



中高生イベント

2022.11.23 (水・祝)

第1部 講演スライド①

体のモデルをつくるとは？
オルガノイド研究について

講師 八代嘉美

(一般社団法人日本再生医療学会)

二次利用など資料の取り扱いにはご注意ください

ヒトの「生命」、つくっていいですか。

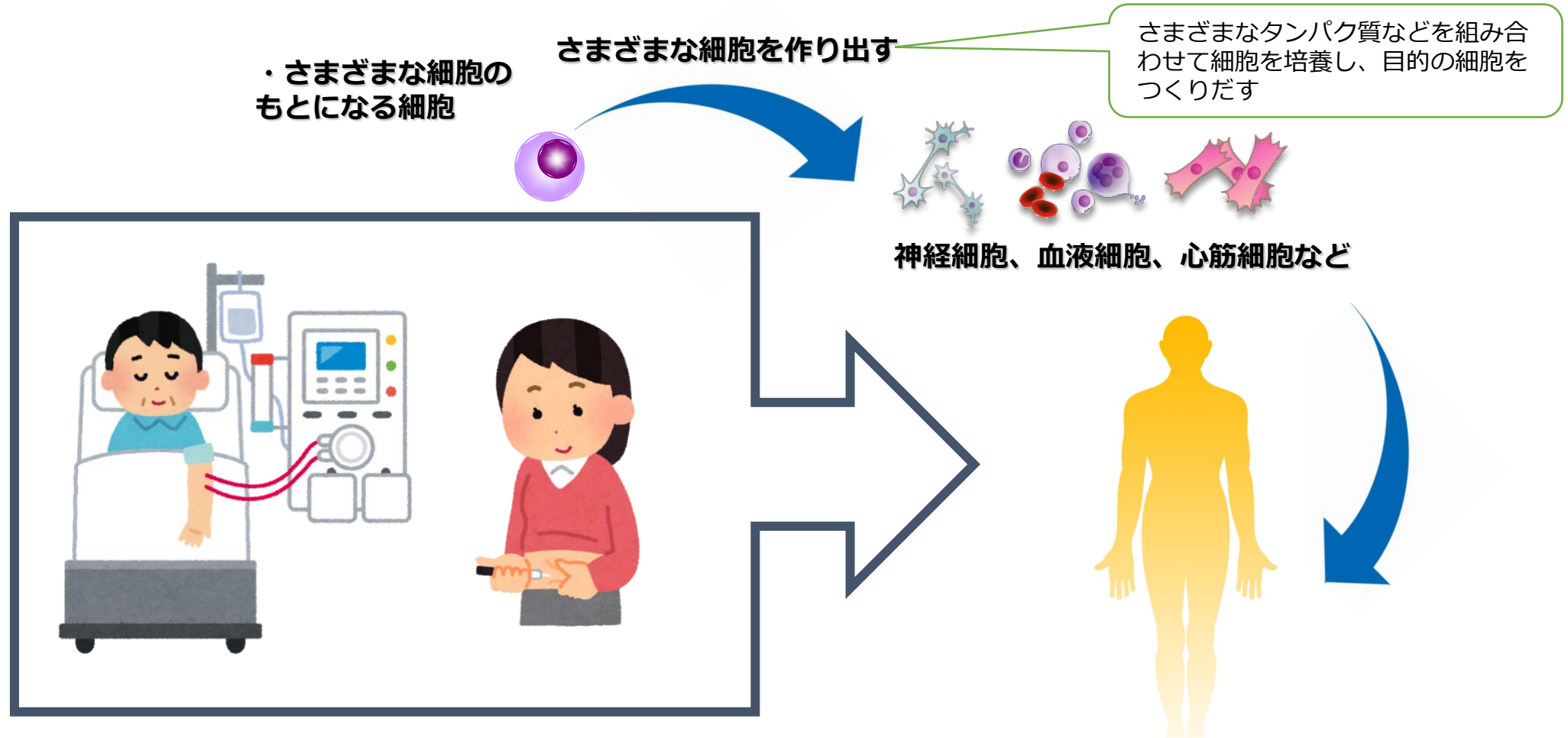
日本再生医療学会

(神奈川県立保健福祉大学 / 東京都健康長寿医療センター / 慶應義塾大学)

八代 嘉美

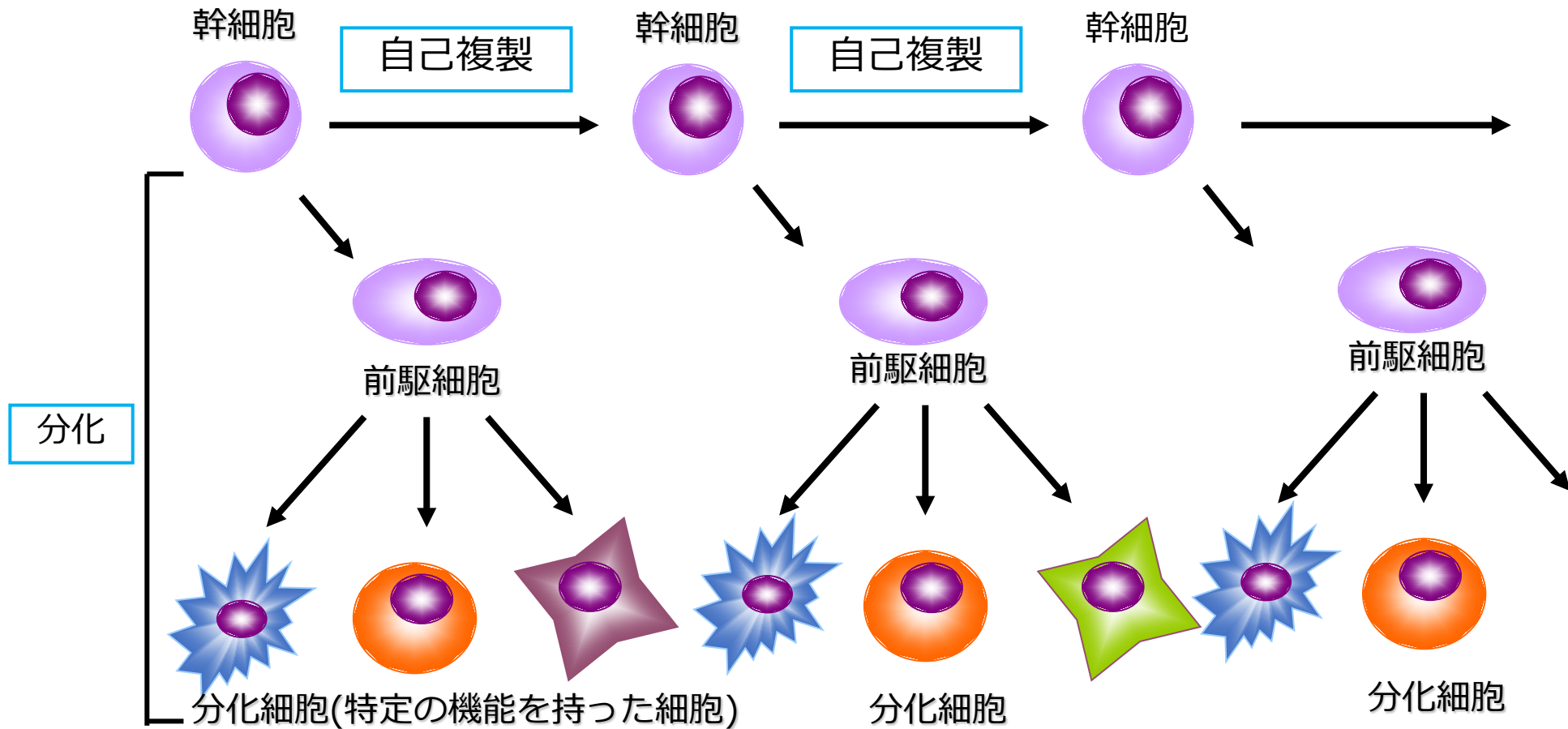
yyashiro@keio.jp

再生医療・細胞医療＝細胞を使った医療



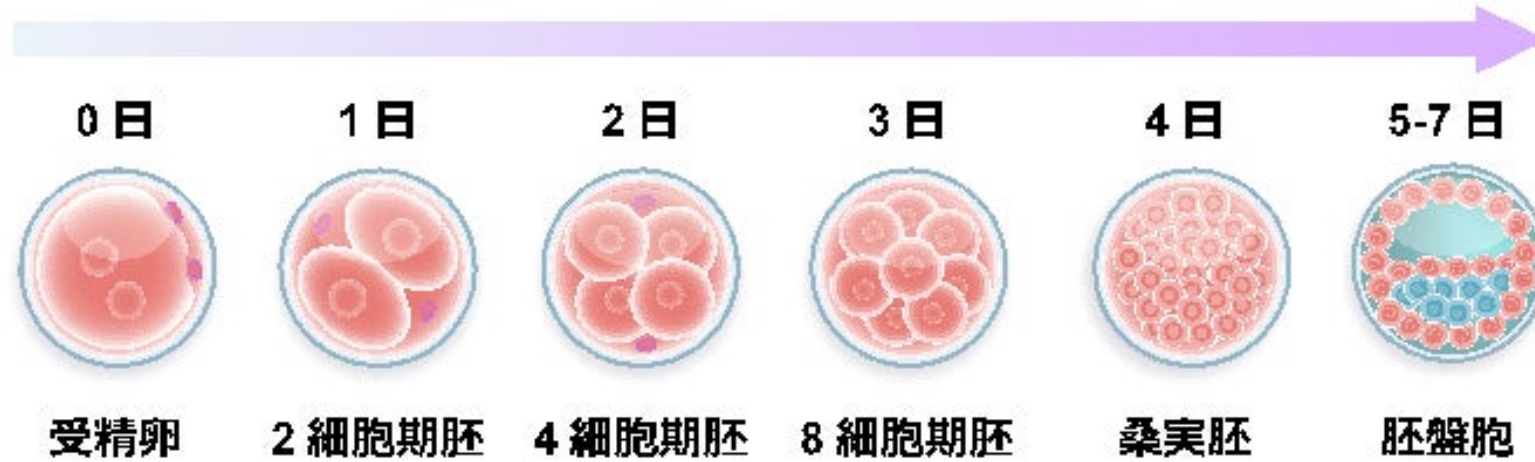
- 1、患者の体外で人工的に培養した**幹細胞**等を、患者の体内に移植等することで、損傷した臓器や組織を再生し、失われた人体機能を回復させる医療。
- 2、患者の体外において**幹細胞**等から人工的に構築した組織を、患者の体内に移植等することで、損傷した臓器や組織を再生し、失われた人体機能を回復させる医療

幹細胞とは

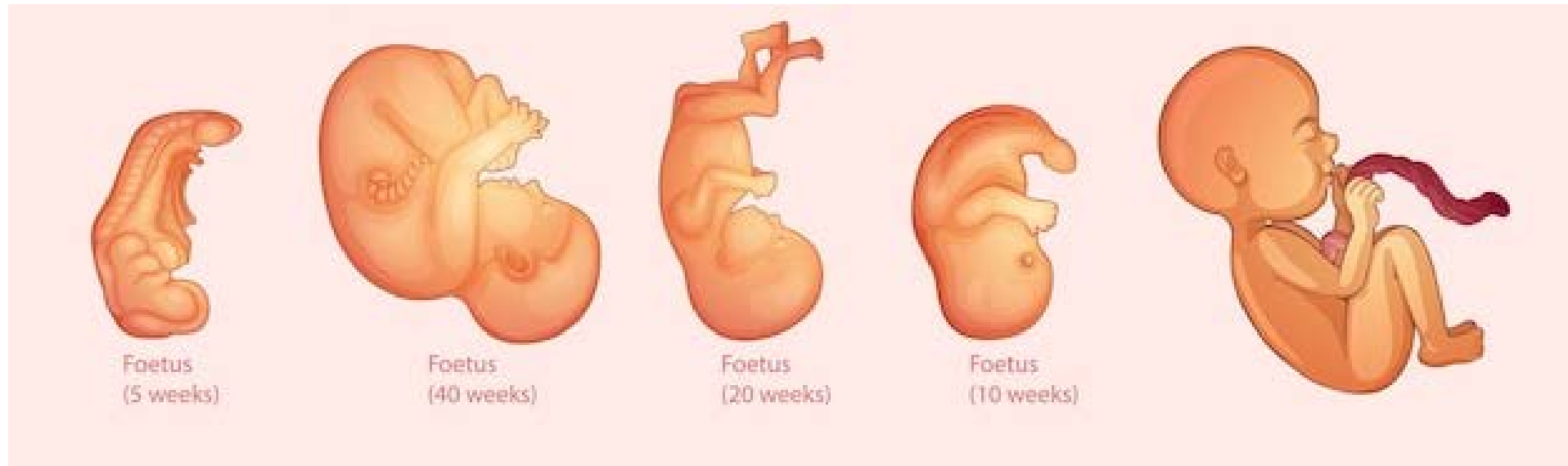


幹細胞とは、自らとは異なる性質の細胞に分化することができ(**多分化能**)、かつ自らと同じ能力を持った細胞を作り出すことができる (**自己複製能**) 細胞である。

1 + 1 = 1 からはじまる「人間のからだ」

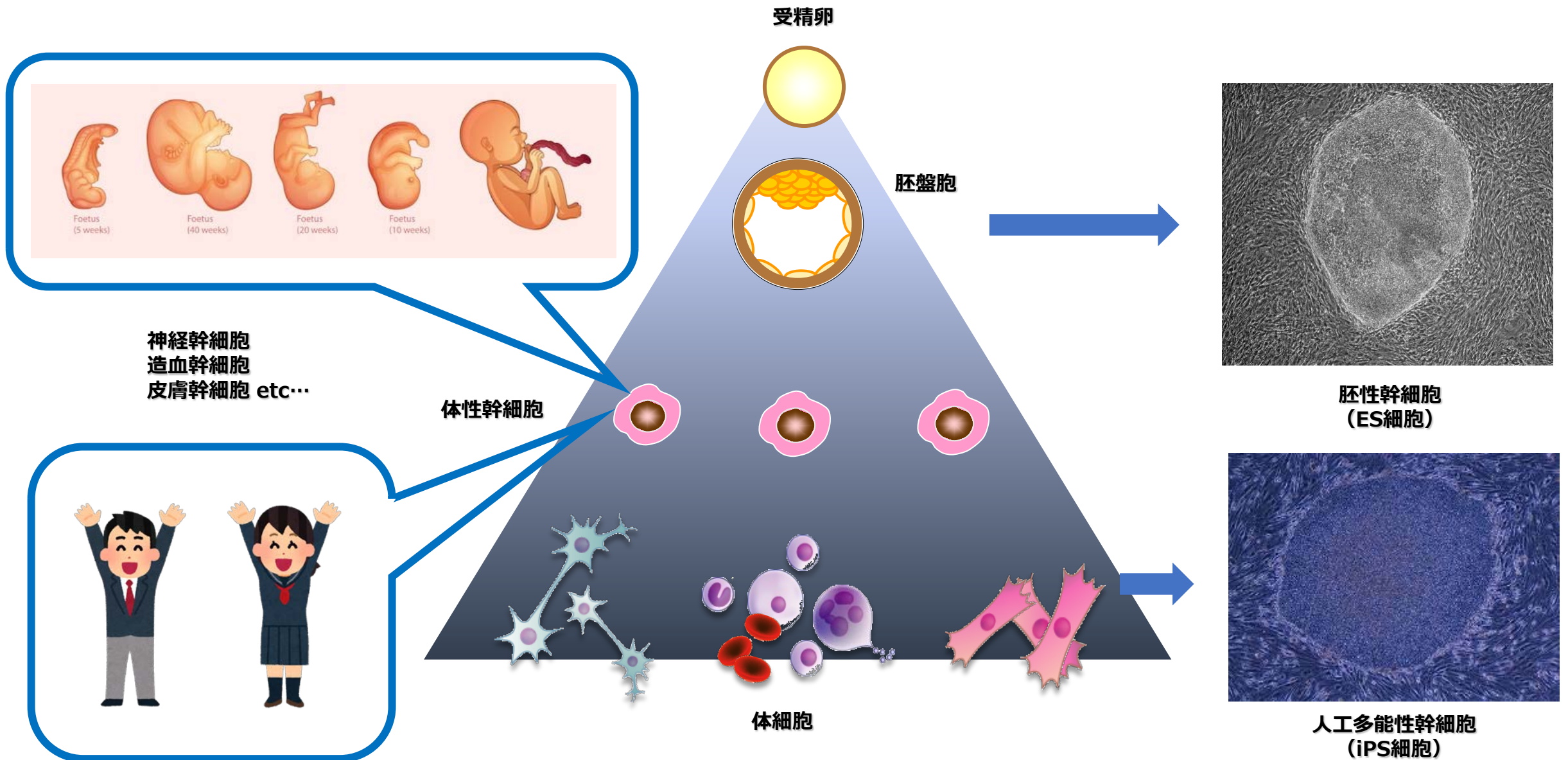


<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000602.000015177.html>



https://jp.freepik.com/free-vector/stages-human-embryonic-development_10804975.htm

細胞の能力による「順位付け」



「再生医療」のイメージ

iPS治療 脳に移植へ

パーキンソン病 京大、年内にも

京都府立医科大学の研究者らが、パーキンソン病のモデルマウスに、iPS細胞から作製した神経細胞を移植し、脳の神経細胞が回復するのを確認した。対象となる患者は、運動障害が顕著な分けてパーキンソン病と診断された人、1人の移植手術が年内にも実施される。

目・心臓に続く国内3例目

iPS細胞を使ったパーキンソン病の治療のイメージ

- 1 ヒトiPS細胞
- 2 ドーナツ型（ミン）をのける神経細胞に分化する
- 3 脳に移植

京都府立医科大学の研究者らが、パーキンソン病のモデルマウスに、iPS細胞から作製した神経細胞を移植し、脳の神経細胞が回復するのを確認した。対象となる患者は、運動障害が顕著な分けてパーキンソン病と診断された人、1人の移植手術が年内にも実施される。

iPS 心不全治療臨床へ

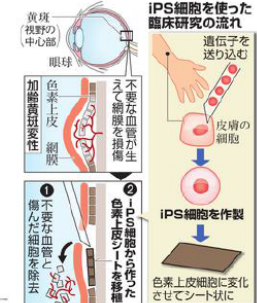
心筋シート移植 年度内にも

iPS細胞から作った心臓の筋肉（心筋のシート）を、心不全の患者に移植する。大分大のグループの臨床研究について、厚生労働省の部会は16日、計画を承認した。

iPS 初の臨床手術

理研など 目の難病患者者に移植

理化学研究所などのチームは、目の難病患者者の皮膚から作製したiPS細胞を網膜組織に分化させ、患者に移植する手術を実施したと発表した。手術は成功し、患者の視力が安定した。2007年にiPS細胞が作製された後、実際に患者の体に移植したのは世界で初めて。2面11月用化へ、36面11月期待の声



安全性数年かけて確認

今回は治療効果より、安全を中心に研究を進め、先全症の確認が目的だった。臨床試験は、理研など、目の難病患者者に移植する手術を実施したと発表した。手術は成功し、患者の視力が安定した。2007年にiPS細胞が作製された後、実際に患者の体に移植したのは世界で初めて。2面11月用化へ、36面11月期待の声

培養皮膚で全身やけど治療

少年2人助かる

米国の病院 切手大の皮膚から

ワシントン州の病院で、広範囲の皮膚を患った少年2人に、培養皮膚で治療が行われた。切手大の皮膚から作製されたiPS細胞が、皮膚の再生に役立った。手術は成功し、少年2人は回復した。

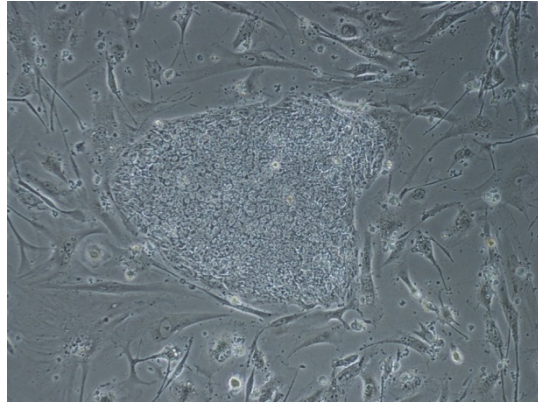


培養皮膚で全身やけど治療。少年2人助かる。米国の病院 切手大の皮膚から。ワシントン州の病院で、広範囲の皮膚を患った少年2人に、培養皮膚で治療が行われた。切手大の皮膚から作製されたiPS細胞が、皮膚の再生に役立った。手術は成功し、少年2人は回復した。

新聞 2006年8月11日 朝刊

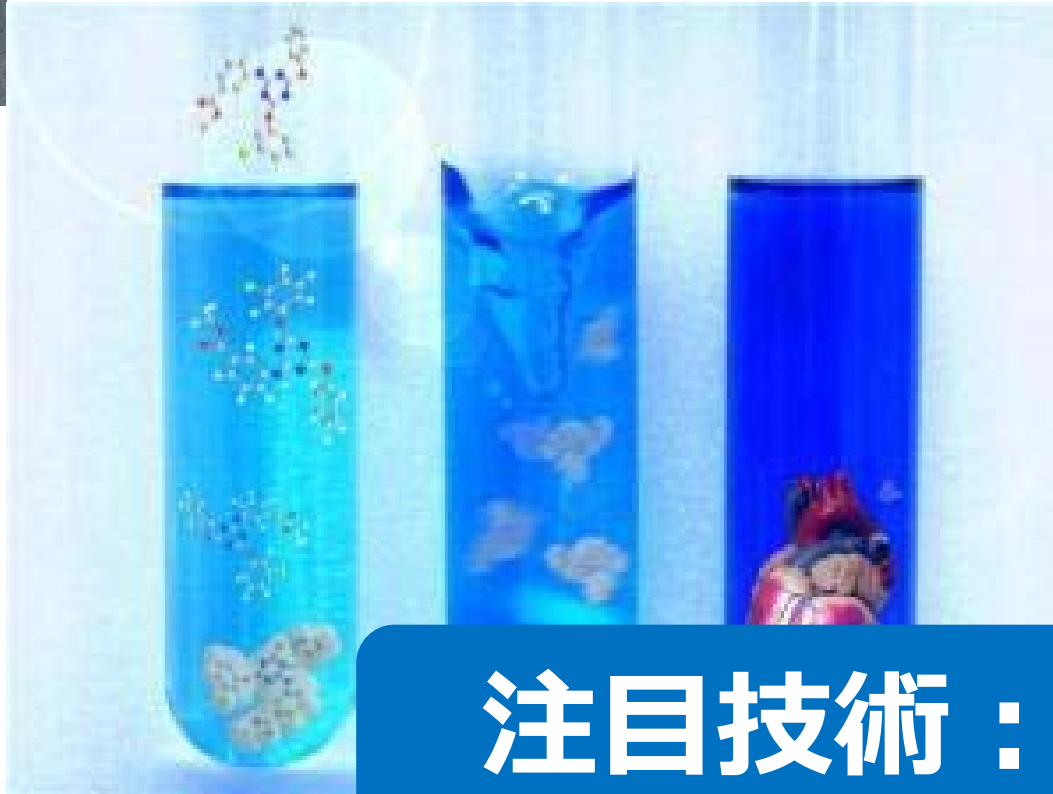
「再生医療」として移植されるものはシート状だったり
小さなかたまりだったりする

立体的な臓器はできる…？



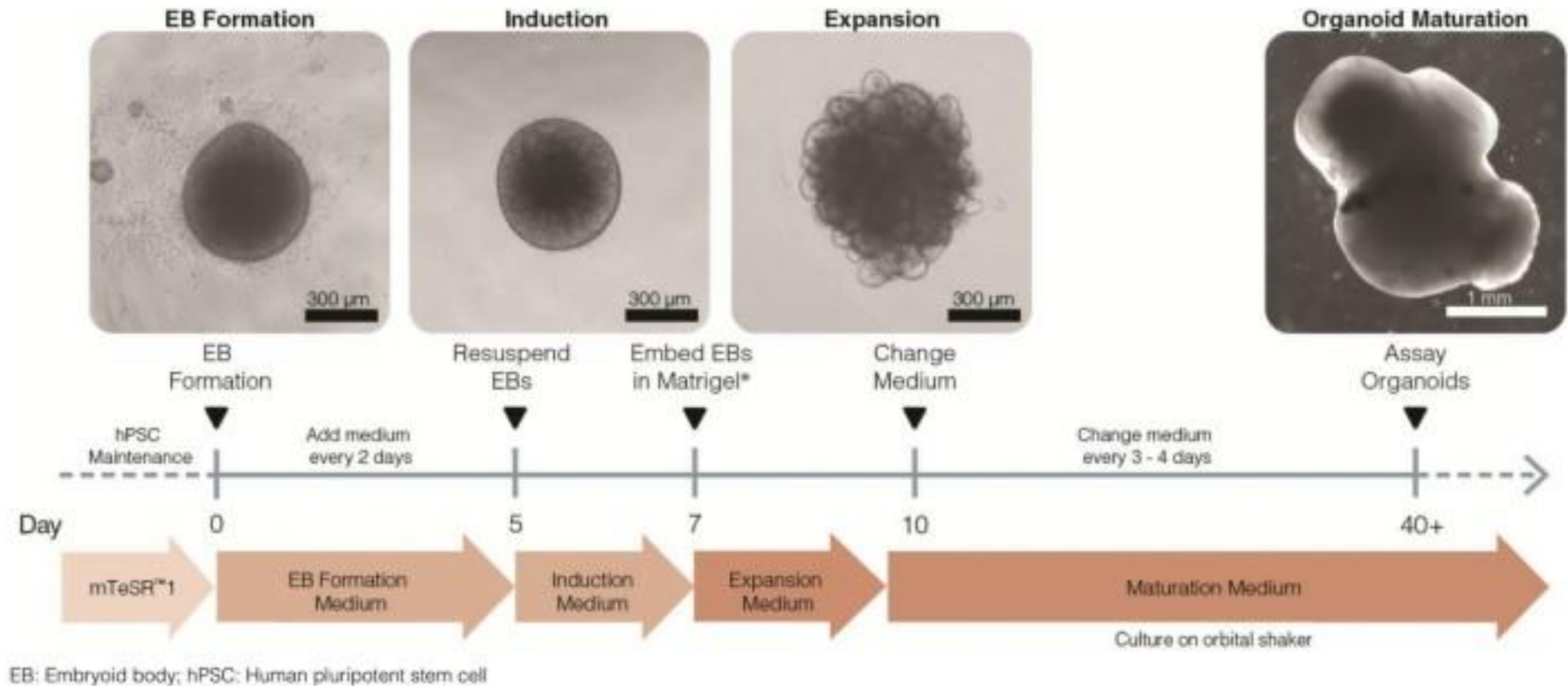
ES/iPS細胞

臓器移植に使えるような臓器そのものをつくることは
まだ成功していない



注目技術：オルガノイド

立体的な臓器をつくるチャレンジ

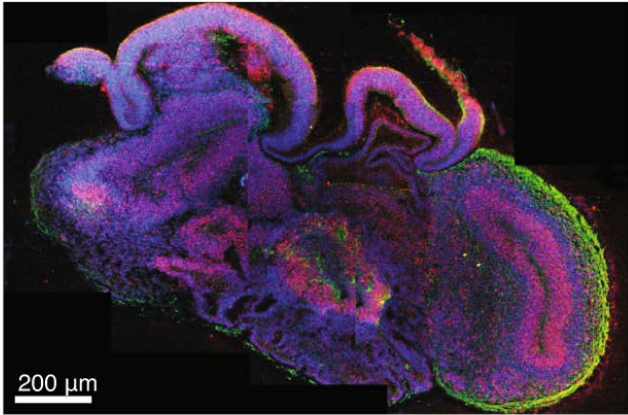
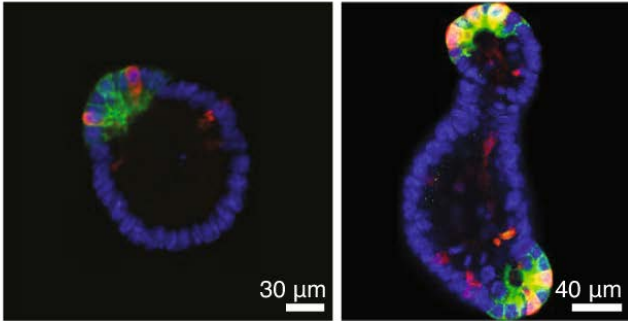


<https://www.veritastk.co.jp/sciencelibrary/learning/neural-organoid-culture.html>

立体的な臓器 (organ)のようなもの (-oid)
オルガノイド (organoid)

オルガノイド研究の2つのアプローチ

a Two main types of human organoids



Nature Biotechnology 39 13–17(2021)

体性幹細胞を出発点とする

メリット

- もとものの幹細胞が属する組織を構成する

デメリット

- それ以外の組織はつukれない
- 単純な形態になりがち

多能性幹細胞を出発点とする

メリット

- 様々な細胞の組み合わせが自発的に生まれうる = 発生過程の再現
- 複雑な形態をつくることのできる

デメリット

- 狙った臓器に合わせた培養法と組み合わせる必要がある
- 難易度が高い

新聞にも紹介記事が掲載されたりするようになっている

朝日新聞 2020年10月26日 朝刊 15ページ 東京本社

科学の扉

ミニ臓器 実力アップ

細胞を培養して、ミリ単位の「ミニ臓器」をつくる技術が広がっている。本物の臓器に近い立体構造や機能の一部を再現できるようになり、「オルガノイド」とも呼ばれて注目を集める。医療への実用化の道も見えてきた。

培養方法

様々な細胞に変化できるES細胞やiPS細胞を使う

細胞をかたまりにし、培養液に浮かべて大きくする

細胞の変化を促すたんぱく質などを加える

細胞同士をつなげるたんぱく質を加える

本物に近いミニ臓器
オルガノイドとは
Organoid 臓器に似せた立体的な組織

- 多種の細胞からできている
- 立体や多層など体内の臓器に似た構造
- 栄養の吸収や代謝などの機能を持つ

活用が期待される主な研究領域

発生学研究
受精卵から臓器が生まれていく過程などを調べる

病気の原因究明
ウイルスを感染させたり、病気を再現したりしてメカニズムを調べる

創薬
薬を使ってみて効果や毒性を調べる

再生医療
作製した組織を体に移植する

発毛したマウスの皮膚



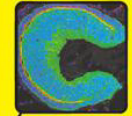
理研提供

大脳皮質



理研提供

眼杯



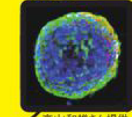
理研提供

肝臓、胆管、脾臓



武部貴則さん提供

気管支



高山和雄さん提供

小腸



阿久津英憲さん提供

グラフィック・田中和

立体的な組織に

細胞を培養して、ミリ単位の「ミニ臓器」をつくる技術が広がっている。本物の臓器に近い立体構造や機能の一部を再現できるようになり、「オルガノイド」とも呼ばれて注目を集める。医療への実用化の道も見えてきた。

脳・目・肝…構造や機能再現 コロナ研究にも

やいPS細胞は、体にある幹細胞よりもっと多様な細胞に変化することができる。ミニ臓器を育てることができる分野は幅広い。受精卵から胎児の臓器ができる過程を調べる発生学の研究に貢献。遺伝病の患者の組織からつくったPS細胞をミニ臓器にすれば、病気を再現してメカニズムを調べられる。薬の毒性を調べる創薬や、体内に移植する再生医療にも役立つ。

細胞を培養して立体的な組織をつくることを世界で初めて立証したのは日本の研究者たちだ。2008年、当時理化学研究所にいた竹芳樹さん（故人）と永栗元次さん（現京都大ウイルス・再生科学研究所教授）らが、PS細胞から大脳皮質の一部をつつた。大脳の表面にある神経細胞の層だ。つくったのは、直径約1mmのマッシュルームのような形で4層構造。胎児レベルの脳組織だった。永栗さんは元々、受精卵から神経が生まれるかを研究していた。その知識を生かして、PS細胞を培養液の中で集めて一つの塊にした。その後、たつぷりの培養液に浮かべた。神経細胞以外に変化しないように成分を調整した培養液で、塊を大きくしてミニ脳組織ができた。

「こんなにシンプルな方法で発生を再現できることに驚いた」と永栗さん。細胞をある程度

細胞を培養して立体的な組織をつくることを世界で初めて立証したのは日本の研究者たちだ。2008年、当時理化学研究所にいた竹芳樹さん（故人）と永栗元次さん（現京都大ウイルス・再生科学研究所教授）らが、PS細胞から大脳皮質の一部をつつた。大脳の表面にある神経細胞の層だ。つくったのは、直径約1mmのマッシュルームのような形で4層構造。胎児レベルの脳組織だった。永栗さんは元々、受精卵から神経が生まれるかを研究していた。その知識を生かして、PS細胞を培養液の中で集めて一つの塊にした。その後、たつぷりの培養液に浮かべた。神経細胞以外に変化しないように成分を調整した培養液で、塊を大きくしてミニ脳組織ができた。

目標は、病気の研究に貢献。創薬や、体内に移植する再生医療にも役立つ。

論文数この10年で36倍

オルガノイド研究で指摘される「問題点」

Newsweek

TECH & SCIENCE

Human Mini-brains Created Sentient and Able to Feel Pain

BY ROSIE MCCALL ON 10/21/19 AT 10:10 AM EDT

SHARE

TECH & S

In recent years, scientists have created small, simplified versions of human organs, such as the heart, liver, and stomach. But as the technology continues to progress at a rapid pace, researchers are now facing ethical considerations playing catch up?

A group of researchers is scheduled to speak at a meeting in Chicago today to discuss the ethical implications of the technology. *Guardian* reports. They argue that some scientists are crossing ethical lines and could unwittingly cause their biologically created organs to become conscious—and that some may have already become sentient tissue.



ISSCR INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH

About Stem Cells Donate Join

ABOUT ISSCR

MEMBERSHIP

MEETINGS & EVENTS

POLICY & ADVOCACY

NEWS & PUBLICATIONS

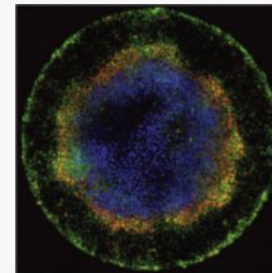
CAREERS

RESOURCES

HOME / NEWS & PUBLICATIONS / NEWS ARTICLES

倫理的問題点

Standards for Stem Cell-



Skokie, IL – The ISSCR is updating its [Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation](#) to respond to recent scientific advances that include the use of pluripotent stem cell (PSC) to create models of early human embryo development (see [Stem Cell Reports 14:1-6](#)). As the science continues to advance, it raises important scientific, clinical, ethical, and societal issues for researchers, regulators, and funding agencies. The ISSCR believes the scientific community must address these challenges to establish parameters for research in this area.

Stem cell-based models of early embryo development are important to enable researchers to study early human development without destroying human embryos.

The ability to model early embryo development through the culture of stem cells may also make it possible to ethically study periods of human development that are poorly understood or difficult to model using animal embryos. This area of research could improve fertility treatment and prevent the development of certain congenital diseases.

The ISSCR will develop detailed guidance on this area of research in the updated ISSCR Guidelines that will be released in early 2021. Until the Guidelines are released, the ISSCR encourages researchers and institutions to observe the following principles and current recommendations when considering research in this area:

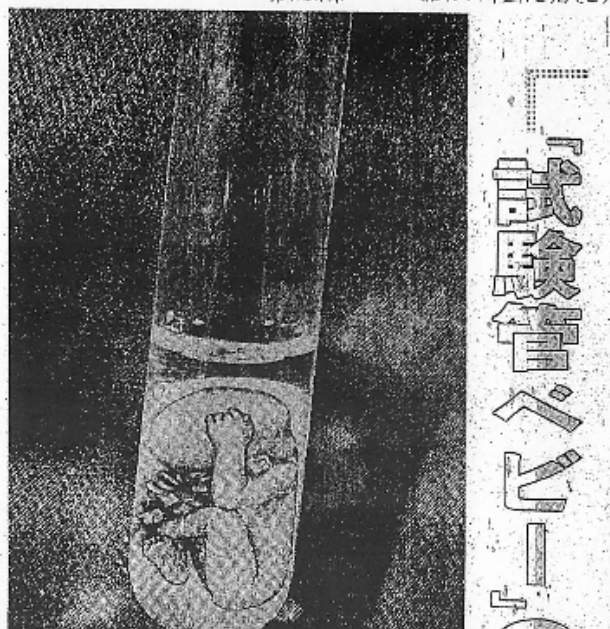
**なぜ「脳」のモデルを、
「胎児」のモデルをつくることが問題になるのか？**

人工授精研究に対する反響を例にみ

1968年にエドワーズ、ステプトーらが実験室に体外受精に成功。1978年7月25日23時47分、オールソンで世界初の体外受精児が誕生。

1978年当時、人工授精の研究に対しては、ロー
在し、タイム誌などは「試験管ベビーはクローン
「現代のゴーレム」とであると伝える。2010
法王庁（バチカン）で生命倫理問題を担当する生
「深刻な道徳的疑問を引き起こす」と批判。

合理的だけでは…
乱用すれば大変なことになり



体外受精の実施数(平成22年)

	治療のべ件数(人)	出生児数(人)	胚移植から出生に至る確率(%)
新鮮胚(卵)を用いた治療	67, 714	4, 657	15. 9
凍結胚(卵)を用いた治療	83, 770	19, 011	22. 4
顕微授精を用いた治療	90, 677	5, 277	13. 5
合 計	242, 161	28, 945	—

資料) 日本産科婦人科学会が集計した平成22年実績
(注: 胚移植から出生に至る確率は、体外受精を実施した患者について、子どもの出生に至った件数を子宮内への受精卵移植を実施した件数で割った数値である。)

「道徳的疑問」という声がありつつも、日本では年間45万件（2019年）もの体外受精が実施され、新生児中の比率も増加し続けている（2004年で1.64%、2019年では6.2%に）。

米で
コピ―人
間誕生…

ワールドス・ロップ

WORLD SCOPE

ウソ？ 本当？

実験室で無性生殖

衝撃の本
来月刊行 スクスク：14^カ月

米で試験管ベビー騒ぎ

【ニユー・タイムズ】日本特派員「一週間から半年が過ぎた。たいした十四日になっている」といふ新聞の報載された。ニユー・タイムズ紙は多くの科学者は個性的であると述べて、その理由として「個性は、人々のその生活の相違に於て、また思想的の解明を

れていない、そしている。しかし、タ利組ニユー・ク・ポストが、面を取り上げたりして、んやわんや」

ポスト紙によると、この論議は、文化者が国外で育つた子どもを拒否するために用いたもので、間接に、ヒリーを名指しして、その相違の取り、これを論議、

実験「成功」の
新刊書発売へ

「14ヵ月に育つ」

この赤ん坊は男の子で、
赤十田力男と名付けられ、
「親のイメーシに成るやうな
物産児」・「若者の身なり」
ライター、デービッド・
氏、出版社は「赤十田のリン
」社で四回に渡って出てい

[illegible]

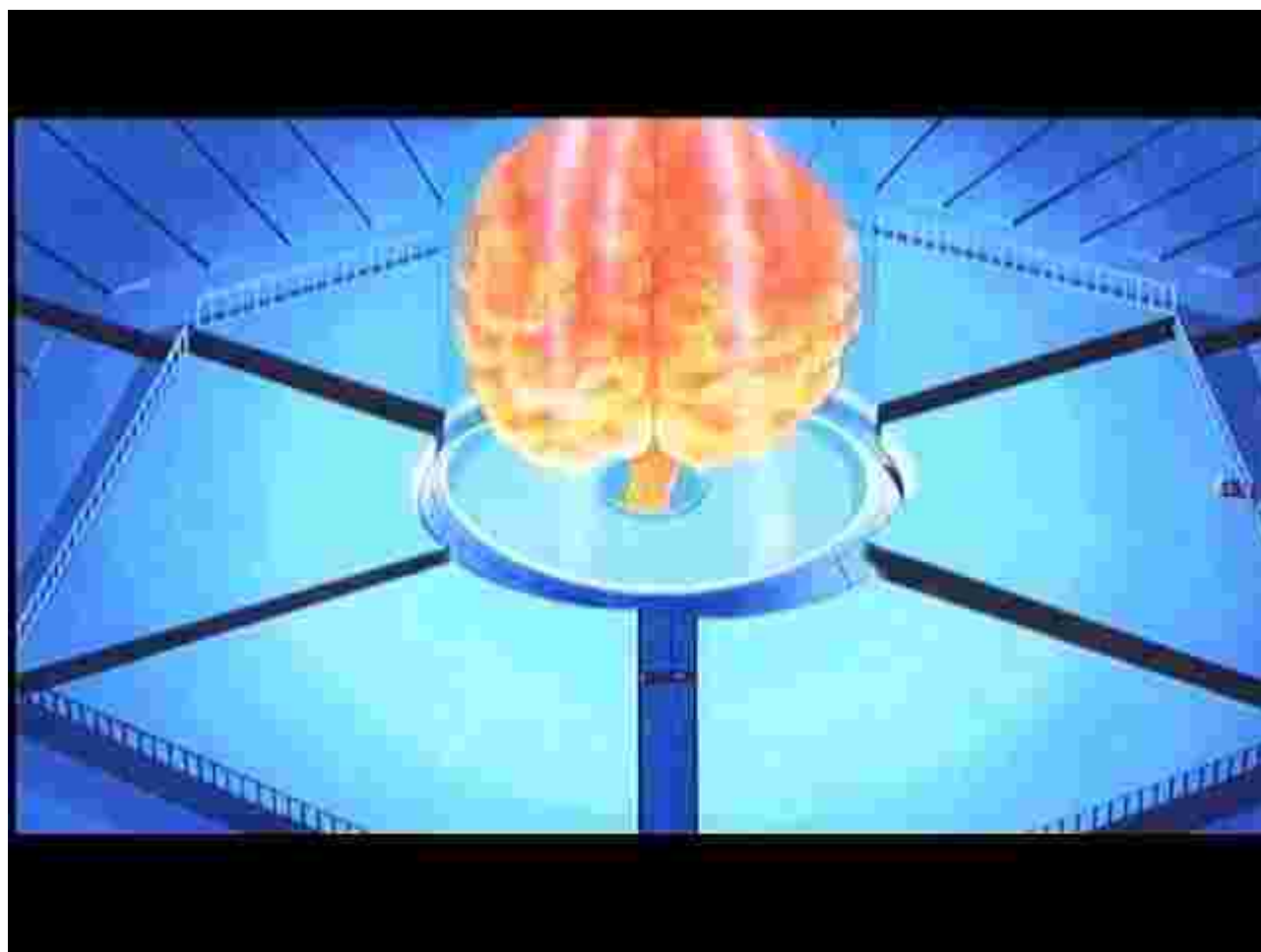
同時代のフィクションにみる反響



1978年：劇場版ルパン三世「ルパンVS複製人間」

自らを「神」と称し、クローン技術によって「生き続ける」というマモーとルパンの対決。劇中、マモーの島ではヒトラーやナポレオンらが人工子宮（培養槽）を使って人間の個体を「つくる」様子がとてもグロテスクに描かれている。



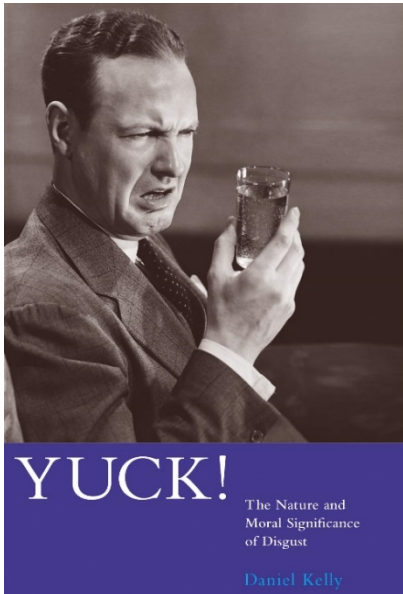


「オエッ！」

“嫌悪感はしばしば気が付かないうちに、しかし驚くほど強力に刻みつけられ、直感的な道徳的判断を含む幅広い評価判断に影響を与える。この効果を示唆的に「オエッとする要素」と呼ぶ。

(Some of the most interesting findings in this vein have documented the often subliminal but surprisingly robust ways in which disgust influences a wide range of evaluative judgements, including intuitive moral judgements – an effect that has been suggestively called the *yuck factor*. ”)

(Kelly and Morar., Utilitas , Volume 26 , Issue 2 , June 2014 , pp. 153 – 177、八代訳)



「オエッとする要素」は、以下の2つの論から形成されている。
エンタングルテーゼ：自然界に存在する有害なものから私たちを守り、遠ざけるために発達した生理的・反射的な反応である。
協調テーゼ：一旦個人の中で形成された生理的嫌悪感が、その個人が属する集団全体に及ぶこと。

**個体や種を汚い・純粹でない・汚染されたものから
遠ざけ、生存に有利にしようとする仕組み**

国際幹細胞学会によるガイドライン

2.2.3B カテゴリーー3B

禁止されている研究活動 このカテゴリーの研究は、説得力のある科学的根拠を欠いている、または一般的に非倫理的だと認識されているという幅広い国際的なコンセンサスがあるため、追求されるべきではない。以下が、そのような研究である。

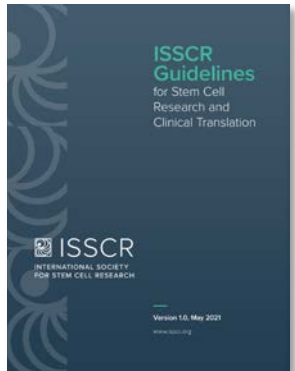
a. ヒト幹細胞を用いて作成した胚モデルを、ヒトや動物の子宮に移植すること。

b. 核の再プログラミングによって作られたヒト胚を、ヒトや動物の子宮に移植する研究（しばしばヒト生殖クローニングと呼ばれる）。

c. ヒトの配偶子を形成する可能性のあるヒト細胞を組み込んだ動物キメラ同士を交配させる研究。

d. 動物細胞とヒト細胞を混合したキメラ胚（主に動物であるかヒトであるかは問わない）を、ヒトまたは大型・小型類人猿（チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、ボノボ、テナガザル、シアマン）の子宮に移植すること。

e. 由来を問わず、ヒトの胚を動物の子宮に移植すること。



細胞生物学は「常識的な」生命のイメージを変えうる技術

●「常識」を変えることは大きな反発を伴う

- いままで見たこともないことを創り出す生命科学は「気持ち悪い」もの
→ 価値観を変えずにいることは「今まで通りやっていけば安全」という生命維持の原則からは当然の発想である

●「価値観」「ものさし」を変えることは研究者だけではできない

- 「基礎研究」は将来の礎
→ 進めなければ新しい社会はつukれない
- 「倫理的配慮」とは同時代の知識と意識の最大公約数。
→ 先端の知識を創り出す人々が社会に情報を発しなければ遅れる一方
- 基礎研究の知識・経験を持ちながら人文社会の議論ができる人材を
→ 人文系の知識・価値観をリアルタイムの基礎科学で言語化できるように

研究現場が社会から『信頼』され、一緒に考えることが重要