

Development of Full ectogenesis.

体外発生技術の開発

Dr. Carlo Bulletti

Q. ご専門分野とこれまでのお仕事など、自己紹介をお願いいたします。

1978年にイタリアのボローニャ大学医学部外科学科を卒業した。その後、シエナ大学で婦人科と産科を専攻した。ボローニャ、ニューヨーク、リュブリャナ、ロサンゼルス、パリで経験を積んだ。ボローニャ大学では生殖生理学の研究を行い、ニューヨーク・メディカルセンターでは非常勤准教授を務めた。

主な研究テーマは、胚の着床と体外臓器の維持で、子宮内膜症の研究も行っている。

Q. 人工子宮(full ectogenesis)に注目する理由は何でしょうか？ どのような将来性がありますか？

以前、人工子宮の開発研究を主導していたが、資金獲得に苦労していた。科学的研究に対する資金援助は、一般的に何らかの短期的リターンを期待して行われるが、人工子宮の場合、それを保証するのは難しい。大部分の投資家は、市場リターンの可能性がより高いプロジェクトに関心を寄せる。政府もまた、このような研究にはほとんど投資しない傾向がある。

人工子宮技術にはさまざまな研究グループがある。

まだ未熟な子羊の胎児を、人工子宮を使って成熟した胎児に妊娠させた米国フィラデルフィアの研究グループがある。この技術は、早産に関するさまざまな問題の治療に使える可能性がある。

人工子宮でマウスの臓器を完全に形成する研究を発表したイスラエルのグループがある。科学雑誌 Nature では、マウスの体内で起こる器官形成と人工子宮で起こる器官形成を比較したビデオを見ることができる。もしマウスの大きさを人間に近いサイズまで大きくした場合、約 15 年で体外発生が可能になると推測している。そのためには人工子宮の内膜や臓器などを維持するのに必要な装置が必要になる。体外で胎盤が形成されることはすでに分かっている。研究者/開発者はすでにパズルのさまざまなピースを持っている。このような進歩を現実にするためには、どうしても資金援助が必要だ。

ほとんどの人は、このような技術開発の潜在的な意義をきちんと理解できないと考えている人々はそれを人類にとって重要でないものだと考えているが、子供を持つために医学的介入を必要とする人々の数が膨大にのぼることを考えていない。

例えば、若い時に子宮摘出手術を受け妊娠できない女性、生まれつき子宮に奇形がある女性、中絶を経験し次の妊娠ができない女性、代理出産を求める人々などである。さらに、毎年約 300 万人の赤ちゃんが早産で亡くなり、1,100 万人の赤ちゃんが生まれた時に健康上の問題を抱えている。人工子宮テクノロジーは、こうした問題やさまざまな倫理的問題に対処することができる。

Q. 人工子宮を開発する目的やモチベーションは何ですか? どのような点が難しいと感じていますか?

人工子宮の研究に携わるようになったきっかけは、胚の着床（ヒトの生命が継承される最も重要な段階）を研究する方法が他になかったから。これは人体の外からは見るできないもので、詳しく研究するにはこのような技術を使うしかない。1982年にこの研究を始めたが、子宮移植に関する研究と重なる部分もあった。

Q. 世界の色々な研究グループが人工子宮(full/partial extogenesis)の開発をしています、それぞれの研究グループの特徴や可能性について評価してくださいませんか?

現在の国際的な倫理指針では、ヒト胚を体外で培養できるのは2週間までと定められている。これは技術的な障壁というよりも倫理的な限界であり、この条件を超えるために多くの研究グループが国際倫理委員会の許可を求めている。

先に述べたように、フィラデルフィアとイスラエルに研究グループがある。以前、フィラデルフィアの研究に関わっていた日本人研究者もいた（確か、この研究者はその後亡くなったと思う）。また、部分的な体外発生に焦点を当てたさまざまなチームがある。

人工子宮の技術開発の主要な原動力のひとつは、新生児集中治療への応用の可能性だ。子羊の胚を使って比較研究を行った研究グループがあり、4週目でも生存可能であることが証明された。残りの18週間は、容器（容器の底には人工子宮内膜を置く）と胎児を生育させるためのさまざまな人工臓器を装填した。今では、24週目に生まれたヒトの赤ちゃんが生存できる確率が50%であること、肺が完全に発達して


いないため22週より早く子宮から取り出されると生存できないことがわかっている。しかし、臍帯でのカニューレーションによる部分的な体外発生は、臓器の発達を継続させ、生存の可能性を高める可能性がある。人工子宮テクノロジーは新生児医療を改善する方法の一つだ。

Q. 人工子宮(full ectogenesis)の開発に関して、世間からの風当たりについてどんなふうに感じていますか?

人工子宮テクノロジーに対して社会の側が十分な準備ができていないと考えている。コミュニティがその考えに慣れていなければ、拒絶したり、否定したりするかもしれない。人工子宮を理解するのに苦労する人が多いのは、機械は人間の身体にとって代わることはできないという（いささか「ロマンチック」な）考えが根底にあるから。

生殖技術の技術的進歩に関する議論は、それが実際に応用される頃には時代遅れになっていることが多い。例えば、親になるための方法として代理出産を検討する場合、依頼親たちは、経済的な制約だけでなく、妊娠中に母と子の間にある種のかげがえのないコミュニケーションがあると信じているため、代理出産を拒否するかもしれない。しかし、このコミュニケーションは母親だけのものではないこと、そして、このコミュニケーションは代替可能であることを理解する必要がある。

さらに、人々は遺伝的結びつきについて誤解しがちである。科学の進歩により、英国では最近、2人の母親と1人の父親の遺伝的つながりを持つ子供が生まれた。また、1匹の雄マウスの体細胞を使って妊娠したマウスの赤ちゃんに関する研究も発表されている。このことは、将来、子供を妊娠するのにオスとメスの両方が必ずしも必要ではなくなることを示している。社会は



急速な技術革新にコミットしたがいらないかもしれないが、研究と革新は社会の抵抗よりもはるかに強い。

Q. 最近、人工子宮が注目されているのは、2017年のブレイクスルー(biobag)の中の子羊が大きいのですか？

バイオバッグの中の子羊のイメージは、視聴者の記憶に残り、インパクトがあった。イスラエルの研究グループがNature誌に発表したマウスの発生に関する画像もインパクトがあった。対照的に、自分が最初に発表した画像は、子宮に移植された胚を写したもので、それほどはっきりとしたものではなかったため、あまり注目を集めなかった。

Q. 人の胎盤を利用したり、豚の子宮を利用したりする方法は検討されていますか？

このような種を跨いだ研究は議論になるだろう。最近、遺伝子組み換え豚の一部が人間の緊急手術に使われた。しかし、人の命の救命にこのような技術を使ったり、実験したりしている人を知らない。

Q. 人の胚や胎児を使って臨床試験をすることに倫理的なハードルについてどのように考えていますか？どのように解消しますか？

何よりもまず、第三者に害を与えないことが必要だ。そのためには、(イスラエルの研究グループが行った研究に見られるように)小動物から始めなければならない。その後、動物のサイズを大きくし、何世代にもわたって技術をテストする。その技術が安全であることが確認できて初めて、人体実験に移ることができる。人間の寿命は非

常に長いため、それがチャレンジとなる。人体実験では、救命のチャンスが他にない人から始めることになる。例えば、生まれつき卵巣はあるが子宮がない女性や、治るがんで子宮を摘出した女性などである。また、この技術を同性愛者などに拡大すると主張することもできる。これは論争を引き起こすだろう。

Q. 人工子宮(full ectogenesis)の技術は、いつ頃完成すると予想しますか？どのような技術的なハードルがありますか？


完全な体外発生は間違いなく実現すると確信している。それは時間の問題だ。やや楽観的かもしれないが、資金援助があれば、およそ15年以内に実現できると考えている

Q. 受精卵から胎児、新生児まで透明なバックの中で成長させることができれば、研究者はすべてのプロセスを観察でき、研究上(胎児学・発生学)の大きなメリットがありますか？

妊娠は、主に人間的なプロセスだと考えられていた。しかし、PubMedで検索してみると、妊娠に関連した病態に関する論文の方が多い。つまり、妊娠は生理学的プロセスだということ。人工子宮テクノロジーは、このような病態や妊娠に関連するリスクを劇的に減少させる可能性が高い。

Q. 人工子宮の開発が、人工妊娠中絶に対する議論に悪い影響を与えるという指摘がありますが、どう考えますか？

アメリカでは、望まない妊娠を避けるための子宮腔洗浄に関する研究が行われてきた。これは、中絶はしたくないが出産もしたくないという女性の子宮腔から胚を洗浄することで、その代



わりに胚を凍結保存して誰かに提供したり、将来のために保存したりする選択肢を提供するものである。この技術は、中絶を「回避する」ために人工子宮を使うよりも、より現実的な選択肢を提示していると考えている。

Q. カトリック教会は人工子宮の開発に対して、影響力はありますか？

最初の頃のメンターと共同で行った初めての実験を思い出す。これはローマ教皇から注目され、非難された。自分は、すべての人々が自ら選んだ宗教を個人的に実践する権利を尊重するが、ローマ法王のような宗教指導者がこのような話題に関して具体的なコメントを出すことに賛成しない（まるで問題が白か黒かであるかのように）。宗教指導者はそのような研究を遅らせる力を持っているが、現実には誰もイノベーションを止めることはできない。

Q. 人工子宮が臨床応用された場合、金額はいくらで利用できるでしょうか？

最初はかなり高価なものになるだろう。しかし、規模の経済が実現すれば、コストは飛躍的に下がるだろう。最終的には、現在代理出産に支払われている金額よりも安くなるだろうと考えている。

Q. 人工子宮で育った胎児は、親と情緒的な絆が薄くなる可能性があると思いますか？それは社会に何らかの影響を及ぼしますか？

この問題はすでに提起されている。つまり、母親と赤ん坊の間には「親密な対話」があるという考え方である。しかし、人工子宮テクノロジーの場合でも、そのような対話がないというわ

けではない。親は、人工子宮の中にいる胎児に話しかけることもできるのだから。


同じように、代理出産で生まれた赤ちゃんの出生後の発達には、遺伝上の母親から生まれた赤ちゃんと比べて差がないことを立証した研究も複数ある。また、出生後に捨てられた子供の例もある。良い家庭であれば、このような子供たちは自然に問題なく成長するという研究結果もある。

Q. 人工子宮に対する政府や国民の態度をどのように感じていますか？

イタリアでは、カトリック教会が大きな影響力を持っている。政府が保守的であれば、彼/彼女らは「国民の生存」を重視する傾向があり、それは実は人工子宮の発展と矛盾しない。逆に進歩的な政党が政権を握ると、カトリック教会によって制約される傾向があり、さらなる研究や財政支援が妨げられる。その結果、人工子宮の開発のための資金が他に流用されることになる。

Q. その他

現在、人胚の着床について研究している。この着床は人の生命の継承において最も重要なポイントであることに変わりはない。第二に、患者が世界中どこからでも（42カ国語以上で）ファースト・オピニオン、セカンド・オピニオンを得られるオンライン・プラットフォームに取り組んでいる。患者は、自分が求めている専門知識に応じて医師を選択し、支払い後72時間以内に、その医師の意見と関連する英語で書かれた薬の指示を、母国語でアバターが話す形で受け取ることができる。この技術のバックエンドには医師しかアクセスできず、産科、婦人科、神経



科の教育を受けたチャット GPT スタイルのツールの助けを借りて意見を伝える。このプラットフォームはすでに機能しているが、利用できる医師は2人（自分とフランス人の同僚）しかいない。自分たちの計画は、より多くの医師が参加できるようにプラットフォームを拡大することだが、プロジェクトを拡大するための積極的な広告はまだ始めている。このツールは、地理的な制約や身体が不自由なために医師へのアクセスが良くない人々にとって特に役立つだろう。

Q. エピジェネティクスはどうなりますか？

エピジェネティクスは、妊娠中だけでなく、その後にも起こる。例えば、提供された受精卵／卵母細胞から妊娠した子供が、（遺伝的なつながりはないにもかかわらず）育てた母親と類似性を示すことが多いことに、人々は驚く。私たちの文化では、赤ちゃんのプロフィールの細部までが遺伝に起因していると思込んでいる。しかし実際はそうではなく、多くの形質はその子を育てた両親や、その子が育つ環境から採用される。人工子宮の使用によってエピジェネティクスに変化が起こるかどうかはわからない。しかし、代理出産からわかったことだが、遺伝的母親と生物学的母親が異なったとしても、エピジェネティクスの点から、危険な身体的・心理的影響はないと思われる。

Q. 規制の少ない国で人工子宮が開発されることはあると思いますか？

人工子宮の技術が規制の緩い国でより早く発展するかどうかはわからない。COVID の前に2度中国に講演に行き、医療、機器、アプリケーションの面で中国がかなり急速に成長している

ことを実感した。また、中国には強いイノベーションの文化があるが、人工子宮への投資に前向きかどうかはわからない。中国政府が人の生命を継承するもう一つの可能性を成長させることに興味があるかどうかはわからない。

もっとリベラルな立場で審査し許可を出す倫理委員会があれば、より迅速に動くことができるのは事実だが、こうしたことは今まで見たことがない。いずれにせよ、このような技術を安全に導入することが最重要である。とにかく、安全であることを確認しなければならない。これは洋の東西を問わない。先に導入したとしても、安全であることが証明されていなければ、すぐに止めなければならない。

(2024 年 5 月)



Prof. Carlo Bulletti

生殖医療、婦人科内分泌学、内視鏡手術技術の専門家。特に、ステロイドホルモンとそのヒト子宮内膜および子宮筋層への影響、in vivo および in vitro における胚着床の問題、体外灌流で維持されたヒト子宮の実現、子宮収縮力と子宮内膜症の生理学的および病態生理学的現象に関する研究を行っている。

論文：

Bulletti C et al. 2011 The artificial womb. Ann N Y Acad Sci. 1221:124-8.

Bulletti C, Simon C. 2019 Bioengineered uterus: a path toward ectogenesis. Fertil Steril. 112(3):446-447.

Bulletti FM, Sciorio R, Palagiano A, Bulletti C. 2023 The artificial uterus: on the way to ectogenesis. Zygote. 31(5):457-467.