

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	ヒトES細胞の臨床応用の見通しとその生命倫理学上の最大の問題点
Author(s)	児玉, 正幸
Citation	先端倫理研究, 4: 53-62
Issue date	2009-03
Type	Departmental Bulletin Paper
URL	http://hdl.handle.net/2298/11755
Right	

ヒトES細胞の臨床応用の見通しとその生命倫理学上の最大の問題点

児玉正幸

はじめに

ヒト受精胚由来ES細胞¹であれ、ヒトクローン胚由来ES細胞²であれ、ヒトES細胞（ヒト胚性幹細胞human embryonic stem cells: hESCs）の医療（再生医療・創薬研究・生殖医療）への応用には、次の三大効用が想定される。

効用1【再生医療】:「難病患者（パーキンソン病患者や1型糖尿病患者、筋萎縮側索硬化症（ALS³）患者、脊髄損傷患者、熱傷患者等）の救済」

効用2【創薬研究】:「安全で安価な新薬開発」

効用3【生殖医療】:「配偶子（精子や卵子）のない絶対不妊患者の救済」

しかしながら、ヒトES細胞の臨床応用の見通しとその生命倫理学上の最大の問題点は何か。本稿では、以下、それを整理確認しておく。

1. 「ヒト胚核移植胚」の生殖医療への応用

国は、クローン技術（体細胞核移植法）を使って作成可能な、「受精胚」以外の「ヒト胚」を「特定胚」と指定して、法律（クローン技術規制法〔平成12〔2000〕年法律第146号〕、特定胚指針〔平成13〔2001〕年文部科学省告示第173号〕）で規制している。9種類の特定胚中、国（内閣府総合科学技術会議生命倫理専門調査会）が作成を容認する胚は2種類で、「動物性集合胚」（平成13年11月の答申）と「人クローン胚」（2004年7月最終報告書）のみである。他方、作成が禁止された胚は5種類（「ヒト動物交雑胚」、「ヒト性集合胚」、「ヒト胚分割胚」、「ヒト集合胚」、「動物性融合胚」）である。他の2種類の特定胚（「ヒト性融合胚⁴」と「ヒト胚核移植胚」）については、作成の認否が未定である。

上記「特定胚」中、「ヒト胚核移植胚」は生殖医療への応用が可能である。

まず、「ヒト胚核移植胚」とは、ヒト胚の核を未受精の除核卵に移植して作成する。患者がミトコンドリアDNA（遺伝子）異常によるミトコンドリア病（異常症）⁵の場合、ミトコンドリアのある卵子の細胞質のみ若くて健康な女性の卵子の細胞質と置換することにより、患者の先天的疾患の次世代への遺伝を阻止できる。

また、この「ヒト胚核移植胚」は、他の生殖医療への応用（卵子若返りの卵子細胞質置換法）⁶も期待できる。女性は加齢に伴い、未受精卵の細胞質が劣化する。そのため、高齢妊娠の場合、胚の発育率が悪く、妊娠率が低下する。そこで若くて健康的な女性の未受精の除核卵に患者夫婦の受精卵の核を移植

して、それを患者の母体に戻せば、つまり、体外受精・胚移植（I V F - E T）すれば、高齢不妊患者の妊娠率は上昇することになる。

2 医療へのクローン技術（体細胞核移植法）の応用

（1）患者の体細胞に由来する人クローン胚からのE S細胞は未樹立

患者の体細胞核を未受精の除核卵に移植⁷（体細胞核移植法）して電気刺激⁸を与えれば、患者の体細胞核が卵子の細胞質によって初期化⁹され、人クローン胚が樹立¹⁰される。その人クローン胚を体外培養すれば、数日後には胚盤胞blastocystが育つ¹¹。ここまでが、再生医療へのクローン技術の応用の第一段階である。第二段階は、胚盤胞のI C M（内部細胞塊）からE S細胞を樹立する作業である。

第一段階の作業に比べると、第二段階の胚盤胞のI C M（内部細胞塊）から半永久的に分化多能性（多分化能）multipotencyと増殖能selfmaintenanceを維持するE S細胞¹²を樹立する作業は、容易ではない。ヒト受精胚からのE S細胞の樹立¹³とは勝手が違い、患者の体細胞に由来する人クローン胚からのE S細胞の樹立には、世界の研究者は誰一人として成功していない。

黄禹錫のクローン犬スナッピーは本物との確認報道¹⁴が2006年3月、『ネイチャー』編集部から出されたが、人レベルでのクローンの誕生は、新興宗教団体ラエリアンのクローンエイド社公表分（2002年暮れの米国人女児2名誕生報道と2003年1月の日本人男児1名のクローン人間誕生報道）を含め、科学的エビデンスに裏付けられた報道の事実¹⁵は全くなく、人クローン胚からE S細胞の樹立に成功した研究者もまた、黄禹錫はもとより、どこにも存在しない¹⁶。

（2）効用3【生殖医療】：「配偶子（精子や卵子）のない絶対不妊患者の救済」の見通し

上記実情から判断するに、人クローン胚E S細胞から性腺幹細胞に誘導後、最終的に卵子や精子にまで分化させてから患者に体外受精・胚移植（I V F - E T）して挙児を得る、という効用3の計画は、実に遠大な計画¹⁷ということになる。

（3）効用1【再生医療】：「難病患者の救済」の見通し

研究者にとって人クローン胚E S細胞（テラーメイドE S細胞）がヒト受精胚E S細胞よりも魅力的なのは、それが患者の遺伝情報をほぼ100%引き継ぐ点である。したがって、人クローン胚E S細胞を分化誘導して作られる細胞や組織、臓器を患者に細胞移植治療¹⁸（Cell Replacement Therapy：C R T）、臓器移植しても、移植医療上の最大の難関である免疫拒絶反応が発生しない。その意味から、将来の人クローン胚E S細胞由来の細胞移植治療や臓器移植（効用1の計画）は、免疫拒絶反応の問題をクリアできる夢の治療である。

その利点があればこそ、国もこのたび、「人クローン胚の作成・利用を行う研究の対象になる可能性がある」疾患群として、14の疾患群を列挙したのである。

しかしながら、この医療技術は、ヒト受精胚由来の胚盤胞を滅失するES細胞の樹立方法に比較すれば、体細胞由来の人クローン胚ES細胞樹立という点で、まだしも「生命の萌芽」を犠牲にするという批判に耐えるが、現状では、細胞移植治療や臓器移植への臨床応用は、夢のまた夢の治療法である。

それと言うのも、現状では、人クローン胚ES細胞は未樹立の上、ヒト受精胚ES細胞から作出できるものもせいぜい細胞レベルにすぎず、移植に必要な組織や臓器の作出には程遠いからである。本邦のヒトES細胞研究はまだ基礎的研究段階にあり、「ヒトへの投与を含む研究は、安全性の観点からの検討が必要であるため、現時点では行われていない¹⁹。」本邦の文部科学大臣の認可を受けたヒトES細胞研究は、脳・神経系²⁰（大脳、脳幹、脊髄・延髄）、心臓（心筋²¹、冠動脈）、血管、血液²²、肝臓、骨・軟骨・靭帯、軟部組織、網膜²³への分化を目指した基礎的研究にとどまる。その他の生体部位—脳・神経系（小脳、視神経、末梢神経系）、呼吸器（肺）、膵臓、消化管（回腸・空腸）、生殖器（卵巣、精巣）、骨格筋、甲状腺、皮膚、角膜、内耳—に対するES細胞研究は、動物ES細胞を使用した研究である。

今日、国内のヒトES細胞株樹立機関として国内の研究者へES細胞株の無償分配²⁴を行うのは、京都大学再生医科学研究所だけである。同研究所では2003年に、3個の国産ヒトES細胞株²⁵（KhES-1、KhES-2、KhES-3）を樹立しており、さらにもう10株のヒトES細胞株を研究用に追加樹立する計画で、2008年には5年ぶりに2株²⁶の追加樹立に成功した。今後は、「将来の臨床応用をめざした臨床グレードの品質保証された細胞株の作成を4-5年後（2012年）に実現可能²⁷」にしたい、と同所長・中辻憲夫教授（2007年10月より「物質-細胞統合システム拠点」長）は抱負を語る。

したがって、効用1の計画も、まことに遠大な計画ということになる。

（4）効用2【創薬研究】：「安全で安価な新薬開発」の見通し

ちなみに、三大効用中の2の計画も、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）（2005年6月設置）が目下、5年計画で安全で安価な新薬開発プロジェクトを推進中で、京都大学再生医科学研究所とNPO法人幹細胞創薬研究所に研究が業務委託されている。研究は緒についた段階である。

疾患モデル細胞作成²⁸による創薬研究上、ヒトES細胞株に対する遺伝子改変は不可欠となる。遺伝子発現制御系が構築されれば、疾患モデル細胞が作成可能となる。ところが、マウスES細胞に対する外来遺伝子の導入技術や内在遺伝子改変の技術が確立しているのに反して、「ヒトを含む霊長類ES細胞株においては細胞ストレスに対する感受性の高さなどから、いまだ実用に耐える遺伝子改変手法は確立していない²⁹。」それと言うのも、霊長類ES細胞

では遺伝子導入効率が悪い上に、遺伝子サイレンシング（導入した外来遺伝子が発現しない現象）を受けやすいなどの克服すべき難点があったためであるが、中辻教授らは目下、カニクイザルES細胞株（CMK6）におけるTet-Off遺伝子発現制御系の確立に成功している³⁰。

これまた、遠大な計画である。

（5）医療へのクローン技術の応用と生命倫理の相克

医療へのクローン技術（体細胞核移植法）の応用が可能となれば、確かに上記三大効用が発現して、国民のQOLは著明に向上する。

しかしながら、ヒト受精胚由来のヒトES細胞に付随する免疫拒絶反応という移植医療上の最大の問題点を回避できる医療へのクローン技術の応用にも、ヒト受精胚ES細胞樹立と同様、生命倫理学上の難点が残る。それは、「クライアントの幸せ」と引き換えに、クライアントの遺伝情報の詰まった体細胞核を未受精の除核卵に移植した人クローン胚の「いのちの破壊」を行う点である。つまり、胎児以外の身体的全細胞になりうる「ヒトES細胞を樹立するには、必ずヒト受精胚や人クローン胚から発育した胚盤胞 blastocyst を滅失して取り出したICM（内部細胞塊）を培養しなければならない。子宮に着床すればヒトとなる胚盤胞という「生命の萌芽」を犠牲にする」点が、生命倫理学上、最大の難点であった。

ヒト受精胚や人クローン胚に由来するES細胞樹立³¹に至るこの医療技術の抱える生命倫理学上の最大の問題点を切り抜けるスーパースターとして登場したのが、人工多能性幹細胞（ヒトiPS細胞）である。従来のES細胞研究と生命倫理の相克の止揚の可能性を探る「iPS細胞研究の現状と課題」については、別稿³²に譲る。

注

¹ マウスの受精卵由来ES細胞樹立の最初の報告は、以下参照。

Evans, M.J. & Kaufman, M.H.: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292: 154-156, 1981. 1981. 英カーディフ大学マーティン・J・エバンス教授は本研究で2007年ノーベル生理・医学賞受賞（スウェーデンのカロリンスカ研究所2007年10月8日発表）。

Martin, G.R.: Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:7634-7638, 1981.

ヒト受精卵由来ES細胞樹立の報告については、以下参照。

Thomson, J.A. et al.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147, 1998.

Reubinoff, B. E. et al.: Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat. Biotechnol.*, 18: 399-404, 2000.

² 内閣府総合科学技術会議生命倫理専門調査会は2009年2月3日、ヒトクローン胚由来ES細胞の作出了承を決定。同会が同年3月に正式決定後、文科省はヒ

トクローンの作出と利用に関する現行の研究指針を改正する方針。(2009年2月3日付読売新聞東京夕刊)

³ 米ハーバード大ケビン・エガン准教授とコロンビア大クリストファー・ヘンダーソンら13名の研究チームは、82歳のALS患者の皮膚細胞に4遺伝子(Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc)を組み込んでiPS細胞を作出し、そこから運動神経(ニューロン)と中枢神経系のグリア細胞の分化誘導に成功、と公表。(Egan K. et al: *Science Express*, 2008 July 31 [Epub ahead of print])

⁴ 英国ニューカッスル大学の研究者がヒトDNAを含む細胞核を牛の除核卵に注入するヒト性融合胚の作出に成功、と2008年4月1日のBBC放送が伝える。

⁵ 日産婦理事会は2006年12月16日、染色体転座に起因する習慣流産7組の夫婦(慶應大学申請4例、セントマザー産婦人科医院申請2例、IVF大阪クリニック申請1例)を承認するとともに、ミトコンドリア病へのPGDの適応(慶應大学申請分)も承認した。(2006年12月17日付読売新聞)

⁶ Jack Cohen博士が卵子細胞質置換法の権威。卵子細胞質置換法を実施すると、胎児に夫婦のDNA以外にも第三者のミトコンドリアDNAが遺伝する可能性があり、三人の遺伝情報を持った胎児にどのような事態が発生するのか予測がつかないため、この方法は今日、全米で禁止。

⁷ 体細胞核を除核卵に移植して再構築卵を形成する方法として、卵細胞質内に注入するマイクロインジェクション法の他に、センダイウイルスや電気刺激による細胞融合法がある。

文科省作業部会は2007年6月26日、ヒトクローン胚樹立材料として、卵子以外にも体外受精時の異常受精卵の使用を承認。背景には、米ハーバード大学研究チームによるマウス受精卵からのクローン胚樹立の成功(2007年6月6日)報道があると思われる。委員の吉村泰典慶應義塾大学教授に依ると、異常受精卵の発生率は3~5%で、国内では年間1万個以上が発生する計算になるとのこと。(2007年7月2日付読売新聞大阪朝刊)

⁸ 再構築卵の活性化方法として、電気刺激による以外にも、塩化ストロンチウムやエタノール、カルシウムイオノフォアを使用する場合もある。

⁹ 京都大学の中辻憲夫教授は、細胞や細胞核の再プログラム化を次の4種類に整理する。

(1) 卵子細胞質による体細胞核の初期化

(2) ES細胞との融合による体細胞ゲノムの多能性幹細胞状態への変化

(3) 生殖細胞系列の発生過程における、ゲノムインプリンティングの消去と再刷り込み

(4) 組織幹細胞などにおける体細胞の可塑性と分化転換

(中辻憲夫著『ヒトES細胞はなぜ万能か』(岩波科学ライブラリー)、岩波書店、94-95頁、2002年、参照。)

¹⁰ 米国のアドバンスト・セル・テクノロジー社(AC T)は2001年に人クローン胚の樹立に成功。

¹¹ 米国加州のバイオベンチャー企業のステマジェン社の研究チームは、29個のヒト未受精卵と二人の男性の皮膚細胞を使い、3個の人クローン胚盤胞の育成に世界で初めて成功した旨、2008年1月17日付*Stem Cells Online*(French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH: Development of Human cloned Blastocysts Following Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT) with Adult Fibroblasts. *Stem Cells*. 2008 Jan 17 [Epub ahead of print])上で発表した。第二段階の胚盤胞の内部細胞塊からES細胞の樹立には成功していない。

¹² ES細胞が半永久的に培養可能な幹細胞である点については、以下参照。

Chambers, I. & Smith, A.: *Oncogene* 23: 7150-7160, 2004.

¹³ あらゆる身体組織に分化する可能性のあるES細胞を発見して、その培養に成功した研究者は、ウィスコンシン大学のジェームス・トムスンであった。(トムスン論文「ヒト胚盤胞より分離した胚性幹細胞」は、Thomson, J. A. et al.: *Science*, 282:1145-1147, 1998 参照。) 2008年11月現在、ヒトES細胞の樹立成功を報告する国は11カ国。

¹⁴ 体細胞クローン哺乳動物産生の成功例は、以下の16種に及ぶ。

①ヒツジ (1996年)、②マウス (1998年)、③ウシ (1998年)、④ヤギ (1999年)、⑤ブタ (2000年)、⑥ムフロン (2001年)、⑦ミニブタ (2002年)、⑧ウサギ (2002年)、⑨ネコ (2002年)、⑩ラット (2003年)、⑪ロバ (2003年)、⑫ウマ (2003年)、⑬イヌ (2005年)、⑭フェレット (2006年)、⑮チョウセンオオカミ (2005年)、⑯サル (2007年)

②マウス (1998年)、⑧ウサギ (2002年)、⑨ネコ (2002年)、⑩ラット (2003年)、⑬イヌ (2005年)、⑮チョウセンオオカミ (2005年)、⑯サル (2007年)の産生報告は、以下参照。

② : Wakayama, T., Perry, A. C., Zuccotti, M., Johnson, K. R., Yanagimachi, R.: Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature*, 394(6691): 369-374, 1998.

⑧ : Chesne, P., Adenot P. G., Viglietta, C., Baratte, M., Boulanger L., Renard, J. P.: Cloned rabbits produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nat. Biotechnol.*, 20(4): 366-369, 2002.

⑨ : Shin, T., Kraemer, D., Pryor, J., Liu, L., Rugila, J., Howe, L. et al.: A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature*, 415(6874): 859, 2002.

⑩ : Zhou, Q., Renard, J., P., Le Friec, G., Brochard, V., Beaujean, N., Cherifi, Y. et al.: Generation of fertile cloned rats by regulating oocyte activation. *Science*, 302(5648): 1179, 2003.

⑬ : Lee, B. C., Kim, M. K., Jang, G., Oh, H., J., Yuda, F., Kim, H. J. et al.: Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature*, 436(7051): 641, 2005.

⑮ : Kim, M. K., Jang, G., Oh, H. J., Yuda, F., Kim, H. J., Hwang, W. S., Hossein, M. S., Kim, J. J., Shin, N. S., Kang, S. K., Lee, B. C.: Endangered wolves cloned from adult somatic cells. *Cloning Stem Cells*, 9(1): 130-137, 2007.

⑯ : Baker M.: Monkey stem cells cloned. *Nature*, 447:891, 2007.

体細胞クローン哺乳動物産生上の問題点は、体細胞核の不完全な初期化によるエピジェネティックな異常の多発とクローン個体産生率の低さ (5%以下)。

Wilmut, I. et al: *Nature*, 419:583-586, 2002 参照。

ちなみに、受精卵クローン哺乳動物産生の成功例は、以下の8種。

①マウス (1983年)、②ヒツジ (1986年)、③ウシ (1987年)、④ラット (1988年)、⑤ウサギ (1988年)、⑥ブタ (1989年)、⑦ヤギ (1991年)、⑧サル (1997年)

¹⁵ イタリア人不妊治療医のセベリノ・アンティノーリは2002年4月、クローン人間の妊娠に成功と公表したが、その後、同年7月には、クローン人間妊娠の事実を全面否定した (2002年7月13日付読売新聞東京朝刊)。

¹⁶ 米オレゴン健康科学大学Oregon Health and Science Universityと米オレゴン国立霊長類研究センターOregon National Primate Research Centerの研究チームが、霊長類 (アカゲザル) 体細胞クローン胚盤胞からの霊長類ES細胞株の樹立に成功。以下の2007年11月14日付ネイチャー電子版に依れば、アカゲザルの体細胞クローン胚から100個の胚盤胞を作成。その内の20個から2個のES細胞を樹立。304個の未受精卵を使っているため、成功率は0.7%と低い。

Mitalipov, S. et al: Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*, 2007 Nov 22;450(7169):497-502. Epub 2007 Nov 14.

哺乳動物核移植クローン胚ES細胞（マウスES細胞株やウサギES細胞）の樹立成功は、以下参照。

Munsie, M. J. et al.: *Curr. Biol.*, 10 : 989-992, 2000.

Fang, Z. G., Gai, H., Huang, Y., Z., Li, S. G., Chen, X. J., Shi, J. J. et al. : Rabbit embryonic stem cell lines derived from fertilized, parthenogenetic or somatic cell nuclear transfer embryos. *Exp. Cell Res.*, 312(18) : 3669-3682, 2006.

¹⁷ ヒューブナーを中心とする米国ペンシルベニア大学の研究陣が2003年5月、マウスの受精卵由来ES細胞から卵子を初めて作出した。引き続いて、野瀬俊明主任研究員（三菱化学生命科学研究所）が同年9月、マウスの受精卵由来ES細胞から精子の作出に成功した。マウスの受精卵由来ES細胞から生殖細胞の分化誘導に関しては、以下、参照。

Hubner, K.. et al.:Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells. *Science*, 300:1251-1256, 2003.

Toyooka, Y. et al.:Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*,100:11457-11462, 2003.

他方、霊長類（ヒトやカニクイザル）の受精卵由来ES細胞からの生殖細胞の分化誘導については、以下、参照。

Clark, A.T. et al.:Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Hum. Mol. Genet.*, 13(7):727-739, 2004.

Teramura, T. et al.:Primate embryonic stem cells proceed to early gametogenesis in vitro. *Cloning Stem Cells*, 9(2):144-156, 2007.

しかしながら、本邦では、「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」（平成13[2001]年文部科学省告示第155号）により、「ヒトES細胞から生殖細胞を作成すること」は「禁止行為」とされている。

ところが、不妊症の解明や治療法の開発を目的に、滋賀医大の鳥居隆三教授らは山中伸弥教授らとの共同研究で、カニクイザルの体細胞からiPS細胞を作出して、生殖始原細胞に分化させた上で、最終的に出産を目指している。（2008年7月4日付 asahi.com）

ヒトiPS細胞から配偶子を作成する研究は、文科省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会が「当面禁止行為」（「ヒトES細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について」[19文科振第852号、平成20年2月21日]）としたものの、目下、不妊治療につながる生殖細胞研究の是非について審議中である。そこで日本生殖再生医学会（森崇英理事長）は倫理委員会を設置して、ヒトiPS細胞から配偶子を作成する研究が承認されるよう、2008年度内にも提言をまとめる方針。（2008年8月27日付読売新聞東京朝刊）その後、文科省専門委員会は2008年10月17日、ヒトiPS細胞やヒトES細胞から精子や卵子の作出を容認する方針で合意。ただし、その配偶子を使って受精卵を作ることは今後の検討課題とした（2008年10月18日付読売新聞東京朝刊）。厚労省は2008年10月6日に専門委員会を設置して、ヒトiPS細胞やヒトES細胞の臨床応用のための指針策定の着手を決定。既存の体性幹細胞臨床指針の枠組みの中で、ヒトiPS細胞やヒトES細胞の臨床応用が可能か審議する（2008年10月2日付読売新聞大阪朝刊）。

¹⁸ 従前、細胞移植治療はTherapeutic Cloning（治療的クローニング）と呼ばれていたが、研究現場では今日、研究目的を誤解させかねないCloningという言い回しを回避して、Cell Replacement Therapy（CRT）の名称を多用する。

¹⁹ 平成18年6月20日付『人クローン胚中間取りまとめ』、11頁。

²⁰ 理化学再生研究所発生・再生科学総合研究センターの笹井芳樹研究チームは、人とマウスES細胞から生命維持にかかわる生理機能が集中している視床下部の作出に成功。（Sasai Y. et al.: Minimization of exogenous signals in ES cell culture induces rostral hypothalamic differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 19;105(33):11796-801. Epub 2008 Aug 12)

同研究チームは2008年11月には、ヒトES細胞から、4層の立体構造をもつ大脳皮質の組織の作出に成功した。（Sasai, Y. et al.: Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. *Cell Stem Cell*. 2008 Nov 6;3(5):519-32.）

正常な遺伝子を持つマウスの体細胞から作出したiPS細胞を、膵臓形成に関与する遺伝子を持たないマウスの受精卵に注入し、その胚盤胞を代理母の子宮に移植したところ、膵臓を持つ子マウスの誕生に東京医科学研究所の中内啓光教授らが成功。（2008年8月31日付読売新聞東京朝刊）

マウスES細胞から神経細胞を効率よく作出する方法を慶応大学の岡野栄之教授らが開発に成功。（Okani H. et al: Requirement for COUP-TFI and II in the temporal specification of neural stem cells in CNS development. *Nat Neurosci*. 2008 Aug 24. [Epub ahead of print]）

ヒトES細胞に毒性の低いアデノウイルスを使って外部遺伝子を100%近く組み込むだけでなく、ヒトES細胞のDNAに外部遺伝子を組み込む効率を約50倍高めることに埼玉医科大学の三谷幸之介教授らが成功。（Mitani K. et al: Highly efficient transient gene expression and gene targeting in primate embryonic stem cells with helper-dependent adenoviral vectors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 3. [Epub ahead of print]）

²¹ 人クローン胚由来ES細胞（ntES細胞）から新薬開発のためのモデル心筋細胞を作出する前段階の動物実験として、ヒトに近いマカク属霊長類から樹立したES細胞（初のカニクイザル受精卵ES細胞樹立は、Suemori, S. et al.: *Dev. Dyn.*, 222(2):273, 2001 参照、初のアカゲザル受精卵ES細胞樹立は、Mitalipov, S. et al.: *Stem Cells*, 24(10):2177, 2006 参照）由来のモデル心筋細胞作りが試みられていたが、米オレゴン健康科学大学などの研究チーム（主任Shoukhrat Mitalipov）がアカゲザル体細胞クローン胚由来のES細胞の樹立に世界で初めて成功との論文を2007年11月14日付*Nature*に公表した。

2007年6月14日、京大再生医科学研究所とNPO法人の幹細胞創薬研究所は、カニクイザルの受精卵ES細胞から心筋細胞を効率よく作出する技術を共同開発して、ベンチャー企業のリプロセルに技術供与した、と発表した。「従来の新薬開発で行われてきた動物実験を大幅に減らすことができ、数年後には新薬開発のスタンダードになるのではないか」（中辻憲夫所長談）（2007年6月15日付読売新聞大阪朝刊）

ちなみに、マウスES細胞から心筋細胞へ分化誘導する効率を従来の1%程度から10～20倍に高めるタンパク質IGFBP-4を、小室一成千葉大学教授（循環器内科）らが発見。（Komuro I. et al: IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. *Nature*. 2008 Jun 4. [Epub ahead of print]）

理化学再生研究所発生・再生科学総合研究センターの笹井芳樹研究チームは、マウスES細胞から外胚葉へ分化誘導する遺伝子XFDL156を発見した(2008年6月30日付読売新聞大阪朝刊)。(Sasai Y. et al.: Ectodermal factor restricts mesoderm differentiation by inhibiting p53. *Cell*, 2008 May 30;133(5):878-90.)

²² 理化学研究所バイオリソースセンター(理研BRC、つくば市)の中村幸夫細胞材料室長は、マウスES細胞から赤血球を無限供給する赤血球前駆細胞株3株の樹立に成功(Nakamura Y.: *PLoS ONE*)。薬で急性貧血にした重症のマウス8匹に赤血球前駆細胞を移植して、7匹が生き延びた。病原体の感染リスクのない輸血用赤血球を安定供給する目的で、ヒトES細胞から赤血球を作出する研究はすでに始まっており、ヒトiPS細胞を使った研究も計画中(2008年2月6日付asahi.com)。ちなみに、東大医科学研究所の中内啓光教授らは、マウスiPS細胞から血小板の分化誘導に成功している。

²³ 2005年にマウスES細胞から視細胞の作出に成功していた理化学研究所発生・再生科学総合研究センター(理研CDB、神戸市)の高橋政代チームリーダーらは、ヒト受精胚由来ES細胞から目の網膜細胞(光を感知する視細胞と網膜に栄養を供給する網膜色素上皮細胞)への分化誘導に30%近くの効率のよさで成功(Osakada F.: Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2008 Feb 3 [Epub ahead of print])。この基礎的研究成果は将来、失明の恐れがある網膜色素変性患者や加齢黄斑変性患者の治療法の開発につながる。この技術は、iPS細胞にも応用できる可能性が高い。

²⁴ 文科省は2007年5月23日、ヒトES細胞に関する改正研究指針を告示。改正のポイントは、ヒトES細胞の分配機関の新設と海外への輸出解禁。同指針の施行は、同年8月1日。

文科省専門委員会はその後、ヒトES細胞の新たな分配機関として、理化学研究所筑波研究所(茨城県つくば市)を承認した(2008年3月16日付読売新聞東京朝刊)。

²⁵ Fujioka, T. et al.: A simple and efficient cryopreservation method for primate embryonic stem cells. *Int. J. Dev. Bio.*, 48: 1149-1154, 2004.

未盛博文:「ヒトES細胞樹立の意義」, *Organ Biology*, 12: 301-310, 2005.

Suemori, H. et al.: Efficient establishment of human embryonic stem cell lines and long term maintenance with stable karyotype by enzymatic bulk passage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 345: 926-932, 2006.

日本のヒトES細胞株が目下、3株であるのに対して、韓国にはすでに40株以上のヒトES細胞株がある。「ヒトES細胞株が多数あるので、株同士で比較できるのが韓国の強みだ。ただし、日本のヒトES細胞株は3株と少ないが、安定したい株だ。日本の基礎研究の水準は高く、世界的にも認められている」(中辻憲夫教授談)(2007年6月8日付朝日新聞東京朝刊)

2003年に設立された国際幹細胞イニシアチブ(ISC I)は、世界11カ国17研究施設で樹立された59のヒトES細胞株を比較分析し、そのデータに基づいてヒトES細胞株の国際基準作りに着手した(Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nat Biotechnol.* Published online:17 June 2007)。「今回のプロジェクトに参加した京大再生医科学研究所の中辻憲夫教授によると、各施設によって作り方が異なるものの、9割がほぼ同じ性質で、京大にある三つの細胞株も標準タイプだった。」(2007年6月18日付同紙)

²⁶ 2008年12月6日付読売新聞大阪朝刊。

²⁷ 中辻憲夫：「ヒトES細胞株の樹立研究と実用化への展望」、『医学のあゆみ』第220巻第2号、133頁、2007年。

「いくつかの疾患の治療で、5年後には臨床試験、10年後には実用化できるのではないかと、中辻所長は見通しを語る。(2007年3月2日付読売新聞大阪朝刊)

同所長は免疫拒絶反応を回避する目的で、「今、日本でクローン胚を研究する必要はない」と語る(2006年8月の文科省会議)とともに、代わりに「不妊治療で余った受精卵からES細胞をたくさん作り、「ES細胞バンク」を設立する構想を提唱している」。(同年1月28日付読売新聞東京朝刊)

その後、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの笹井芳樹研究チームが、ヒト受精卵由来ES細胞の大量培養と効率のよい大脳細胞(神経系細胞)の作成に成功した(2007年5月27日付『ネイチャー・バイオテクノロジー』電子版 Sasai, Y. et al.: A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2007 May 27; [Epub ahead of print])。

²⁸ 鳥取大学は、押村光雄大学院医学系研究科教授(染色体工学)らは、ES細胞からダウン症のモデル細胞を作る研究計画を承認(2008年6月25日付読売新聞大阪朝刊)。

京都大学再生医科学研究所と幹細胞創薬研究所はヒトES細胞から病気(アルツハイマー病の大脳神経細胞、ハンチントン舞踏症の神経細胞、ALSの神経細胞など)のモデル細胞作りに成功。年内にも他大学などへ提供を開始する。当該成果は、ヒトiPS細胞からの病気モデル作りにも応用が可能となる。

(2008年7月18日付朝日新聞東京朝刊)

²⁹ 中辻憲夫：同上、135頁、2007年。

霊長類ES細胞とマウスES細胞とでは、その性質に違いが認められることを指摘した報告は、以下参照。

Pera, M. F. et al.: Human embryonic stem cells. *J. Cell Sci.*, 113: 5-10, 2000.

³⁰ Adachi, K. et al.: Establishment of the gene-inducible system in primate embryonic stem cell lines. *Stem Cells*, 24: 2566-2572, 2006.

テトラサイクリン存在下で遺伝子発現の誘導が起きるものをTet-Onと呼称するのに対して、テトラサイクリン非存在下で遺伝子発現の誘導が起きるものをTet-Offと呼称する。

³¹ 中辻憲夫教授は、不妊治療の余剰胚からES細胞を樹立・保管する「ESバンク」設立構想を提唱している。(2007年1月28日付読売新聞東京朝刊)確かに患者のHLA(ヒト白血球抗原human leukocyte antigen)と一致するES細胞を照合すれば、免疫拒絶反応を回避できるけれども、「いのちの破壊」という生命倫理学上の問題点は未解決のままに残る。

³² 拙稿「人工多能性幹細胞(iPS細胞)研究の現状と課題—従来のヒトES細胞研究と生命倫理最大の問題点との相克の止揚の可能性を探る」、『鹿屋体育大学紀要』38号、2009年。