



Title	報告4 肝再生医療と肝幹細胞
Author(s)	三高, 俊広; MITAKA, Toshihiro
Citation	北大法学論集, 54(2), 44-55
Issue Date	2003-05-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/15213
Type	departmental bulletin paper
File Information	54(2)_p44-55.pdf



肝再生医療と肝幹細胞

三 高 俊 広

私は、肝細胞のステム細胞と再生医学を研究の主たるテーマとしており、また特許を何件か出しているという関係上、今回の発表の機会を得たものと思います。最初に私がこの研究を始めたバックグラウンドをお話し、それから肝臓に関する再生医療の基礎的な話と、私の実際の研究について、出来るだけ解りやすく話したいと思います。

私の研究の目的は、夢に近いものですが、体の外で肝臓という臓器を作り上げることです。その為にどうしたらいいかを研究しています。なぜ肝臓を作りたいかという点、肝臓とはギリシャ神話の時代から既に再生能力の強い臓器だと考えられてい

たようです。肝臓の再生という話にはよくギリシャ神話が使われます。このように肝臓は、生体内では非常に旺盛な再生能力を持っているので、この細胞を外に取り出して培養することによって機能を調べようと考えられ、肝細胞を培養する方法が一九六〇年代にほぼ確立し、世界中で行われました。

ところが、なかなか増殖させることはできませんでした。一九七六年に上皮増殖因子を使って、また、一九八四年に発見された肝細胞増殖因子を培養液に加えて、肝細胞を増殖させようと、ラットを使って実験が行われてきたのですが、増殖しませんでした。つまり *in vivo* では増えないのです。そのことは、

私が研究を始める前、一九九〇年位にはほぼ常識的になっていました。全く増えないわけではなく、HGF、EGFを加えると、DNA合成はしますが、細胞分裂をしないのです。そういう事実があり、細胞分裂して増殖させつづけるためには別の因子が必要だろうということが私の研究を始める前提でした。アメリカに行っていた時に、マッカードルガン研究所に行っていたのですが、肝細胞を増やすことによって肝臓ガンになるメカニズムを研究しようと思ひ、*in vitro*で細胞を増やすことができないか、そういう培養液を作れないかというのが、主たる研究テーマとなりました。結果的に一九九〇年位にはラットの肝細胞を増殖させる二つの培養液を作り、それを論文で報告しました。

何が必要だったかという点、高濃度のニコチナマイドという水溶性のビタミンの一種でした。もうひとつはアミノ酸を高濃度に入れることでした。培養液のアミノ酸濃度を増やして、富栄養化した培養液でない肝細胞は増えないということがわかりました。それらの培養液を使って実験を行っていましたが、ある時、私が見つけた結果を利用して、メーカーが肝細胞を増殖する培養液を作り、市販されていたらしいということがわかり、やはり特許が必要だと思いました。

ニコチナマイドを入れた培養液を使ってラットの肝細胞を増殖させると、肝細胞は一週間で二・五倍位増えます。また、培養してしばらく経つと、肝細胞の中に非常に小さな細胞群が現れ大きくなっていきます。周りの肝細胞と同じ形態はしているのですが、サイズが違い、この細胞だけが増えていくことが解りました。この細胞は、アルブミンを持っている肝細胞だが、コロニーを作って増殖している、非常に増殖能の旺盛な細胞だろうと気づきました。おそらく幹細胞（ステムセル）の仲間だろうと思ひ、ラットの週齢を変えて、このコロニーの出来方の頻度を調べ、幹細胞がどれくらいあるかを調べると、若いラットほどこういう細胞を含んでおり、年を追うごとに急速に減少し、成人では三分の一位に減っていました。これは幹細胞の一種といえるのではないかと、小型肝細胞と名付けて、分化しているがステムセルとしての能力を持っている細胞として報告したわけです。

この細胞の研究を続けていて、九二年くらいにアメリカで有名な研究者とディスカッションした時に、「どうしてその培養液の特許を取らなかつたのか」と言われました。世界で最初実際に肝細胞を分化させることのできるステム細胞をみつけたのであり、「こういう培養液があるとこういう細胞が出てくる」

ということの特許を取るべきだったということでした。そのときに特許の必要性を認識し、特許を取っておけば今の仕事はもっと展開が変わつただろうと思います。その時は私も若手でしたので、特許を取得するという意識もなく、どうしていいかわかりませんでした。また、もっと大きかったのは助手にしかすぎなかったという立場で、教授自身にそういう意識がなく、まわりにそういうことを示唆する人もなく、環境になかったということでした。アメリカ時代のボスも学術的に非常に有名な研究者でしたが、特許という意識は全くありませんでした。アメリカでも、サイエンティフィックに走る研究者と、特許をよく考える人と両派あり、私はサイエンティフィックの先生にしていたので、特許ということにあまり意識がありませんでした。今日は、肝臓の病気と再生医療とステム細胞の話をして、今後の展開を簡単にお話したいと思います。

肝臓とは、肋骨の下にある、臓器の中では最大のもので、日本人男性で一五〇グラムぐらいあります。右葉と左葉があり、右葉の容積は六〇パーセントくらい、左葉が四〇パーセントくらいで、血管系は二つに分かれていて、肝移植の場合にはいずれかを使います。人の循環血液量の約二〇パーセントは絶えず肝臓を通っています。肝臓は非常に重要な臓器で、消化管で吸

収された栄養分は全て門脈を経由して肝臓に一旦入り、そこで代謝された上で全身に回されます。肝臓は金太郎飴のようにどろ切つても同じような構造をしています。小葉単位というのがあるのですが、中心静脈があり、門脈域が六つぐらいあり、六角形になっているというのが一般的な考え方です。ここでピンク色に染まっているのが肝細胞で、その間に肝細胞が同じように並んでいます。血液は門脈を通り、ここを通過して、毛細血管に相当する類洞を通り、中心静脈から大静脈に入り体循環に入ります。消化管から来た門脈血は類洞に入ります。類洞内皮細胞は変わった細胞で、細胞質に穴があいています。それで、栄養分が通るようになっていて、肝細胞がほぼ直接血液と接することになります。血液中の栄養分は、肝細胞に取りこまれて、アミノ酸やグルコースに分解されて、動脈系に入って全身の細胞に配られるわけです。胆汁は逆の通路を通ります。肝細胞で生成された胆汁は、毛細胆管という経路を通過して胆管に入り、胆のうに入つて、そこで貯められて十二指腸に分泌されることで、脂質の代謝に使われています。

肝臓は、生体内の化学工場といわれ、ありとあらゆることをやっています。一番代表的なのは、代謝機能として糖代謝、ブドウ糖の供給を行っています。また脂質の代謝、脂肪を分解し

て、全身の細胞が吸収しやすい形にしています。またタンパク質を作ったり分解したりする能力をもち、また排出機能ももち胆汁を作り毛細胆管に分泌します。血清蛋白質の約九〇パーセントは肝細胞が作っています。ですから血液の蛋白質のほとんどは肝細胞が作っていると言っても過言ではありません。また、血液凝固因子という血液が固まるための因子のほとんどは肝細胞で作られています。薬の解毒が有名ですが、体内で作られた老廃物の処理もほとんど肝臓がやっています。

そのような肝臓が病気になる、ダメージを受けるとどうなるかについてお話しします。肝臓は非常に予備能力の高い器官で、三分の一程度が働いていれば生体を維持できると考えられています。ですから、三分の二を外科手術で切除しても、一週間か二週間、長くても一ヶ月あればほぼ元に戻ります。非常に高い予備能を持った臓器です。しかしそれが一旦障害を受けて、三分の二以上ダメージを受けると、臓器全体が急速に悪化してしまい、機能が障害され、症状が出てくることとなります。一旦症状が出ると経過は非常に早く、肝機能不全状態になります。日本人の肝臓疾患は、B型やC型のウイルス性肝炎をベースとして持っている疾患がほとんどです。ですから、肝臓疾患による死亡の九〇パーセント以上は、慢性肝炎、肝硬変、肝硬変、

又は慢性肝炎を経由した肝臓ガンなどが原因となっています。末期の肝機能不全状態では、黄疸や腹水が出たり、食道静脈瘤がでてきたり、また、血中のアンモニア濃度が上がってくるために意識が無くなるという状態になり、最終的には多臓器不全という形で亡くなるというのが、肝臓病の実体です。肝機能不全状態になった肝臓を代替する方法としては、肝臓は臓器全体が障害を受けてしまうものですから、一部取って直すということ難しく、肝移植しか完全な治療法はありません。内科的には治せません。

将来の治療法を含めて考えた場合、肝移植には三種類が考えられます。一つは、現在行われている脳死または生体肝移植による肝移植です。一対一とか、二分割して二人の患者さんに移植する方法、もう一つは実際に行われていますが、肝細胞を移植することによって肝機能を代替してやる方法があります。その他に、いわゆる人工肝臓、物質を加えた人工肝臓ができれば、肝臓の機能を代替することができるかと考えられます。肝移植には脳死肝移植と生体肝移植があります。脳死移植はこれまで二十例に達していません。そのうち肝移植を行ったのは十六例だったと思います。三年間で十六人ですからほとんど望みがないのが日本の状況です。実際行われているのは生体肝移植

です。ドナーの種によって同種移植と異種移植とにわかれます。ヒトからヒトの場合は同種移植ですが、異種移植としては、アメリカでヒト又は豚の肝臓の移植が行われています。ヒトの肝臓に形、大きさ、機能が似ているため、豚の肝臓が一番適正です。また家畜なので、倫理的な、動物愛護の点からクレームがつけれないということも理由の一つにあります。最近、移植による拒絶反応を抑制する遺伝子操作をしたクローン豚が次々と開発されています。豚が持っているレトロウイルスが人に移り、それが原因で新しい病気が起こると困るので、現在のところ豚やその他の動物を使った移植は認められていません。レトロウイルスの問題がクリアされれば、クローン豚の移植は、おそらくアメリカでゴーサインがでるのではないかと言われています。

日本における肝臓移植の対象疾患としては、先天性胆道閉鎖症や代謝異常症などの先天性のもの、原発性胆汁性肝硬変など原因不明の肝硬変症、よくあるのが、急性肝炎、B型C型ウイルスによる肝硬変症などです。先天性疾患の場合ほとんどは小児が対象になりますが、患者は数十人と少ないです。日本では年間三万人程度が肝臓病によって死亡しますが、そのほとんどが肝硬変症や肝癌です。その中で二千人くらいが肝臓移植の対象

になるだろうといわれています。しかし先ほど言いましたように脳死肝臓移植は年間十例程度で、ほとんどが生体肝臓移植です。日本では二〜三百件の生体肝臓移植が行われていると思います。アメリカでは脳死肝臓移植が主で、最近ではドナーの絶対数が非常に少ないこともあり生体肝臓移植も行われていますが、四千件くらい行われています。アメリカでは四万人くらいが亡くなっていますから、必要な数の一〇パーセント程度しか移植によって助けることができません。世界的に肝臓という臓器が足りないということは自明のことで、ドナーの確保が大きな問題になっています。そこが現在の再生医療が注目を浴びている、またビジネスチャンスとして注目されている大きな原因となっています。

再生肝臓の方法には、三つの方法が考えられています。一つは、器官培養という昔から行われている方法です。その他に、胚性幹細胞（ES細胞）という多能性の幹細胞を使って肝臓を作る方法、もう一つは再構成肝臓組織といって、本人の肝臓の一部を取ってきて細胞をばらばらにして、もう一回組みなおし、培養皿の上で組織を作り上げる方法があります。最後の方法が私が目指している研究です。具体的に説明します。器官培養は、だれも成功していませんし非常に難しい方法です。理論的には、

一つの肝臓を一〜二〇グラムの小片に分割し、それを五〜六〇〇グラムの大きさにできれば移植できます。その方法では一個の肝臓で一〜二〇〇人が助けられ、必要数が満たせます。肝臓ガンなどでは、本人の健全な細胞を取ってきて大きくして戻すという方法も当然考えられます。ですから、この方法の開発は非常に重要であるといえます。

もう一つは、今よく言われているES細胞又はEG細胞を使って、肝細胞を作る方法です。卵子を使わなければいけないので倫理面など様々な問題点があります。今大きく注目を集めているのは、成人の骨髄にある造血幹細胞などのような多能性を持った細胞を用いて肝細胞を作る方法です。成人から取ることができますので、本人の細胞を利用してそれを本人に返せば、倫理的な問題点も移植の拒絶の問題も回避され、最適な方法と思われれます。ですから、骨髄細胞を使うというのが、再生医学で一番流行っている、実現性が高い治療法ではないかと思われています。実際に心筋梗塞などの治療で日本でも臨床応用されています。

また、再構成肝組織といって、個人の組織の一部を体外ではらばらにして肝組織を組み立て直すという方法が考えられます。そのためには増える細胞、かつ肝細胞としての機能を持った細

胞が必要です。それで、私が目指しているのは、小型肝細胞を使ってこれを増やし、これを土台にして肝臓の組織を作ろうとしています。その時には肝臓にある肝細胞以外の細胞を組み合わせなければなりません。一緒に培養することによって、こういう肝組織を培養皿の中に作りました。これを沢山組み合わせれば大きな組織ができるのではないかと考えています。

その他に、アメリカなどでは、肝移植の為のドナーが見つかり移植を受けるまでの、つなぎの治療法として、肝細胞の移植が試みられています。

そのようなつなぎの治療法他に、先天性の代謝異常症のように蛋白質が欠損している患者さんであれば、その蛋白質を補えば少なくとも症状が出ないように一生を送らせることができると思われますので、そのような病気に関しては、遺伝子治療を加えることによって細胞移植して治療するという試みが行われており、ある程度の効果を得ております。

ただ、肝細胞の寿命はヒトの場合二年位と考えられますので、移植された細胞がある程度の長期間生存していなければ機能を維持できません。そのため、ステム細胞みたいな細胞を肝細胞の中に組み込むと増殖可能な細胞となるのではないかと考えられ、その研究も進んでいます。細胞移植としては、ES細胞を

培養皿の中で肝細胞としての機能を持った細胞に分化させ、それを肝臓に移植する、また肝細胞以外の幹細胞を肝細胞に分化させて移植する、また骨髄由来の細胞を肝細胞にする、などが考えられていますが、これらの細胞を肝細胞にするまでに時間が長くかかるということ、多能性があればあるほど一つの細胞に分化させるのは難しく、そのコントロールが今のところ出来ていない、というのが現状です。ですから、私が行っている小型肝細胞は、増殖するし、なおかつ肝細胞としての機能を持っていますので、成果がでるのではないかと期待しています。

人工肝臓は、現在アメリカやドイツ、イギリスなどで行われておりますが、人工物で完全置換するのは不可能と言われております。このため、肝臓としての機能としては肝細胞そのものを使い、それを支持する装置として人工物を使うというハイブリット型の人工肝補助装置を開発しようというのがメジャーな研究になっています。ですが、アメリカでは Phase Ⅱ までいきました。使用効果がないということで差し戻しになっています。短期間でも肝機能不全患者を救うという効果ではまだまだです。治療法適用疾患との関係を簡単にまとめてみます。たとえば急性肝炎などの急性疾患であれば、一週間か二週間補助してあげれば本人の回復力で元に戻りますので、人工肝臓や細胞移植

などで助けられるのではないかと思われます。しかし慢性疾患は、ほとんど不可逆性で、元に戻りませんので全置換、つまり移植しかありません。蛋白質欠損症など先天性疾患は、補充してあげればある程度寿命はまっとうできるので、ある程度の数の細胞移植をすとか、組織肝を入れてあげれば、なんとか治療になると思われまます。その他に、先天性の胆管異常は肝硬変となりますので全置換、つまり移植が必要でしょう。このように、疾患によって治療法を考えていかなければなりません。

次に、私の実際の研究についてお話しします。私の研究は、ほとんどラットを使った実験で、培養皿の中で肝臓の組織を作ろうとしています。その方法は、ラットの肝臓の門脈から針を刺して、コラゲナーゼというコラーゲンを溶かす消化酵素を加え、液を流し、還流して、肝臓の細胞をばらばらにします。遠心しますと、大型の肝細胞は沈殿物となり、小型肝細胞を含めてその他の肝臓由来の細胞は上澄み部分となります。上澄み部分の細胞を、遠心操作を繰り返してきれいにするこことによって集め、培養皿に入れて培養します。蒔いた細胞を位相顕微鏡を使って観察します。小型肝細胞が三日目位から分裂を始め、約一〇日で三〇細胞くらいになります。小型肝細胞はこのままどんどん増えます。約二〇日で一〇〇個位の細胞に増えます。

全てのコロナーがそうではないのですが、ある程度他の星細胞などに囲まれたコロナーでは、大きな細胞が盛り上がってくるように見える部分が出てきます。この細胞をよく見ますと、非常に大型の肝細胞で、通常の肝細胞と同じような形態をしています。肝細胞と肝細胞の間には、白い筋状に見えている構造物、毛細胆管、つまり胆汁を通す道もできています。ですから、この部分だけを見ますと、肝臓としての組織になっているわけです。増えている状態のコロナーでは、小型の細胞がどんどん増えています。他に細胞がいなければ、半永久的に増殖していきます。ところが、他の細胞がいて組織化してきますと、突起状になってしまいます。培養を続けますと柵状構造と言われる構造をとってきます。肝臓では中心静脈に向かって肝細胞は柵状に並んでいますが、そういう構造を真似するような形態をとっているのです。つまり、肝細胞が本来あるべき姿を作るようにして分化していくのです。盛り上がった大型の細胞の部分は、細胞内小器官とか、ミトコンドリアとか、小胞体という小器官は、生体内の肝臓とほとんど見間違えるような、分化した細胞になっている。そういうメカニズムが働いているといえます。

どうしてこういうことが起こるのかを調べますと、肝細胞以

外の細胞が、コロナーの下の部分に集まり、この細胞と肝細胞の間には細胞外マトリックス、細胞外基質というコラーゲンやラミニンなどが蓄積して、ベッドを作っています。そういうベッド、基底膜と言いますが、これが出来てくると、肝細胞は成熟化して分化するだろうということが解ったのです。生体内では、分泌された胆汁は胆嚢に運ばれ、小腸に分泌されます。運ぶという輸送の運動があるわけです。培養皿の中にできた毛細胆管が胆汁を運ぶ運動をしているか調べてみると、この部分が急速に広がってずっと縮んでゆくという収縮運動を繰り返しています。いつも短期間に収縮するわけではないのですが、大きい収縮とぜん動運動に似たような収縮を繰り返すことによって、だいたいコロナーの中心から外側に向かって一つの流れを作るということが分かりました。実際に一個の細胞に蛍光色素をマイクロインジェクションして、どのように流れるかを調べてみると、コロナーの中側から外側に向かって一方方向性流れており、つまり胆汁がある方向性を持って流されていることがわかりました。それも共同の作業をして運んでいるというメカニズムが実際に培養皿の中で起こっていることを証明したわけです。

そういう機能を持つ組織をつくるために、コロナーをたくさん集めて塊にすれば組織化すると考えました。そのためにコロ

ニを集め、濃縮してもう一度まき直すという過程を行うと、コロニーの細胞は増えますが、盛り上がった大型の細胞にはなかなかありません。成熟化するために細胞外基質をこの上にかきました。そうすると急速に盛り上がって、先ほど見せた索状構造も作っていきます。増殖と分化誘導ができるシステムを作って、細胞が生体内で肝細胞と同じような機能をするかどうかを解析しているわけです。

細胞外基質をかけた場合とかけない場合で比較すると、血清タンパク質のアルブミンなどは分化誘導をかけた細胞で非常によく作られているということが分かりました。つまり盛り上がった細胞を急速に作っても、生体内の肝細胞に近いような機能を持つ細胞に誘導することができるといことが分かりました。これは酵素のチトクロム P450 ですが、この酵素がアルコールの代謝や薬物の代謝をすべて担っています。そういう酵素が実際に誘導されていました。小さい組織ですが生体内の肝臓と同じような働きを実際に持っています。そういう組織が実際に培養皿の中にできるわけで、このような細胞の塊をなんとかたくさん集めて大きな組織にしようというのが私の研究の主たるテーマです。

今まで肝細胞は培養されても初代培養だけで継代培養できなかった

ということと、凍結保存ができなかったということがずっといわれています。実際には凍結保存できるのですが、ラットでもヒトでも、しかし起こして24時間経てば、先ほど申し上げた P50 の機能が半減し、二、三日でほとんどゼロになってしまいます。つまり凍結保存はできるが、機能ある細胞として維持できませんでした。凍結保存し、保存しても起こしたときに機能するような方法を開発し、特許化してもらいました。小型肝細胞をとる方法を見つけたときに特許を取っておけばそれほど苦勞しなくてよかったのだらうと思います。六ヶ月間凍結保存して細胞をもう一度巻き直すとどんどん増殖し、肝細胞としての機能も持っている細胞は、今のところ世界中で小型肝細胞だけです。凍結保存可能となれば、雑誌に掲載していても新規性喪失の例外という形で特許化できるということで、弁理士の方にお願ひして特許出願していますし、また実際の治療でもヒトで小型肝細胞を見つけてこれれば応用できるだらうと考え、評価されます。

大きな組織肝にするには、どうしても組織化しなければならず、ハイブリッドにする必要があります。血液系を無視すれば、肝細胞や胆管細胞、canal of Hering の細胞などがあれば肝細胞として機能しますので、その三つの細胞を一つの組織の中で作

ると小さい肝組織器官ができます。これをたくさん組み合わせれば大きな肝臓の組織ができるのではないかと考えています。

実際にコラーゲンでできたスポンジ上で小型肝細胞を培養しハイブリッドにすると、そのような小さな肝細胞の組織体を作っていきます。このような三次元構造を作り、ハイブリッドの組織体をたくさん作り、それらを集めて大きな組織体とし移植できないかが今の私の研究目標です。人の正常な肝臓にも小型肝細胞に相当する細胞があるので、その細胞を肝臓から取ってきてこのような方法で組織体を作らせることができれば、肝臓に移植できるような組織ができるのではないかと考えております。

以上で私の話を終わりますが、この研究は私だけではなく、私たちの研究所の先生方と第一外科の先生方をはじめ、京都大学の消化器外科の先生方、慶応大学の理工学部の先生方との共同研究で行っております。

質 疑

浜田良樹（北海道大学先端科学技術共同研究センターリエゾン オフィス 研究員） 北大の先端研の浜田と申します。三高先生の論文・別刷りの二点の論文では、いずれも最後に「新しい発想をやり抜く気力を持った若い研究家云々」という文言があることに気づきました。技術論ではなくて申し訳ないのですが、私も法律の方から入ってきて、産学官連携の支援をするという立場にいる人間ですが、インキュベータについてどう思われますか？

三高俊広 まずインキュベータの話ですが、私は研究室を持ち研究員を雇って研究しております。それは非常に重要なことで、組織をベースにしながらも、実用化させようと考えて研究しているわけです。サイエンスとはまた別に、産業応用するためにはどうしたらいいかということ志向した研究、大学の教室での研究とは別の視点からの研究をしています。研究者というのは、基本的に論文を書かなければ評価されないのが事実で、いくら特許を得ても、会社を起こすには必要ですが、アカデミックな世界では生き残れません。研究者というのはお金よりはサイエンスがおもしろくてやっている人がほとんどなので、お金

がインセンティブにならないところがあります。ですから、いい論文を『ネイチャー』、『サイエンス』というような一流紙に出せる研究室に行つて、自分がファーストオーサーでそういう論文を書きたいというような先生方、若い学生院生がほとんどです。だから、産業化をめざした研究室にはいるとか、研究をして実際に自分がベンチャー企業を起してやろうという気力を持った若い人たちが非常に少ないというのが今の日本の現状です。それで皆さんが不安になつて、このようないろいろな会を開き、ベンチャー支援企業などがたくさんできてきていることの一つの大きな原因になつていのではないかと理解しております。

樋口範雄（東京大学大学院法学政治学研究所 教授） 東京大学の樋口と申します。今のお話で最初の方は、田村先生がいらっしゃればせつかく特許法でインセンティブ効果だといっているのに、がっかりされるようなことだったかもしれませんね。もう一つの観点で、肝不全に対する治療について、これからの研究はいろいろなやり方があつて、最初にわかりやすい形で分類がありました。いくつかの選択肢の中で倫理的な問題が難しい部分と比較的そうでもないものがあるというお話でしたが、倫理的な考慮がどの種類の研究を進めるとか、あるいは実際に研究を進めておられて倫理的な考慮や手続きも一つのコストだ

と思いますが、それらがどういう形で影響しているのか、コメントいただければと思います。

三高俊広 一番いい例はES細胞だと思います。私たちのように地方にいる研究者がES細胞を使つて研究できるかということほとんど不可能だと思います。お金がないということもあります。それ以上に、倫理面でいろいろな審査を文部科学省に申請し許可されないとES細胞を使つた研究をできないという現実があります。それだけの手続きをするだけ、かつES細胞を扱った、またはそれに類した研究をしていた経験がなければ、大学でそういう研究をすることが認められないというのが現在の方針のようです。ですから、そういう力を持った、東京大学、京都大学のような大きな大学では、比較的やりやすいだろうと思います。それ以外の大学で、そのような倫理考慮などを全部クリアするための気力と莫大なエネルギーを費やすだけの研究者は実際にはいないのではないかとというのが私の正直な感想です。申請して信州大学でも拒否されました。そういう一つの手続きに非常な手間暇がかかり、純粹にES細胞を使つて研究するに至るまでのプロセスが余りにも長すぎ障害が多すぎます。ですから自由な研究ができない状況があります。また、日本の研究者の多くがお金を取りやすい方向にいく、みんなが

やっているとところになびく、企業もそちらになびきお金をだすという風潮があります。だから、人と違うことをやろうとする、違う発想でやろうとするとは認めないのが日本の研究体制かと思えます。みんながやることはみんなやりませんが、しないこととはしない。ですから余り研究をやっていない人から見ると、私はマイナーな小型肝細胞という研究をやっていたわけです。

旗手俊彦（札幌医科大学法學・社会学教室 助教授）　まず人

間の肝細胞の中に小細胞があることをご発見されたということがスライドで出てきたのですが、その肝細胞はどのような形で入手されたかをお伺いしたいと思います。というのは、狭い医学部の中での外科手術で患者さんから摘出をするときに、同意を得て肝細胞を研究に使わせていただくとしても、本当に研究者個人のニーズにあった細胞がその患者さんからいただけるかどうか分からないので、バンク化したらいいののではないのかということ、ヒューマンサイエンス研究資源バンクというものが立ち上がっています。そのようなバンクを通されたのか、あるいは個別に患者さんから同意を得て入手されたのかということ。二点目は、今日の全体のテーマと関わるのですが、先生は三点特許を申請されていますが、もしそれが認められたとすると、それは先生の研究にどんなプラスをもたらすのかとい

うことです。

三高俊広　肝細胞の入手方法は、まず札幌医科大学の第一外科

で大学の倫理規定にそって申請し、インフォームドコンセントを患者さんからきちんと取ります。バックグラウンドに肝硬変とか優性肝炎がない患者さんで、なおかつ大腸ガンなどが肝臓に転移して、転移した部分だけを取ってくるという手術のときに、正常の肝臓に大腸ガンの細胞が転移しているだけですから、摘出部分には正常部分が一部含まれていますので、その正常部分を少しもらい使っています。これは京都大学でも申請を出し、インフォームドコンセントを取って使っています。特許化されたある企業が使ってくれることになり、ベンチャーができて、ある程度研究費が入ってくれば、私たちにとってはメリットになります。さしあたって大金持ちになりたいという夢はあまりありませんから、それが大きなインセンティブになることはありません。ただ私はあまりに日本人にはいい話ではないのですが、今のようアメリカが一人勝ちしている状態ではないので、守るべきものは日本人としてきちんと確保しておく、オープンにするならオープンし、パブリックにするならパブリックにすべきと考えています。