

ヒト脳オルガノイド研究をめぐる倫理的課題



澤井 努

京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点
生命倫理・哲学グループ

京都大学iPS細胞研究所 上廣倫理研究部門



新川 拓哉

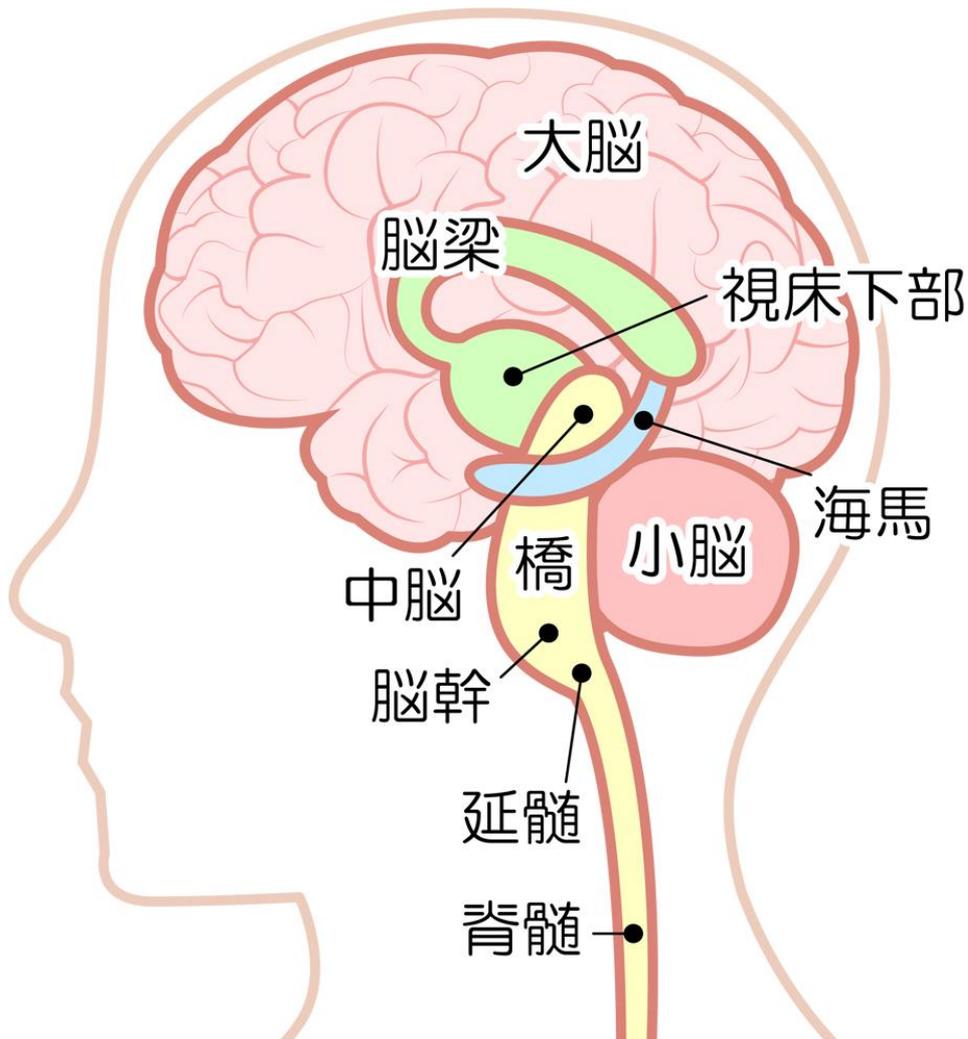
神戸大学人文学研究科 文化構造専攻

発表の流れ

1. 脳オルガノイドをめぐる研究状況と倫理的懸念
2. 体外のヒト脳オルガノイドと倫理
3. ヒト脳オルガノイドの動物移植と倫理

1. 脳オルガノイドをめぐる研究状況と倫理的懸念

脳オルガノイドの部位



既に作られている部位

- 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

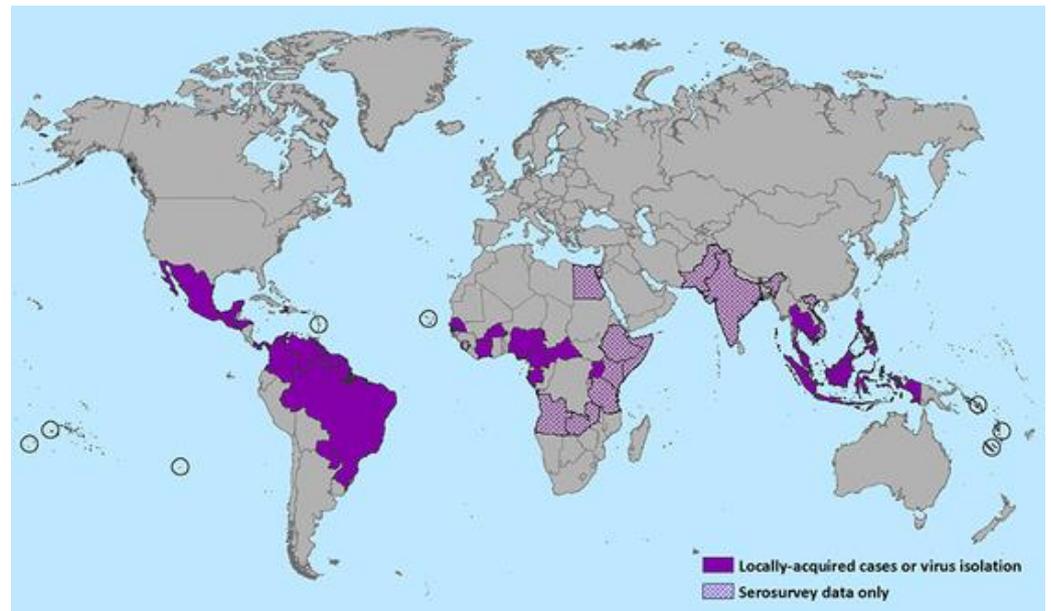
脳オルガノイドの応用

- 神経発生過程を解明する基礎研究
- 神経関連疾患を対象とする応用研究
- 創薬・治療法の開発
- 再生医療

疾患解明・創薬

ジカ熱

- 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



脳オルガノイドの課題

1. 構造

→通常の神経発生において、時間・空間的に限定された構造を再現

2. 大きさ（神経細胞数）

→豆粒大／マウスの脳より小さい

3. 成熟度

→血管、髄膜がない

4. 感覚入力・行動出力

→持たない

Neuroscience

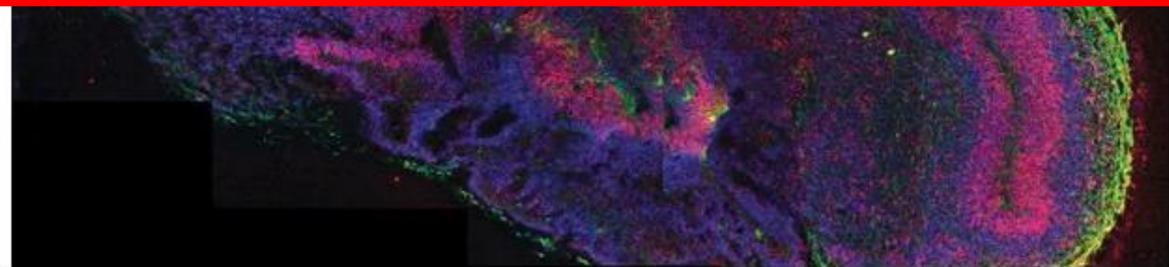
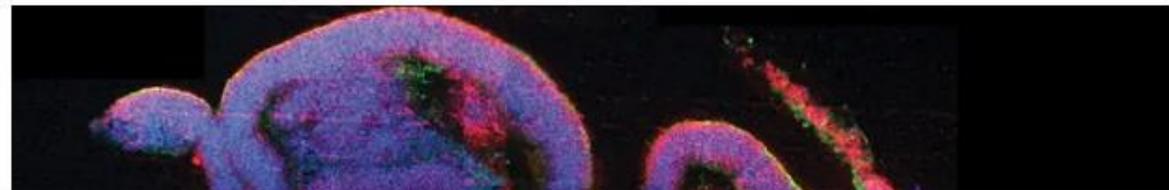
Scientists 'may have crossed ethical line' in growing human brains

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

Ian Sample *Science editor*

@iansample

Mon 21 Oct 2019 00.01 BST

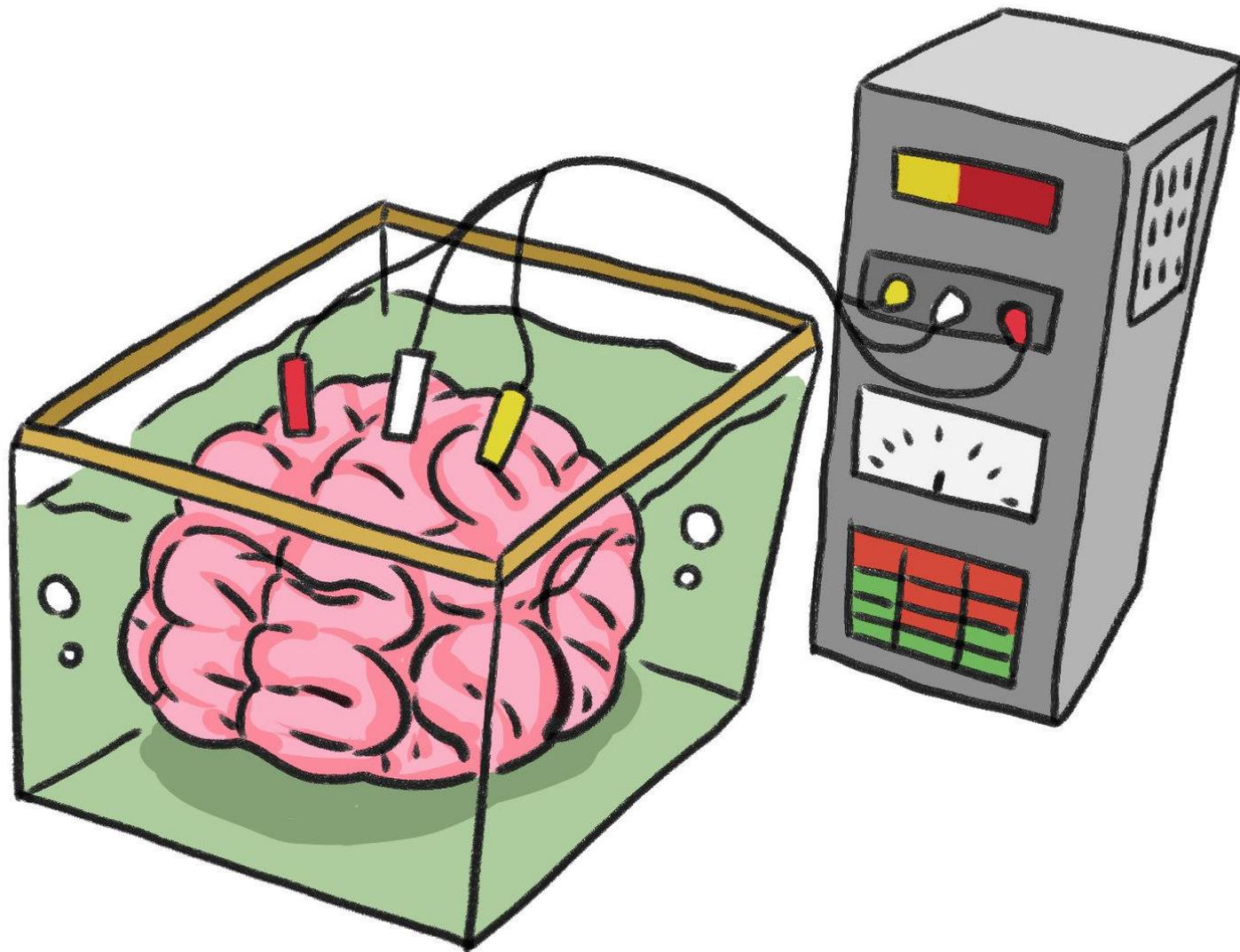


▲ A cross-section of a cerebral organoid. Photograph: Madeline A Lancaster/IMBA/EPA

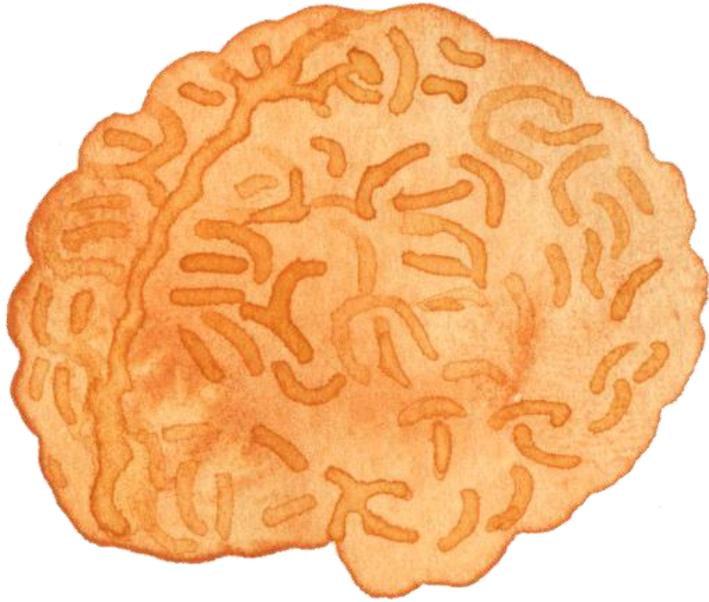
Neuroscientists may have crossed an “ethical rubicon” by growing lumps of human brain in the lab, and in some cases transplanting the tissue into animals, researchers warn.

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.

話題① 体外のヒト脳オルガノイド



話題② ヒト脳オルガノイドの動物移植



2. 体外のヒト脳オルガノイドと倫理 —ヒト脳オルガノイドは意識をもつか？—

意識とは何か

- ➡ 意識とは、朝に私たちが目を覚ましたときに生じ、夜（夢を見ないで）眠りにつくときに消える、主観的な現われのこと
- ➡ 私たちが日常的にもつ意識経験はとても多様

さまざまな種類の意識

➡ 知覚的

見る、聴く、嗅ぐ、味わう、触る

➡ 身体的

運動感覚、身体内部の感覚、皮膚感覚、等々

➡ 認知的

予想する、計算する、推論する、等々

➡ 情動的

悲しみ、喜び、怒り、等々

内在的に負の価値をもつ意識状態

➡ 身体的な痛み

— 切り傷の痛み、頭痛、腹痛

➡ 身体的な苦しさ

— 息苦しさ、疲労感

➡ 不快な気分

— 落ち込む、茫漠とした不安、元気が出ない

➡ シンプルな負の情動

— 悲しみ、恐れ

➡ 複雑な負の情動

— 挫折にともなう落胆、自分の将来についての悲観、
敗北にともなう屈辱



意識と倫理的配慮の原則

内在的に負の価値をもつ意識状態をもちうる存在者は、倫理的配慮の対象とすべき



倫理的配慮の量にかかわる原則

どの種類の内在的に負の価値をもつ意識状態をもちうるかに応じて、どの程度の倫理的配慮をすべきかが変わる

- ➡ 複雑な負の情動をもちうるような高次の認知能力をもつ存在者のほうが、それをもたないような存在者よりも大きな倫理的配慮を与えられるべき
- ➡ 単に不快な気分だけをもちうるような存在者よりも、身体的な痛みや苦しさをもちうるような存在者のほうがより大きな倫理的配慮を与えられるべき

脳オルガノイドをめぐる根本的な倫理的論点

1. ヒト脳オルガノイドは意識をもつのか？
2. ヒト脳オルガノイドは内在的に負の価値をもつ意識状態をもつのか？
3. ヒト脳オルガノイドはどの種類の内在的に負の価値をもつ意識状態をもつのか？

脳オルガノイドは意識をもつか

- 自身の意識経験を内観して報告できない存在者が意識をもつかどうかをどう判断するのか
- 意識の有無を外側から直接に観察することはできないため、意識の理論が必要
 - 意識の理論も一枚岩ではなく、さまざまな理論が競合している
 - ヒト脳オルガノイドのような特殊な存在者のケースには、意識の理論の解釈にかなりの幅がでる
 - たとえば、意識の表象説(representational theory)では、あるシステムが意識をもつのは、そのシステムが環境のありようを表象する能力をもつときだとされる
 - だが、表象説の支持者のあいだでさえ「環境のありようを表象する能力」をもつための最低限の条件が何であるのかは未決の問題である

倫理的予防原則の適用

- さまざまな存在者に意識を認めうるようなリベラルな理論（e.g. 統合情報理論）から、かなり高次の認知能力をもつ存在者にのみ意識を認めうるような保守的な理論（e.g. 高階表象説）まで、意識の理論には幅がある
- 本当は意識があるのに「意識がない」とみなされることによって生じうる道徳的な悪さを考慮すると、予防原則的な観点から、できるだけリベラルな理論を採用すべき

意識の所有者問題の枠組み変更

- 「何が意識をもつのか」や「どういう条件が満たされていれば意識をもつのか」といった問題は取り組みにくい
- 多くのものが意識をもつということを認めたとうえで、「どういう種類の意識をもつのか」と問うほうがよい
- 「どういう種類の意識をもつのか」という問いは(1)「どういうタイプの情報処理できるのか (光、音、揮発した化学物質、等)」や(2)「どのような情報処理ができるのか(どれくらい階層化されているか、外界からの刺激にほとんど相関しない階層をもつか、等)」からアプローチできる

現在の脳オルガノイド

- 意識の統合情報理論によれば、(1)内的に情報を生み出し、(2)その情報が統合されている存在者は意識をもつことになる。したがって、現在のヒト脳オルガノイドも意識をもつとされる
- 現在のヒト脳オルガノイドは未成熟なので、意識をもつとしてもかなり単純なものだろうと想定できる
- 現在のヒト脳オルガノイドがもちうるかもしれない内在的に負の価値をもつ意識状態は、おそらく代謝量や活動性の高低に相関する「何かダルイ」とか「元気がでない」とった種類なのではないかと想定される

未来の脳オルガノイド

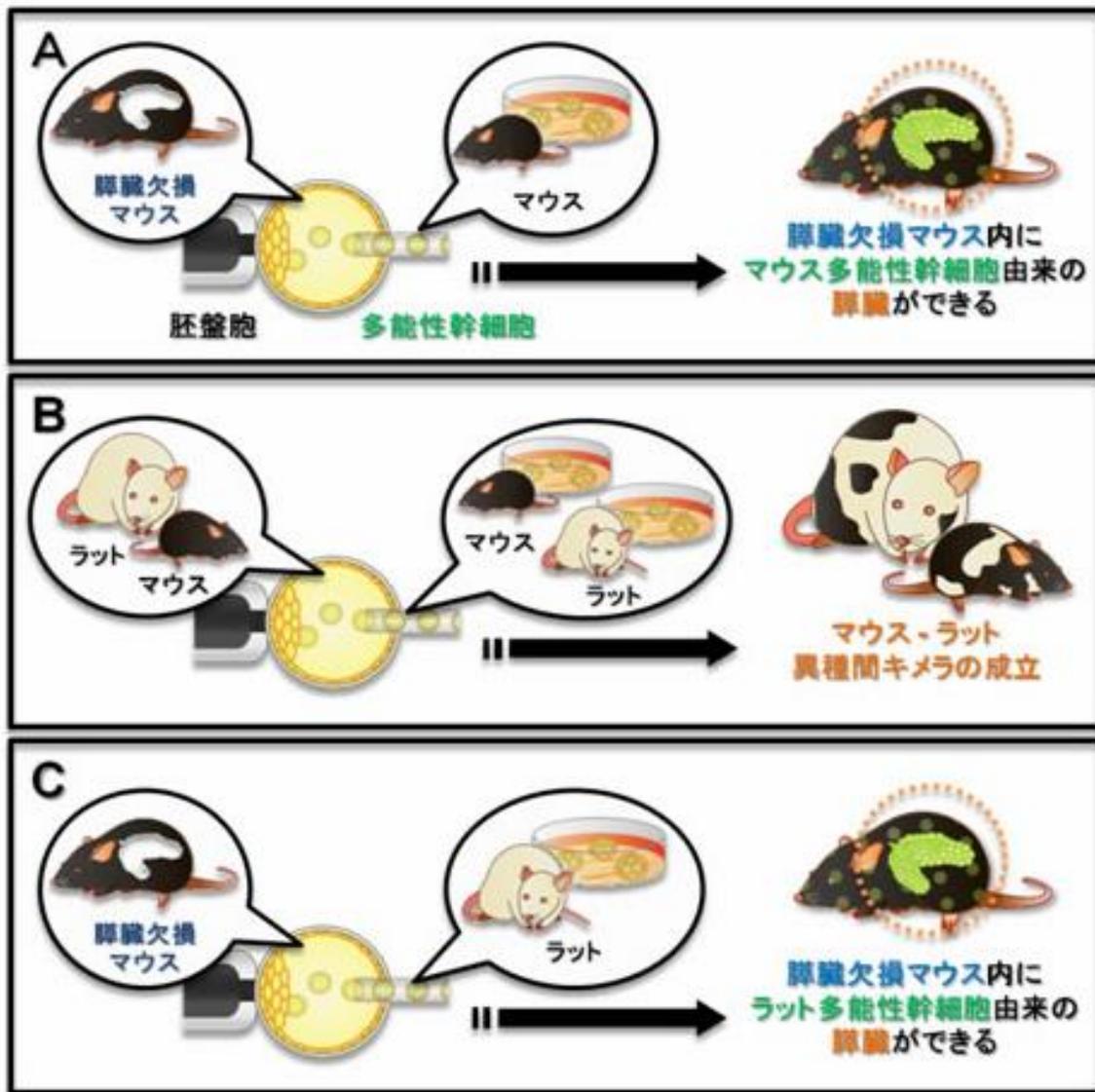
- 技術が進歩してヒト脳オルガノイドがどんどん通常のヒト脳に近づいてくると、彼らがもちうる内在的に負の価値をもつ意識状態の種類も増えてくるだろう
- 人間がもち意識状態と神経活動のあいだの相関マップが十分に明らかになれば、成熟したヒト脳オルガノイドがどの種の内在的に負の価値をもつ意識状態をもつのかも明らかになってくる
- それに応じて、ヒト脳オルガノイドにどの程度の倫理的配慮が与えられるべきかが決まってくる

今のところは…

- ▶ ヒト脳オルガノイドがもつ医療的なポテンシャルを踏まえると、たとえ（できるだけリベラルな理論を採用したうえで）「何かダルイ」や「元気が出ない」に類似した内在的に負の価値をもつ意識状態をもちうるとしても、ヒト脳オルガノイドの研究は進められるべきだろう。
- ▶ なぜなら、それらの医療的応用によって生み出される善さは、ヒト脳オルガノイドが「ダルさ」や「元気のなさ」を経験することの悪さをはるかに上回るだろうから。
- ▶ しかし、ヒト脳オルガノイドが多様な種類の負の価値をもつ意識状態をもちうるとなれば、倫理的観点から研究の見直しは必要だろう。

3. ヒト脳オルガノイドの動物移植と倫理 —人-動物キメラ研究の事例を通して—

マウス体内でラットの臓器を作る



Kobayashi et al. *Cell*. 2010.

この原理を利用すれば、動物体内で人の臓器を作り、移植医療へつなげられるかも

生命倫理議論の火付け役になった記事

news

2002年 — 米・フォーラムに参加したら、科学者がマウスの胚にヒトES細胞を導入する研究をしたいと言った。

Biologists divided over proposal to create human–mouse embryos

Natalie DeWitt, New York

Human embryonic stem cells should be injected into mouse embryos to test the cells' likely clinical usefulness, some prominent US developmental biologists say. But the suggestion of creating such mixed-species embryos is likely to provoke public disquiet, and could galvanize political opposition to all research involving human embryos.

The idea was put forward on 13 November at a forum in New York, held to discuss standards for research with human embryonic stem cells. Ali Brivanlou, a developmental biologist at Rockefeller University in New York, and other supporters of the suggestion



All mixed up: should human embryonic stem cells be fused with mouse blastocysts (pictured)?

道徳的混乱が生じる(2003)

Target Article

Crossing Species Boundaries

Jason Scott Robert, Dalhousie University

Françoise Baylis, Dalhousie University



This paper critically examines the biology of species identity and the morality boundaries in the context of emerging research that involves combining human animals at the genetic or cellular level. We begin with the notion of species identity on the ostensible fixity of species boundaries, and we explore the general philosophical problem of defining *species*. Against this backdrop, we survey attempts to forbid crossing species boundaries in the creation of novel beings to establish the immorality of crossing species boundaries, but we conclude about such crossings, alluding to the notion of moral confusion regarding social relations to novel interspecies beings.



- 自然ではない、道徳的タブーを冒す、種のインテグリティを侵す、などの批判がありうる。
- 問題は、人間性を獲得したキメラ動物が道徳的地位を持つことで、道徳的混乱が生じることではないか。

人間の尊厳が冒される(2004)



COMMENTARY

It is ethical to transplant human stem cells into nonhuman embryos

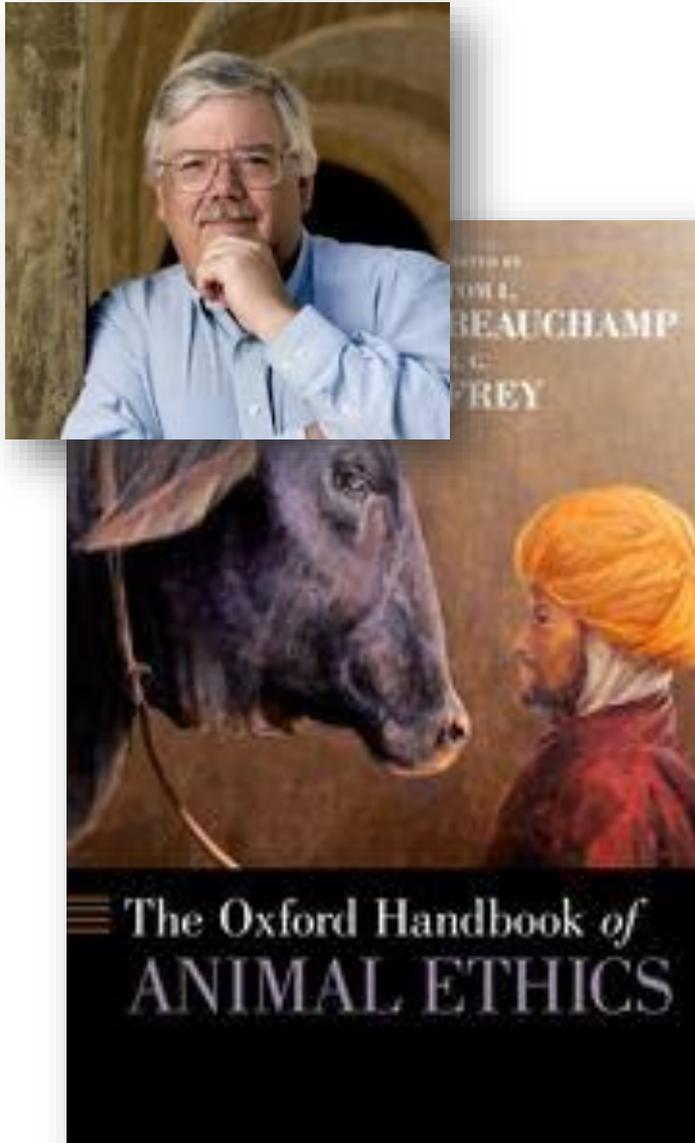
Phillip Karpowicz, Cynthia B Cohen & Derek van der Kooy

Human/nonhuman stem cell chimeras will be increasingly applied to study human cells in developing nonhuman animals. Such experiments raise a number of issues that may create further controversy in the stem cell field. Here we outline the scientific value and ethical ramifications of such studies, and suggest how such experiments may be conducted ethically.

NATURE MEDICINE VOLUME 10 | NUMBER 4 | APRIL 2004

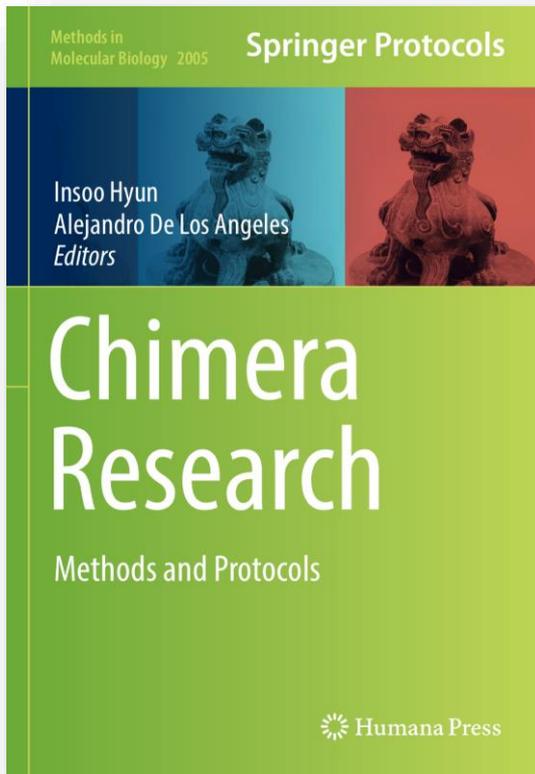
- 問題は、動物の脳に人の細胞が含まれた場合に、人間の尊厳を規定する能力を獲得することだ。

動物がヒト化する(2011)



- ヒト化した脳
 - 動物がわれわれ人と同様、またはそれに近い能力を獲得すること
- 人の配偶子(精子・卵子)
 - 動物が人の配偶子を持つこと、また人の配偶子を持つ動物が交雑し、人や(人と動物の)ハイブリッドが誕生すること
- ヒト化した容姿
 - 動物が人のような容姿を持つこと

サル体内でヒト化した脳を作ってよいか(2018)



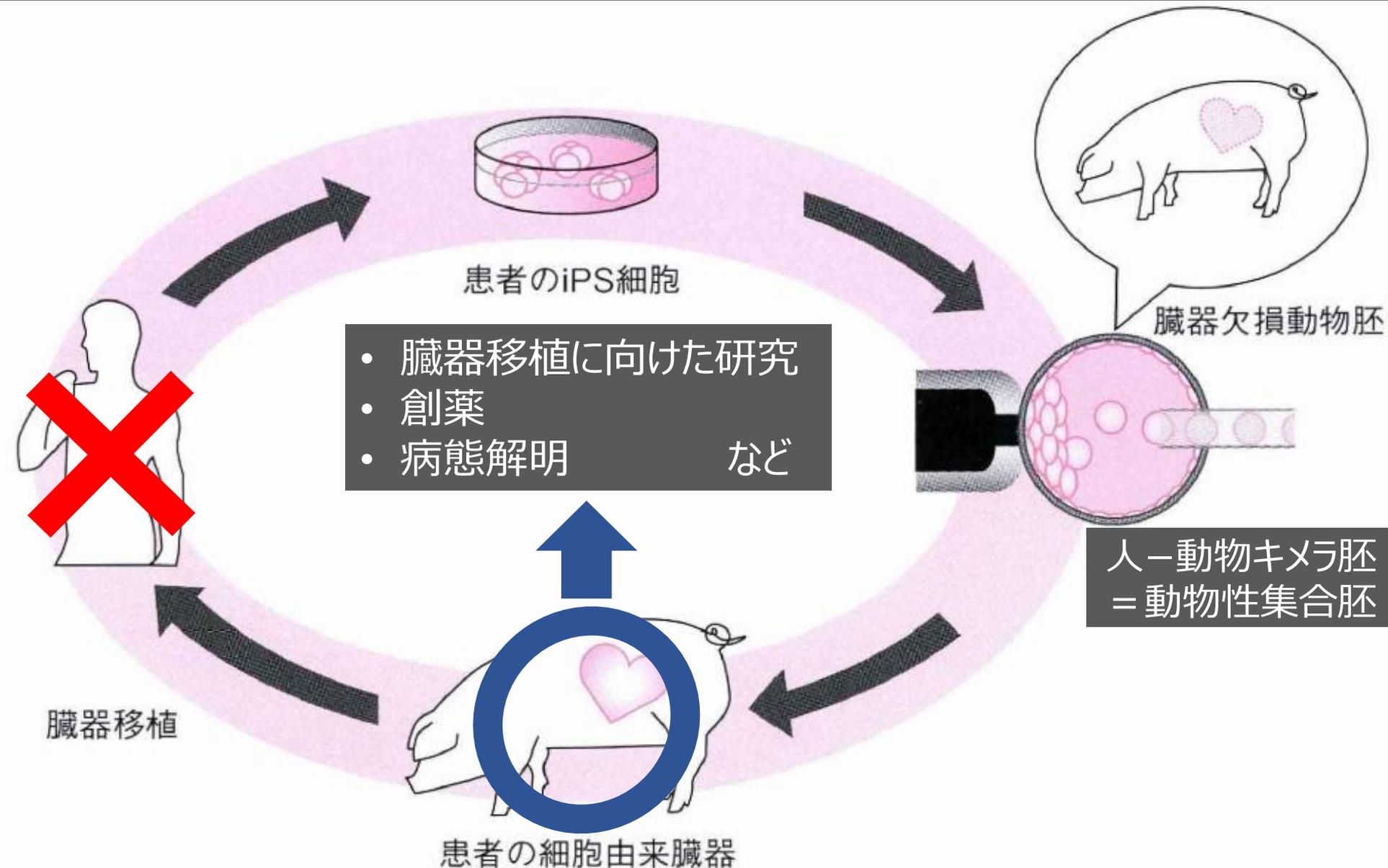
Chapter 15

Human-Monkey Chimeras for Modeling Human Disease: Opportunities and Challenges

Alejandro De Los Angeles, Insoo Hyun, Stephen R. Latham, John D. Elsworth, and D. Eugene Redmond Jr.

- 既存のサルを用いた研究が認められるなら、ヒト化した脳を持つサルを作製し、利用することが認められる場合もあるのではないか。

国内の規制の状況(2019年3月～)



動物のヒト化を回避するための日本の対策

動物性集合胚を用いた研究の取扱いについて

平成30年3月30日
文部科学省科学技術・学術審議会
生命倫理・安全部会
特定胚等研究専門委員会

- 研究計画の段階で、先行研究に基づいた**十分な科学的説明**、また**分化制御**や**段階的な観察**などの措置を行う
- 倫理審査委員会や国(文部科学省)が**審査時に確認**する

最終報告書:「動物性集合胚を用いた研究の取扱いについて」(2018年3月)

<http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/Report-AnimalHumanChimericEmbryo180330r2.pdf>

[Home](#) » [News](#) » [US](#)

Bioethicist responds to Japan's approval of human-animal hybrid research

By Jonah McKeown

ローマ・カトリックの三つの主張

1. ヒトES細胞を使用すべきではない
 - 体性幹細胞、またはiPS細胞を使用すべき
2. **人のアイデンティティを持つキメラ動物**を産出すべきではない
3. 人の配偶子を持つキメラ動物を産出すべきではない

海外の規制の状況

- アメリカ

2015年：国立衛生研究所(NIH)が、動物の胚にヒト多能性幹細胞を導入する研究への助成を一時停止すると発表

2016年：研究助成を再開する方向で、指針改正案を出し、パブリック・コメントを募集(未だ指針改正されていない)

- イギリス

2011年：医科学アカデミーが、人と動物の細胞を混ぜる研究の倫理的な進め方について勧告を発表

2016年：内務省が2011年の勧告を基に指針策定

まとめ

- 倫理的論点

- 動物の生物学的ヒト化 (biological humanization of animals)
- 動物の道徳的ヒト化 (moral humanization of animals)
 - 道徳的混乱、人間の尊厳、道徳的地位

- 倫理と規制

- 科学的な事実を基に議論すべき
- 「人-動物キメラ研究」の枠組みで倫理、規制の検討が必要

謝辞

- 林禅之 (埼玉医科大学)
- 渡邊桃子 (UCLA, US)
- 坂口秀哉 (Salk Institute, US)
- Elizabeth Thomas (Oxford Univ., UK)
- Joshua Shepherd (Carleton Univ., Canada)

