

人工幹細胞と再生医療

2006年、京都大学の山中伸弥教授が「iPS細胞」を誕生させ、ノーベル医学・生理学賞を受賞したことは、まだ記憶に新しいですね。本章では、不可能を可能にした人工幹細胞の誕生とその驚くべき能力について、また、世界が注目する人工幹細胞を活用した再生医療についてみていきます。

(1) 「ES細胞」と「iPS細胞」

研究によって誕生した人工的な幹細胞には、「ES細胞」と「iPS細胞」という幹細胞がある。「ES細胞」の正式名称は、「Embryonic Stem Cell：胚性幹細胞」であり、直訳すると「胚（embryo）=胚盤胞」から取り出した「幹細胞（stem cell）」という意味になる。

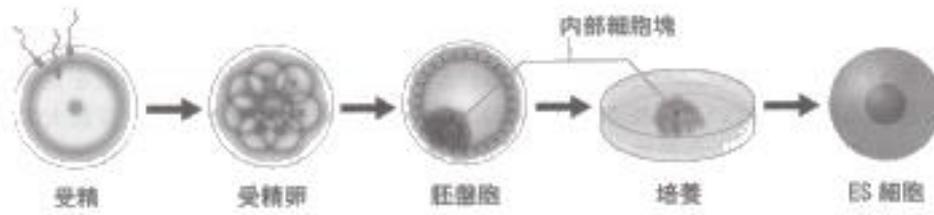
そして、もう1つの幹細胞「iPS細胞」の正式名称は、「Induced Pluripotent Stem cell：人工多能性幹細胞」だ。直訳すると「誘導された（induced）」となり、その頭文字をとって「iPS細胞」と呼ばれている。

研究者たちは、天然の幹細胞（組織幹細胞）の「特定の細胞にしか分化することができない」という限界を打ち破り、ES細胞やiPS細胞といった、さまざまな細胞になれる多能性を持った幹細胞を作り出すことに成功する。

(2) 「ES細胞」の作製とその限界

「iPS細胞」の誕生以前に、既につくられていた幹細胞が、「ES細胞（胚性幹細胞）」だ。ES細胞は、1個の受精卵がおおよそ100個の細胞に分裂した時期に形成される胚盤胞をほぐし、内側にある内部細胞塊を取り出して、特殊な環境下で培養することによって得られる多能性幹細胞だ。ES細胞は、適切な条件を与えれば無限に増え続けることができ、神経細胞や、血球、心筋など体のさまざまな細胞になることができる。ただし、胎児が個体になるために必要な胎盤になることができないため、仮にES細胞を子宮に戻したとしても、妊娠することはない。

- ES 細胞の作製 -



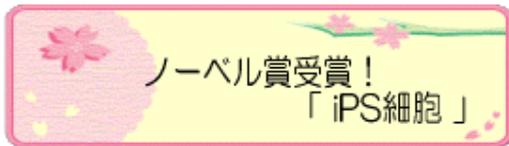
《 ES 細胞に立ちはだかる 2 つの壁 》

ES 細胞の誕生は、難病の患者に移植する細胞や組織を人間の手で作り出す再生医療に役立つと考えられたが、ES 細胞を使用した治療で確立したものは未だに 1 件もない。それは、ES 細胞の実用化には、2 つの壁が立ちはだかるためだ。

1 つ目の壁は、ES 細胞をめぐる「**論理問題**」だ。ES 細胞の作製には、不妊治療が関与してくる。不妊治療では、排卵誘発で得た 10 個程度の卵子を取り出し、体外受精させ、胚（受精卵が分裂してから胚盤胞になるまで）に育てる。そのうちの 1~2 個の胚が子宮に戻されて妊娠が試みられ、残りは妊娠できなかったときの予備として凍結保存される。無事に子どもができれば、保存した残りの胚は子宮には戻されない。この戻されなかった胚のことを、「余剰胚」といい、この余剰胚から作り出された細胞こそが「ES 細胞」だ。余剰胚の多くは廃棄される運命にあるとはいえ、子宮に戻せば胎児になるはずの余剰胚を壊し、ES 細胞へつくり変えることへの批評は根強いものがあり、アメリカを中心とした、ヨーロッパ各地などで新たな ES 細胞作製が禁止され、その後研究は停滞していった。

2 つ目の壁は「**拒絶反応**」だ。ヒトの体には免疫が備わっており、異物を排除できるようにできている。他人の余剰胚からつくった ES 細胞の遺伝子と、移植する患者本人の遺伝子は異なり、ES 細胞はいわば“別人”の細胞となるため、ES 細胞からつくった細胞や臓器は「異物」とみなされ、移植しても拒絶されてしまう。

このように、ES 細胞を応用した再生医療は大きな期待を背負ったものの、高い壁がちはだかった。



ES細胞に立ちはだかった「論理問題」と「拒絶反応」という2つの壁を見事に越える研究を行い、究極の多機能性幹細胞づくりを成功させたのが、京都大学の山中教授だ。山中教授が導き出した仮説は、「ES細胞はさまざまな細胞になれる幹細胞なので、ES細胞の中で活発に働くタンパク質を突き止め、そのタンパク質の設計図である遺伝子を皮膚細胞の中に送り込んでしまえば、皮膚細胞はES細胞と同じように、さまざまな細胞になれる多能性を持った状態に変わるのではないか？」というものだった。

《 iPS細胞の作製 》

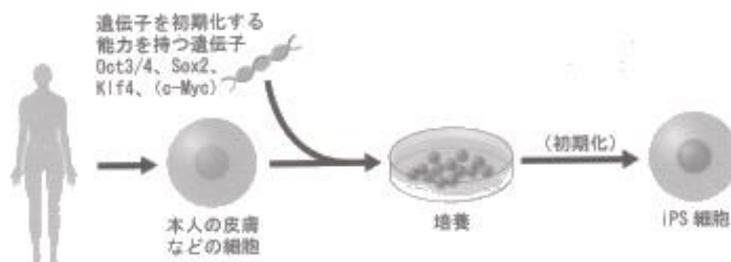
分化して機能や形が決まった細胞を、胚細胞やES細胞のような、さまざまな細胞になることができる状態にまで戻すことを「初期化」と呼ぶ。その初期化を起こすことのできる遺伝子を、ES細胞の中で活発に働くものの中から突き止めることから研究は始まった。

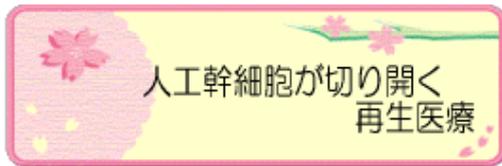
突き止めるべき遺伝子は、1個なのか、10個なのか、それとも100個なのか。当初はそれすらわからない状態の中、約2万数千個に及ぶ遺伝子の数の中から、可能性の高い100個程度の遺伝子リストをつくり、さらに24個、そして初期化に必要な4個の遺伝子を4年がかりでついに絞り出すことに成功する。その遺伝子が「Oct3/4」「Sox2」「Klf4」、そして「c-Myc」の4個だ。

それらは、4個合わせて「山中ファクター（山中因子）」とも呼ばれるようになる。しかし、その後、「c-Myc」は発がん性の高い遺伝子だとされ、現在は「c-Myc」以外の3個の遺伝子を使用している。

これらの遺伝子を自分の細胞から取り出し、皮膚などの細胞に送り込んで培養することでiPS細胞をつくり出す。このように、iPS細胞は、自分の遺伝子と細胞から作製することができるため、ES細胞の壁となった「論理問題」と「拒絶反応」という高い壁を越えることができたのだ。

- iPS細胞の作製 -





再生医療とは、病気やけがで失われた臓器や組織を再生させる医療のことをいうが、他者からの臓器移植が再生医療の中心となっている。しかし、そこには、ドナー（臓器提供者）不足や、拒絶反応などさまざまな問題が生じている。そこで、人工的に幹細胞を作り出すことができるようになった今、これからの再生医療として注目をされているのが、1度研究が停滞した ES 細胞や注目の iPS 細胞といった細胞が持つ再生力を応用して必要な臓器をつくり出し、移植に用いる技術だ。特に、iPS 細胞を応用すれば、拒絶反応が妨げるといふ大きな利点がある。

《 iPS 細胞を用いた再生医療 》

既に、iPS 細胞を用いた治療は行われており、2013 年に目の再生医療の研究がはじまり、2014 年には実際の患者に iPS 細胞を使った手術が行われ、「加齢黄斑変性」という病気の治療に成功している。「加齢黄斑変性」とは、加齢とともに、目の網膜に黄色いシミのようなものができ、物が見えづらくなる病気だ。この症例では、iPS 細胞を加齢黄斑変性に関係する目の細胞（網膜色素上皮細胞）に変化させ、患者の目に移植した。

現時点では、皮膚や角膜、血管、骨、軟骨、神経などが再生できる組織・器官として考えられている。そのほか、パーキンソン病（神経が壊れることにより小刻みな震えが起きる）やアルツハイマー病、1 型糖尿病、心筋梗塞、脊髄損傷、肝硬変などの病気の研究が世界中で行われている。また、病気以外にも歯の再生研究などが進んでおり、近い将来、永久歯が抜け落ちた後でも自身の歯を取り戻すことのできる日が訪れるかもしれない。

しかし、iPS 細胞を作製する際の、遺伝子操作によるがん化の恐れなどが懸念されていることから、安全性が確認されるまで、今後も研究が続いていくとみられている。

コラム：世界を驚かせたクローン羊「ドリー」の誕生

クローン羊の「ドリー」を覚えていらっしゃいますか。クローンとは、一卵性の双子のように「ある個体と全く同じ遺伝子をもつ別の個体」のことを意味する。ES細胞で問題となった拒絶反応を防ぐため、患者本人の細胞から取り出した遺伝子を含む核を、核を取り除き遺伝子が存在しない他人の卵子（未受精卵）に移植し、ES細胞を作り出す「クローンES細胞」という技術がES細胞の次に生み出される。クローンES細胞は、患者本人の遺伝子がつくられるため、拒絶反応の心配はない。

この「クローンES細胞」の技術を用いて1996年にイギリスで誕生したのが、クローン羊の「ドリー」だ。「拒絶反応」の心配のないクローンという形を用いることで新たなES細胞を生み、羊のクローンをつくり出すことに成功する。しかし、ドリーはほかの羊に比べ寿命が短かったことや体の不調など、さまざまな問題を抱えていたことが分かっている。

また、ヒトでのクローンES細胞の成功例はいまだにない。もし仮に成功したとしても、卵子提供者の負担や、クローン人間づくりにつながり兼ねないとして、論理問題が浮上してくる。

このような背景から、やはりiPS細胞の誕生は、ES細胞のさまざまな壁を乗り越える画期的なものだったといえるだろう。

