に着床できる胚盤胞期胚と呼ばれる段階まで分裂が進み、さらにその中の20個の胚盤胞期胚から最終的に1株のES細胞を作製することに成功している。

ヒトクローン胚の作製は、韓国では2003年末にクローン人間づくりを禁止する生命倫理法が成立したものの、医療研究目的に限ってヒトクローン胚の作製が認められている。ドイツではヒトクローン胚の作製は禁止、アメリカでも政府予算を使った研究は禁止されている一方、今まで全面禁止していたフランス議会が2004年7月、ヒトクローン胚の研究を5年間の期間限定で容認する生命倫理法を採択した。わが国でもヒトクローン胚研究については、それまで「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律（2001年6月施行）

に基づく「特定胚の取り扱いに関する指針」によって禁じられていたが、2004年7月政府の総合科学技術会議は、再生医療などへの応用が期待されるヒトクローン胚について、基礎研究の解禁を決定した。イギリス政府は2004年8月に国立ニューキャッスル大学が申請していた人のクローン胚からES細胞を作る研究を承認したと発表した。イギリスは2001年に世界で初めて人のクローン胚を作成する研究を容認していたが、許可を与えたのはこれが初めてである。このようにヒトクローン研究はソウル大学の成功以降、世界的に大きく動き出した感はあるが、成功率はまだ低く、研究には多くのヒト卵子を必要とすることや、胚を新規に作製することの懸念等、問題点は多い。

再生医療を現実のものとするためには、免疫拒絶問題以外にも、ヒトES細胞を思い通りに目的の細胞へ導くための方法が確立されなければならない。また、目的とする特定細胞だけを確実に分離する技術も重要となる。仮にES細胞が混じっていたりすると移植後の体内で奇形腫を形成したり、思わぬ細胞を作り出してしまう恐れがあるからである。また現状では、ヒトES細胞の培養にフィーダーとしてマウス胎児由来線維芽細胞が使用されていたり、培養液としてウシ血清が使用されていたりするケースがあるが、異種タンパク質や未知ウイルスの混入等を避ける意味でも、こうした動物製剤を使用しなくても行える培養系技術の開発といったことも安全性を確保する観点から必要な課題と考えられる。

さらに、ES細胞の実際の臨床応用を考えたときには、どの段階まで分化した細胞を患者の体内のどこにどれだけ移植すれば効果があるかや、どのような副作用があるかなど、有効性や安全性を検討する前臨床的試験が不可欠となる。通常このような場合、モデル動物を利用することになるが、ES細胞やモデル動物がマウスのものであったりした場合には、実験結果がヒトを十分反映しないこともしばしば指摘されており、このような場合、ヒトに近縁なサルおよびサルES細胞を用いた前臨床的検討が有用となる。サルのES細胞株は、

Thomsonらの研究グループ以外には、オレゴン大学のWolfらが樹立したアカゲザルES細胞株¹¹⁾と筆者らの樹立したカニクイザルES細胞⁵⁾の数株が報告されているのみであり、ヒトES細胞に比べるとサルES細胞を用いた研究報告例も少ない。しかし、サルES細胞のモデルサルへの移植は、同種間移植の評価系として、ヒトES細胞の臨床応用に貴重な情報をもたらすものと思われる。

6. ヒトES細胞研究のその他の用途

ここで、ヒトES細胞の利用について再生医療以外の用途についても少しだけ言及してみたい。

(1) 発生・分化機構や疾患原因解明のための基礎的研究

いうまでもなくヒトES細胞は、発生・分化の分子機構を解明する研究において直接的な情報を提供してくれる。ヒトの発生初期の未解明の現象が原因で新生児の先天性欠損や自然流産につながる胎盤異常が起きると考えられているが、ヒトES細胞を試験管内で研究することで、このような問題を引き起こす遺伝子・分子および細胞現象を解明し、これを防止する方法を見つけ出すことができるかもしれない。また、発生初期の染色体異常が及ぼす影響の解明にも利用できる。初期小児癌の多くが胎生期に原因があるとされているが、ES細胞の研究によりこの癌の発生過程を追跡するような研究も可能である。

(2) 創薬研究への活用

ヒトES細胞の分化によって得られる各種機能細胞を創薬研究開発に活用することも極めて実現性の高い利用法と考えられる。現状の創薬研究では、臨床試験に先立って、その有効性や安全性を評価する目的で、動物に薬剤を投与することによる生体内試験や、動物細胞を使用する生体外（試験管内）試験など数多くの前臨床試験が行われている。しかし、動物やその細胞を用いた試験では、ヒトの細胞に与える影響を予測することが困難な場合もある。ヒトES細胞に由来する機能細胞は真にヒト細胞そのものであり、生体内の細胞とよく似た反応を示す可能性が高く、薬効・薬理作用

や毒性など薬剤開発の評価系として、より安全で安価なモデルを提供できるようになるものと考えられている。

(3) 遺伝子工学上の新技術の開発

マウス ES 細胞ではすでに行われてきたことではあるが、ヒト ES 細胞において試験管内で遺伝子改変や遺伝子導入（特定の遺伝子発現やタンパク質発現）を行うことができるようになれば、生命科学の進展において有益な情報を提供し、遺伝子治療法をはじめとして医療に多大な貢献をもたらすであろう。

7. おわりに

ヒト ES 細胞は再生医療への応用のみならず、疾病原因の解明、創薬開発への利用等において多大な可能性を有することは確実と考えられるが、ヒト ES 細胞の研究はまだ緒についたばかりといっても過言ではなく、現状では重要な技術的課題が多く残されている。再生医療の実現に向けては発生生物学、分子生物学以外にも、遺伝子工学、組織工学などの幅広い分野における研究が併せて進められる必要がある。

また、ヒト ES 細胞は、生命の萌芽としてのヒト初期胚に人為的操作を加えることによって初めて得られるものであることから、生命倫理という観点でも大きな課題を有している。ヒト胚ならびにヒト ES 細胞に対する考え方は個々人の生命観により様々であり、あらゆる立場の人の意見を束ねることは難しいかもしれない。しかしながら、

それを研究に使用すること自体が倫理的な観点から極めて慎重に行うべき行為であることについては論を待たないであろう。研究者は研究を推進するにあたり、常に社会の声に耳を傾けながら、どのような研究を何の目的で行っているのかを社会に情報発信し、それについて社会全体が議論を重ねることが、再生医療を実現し、その恩恵を受けるために必要なことではないだろうか。

文 献

- 1) M. J. Evans *et al.*, *Nature*, 292, 154 (1981)
- 2) G. R. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 78, 7634 (1981)
- 3) J. A. Thomson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 92, 7844 (1995)
- 4) J. A. Thomson *et al.*, *Biol. Reprod.*, 55, 254 (1996)
- 5) H. Suemori *et al.*, *Develop. Dynamics*, 222, 273 (2001)
- 6) J. A. Thomson *et al.*, *Science*, 282, 1145 (1998)
- 7) R. P. Lanza *et al.*, *Nature Biotechnol.*, 20, 665 (2002)
- 8) T. Wakayama *et al.*, *Science*, 292, 740 (2001)
- 9) J. B. Cibbeli *et al.*, *J. Regenerative Med.*, 2, 25 (2001)
- 10) W. S. Hwang *et al.*, *Science*, 303, 1669 (2004)
- 11) K. Y. Pau & D. P. Wolf, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2, 41 (2004)

