

iPS 細胞の樹立とその再生医療への応用の可能性

東京大学医科学研究所教授 渡辺 すみ子

iPS 細胞とは何か

iPS細胞はinduced pluripotent stem cellの略で、日本語では人工多能性幹細胞と表現されている。皮膚の細胞を採取しそこに四つの遺伝子（Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4）を導入して発現させると、皮膚細胞の形態が変わり万能細胞といわれているES細胞（embryonic stem cell）と同様の性質を獲得した細胞が樹立された。これがiPS細胞である。まず、マウスの皮膚細胞からiPS細胞を作ったことが京都大学の山中教授により発表され、すぐに同教授のグループからヒトの皮膚の細胞からの樹立が報告された。現在は皮膚のみならず、上皮細胞、神経幹細胞など様々な細胞からの同様の方法による樹立が報告されている。

マウス iPS 細胞をマウスの受精卵の初期の胚に注入するとマウスの様々な組織に分化し、もとの受精卵と iPS 細胞のまじりあった個体（キメラと呼ばれる）が得られ、さらには生殖細胞にもなっていた。このことから、ヒトの iPS 細胞も生殖細胞をつくりうる可能性があり、機能的にはES細胞と同等、すなわち「万能」細胞であると考えられる。

ES 細胞とその限界

iPS細胞の利点と限界を理解するため、ES細胞について振り返ってみよう。ES細胞とは、受精卵が少し発生した段階で将来胚になる部分（細胞の塊）を取り出し、これを培養皿の中でほぼ無限に培養し続けられるようにした細胞の事をいう。このように、身体から取り出して培養皿で維持できるようにした細胞を細胞株といい、これを作ることを樹立する、という。ES細胞はもともとが未分化な細胞であるため、性質そのものは変える必要がなく、体外で長期培養する条件のみを検討して得られた細胞株である。従って、遺伝子導入をともなっていない。ここがiPS細胞との大きな

相違である。

ES細胞は特定の条件で培養する限り、その同じ性質を保ったままほぼ無限に増殖し、培養の条件を変えてやるといかなる細胞種にも分化することができる。この二つの性質、自己複製と多分化能は幹細胞の定義ともいえる特徴である。しかし、ES細胞には臨床応用を考えるにあたって二つの重要な解決すべき課題がある。

第一に、ES細胞を作成するために利用する受精卵は胚そのものであるため、たとえ卵の段階であっても将来個体となる「生命」を奪うという倫理問題がある。

第二は、ES細胞は必ず自分とは異なる個体に由来するので、その細胞を移植すると免疫的な拒絶がおこる、という事である。これを回避するため、単為生殖させた卵子からES細胞を樹立する研究がマウスでは進んでいるが、極めて高度な技術を要し、また効率が悪いので実用化する可能性は低いようである。

がん化の可能性、分化の効率の問題など、ES細胞の臨床応用を考えるにあたって検討すべき課題はまだある。これらはiPS細胞にも共通の課題であるが、受精卵を使わずに済む、移植による拒絶がおこらない、という2点については、iPS細胞により解決されたという事が最も重要な点である。

組織幹細胞と脱分化

ES細胞に前述のような問題があるため、異なるやり方で樹立した、あるいは異なる種類の幹細胞を用いて再生医療に用いることができないか、という取り組みはこれまでも多数あった。ある程度分化能の幅は限られるが成熟した個体でも存在が予測される「組織の幹細胞」はその代表例である。組織の幹細胞の概念を提唱し、その存在を証明したのは血液幹細胞であり、骨髄移植は幹細胞移植による組織（この場合血液）の再生にほかな

らない。神経幹細胞が発見され、肝臓、筋肉、皮膚などにもそれぞれの組織の幹細胞が存在していることが示されつつある。

また一方で、粘膜、脂肪組織などに、組織幹細胞よりはより広い分化能をもつ「間葉系幹細胞」が存在することが示され、これらの組織再生への利用の基礎研究が行なわれている。しかし、これらの組織中の幹細胞はいずれも一般に採取できる数が非常に少なく、増殖能が弱いなどの理由で、医療への応用の実現には課題が多い。

それならば、いくらでもある分化した細胞をもとの未分化な細胞へ戻して使えばよいではないか、という考えがある。分化を終えた細胞がもとの未分化な状態に戻る脱分化という現象は発生学で古くから知られている概念であり、多くの研究が蓄積されている。しかし、最終分化を終え、体の一部として機能している細胞が、未熟な細胞に脱分化しうるのは疑問視されていた。特に、染色体の研究が進み、染色体が発生にともない元に戻れないような化学的修飾を受けている、という研究成果が相継ぎ、単純な操作では細胞はもとに戻せないのではないか、と考える研究者が大多数であったと考えられる。しかし山中教授は4つの遺伝子をいれる事で細胞が脱分化することを、マウスの皮膚の細胞を材料にまず示し、大きな関心を持った。同じ方法がすぐにヒトの細胞に応用できるのかどうかを疑問視する考えもあったので、ヒトの細胞でも成功したことは大きな驚きをもって迎えられたのである。

iPS細胞が乗り越えた問題と乗り越えるべき課題

iPS細胞は初め、皮膚の細胞から樹立されたが、皮膚の細胞は倫理問題を解決した事はもとより、浸襲少なく採取できるであろう事が容易に予想できる。この点は、後述するiPS細胞のバンクの整備などにとってもきわめて有利でかつ重要である。また、iPS細胞は発表後2年足らずで追従する論文が世界中から報告された。特殊な技術をもつ限られた研究者のみに許される技術ではなく、山中教授の示したやり方に従えば誰にでも再現できる技術であるという点も、iPS細胞研究が進展して

いく上できわめて重要な点である。

一方で、iPS細胞はES細胞と同様にかん化の問題をかかえる。ES細胞はもともとマウスに移植するとある種のかん化を起こすことがその定義のひとつとして知られていた。iPS細胞も同様の性質をもつことが報告されている。これに加えて、iPS細胞では4つの遺伝子をレトロウイルスにより染色体に組み込んでいるため、その際に染色体を破壊することでがん化する可能性が指摘されている。なかでもc-Mycという遺伝子のがんを引き起こす遺伝子として知られているため、その危険性が指摘されていたが、c-Mycの導入なしでもiPS細胞は樹立しうることが山中教授のグループにより示された。現在、世界中の研究グループが、レトロウイルスを用いずに4つの遺伝子産物を発現させる方策を検討している。すなわち、iPS細胞樹立時の環境（培養液中に添加するホルモン様因子、あるいは低分子）などの工夫で内在性の遺伝子発現を誘導する、染色体に組み込まれないタイプの遺伝子導入方法をとる、またはタンパク質として導入するなどのやり方でiPS細胞の樹立を模索している。また、もともと4遺伝子のなかのどれか（あるいはすべて）をすでに発現している細胞からのiPS細胞の樹立の方法も試みられている。また、遺伝子導入は同様におこなっているものの細胞株の選択方法をかえた第2世代とよばれるiPS細胞は腫瘍になりにくい、という報告がされている。

一方で、iPS細胞の樹立により示された細胞の脱分化が可能であるという事実は、特定の細胞に分化させ移植したiPS細胞自身が再び脱分化したり、一度分化した細胞が異なる種類の細胞に分化転換する、という可能性を示唆することにもなる。

安全な移植医療への応用にはこれらの現象を完全にコントロールすることが必要となるであろう。

iPS細胞をとりまく研究の現状

前述のような作成方法そのものの改良を含めた安全性を高める研究に加えて、iPS細胞を特定の細胞（組織）に誘導して移植医療に利用しようという研究に我々も含めた多くの研究グループが着

手している。これらの研究にはこれまでES細胞あるいは組織幹細胞などで蓄積された技術や知識が直接役に立つ。多くの手法は組織の発生過程の段階をiPS細胞にも同様にふませることにより、欲しい最終的な組織に分化させようというストラテジをとっている。例えば、血液の特定の細胞に分化させたい場合は、iPS細胞をまず血液の幹細胞様に分化させ、その上でさらに特定の細胞に分化させる。神経の特定部位の細胞であれば、まず神経としての一般的な性質をもたせ、前脳、後脳などの性質をもたせ、最終的に特殊に機能分化させた神経細胞に分化させるのである。この過程を踏むことにより、遺伝子の発生過程でのカスケードを試験管（培養皿）中で再現し、外来の遺伝子導入などをおこなわずにほしい細胞への分化が実現できる、と考えるのが最も一般的である。しかしこの方法では、正常な発生において細胞が様々な細胞に分化するのと同様に、iPS細胞は様々な細胞に分化しすべての細胞を均一に分化させることは困難で、途中で特定のほしい細胞のみを精製するなど選別する過程が必要になる。また、培養に際しては最終的にヒトに移植する際混入しても問題のない添加物を用いるなどの配慮が必要になる。

再生医療への応用

iPS細胞の樹立により、細胞移植で治療の道がひらける数々の重篤な病気に大きな希望がみえてきた事はしばしば指摘される点である。現在、これらの疾患をもつ方の細胞からiPS細胞が樹立されたとの報告が相継いでいる。

一方でiPS細胞は、毛髪、皮膚（しわとり）、歯など、生命機能には直接関わらないが再生医療のビジネスマーケットとして注目を集めている分野にもきわめて重要な発見であろう。なぜなら、これらの組織の再生医療は生命に関わらないだけに、免疫抑制剤を使う必要のある他人からの移植は考えにくく、自分自身の細胞による移植が望まれるからである。またこれらの再生医療は一般的に急を要するものではないので、自身の皮膚の細胞からiPS細胞を樹立し、分化をさせる間、待つことが可能である。一方で、より重篤な疾

患、事故などはこのように長時間待っているわけにはいかなので、iPS細胞のバンクの設立の可能性が議論されている。これは骨髄バンクのiPS版であると考えていただければよいと思う。骨髄バンクは実際の細胞を保存しているわけではないので、臍帯血バンクがより形態としては近い。

組織の移植に際しては主要組織適合遺伝子複合体というタンパク質の種類によって拒絶が起こったり起こらなかったりするるのであるが、移植する側とされる側のこの複合体の組み合わせのタイプを巧妙に使うことにより、完全に一致していなくても拒絶が起きにくくする組み合わせがある。そこで何種類かのiPS細胞を用意すれば、大多数の日本人には移植可能である、という理論的な値を計算することができる。異なる数十種類のiPS細胞を準備すれば9割の日本人への移植が可能になるという試算が最近発表された。

今後の期待

iPS細胞は、再生医学のみならず生物学、発生の意味でもきわめて興味深く、魅力的な細胞である。細胞の脱分化が実現したことにより、組織の幹細胞などの途中の段階の細胞を自由に作ることができる可能性も示唆された。これらの細胞は、最終的な細胞に分化させるのに、より単純な手法でおこなえる可能性がある。一方で、細胞分化の制御に関しての基礎的なメカニズム研究にも格好の材料を提供した。この分野でも新しい展開を期待することができる。iPS細胞発表後のわずかな期間に、研究所の創設、大型研究費の開始などおどろくべきスピードでiPS細胞研究をあとおしするメカニズムが国策として実現している。これらの状況やiPS細胞技術の汎用性により、想像するよりもかなり早く臨床応用への実現が可能になると感じている。

*再生医学、幹細胞にまつわる話題を東洋経済オンライン「ライフ」にて連載中。URL：<http://www.toyokeizai.net/life/>