

## 特集2 ヒトiPS細胞等を活用した再生医療・創薬の新たな展開

2012年10月8日、ノーベル委員会は、2012年のノーベル生理学・医学賞を山中伸弥・京都大学教授・京都大学iPS細胞研究所（以下、「CiRA」という）所長らに贈ることを発表した。日本人のノーベル賞受賞は19人目であり、生理学・医学賞としては25年前に利根川進・理化学研究所脳科学総合研究センター長が受賞して以来、2人目となる。受賞理由は、「成熟（分化）した細胞が初期化され多能性をもつことの発見」である。この成果はこれまでの常識を覆し、「細胞の運命は変えることができる」という新たな認識を世界中にもたらした。



カール16世グスタフ国王からメダルと賞状を手渡される山中教授  
Copyright © Nobel Media AB 2012 Photo: Alex Ljungdahl

山中教授が基礎研究を始めるきっかけは、整形外科の臨床医であった当時の「難病の患者さんを、なんとか治す方法を探したい」という強い思いからであった。また、ノーベル賞受賞後に「メダルは大切に保管しておき、もう見ることはない。また一科学者として自分がやるべきことを粛々とやっていきたい。」と述べた山中教授の言葉から、基礎原理の解明のみにとどまらず「病気の根本的原因を解明する」という意志は、ノーベル賞を受賞した後も変わっていないことが伝わってくる。ヒトiPS細胞樹立という偉大な成果を達成したものの、「まだ一人の患者さんも救っていない」という山中教授の言葉が示す通り、新たな挑戦が始まっている。

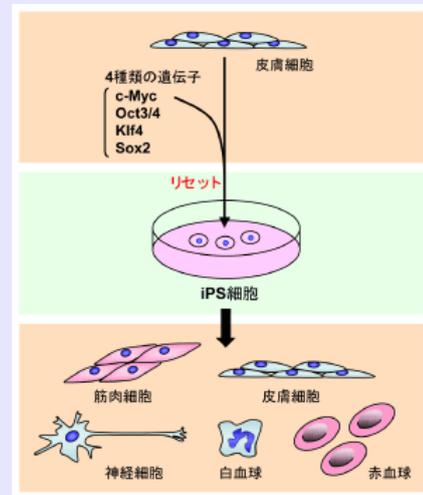
# 1 i P S細胞とは何か

## (1) i P S細胞とは

i P S細胞 (induced pluripotent stem cells : 人工多能性幹細胞) とは、体中のほぼ全ての細胞に分化し得る能力を人工的に誘導した幹細胞<sup>1</sup>である。具体的には、人間の血液や皮膚などの体細胞に約2万個存在するとされるヒト遺伝子の中のわずか4つの特定遺伝子 (山中ファクター<sup>2</sup>) を導入し、数週間培養すると、体細胞が初期化<sup>3</sup> (リプログラミング) されて多能性幹細胞に変化する。この様々な組織や臓器の細胞に分化する能力と、ほぼ無限に増殖する能力をもった多能性幹細胞が i P S細胞である (図1)。

この i P S細胞作製方法は、比較的容易であるにも関わらず、高い再現性が得られる画期的な技術であり、幹細胞研究におけるブレイクスルーとなった。

図1 / i P S細胞作製の流れ



資料：文部科学省「i P S細胞等研究ネットワーク i P S細胞物語 第6回」

## (2) 多能性幹細胞研究の進展と i P S細胞の特徴

再生医療とは、傷ついたり、機能を損なったりした臓器や組織に、体外で培養した細胞等移植し、その損傷した組織や臓器の機能の復元を目指すもので、i P S細胞が樹立される以前からその研究が進められていた。

現在、再生医療の実現に向け研究されている主な幹細胞としては、体性幹細胞<sup>4</sup>、胚性幹細胞 (以下、「E S細胞」という)、i P S細胞がある (表2)。

表2 / 再生医療研究に用いられる主な幹細胞の種類と特徴

		幹細胞種		
		体性幹細胞	E S細胞	i P S細胞
特徴	由来	体内に存在	胚を壊して作製	体細胞から作製
	分化能力	限定的	多能性	多能性
	生命倫理問題 (胚利用に関する問題)	問題なし	問題あり	問題なし
	拒絶反応の有無	自己細胞の場合：無 他家細胞の場合：有	有 (体細胞由来E S細胞 <sup>5</sup> の場合：無)	自己細胞の場合：無 他家細胞の場合：有
医療応用上の問題		生体外での増殖・維持に課題	腫瘍化の可能性あり	腫瘍化の可能性あり

資料：文部科学省作成

1 複数系統の細胞に分化できる能力 (多分化能) と、細胞分裂を経ても多分化能を維持できる能力 (自己複製能) を併せ持つ細胞  
 2 Oct3/4 (オクト・スリーフォー)、Sox2 (ソックスツー)、Klf4 (ケーエルエフ・フォー)、c-Myc (シー・ミック) これら4つは転写因子を作る遺伝子で、山中教授らにより同定されたことから「山中ファクター」と名付けられている。  
 3 既に成熟 (分化) した細胞を未成熟な状態に戻すこと 一細胞を形成するほぼすべての細胞種へと分化可能な能力を指す。  
 4 成体幹細胞、組織幹細胞ともいう。生物の体内に見られる未分化の細胞で、無制限に分裂すなわち自己複製を行い、由来となる臓器に含まれるあらゆる種類の細胞を生み出し、潜在的には少数の細胞から臓器全体を再生させる能力を持つ。  
 5 体細胞核移植技術により、細胞核を除いた卵子に体細胞の核を入れてクローン胚を作製し、生体外にて胚盤胞にまで発生させた後に樹立したE S細胞のこと。患者の体細胞を用いて、ヒトクローン胚を作製した場合には、同じ遺伝情報を持ち、移植時に拒絶反応が生じないE S細胞を作ることが可能

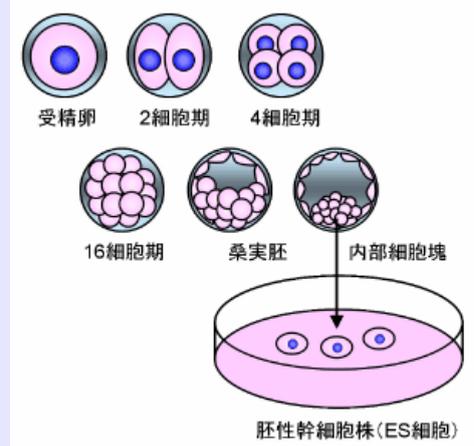
いずれも実用化に向けた研究開発の途上であり、次のような特徴と課題がある。

体性幹細胞は、生物の体にもともと備わっており、自己の細胞を用いて組織を再生した場合には倫理的な問題や拒絶反応の心配もないことから、細胞移植における重要な細胞供給源として期待される。一方で、体性幹細胞を生体外で増殖させる際、自己複製能と分化能をいかにして維持するのかという点が研究の大きな課題になっている。

E S 細胞及び i P S 細胞は、生体外にて、理論上全ての組織に分化する分化多能性を保ちつつ、ほぼ無限に増殖させることができるため、再生医療への応用に注目されている。

ヒト E S 細胞は、不妊治療で使われずに破棄される受精卵や胚を用いて作製する (図3) ため、子宮に戻せばいずれヒトになり得る受精卵や胚を壊さなければつけないという生命倫理的問題が生じる。また、受精卵の遺伝情報を受け継いでいるため、移植される患者の免疫反応により拒絶反応を引き起こす場合があるが、この点については、2013年5月に、体細胞核移植技術を用いて作製したヒトクローン胚から E S 細胞を作製することに成功したとの報告もあり<sup>1</sup>、再生医療への応用の可能性が模索されている。

図3 / E S 細胞作製の流れ



資料：文部科学省「i P S 細胞等研究ネットワーク i P S 細胞物語 第5回」

この E S 細胞が抱える大きな障壁を一挙に飛び越え、再生医療実現への道を切り拓いたのが i P S 細胞である。i P S 細胞は、血液や皮膚などの体細胞を用いるので受精卵や胚は使用せず、この点についての生命倫理上の問題はない。更に自己細胞を用いて作製すれば拒絶反応の心配はないと考えられる。

一方で、i P S 細胞、E S 細胞に共通して存在する課題として、移植する細胞・組織の中に、分化し損なった細胞が残存している場合に、腫瘍を形成するリスクがあり、現在、このリスクを低減させるための研究も進められているところである。

### (3) i P S 細胞の初期化メカニズムの解明

i P S 細胞を医療に活かす研究を進めるとともに、基礎研究の成果に基づく技術開発も進め、これまでに腫瘍化リスクが低く、安全性の高い i P S 細胞作製法や目的細胞への分化誘導法の確立、未分化な i P S 細胞を排除するシステムの開発などの成果が得られている。

平成18年に山中教授らにより4つの遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) が同定され、体細胞の初期化を誘導する方法が明らかにされた。しかし、これら4つの遺伝子がどのようなメカニズムで既に分化した細胞を初期化するのかはまだ解明されていない。今後、i P S 細胞の初期化メカニズムを解明することで、より安全かつ効率的な i P S 細胞が樹立できることが見込まれており、研究の進展が期待される。

また、i P S 細胞だけでなく、E S 細胞も含めた多能性幹細胞に関する基礎的な知見の蓄積も重要である。

<sup>1</sup> Tachibana M(立花真仁), *et al.*(2013)  
Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer  
*Cell* **153**, 1-11  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.006>

i P S細胞は、再生医療研究及び創薬研究等に新たな道を切り開いた。しかし、腫瘍化リスクなどへの懸念や目的細胞・組織への分化・誘導技術の確立など、移植医療に利用するために、どのような操作をすればいいか、全てが明らかになっているわけではなく、越えなければならないハードルがまだまだ数多く残されている。このような問題を回避するため、i P S細胞を経ずに再生医療等の実現を模索するダイレクトリプログラミング研究も進められている。

ダイレクトリプログラミングとは、i P S細胞を介さずに直接、目的の細胞へ転換する技術である。これまでの研究成果としては、2010年1月にスタンフォード大学Marius Werning博士らのグループがマウスの皮膚細胞に3つの遺伝子(Asc1, Brn2, Myt1)を導入すると、皮膚細胞から直接、神経細胞へ変化することを発見し、全く異なる系譜へのダイレクトリプログラミングを初めて報告した<sup>1</sup>ことが挙げられる。

## 2 再生医療・創薬研究の現状と課題

体中のほぼ全ての細胞に分化でき、ほぼ無限に増殖できるi P S細胞の能力は、医療へ幅広く応用できる可能性を秘めている。前述した再生医療をはじめ、創薬・疾患研究や遺伝子治療と融合した新しい医療への道を開くものとして世界中から期待されている。

現在、本格化しているi P S細胞等を用いた医療応用について以下に紹介する。

### (1) 再生医療の現状と課題

#### ① 再生医療における現在の取組

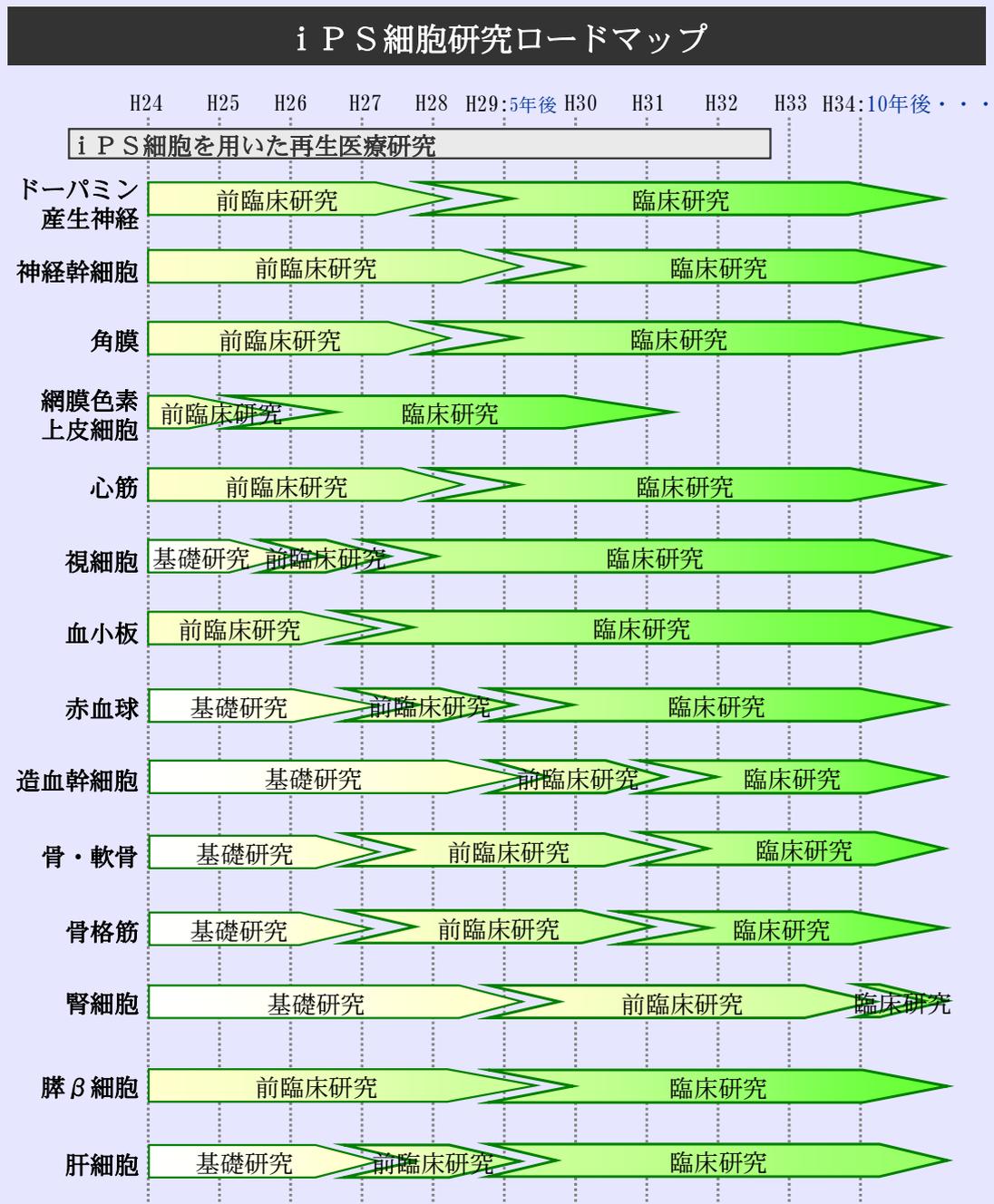
再生医療とは、けがや病気で失った臓器や組織に体外で培養した細胞等を移植して失われた機能の一部を補うことを目的とした医療であり、上記の幹細胞を用いて行われる。

我が国における体細胞や体性幹細胞を用いた再生医療研究の現状は、臨床研究では心不全や肝硬変、角膜損傷、脳梗塞等を対象とした治療が約70件(平成25年4月末現在)、治験では、熱傷や軟骨欠損症を対象とした製品開発が8件(平成25年4月末現在)実施済み又は実施中であり、このうち2品目が既に保険適用されている。

i P S細胞については、理化学研究所及び公益財団法人先端医療振興財団先端医療センターが、i P S細胞由来の網膜色素上皮細胞を用いた加齢黄斑変性治療の臨床研究計画を厚生労働省に申請している(後述)。その他の疾患については、心不全、血小板減少症、網膜色素変性症は平成28年度頃、脊髄損傷及びパーキンソン病は平成29年度頃に臨床研究の開始が見込まれている(平成25年2月1日 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会 幹細胞・再生医学戦略作業部会決定) (図4)。

<sup>1</sup> Vierbuchen T., *et al.*(2010)  
Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors  
*Nature* **463**(7284):1035-41  
<http://dx.doi.org/10.1038/nature08797>. Epub 2010 Jan 27

図4 / iPS細胞を用いた再生医療研究ロードマップ



資料：文部科学省 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会  
ライフサイエンス委員会 幹細胞・再生医学戦略作業部会