HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脳疾患に対する他家／異種細胞移植前後での人格の同一性に関する違和感の検討
Author(s)	七戸, 秀夫
Citation	応用倫理, 11, 3-15
Issue Date	2020-05-31
DOI	https://doi.org/10.14943/ouyourin.11.3
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78720
Type	departmental bulletin paper
File Information	11_01shichinohe.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

研究ノート

脳疾患に対する他家／異種細胞移植前後での人格の同一性に関する違和感の検討

七戸秀夫（北海道大学）

要旨

脳疾患に対する他家／異種細胞移植 (他人や動物の細胞が脳内に入り込む) に関して現状を分析し、Derek Parfit 著『理由と人格 非人格性の倫理へ』で言及される〈R 関係〉に基づいて考察を行う。実際に他家／異種細胞が脳内に長期生着しキメラ状態となっている患者が多数存在しているが、人格の同一性については深く検討されてこなかった。我が国では自家細胞を用いた治療が先行してきたが、最近他家細胞に関する臨床研究も開始され、今後増加すると予想される。自家細胞と異なり、他家／異種細胞移植では回復した意識や認知機能は新たに生じたキメラ状態の脳に由来し、そこに〈R 関係〉は存在しない。患者らに漠たる違和感が生じるとすれば、〈R 関係〉を有しないことに（無意識的ながら）根ざしているように思われる。移植によるキメラ状態は、臓器移植や骨髄移植など日常診療としてありふれているが、キメラ状態の臓器の問題は脳とそれ以外で倫理学上の重要性が異なる。

Abstract

A Sense of Incongruity about Possible Loss of Personal Identity Due to Allogeneic/Xenogeneic Cell Transplantation for Cerebral Disorder

A recent breakthrough in cell therapy is expected to cure the neurological symptoms associated with various brain disorders. However, the issue concerning patients' personal identity, especially those who undergo allogeneic/xenogeneic cell transplantation, was hardly considered at all. The aim of the present study is to analyze the status quo about allogeneic/xenogeneic cell transplantation. Moreover, the personal identity of patients who undergo cell transplantation is discussed from an ethical point of view based on "Relation R" from "Reasons and Persons" written by Derek Parfit. Since the late 1980s, there have been lots of patients with chimeric brain because of allogeneic/xenogeneic cell transplantation to the brain. In Japan, although studies on autologous cell transplantation have preceded, clinical trials for allogeneic cell transplantation have increased in number. If a patient with severe disturbance of consciousness or dementia is treated with allogeneic/xenogeneic cell transplantation, but not autologous cell transplantation, the reason behind the improved consciousness or cognitive function would be the patient's chimeric brain and any "Relation R" would not exist before and after the treatment. If vague sense of incongruity occurs in the patient, it would come from the absence of "Relation R." In conclusion, although the chimeric state is as common as medical treatment including organ and bone marrow transplantation, brain is in a unique position in terms of ethics as an organ with a chimeric state.

1. はじめに

再生医療、細胞治療は、その黎明期から生命倫理学的問題と密接に関わりあってきた[1]。さらに脳疾患に対する細胞治療では脳神経倫理学（neuroethics）的問題を包含している。脳神経倫理学には神経活動への治療介入が有する道義的・倫理的問題を考察することが含まれ、これまで脳深部刺激療法、rTMS（repetitive transcranial magnetic stimulation）などの neuromodulation や、BMI（brain machine interface）が議論の主な対象となってきたが[2, 3]、今後脳疾患に対する細胞治療が一般化すれば、脳神経倫理学的検討がなされる機会が増すだろう。

広く普及している脳死心臓移植でも、ドナーの趣味嗜好や習慣、性格の断片がレシピエントに転移するなどと話題にのぼることがある[4]。それ自体は科学的根拠が全くない話だが、一般市民や患者にとっては他人の臓器・細胞が自分の肉体に入り込むということが漠とした不安感を呼び起こすことの証でもある。脳疾患に対して他家／異種細胞製品（原料としての細胞が他人もしくは動物由来である再生医療等製品）が移植され、細胞が脳内に長期生着する場合には、なおさらであろう[5]。しかし、このような一般市民や患者が抱く不安感は、科学教育によってリテラシーを高めることにより、そのほとんどは消失するかもしれない。だが、それでも心に一抹の『違和感』が残ることはないだろうか。違和感とは、辞書的な意味でいうと「周りのものとの関係がちぐはぐで、しっくりしないこと」となるが、この場合は他家／異種細胞製品が患者脳内に移植され生着するということを科学的で合理的な判断によって受容したにもかかわらず、治療を受ける患者や周囲の人々に生じる「しっくりしない感じ」ということである。

臨床医にとって、治療を行う上で最も重要であるのは患者の症状改善であり、この点で脳疾患も他臓器の疾患と何らかわりない。故に脳疾患の治療に用いる細胞の起源が何由来であるかは、安全性に影響をおよぼさない限りは重要ではない。研究者にとって、損傷した脳組織において新たにシナプス接合し神経ネットワークを修復する細胞が自己由来であるか、他人／動物由来であるかは、機能的に同等でさえあれば何ら問題ない。開発者／投資家にとって、他家／異種細胞製品の方が原料の確保や製造コストにおいて自家細胞製品より有利であることは、医療経済学的または投資効率的に重要である。しかし、医学的な観点や医療経済学的な観点からはそう断言できるのに、これらの専門家であってさえも他者の細胞が自らの脳内に入り込むことに対し、時に『違和感』が生じることがある。筆者は実際に、我が国の脳疾患に対する細胞治療の開発をリードする脳神経外科医達から、この『違和感』について尋ねられることをしばしば経験する[6]。

後述するように、我が国の脳疾患に対する細胞治療の臨床研究では、自家細胞をもちいた研究が他家／異種細胞に先行してきた。その理由として自家細胞では免疫拒絶反応が生じないことに加え倫理学的な問題がないことも指摘されていたが[7]、逆に他家／異種細胞ではどのような倫理学的な問題が生じるかということには言及されてこなかった。そして現在、我が国では実際に脳疾患（脳梗塞、頭部外傷）に対して他家細胞をもちいた治験が実施中である。これまで行われてきた臨床試験では、治療の有効性を示すことが困難であることや、被験者本人からインフォームド・コンセントを取得することの困難さから、意思疎通が全く取れないほどの重度意識障害や認知障害を有する患者は対象から除外されることが多かった。しかし今後、脳疾患に対する細胞治療が一般化すれば、このような患者も研究／治療対象となるであろう。すなわち、重症意識障害や重

症認知障害の患者が他家／異種細胞移植を受けた時、回復した意識や認知機能は患者自身の細胞と他人／動物の細胞のキメラ状態の脳に由来することとなる。そこでは他家／異種細胞移植前後での人格の同一性が問われることとなるが、はたして上述した『違和感』はこの人格の同一性のゆらぎに由来するものであるのか？本研究では、脳疾患に対する他家／異種細胞移植に伴い生じる『違和感』について、細胞治療に関する現状分析と、思考実験を通じた文献的な考察を交え検討する。

2. 脳疾患に対する細胞治療の歴史的経緯

脳疾患には脳梗塞、外傷、神経変性疾患（パーキンソン病など）と様々な病態が存在するが、他の臓器と異なる特徴として、いずれの疾患においても組織がひとたび障害を受けるとその再生が非常に困難であることが挙げられる。しかし近年、再生医療／細胞治療に関する研究が急速に進歩しており、特に Unmet medical needs（いまだに治療法が見つかっていない疾患に対する医療ニーズ、具体的には重篤な疾患に加え、生命に支障はないものの QOL 改善のために患者から強く求められている医療ニーズを指す）に対する治療法として期待され、実際に多くの臨床試験が国内外で報告されつつある（表 1）。

表 1：代表的な脳疾患に対する細胞治療研究

報告者（報告年）	移植細胞	対象疾患	症例数	脳内生着	文献
Lindvall et al.（1987）	中絶胎児由来黒質細胞	パーキンソン病	400 以上	あり	8
Kondziolka et al.（2005）	LBS-neuron（ヒト胚性癌腫細胞株由来）	脳梗塞	14	あり？	13
Savitz et al.（2005）	LGE cell（ブタ胎児由来神経幹細胞）	脳梗塞	5	あり？	14
Selden et al.（2013）	HuCNS-SC（死亡胎児由来神経幹細胞）	バッテン病	6	あり	15
Hess et al.（2017）	MultiStem（ヒト骨髄由来幹細胞）	脳梗塞	67	なし	16
Steinberg et al.（2015）	SB623（遺伝子導入ヒト骨髄間葉系幹細胞）	脳梗塞、頭部外傷	18	なし	17
Muir et al.（2016）	CTX-DP（ヒト神経幹細胞）	脳梗塞	11	あり？	18
Honmou et al.（2011）	STR01（自家骨髄間葉系幹細胞）	脳梗塞	12	あり？	19
Taguchi et al.（2015）	自家骨髄単核球	脳梗塞	12	あり？	20
Shichinohe et al.（2017）	HUNS001-01（自家骨髄間質細胞）	脳梗塞	3	あり	21
Dezawa et al.	ヒト MUSE 細胞	脳梗塞	準備中	あり？	22
Takahashi et al.	ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞	パーキンソン病	準備中	あり？	8

脳疾患に対する細胞治療において、その機序は大きく2つに分類される。1つは、疾患により失われた神経細胞などの代わりに、移植細胞から分化した細胞が補充されることによる細胞補充効果であり、もう1つは移植細胞から分泌される栄養因子、サイトカイン、エクソソームなどを介した神経の保護効果や内在性の神経再生を賦活化する効果である。一度行った細胞治療の効果が永続するためには、前者では移植した細胞が病巣に長期生着する必要があるが、後者では細胞の生着は必須ではない。

脳疾患に対する他家細胞治療の最初の試みは、パーキンソン病に対する中絶胎児由来黒質細胞移植であろう[8]。スウェーデンのルンド大学を中心に1980年代後半から開始され、現在まで世界中で約400症例に移植治療が行われている。この治療法は、一人の患者の治療に用いる細胞を得るために4～10体という中絶胎児を必要とする点が生命倫理学的議論を招いたこともよく知られている。一方、この治療法は細胞補充療法であるため、治療効果を永続させるために免疫抑制剤を用いて移植細胞を脳内に長期生着させる必要がある。最近、移植治療を受けた患者の解剖所見が報告され、移植細胞が24年経った後も患者の脳内でドパミンを作り続け、周りの組織との結合を維持し、機能し続けていたことが明らかとなった[9]。なお、本稿の主旨から少し離れるが、パーキンソン病に対する細胞治療の有効性について簡単に触れると、2000年代初めに米国で相次いで発表された胎児由来ドパミン神経細胞を用いた二重盲検試験では、移植群全体では非移植群と比較して有意な効果が得られなかった[10],[11]。一方で、試験のサブ解析では若年症例においては有効性が示されており[10]、このことがiPS細胞などを用いた新世代の細胞治療研究の理論的根拠とされるなど[8]、パーキンソン病に対する細胞治療の是非そのものは依然としてcontroversialである[12]。

2000年代前半には、脳梗塞に対する細胞をもちいた再生医療に関するいくつかの先駆的な研究が報告された。米国では、Kondziolkaらが14名の脳梗塞患者に対しLBS-neuron（ヒト胚性癌腫細胞株由来）の脳内への定位的移植をおこなった。この試験では神経学的評価において有意な治療効果を示せず、第II相で開発は終了した[13]。また、Savitzらは脳梗塞患者にLGE cell（ブタ胎児由来神経幹細胞）の定位的移植をおこなったが、関連する文献を渉猟した限りではこれが臨床的に脳への異種細胞移植を実際に行った唯一の研究である。この研究では、1例で治療後に神経症状の増悪があったため、5例のエントリーのみで試験が中止となった[14]。両試験とも免疫抑制処置を行っており、移植細胞のホスト脳内での長期生着を図っていた。

2000年代後半には、米国のStemCells社がバッテン病（脳の神経変性疾患）の患者を対象に、死亡胎児由来神経幹細胞（HuCNS-SC）を使った臨床試験を開始した。バッテン病は重篤な神経難病の一つで、乳幼児から小児期にかけて発症したのち症状が進行し、多くは10代で死亡する。Seldenらの報告によると6名の小児患者に細胞移植が行われたが、有効性は証明されなかった。しかし、経過中死亡した患者脳には移植細胞が生着していたことが明らかにされた[15]。

一方、米国を中心に開発が進められている、脳梗塞などに対する新世代の他家細胞治療製品であるMultiStem（ヒト骨髄由来幹細胞、 Athersys社）[16]と SB623（遺伝子導入ヒト骨髄間葉系幹細胞、SanBio社）[17]では、その特徴として投与後短期間のうちに細胞が体内から排出され、患者脳内に生着しないとされている。MultiStemでは脳梗塞急性期に全身投与され、主に脾臓などに集積し免疫調節効果を発揮することで脳保護効果を示すとされる。SB623は脳梗塞や頭部外傷の

慢性期に局所投与され、神経栄養因子などの分泌効果を介し、内在性の神経再生を賦活化するとされる。すなわち、従来から考えられてきた一般的な再生医療のイメージと異なり、これら移植細胞はそのまま失われた脳細胞の補充にあてられるわけではない。この特徴について、これらの製品の開発者は腫瘍形成の可能性に関する懸念が払拭されるという側面を強調しているが、脳神経倫理学的側面からも注目すべき特徴であると言える。一方、現在英国を中心に開発が進められているCTX-DP（ヒト神経幹細胞、ReNeuron社）では、その治療機序から移植細胞が病巣に長期生着する必要がある[18]。

他方、国内に目を向けると、Honmouらは自家骨髄間葉系幹細胞による中枢神経再生医療研究を行い、すでに脊髄損傷に関しては再生医療等製品（ステミラック注、ニプロ株式会社）として承認され、現在は脳梗塞に対する治験がおこなわれている[19]。またTaguchiらは、2015年に脳梗塞患者に対する自家骨髄単核球をもちいた臨床研究を報告している[20]。 Shichinoheらも2017年から急性期脳梗塞患者を対象に自家骨髄間質細胞の脳内移植による医師主導治験を開始している[21]。

このように、我が国ではこれまで自家細胞治療を中心に研究開発が進められてきたが、現在上述した他家細胞製品（MultiStem、SB623）による国際共同治験がわが国でも実施されており、さらに他家multi-lineage differentiating stress enduring（MUSE）細胞[22]（生命科学インスティテュート社）による脳梗塞に対する細胞治療の治験や、他家iPS細胞由来ドパミン神経細胞をもちいたパーキンソン病に対する臨床研究[8]が今後予定されるなど、我が国でも他家細胞を用いる方向へ舵を切りつつある。MUSE細胞やiPS細胞では自家細胞を用いることも可能であるが、臨床での使用では産業化の観点（大量生産の容易さ、それに伴うコスト低減）から他家細胞の使用が選択されている。一方でこれら2種の他家細胞は、その治療機序から患者脳内での長期生着が必要となることに留意すべきである。

脳内への投与細胞数に関しては、もっとも細胞数が多い研究で1×10^9個程度の細胞が投与されている[15]。ヒト大脳内の神経細胞は数百億存在すると推定されているため、投与細胞が占める割合は多く見積もっても10%以下となり、ほとんどの研究ではさらにこの1/10～1/100程度の細胞投与量である。一方、これまで脳神経倫理学的考察の対象となってきた脳深部刺激療法などと細胞治療の違いは、治療法が可逆的であるか否かである。すなわち、これらの神経活動への治療介入により何らかの倫理的問題が生じたとき、脳深部刺激療法では刺激を止めることで現状に回復することが可能であるが、細胞治療ではひとたび神経回路に組み込まれた移植細胞は除去することが困難である。しかし、新世代の他家細胞製品の中には患者脳内に長期生着しないものがあり注目される[16], [17]。

3. 脳疾患に対する細胞治療と人格の同一性

上述のように1980年代後半から脳疾患、特にパーキンソン病に対する他家／異種細胞をもちいた細胞治療が始まっており、他人や動物の細胞が脳内に生着しキメラ状態となっている患者がすでに多数存在している。しかし、対象者の多くが意識障害や認知障害が重症ではないパーキンソン病患者であったためか、人格の同一性に関する問題はあまり顧みられてこなかった。その中

で、1996 年に医師／哲学者／臨床心理学者である Northoff は、パーキンソン病などに対する細胞（組織）移植治療に関して人格の同一性の観点から様々な問題を提起しており、倫理学的考察に加え神経生理学的考察や臨床的な考察を行うべきであるとの重要な指摘をしている [23]。この問題提起に対する回答として、McRae らは胎児由来ドパミン神経細胞を用いた二重盲検試験 [10] の被験者を対象に移植手術前、1 年後、2 年後に頻用される人格検査である NEO Five-Factor Inventory（NEO-FFI）を行い、この期間内では基本的に人格の変化は認められなかったと報告している [24]。一方で Northoff は、その後自らが重症パーキンソン病（ただし、うつ症状や認知障害など精神症状を有さない）患者を対象に人格の同一性に関する項目を含む心理学的検査の結果を報告している [25]。対象者は 15 名で、2 名は胎児脳組織移植治療、3 名は深部脳刺激療法をうけており、5 名の薬物療法患者と 5 名の健常者を対照としている。結果として胎児脳組織移植治療を受けた患者をふくめ、いずれも外科手術前後の比較で人格の同一性を疑う所見は得られなかった。しかし、移植治療を受けた患者の一人は、インタビューで『私はスウェーデン語を話すようになるのだろうか？』と尋ねたという興味深いエピソードが明かされている。（その患者はスウェーデンに渡航し、スウェーデン人胎児由来の脳組織の移植手術を受けた。）

現時点では、脳梗塞や頭部外傷などによる重症意識障害や認知障害の患者に対して、細胞治療の有効性に関するエビデンスは存在しないが、技術的には今日にも実施可能であり、今後の臨床試験では有望なターゲットとみなされるだろう。また、ドパミン（神経伝達物質）産生細胞補充療法として行われるパーキンソン病治療と異なり、脳梗塞や頭部外傷などの細胞治療では、移植細胞が既存の障害された神経ネットワークに統合される可能性がある。そのため、脳疾患に対する細胞治療と人格の同一性の問題は、かつてよりはるかに重要性が増している。また本稿では、前述の Northoff による議論では取り上げられなかった細胞治療ソースとしての自家細胞と他家／異種細胞の相違に着目し、個別に検討を行う。

さて、本稿では脳神経倫理学の観点から「人格の同一性」を取り扱うが、中澤 [26] は「人格という言葉はそのつどの文脈に応じてさまざまな意味で用いられ」ているが、「実際にはあまり問題が生じない。なぜならば『人格とは何か』というような人格の定義を求める問いに答えることが社会の要請になるような機会はほとんどないからである。」一方で、「人格が問題となりうるのは『人格の同一性』を問うときである。（中略）人格の同一性はわれわれの人生にとって決定的に重要である。」と述べている。われわれは、以下の論述で人格に関してひとまず還元主義的な基準を採用し、人格の定義には踏み込まず、その同一性が社会的に問題になる場合を想定し検討を加える。

4. 脳疾患に対する細胞移植と人格の同一性に関する思考実験

上記のことを前提にして、重症意識障害や重症認知障害の患者が細胞移植を受けた時、回復した意識や認知機能が元の患者本来の意識、認知機能であるといえるか、言い換えると人格の同一性は保たれているといえるかを、次の思考実験を介して検討する。

ある人物が親族に対する資産分与を目的に遺言書を作成した後、重篤な脳損傷をうけ遷延性の重症意識障害を生じた。その後、細胞移植が脳に行われ意識が回復したが、治療の前後で

患者の性格や行動様式に大きな変化が見られた。さらには遺言書を書き換え、術後に知り合った第三者に資産を相続させるとした。患者親族が、移植前後で患者の人格の同一性に疑念があるとして遺言書の書き換えについて訴訟を起こしたが、どのような判断が可能であろうか？

もしこのような案件が実際に生じれば、エビデンスをもとに熟慮がなされ、法的な判断が下されることになるだろう。しかし、そこに至る過程でどのような倫理学的（特に人格の同一性の観点から）解釈がなしうるだろうか。

一般的に考えて、ある治療の前後で患者の性格や行動様式に変化が見られたとすれば、①治療そのものの直接的な影響、②症状の回復に伴う間接的な影響、③心理的影響、が挙げられる。細胞治療にあてはめると、①は移植細胞によって脳組織が影響され、結果として意識や認知機能が変化した場合である。意識や認知機能の量的変化（改善）が望ましい細胞治療の作用であるとすると、望まれない質的変化（予期しない性格や行動様式の変化）は治療の副作用ということになる。②では、細胞治療によって神経症状が改善したものの、性格や行動様式の変化は移植細胞によって脳組織が直接的に影響された結果ではなく、あくまで症状の回復に伴って生じた間接的な影響である。例えば、長年患っていた辛い症状が緩和したことにより、患者の性格が明るくなったということなどは容易に想像できるだろう。この点に関しては、上述の McRae[24] らや Northoff[25] らの報告でも、一部の性格調査項目で細胞治療前後に有意な変化がみられていることからも理解できる。③は、細胞治療を受けたということ自体による心理状態の変化ということになる。②、③は、細胞治療でなくとも他の治療法（薬物や neuromodulation など）によって意識や認知機能の回復が生じれば起こり得ると考えられ、③にいたっては偽薬（もしくは偽手術）でも生じる可能性がある。これらは細胞治療に特異的な現象ではないため、以下では①についてのみ考察する。

5. 文献的考察：Derek Parfit の『理由と人格』

Derek Parfit は、1984 年に発表された『理由と人格 ── 非人格性の倫理へ』[27] の第 III 部『人格の同一性』を通じて、人格の同一性に関して詳細な議論を行っている。Parfit の人格の同一性に関する議論は、例えば Northoff も前述の論文において引用し考察を加えているなど、脳神経倫理学的な議論においてしばしば援用される[23],[26]。本稿では、第 III 部の中の第 11 章『われわれは自分たちが信じているものではない。それはいかにしてか』において行なわれている、脳と体の細胞を 0 から 100% まで 1% ずつそっくりの代替物と取り替えるという思考実験[28] に着目した。この人格同一性の物理的基準（物理的な継続性が人格の同一性にとって必要十分である）の問題点を明らかにするために考案された思考実験は、あたかも現在の再生医療／細胞治療を先取りしたようである。そこでは〈R 関係（relation R）〉、すなわち正しい種類の原因を持った心理的連結性（過去と現在の記憶が維持されている期間の個々の直接的な心理関係）および／あるいは心理的連続性（複数の心理的連結性が切れ目なくつながっていること）を中心に、人格の同一性に関して議論が行なわれている。本稿では、人格の同一性、特に〈R 関係〉に関するテキストを脳の細胞に限定して読み替えることによって、この古くて新しい、魅力的な思考実験を脳疾患に対する細胞治療の文脈に当てはめ考察を試みる。

もちろん、Parfit の『理由と人格 ── 非人格性の倫理へ』における議論にはいくらかの限界も存在する。例えば第 III 部第 12 章『われわれの同一性は重要なことではない。それはなぜか』にある、分離脳研究から着想を得た有名な『私の分裂』という思考実験（私は一卵性の三つ子の一人である。私の身体は致命傷を負い、二人の兄弟は脳に致命傷を負っている。私の脳は分割され、それぞれの兄弟の身体に移植された。その結果生じた各人は、自分を私と信じ、私の記憶があり、私の性格を持ち、私とそっくりの体を持つ）[29] で示されるように、彼の理論にとって脳の実際の物理的構造はほとんど重要性を持たないため、彼の思考実験にはリアリティーが欠ける傾向にある。また彼の議論はオーソドックスな倫理学のフィールドにとどまり脳神経倫理学的な議論とはなっていない [30]。すなわち、『私の分裂』において脳の構造や機能局在、神経ネットワークなどを一切無視し、本稿で取り上げる第 11 章の思考実験においても細胞の数的な考察のみで、脳にニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、マイクログリア、ペリサイト等、多種多様の細胞が存在していることを無視している。このように現在の脳神経倫理学的視点からは不適切と思われる点も一部あるが、その議論の限界を十分意識した上で考察することは有意義であると考える。

6. Parfit の〈R 関係〉

Parfit は自らの思考実験に関して、物理的スペクトラムの観点から議論を始めている。「近い方の端のケースでは、科学者たちは私の脳（注：原著では「脳と身体」、以下同様）の細胞の 1 パーセントを、それとそっくりの代替物と取り替えるだろう。（中略）遠い方の端に近いケースでは 99 パーセントを取り替えるだろう」[28]。そして、たとえ 99 パーセント取り替えられた場合であっても、それがそっくりの代替物と取り替えられた場合は、「建造から 50 年後に部分的な修理のため最初にあった木材がすべて取り替えられてしまった船のようなものだろう。このいずれの場合にも、その諸部分の同一性の完全な変更は、物理的継続性を損なうものではない」[31]。この Parfit による議論については肉体の新陳代謝をイメージすると理解しやすいが、一方で他の臓器と異なり、脳の神経細胞においては再生がきわめて起こりにくいことが知られている。すなわち、この木造船のように、自然状態の脳ではすべての神経細胞が他の新しい細胞と置き換わるようなことはない。

次に Parfit は、物理的連結性および心理的連結性の混合的スペクトラムに議論を進めている。「このスペクトラムの近い方の端には、未来の人物が現在の私と物理的にも心理的にも十分に継続している正常なケースがある。（中略）このスペクトラムの遠い方の端では、結果として生じた人物は、物理的にも心理的にも、現在の私と継続性を持っていない」[32]。ここで Parfit は、遠い方の端で生じる人物を 30 歳のグレタ・ガルボ（のコピー）としたため、置き換わる細胞も自分の細胞に「そっくりの代替物」ではなくグレタ・ガルボのコピー由来の細胞ということになる。そのため、「遠い方の端では、（中略）私の元来の脳の細胞をほんの少ししか持っておらず、彼女と私の間にはいくつかの心理的連結しかない。（中略）物理的にも心理的にも、彼女はグレタ・ガルボそっくりである」[32] ということになる。

さらに、Parfit は議論を「堆積のパラドックス」（ある集団において、異なる構成物の占める割合に閾値を設定することによって、集団の同一性を判断することの困難さ）に持ち込んでいる。置き換わる細胞が 1% の場合は『私』としての人格の同一性に問題がないとしても、「5% を取り替

えるケースではどうだろうか？ 10% では？ 30% では？ 60% では？」[31]。ボーダーラインが引けない以上、私とグレタ・ガルボの間に本質的な違いはないことになってしまう。そこから最終的に、還元主義的見解の中では人格の同一性は重要ではなく、人格の同一性に関し真に重要なのは〈R 関係〉（正しい種類の原因を持った心理的連結性および／あるいは心理的継続性）であると主張した[33]。

この議論では、Parfit は脳の構造や機能局在、神経ネットワーク、脳内細胞の種類などを一切無視してはいるが、そこを留保したとして、『私』とグレタ・ガルボのキメラ状態の脳では人格の同一性ではなく〈R 関係〉こそが重要であるということが導かれている。現状の細胞治療をこの文脈にあてはめると、脳のおおよそ 0.1% から 10% の範囲で細胞を取り替えていると考えることができる。Parfit の述べるように重要なのは〈R 関係〉であるとして、細胞治療の前後において〈R 関係〉に関して自家細胞移植治療と他家／異種細胞移植治療の間でどのような相違点があるか、以下で検討する。

7. 自家細胞移植治療

上述したように、脳組織においては再生がきわめて起こりにくいことが知られている。しかし近年、脳卒中や外傷などで脳に器質的障害が生じた場合、体内の骨髄間葉系幹細胞や神経幹細胞が損傷部に動員され、障害された神経機能の再生に寄与することも明らかになってきた。ただし、自然に生じる修復機転としてのこれら幹細胞の動員はきわめて少量であるため、結果的にほとんど機能回復をもたらすことはない。一方で、このことは骨髄間葉系幹細胞などの自家細胞をもちいた再生医療の根拠としてみなされている。すなわち、患者の骨髄間葉系幹細胞などを一旦体外に取り出し、大量に培養した後に患者体内に戻すことで、自然な修復機転としての幹細胞の動員をはるかに上回る治療効果が期待できるということである。

ここでは、自家細胞移植治療後に移植細胞が神経細胞などに分化し脳内に生着することによって、障害された意識や認知機能が回復したとする。自家細胞治療では、脳内に移植された細胞は体内から自然な修復機転として動員された幹細胞と区別が困難であるし、神経細胞に分化した後の移植細胞も本来そこにあったはずの神経細胞と区別ができない（よって、その区別をする必要がある基礎実験や臨床試験では、蛍光物質や放射性物質などを用いて移植細胞へあらかじめラベリングを行う）[21]。これは、免疫抑制剤を使用しなければ患者の免疫機能により『他者』と判定され、体内から除去される他家／異種細胞と大きく異なる点である。そのため Parfit の思考実験に当てはめると、移植された自家細胞は船の修理のために取り替えられた木材と同様に「そっくりの代替物」といえる。

結論として、自家細胞移植治療では患者自身の細胞を一旦体外で培養した後に戻すということだけが人為的な作業であり、移植された自家細胞は自然に生じる修復機転として動員された内在性の幹細胞と「そっくりの代替物」である。そのため、自家細胞移植治療後の患者脳内は自然な修復に任せた場合とは細胞数の量的な相違が認められるだけであり、両者の間に線引きは困難である。よって、移植された自己の細胞によって脳組織が影響され、結果として意識や認知機能に望まれない質的変化（予期しない性格や行動様式の変化）が生じたとしても、治療前後で多少な

りとも心理的連結性が残存していれば、その範囲において「正しい種類の原因を持った心理的連結性および／あるいは心理的継続性」、すなわち「正しい種類の原因をもった」〈R 関係〉を有していると考えられる。

8. 他家／異種細胞移植治療

では他家／異種細胞を用いた場合はどうなるか。人体の免疫機能は、体内に投与された他家／異種細胞をいち早く異物として認識し排除しようとする。これは人体にとって他家／異種細胞が侵入してきた病原体やがん細胞などと同等ということである。このように自家細胞と他家／異種細胞の間には、生体機能の点からも「自己」と「異物」という歴然とした違いが存在する。すなわち、Parfit の思考実験に当てはめると、移植した他家／異種細胞は「そっくりの代替物」という前提から大きく外れており、むしろ『グレタ・ガルボ類似細胞』と取り替えることに相似している。そして回復した意識や認知機能は、新たに生じた患者自身の細胞と移植細胞のキメラ状態の脳に由来することとなる。治療前と比べて性格や行動様式の変化が生じたとすれば、それは新しく生じたキメラ状態の脳が有する新たな性格や行動様式である。自家細胞では自然な修復に任せた場合とは質的な相違が認められないが、他家／異種細胞では脳内に「異物」が入り込むという質的な変化が生じており、もはや細胞治療自体が「正しい種類の原因」とはいえないだろう。すなわち、他家／異種細胞を移植したことにより人格の同一性が揺らぐ事態が生じた場合、そこに「正しい種類の原因をもった」〈R 関係〉は存在しない。

脳の細胞全体の 0.1% を取り変えただけで人格の同一性が揺らぐ事態が生じるかという疑問に対して二点、答えておきたい。一つは、細胞が取り替えられる割合に比例して神経活動への介入効果が強まるとはいえない。移植細胞の多寡に関わらず、脳領域に適切な刺激（もしくは抑制）を与えることができれば神経活動に十分に介入することが可能と考えられるからである。これは、細胞を全く使用しない脳深部刺激療法などからも類推が可能である。また、もう一つは上述した「堆積のパラドックス」である。ボーダーラインが引けない以上、移植細胞の多寡によって本質的な違いは生じないと考えられる。

一方、移植された他家／異種細胞が脳内に長期生着しない場合はどうだろうか。これらの製品は一見して、骨髄腔内に移植細胞を長期生着させキメラ状態が永続する骨髄移植治療と、細胞が短期間だけ機能しその後体内から排除される輸血治療との関係に相似しているように見える。しかし脳の場合は、一時的ながら患者自身の細胞と移植細胞のキメラ状態の脳が存在するため、やはり「正しい種類の原因をもった」〈R 関係〉は存在しなくなると考えられる。このようにキメラ状態の問題は、脳とそれ意外とでは重要性が全く異なるといえる。それでも、今後開発される他家／異種細胞製品において患者脳内に移植細胞が生着しないことは、長期的な観点から考慮されてもよいように思われる。

9.『違和感』の正体

本稿では、思考実験として他家／異種細胞治療前後の患者人格の同一性が社会的に問題になる

場合を想定した。その文章の終わりでは、「患者親族が、移植前後で患者の人格の同一性に疑念があるとして遺言書の書き換えについて訴訟を起こしたが、どのような判断が可能であろうか？」と、質問を投げかけた。この「どのような判断が可能であろうか？」ということに焦点をあてると、神経生理学的なデータや心理学的実験結果に基づき患者人格の同一性が保たれているかどうかを判断することになる、などと回答されるかもしれない。しかし、この思考実験で真に問いたかったのは、「どのような判断が可能であろうか？」ということに対する答ではなく、この想定自体にリアリティーが感じられるか？ということである。すなわち、この思考実験で重要なことは「ひょっとしたら、近い将来にこのような訴訟が本当にあるかもしれない」などと、脳疾患に対する他家／異種細胞移植と人格の同一性に関するしっくりしない感覚を、読み手に共有してもらうことにある。この思考実験に関して熟慮した後に残るこの感覚、それが『違和感』である。

この『違和感』は一般市民や患者ではなく、むしろ正確な科学的判断を下すことができる研究者や医療者にこそ強く生じる。筆者の経験では、特に我が国の細胞治療開発に携わる脳神経外科医から『違和感』を訴えられることが多い。彼らは日常の業務として脳を顕微鏡下に観察し、脳実質を切除し、その結果として生じる神経機能の変化を日々実感しており、そのため多くは還元主義的な人格の捉え方をしている。彼らが脳疾患を有する患者に対して他家／異種細胞製品を使用し、その細胞が脳内に長期生着する場合、脳の構造や機能局在、神経ネットワーク、細胞の種類などの科学的知識を総動員し熟慮してもなお、完全には説明できない感覚が残るとすれば、それを『違和感』という形で表出するのであろう。

そしてこの『違和感』の正体は、他家／異種細胞治療の結果として「正しい種類の原因を持った」〈R 関係〉が成立しなくなるのではないかという危惧かもしれない。我々は直観的に「正しい種類の原因を持った」〈R 関係〉が不成立になることに気づき、そしてその時の感覚は、人格の同一性に関し熟慮しても解決しないものであるからこそ、『違和感』として際立つのだろう。

一方で、本稿では人格に関して還元主義的な基準を採用し議論を進めてきたが、個人の文化的、宗教的背景によっては非還元主義的な信念を有することもある（むしろ、その方が数多いかもしれない）。その場合、たとえ脳の細胞ほとんどが他家／異種細胞製品に入れ替わっても、『魂』が以前と変わらず保持されれば、人格の同一性への懸念は生じないという主張さえも成り立つと考えられる。たとえば筆者は、米国人の MD, PhD でありかつ筆者の 10 年来の友人に、彼の研究している他家／異種細胞製品の脳内への使用に関して訊ねたことがある。彼は信仰する宗教により豚肉を全く口にしないが、ブタ由来細胞の患者脳内移植には全く道徳的懸念を抱いていなかったことに、筆者は非常に驚かされた。このように、個人の文化的、宗教的背景の違いが『違和感』のあり方に大きな影響を与えることは脳神経倫理学的議論の限界であり、議論を一般化する場合には注意が必要であると考えられた。

10. Parfit の抱く怖れ

興味深いことに、Parfit は〈R 関係〉を「正しい種類の原因を持った心理的連結性および／あるいは心理的継続性」[33] と一度定義したにもかかわらず、後の第 13 章『重要なこと』において「原因はいかなるものであってもよい」[34] と〈R 関係〉を新しく定義しなおし、「〈R 関係〉がその通

常の原因を持たない場合でさえも、根本的に重要なのは〈R 関係〉である。だから私の脳が厳密な代替物と取り替えられるか否かは重要でない」と主張した[35]。しかし、彼は続けて以下のように述べている。「この問題は想像上の〈遠隔輸送〉（筆者注：第 10 章「われわれは自分自身を何であると信じているのか」では、「遠隔輸送機」により私の脳と体は破壊され火星に私のレプリカが作られるという思考実験がなされる）[36] のケースについて最も明らかである。（中略）〈遠隔輸送〉をこわがる人々は多いだろう。私はあるレベルで私も怖がるかもしれないと認める。しかしすでに論じたように、そのような恐怖は合理的ではありえない」[35]。

11. おわりに

他家移植によるキメラ状態は、臓器移植や骨髄移植など日常診療としてありふれている。またヒト細胞を含むキメラ動物を使った再生医療も研究が進められており、その社会的影響に関しても調査が行われている[37]。しかしキメラ状態の臓器の問題では、本稿での議論のように、脳とその他の臓器とで倫理学上の重要性が異なるといえる。産業化の観点から再生医療では他家細胞の使用が増加する傾向にあるが、こと脳疾患に関しては脳神経倫理学的観点からのさらなる検討が必要であると考えられた。

文　献

［1］　西川 伸一ら『臨床評価』30: 231-251 頁、2003 年。
［2］　美馬達哉『BRAIN and NERVE』61: 18-26 頁、2009 年。
［3］　片山容一ら『BRAIN and NERVE』61: 27-32 頁、2009 年。
［4］　クレア・シルヴィアら『記憶する心臓――ある心臓移植患者の手記』角川書店、1998 年。
［5］　七戸秀夫ら『Clinical Neuroscience』34: 1082-1085 頁、2016 年。
［6］　第 43 回日本脳卒中学会学術集会（2018 年 3 月 15 ～ 17 日、福岡）「特別企画 4 脳卒中と細胞治療：臨床への諸問題」
［7］　Abe K, et al. J Cereb Blood Flow Metab. 32:1317-1331. 2012.
［8］　森実飛鳥ら『日薬理誌』147: 264-268 頁、2016 年。
［9］　Li W, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 113: 6544-6549, 2016.
［10］ Freed CR, et al. N Engl J Med. 344: 710-719, 2001.
［11］ Olanow CW, et al. Ann Neurol. 54: 403-414, 2003.
［12］ 美馬達哉『現代思想』45（9）: 82-104 頁、2017 年。
［13］ Kondziolka D, et al. J Neurosurg. 103: 38-45, 2005.
［14］ Savitz SI, et al. Cerebrovasc Dis. 20: 101-107, 2005.
［15］ Selden NR, et al. J Neurosurg Pediatr. 11: 643-652, 2013.
［16］ Hess DC, et al. Lancet neurology. 16: 360-368, 2017.
［17］ Steinberg GK, at al: Stroke. 47: 1817-1824, 2015.

［18］ Kalladka D, et al. Lancet. 388:787-796, 2016.
［19］ Honmou O, et al. Brain. 134: 1790-1807, 2011.
［20］ Taguchi A, et al. Stem Cells Dev. 24: 2207-2218, 2015.
［21］ Shichinohe H, et al. BMC Neurol. 17: 179, 2017.
［22］ Kuroda Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107: 8639–8643, 2010.
［23］ Northoff G. J Med Ethics. 22: 174-180, 1996.
［24］ McRae C, et al. J Neurol. 250: 282-286, 2003.
［25］ Northoff G. Philosophia Naturalis. 41: 257-282, 2004.
［26］ 中澤栄輔「記憶の消去と人格の同一性の危機」信原幸弘ら編『脳神経倫理学の展望』勁草書房、1998 年。
［27］ Parfit D.『理由と人格――非人格性の倫理へ』勁草書房、1998 年。（注：以下『理由と人格』と略する。引用部の頁数について、等号の後に原著 Derek P. Reasons and Persons. Clarendon Press, Oxford の該当頁数を付す。）
［28］『理由と人格』324 頁（p.234）。
［29］『理由と人格』351 頁（p.254）。
［30］ 七戸秀夫『応用倫理――理論と実践の架橋』10: 17-25 頁、2017 年。
［31］『理由と人格』325 頁（p.234）。
［32］『理由と人格』328 頁（p.236）。
［33］『理由と人格』299 頁（p.215）。
［34］『理由と人格』389 頁（p.283）。
［35］『理由と人格』392 頁（p.285）。
［36］『理由と人格』279 頁（p.199）。
［37］ 標葉隆馬ら『成城文藝』240: 416-398 頁、2017 年。