

ES 細胞の現状と問題点；基礎と応用

森崎隆幸*，日高京子*

MORISAKI Takayuki, HIDAKA Kyoko

*国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部

SUMMARY

ES 細胞（胚性幹細胞：embryonic stem cells）は自律拍動する心筋細胞へと分化し、障害を受けた心臓の機能回復にむけた応用が期待されるが、実現への道筋は平坦ではない。たとえ利用可能な細胞が得られたとしても、移植片化の工夫、良い足場、共存すべき細胞種などの知見は不十分であり、ES 細胞由来心筋細胞の効率的な大量調製法の確立も必要である。一方、iPS 細胞（人工多能性幹細胞：induced pluripotent stem cells）の樹立は、ヒト ES 細胞についての倫理的問題の多くが回避されるとして注目されるが、この細胞を用いることができるとしても、幹細胞からの心筋細胞の効率的な分化・純化・大量調製法にむけた研究の進展が必要である。したがって、ES 細胞についての研究はまだまだ発展させる必要がある。

POINTS

- ES 細胞は自律拍動する心筋細胞へと分化するが分化制御法はまだ未確立である。
- iPS 細胞は注目されるが、研究利用においてもまだ ES 細胞の代替にはならない。
- 細胞分化過程での、心筋・心筋前駆細胞のマーカー探索とその活用は大きな課題である。

KEY WORDS

ES 細胞（胚性幹細胞：embryonic stem cells）、心筋細胞、細胞分化、心筋マーカー

はじめに

ES 細胞（胚性幹細胞：embryonic stem cells）は無限増殖能とさまざまな細胞への多分化能の両者を備えた細胞であり、動物では1個の ES 細胞が個体の全構成細胞を構築することができる。1980（昭和 55）年にマウスで ES 細胞が樹立され、発生分化の細胞モデルとして、また、遺伝子操作により遺伝子改変動物作製の材料として研究に活用されてきた。さらに、1998（平成 10）年には

ヒト ES 細胞が樹立¹⁾され、他の方法で治療が困難である組織の機能障害を補うための再生医療の細胞ソースとしての期待が高まっている。以来、研究が推進され、ヒト ES 細胞を用いた研究成果も次第に蓄積してきた。しかしながら、ES 細胞は受精卵からできあがる胚を壊して作製する必要があり、研究成果への期待とともに、胚を操作するという倫理的な問題や、そもそも他人の細胞であることによる免疫拒絶の問題など、ES 細胞の臨床応用や実用化には乗り越えなければならない課題がまだ

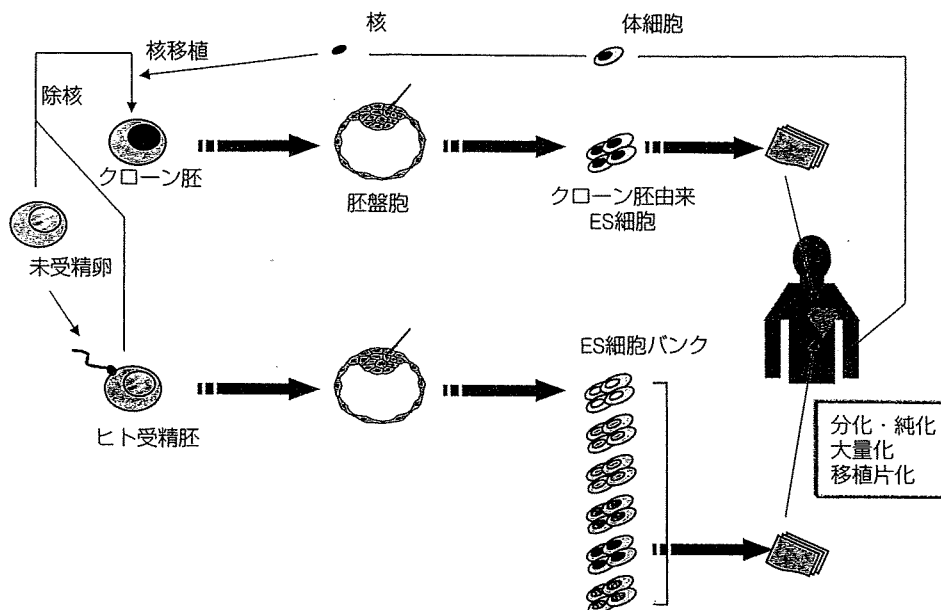


図1 臨床応用にむけたES細胞樹立とその利用

免疫拒絶を克服するには患者本人の遺伝情報をもつクローン胚作製を通してES細胞をつくる(クローン胚由来ES細胞)ことが考えられるが、費用や時間の面からは現実的ではない。他に、さまざまなHLAタイプをもつES細胞のバンクがあれば、乗り越えることが可能との考えがある。いずれもES細胞株は多数必要であるが、樹立されたES細胞の性質の確認や目的に応じた再現性の高い分化誘導法の確立が必須である。

まだ多い。一方で、近年、体細胞に複数の遺伝子を発現させることにより、ES細胞と同様な性質を有するiPS細胞(人工多能性幹細胞:induced pluripotent stem cells)の樹立がマウス、ついでヒトでも可能となった²⁾³⁾。iPS細胞の詳細については別稿に譲るが、胚を操作するという倫理的問題を回避し、かつ、論理的には本人由来の幹細胞の調製が可能であり免疫拒絶の問題も回避できることから、臨床応用・実用化可能な幹細胞がついに現実的になった、と考えられるようになった。もっとも、iPS細胞を作製する方法の改良、たとえば遺伝子改変なしの手法の開発、また、iPS細胞から作製可能な生殖細胞の扱いの検討など、現時点ではiPS細胞にも未解決の課題は少なくない。

こうしたことから、現時点では、無限増殖能とさまざまな細胞への多分化能の両者を備えた細胞について基礎的な検討や応用に向けた検討をおこなうにはES細胞を用いておこなうことがまずは必要であり、ES細胞研究の重要性は減っていない。われわれも、生後はほとんど細胞分裂せず生涯機能する必要があるが、一旦傷害を受けると再生しない心筋につき、その再生を最終目標に、

これまで、ES細胞から心筋細胞を効率的に分化誘導し、それを単離するシステムの開発をおこなってきた⁴⁾。そのなかで、遺伝子の網羅的発現解析により、心筋細胞の分化とともに発現の上昇する遺伝子群を同定した⁵⁾。これらの遺伝子群には、心筋細胞の分化形質を保つうえで必須な転写因子遺伝子のほか、細胞表面マーカーとなりうる候補遺伝子も含まれており、現在、これらの因子・マーカーの利用により、効率的な分化誘導法、単離法の確立と大量調製に向け、研究を実施している。本稿では、これまでにES細胞の心筋分化に関しておこなった研究で明らかにした知見と問題点を他のES細胞研究の現状とともに論ずる。

■ I. ES細胞の臨床応用は大きな期待があるが超えるべきハードルも高い

はじめに述べたように、1998年にヒトES細胞が樹立され、ES細胞の細胞移植ソースとしての期待が高まった。しかし、ES細胞を用いた臨床応用については実現

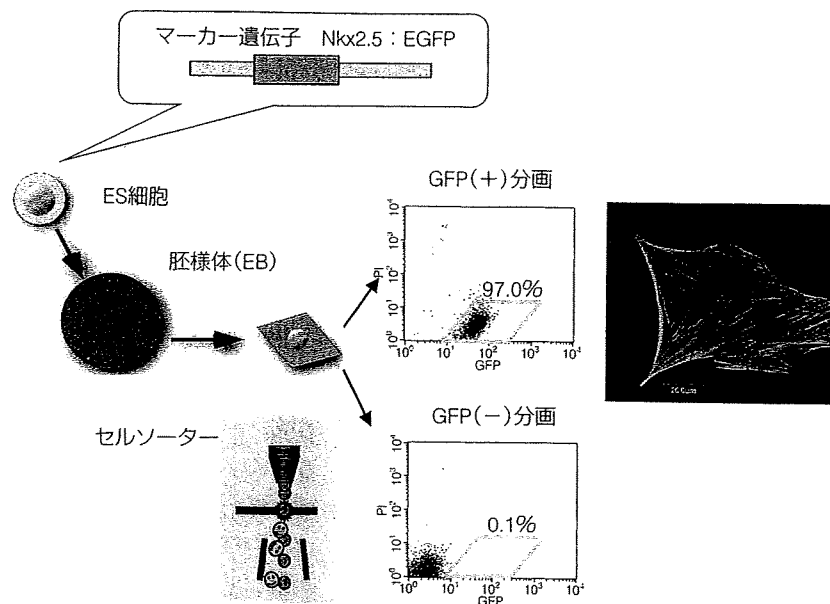


図2 マーカー遺伝子導入とセルソーターによる ES 細胞由来心筋細胞の単離
心筋ホメオボックス遺伝子 Nkx2.5 の遺伝子座に蛍光蛋白質遺伝子をノック
インした ES 細胞を用いると、分化誘導後にセルソーターを利用して心筋細胞
を単離することができる。単離細胞は培養すると心筋収縮蛋白質を発現する。

の道のりはまだ遠い。ES 細胞は受精卵が細胞分裂を経て生じる「胚盤胞」の「内部細胞塊」に由来する細胞で、生体内から外に取り出され試験管内で樹立された培養細胞である。ES 細胞は、核移植によって得られた「クローン胚」からも樹立することが原理的に可能であり、クローン胚由来 ES 細胞の樹立が実用化されれば、患者本人の DNA をもつテラーメード細胞が利用できるということになり、まさに、移植ソースとしては免疫拒絶のない理想的なものとなりうる (図1)。現時点ではクローン胚よりヒト ES 細胞を作製することは成功していないものの、将来的には成功するだろうと考えられるが、クローン胚樹立のために核移植をおこなう際には、必然的に卵子を破壊する必要がある。その樹立ごとに倫理的問題を伴うことはクローン胚由来ヒト ES 細胞の樹立の大きな障害となる。さらに、樹立の際にコストと時間がかかりすぎることも、このアプローチは現実的ではないとして、ES 細胞の臨床応用に対しての否定的な考え方につながる。一方、こうしたテラーメードの ES 細胞の樹立に対して、ES 細胞のバンク化をおこなえばクローン胚を樹立せずとも ES 細胞の臨床応用は可能である、という考え方もある (図1)。その根拠として、200 もの

ES 細胞株を樹立すれば、組織適合性抗原のミスマッチは最小限に抑えることができ、ほとんどの患者に対応可能となり、臨床応用は可能になるだろうというものである⁶⁾。むろん、これだけの数の ES 細胞株の樹立が現実的に可能なのか、余剰胚の提供が今後どのくらい進むのか、現時点では未知数の部分が多く、判断はまだ困難である。われわれは、研究者の立場として、基礎研究の成果を医療応用に向けて有意義なものとして示すことによって、一般的な理解とコンセンサスが一層高まり、理解が得られるよう努力していきたいと考えている。

■ II. レポーター導入により ES 細胞から心筋細胞へと分化した細胞は純化できる

われわれは、これまで数年来にわたり、マウス ES 細胞を用いて、ES 細胞から心筋分化を誘導し、それを単離するための系を構築してきた。ES 細胞は細胞塊をつくらせると胚様体と呼ばれる 3 次元構造を構築し、おそらくは細胞同士の間接あるいは直接的相互作用などによって、一部が自動拍動する心筋細胞を生じる。われわ

これは心筋特異的ホメオボックス転写因子 Nkx2.5 遺伝子座に緑色蛍光蛋白質 EGFP をノックインしたマウス ES 細胞株を樹立し、その細胞をもとに、セルソーターを用いて ES 細胞由来心筋細胞を単離することに成功した⁴⁾ (図 2)。そのなかで、単離心筋細胞を培養皿にて培養すると、最初はほとんどがペースメーカー型の活動電位を示すのに対し、培養を続けることによって、心室筋型、心房筋型のパターンを示すものも現れることを明らかにした。また、レチノイン酸刺激を加えることにより、心房筋型細胞の割合が増える、という変化が確認された。こうして、EGFP などの「(標識) レポーター」を導入することにより、すなわち遺伝子改変を施すことにより、ES 細胞から心筋細胞を純化することは可能であることを実証した。レポーターとしては蛍光蛋白質の他に、表面抗原として利用できる蛋白質 (たとえば CD4 など) も利用可能であるので、そうした方法で 2 次抗体の修飾を変えることによって、磁力による純化も可能であると考えられ、現在検討をおこなっている。また、レポーターを薬剤耐性遺伝子とした場合は更なる大量調製が可能であると考えられるので、こうした手法を組み合わせることで、ES 細胞からの心筋細胞の分化誘導を効率良くおこなって、目的とする心筋細胞を高純度で大量に獲得することすらかなり現実に近いものになってきたといえる。

■ III. 網羅的発現遺伝子解析により心筋特異的遺伝子についての理解が進んだ

前章では ES 細胞からの心筋細胞の分化研究の進捗と期待を述べたが、これまでの研究では、通常の血清添加培養条件下で 5~10% の細胞が心筋細胞となるのみであり、これだけでは心筋細胞を単離し利用するには不十分であって、高効率の細胞分化系の確立が必要と考えられてきた。そこで、Wnt11 などの既知の因子などの添加によって分化誘導の改善を試みるとともに種々の細胞培養条件を比較検討し⁷⁾、その結果、一時的な血清の除去が心筋細胞への分化を 20~30% まで促進することを見出した⁹⁾。この現象は最近ヒト ES 細胞でも報告されており、細胞株による効果の違いは若干あるものの、一般的

な現象であると考えられた。そこで、われわれは、この心筋細胞を多く含む胚様体のマイクロアレイ解析により、どのような遺伝子が胚様体の心筋分化誘導に伴い発現しているかを網羅的に解析して、分化誘導促進作用のある遺伝子の探索を試みた。この解析では、既知の心筋ではたらく転写因子と心筋細胞特異的構造蛋白質遺伝子はほとんどすべて Nkx2.5 遺伝子と同様な発現パターンを示すことが確認された。次いで、先の解析で候補として抽出された遺伝子のうち、胚発生過程で組織特異的発現について調べられていなかった遺伝子について、マウス Whole Mount *In situ* Hybridization をおこない、その発現の組織特異性を確認したところ、Nkx2.5 と同様なパターンを示す遺伝子はほとんどが胚発生において心臓特異的に発現していることが明らかとなった。このことは、われわれのマイクロアレイ解析データは発生過程での発現が心筋特異的である遺伝子を絞り込むのに有用であることを示唆している。また、こうした候補のうち、心筋特異的と考えられるパターンをとる転写因子遺伝子のなかには原始心筒では必ずしも発現していないものも含まれていた。これらのなかには第二の心臓系譜といべき Second Heart Field⁸⁾ で発現する Isl1, Tbx1 などが含まれていることが明らかになった。また、胚様体では心筋細胞だけでなく心内膜細胞に特徴的な遺伝子を発現する細胞の存在も明らかとなった⁹⁾。この結果は、胚様体においても心筋分化にかかわる複数の細胞系譜が存在している可能性を示唆するものであるとともに、これらの細胞系譜における共通した心筋分化誘導メカニズムの存在の可能性を示しているようであり、非常に興味深い。

■ IV. ES 細胞由来心筋細胞の大量調製・移植片化にむけて特異的マーカーの同定は重要である

前述したように、ES 細胞から心筋細胞を大量に獲得するための方策には、薬剤耐性遺伝子を導入したり、表面マーカー遺伝子を外来より導入したりして、選択や純化に利用する方法が考えられる。しかし将来、臨床応用の実用化に向けて、先に紹介したように仮に 200 種類の ES 細胞バンクをつくったとしよう。この場合、レポ-

ターをそれぞれの ES 細胞株に安定に導入することは可能なのであろうか？また、遺伝子改変された ES 細胞の安全性はどのようにすれば確保されるのであろうか？このようなことを考えると、やはり、外来の選択マーカーの導入でなく、内在性の心筋細胞表面特異的なマーカーの同定とその利用が必須であると考えられる。しかしながら、現在のところ、心筋細胞には特異的な表面マーカーは知られていない。これまでは、心筋前駆細胞を Flk1 などのマーカーを利用して心筋細胞を単離することの報告¹⁰⁾はなされているが、Flk1 陽性細胞は分化前の前駆細胞であり、心筋細胞のみならず血管内皮などの系譜にも分化するため、心筋細胞についての特異性を高く純化するにはそのままでは不十分であり工夫が必要と考えられる。そこで、われわれは、マイクロアレイ解析で得られた遺伝子から、細胞の表面で発現している可能性のある遺伝子の抽出をおこなった。結果はごくわずかな遺伝子のみが細胞表面で発現していた。血清除去という条件を用いたためか、これまでに他の細胞系譜の特異マーカーとして利用され、心筋についても期待された増殖因子受容体遺伝子の多くは、むしろ、その発現が減少する傾向にあった。現在、候補となった数個のマーカーについて、胚および胚様体の FACS 解析、*in situ* hybridization などで特異性を確認しているところであり、将来、その活用が応用につながる心筋細胞表面特異的なマーカーであることを期待して研究を進めている。

■ おわりに

Klug らが ES 細胞由来心筋細胞を mdx マウスに移植し、ES 細胞由来心筋細胞が宿主心臓に取り込まれたことを示して¹¹⁾、ES 細胞由来心筋細胞の臨床応用への期待が高まって以来、すでに 10 年の月日が経過した。しかしながら、これまでのところ、障害を受けた心臓の機能を移植した ES 細胞由来心筋細胞により回復させたという報告はごくわずかである。また、単離した心筋細胞をそのまま生体に移植しても多くが生着せず、細胞はほとんど死んでしまうという報告もある¹²⁾。大量に純化した心筋細胞が得られたとしても、ただ注入するだけでは心臓の機能はあまり回復しないのではないだろうか？

16(16)

ではどのように移植片化することが必要なのであろうか？温度感受性シートやマトリゲルなどの足場が良いのだろうか？単に純化するだけでなく共存すべき細胞種があるのであろうか？こういった疑問を解決すべく、われわれは基礎実験を推進しているが、そのためにも、ES 細胞由来心筋細胞は、今こそ、しかも大量に、必要な状況である。

ところで、最近、胚由来でない細胞に 4 つの遺伝子を導入することで、ES 細胞に類似した性質を有する多能性幹細胞 (iPS 細胞) が樹立されることが報告された²³⁾。この報告は、先に述べたヒト ES 細胞についての倫理的問題、とくにクローン胚由来 ES 細胞をめぐる倫理的問題の多くが回避される可能性を示唆するものとしても注目される。しかし、この細胞を用いることができるとしても、心筋細胞を分化・純化して大量に使用するとすれば、ここで述べた研究の進展がやはり必要である。われわれも、今後とも分化誘導の効率化、調製の大量化に向けて取り組み、ES 細胞由来心筋細胞を材料としてより使いやすいものにし、さまざまな基礎実験に対応できるような系を構築して、臨床応用・再生医療実現に近づけるよう日夜努力しているところである。



文 献

- 1) Thomson JA *et al*: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147, 1998
- 2) Takahashi K *et al*: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663-676, 2006
- 3) Takahashi K *et al*: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131: 861-872, 2007
- 4) Hidaka K *et al*: Chamber-specific differentiation of Nkx2.5-positive cardiac precursor cells from murine embryonic stem cells. *FASEB J* 17: 740-742, 2003
- 5) Terami H *et al*: Efficient capture of cardiogenesis-associated genes expressed in ES cells. *Biochem Biophys Res Commun* 355: 47-53, 2007
- 6) Nakajima F *et al*: Human leukocyte antigen matching estimations in a hypothetical bank of human embryonic stem cell lines in the Japanese population for use in cell

- transplantation therapy. *Stem Cells* 25 : 983-985, 2007
- 7) Terami H *et al* : Wnt11 facilitates embryonic stem cell differentiation to Nkx2.5-positive cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 325 : 968-975, 2004
 - 8) Buckingham M *et al* : Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 6 : 826-835, 2005
 - 9) Narumiya H *et al* : Endocardiogenesis in embryoid bodies : novel markers identified by gene expression profiling. *Biochem Biophys Res Commun* 357 : 896-902, 2007
 - 10) Kattman SJ *et al* : Multipotent flk-1⁺ cardiovascular progenitor cells give rise to the cardiomyocyte, endothelial, and vascular smooth muscle lineages. *Dev Cell* 11 : 723-732, 2006
 - 11) Klug MG *et al* : Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 98 : 216-224, 1996
 - 12) Laflamme MA *et al* : Formation of human myocardium in the rat heart from human embryonic stem cells. *Am J Pathol* 167 : 663-671, 2005

MORISAKI Takayuki

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部部长

もりさき・たかゆき

1956年, 香川県三木町生まれ.

1974年, 私立開成高校卒業.

東京大学教養学部入学.

1980年, 東京大学医学部医学科卒業.

産業医科大学病院内科研修医.

1981年, 三井記念病院内科医員.

1982年, 東京大学医科学研究所附属病院内科医員.

1984年, 東京大学医科学研究所附属病院助手.

1987年, 米国デューク大学内科研究員.

1990年, 米国デューク大学内科助教授.

1991年, 米国ペンシルバニア大学内科助教授.

1994年, 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部室長.

1998年より現職

専門: 病態生化学, 分子遺伝学, 分子生物学.

研究テーマ: 心筋の発生分化の分子機構解明, 遺伝性循環器疾患の病態解明.

趣味: スイミング, エアロビクス.

E-mail : morisaki@ri.ncvc.go.jp





解説

ES細胞*

森崎隆幸** 日高京子**

Key Words: ES cells, cardiogenesis, differentiation, cardiac marker, progenitor

はじめに

ES細胞は無限増殖能とさまざまな細胞への多分化能の2つの特徴を備えた細胞で、動物では1個のES細胞が個体の全構成細胞を構築することが可能である。1980年にマウスES細胞が樹立され、発生分化の細胞モデルとしての活用や、遺伝子操作を施しての遺伝子改変動物作製の材料として研究に活用されてきた。1998年にはヒトES細胞が樹立¹⁾され、ほかに治療方法のない組織の機能障害に対して、再生医療の細胞ソースとして利用できるのではないかと期待が高まっている。それ以来、研究の推進により、ヒトES細胞を用いた研究成果の蓄積は著しい。しかし、ES細胞の樹立には受精卵からできあがる胚を壊して作製する必要があるため、胚を操作する過程が必須であり、倫理的な問題がある。また、そもそも他人の細胞であることによる免疫拒絶の問題など、研究成果への期待の高まりと同時に、ES細胞の臨床応用や実用化に向けては乗り越えなければならない課題がまだまだ多い。

最近、体細胞に複数の遺伝子を発現させることによりES細胞と同様な性質を有するiPS細胞の樹立が、マウス、次いでヒトでも可能となった²⁾³⁾。iPS細胞の詳細は他稿に譲るが、iPS細胞の樹立により胚操作といった倫理的な問題を回避し、論理的には本人由来の幹細胞の調製が可能であり免疫拒絶の問題も回避しうることから、臨床応

用・実用化可能な幹細胞の利用がついに現実的になった、と考えられるようになった。しかし現時点では、iPS細胞にも作製手法をはじめとして未解決の課題は少なくない。したがって現時点では、無限増殖能とさまざまな細胞への多分化能の両者を備えた細胞(幹細胞)について、基礎的な検討や臨床応用に向けての検討にはES細胞を用いて行うことがまずは必要であり、ES細胞研究の重要性は依然として高い。以上をふまえ本稿では、循環器疾患の再生医療との関連の深いES細胞について、その性質や基礎研究、応用との関係について概説する。

再生医療とES細胞

循環器疾患に対する再生医療は血管新生と心筋再生に大別される。心筋は、生後ほとんど細胞分裂せず一生機能する必要がある、いったん傷害を受けると再生はほほしない。また、心筋細胞分化は発生の最も早期に開始するため、心筋へと分化が可能な細胞はES細胞、胚性腫瘍細胞など限定された細胞のみであり、成体の組織にも心筋細胞へと分化可能な幹細胞の存在は報告されているが、ただちに再生医療への応用が想定されるような分化能の高い細胞はまだまだ知られていない。ES細胞はその多くの細胞への分化能の一つとして比較的容易に心筋細胞へと分化することから、循環器疾患との関係では、心血管系への*in vitro*分化系として利用されてき

* ES cells.

** Takayuki MORISAKI, M.D., Ph.D. & Kyoko HIDAKA, Ph.D.: 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部 [〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1]; Department of Bioscience, National Cardiovascular Center Research Institute, Suita 565-8565, JAPAN

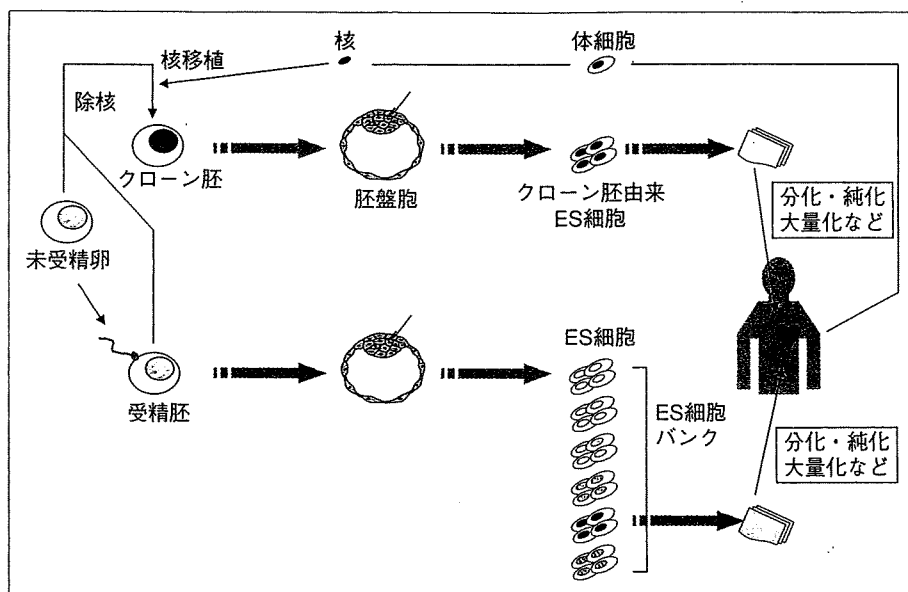


図1 臨床応用にむけたES細胞樹立とその利用

免疫拒絶を克服するには患者本人の遺伝情報を持つクローン胚作製を通してES細胞を作る(クローン胚由来ES細胞)ことが考えられるが、費用や時間などの問題は多い。一方、さまざまなHLAタイプを持ち安全性の担保されたES細胞のバンクがあれば、問題を乗り越えることが可能との考えがある。いずれにせよ、臨床応用に向けて、多数のES細胞株の樹立と、樹立されたES細胞の性質の確認や目的に応じた再現性の高い分化誘導法の確立が必要である。

た。一方、ES細胞は心筋細胞へと分化するといえ、ほかの細胞への分化も同時に生じ、心筋細胞のみへ分化を誘導することはまだ可能ではなく、分化した心筋細胞の機能的特徴(心室筋、心房筋、洞房筋)を制御することも困難である。さらに、再生医療へ応用するためには必要な細胞を必要な数だけ準備することも重要な事項となってくる。こうした事項への取り組みについても後述する。

ES細胞の臨床応用への期待と課題

はじめに述べたが、1998年にヒトES細胞が樹立されたのを契機にES細胞の細胞移植ソースとしての期待が高まった。しかし、ES細胞を用いた臨床応用実現へのハードルはまだ高い。ES細胞は受精卵が細胞分裂を経て生ずる「胚盤胞」の「内部細胞塊」に由来する細胞であり、生体から取り出され、試験管内で樹立された培養細胞であり、無限の増殖能を有する。また原理的には、ES細胞は核移植によって得られた「クローン胚」からも樹立することが可能である。したがって、

クローン胚由来ES細胞の樹立が実用化されれば、患者本人と同一の遺伝情報をもつテラーメイド細胞の利用が可能となり、移植ソースとしては免疫拒絶のない理想的なものとなりうる(図1)。現時点で、ヒトではクローン胚からES細胞を作製することは成功していないが、将来的には成功するであろうと考えられている。しかし、クローン胚樹立のために核移植を行うために、必然的に卵子を破壊する必要がある。その樹立ごとに倫理的問題を伴うことはクローン胚由来ヒトES細胞の樹立の大きな障害となる。従来、クローン胚樹立には未受精卵を用いる必要があるとされてきたが、最近、受精胚由来除核卵を用いてもクローン胚樹立が可能との研究成果がマウスで報告されて、3前核胚由来の除核卵を用いてクローン胚樹立を行うことが検討されるなど、倫理的問題は一部軽減されてきている。しかし、クローン胚樹立にはコストと時間がかかりすぎることは依然として問題であり、ES細胞の臨床応用に対しての否定的な考え方につながる。一方、ES細胞のバンク化を行えばクロー

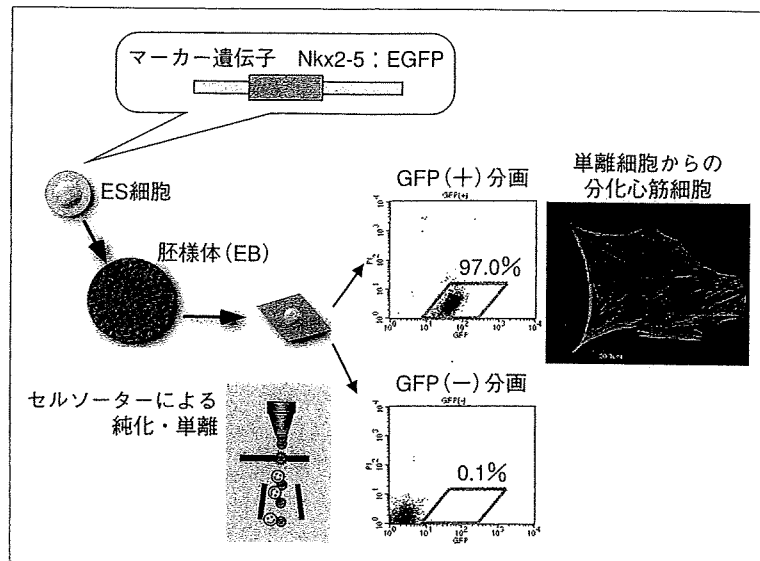


図2 マーカー遺伝子導入とセルソーターによるES細胞由来心筋細胞の単離
心筋ホメオボックス遺伝子Nkx2-5の遺伝子座に蛍光蛋白質遺伝子をノックインしたES細胞を用いると、分化誘導後にセルソーターを利用して心筋細胞を単離することができる。単離した細胞は培養を継続すると心筋収縮蛋白質を発現する。

ン胚を樹立しなくてもES細胞の臨床応用は可能である、という考え方もある(図1)。すなわち、200ものES細胞株を樹立すれば組織適合性抗原のミスマッチは最小限に抑えることができ、ほとんどの患者に対応可能であって、臨床応用は可能になるであろうというものである⁴⁾。実際には、これだけの数のES細胞株の樹立が本当に可能なのか、余剰胚の提供が今後どのくらい進むのかについては未知の部分も多く、判断はまだ困難である。研究者の立場としては、基礎研究の成果を医療応用に向けて有意義なものとして示し、一般の理解とコンセンサスが高まり、研究の方向性が理解されるよう努力しなければならないと考えている。

ES細胞由来心筋細胞の純化選別： レポーターの利用

先に述べたように、ES細胞は心筋細胞へと分化するが、心筋細胞のみへ分化を誘導することはまだ可能ではない。したがって、ES細胞から心筋分化を誘導し、心筋細胞を単離する系の確立が望まれる。ES細胞は細胞塊を作らせると胚様体と呼ばれる3次元構造を構築し、おそらく

は細胞同士の間接あるいは直接的相互作用などによって一部が自動拍動する心筋細胞を生ずる。血球細胞などは細胞特異的な膜蛋白質(膜抗原)が知られるので、目的とする細胞はそれらのマーカーにより分離分別することが可能であるが、心筋細胞にはそのような特異マーカーは知られていない。そこで、心筋特異的に発現する蛍光蛋白質などのマーカー遺伝子を、ES細胞を導入し、マーカーを発現する細胞を認識して分化細胞を分離分別する手法が検討された。筆者の研究グループは、ホメオボックス転写因子Nkx2-5遺伝子座に緑色蛍光蛋白質EGFPをノックインしたマウスES細胞株を樹立し、その細胞をもとに、セルソーターを用いてES細胞由来心筋細胞の単離を検討した⁵⁾(図2)。その結果、単離した心筋細胞の培養を続けていくと、最初はほとんどがペースメーカー型の活動電位を示すのに対し、培養を続けることによって、心室筋型、心房筋型のパターンを示す細胞が出現することが明らかとなった。また、レチノイン酸刺激を加えることにより心房筋型細胞の割合が増えるという、心筋細胞の性質の変化が確認された。こうして、EGFPなど「(標識)レポーター」の導入により、

ES細胞から心筋細胞を純化することは可能であり、さらにこうして得られた心筋細胞の性質の変化を追跡しうることが明らかとなった。レポーターとしては蛍光蛋白質のほかに種々の工夫も可能で、磁力による純化も可能であると考えられ、また、磁気を利用するなどして大量調製が可能となるシステムも考えられることから、心筋細胞を高純度で大量に獲得することは、今やかなり現実に近いものになってきたといえる。

網羅的発現遺伝子解析とES細胞の心筋細胞への分化誘導

ES細胞由来の心筋細胞の分化研究は進捗し期待されているが、そのままでは10%内外の細胞が心筋細胞となるのみであり、これだけでは心筋細胞を単離し利用するには不十分であり、高効率の細胞分化系の確立が必要である。こうした中、われわれは、Wnt11などの既知の因子などの添加によって分化誘導の改善を試み種々の細胞培養条件を比較検討し⁶⁾、一時的な血清の除去が心筋細胞への分化を20~30%まで促進することを見出した⁷⁾。この現象はほかの研究者によりヒトES細胞でも報告されており、細胞株による効果の違いは若干あるものの、一般的な現象であると考えられ、この方法を活用してES細胞由来の心筋細胞の濃縮が行われる。しかしながら、まだ十分な数のES細胞由来の心筋細胞だけを獲得することは可能でなく、心筋細胞へと分化途上にある細胞の性質はまだブラックボックスの中にあり、血液細胞で分化途上の細胞を見分けるような細胞表面のマーカの報告はまだない。私たちは、前述の手法で心筋細胞を多く含む胚様体を得て、どのような遺伝子が胚様体の心筋分化誘導に伴い発現しているかを網羅的に解析して、分化誘導促進作用のある遺伝子の探索を行い、発生過程で心筋特異的に発現する遺伝子の絞り込みを行っている。こうした手法を活用することで、ES細胞をモデルに初期の心筋分化過程で重要な働きをする遺伝子、マーカーとして活用が可能な遺伝子の探索が行えており、今後、ES細胞や胚様体における心筋分化にかかわる細胞系譜の情報が明らかになるものと期待している。

ES細胞由来心筋細胞の大量調製・移植片化の現状と課題

前述したが、ES細胞から心筋細胞を大量に得るためには、薬剤耐性遺伝子や表面マーカー遺伝子の導入を行う方法が考えられる。しかし、将来の臨床応用の実用化を考えると、多数のES細胞バンクについて、遺伝子をそれぞれのES細胞株に安定に導入することができるのか、ES細胞の安全性はどう担保すべきか、などが問題となる。やはり、内在性の心筋細胞表面特異的なマーカー同定と利用が必要であろう。これまでに、心筋前駆細胞をFlk1などのマーカーを利用した報告⁸⁾はあるが、心筋細胞についての特異性を高く純化するにはそのままでは不十分である。われわれは前項で述べたように、マーカー候補遺伝子の絞り込みを進めており、胚および胚様体のFACS解析、*in situ* hybridizationなどで特異性を確認しているが、今後、候補が応用につながる心筋細胞表面特異的なマーカーであることを期待して研究を進めている。

おわりに

ES細胞由来の心筋細胞がmdxマウスに移植され、ES細胞由来の心筋細胞が宿主心臓に取り込まれることが示され⁹⁾、ES細胞由来の心筋細胞の臨床応用へ期待が高まって以来、10年の月日が過ぎた。しかし、障害を受けた心臓の機能が移植したES細胞由来心筋細胞により回復したという報告はこれまでほとんどない。単離した心筋細胞をそのまま生体に移植しても多くが生着せず、細胞はほとんど死んでしまうという報告すらある¹⁰⁾。大量に純化した心筋細胞が得られても、注入だけでは心臓の機能はあまり回復しないとも考えられる。したがって、どのように移植片化すべきなのか、温度感受性シートやマトリゲルなどの足場の必要性はどうか、単に純化するだけでなく共存すべき細胞種が必要か、など、多くの疑問があるものの、一部は解決されつつあるように見える。しかし、その確認はなお必要であり、そのためにも、ES細胞由来心筋細胞は、今こそ、しかも大量に必要であると考えられる。さらに、ES細胞由来心筋細胞についての

研究は、ES細胞をiPS細胞に置き換えた研究、さらにその応用につながりうるので、iPS細胞が話題となっていればなおさら、ES細胞からの心筋前駆細胞・心筋細胞の分離・純化に向けた研究を推進する必要があると考える。

文 献

- 1) Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998 ; 282 : 1145.
- 2) Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006 ; 126 : 663.
- 3) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007 ; 131 : 861.
- 4) Nakajima F, Tokunaga K, Nakatsuji N. Human leukocyte antigen matching estimations in a hypothetical bank of human embryonic stem cell lines in the Japanese population for use in cell transplantation therapy. *Stem Cells* 2007 ; 25 : 983.
- 5) Hidaka K, Lee JK, Kim HS, et al. Chamber-specific differentiation of Nkx2.5-positive cardiac precursor cells from murine embryonic stem cells. *Faseb J* 2003 ; 17 : 740.
- 6) Terami H, Hidaka K, Katsumata T, et al. Wnt11 facilitates embryonic stem cell differentiation to Nkx2.5-positive cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 325 : 968.
- 7) Terami H, Hidaka K, Shirai M, et al. Efficient capture of cardiogenesis-associated genes expressed in ES cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 355 : 47.
- 8) Kattman SJ, Huber TL, Keller GM. Multipotent flk-1+ cardiovascular progenitor cells give rise to the cardiomyocyte, endothelial, and vascular smooth muscle lineages. *Dev Cell* 2006 ; 11 : 723.
- 9) Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, et al. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 216.
- 10) Laflamme MA, Gold J, Xu C, et al. Formation of human myocardium in the rat heart from human embryonic stem cells. *Am J Pathol* 2005 ; 167 : 663.

* * *

「生命倫理と人権に関する世界宣言」 成立の経緯と今後の課題

森崎 隆 幸

国立循環器病センター 研究所バイオサイエンス部長
IBC委員

ユネスコ国際生命倫理委員会 (IBC) と国際宣言

ユネスコ国際生命倫理委員会 (IBC) はユネスコに平成 5 (1993) 年 9 月に設置された事務局長の諮問機関であり、①ライフサイエンスに関する研究とその応用により生ずる倫理的、法的問題への対応を促進するとともに、特に教育を通じ、思想及び情報の交換を助長すること、②公衆、特定の団体、生命倫理に関する政策決定者等の意識の向上に関する活動を助長すること、③生命倫理に関する関係機関と協力すること、④宣言のフォローアップを行うことを目的として、36人の各領域の専門家(個人資格)で構成される委員会組織である。IBCは、これまでに、ユネスコ総会で採択された「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言 (ヒトゲノム宣言)」(1997年)、「ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (ヒト遺伝情報宣言)」(2003年)について、その草案策定の役割を担い、総会採択後には普及やフォローアップのための様々な方策を検討するなどの活動を行っている。これら2つの生命倫理に関係する国際宣言は「ヒトゲノムの研究とその結果の応用」あるいは「ヒト遺伝情報、ヒトプロテオーム情報及び生物学的試料の収集、処理、利用及び保管」に関する事項を記述しているが、生命倫理が関係する事項は科学の発展に伴って着実に増加しており、その技術応用の場面においてはなおさらである。そこで、これまでの2つの宣言が関わる事項を含め、生命倫理としての規範的宣言の必要性が認識され、ヒト遺伝情報宣言が採択された第32回ユネスコ総会で、「生命倫理に関する世界規範宣言」を策定することが決議され、IBCがその草案策定にあたることが決められた。

IBCにおける宣言草案策定開始：2004年4月IBC臨時総会～同年7月 第3回草案委員会

(草案第1稿と第2稿)

IBCは、ユネスコ総会からの要請を受ける形で、「生命倫理に関する世界規範宣言」の案文策定を2004—2005年の主要な活動事項とすることとなり、2005年に開催される第33回ユネスコ総会での採択に向けて準備作業を開始した。案文策定作業のため、2004年4月のIBC臨時総会から2005年1月のIBC臨時総会までの期間、2004年8月のIBC総会に加えて計6回の草案委員会が開催され、さらに、その他に委員間の活発なやりとり、各国、各国際機関あるいは各団体からの意見への対応作業などを行い、IBCとしての宣言最終案を2005年2月に策定するに至った。

IBCの案文策定は、総会からの要請以前に行っていた関連する作業に加えて、2004年4月のIBC臨時総会から綿密な準備スケジュールを作成して作業が進められた。IBC臨時総会では、まず、事前の宣言策定に関するアンケート調査結果を踏まえ、国際機関、政府間組織、各国生命倫理委員会、国際的非政府機関などより意見聴取を行い、本宣言の目的・範囲、内容についての検討が行われた。国際機関、政府間組織からの意見として、宣言の対象は人に限定せず、食料及び農業に関する事項も含むべきである、すなわち、人だけでなく動植物を含め、生物多様性、遺伝子組換え生物及び環境などの問題についても言及すべきであるとの意見もあったことから、「宣言の対象を人に限定すべきかどうか」について意見交換と検討を行った。その結果、草案策定の時間的な制約を考慮して、動物、環境などを考慮する必要性は認めつつも、人に関する事項を主体とした宣言をまとめる方向で草案策定を行うこととなった。このIBC臨時総会においてIBC内に草案作成委員会が組織され、オーストラリアのカービー（Kirby）判事（IBC委員）が草案委員会委員長に選出され、臨時総会に引き続いて第1回草案委員会が開催された。委員会では、草案策定に向けての時間配分の確認と具体的な案文書き出し作業についての考え方を確認した。

その後、第2回草案委員会（2004年6月）までの間、具体的な案文の書き出しを草案委員会委員相互の意見交換を行いながら開始し、それを元に6月に大枠を示す草案第1稿が作成された。この第一稿には前文案、範囲の案、目的の案、基本原則案が含まれ、さらに基本原則の応用、方法、推進と履行促進について、記述する項目の案が

含まれている。

第3回草案委員会（2004年7月）では、ユネスコ総会から指示されている宣言タイトルである「生命倫理の一般規範に関する宣言」について、拘束力のある条約であるか否か不明瞭であるとして「規範」の語を除いた「生命倫理に関する一般宣言」とすべきではないか、との意見がだされた。条約ではなく非拘束的な宣言であることから、規範宣言という語は必ずしも適切ではないとの意見が多数を占めた。この第3回委員会は政府間生命倫理委員会（IGBC）情報委員会に引き続いて開催されたことから、IGBC委員会でも宣言名称について「規範」の語の取り扱いについて議論されたことを受けて、検討が行われた。

宣言名称については、ユネスコ総会からの要請決議の名称であるので、その変更を考慮しつつも、当面はそのままの名称で議論を続けることとなり、6月に作成された第1稿を元に案文内容の検討を行った。まず、前文はかなり長いものであったので、整理を行い、主文に加えて補足説明の項を設けて、主文の内容を減らすことが提案された。既存の国際的な宣言（ECでの検討事項は含む）は前文に含めるが、他の宣言などは本文ではなく説明メモとして取り扱うこととなった。ついで、本文書き出しの範囲について検討し、1）生命倫理、ヒト、生物圏、2）人の尊厳、人権および基本的自由権、3）合意、多様性、多元的共存、の項目の記述については、他の記述と重複することから案文に含めない提案が出され、合意された。その上で、範囲として、1）生物圏全体に対する責任を考慮しつつも人について適応するものとし、2）科学技術の発展応用などに起因する諸問題について記述する案が合意された。目的については、1）各国が生命倫理に関して必要な立法措置や方針をうち立てる際の基本指針となり、関係する組織グループ個人に対する生命倫理指針の基盤を提供し、2）人の尊厳の尊重、人権や基本的自由権の保護を保証し、3）生物多様性の尊重を推進し、4）人の尊厳や人権・基本的自由権の保護のもとで科学技術が発展すべきであり、その中で得られる大きな利益について認識し、5）科学者、医療専門家、法律家、哲學家、倫理学専門家、宗教家、そのほか知的専門家、立法家並びに社会全体の相互の対話を育成し、6）科学技術知識とその発展による利益の普及共有を特に発展途上国において促進し、7）現在ならびに将来の世代にとっての利益を保護する、との案文について合意を得た。

II 「生命倫理と人権に関する世界宣言」

基本原則に関して、1) 人の尊厳、人権、正義、2) 生物圏に対する責任、3) 善行、4) 文化の多様性、多元的共存、寛容、5) 連帯、公平、協調、の5つの項目を記述する案文が合意された。さらに、基本原則の含意として、1) 決定に際して人個人が第一位であること、2) 差別、非難を行わないこと、3) 自主性(オートノミー)、4) 同意の必要性、5) 情報の保護とその権利、6) 利益の共有、を取り上げることとしたが、会議後に検討を続けることとなった。個別事項として掲げる項目として、科学研究、ヒトが直接関係する研究、ヘルスケア、生殖と生命の始まり、クローン人間、生命の終わり、緩和医療、臓器移植、遺伝情報と個人ヘルスケア情報、生殖細胞操作、性選択、薬理遺伝学、人体および組織の非営利化、ジェネリック薬、健全な食物についての権利、健全な環境についての権利、を含むことに合意をみたが、詳細は会議後の検討に委ねることとなった。また、各国あるいは国際的に科学技術に関して取るべき手続きについても原則を記述することとしたが、検討を続けることとなった。さらに、宣言内容の推進や履行促進に関して、1) 生命倫理教育、人材育成と情報普及、2) 連帯と国際協調、3) 各国の役割、4) 国際生命倫理委員会および政府間生命倫理委員会の役割、5) ユネスコによるフォローアップ活動、6) 人権、基本的自由権、人の尊厳に反する行為の否定、の項目を含むことに合意をみたが、詳細の検討を会議後に引き続き行うこととなった。以上の内容は草案第2稿として7月にまとめられた。

IBCにおける宣言草案の検討：2004年8月第11回IBC総会～同年12月第6回草案委員会

(草案第3稿と第4稿)

2004年8月には定例IBC総会が開催された。宣言策定について各宗教代表者(イスラム教、儒教、ヒンズー教、カトリック教、仏教、ユダヤ教)より「宣言」に対する見解が述べられ、それに対する質疑応答が行われた。宣言草案作成進捗状況の説明と草案第2稿の紹介と意見交換など、定例IBC総会の会議のほとんどが宣言草案作成に関する事項に費やされた。

総会に引き続いて、草案委員会委員のみならず多くのIBC委員の参加する草案委員会が開催され、策定作業を進めた。まず、宣言の名称に関する事項(「規範」の語を

含むか否か) ならびに前文についての議論は委員会の最後に検討し、前文の前に位置する序文案も複数呈示されたが、合意に至らず、検討を継続することとなった。

一般原則(基本原則)(general principles)についての検討では、「人の尊厳、人権、正義」「生物圏への責任」「善行、無危害」「文化の多様性、多元的共存、寛容」「連帯、公平、協調」という5つの基本原則が挙げられていたが、論理構成、順序ならびに内容について意見が出され、議論を行った。「人に関する原則」「社会に関する原則」「環境に関する原則」の順序とするとの意見には多くの賛同があり、それを踏まえて委員長より「人に関して」「社会に関して」「全世界に関して」「生態学的な視点から」の順で、個々の原則にまとめ直すことが提案された。「人の尊厳、人権、正義」については、他の宣言において「人権、基本的自由、人の尊厳」としてまとめて述べられていることから、本文中にこれらの語を含む形への修文が施された。「生物圏への責任」については、他の生物の標記として全ての生物種(all forms of life)とすること、生物多様性(biodiversity)の語を入れる修文がなされた。「善行、無危害」については、表現方法の変更(optimize and minimize)が了承された。また、この項目は基本原則というより予防的原則ではないか、リスクマネジメントとして他の項目で述べるべきことであるとの意見が出された。「文化の多様性、多元的共存、寛容」については、文化を広い意味でとらえると共に表現の重複を防ぐ意味で「文化の多様性、多元的共存の尊重」という見出しへの変更が合意された。「連帯、公平、協調」については利益共有という表現の提案もあったが、それを含む広い意味として公平という語を用いることで合意が得られた。

派生(副)原則(derived principles)の検討では、「人間第一主義」は基本原則に入るべきとの意見があり、「差別、非難のないこと」については例示項目の妥当性について議論が行われた。「自立性」については、原則の裏には他人に対する責任があり、自立性と責任は表裏一体であることから見出しを「自立性」から「自立性と責任」への変更が了承された。「知る権利」についてはその範囲を広く解するべきとの意見があり、検討を続けることとなった。「同意(コンセント)」については、具体的事項はここには含めないこととなった。なお、見出しを「インフォームドコンセント」とすべきとの意見もあり検討を続けることになった。「機密性」については見出しを「プライバシーと機密性」への変更が適当とされた。「利益共有」については遺伝情報宣

言に対応する形で項目を呈示することとなった。

手続原則 (procedure principles) については、見出しの整理と見直しを行い、「誠実、清廉」「透明性、公開」「科学的、合理的方法」「共同体と専門家の協議」「公平な決定過程」の各項を示すこととなり、リスク評価については手続きの章に類似の記述と合体させることとなった。手続き (procedures) に関しては見出しの見直しと再分類が行われ、「リスク評価」、「倫理委員会」、「公共討論の確保」、「多国間での実施」を含むこととなった。宣言内容の推進と履行については、ユネスコの役割として、草案に記された原則を尊重しつつ、「ユネスコの規定と総会採択により国際的取り決めを通して本宣言は発展しうること」について記述を加え、また、制限についての記述（法などで定めがある場合を除き、公共安全、犯罪防止、公衆衛生の保全、他人の権利と自由の保護についてはいかなる制限もおこなわない）を含むことについて確認を行った。以上を踏まえて、宣言草案第3稿が策定された。

さらに、第5回草案委員会（2004年10月）では前文ならびに序文の検討を行い、草案第3稿に対する、各国、国際機関、非政府機関、各国倫理委員会あるいは専門家から書面で寄せられた意見を踏まえて検討を続け、第6回草案委員会（2004年12月）でさらに検討して、草案第4稿が策定された。

IBCにおける宣言草案最終稿策定：2005年1月IGBC/IBC合同会合ならびにIBC臨時総会

（草案最終稿）

IGBC/IBC合同会合に先立ち、IGBCは宣言草案第4稿について問題点の指摘と検討が行われた。IGBCでは、IGBC独代表が宣言案の対象が広すぎないように絞るべきとしつつ、生物圏についても言及すべきであるとしたほか、また、科学及び研究の自由を強調すべき、さらに、いかなる決定又は実行 (Any decision or practice) という言葉を多用することは望ましくなく、国際法が適用される条項についてはshallの使用で示し、そうでない点については'should'を使うべきであり、生命倫理の議論や評価に関してのリスクアセスメントは削除すべき、との意見をステートメントにて表明した。また、各国からは宣言タイトルに規範 (norm) の語を含むか否かについては賛否両論が表明され、決定又は実行 (decision or practice) の語の多用についても賛

否両論があった。法的拘束力のあるように見える 'shall' は使用されるべきではないとの意見も出された。また、宣言の名宛について不明確であるとの意見があり、リスクアセスメント、利益の共有等の事項については更に検討が必要であり、宣言が適用される対象者がより明確になるよう表現ぶりにつき再検討が必要である、とのコメントを含むIGBC勧告が出された。

このIGBC勧告を踏まえ、IGBC/IBC合同会合では、IBCとしての経緯ならびに内容説明を行って議論を深めた。第一セクションに関し、第1条については、生命倫理 (bioethics) と生命倫理問題 (bioethical issues) については重複しているように見える点が指摘されたが、双方を定義している、第2条については、あいまいだとの指摘があるが、国家のみならず家族や共同体などに適用しようという野心的な試みである、第4条については、原則同士の調整をするための規定である、とのIBCの立場が紹介されて議論が進められた。米国から、第2条は遺伝データに関する宣言の表現と合わせるべきとの意見がだされたが、IBC委員からも、第2条の記述は誰が権利を有し、義務を負うのかが不明確であるとの指摘があった。第3条の記述では、IBC委員の中より、研究の自由が強調されていない、との意見や、科学や研究の自由は倫理原則を超えるものではない、との意見が表明された。一方で、ブラジルからは、研究の自由は重要であるが、本宣言の目的ではないと指摘された。その他、第3条の個人の自由と同条の将来世代への責任は矛盾するのではないかと指摘があったほか、米国より、第3条に、人間の生命 (human life) を追加すべきとの意見が出された。この点については、生命の始まりはいつか、というような問題を引き起こすためのものではないとの説明があり、独をはじめ数カ国から支持の表明があった。'should' と 'shall' の使い分けについては、IBCの意見、すなわち、原則を示す条項には shall を使用し、原則の実行を示す条項には 'should' を使用する、また他の宣言でも同様の取り扱いをしている、とのIBCからの説明には多くの異論が表明された。第6条の社会 (society) は削除されるべきとの意見も出された。さらに、米より、第15条の性と生殖に関する健康 (sexual and reproductive health) については、議論を呼ぶ問題なので、削除するべきとの意見が出された。独より、第18条から22条について、誰の責任で行うのかがわかりにくく、例えば、民間企業がここに示された原則を実施することは困難である旨の指摘があったほか、第23条のリスクアセスメントについて、医療

II 「生命倫理と人権に関する世界宣言」

の現場で行われているリスクアセスメントとの違いが不明確であり、生命倫理の観点からのリスクアセスメントは理解しにくいとの指摘が、米とともになされた。本宣言の名称については、生命倫理 (bioethics) の中に人権 (human rights) は含まれるので、人権 (human rights) を明示する必要はない、人権 (human rights) は重要な概念であり明示すべき、などの意見が出された。

引き続き行われたIBC臨時総会はIBC委員のみにより、「生命倫理に関する一般規範に関する宣言」(Declaration on Universal Norms on Bioethics) の最終案 (第5稿) の作成にむけて議論を交わした。ここで、まず、委員間で合意を見なかった部分については第4稿を変更することなく最終案とすることを確認した。宣言の名称については第4稿での宣言名称 'Universal Declaration on Bioethics and Human Right' の最後の語句 'Human Right' の削除について議論を行ったが、合意に至らず、第4稿のままとした。また、本文全体にわたり、IBCとしては、案文の語調は原則に関しては 'shall' を、実行に関する項は 'should' を用いることを確認した。いくつかの案文はまとめることとなった。

こうした議論を経て2005年2月に宣言草稿最終稿が策定され、政府間専門家会合で総会提出のための案文をさらに検討することとなった。

IBCによる草案最終稿とユネスコ総会での採択

IBCによる草案最終稿はその後、2005年4月ならびに6月に行われた政府間専門家会合にて大幅な修正が施されたのち、第33回ユネスコ総会 (2005年10月) に提出され、満場一致で採択された。政府間専門家会合における検討では、先進国と開発途上国との違い、人間の生命 (human life) に見られるように宗教に関する考え方の違い等、様々な意見の相違があり、IBCによる草案に対して多くの修正点が議論された。とくに、第1条と第2条を合体させる、宣言の名宛人が誰なのかについて「加盟国」と明確にする、学問的な詳細な定義に拘るべきではなく、また、将来の世代のためにも生物圏 (biosphere) 及び環境 (environment) についても配慮する必要があるが、本宣言は生命倫理に焦点を当てているので、生命倫理を中心とするものである、との修正が行われた。宣言が拘束力のないものである、との意見が反映された修文となったほか、宣言の履行についてのIBCやIGBCの役割についての記述は不適切との指摘が

あった。しかし、IBCの機能としての監視や評価については削除されたが、IBCやIGBCの役割は記述されることとなった。また、IBC草案になかった「未来世代の保護」や「弱者尊重」の項目が追加された。条文だけを見ると、IBC案は大きな修正が行われてようやくユネスコ総会で採択されたことにはなるが、IBCが専門家集団として多方面から理知を振り絞って草案を策定したことはその重要な機能を反映しており、それを土台に、各国が生命倫理という広範な問題を包含する一つの国際文書を作り上げようと努力し、最終的に意見の一致をみたことはきわめて意義深い。

宣言に関するユネスコ総会採択後のIBC活動

IBCはその活動の役割に沿って、本国際宣言採択後はその普及や履行のための方策について検討を継続している。採択直後に東京で開催された第13回IBC総会においても、宣言の項目で「コンセント」ならびに「社会的責任と健康」について、宣言採択後に行うべきことについて議論を行った。2006年以降、これらの項目について内容をより具体的に記述して周知徹底を図るとともに、決定や行動の具体的事例の紹介を行う報告書の準備を進めている。宣言内容が活かされるためにも、こうしたIBCの活動と役割は重要と考える。