

生命科学の未来： 生命倫理の観点から考える

澤井 努

京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（ASHBi）

生命倫理・哲学グループ

本日の内容

導入

—— 生命科学の進歩

生命科学の事例

—— 脳オルガノイド研究

生命倫理議論のあり方

—— いくつかの要点

本日の内容

導入

—— 生命科学の進歩

生命科学の事例

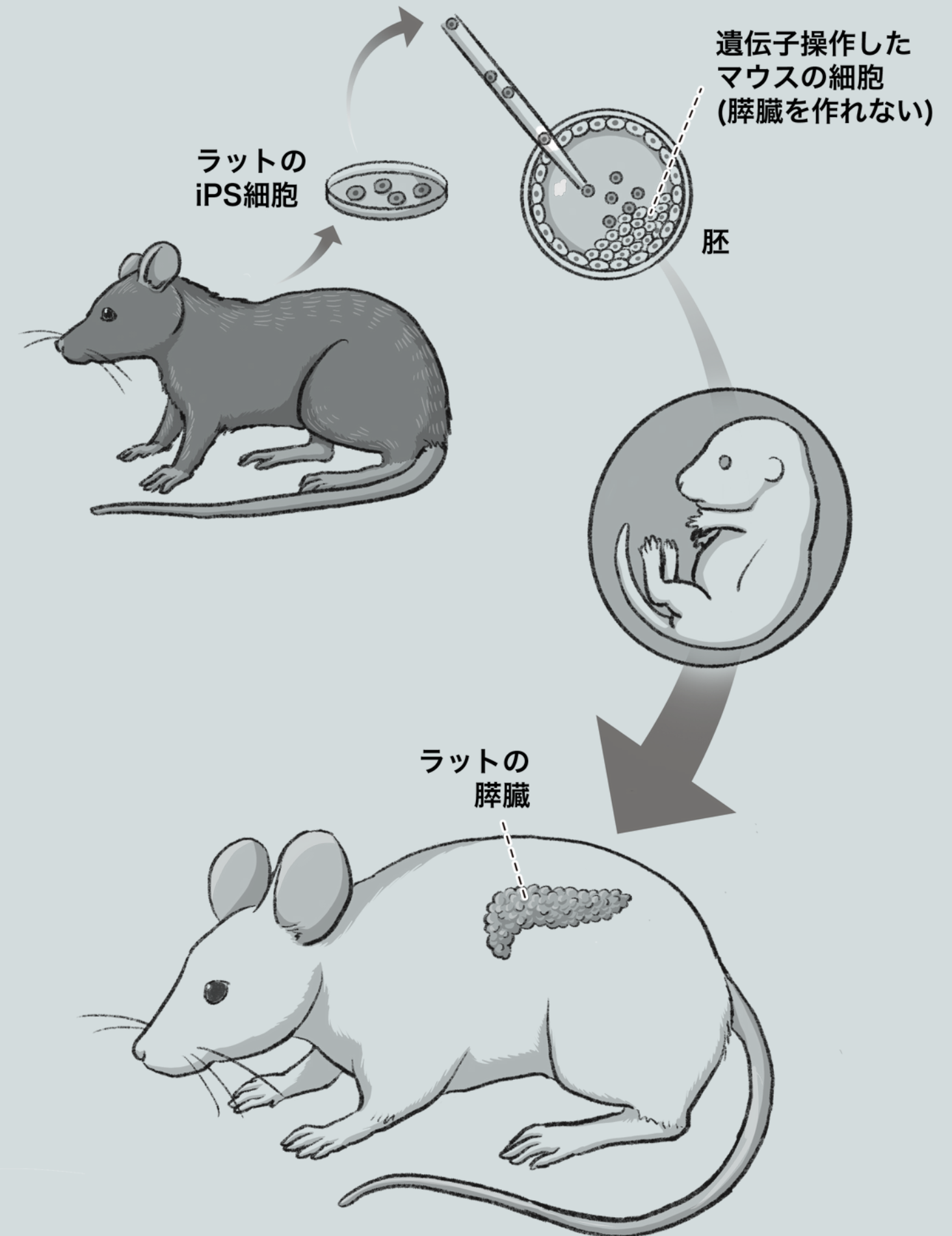
—— 脳オルガノイド研究

生命倫理議論のあり方

—— いくつかの要点

生命科学の進歩

マウス体内で作られるラットの臓器



Cell

Generation of Rat Pancreas in Mouse by Interspecific Blastocyst Injection of Pluripotent Stem Cells

Toshihiro Kobayashi,^{1,2} Tomoyuki Yamaguchi,^{1,2} Sanae Hamanaka,^{1,2} Megumi Kato-Itoh,^{2,3} Yuji Y. Makoto Ibata,² Hideyuki Sato,^{1,2} Youn-Su Lee,^{1,2} Jo-ichi Usui,^{1,6} A.S. Knisely,⁵ Masumi Hirabayashi and Hiromitsu Nakauchi^{1,2,*}

¹Division of Stem Cell Therapy, Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Institute of Medical Science, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

²Japan Science Technology Agency, ERATO, Nakauchi Stem Cell and Organ Regeneration Project, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

³Center for Genetic Analysis of Behavior, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan

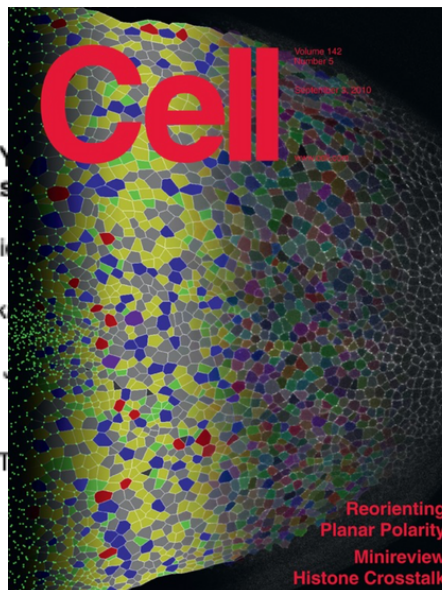
⁴School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan

⁵Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London SE5 9RS, UK

⁶Present address: Department of Nephrology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

*Correspondence: nakauchi@ims.u-tokyo.ac.jp

DOI 10.1016/j.cell.2010.07.039



Reorienting
Planar Polarity
Minireview
Histone Crosstalk

生命科学の進歩

体外で作られるヒト卵子の元

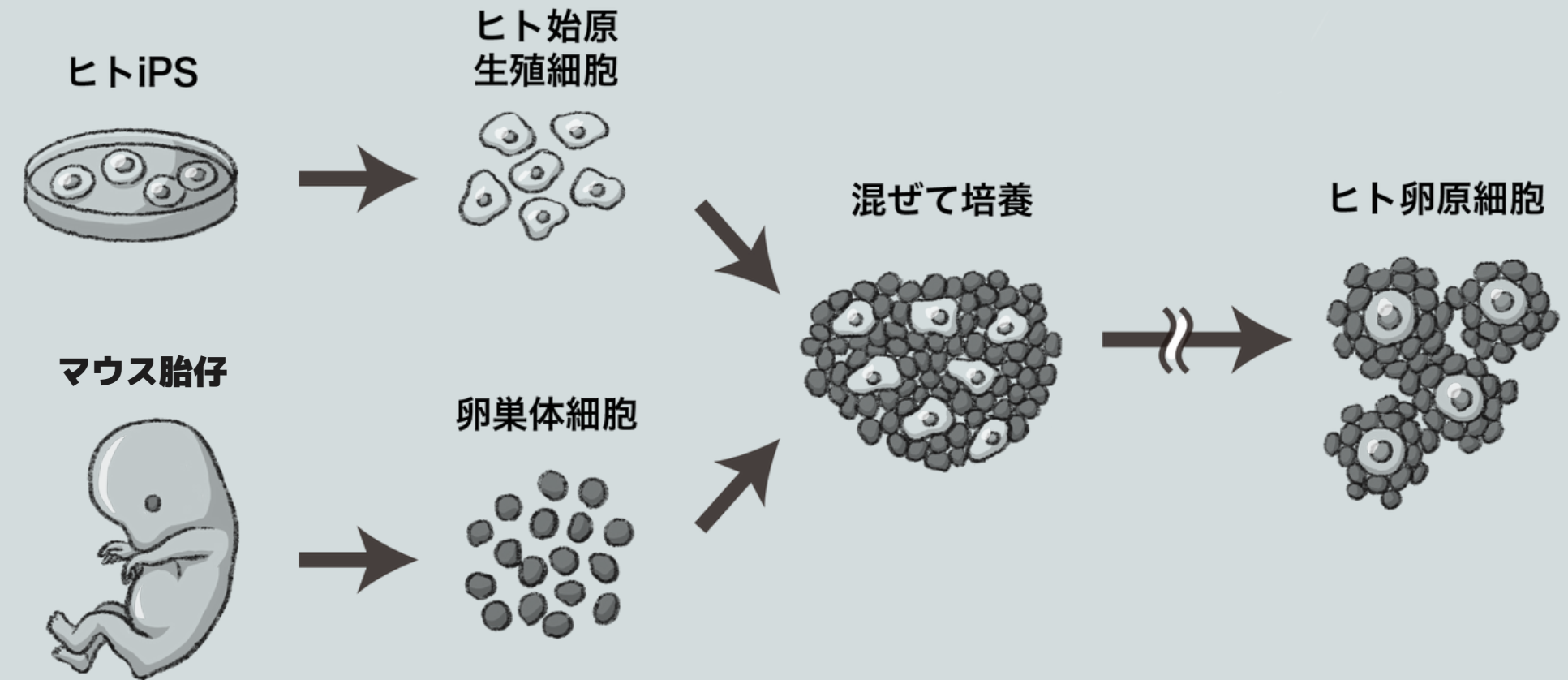

RESEARCH

GERM CELL DEVELOPMENT

Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro

Chika Yamashiro^{1,2}, Kotaro Sasaki^{1,2}, Yukihiro Yabuta^{1,2}, Yoji Kojima^{1,2,3,4}, Tomonori Nakamura^{1,2}, Ikuhiro Okamoto^{1,2}, Shihori Yokobayashi^{1,2,4}, Yusuke Murase^{1,2}, Yukiko Ishikura^{1,2}, Kenjiro Shirane^{5,6}, Hiroyuki Takuya Yamamoto^{3,4,7}, Mitinori Saitou^{1,2,3,4*}

Human in vitro gametogenesis may transform reproductive meiosis. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) have been induced into primordial germ cell-like cells (PGCLCs); however, further differentiation to a mature germ cell has not been achieved. Here, we show that hPGCLCs differentiate progressively into oogonia-like cells in culture (approximately 4 months) in xenogeneic reconstituted ovarian somatic cells. The hPGCLC-derived oogonia display hallmarks of oogenesis, including reprogramming—genome-wide DNA demethylation, imprint erasure, and aberrant DNA methylation in hPSCs—and acquire an immediate recombination. Furthermore, the inactive X chromosome shows silencing and reactivation, albeit partially. These findings establish the genetic and epigenetic basis for human in vitro gametogenesis and provide a critical step toward human in vitro gametogenesis.



生命科学の進歩

遺伝子を操作する技術の開発

RESEARCH ARTICLE

A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity


Martin Jinek,^{1,2*} Krzysztof Chylinski,^{3,4*} Ines Fonfara,⁴ Michael Hauer,^{2†} Jennifer A. Doudna,^{1,2,5,6‡} Emmanuelle Charpentier^{4‡}

Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated (Cas) systems provide bacteria and archaea with adaptive immunity against viruses and plasmids by using CRISPR RNAs (crRNAs) to guide the silencing of invading nucleic acids. We show here that in a subset of these systems, the mature crRNA that is base-paired to trans-activating crRNA (tracrRNA) forms a two-RNA structure that directs the CRISPR-associated protein Cas9 to introduce double-stranded (ds) breaks in target DNA. At sites complementary to the crRNA-guide sequence, the Cas9 HNH nuclease domain cleaves the complementary strand, whereas the Cas9 RuvC-like domain cleaves the noncomplementary strand. The dual-tracrRNA:crRNA, when engineered as a single RNA chimera, also directs sequence-specific Cas9 dsDNA cleavage. Our study reveals a family of endonucleases that use dual-RNAs for site-specific DNA cleavage and highlights the potential to exploit the system for RNA-programmable genome editing.

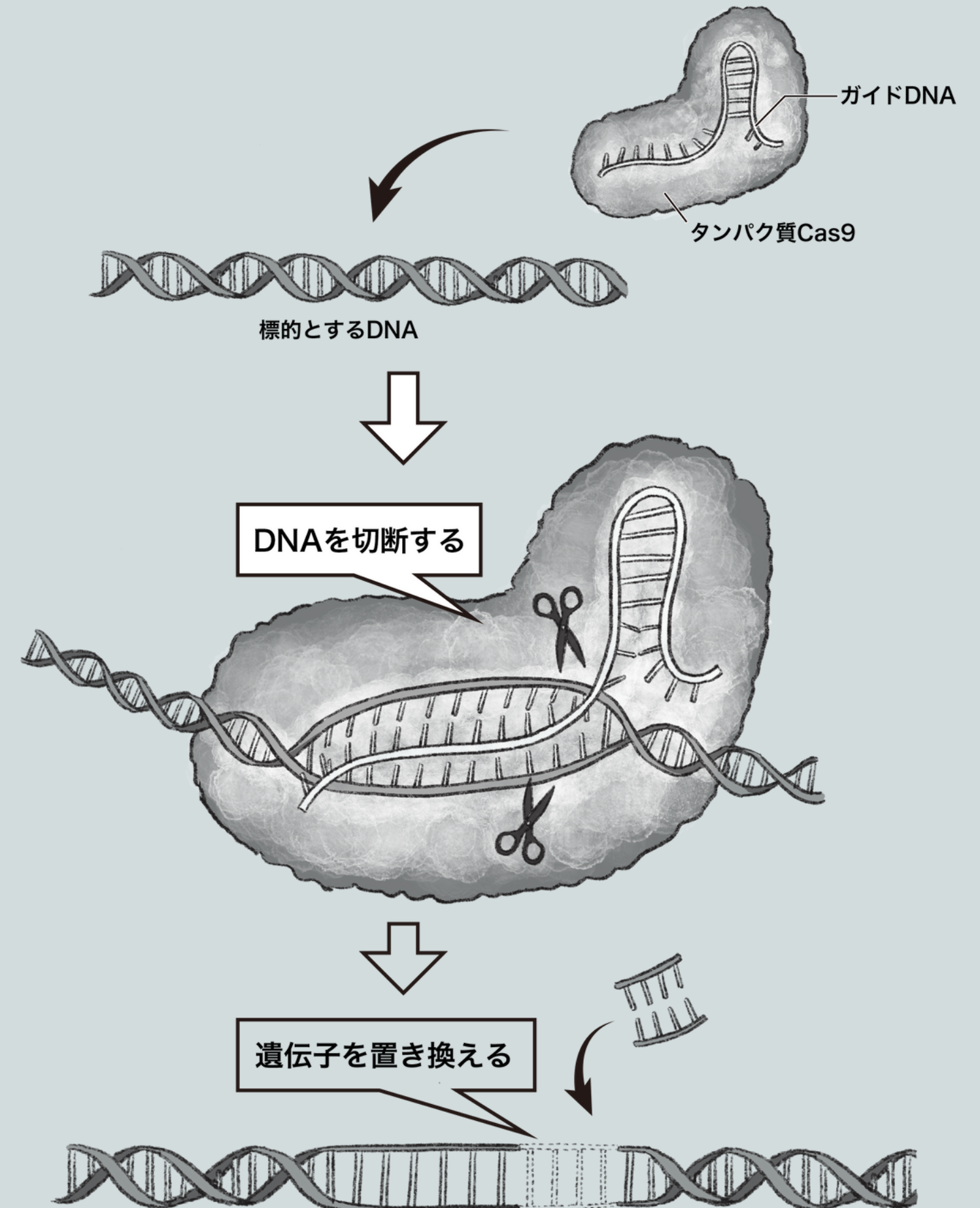
developing a simple and versatile RNA-directed system to generate dsDNA breaks for genome targeting and editing.
Cas9 is a DNA endonuclease guided by

tw
sy
in
DI
in
pa
be
mi
us
pr
py
an
m
a p
tur
ma
Ca
an
wi
an

Science
17 August 2012 | 337(6126)

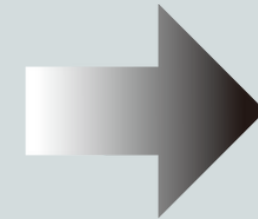
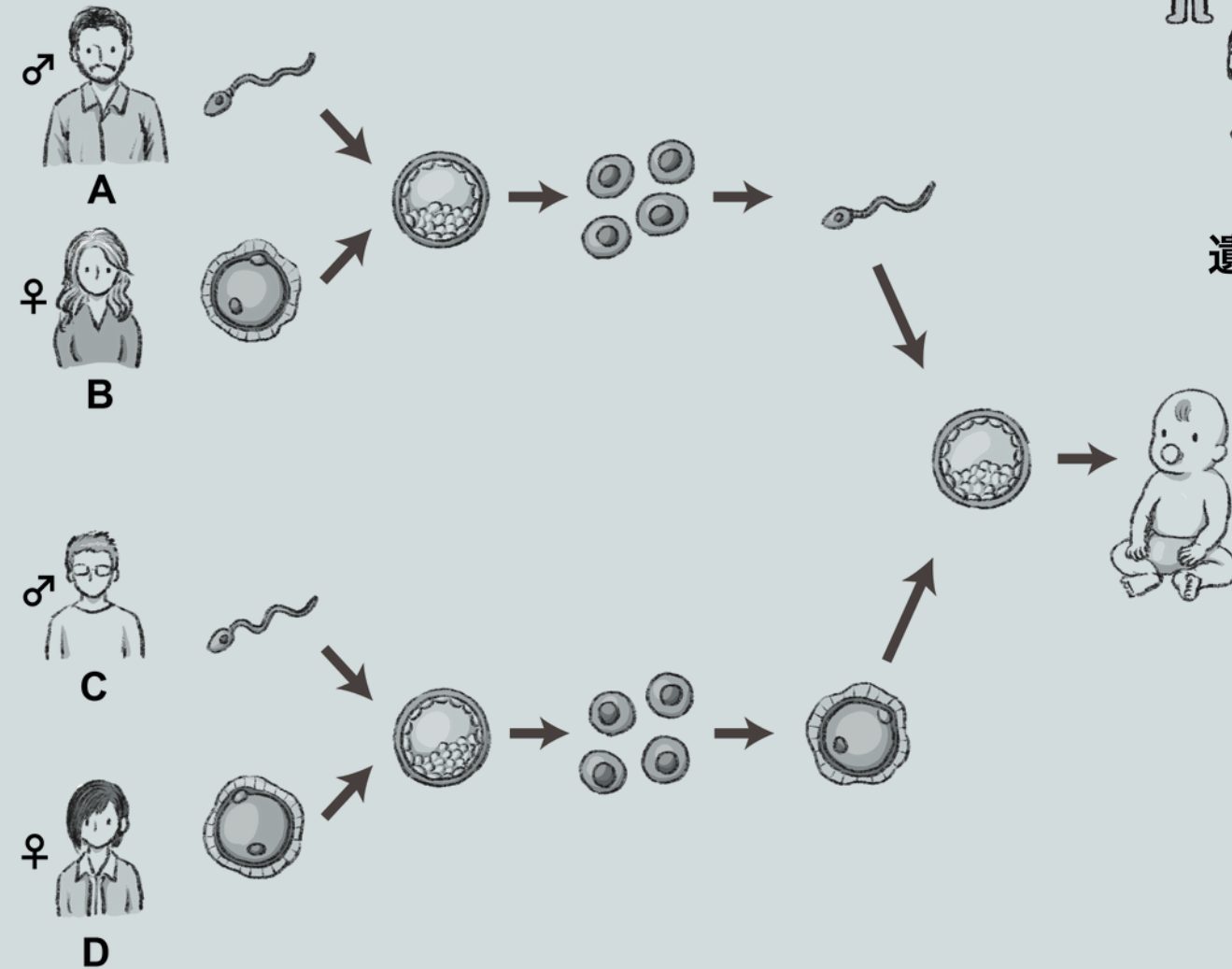


AAAS

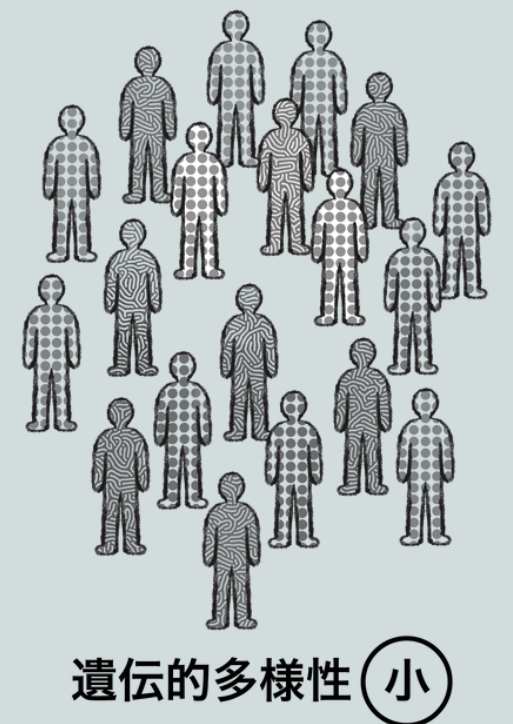


生命科学と生命倫理

事実（できること）と価値（やっていいこと）の違い



ゲノム編集



本日の内容

導入

—— 生命科学の進歩

生命科学の事例

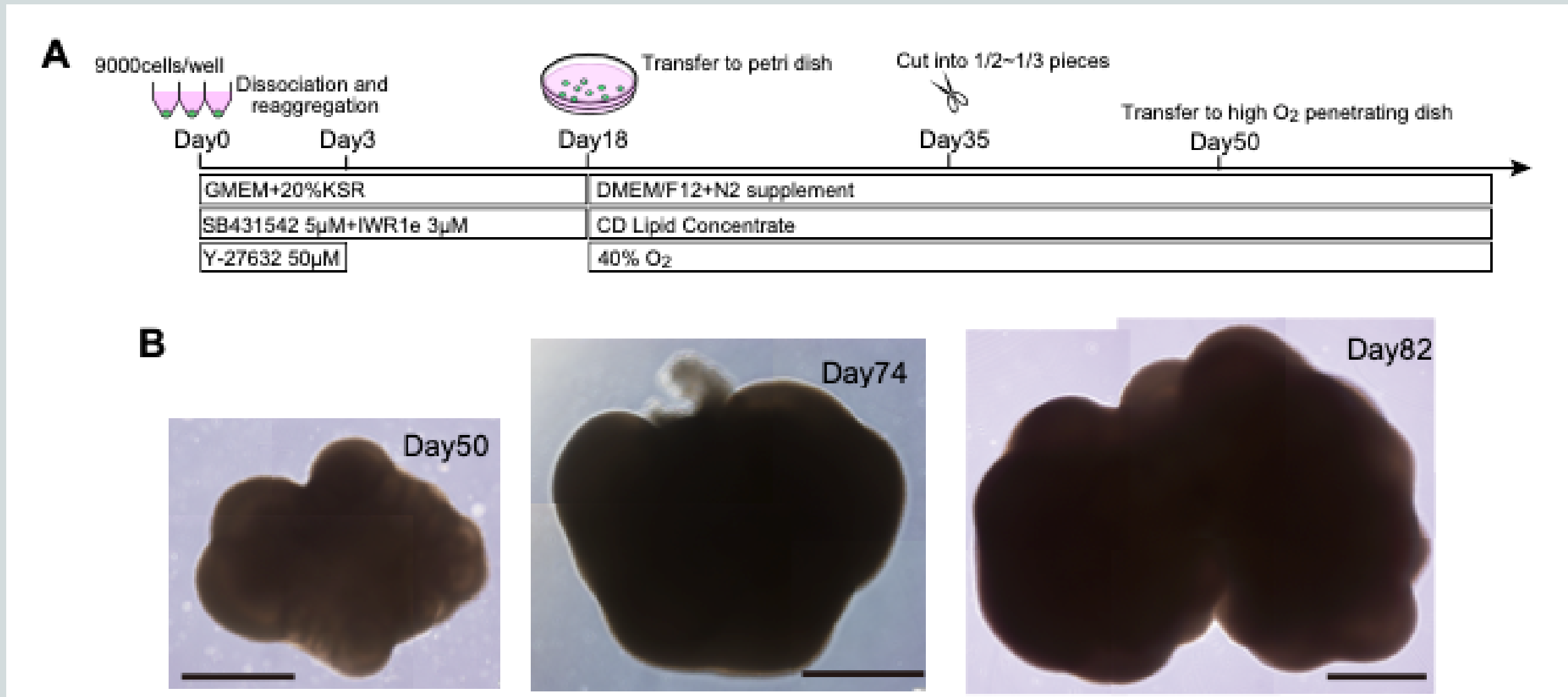
—— 脳オルガノイド研究

生命倫理議論のあり方

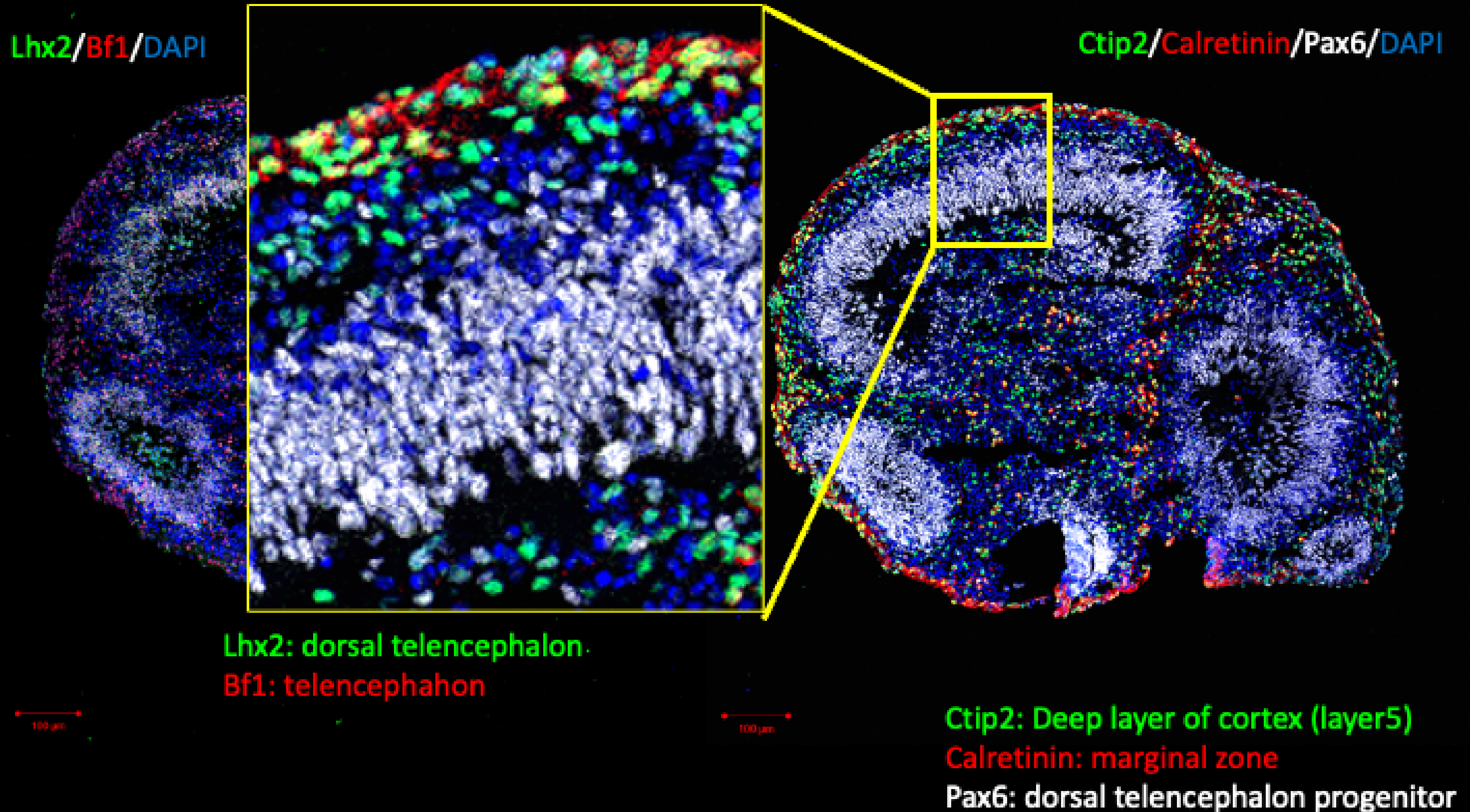
—— いくつかの要点

脳オルガノイドとは

ES細胞やiPS細胞など多能性幹細胞から分化誘導された、
生体と類似の構造を持つ三次元脳組織のこと



52日目（免疫染色法にてタンパクの発現を計測）



脳オルガノイドの部位



- 大脳皮質
- 視床下部
- 腹側終脳
- 眼杯
- 脳下垂体
- 小脳
- 海馬
- 視床
- 脊髄
- 脈絡叢

脳オルガノイドの現状



- 構造
→ 通常の脳の構造を持たない
- 大きさ（神経細胞数）
→ 豆粒大
- 成熟度
→ 血管がない
- 感覚入力・行動出力
→ 持たない

脳オルガノイドの応用

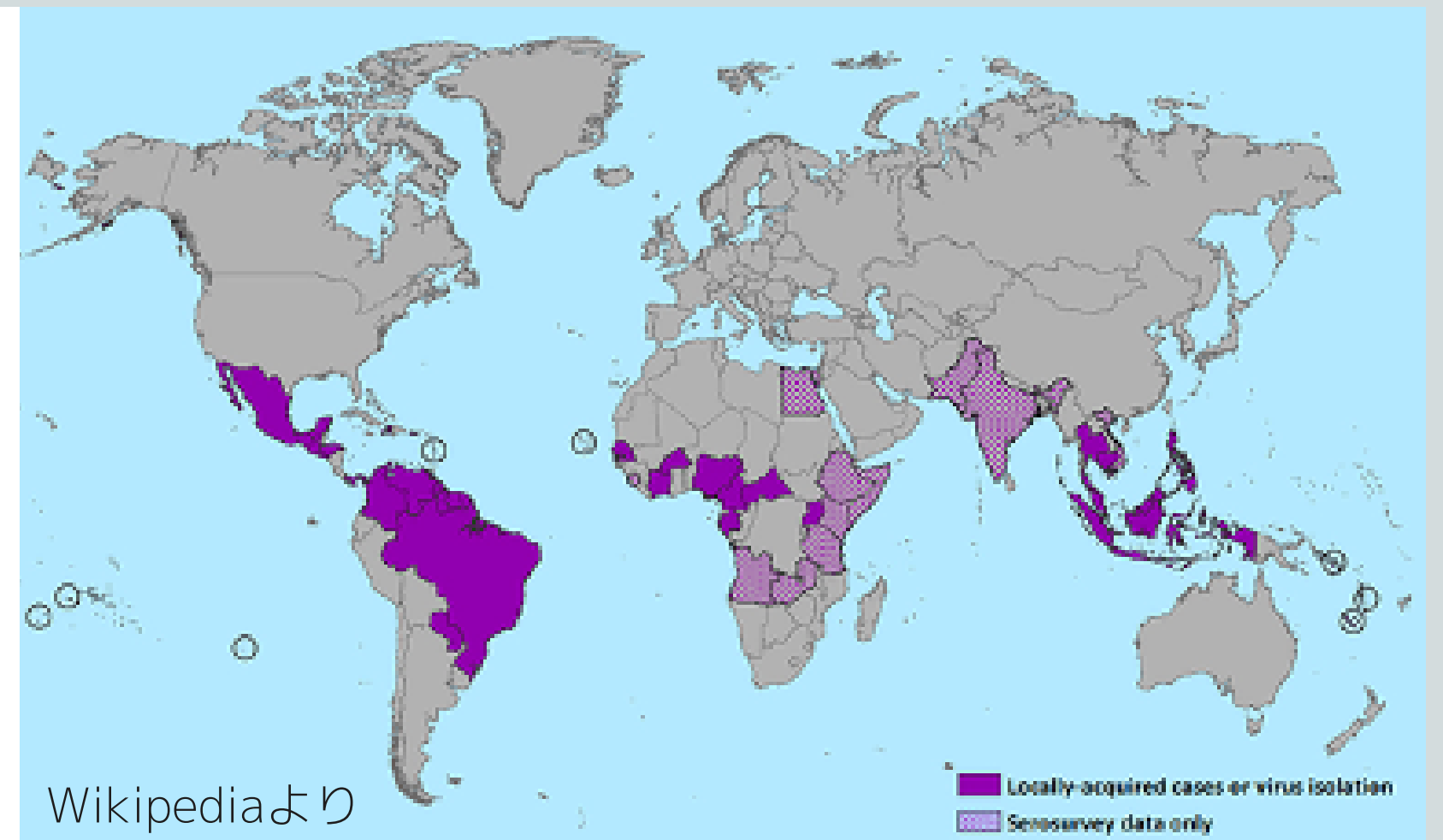
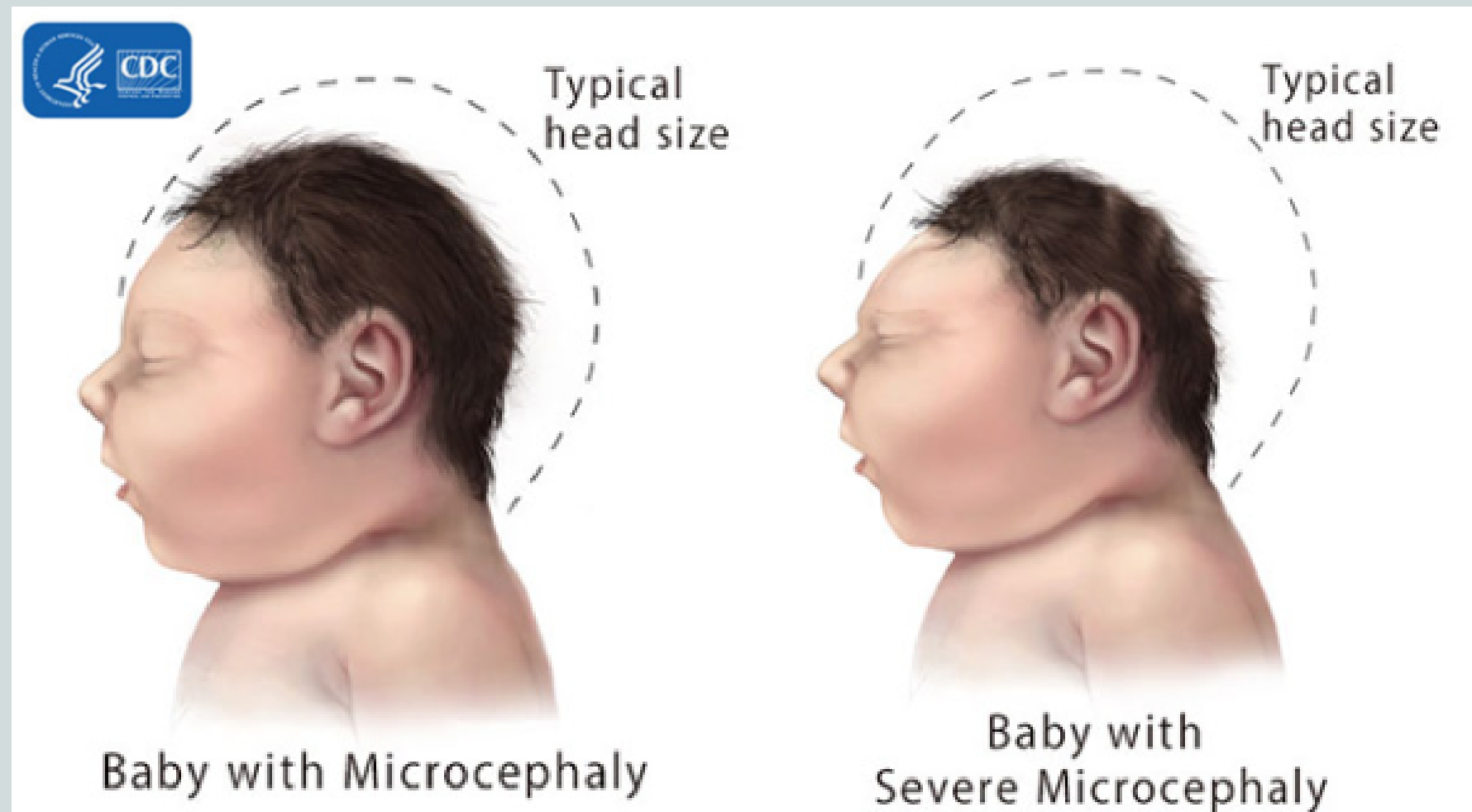


- 基礎研究
- 病態解明
- 創薬・治療法の開発
- 再生医療

脳オルガノイドの利用例

ジカ熱 (Zika virus)

- 2015年、南米を中心にジカ熱が大流行
- ジカウイルスに感染した妊婦から小頭症の子供が多数誕生
- 小頭症の原因解明、疾患モデル、治療薬の開発

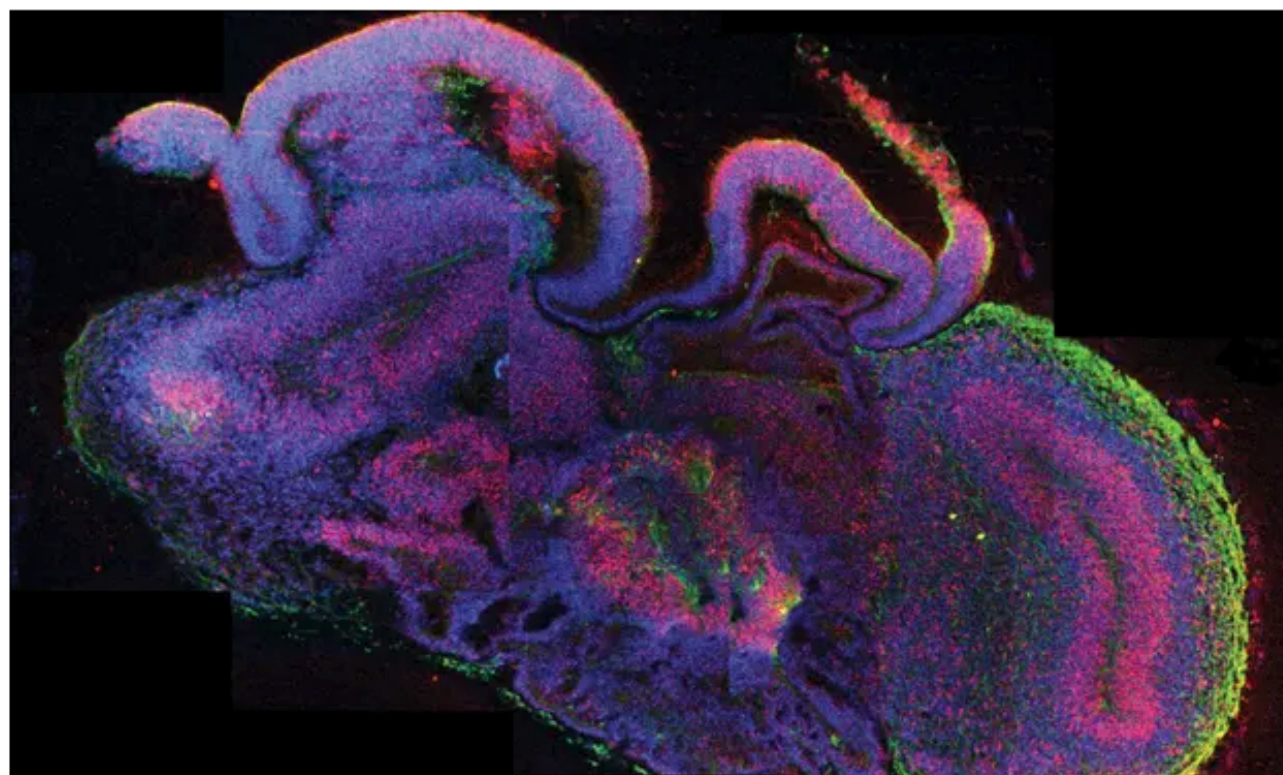


倫理の境界線を越えている!?



Scientists 'may have crossed ethical line' in growing human brains

Debate needed over research with 'potential for something to suffer', neuroscientists say



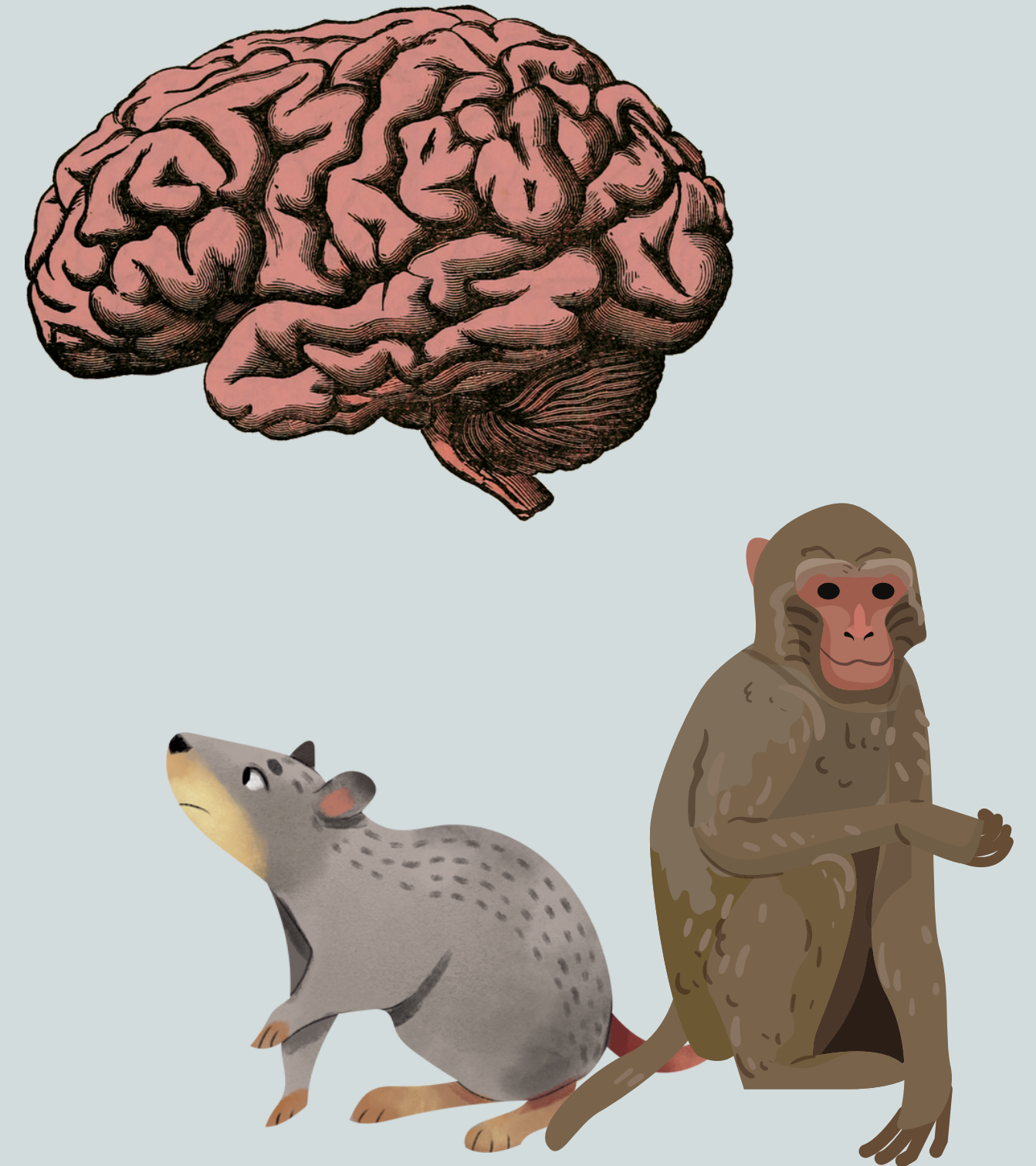
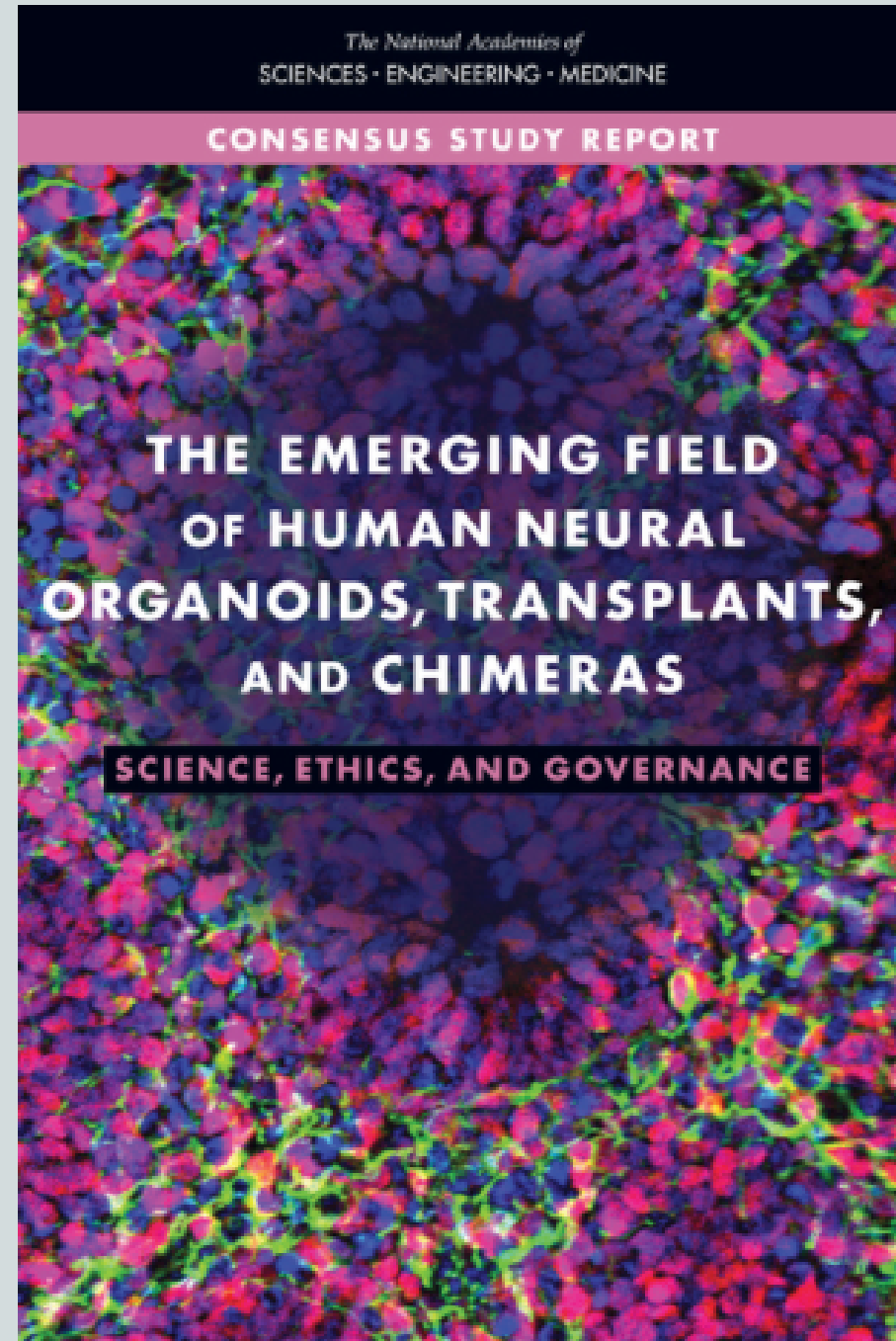
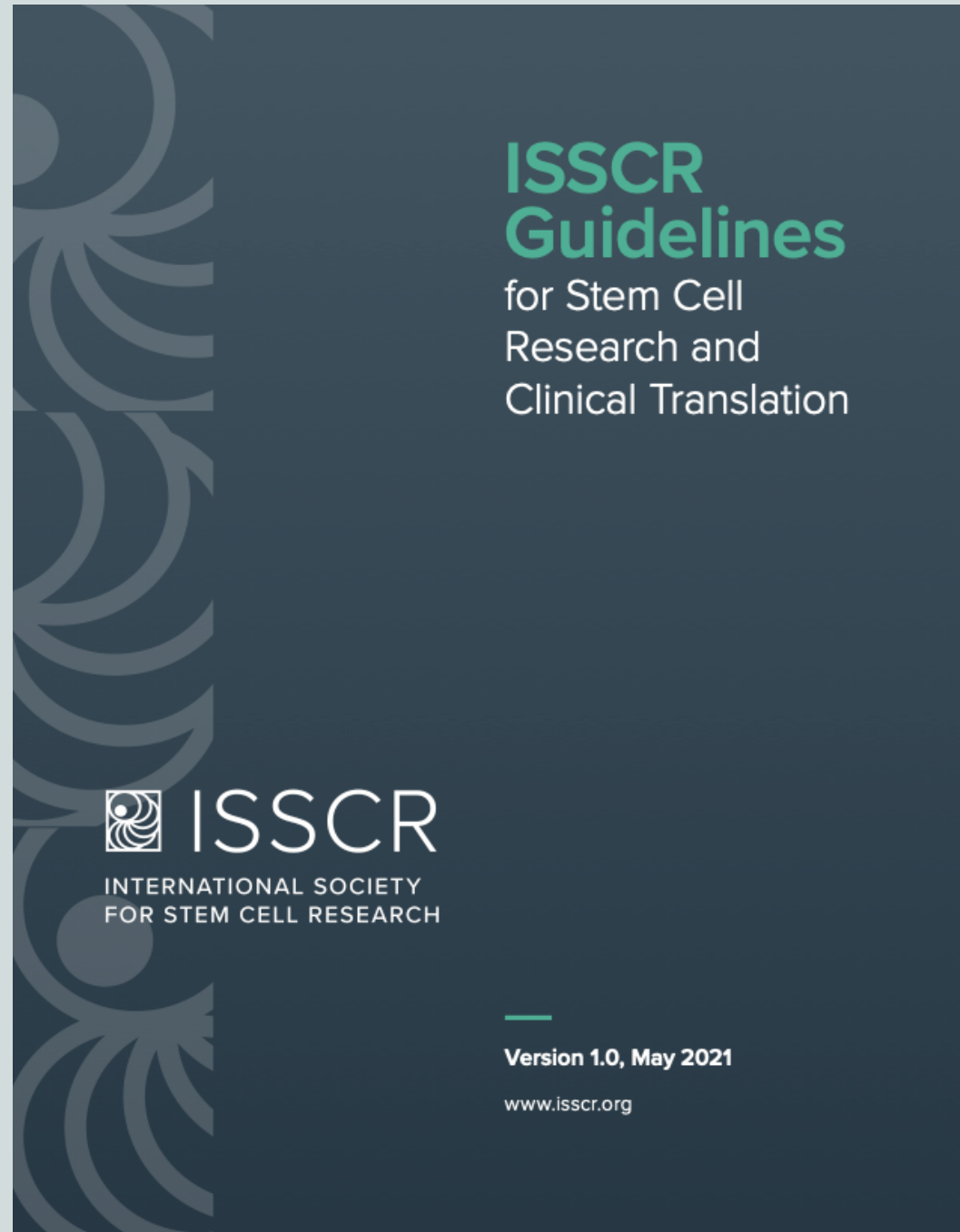
A cross-section of a cerebral organoid. Photograph: Madeline A Lancaster/IMBA/EPA

Neuroscientists may have crossed an “ethical rubicon” by growing lumps of human brain in the lab, and in some cases transplanting the tissue into animals, researchers warn.

人の脳オルガノイドを用いた研究

1. 機能評価 → 脳波検出
2. 網膜細胞と結合 → 光に反応
3. マウスの脳へ移植 → 生着

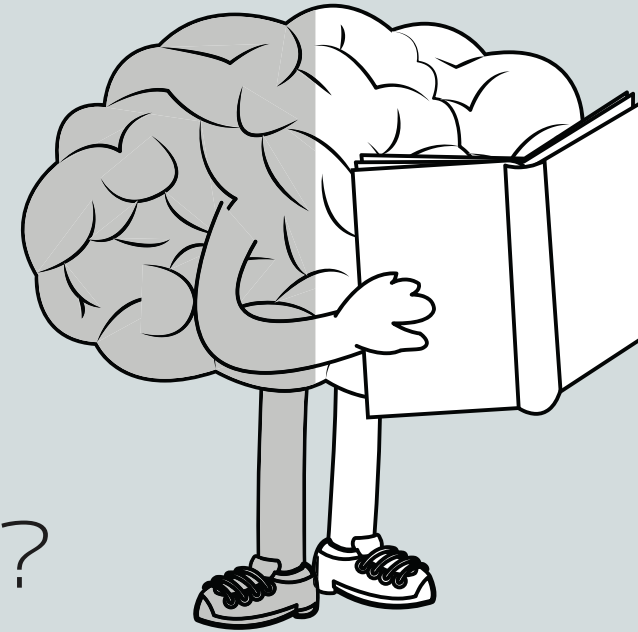
国際的にも関心の的



議論は尽くされているか？

倫理的課題

- 意識の問題
 - 意識はあるの？
 - その有無をどう測るの？
- キメラの問題
 - 動物の脳へ移植すると、
高次の脳機能を獲得するの？



社会的課題

- 研究によって意図せず不適切なメッセージを表明することにならないか？
- 脳研究は悪用されない？ etc.

法的課題

- 意識を持つ脳の権利や福祉は
どうなる？
- 身体を持たない脳も配慮の対
象になる場合があるのでは？
etc.

本日の内容

導入

—— 生命科学の進歩

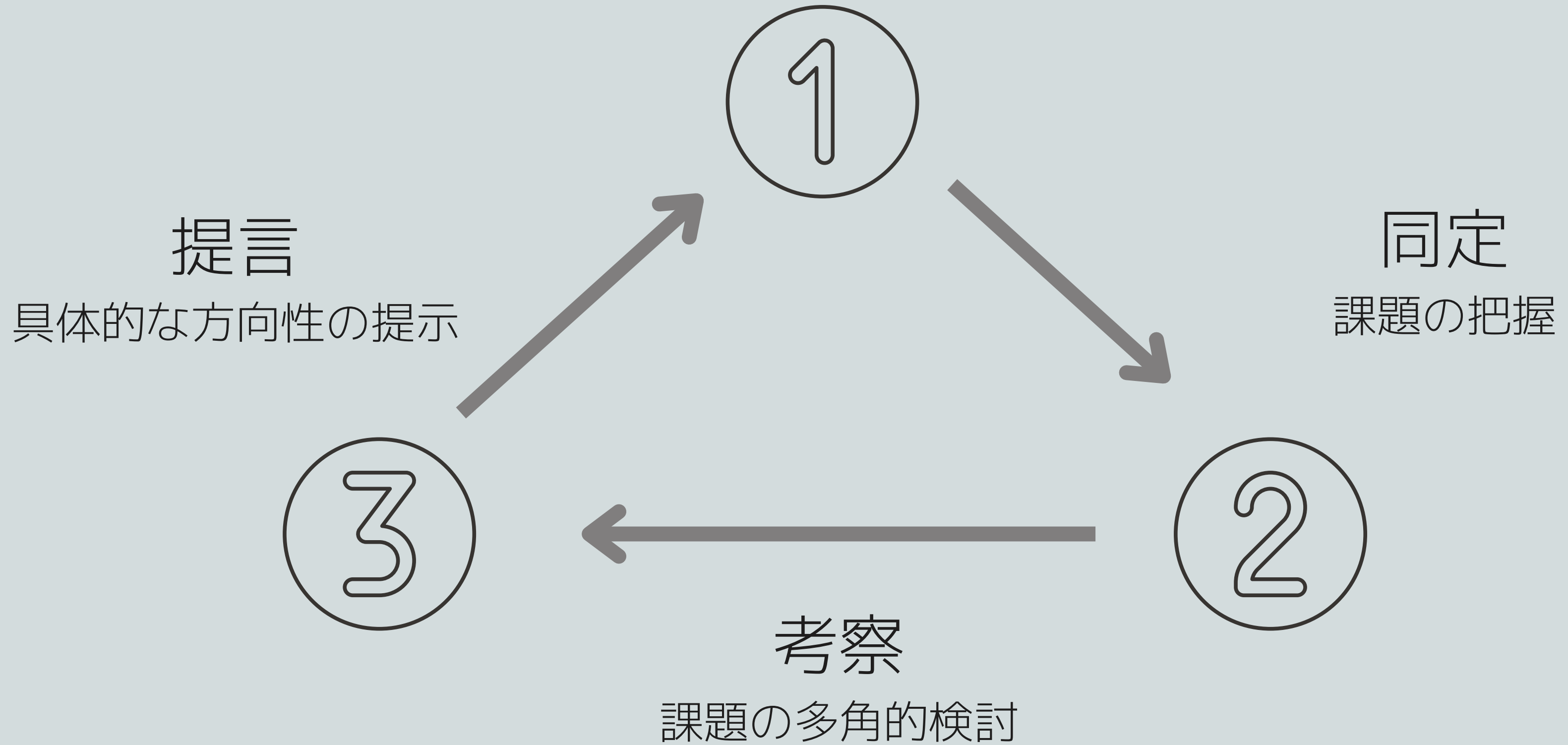
生命科学の事例

—— 脳オルガノイド研究

生命倫理議論のあり方

—— いくつかの要点

生命倫理議論のあり方



モラトリアムの導入

研究開発の一時停止



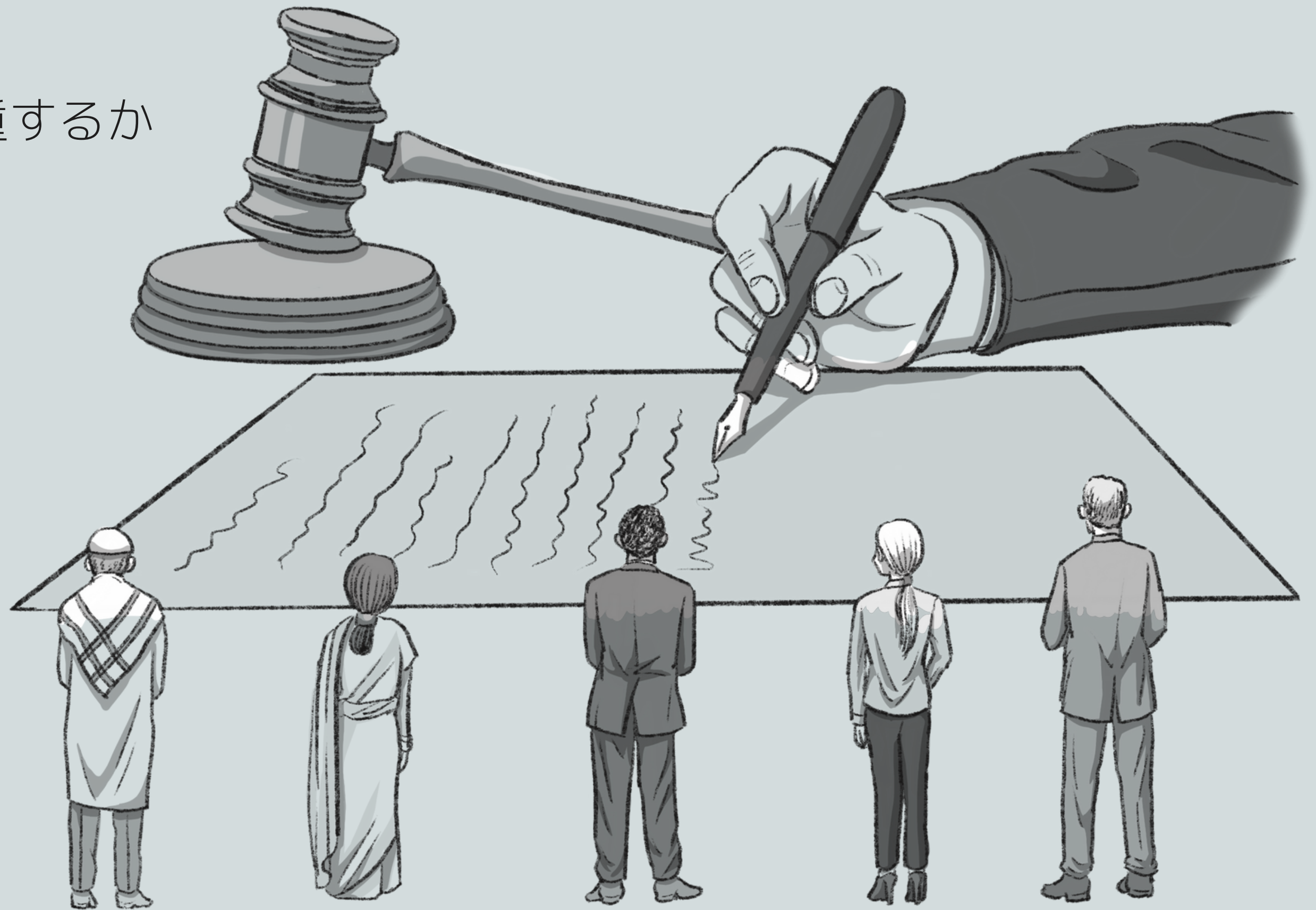
社会的な議論

誰がどう意思決定過程に参画するか



ルールの制定

最終的な判断をいかに尊重するか



拙著紹介

帯文より

- ▼先端科学から生じる新しい倫理問題とは何か。
- ▼キメラ動物、人工的に作られる脳や胚、操作される未来世代——
先端科学が生み出す「新たな存在」に私たちは
どんな道徳的義務を負うのか？
- ▼基礎知識と思考法を文理問わず伝授する、
新次元の倫理学！

澤井努

応用倫理学講義



慶應義塾大学出版会