

PCBE（大統領生命倫理評議会）の White Paper（2005）の 4 章（Pluripotent Stem Cells via Somatic Cell Dedifferentiation, pp. 50-54）と結論（Conclusion, pp. 55-61）

http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/white_paper/alternative_sources_white_paper.pdf

23/Jul/2010 児玉聡

多能性幹細胞を作る方法の一つとして、分化した体細胞を初期化して、ES 細胞に見られる多能性を回復させるというものがある。問題は倫理的というよりは技術的なものである。ヒト胚を作って破壊するプロセスを経ないので、ヒト ES 細胞についてよく言われる倫理的問題は生じない。しかし、体細胞の初期化ができるためには、科学的進歩と技術的革新が必要。しかし、そのような初期化をする方法の提案がすでになされており、それが実際にうまくいった場合の価値は計り知れない。原理的には、どんな人間の身体からも、本人由来(*autologous*)の多能性幹細胞が得られることになるからだ。そうすれば、パーソナライズされた、免疫拒絶反応のない再生医療を実施するさいのマテリアルとして使用できることになる。

A. 倫理的に健全か？

ES 細胞に匹敵する機能を備えた体細胞由来の多能性細胞ができれば、倫理的には反対すべきことがないように思われる。ただ、初期化を進めて（単なる）多能性を超えて万能細胞(*totipotent cell*)——結果的に、ヒト接合子のクローン(*cloned human zygote*)と同じもの——が得られるようになったら、その細胞の道徳的地位が問題になるだろう。また、その細胞を生殖目的あるいは研究目的に使ってよいかも問題になるだろう。

B. 科学的に健全か？

体細胞の初期化の研究は始まったばかりなので、成功するかどうかはまだわからない。特定の体細胞をある条件化で培養することで、分化して後成的(*epigenetic*)に得た変化を巻き戻し、複能性(*multipotent*)が増大したり完全に多能性が得られたりすることが可能となるかもしれない。また、卵母細胞(*oocytes*)や ES 細胞などが持つ、細胞の多能性を維持・回復する化学的要素を同定・分離して、それを通常の体細胞を初期化させるために用いるという可能性もある。

自然では両生類の手足が再生するなど、初期化が限定的に見られる。また、成人の体細胞（血液、肝臓、筋肉）などを化学的に初期化して、複能性を持つ前駆細胞（つまり成人の幹細胞）に戻せることがこれまでの研究でわかっている。もし同一の骨髄幹細胞をいくつかの別の条件で *in vitro* で培養すれば、ある場合には間葉系幹細胞になり、別の場合には複能性の成人前駆細胞になり、また別の場合には（まだできていないが）ES 細胞と同等の完全な多能性を持った幹細胞になるとすれば、大変興味深いことである。このような「階

層化された初期化(graded dedifferentiations)」が本当に存在するのであれば、さらに研究を進めれば、自家移植に適した多能性幹細胞が得られるようになるかもしれない。

もう一つのアプローチは、研究目的でのクローニングによって得られる可能性のある知見を用いることである。クローニング(SCNT)では、除核した卵母細胞に体細胞核を移植することで、体細胞核が初期化されて全能性(totipotency)を回復する。卵母細胞の細胞質が持つ何らかの要素がこの初期化に関連していると思われる。この細胞質が持つ要素を同定・分離できれば、体細胞を初期化させて多能性を持つ段階に戻すことができるかもしれない。ここでもまた、多能性を超えて全能性が得られてしまうと、幹細胞ではなく接合子と機能的に同じものとなり、避けようとしていた倫理的問題がまたぞろ生じることになる。したがって、初期化が行き過ぎることのないように注意されなければならない。ただし、クローニングのプロセスは複雑であり、初期化を調整する要素が何であるのかまだほとんどわかっていないため、以上の方法が近い将来に結果を出すことはなさそうと思われる。

C. 「現実的」か？

1. 科学的受容

体細胞を初期化して前駆細胞にするというのは、複能性を持つ成人幹細胞を大量に生産する新しい技術として歓迎されるだろう。初期化の技術が進歩して ES 細胞と同じ多能性を持つ細胞を作ることができれば、この手法は広く歓迎され利用されるだろう。臨床的な利益としては、そのような細胞を用いて、免疫拒絶反応のない再生医療を行うことができる可能性がある。

2. 連邦政府の資金を受けることができるか

この研究はいかなる段階のヒト胚を用いることがないので、ディッキー修正条項¹の文言にも精神にも反しない。初期化の技術が進みすぎて接合子と機能的に同等になるという恐れがある以外は、体細胞初期化の研究に対して連邦政府が資金を提供することに問題はないと思われる。

¹ アーカンソーのジェイ・ディッキー(Jay Dickey)元議員(共和党)によって、Health and Human Services authorization法案に1995年以来、修正条項として付けられているもの。ヒト胚が破壊あるいは危害を加えられる研究に対して連邦政府の資金を用いることを禁じる趣旨。2001年に、ジョージ・ブッシュ大統領が現在(2005年当時)の政策である、すでに存在するES細胞のラインを用いた研究は連邦政府の資金を得られるが、新しいラインを作ったり使用したりすることに対しては得られないという政策ができた。その後の経緯については、次のNYTimesの記事を参照。Obama Is Leaving Some Stem Cell Issues to Congress
<http://www.nytimes.com/2009/03/09/us/politics/09stem.html> (09/Mar/2009)

結論

米国は ES 細胞研究について活発な倫理的論争を行ってきた。幹細胞の科学的・医学的期待は、研究者と患者団体に大きな熱狂をもたらした。胚研究の倫理的問題は人々の大きな注目を集め、懸念を生み出した。多くの人が、幹細胞研究は多くの生命を救い慢性疾患の治療法を生み出すと期待する一方で、ヒト胚を破壊したり、人の命を生み出し研究に用いたりする ES 細胞研究は人命の軽視につながると懸念している。

胚由来ではない幹細胞（成人幹細胞として知られる）が、胚由来の幹細胞と同等の能力を持つことが期待されるが、どの疾患の治療にどの種類の幹細胞が最も有効であるか、まだわからない。ES 細胞研究の資金に関する現在の連邦法や政策は厳しすぎるという意見や、現存の ES 細胞のラインだけでは将来の研究のためには不十分であるという意見もある。一方、医学の進歩が、人の命を破壊することによって得られてはならず、研究目的のためにヒト胚を作成することは禁止すべきだという意見もある。

この論争のさまざまな立場の議論の道徳的重要性を考慮し、また、道徳規範を尊重しながら科学の進歩を可能にする方法を見つけるという責任を果たすために、本委員会は倫理的に問題のない仕方で多能性幹細胞ラインを得る技術について、最近のいくつかの提案を検討した。

本白書では、それぞれのケースにつき、提案が倫理的に健全か、科学的に実施可能か、実践的に見て「現実的」かを検討した。本調査は予備的なものであり、乗り越えることができない倫理的、科学的、実践的反論がないかどうかをみただけである。すべて新しい研究なので、更なる倫理的、科学的検討が必要である。また、連邦政府の研究資金を受けられるかどうかや、倫理的・科学的に国家の支援に値するかどうかについては、更なる法解釈や政治的議論が必要である。本委員会の検討が更なる議論に役立てば幸いである。

本白書の分析により、予備的とは言え、以下のような評価を行った。体細胞を初期化して多能性を得るという最後の提案は、倫理的に最も批判が少ないが、現在のところ科学的・技術的に不確実である。有機体として死んだ胚から幹細胞を得るという第一の提案は、動物においても、まだ実験段階である。しかし、動物だけでなく人間においても自然経過を見る研究が倫理的に行われてしかるべきである。それにより、IVF 胚の死について信頼できる客観的基準を得られるかがわかるかもしれない。生きた胚から卵割球 (blastomeres) を取り出し幹細胞を作るという第二の提案は、今日技術的に可能であるが、そのような研究目的の介入によって胚および将来の子どもに与える可能性のある危害のリスクを考えると、倫理的に大きな困難がある。遺伝子操作を加えた人工的な生物体から幹細胞を得るという三つ目の提案は、技術的に最も困難で、倫理的に最も困惑させるものである。支持者でさえ、まず慎重に動物実験を行う必要があると考えている。

委員会の委員はどの提案を支持するかについて意見が分かれた。倫理的、技術的、実践的にどの技術がよいか、それぞれ見解を異にする。代替の方法を考えるのは誤っており、ヒト胚を用いるべきだという意見の者もいた。

ただし、倫理的な閾値(ethical threshold)に限った問い——「この提案は、さらなる真剣な考慮と科学的探究に値するための、最低限の倫理的基準を満たしているか」については、委員会は以下の暫定的な結論を出した。

有機的に死んだ胚から細胞を得るという第一の提案。厳格なガイドラインを守るのであれば、人間で基本的な研究を行うことは倫理的に受け入れられる。そのような研究の結果によって、この方法が長期的に見て倫理的に可能かを定めることができるだろう。

生きた胚から卵割球を取り出すという第二の提案。幹細胞研究のために子どもになるはずの生きた胚にリスクを負わせることはできないという理由から、この提案は倫理的に受け入れられない。もちろん、動物実験を行うことは許されるが、その結果によって人の場合の倫理的評価が変わるとは思われない。将来的にも人を用いた実験が倫理的に許されるとは考えられない。

特別に遺伝子操作された生物学的人工体(biological artifacts)から細胞を得るという第三の提案。さまざまな倫理的懸念があるので、現時点では人で研究することは倫理的に許されないと考える。一部の委員は動物実験さえ認めるべきでないという意見だが、多くの委員は動物実験によって、実現可能性を確かめたり、いくつかの倫理的問題に関連するエビデンスを得たりすることが望ましいと考えた。動物実験に関しては乗り越えられない倫理的な反論はないと思われる。将来的に人でこのアプローチを行うかどうかは、動物実験の結果も用いた、より徹底した倫理的分析を待たなければならない。

体細胞初期化によって細胞を得るという第四の提案。これは科学的に実行可能になれば、倫理的に問題がなく、人での使用が受け入れられると思われる。ただし、多能性と全能性の線引きが維持される必要がある。

意見の多様性はあるが、委員会は、ここで検討された提案や、他の提案が国家の注意深く真剣な検討に値すると考えている。委員会は人類の改善のための科学の進歩と、人間の自由・尊厳・人間の生命の価値の擁護の両方を真摯に信じているため、今後もこれらの提案が公的に議論され、上記の倫理的判断に従って科学的研究が促進されることを期待している。これらの提案の利点について今日不確実性が残るのは、科学的エビデンスが少ないのと、技術的実現可能性が証明されていないためである。賛成派も反対派も、これらの提案の真価を知るにはさらなる実証的研究が必要であるという点に関しては同意すべきであろう。

これらの四つの提案が現状ではもっとも分析と議論に値すると考えられたが、今後はもっと別の仕方でも、ヒト胚を破壊することなしにヒト多能性幹細胞を得る方法が提案されたり発見されたりするかもしれない。この白書を出すのは、今後の研究をこの四つの方法に限定したいからではなく、科学者たちが創造性を発揮して、国民みなさんが支持することのできる多能性幹細胞研究を進める方法を見つけてもらいたいからである。その目的はわれわれの社会が目指すべきものであり、倫理的に問題のない新たな幹細胞導出の方法を見つけ出し、評価し、試みるさらなる努力を行うことを正当化するものである。