

围绕 iPS 细胞的社会与科学 以伦理、法律、社会性课题为主轴思考下一个十年

八代嘉美

一般社団法人 日本再生医疗学会 理事长助理
京都大学 iPS 细胞研究所 上广伦理研究部门 特定副教授

2006 年京都大学的山中伸弥教授等人宣布用实验鼠制作了 iPS 细胞¹。次年，又宣布了通过人体组织也能够制作 iPS 细胞²，到如今已经整整十年了。iPS 细胞制作后的十年期间究竟发生了一些什么。在本文中，将以“伦理、法律、社会性课题 (ELSI)”为主轴思考研究的进步。本稿将就 ELSI 进行梳理，以飨读者并提供参考。

【相关领域】

组织：京都大学、东京大学、庆应义塾大学、理化学研究所、文部科学省、厚生劳动省、经济产业省

业界：医学、制药、畜产

学科：生物

学问：生物学、生化技术、医学、药学、菌学、科学技术社会论、生命伦理

信息源：京都大学 iPS 细胞研究所官网、文部科学省“生命科学广场”、再生医疗学会官网、干细胞信息数据库项目 SKIP

前言

自从山中伸弥教授制作了 iPS 细胞以来，日本的再生医疗发生了各种各样的变化。最大的变化应该是实施了全球首例使用来自患者的 iPS 细胞进行的临床研究，更进一步开始使用非患者本人的 iPS 细胞的临床研究。从法律制度来看，日本走在世界的前面，于 2013 年完善了推动再生医疗的法律，与以往在众多临床研究上一边观望美国和 EU 的动向，一边实施的情况相比，可以说是呈现出一派不同的景象。本稿在人体 iPS 细胞制作 10 年之际，对令人感兴趣的 ELSI 研究领域进行梳理，可望共同探讨社会和科学的应有方式。



八代嘉美

iPS 细胞前夜

应该已经有很多人都知道，还在 iPS 细胞登场之前，多能干细胞作为左右再生医疗研究的方向的最重要的存在而受到瞩目。它就是胚胎干细胞（Embryonic stem cell, ES 细胞）。还处在刚刚发生的初级阶段的囊胚中，存在着拥有多能性的细胞集团。将其取出后，保持其能力并将其成功地群体化成为细胞系，除了 1981 年马丁·埃文斯获得成功的实验鼠 ES 细胞³，1998 年詹姆斯·汤姆森宣布成功制作了人体细胞⁴。

人体 ES 细胞在原理上不仅可以制作出构成人体的所有细胞种，而且还能半永久性地不断增加这种细胞。只要利用这种能力，获取分化细胞，就能恢复因变性疾患等失去的功能。但是，由于制作这种细胞绝对需要受精卵，所以其是非引起了巨大的讨论。作为制作 ES 细胞的材料而使用的是通过体外受精制造出来、以冷冻保存状态保存的、未放回人体内、本应被废弃的“剩余胚胎”。但是，由于剩余胚胎也只要移植到子宫，就有可能作为人而诞生，所以有人指出，这么做其实就是侵害了剩余胚胎潜在性的作为人的尊严。

在日本，在 ES 细胞的研究中必须要通过双重审查，一个是设置于 1998 年当时称为科学技术会议生命伦理委员会内的人体胚胎研究小委员会，另一个是于 2001 年告示和实施该讨论结果的《人体 ES 细胞的制作及使用相关指针》的内容，因而条件十分苛刻，在日本的研究与美国和英国相比就更为困难。

在回避这些问题点的同时，又想要创造出具备 ES 细胞能力的细胞，在山中教授这样的理念下诞生的便是 iPS 细胞。由于 iPS 细胞可以通过身体细胞制作，因此就不必使用受精卵，只要使用自身细胞，就能避免免疫学意义上的排斥反应。为此，它取代了 ES 细胞，成为再生医疗核心存在。

iPS 细胞的制作法和安全性

iPS 细胞运用病毒运载体把在 ES 细胞中活跃地发挥作用的四个转录因子导入分化的体细胞中，制作而成。通过这一做法，乍一看就好像是从皮肤和血液这些体细胞，成功地制造出类似于 ES 细胞的状态，也就是“初始化”。但是，由于这种做法需要导入基因后用于再生医疗，因此就有人指出在安全性上存在着问题。另外，“形成畸胎瘤”也作为问题点而被指出。其原因是源自 iPS 细胞和 ES 细胞自身所拥有的性质本身。很棘手的是这又是类似于 iPS 细胞和 ES 细胞这种多能干细胞所必须具备的能力。

将未加以分化的多能干细胞移植到破坏了免疫功能的实验鼠身上，接受移植的实验鼠体内会形成肿瘤。这是被称为畸胎瘤的肿瘤，是一种包含像神经或皮肤那样的外胚叶性的组织、胰脏和肝脏那样的内胚叶性组织，以及像血液和骨头那样中胚叶性细胞，无秩序地增殖和分化的细胞集团。同时，能否在实验鼠体内让其生成畸胎瘤，这也是细胞多能性的证明。这就是说，假如在使其分化为标的种类细胞的集团中，还残留着未分化或未完全分化的 iPS 细胞，那么一旦被移植到体内就会引发畸胎瘤。

为了消除类似的问题点，就如中川老师他们所介绍的那样，更为安全的制作 iPS 细胞的方法和培养法的研究、以及找出初始化的规律，这些一直都作为大型研究领域而受到重视。其结果就是 iPS 细胞的制作方法和培养方法发生了巨大的变化，与 2007 年当时相比，其安全性已经得到大幅度的提高。

围绕生命应有姿态的观点

关于 iPS 细胞的研究，如上述的安全性问题或与临床研究相关的受测人保护的 ELSI，从至今为止的先进医疗之医疗伦理的讨论开始，可以说在一定程度上已经确定了方向性，但是，因为多能干细胞成为近在身边的东西，又出现了其他问题。那就是与“生命存在方式”有着深厚关系的问题。

由东京大学的中内启光等人进行的采用动物细胞和人体细胞进行的制作嵌合体的计划等，可以说是很容易引起再生医疗研究者和其他人员背道而驰的问题。中内老师等人正在尝试通过制作“去掉了作为标靶的构筑器官主基因的大型动物”，和人体多能干细胞的异种嵌合体，意在打破使用人体多能干细胞的立体器官构筑尚处于发展中的现状，并且已经成功地制作出实验鼠和大鼠间的嵌合体⁵。除此以外，还有其他团队公布已经成功地制作出含有人体细胞的实验鼠嵌合体⁶。根据现行日本法律及指针，尚未批准制作人体与异种动物的嵌合体胚胎，但是，放眼世界潮流，要求放宽这一规定的呼声正越来越高涨。



iPS 细胞研究栋内 4 楼的开放研究所内场景（拍摄：2010 年 6 月，京都大学 iPS 细胞研究所）
提供 京都大学 iPS 细胞研究所

而另一方面，作为 iPS 细胞在伦理上的问题点，也可以看到许多把制作生殖细胞、并从这些生殖细胞孕育出生命的做法视作禁忌的观点。但是，这种“禁忌”的根源究竟是什么呢？相比孕育出相同遗传信息的个体，侵犯个体的唯一性和生命的不可逆性问题的克隆，来自于 iPS 细胞的生殖细胞是经过减数分裂这一过程孕育而成，两者存在着根本的区别。对此，对于在日本受到禁止的使用来自于人体 iPS 细胞的生殖细胞进行的受精实验，在美国等国家，虽然有些州法作出了限制，但联邦法并未作出限制。

在日本，本系列文章的执笔人——关于生殖细胞分化论证的林老师等人从 iPS 细胞起步，成功地制造出大量的能生成正常实验鼠个体的生殖细胞⁷，在英国，使用 iPS 细胞开展的研究也得到蓬勃开展⁸。当然，因技术方面的不成熟还存在着一定的危险性，当首次应用到人体时，考虑到未来诞生的新生儿有可能蒙受的不利因素，不应该批准贸然地开展。但是，当在科学上已经能够充分排除这种危险性的时候又应该如何对待，就有必要作出认真的思考。

iPS 细胞与基因编辑

围绕生命应有的姿态，近年来出现了“基因组编辑”的观点。基因编辑是指将基因特定部位的信息进行删除、添加或置换，正如其名称那样进行“组编辑”。要想调查功能不明的基因功能，最单纯而可靠的方法是制作出缺失这一基因或这种基因存在过剩的细胞或动植物，然后对其产生什么样的变化作出调查。

相较于至今为止的基因置换技术，基因组编辑的操作已经飞跃性地变得更为便捷。为此，它在农作物上的应用以及在临床应用等广泛领域的运用都值得期待。堀田他们正在探索运用这种技术治疗疾患的可能性。也就是说，通过以取自疾患患者的细胞为对象进行基因组编辑，不仅可以重现疾患、对药物作出评估，还可将未来有可能进行的基因治疗纳入视野。

事实上，在体细胞领域，2014 年已经有报告称在美国进行了全球首例运用基因组编辑的基因治疗的临床研究，已经开展了多种多样的一期试验、二期试验的临床研究。

而另一方面，以这种以体细胞为对象的基因组编辑以外，受精卵及生殖细胞方面的应用则广泛吸引了社会的关注。2015 年 4 月，中国的研究小组发表了对人体胚胎进行基因组编辑的论文，引起了社会的关注⁹。人为地提高个体能力的“增强（enhancement）”的可能性、偏离靶向效应以及马赛克效应等，由于有较高的可能会带来难以预测的危险性，因而目前人们的想法是倾向于在进行生殖治疗时，不应当实施对生殖细胞及胚胎进行基因组编辑的行为¹⁰。

以体细胞为对象进行研究时，因基因组编辑而带来的形态或性质基本上不存在遗传给下一代的可能性，但存在着必须确保受测者和患者安全性的最基本的医疗伦理原则。也就是说，为了对其安全性作出担保，制作能广泛取得共识的确认方法应当是我们的课题。

对新应用的探索

iPS 细胞研究如今除了再生医疗，还在新药开发，以及为了对现有药物重新定位而进行筛选的工具等方面获得了广泛的认知。除此以外，还有动向正在将其作为细胞治疗的新工具。根据山中教授等人宣布制作人体 iPS 细胞的论文，由于有必要使用圆筒状的刀刃切除 1cm 左右的皮肤，就必须对健康人士施加切除前的局部麻醉，并且有可能引起切除时的感染等。

为了减轻类似风险，目前正在逐步采用来自血液细胞的细胞，以构筑用于临床的细胞库存。这种细胞集团在个体中负责免疫的细胞已经被初始化，但这种细胞中却仍然保持对抗原的特异性。运用这一性质，金子教授他们在对获得了针对癌症特异性的免疫细胞进行了初始化，然后将其再次分化为免疫类的细胞，从而制作起全新的癌症治疗法。

目前，关于癌症治疗正在研究各种各样的举措，分子标靶药物和基因治疗等也逐步变得越来越值得期待，但是作为重要的问题点，其中之一便是在开发费用等方面，往往容易耗费较高的成本。

通过 iPS 细胞治疗癌症，其治疗效果和成本等都还是未知数，但是对患者而言，有多样化的选择总有一定的好处，也可以说它是今后被寄予巨大期待的领域吧。

疾患研究和 iPS 细胞

作为 iPS 细胞的重要作用，有些研究是从疾患的细胞制作出 iPS 细胞，将其用于解析创药和疾患的发病原理等。类似阿尔茨海默氏症或帕金森病的疾患被称为变性疾患，是因为体内的细胞累积了各种各样的病变后发生变性而发病。一般而言，这类变性疾患与三大原因有着错综复杂的关系，分别为患者本人年龄增长的“加龄”；患者的工作、饮食以及居住环境等“环境因素”；还有基因变异引起的“遗传因素”等。但是，当细胞变性之后，就很难了解到在这三大原因中，究竟是什么使正常状态变化为病患状态。为此，不要说研究根治这些疾病的治疗方法了，就连研发能阻止病情恶化的药物都十分困难。但是，iPS 细胞可以使用患者的皮肤或血液这种细胞制作而成，即便造成疾患原因的细胞是在脑部等难以取样的位置，也可以采用体外分化的方法进行解析。于是便能从 iPS 细胞获取引发病变前的细胞，并且可以半永久性地使其增殖，从量上面来讲，也能进行充分的研究。通过这样充分利用资源，不仅也可以研究新的治疗措施，关于因疾病治疗而一直以来使用的既存许可药物及化合物的一览，就更容易研究对其他疾患是否有效。这被称为药物重新定位，不仅可以节省用于确认安全性等的费用，还能期待因患者人数过少而引起迟迟得不到开发的难病或稀少疾病的治疗用药开发。这样的研究在全球都不断发表了论文报告，京都大学计划将把至今为止用作免疫抑制剂的药剂，适用于名叫进行性骨质纤维发育不良（FOP）的难治病症¹¹，进行世界首次药物试验。

结语

本文所列举的 iPS 细胞研究的进展仅为极小的一部分。在十年不到的时间里，iPS 细胞已经成为生命科学不可缺少的存在，并在全世界开始了各种研究。这也意味着在全世界进行激烈的竞争，出于资金方面等各种因素，很遗憾的是日本在 iPS 细胞研究上已经不是第一位了。

但是，走在世界前列开展临床研究等，有些部分日本仍然还保持着优势，要想支持这些研究，就有必要开发被称为“监管科学”的、确认抑制细胞安全性的手法，以科学角度设定基准值等，进行进一步深化研究。

不仅局限于 iPS 细胞，ES 细胞和体性干细胞等，再生医疗是刚刚萌芽的研究领域。有报道称，利用社会的巨大期待，缺乏科学依据和安全保障的行为正以昂贵的价额进行。研究人员必须将研究的意义也与社会共有，社会必须留意在传播信息时不要蒙受不利影响，而社会也不应当是将命运交给他人，而是应当事先作出思考——在自身享受这一成果的同时，究竟能承受怎样的成本和风险。本文若能成为开启对广大读者而言的全新大门，那将让我感到分外的喜悦。

[译自《生物之科学 遗传》，Vol. 71 No. 5, 2017 年 9 月刊，本文经 NTS Inc. 同意翻译转载。]

八代嘉美

一般社団法人 日本再生医療学会 理事長助理
京都大学 iPS 細胞研究所 上広倫理研究部門 特定副教授

修读完东京大学研究生院医学系研究科。博士（医学）。从 2013 年起任现职。专业领域为干细胞生物学、科学技术社会论。从事再生医疗，也积极开展与社会的沟通及生命科学的振兴政策研究。

脚注

- ¹ Takashi, K. & Yamanaka, S. *Cell* **126**, 663-676 (2006).
- ² Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T. *et al.* *Cell* **131**, 1-12 (2007).
- ³ Evans, M. J. & Kaufman, M. H. *Nature* **292**, 154-156 (1981)
- ⁴ Thomson, J. M., Swiergiel, J. J. *et al.* *Science* **282**, 1145-1147 (1998).
- ⁵ Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Hamanaka, S., Kato-Itoh, M., Yamazaki, Y. *et al.* *Cell* **142**, 787-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.039. (2010).
- ⁶ Wu, J., Platero-Luengo, A., Sakurai, M., Sugawara, A., Gil, M. A. *et al.* *Cell* **168**, 473-486 (2017).
- ⁷ Hikabe, O., Hamazaki, N., Nagamatsu, G., Obata, Y., Hirao, Y. *et al.* *Nature* **539**, 299-303 (2016).
- ⁸ Tabas, P., Stein, D., Tang, W. W., Frank, I., Wang, S.Q. *et al.* *N Engl J Med* **370**, 901-910 (2014).
- ⁹ Proposals by four societies, including the Japan Society of Gene and Cell Therapy (JSGCT), regarding the genome editing of human beings. Acquired on July 16, 2017.
- ¹⁰ 日本基因细胞治疗学会及其他，关于人体基因组编辑，来自相关 4 的学会之提议。获取日：2017 年 7 月 16 日。
- ¹¹ Matsumoto, Y., Hayashi, Y., Schlieve, C. R., Ikeya, M., Kim, H. *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 8:190, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-190>.