

## 細胞工学と人工子宮

Prof. Susana Chuva de Sousa Lopes

### Q. 専門分野、ご経歴など自己紹介をお願いします。

2004年、オランダのユトレヒト大学でマウスの始原生殖細胞の研究に焦点を当て、博士号を取得した。その後ケンブリッジ大学で博士研究員として生殖細胞を研究したが、エピジェネティクスや多能性幹細胞（すべてマウスに関連）など、他の分野にも研究の幅を広げた。オランダのユトレヒト大学では、体外配偶子形成（IVG）の分野でさらにポストドク期間を修了した。オランダには胚や人工生殖に関心を持つ倫理学者や生物法律家のコミュニティがあり、この分野の政策に関心を持つようになった。

その後、オランダのライデン大学の准教授となり、ヒト組織のみを扱うようになった。現在は正教授となり、研究室で行っている主要な研究は以下の通り。

- 1) 婦人科学の研究として、原始卵胞から成熟卵母細胞への成長を調べる（妊孕性温存に関連）。
- 2) 墮胎材料を用いた研究として、精巣と卵巣の両方、生殖管などを調べる。胚の中で何が起きているかを理解することは決定的に重要だ。
- 3) 子宮の研究。現在、胎盤、子宮、そしてこの2つの相互作用について研究している小さなチームを持っている。

ゲント大学にも所属しており、着床前診断や遺伝子編集の研究などを行っている学生を指導している。全体として、仕事の幅は非常に広い。

### 人工子宮テクノロジーに関する研究

イギリスのシャーロット・ジャービスというアーティストと共同研究をしている。彼女は学生たちにARTとその可能性について講義をし、学生たちはそのテーマに基づいたアートプロジェクトを作ることを課された。

また彼女は、人工子宮の開発に必要な技術を研究する学生を指導している。出産（早産を含む）は、人工子宮のスペクトルの末端にあたる。例えば、極端な早産児は水中環境以外では生存できないため、この水中環境を提供する装置を考案しようとする学生もいる。これはテクノロジーと数学の融合である。一方、ヒト胚の培養期間を決める14日ルールもある。自分は、オランダでこの期間を14日間から28日間に延長するよう働きかけている。政治家、研究者、保健委員会と協力し、大臣に提出する文書を作成した。現在、研究は14日ルールによって制限されており、14日と28日の間の胚の発達に関する理解には大きな隔りがある

（28日時点から研究者は中絶材料にアクセスできる）。ヨーロッパでは動物を使った研究への熱意が限られているのに対し、日本のような国では動物を使った研究が非常に活発だと感じている。

### Q. 完全な人工子宮はいつ頃、実現すると予想しますか？

これはその時の法律次第だろう。研究者がそれに取り組むことを許可されな

れば、実現することはない。繰り返しになるが、研究者が胚を培養できるのは14日までである。だから法律が変わらない限り、それは不可能だ。

現在、世界的に政治的な右傾化が進んでいる。アメリカでは胚に人と同じ権利を認めようという動きがあり、ヒト胚の培養とそれに関連する研究は、依然として非常に微妙な問題である。社会として、そのような技術を生み出すための胚の破壊を受け入れない限り、(クローン技術に見られるように) その技術は発展しないだろう。

#### **Q. 完全な人工子宮の開発に向けて、どのような議論が必要でしょうか？ 新しい倫理や生命観が必要でしょうか？**

それは純粋に、材料へのアクセス性の問題である。倫理学者や法律家と仕事をすることがあり、その際、胚の道徳的地位について考えたことがあった。その時、自分としては、培養期間が少し長い胚と特に道徳的に異なる点はないと感じた。通常、胚は10日前後で着床する。心臓が動き出すのは26日目頃で、神経形成が完了するのも同じ頃で、血液循環も見られるようになる。期間を28日に延長することが道徳的に「重い」と言えるようなドラマティックなことは何も見つからなかった。これはもちろん、中絶の議論と結びつけることができる。

倫理学者たちは、中絶が合法である一部の国では、中絶材料にアクセスすることができるので、28日を超えて培養する必然性はないと主張した。現実的には、そのような中絶から得られる材料でさえまだ信じられないほど稀である。完全な器官形成が始まる直前の期間である14日

から28日の間に、多くのプロセスが起っており、研究者が得られる知識は莫大である。

オランダでは、中絶材料の提供者は十分な説明を受け、同意書に署名しなければならない。そもそも材料を入手するためには、研究者はクリニックにコンタクトを持ち、手術の際に材料を集めるために直接立ち会わなければならない。患者の同意が得られるかどうか事前にわからないため、非常に規制が厳しく、場当たりのである。仮に同意が得られたとしても、処置中の損傷などにより、最終的に目的の臓器を分離できないこともある。ドナーが提供に同意したとしても、実際に研究に使える臓器は遥かに少ない。

#### **Q. 宗教はどの程度、影響していますか？ カトリックは受精卵の利用に厳しいですが、ユダヤ教やムスリムではもっと緩い基準を持っているようです。**

自分自身は、宗教団体などから反発を受けたことはない。その理由のひとつは、必ずしも生殖に特化した応用研究を行っていないわけではないからだと考えている。胚がどのように発生し、子宮と相互作用するかを理解しようとしている。なぜ特定の問題が発生するのかなどをよりよく理解することを目標に、病気のモデル化に重点を置いている。これは研究者だけでなく、患者が健康上の問題に対処できるようにすることにも役立つ。例えば、子宮モデルを開発し、なぜカップルが妊娠しにくかったり、何度も流産したりするのか(特に14~28日の間)を知ることができれば、患者により良い治療を提供できるかもしれない。そ

の結果、より良い疾患モデルが生まれ、そのプロセスに対する理解が深まるだろう。研究室にいて、反発は少ない。自分は生殖に関する主張を押し通したり、主張しようとはしていない。

**Q. ips 細胞、ES 細胞、受精卵、人工胚、人工配偶子、オルガノイド、胎児、などいろいろな生命、生体材料、生殖細胞等が出現しています。これらは倫理的・道徳的に異なる存在ですか？ どのように扱われるべきでしょうか？**

多くの点で、この問題はクローニングの議論に似ている。マウスやヒツジで核移植を試みてうまくいかなかった場合、その技術は特殊な方法だとみなされる。しかし、別の動物で人工胚を作ることに成功したとしよう。その瞬間から突然、全てがガラリと変わる。クローン技術に見られるように、動物で可能になれば、人でも同じことを行うかどうかを検討する必要がある。クローン技術の場合、それが可能になった瞬間から、人での実施について答えは「ノー」だった。

現時点の胚モデルは、“とことんまで”自然の胚と同等の能力を生み出すには至っていない。しかし、これが決して不可能であることを示唆する根本的な問題は何かもない。その時が来れば、状況はそれに応じて変わるだろう。IVG に目を向ければ、マウスではすでにいくつかのことが可能になっており、生存可能な胚が得られている。だから、ヒトの胚についても時間の問題だろう。

iPS 細胞の生殖への利用については、すでに多くの議論がなされている。とはいえ、現在のところ、iPS 細胞を使って人体を作り出した例はほとんどなく、これを

実現するにはさまざまなハードルがある。例えば、遺伝的につながった子どもを望む人ひとりひとりに個別の GNP ラインを作るには、非常にコストがかかり、困難である。現在のところ、およそ 100 万ユーロかかる。もちろん、法規制上も莫大なハードルがある。

人胚と人工胚の比較については、複数のモデルタイプがあり、それぞれが異なる方法で集合体になる。同時発生して発育するオルガノイドもある。血管などもあるが、人胚と同じではない。となると、それは「本物の」胚なのかという疑問が生じる。もし脳のオルガノイドに注目すれば、その構造が意識を獲得したり、痛みを感じたりするかもしれないが脳オルガノイドと胚モデルはまた別だ。

自分の研究室では、人胚の発育段階によく似た胚モデルを作っており、トリッキーな状況を作り出している。同じようなモデルが動物のマウスやサルで作られ、それらは自然の胚と同じように発育する可能性がないのであれば、自然の胚と同じような道徳的地位はないと言うことができる。しかし、この状況が変われば、さらに厄介なことになる。現時点では、細胞が適切な段階になるまで発達しないため、このようなことは不可能だ。しかし、この構造体が最終的に自然な胚と同じように発達する可能性を獲得しないはずはない。そうなれば、きちんと規制しなければならなくなる。最初から慎重を期して自然と人工の構造物を同じものとみなすか、あるいは研究を促進するために暫定的にもっと自由にするか、どちらかであるが、いったん区別がつかなくなれば、慎重に扱う必要がある。

**Q. 受精卵の14日ルールについてどのようなお考えですか？ 近い将来、改廃されるでしょうか？**

胚の研究期間を14日から28日にするというオランダ政府への提案が好意的に受け入れられるかどうかはわからない。最近、政権が変わり、新しい党もできた。14日間ルールに関して、政府がどのような立場をとるかはまだわからない。保守的な政党であれば、法改正を望むことはできない。前の2つの政権は、連立を組むためにキリスト教政党を必要としていたので、胚法も安楽死法も変えないという合意がなされた。政府の立場はすべて、誰が当選するか、あるいは誰が過半数を占めるかにかかっている。

**Q. 人工子宮の開発に際し、今後どのような法制度が必要でしょうか？**

オランダでは、まず胚法を変える必要がある。胎児材料の使用に関する法律もある。胚法では、胚を研究用に作製することはできない、14日を超えて培養することはできない、人に移植することはできないなどが明文化されている。

隣国のベルギーでは、研究用に胚を作ることが法的に認められており、これはかなりユニークなことである（イギリス、スウェーデン、デンマークでも同様に認められている）。体外受精で余った胚を研究に使うことを認めている国もあれば、まったく認めていない国（イタリアなど）もある。

研究者として、研究のために胚の開発を許可することはオランダにとって有益だと考えている。たとえば、特定の病気を根絶するための遺伝子編集の研究など

だ。にもかかわらず、政府が来期中に見解を変えることはなさそうだ。

**Q. 細胞工学の分野で、今一番、話題性が高いのはどんなテクノロジーでしょうか？ 開発競争は激しいですか？**

多少の競争はあるが、それはすべて、名声を重視し、エゴを育てる傾向にある科学システムによって煽られている。科学に資金が供給される仕組みも、助成金や特定の権威ある雑誌に論文を掲載したことなどに左右される。このような競争心が、共同研究の弊害になることもある。

細胞工学の領域は頻繁に変化する。以前は、科学者たちは皿の中の細胞を見て、すべてを特別にコントロールしようとし、それがあらゆる問題を解決することにつながると信じていた。しかし、多くの課題があった。例えば、細胞はプラスチックの中にあるのを好まない、細胞はすべて異なる、遺伝的な問題があるなどだ。

胎児細胞と同等の細胞の種類を開発することはできなかったのだ。そこで科学者たちは、共培養(co-culture)するために細胞を分離し、適切な場所で細胞を培養することで、細胞が科学者の企図する通りに振る舞うことを期待した。この技術はハイドロゲルとともに登場し、より3次元的なものであった。それでもまだ限界はあり、オルガノイドは血管系がないため、大きさの点では不十分なものしかなかった。

今、人々はiPS細胞に遺伝子を挿入し、細胞内で特定の遺伝子を過剰に発現させる方向に向かっている。その後、この細胞を共培養に入れ、科学者が望むものを発現するように細胞をさらに促す。



将来、私たちは再生医療へのアプローチを違った角度から検討し始めるかもしれない。例えば、遺伝子編集を利用することによって。ヨーロッパでは遺伝子編集は極めて制限的であったが、アメリカではもっと自由であり、農業などで広く使われている。しかし現在、ヨーロッパでは研究者が競争できるように法律が変わりつつある。このような技術は、再生医療のために人体に細胞を移植するために使われる可能性もあるが、法規制の関係で、国ごとによって異なり、ケースバイケースになる。

#### Q. その他、人工子宮に開発に関して、先生の立場から言うべきことがあれば

子宮は基本的に、研究において最後の「手つかず」の臓器である。現在のところ、子宮を作るための iPS モデルはない。子宮の発生についてはほとんどわかっていないので、そのようなモデルを開発するのは非常に難しい。子宮がこれほど集中的に研究されていない理由のひとつは、男性には子宮がないからだと考えている。もうひとつの重要な理由は、研究資金提供者や薬理学業界が一般的にあまり関心を示さないからである。研究者は、人命を救うような研究をすれば、助成金をもらえる可能性がずっと高くなる。さらに、子宮の臓器開発そのものは非常に複雑で、研究するのも模倣するのも非常に難しい。しかしながら、子宮や子宮内膜のモデルに対する関心が急増しており、そのようなモデルが登場しつつある。

#### Prof. Susana Chuva de Sousa Lopes

ライデン大学医療センター解剖学・発生学部の発生生物学教授。ベルギーのゲント大学病院客員教授。

ヒト多能性幹細胞から、あるいはオルガノイド／臓器オンチップを用いた 3D アプローチを用いた細胞モデルの開発、ヒト卵巣材料からの卵子の成熟などについて研究している。

Eguizabal, C., Aran, B., Lopes, S.M.C.D., Geens, M., Heindryckx, B., Panula, S., Popovic, M., Vassena, R., & Veiga, A. 2019 Two decades of embryonic stem cells: a historical overview, *Human Reproduction Open* (1).

Del Valle JS, Chuva de Sousa Lopes SM. 2023 Bioengineered 3D Ovarian Models as Paramount Technology for Female Health Management and Reproduction. *Bioengineering* 10(7):832.

(2024 年 7 月)