

講演 2

**人工多能性幹(iPS)細胞がつくる新しい医学**

物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター長/

再生医科学研究所教授 山中 伸弥

京都大学の山中です。本日は、よろしくお願ひします。

それでは、きょうは 45 分ほどの時間の中で、最近、私たちが報告いたしました新しい幹細胞であります iPS 細胞について、ごく簡単ではありますが、ご紹介いたします。

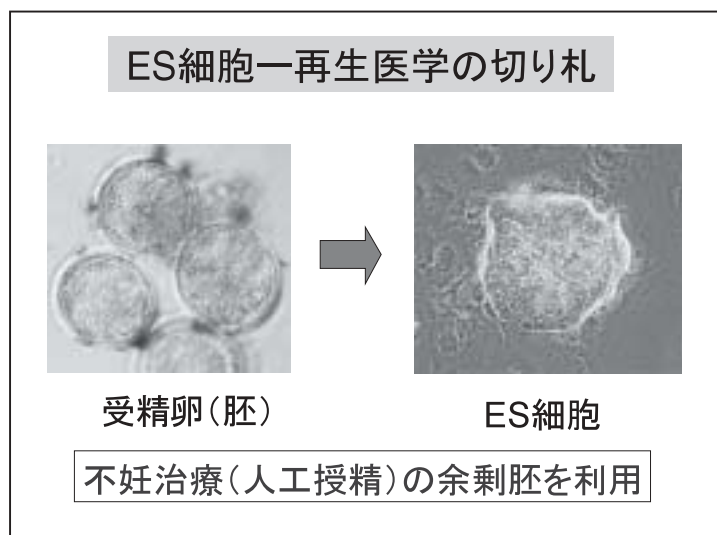
1990 年代の 10 年を今から振り返ってみますと、非常に移植医学が発達した時代でありました。心臓移植をはじめといたしまして、骨髄移植等の移植が発達いたしました。寝たきりだった心不全の患者さんが心臓移植を受けることによって運動できるようになって、外国ではそういった方のオリンピックもあるくらいで、ほんとうに劇的な改善が得られます。

また、白血病であるとか重症の貧血の方には骨髄移植という治療がございまして、従来は不治の病と言われていました白血病が、今では骨髄移植をすると治るんだというような時代になってきています。俳優の渡辺謙さんという方も白血病でありましたが、骨髄移植を受けられることによって、今、国際的なスターに、活躍されているわけでございます。

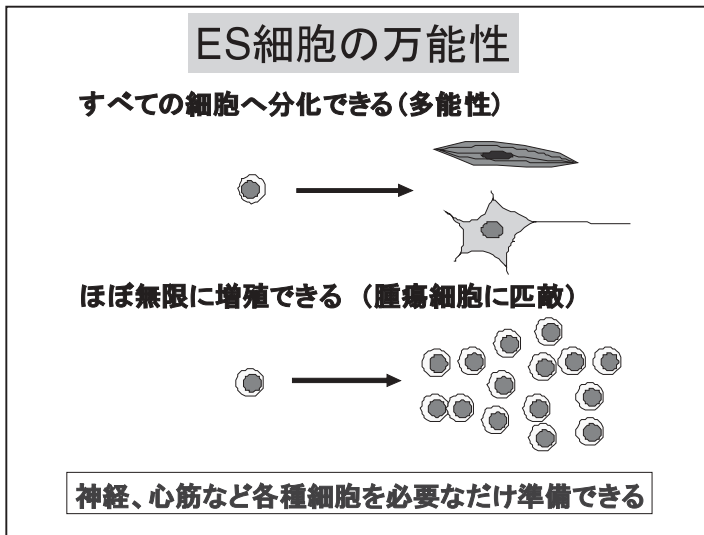
しかしながら、この移植医学の最大の問題の 1 つは、移植する臓器であるとか細胞の不足であります。ドナー不足が大きな問題でありまして、日本におきましては心臓移植というのは実際上も行われていないですし、それから白血病に対する骨髄移植に関しましても、ドナーがあらわれる前に患者さんが亡くなってしまうということが、今、大変問題になってい

ます。今、先ほどの中辻先生や私たちが目指しております再生医学という医療は、ある意味、移植医学と共通点が多いんですけども、従来の移植医学との違いは、再生医学においては患者さんに移植する臓器であるとか細胞を人間の手で増やしたりつくり出したりして、それを移植すると。従来の移植医学は、脳死の方なりご家族の臓器の一部をいただいたものを、そのまま移植するという治療だったんですが、再生医学はそういったものを人間でつくるんだ、増やすんだという点で大きな違いがあります。

この再生医学の切り札の 1 つとして期待されているのが、先ほど中辻先生からご紹介がありました胚性幹細胞、すなわち ES 細胞であります。この細胞は、先ほどと重複になりますが、受精卵から科学者がつくりました幹細胞であります。ヒトの場合は、先ほどもありましたように、不妊治療、人工授精でどうしても受精卵が余ってしまうんですけども、そういったものを利用して樹立されています。



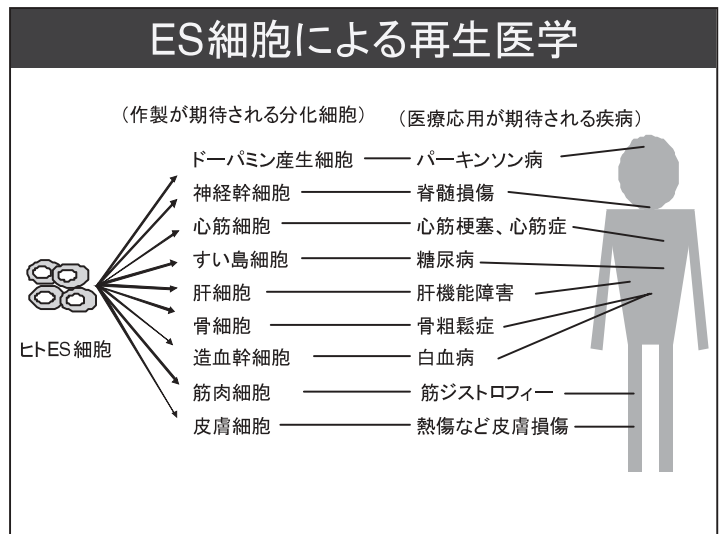
2つのすごい能力がございまして、1つは、私たちの体をつくっている 200 種類以上の細胞があると言われてしていますが、そういったすべての細胞になる可能性がある多能性と言われる



能力であります。もう1つは、ある意味、がん細胞と同じくらい、ほぼ無限に増える能力であります。この2つの能力がES細胞にはございまして、少なくとも理論的には、神経でありますとか、心臓でありますとか、そういう臓器はなかなか、まだまだつくれないですが、そういった臓器の細胞を必要なときに必要な量だけつくることができると。そういったことから、再生医学の切り札の1つとして期待されています。

ここに示しましたように、多くの細胞をつくりまして、そこから、一番右側に示していますようなさまざまな病気や脊髄損傷等のけがの治療に使えるんじゃないかというふうに期待されています。

私は、基礎研究を行う前は、もともと整形外科医でございまして、その経験の中で一番悔しいというか、なかなかどうしても治療できない疾患は脊髄損傷であります。このクリスティーナ・リーブさんは先代のスーパーマンでありまして、おそらく世界で一番有名な脊髄損傷の患者さんの1人であると思



います。彼はほんとうにその後もスーパーマン的に自分の治療に取り組まれて、一生懸命努力されましたが、残念ながらなかなか回復することはなく、数年前に亡くなってしまいました。彼は、自分の治療に加えて、ハリウッドでつくられた私財を投じてクリスティーナ・リーブ財団というのをつくられて、脊髄損傷の治療に対する研究に多大なる貢献をされています。今なお、その財団は活動しています。彼が一番期待していた細胞がES細胞です。

ES細胞を使いますと、ES細胞を増やした後に神経のもとになる細胞をつくりまして、それを脊髄損傷の患者さんに移植することによって、完全に治るといのはなかなか難しいかもしれませんが、相当な機能の回復が望めるんじゃないかというふうに期待されています。

ES細胞を使いますと、ES細胞を増やした後に神経のもとになる細胞をつくりまして、それを脊髄損傷の患者さんに移植することによって、完全に治るといのはなかなか難しいかもしれませんが、相当な機能の回復が望めるんじゃないかというふうに期待されています。

少なくとも動物の実験におきましては非常に効果が認められておりまして、これはラットの脊髄損傷のモデルでありまして、下半身、後ろ足が麻痺している状態になっています。これは、アメリカのジョンズ・ホプキンス大学の実験の結果なんですけれども、このラットにヒトのES細胞から分化させた神経のもとになる細胞を移植すると、そういう実験をアメリカのほうで行われました。

そうしますと、これが移植後の動物になりますが、先ほどと比べますと明らかに後ろ足に力が入っていると。完全にはもとどおりになっていませんが、このように拡大しますとよくわかりますが、一生懸命動かしています。これくらい回復いたしますと、もし人間で同じことが起こりますと、患者さんにとっては全然違う毎日になると考えられます。

このように脊髄損傷以外にも多くの病気に対する治療が期待されています。ヒトのES細胞ができましたのは1998年です。ちょうど10年前です。しかし、期待は大きいんですけれども、この10年たった今なお、世界中のすべてのどの国を見ても臨床試験といえますか、実際の患者さんにES細胞からつくった細胞を投与したということは1回も行われていません。じゃ、なぜかということですが、それはES細胞に幾つかの問題点があるからです。

1つの問題点は、やはりES細胞が受精卵からつくるという点が問題であります。患者さんご自身の細胞からはつくれないということで、どうしてもES細胞に由来する細胞を患者に移植いたしますと、拒絶反応というものが起こってしまいます。A型の血液型の方にB型の血液を移植するのと、ある意味、同じような状況で、非常に拒絶反応が懸念されます。これが問題点の1つでございます。

これに対しましては、核移植という、もう1つのクローン技術です。これとES細胞の技術を組み合わせることによって、拒絶反応を克服できるんじゃないかというふうに期待されています。

具体的に言いますと、この図にありますように、患者さんの例えば皮膚の細胞を少しとってきて、その核を取り出します。私たちの遺伝子の情報というのは、すべて核の中に入っています。この核を、女性のボランティアの方からいただく必要がありますが、受精していない未受精卵をいただきまして、その核と入れかえます。顕微鏡下に、非常に熟練を要する技術であります、核を入れかえます。

しかし、この核を入れかえた後も、普通でしたら受精していませんので発生が始まらないんですが、ここに電気刺激とか薬剤による刺激を与えますと、ある意味、受精したのと同じ感じ違いで発生が始まると。ブラストシスト、先ほどのお話にもございましたようなところまで発生するということが多くの動物において確かめられています。

こうやってつくった胚のことをクローン胚というふうに呼ぶわけですが、もしヒトのクローン胚を例えば子供さんが欲しい女性の子宮に移植してしまつたとしますと、それはクローン人間をつくる試みとなってしまいまして、我が国でこういうことを行いますと逮捕されます。刑事罰の対象になります。これは行ってはだめなんですけれども、そのかわりにクローン胚からES細胞をつくらうということが期待されています。これに関しましては、我が国でも研究を行ってもいいということが、既にゴーサインが出ています。

そうしますと、このES細胞は、核をとった患者さんにとっては遺伝情報が同じですので、この患者さんにとっては、ある意味、オーダーメイドES細胞となります。ですから、この

患者さんに使う限りは拒絶反応が起こらないだろうというふうに期待されています。実際、ネズミを使った実験では成功しています。

ただ、昔からクローン胚をつくるということは、霊長類で非常に難しいということが知られています。サルでなかなか成功しないと。マウスとかウシではできるんだけど、ヒトはなかなか難しいんですが、サルを使った実験で、霊長類では非常に難しいということが知られていますので、こういったことが現実になるのはもっと先のことだろうと思っていたんですけども、ちょうど2年くらい前に韓国のファン先生たちが、患者さんの皮膚細胞から先ほどの技術でクローンのES細胞をつくることに成功したという論文を発表されまして、世界中を驚かせたわけでありまして。

私たちは、ファン先生の動物におけるクローン技術の高さというのはよく存じ上げておりますので、さすがというふうに思ったわけですけども、残念ながらこれは捏造でありまして、実際のところは、産婦人科の非常に大きな病院と組まれて、2,000個以上のヒトの卵子を使って実験されたんですけども、クローンのES細胞は一つもできなかったということが今ではわかっています。

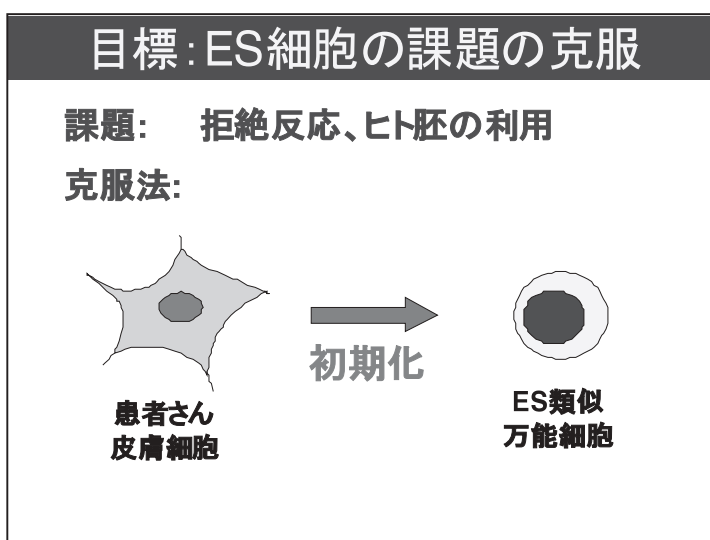
ですから、やはり技術的に非常に難しいんだということが後に残されました。いまだにヒトでは、だれもこの技術は成功していません。去年には、サルで初めて2つだけクローンES細胞ができたということが報告されましたが、ヒトではまだまだ難しいというのが現状であります。したがって、移植後の拒絶反応というのは、いまだに非常に大きな問題として残っております。

それから、もう1つの問題は、そもそも根本的に治療のためとはいえ、ヒトの命のもとでありますヒト胚を利用していいのかという問題がありまして、我が国においてもヒトES細胞を扱う場合は非常に慎重な運用が求められておりますし、アメリカでは大統領が非常に強く反対されております。大統領は拒否権ということが発動できますが、ブッシュ大統領は、議会のほうでヒトES細胞の研究に国のお金を使うようにするという法案が可決されたんですけども、それに対して今まで2回も拒否権を発動されています。

ということで、このような2つの問題から、非常にES細胞はすばらしい細胞なんですけれども

使いにくい。運用上、実験も非常に慎重に行う必要があるという問題から、研究の進行がどうしても遅くなっているというのが現状であります。

そこで、私たちの研究室では、ES細胞のすばらしい性質は生かして、先ほどご紹介しました拒絶反応であるとか、ヒト胚の利用といった問題点を何とか回避できないかということを目標に研究を重ねてきました。



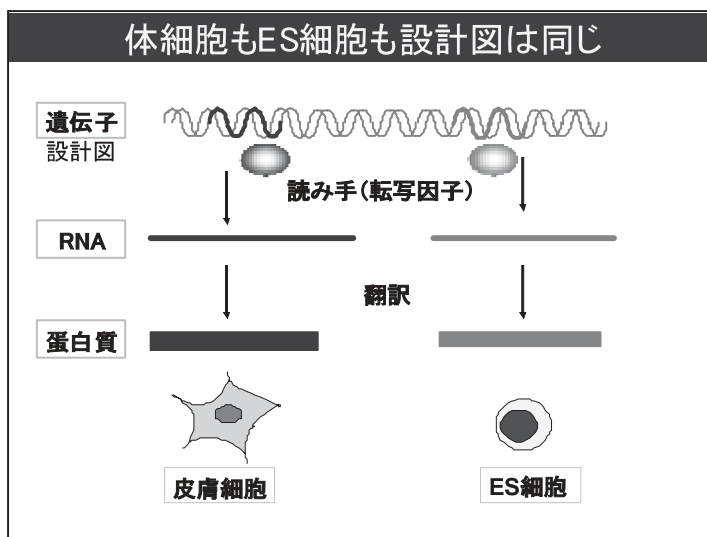
具体的には、患者さんご自身の皮膚の細胞や、その他の体の細胞から初期化という現象を

誘導することによって時計の針を巻き戻すと。分化した細胞を未分化の状態に戻すということを起こして、ES細胞に類似した細胞をつくれないうことに取り組んできました。しかし、ご存じのように、ES細胞と例えば皮膚の細胞というのは、見た目も全然違いますし、能力も全く違う細胞です。ほんとうに皮膚の細胞からはES細胞のような細胞がつけられるのかということは、皆さんも思われると思います。

しかし、私たちは、それは夢ではないというふうに考えました。なぜかといいますと、皮膚の細胞もES細胞も、見た目は全然違うんですが、設計図は全く一緒なんです。細胞にとっての設計図は何かというと、それは遺伝子です。私たちの細胞は、約2万個と言われる遺伝子をすべての細胞が持っておりまして、それが設計図なんですが、ESも皮膚細胞も一緒なんです。

じゃ、なぜ同じ設計図から全然違う細胞ができるかといいますと、それは設計図の読まれる部分が違うからです。例えるなら、2万ページある設計書について、細胞をつくるために2万ページ全部を読まれるわけではありません。大体数千ページぐらいが読まれると言われてます。その読まれるページが細胞によって違うので、全然違う細胞になると。どのページを読むかというのを決めるのが読み手でありまして、科学的な言葉でいいますと、転写因子と言われてる因子たちです。

例えば皮膚細胞の場合は、青色の読み手、転写因子が遺伝子の2万個あるうちの青いページを読み取って、それによってRNA、たんぱく質ができて、そのたんぱく質の組み合わせによって皮膚という細胞の性質が決まっています。一方、ES細胞におきましては、また違う赤色の転写因子、読み手が遺伝子の別の部分、赤のページを読み取って、それで赤のRNA、赤のたんぱく質ができて、その組み合わせによって全然違うES細胞になっています。ですから、設計図は一緒なんです。違うのは読み手です。



ということで、私たちは皮膚の細胞にES細胞で読み手の役をしている転写因子を、今発達しています遺伝子工学という方法を使って、無理やりそういった読み手の遺伝子を働かせてあげることによって設計図の赤い部分が読まれるようになって、皮膚細胞がES細胞に似た性質を獲得するんじゃないかと、そういうふうに考えました。

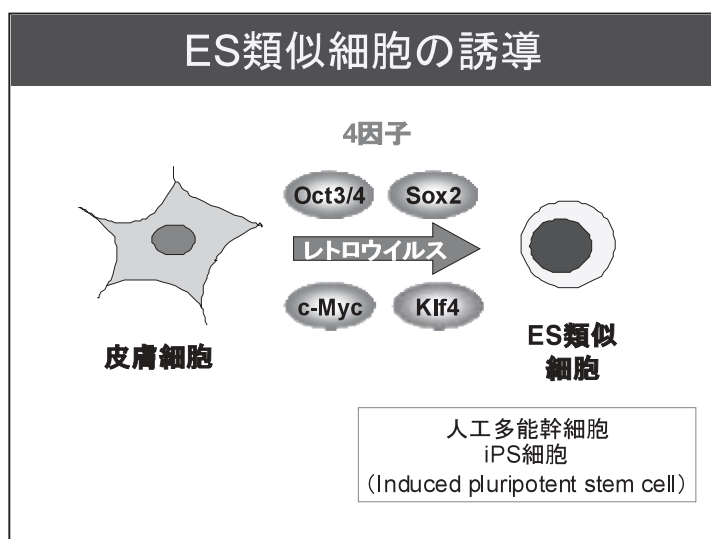
そこで、まず行った研究は、ES細胞で働いている転写因子を徹底的に調べて探そうという研究でありました。これは数年を要しましたが、ちょうどこの近くに理化学研究所がございまして、林崎先生という先生がおられますが、その先生がいろんな細胞で働いている遺伝子のカタログをつくるという大変な仕事をされていまして、それが2000年ごろに最初の成果が出てきたころでした。

私たちは、その成果を利用させていただきまして、ES細胞で働いている読み手というの

を非常に効率よく、従来の実験的な方法だったら数年かかると思ったんですが、林崎先生のデータベースを使わせてもらったら3時間で100個くらいの候補がばっと出てきて、あとは実験的にそれを確かめるということで2年ぐらいかかりましたが、ここに9個だけ示しておりますが、これだけじゃないんですが、24個くらいのES細胞で働いている読み手の候補が見つかってきました。

そこで行いましたことは、皮膚細胞に今の読み手、一つ一つを入れては、ES細胞みたいな細胞になるかどうかを見たわけですが、これは残念ながら、どの1個を入れても皮膚細胞のままでした。やはり私たちの考えは間違っているのかな、そんなに甘くないのかなと思ったんですが、こういう実験を私は指導しているだけなんです、実際に行っている若い研究者の人はめげずにどんどん実験するとわかったことは、1個ではだめなんです、候補で絞った24個を全部同時に入れると、頻度は少ないですがES細胞に似た細胞が出てくることがわかりました。

その次は、24個全部を入れる必要はないだろうということで、24個から絞り込みを行いました結果、1個ではだめだったんですけども、ちょうど今から2年くらい前に、まずマウ

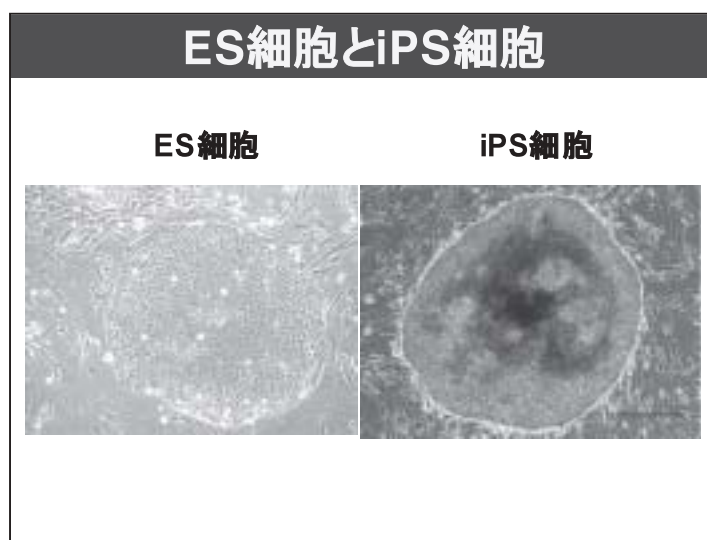


スの皮膚細胞に、ここに示しました4つの読み手、転写因子を同時に、レトロウイルスという遺伝子治療でも用いられています遺伝子を導入する方法でマウスの皮膚細胞に導入いたしますと、ES細胞に非常にそっくりな細胞ができるということがわかりまして、この細胞のことをiPS細胞と、英語でインディースト・プルリポテント・ステムセルといいますが、その頭文字をとってiPS細胞、人工多能性幹細胞というふうに名づ

けました。

その後、ヒトで同じことができるかということを一先懸命調べまして、去年の暮れ、11月に、ヒトでも同じ組み合わせの転写因子を大人の皮膚の細胞に導入することによってiPS細胞ができるということを報告いたしました。

この写真は、ヒトのES細胞とヒトのiPS細胞を比べていますが、見た目はほんとうにそっくりです。細胞を培養している容器にラベルするのを忘れて、どっちがどっちかわからなくなります。それくらい見た目はそっくりであります。



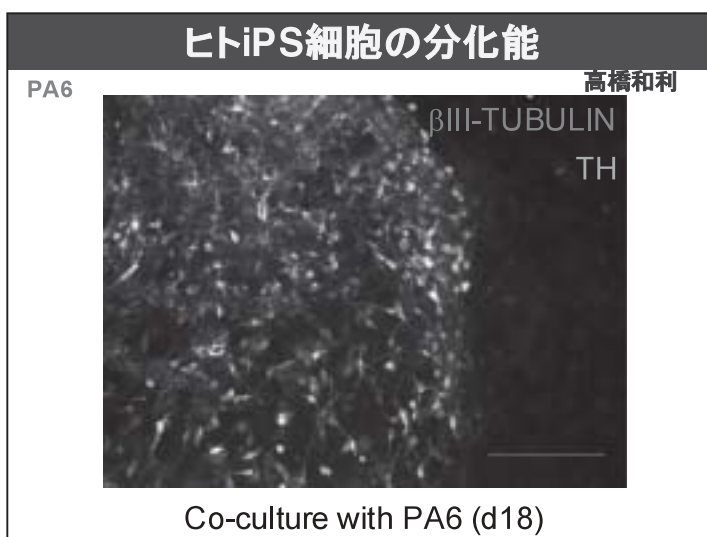
これは、大きな丸がございますが、先ほどの中辻先生のお話にもありましたが、決して1個の細胞ではありません。ES細胞は非常に一個一個が小さい細胞で、ここには多分、数百個以上の細胞が集まっています。そうやって集まりになって、初めてES細胞を見ることができます。これ全体で、1ミリくらいの大きさです。見た目は、ヒトのES細胞とiPS細胞は全く区別が付きません。

能力はどうかということで、iPS細胞がいろんな細胞に分化することができるかということ調べました。最初に、ES細胞には2つのすごい能力があると。どんどん増殖する能力と、それからいろんな細胞に分化する能力があるというふうにご紹介しましたが、まず増殖能力というのはES細胞と同じようにあるというのは培養しているとすぐにわかりましたので、次は、もう1つの大切な性質であります、いろんな細胞に分化できる多能性があるかということ調べていきました。

この万能性、多能性の確認をどうやって行うかということですが、幾つかの方法がございます。まず、1つは、動物や人間の体の外で分化を誘導するという方法であります。ES細胞の場合は、マウスのES細胞でもヒトのES細胞でも、シャーレの中で心臓の細胞ですとか、心筋の細胞ですとか、骨髄の、血液のもと細胞ですとか、それから皮膚の細胞ですとか、そういったいろいろな細胞に体外で分化させることができるということが知られています。ですから、万能、多能性があるということがわかります。

体外でこういうことができるから、こういった細胞を薬の研究に使ったり、将来的に再生医療に使ったりできるんじゃないかというふうに期待されているゆえんでもあるわけですが、これと同じことがiPS細胞でできるかという実験をしました。これは、ヒトのES細胞を使って、これまでに神経に分化させたり、心臓に分化させたりという研究がすごく進んでおりますので、その方法をiPS細胞にもあてはめたということであります。

そうしますと、まずわかったことは、iPS細胞はヒトのES細胞と同じように神経細胞に分化するということがわかりました。このスライドはちょっと専門的なんですが、赤で染まっている細胞が神経細胞であります。それから、もう1つ、緑で染まっている細胞は、これも神経細胞なんですが、神経細胞の中でも特に特殊な細胞でありまして、ドーパミンという物質を産生する細胞であります。



ですから、この緑色の細胞は、パーキンソン病の患者さんの治療に使える可能性のある細胞であります。こういった細胞をヒトのES細胞と同じ方法で、ヒトのiPS細胞からもつくることができるということがまずわかりました。

次に、心臓はどうかと。心臓の細胞に分化することができるかということを探りました。これもヒトのES細胞で、ちょうど去年、非常に効率のいい心臓の細胞への分化させる方法が発表されたばかりでしたので、その方法をヒトのiPS細胞にあてはめました。そうしますと、ちゃんと分化いたしました、このようにどくどくと、ちょっと遅いんですけども、ちゃんと拍動する心臓の細胞に分化するということがわかりました。

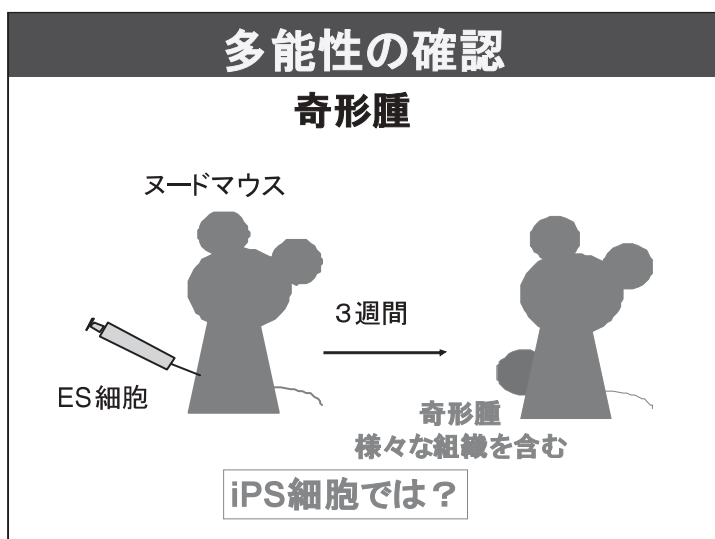


このiPS細胞は、36歳の白人の女性のほおの皮膚の細胞に由来する細胞からつくったiPS細胞なのですが、もともとほおの細胞だった細胞がこのように心臓の細胞に分化することがわかりまして、この拍動を見たときに私たちは、確かにES細胞に近いヒトのiPS細胞ができたんだということを確認しました。

それから、多能性、万能性の確認のもう1つの方法は、これも中辻先生のお話にもございましたが、奇形腫という特殊な腫瘍をつくるという力がES細胞にはございます。これは、具体的にご説明いたしますと、遺伝子を操作することによって拒絶反応が非常に起こらないようにした、そういう免疫不全マウス、ヌードマウスと、さらに強く免疫を抑制したマウスとしてはスキッドマウスというマウスがございまして、そういったマウスがいます。

ヌードマウスというのは、ほんとうに体の毛が一本もなくて、つるつるだからヌードマウスというんですけれども、免疫も非常にないということで、そこにES細胞を皮下に細い針を使って移植するわけですが、そういうことを行っても拒絶反応が起こりません。先ほど、拒絶反応が非常に問題だと言いましたが、こういったマウスを使うと拒絶反応を防ぐことができます。マウスやヒトのES細胞を免疫不全マウスに移植しますと、マウスのES細胞の場合は3週間ぐらい、ヒトのES細胞の場合は2カ月ぐらいたちますと、最初は全然膨らんでいなかったんですが、ぼこっと、いわゆる腫瘍ができます。良性腫瘍なんですけれども。

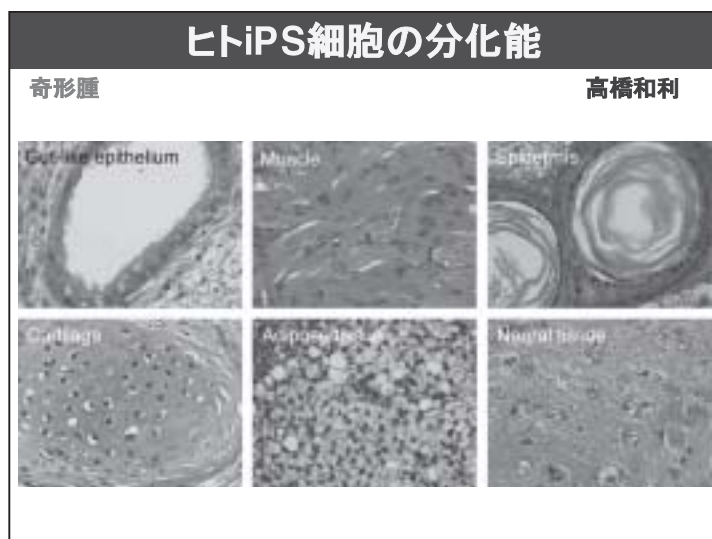
そして、この腫瘍の中身を切って、どういったものからできているかというのを見ますと、神経でありますとか、筋肉でありますとか、骨でありますとか、いろんな体の組織がごちゃごちゃにまざったような腫瘍でありまして、奇形腫という名前がついている腫瘍があります。ES細胞は、この奇形腫をつくれるということは、先ほど言い



ました。ES細胞は、この奇形腫をつくれるということは、先ほど言い



ましたようなさまざまな細胞に分化することができるという証拠であります。



これと同じことをヒトの iPS 細胞で行いますと、確かに腫瘍ができて、その腫瘍の中を調べますと、これは英語で書いていますが、このように立派な奇形腫ができます。左上は管状になっていますが、これは腸管です。腸の組織と思われるような組織もできますし、上の真ん中は筋肉です。骨格筋、運動の筋肉もできますし、右上は皮膚。

もともと皮膚からつくった iPS 細胞ですから、ある意味、当たり前か

もしれませんが、皮膚の細胞もできます。左下は軟骨の細胞です。こういった細胞は、将来、関節の病気の治療に使えるかもしれません。脂肪組織もできますし、右下は神経組織もできるということで、ヒトの E S 細胞と同じように iPS 細胞からも奇形腫ができるということがわかりましたので、こういった実験から、ヒトの E S 細胞と同じようにヒトの iPS 細胞は多能性、万能性があるということが確認できました。

これまでいろいろな方法で、今お示した以外のさまざまな専門的な方法でヒトの E S 細胞と iPS 細胞を比べていますが、これまでのところほどの検査をしても区別がつかない、そっくりだということがわかってきています。

ということで、こういった iPS 細胞でこれからどういうことができるかということですが、患者さんご自身の体細胞、皮膚細胞から iPS 細胞ができるということがわかってきました。ですから、論文で発表したのは、アメリカで販売されている皮膚の細胞を使ったんですけども、今は日本人の患者さん及び健康な人の皮膚細胞からこういった iPS 細胞をつくるという研究を一生懸命行いつつあるところです。

これは時間の問題でできると思うんですけども、iPS 細胞ができましたら、そこから、先ほどお見せいたしましたように、神経の細胞であるとか心筋の細胞、それから肝臓、膵臓、血液のものの細胞といったさまざまな細胞を分化誘導させることができます。神経とか心臓は、もう既に相当そういったことができるようになっていきます。

肝臓とか膵臓の細胞は、今のところ E S 細胞からでもなかなかまだ難しいですけども、今後、iPS 細胞は受精卵を使いませんので、これまでヒトの E S 細胞を使いたくてもなかなか使えなかったより多くの研究者が iPS 細胞を使った研究ができるようになると考えられますので、研究のスピードが速くなって、肝臓や膵臓への分化誘導の方法もこれから急速に進んでいくんじゃないかというふうに期待しています。

例えば心臓に何らかの病気を抱えた患者さんから、心臓の細胞というのは、今までの技術では取り出せません。生きていた患者さんの心臓の一部を取り出すなんてできませんから、今、患者さんが不幸にも亡くなった後は、解剖したときに一部心臓の細胞をとったりできるかもしれませんが、患者さんがご存命の間はそういうこと、今までの技術はできません。例

えば、それから頭の奥の神経の何らかの疾患の患者さんからも、脳の奥から神経をとってくるといことはできません。しかし、この iPS 細胞の方法を使いますと、要るのは皮膚の細胞だけですので、そういった方からも皮膚の少しの細胞をいただくと、iPS 細胞を使って神経とか心臓の細胞をつくることができます。

そうしますと、これらの細胞は、その患者さんがなぜそういう病気になるのかという病気の原因解明に非常に役に立つことになりまして、それから、その方にどういう薬が効くのか、その方に特有の変な副作用が起こらないのかということ調べるために非常に有用な細胞になります。これらの実用は、すぐそこまで来ています。

例えば、先ほども中辻先生のお話にございましたが、研究段階では動物実験とか、それからごく少数の治験といいまして、人間に投与した場合は何も副作用が起こらなかったいろいろな薬が、いざ販売されるようになって、1万人、2万人という患者さんが飲まれるようになると、例えば風邪薬とか胃腸薬とかでも起こり得るんですが、特定の方に非常に重篤な不整脈を起こしてしまっ、その方が亡くなってしまいうという不幸な例がこれまでも何回も報告されています。

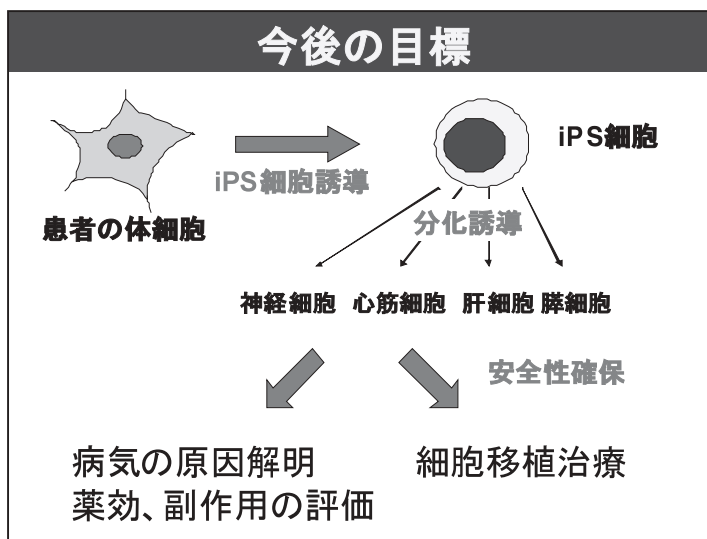
そうしますと、そういった患者さんにとってはたまったものではありません。風邪薬を飲んで心臓がとまってしまったらとんでもないことですし、それから薬を開発した会社にとっても、何十億円というお金を投入してつくったのにもうだめということで、両方から非常に大きな問題になります。

今の不整脈というのは、起こしやすい体質の方がわかっているんです。遺伝的な疾患もありますし、心電図をとれば、この人は薬によって不整脈が起こりやすいという方がわかります。でも、そういう方に、この薬が安全かどうか確かめるために、投与するというわけにはいきません。だって、起こりやすいことがわかっているのに投与して、心臓がとまってしまったらとんでもないことです。

しかし、この方法だと、その方から皮膚を少しだけいただけたら、そこから iPS 細胞をつくって、心臓の細胞を分化させて、先ほどお見せしたような拍動している心臓の細胞にそういった薬の候補を投与することによって、変な不整脈が起こらないかということあらかじめ予測することができるわけです。ですから、こういった使い方は、ほんとうにすぐそこまで来ています。

それから、安全性の問題がまだまだ残っているんですが、iPS 細胞の安全性がしっかり確認されたら、より安全な作製方法ができたら、将来的には E S 細胞のところでご紹介しましたようなさまざまな疾患や外傷に対する細胞移植治療に使える日が来るんじゃないかというふうに考えています。

E S 細胞と違ひまして、iPS 細胞は 4 つ、今は 3 つまで減らすことができましたが、3 つの



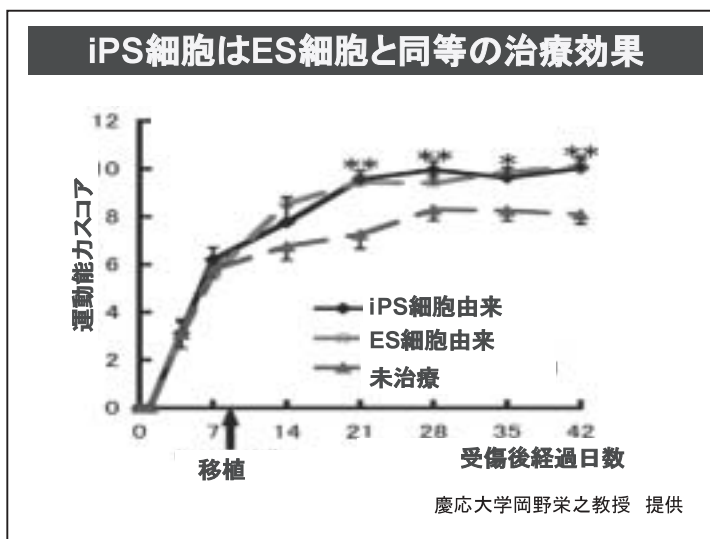
遺伝子を外から無理やり入れることによって、無理やり時計を逆戻しにしてつくる細胞ですから、ES細胞に比べてほんとうに大丈夫かと、安全性の問題でやはり懸念されます。時計を巻き戻すときに変なことが起こってしまって、例えば移植した後にがんになってしまうんじゃないかというようなおそれもありますので、ES細胞よりさらに安全性のことについてはこれから慎重な研究が必要ですが、そういったことが将来的に解決いたしましたら、拒絶反応のない細胞移植治療というものが実現するんじゃないかというふうに私たちは期待しています。

将来的には、例えばこういった脊髄損傷の方からES細胞をいただいて、iPS細胞をつかって、神経もとの細胞をつかってご本人の治療に使うという治療も考えられます。まだまだこれは難しい、今すぐにといいわけにはいきませんが、こういったことが決してただの夢ではないんだという可能性が示されたのは確かだと思います。

実際、私たち京都大学は、慶應大学と密接に連携しておりまして、脊髄損傷等の神経疾患の再生医療に関する共同研究を行っています。患者さんのiPS細胞から神経幹細胞をつかって、その患者さんの治療に使うと。まずは、動物です。マウスであるとか、さらにはサルを使った実験によって、その効果や安全性を確かめています。慶應大学の岡野栄之先生のところ私の学生を1年くらい派遣して、研究を行っています。

わかってきたのは、ES細胞からと同じような効率で、iPS細胞からも神経もとの細胞、神経幹細胞といますが、そういった細胞ができるんだということが既にわかっています。それから、岡野先生のところの開発されていますマウスの脊髄損傷モデル、胸の胸髄部分での脊髄損傷モデルであります。こういったモデルをつかって、9日後にiPS細胞に由来する先ほどの神経幹細胞を50万個移植すると、そういう実験を行いました。

そうしますと、これはモデルをつくった9日目に移植いたしますが、その後の経過であります。縦軸は、どれくらいマウスが運動できるかという能力のスコアで、スコアが高いほどマウスがよく動けると。脊髄損傷のモデルをつくりまして何も治療しませんが、この青（左



図・未治療) のようなスコアになりますが、従来から報告されていますように、ES細胞に由来する神経幹細胞を移植いたしますと、この赤(左図・ES細胞由来) のように有意にスコアが改善します。これは少ないように見えますが、マウスにとっては全然違う暮らしになるほどの効果があります。

この黒(左図・iPS細胞由来) がiPS細胞に由来する神経幹細胞を移植した場合の成績であります、赤

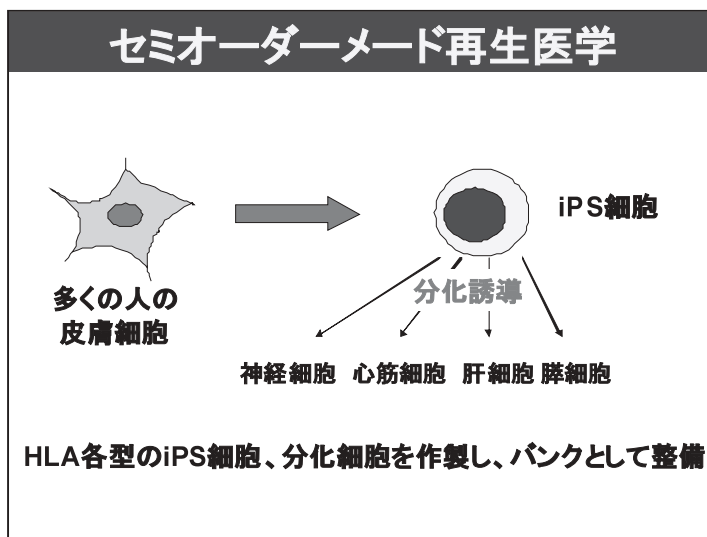
のES細胞と遜色のない治療効果が、マウスにおいてですが確認されています。

今後、岡野先生のところ、まずはマーモセットという小さい小型のサルを使った同様な検査で効果と安全性を確かめていく予定です。

さらに、個々のほんとうの患者さんからの iPS 細胞をつくって、その患者さんご自身の治療に使うという完全なオーダーメイド医療というのは、非常に時間もかかりますし、それから費用もかかってしまいます。特に脊髄損傷の場合は、今、動物実験においては受傷後 9 日目くらいに移植すると効果があるが、それ以降は効果がなくなってしまうということがわかっています。iPS 細胞をつくって、そこから神経幹細胞をつくるのは、最低でも 3 カ月ぐらいかかってしまいますので、9 日は間に合いません。

ですから、私たちが今考えているのは、あらかじめ多くの、これはボランティアの健全な方の皮膚細胞をいただいて、そこから iPS 細胞をつくっておいて、神経のものの細胞もつくっておくと。そういうバンクをつくっておいたらいいんじゃないかということを考えています。

細胞には血液型に相当する HLA というタイプがあります。この HLA のさまざまなタイプをそろえておけば、いろんな患者さんに拒絶反応の少ない、オーダーメイドとは言いませんが、セミオーダーメイドの再生医学が将来できるんじゃないかという、こういうバンクをつくるということも将来的に非常に大事になるというふうに考えています。



この iPS 細胞は、最初、2006 年に報告したときは私たち京都大学だけが行っていたんですが、その後、特に海外の中でもアメリカがものすごい勢いで研究をしております、既に少なくともこの 3 つの大学、ハーバード大学とウィスコンシン大学、そしてカリフォルニア大学のロサンゼルス校、UCLA がヒト iPS 細胞の樹立に成功しています。

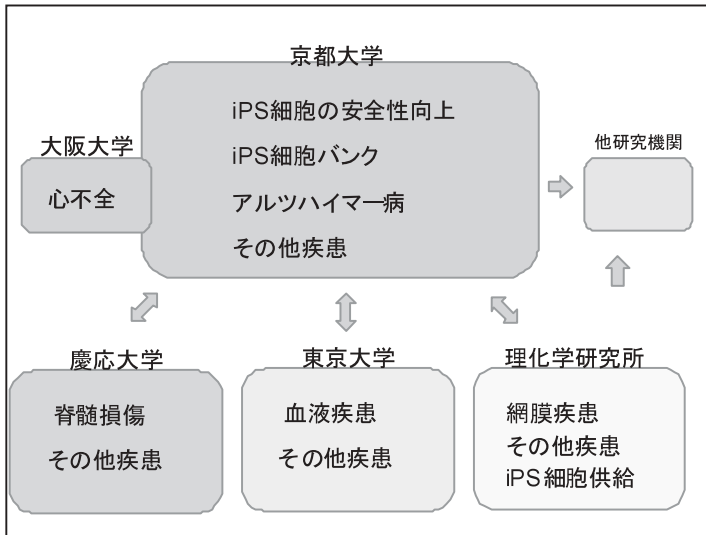
また、ものすごいお金を、研究費を使っております、カリフォルニア州、国ではなくて州が幹細胞に対して 10 年間で 3,000 億円を研究に使うというプロジェクトが既に始まっています。それから、ハーバード大学のございますマサチューセッツ州では、10 年間で 1,200 億円と。このお金のすべてが iPS 細胞や ES 細胞に行くわけではございませんが、相当の部分がそういった研究に今流れていっています。

しかし、我が国におきましても非常に迅速な対応が起こっています。去年の 11 月に私たちがヒト iPS 細胞の樹立を報告しました。まだ 3 カ月しかたっていないんですが、すぐに 12 月には文部科学省や科学技術振興機構、JST が iPS 細胞研究に追加予算を決定していただきましたし、本年の 1 月には京都大学に iPS 細胞研究センターというものが発足いたしました。また、3 月には、つい先週ですけれども、iPS 細胞研究拠点として、京都大学、それから慶應大学、東京大学、さらには理化学研究所という 4 つの拠点が選ばれました。

また、京大の iPS 細胞研究センターの新しい建物をつくるということも、今、その方向でどんどん話が進んでいっています。このように非常に iPS 細胞研究に対しましては迅速な国の対応をさせていただいております、これからは私たち研究者がいかに頑張るかということ

が課題です。

これがこれからの iPS 細胞の研究の、今 4 つの拠点と言いましたが、京都大学、私たちのところでは iPS 細胞研究センターを中心に、より安全な iPS 細胞をつくる。バンクをつくる。そして、アルツハイマー病などの疾患に対する治療に取り組むと。また、私たちの京都大学の拠点は、大阪大学の澤先生にも参加していただいております、心不全の治療にも取り組むというふうに計画を立てています。



また、慶應大学は脊髄損傷等の疾患の治療、東京大学は血液疾患をはじめとする疾患の治療、理化学研究所は網膜疾患をはじめとする疾患の治療。また、iPS 細胞を広く多くの研究者に供給すると、そういった事業も行う予定になっています。私たちの京都大学や理化学研究所から、この 4 つ、阪大を含めた 5 つの機関以外の多くの研究者の方にも広くマウスとヒトの iPS 細胞を供給して、研究を進めていきたいというふうに

考えています。

iPS 細胞は ES 細胞にほぼ匹敵する万能細胞でありまして、この方法によってヒト胚の利用、それから拒絶反応を回避できる可能性があります。また、ヒト ES 細胞は、アメリカのウィスコンシン大学の研究者によってつくられた技術でありまして、先週、その特許が部分的ではありますが認められたという報道もありました。

しかし、iPS 細胞は我が国、京都大学初の技術でありまして、その知財面からも非常に大事にしたい技術であります。しかし、課題もまだまだ多い技術でありまして、やはり最大の技術は安全面の課題であります。無理やり時計の針を巻き戻してつくる細胞でありますので、これからも慎重に安全性を確認するとともに、より安全な作製方法というものをつくっていきたいと思います。それから、今後の創薬への応用、そして再生医学への応用を考えますと、どうしても我が国においても知的財産、特許というものを諸外国に負けないように確保していくと。

**iPS細胞**

**ES細胞に匹敵する万能細胞  
胚利用、拒絶反応を回避  
我が国発の技術**

**しかし**

**安全面での課題  
知的財産、特許の確保**

競争とよく言われますが、この競争は、日本、アメリカ、イギリス、どこか 1 個だけが勝って、あとは負けてしまうと——私、昔、柔道をやっていましたが、柔道は投げたら勝ちで、

負けたら終わりで、負けたら何も残りません。昼にあおむけに寝転がって非常にむなしいんですが、iPS 細胞は確かに競争ですが、しかし、これは患者さんの治療ということを考えますと、すべての国において成果を上げることが、実用に向けて非常に速度が上がるという意味では大事です。どこかの1個の国だけで研究が進んで、ほかの国は進まないということは絶対あってはならないことで、アメリカでも進み、日本でも進むということが非常に大事です。

しかし、日本も頑張って特許、知的財産を確保していくということが非常に大事だというふうに考えています。先ほどの体制によって、何とかアメリカをはじめとする非常に強大、強い国に肩を並べて知的財産を生み出せるように、これからも頑張っていきたいと考えています。

以上の研究は、私は偉そうに話していますが、実験は行っていません。ここに示しましたような非常に若い研究者たちが日夜、きょうも、あしたも実験してます。私は家にいますが。しかし、ほんとうにそういった若い人たちの研究によってできたということを最後に強調したいと思います。また、ほかの大学の、ご紹介しましたように、神経の分化の研究は慶應の岡野先生と非常に強力な協力関係の上で行っておりますし、それから遺伝子を導入する方法は、東京大学の北村俊雄先生のすばらしい方法を使ってなし得たことであります。

以上です。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)