



みどり



61号 『再生医療①iPS細胞の誕生』

2013年4月1日発行／編集責任者 田中 眞／毎月1日発行／群馬県藤岡市篠塚105-1

<http://www.shinozuka-hp.or.jp/center/>

今月から二回にわたり、話題の iPS 細胞について解説します。

2012年10月、京都大学の山中伸弥教授が iPS 細胞を世界で初めて作成した功績を讃えられ、ノーベル医学・生理学賞を受賞したことは皆さんの記憶にも新しいと思います。2007年の「ヒト iPS 細胞」作製の発表からわずか6年でのスピード受賞で、ヒト iPS 細胞の再生医療への応用に寄せられる期待の高さがうかがわれます。

iPS 細胞は幹細胞の一種である

すっかり定着した「iPS 細胞」の名称は、「induced Pluripotent Stem Cell：人工多能性幹細胞」の頭文字に由来します。その名の通り「人工的」な「多能性」を持つ「幹細胞」です。簡単にいうと「人工的に作られ、生体を構成する胎盤以外の個体の形成に必要な様々な細胞に分化できるという特徴をもつ幹細胞」のことであり、iPS 細胞は数ある幹細胞の一種です。

幹細胞とは何か？

「幹細胞」とは、複数の異なった細胞に分化できる能力（多分化能）と、自分自身を複製する能力（自己複製能）を持つ細胞のことです。

ヒトの体にも血液中の血球成分を作る造血幹細胞、神経細胞になる神経幹細胞、心筋になる心筋幹細胞などの幹細胞が存在することが知られています。これらは「体性幹細胞（組織幹細胞）」と呼ばれます。

しかし、体性幹細胞の多分化能も自己複製能も限定的です。造血幹細胞から神経細胞はできませんし、臓器を再生するほどの増殖能も持っていません。

「全能性」の細胞“受精卵”

ではヒトの体にある、どんな細胞にもなれる「全能性」の細胞は何でしょうか？それは、生命の源である「受精卵」です。受精卵は母体内で胎盤を含む様々な細胞へ分化・増殖していき、最終的に個体を形成します。

体性幹細胞も元々はこの受精卵から分化した細胞ですが、分裂の過程でその全能性は失われてしまいます。

細胞の時計の針を巻き戻す～初期化～

ならば、一度分化した細胞を、時計の針を巻き戻すように、再び受精卵に近いどんな細胞にもなれる「多能性（もしくは全能性）幹細胞」の状態にする（これを「初期化」といいます）ことができれば、細胞、組織や臓器を再生できるのではないかと…世界中の研究者がその作製に挑戦したのです。

もう一つの多能性幹細胞「ES 細胞」

山中先生の研究チームが作製に成功した iPS 細胞は“理想的な条件を持つ”多能性幹細胞でした。その条件とは何なのか…iPS 細胞より前に既に作製されていた「ES 細胞」と呼ばれる多

能性幹細胞を知るところから始めましょう。

全能性細胞である受精卵が約 6 回分裂して約 100 個の細胞の塊になったものを「胚盤胞（はいばんほう）」と言います。胚盤胞の内側の「内部細胞塊」の細胞を取り出して特定の環境下で培養して作製される多能性幹細胞が「Embryonic Stem Cell：胚性幹細胞（ES 細胞）」です（図）。

1981 年に初のマウス ES 細胞が作製され（2007 年ノーベル賞受賞）、1998 年にはヒト ES 細胞の作製が成功しています。ならばヒト ES 細胞を疾患の治療に応用できるではないか？しかしそこには 2 つの問題点があります。一つは他人由来の ES 細胞を患者に移植すると拒絶反応が起こる可能性があること、もう一つは受精卵を使用するという倫理的な問題です。

拒絶反応の問題を解決するために、他人由来ではない自分由来の ES 細胞、すなわち「ヒトクローン ES 細胞」（図）の作製に世界中の科学者が挑戦していますが、完全な意味での成功の報告は未だありません。そしてヒトクローン ES 細胞が作製できたとしても、受精卵が必要であるという倫理的問題は解決されません。

理想の多能性幹細胞「iPS 細胞」の誕生

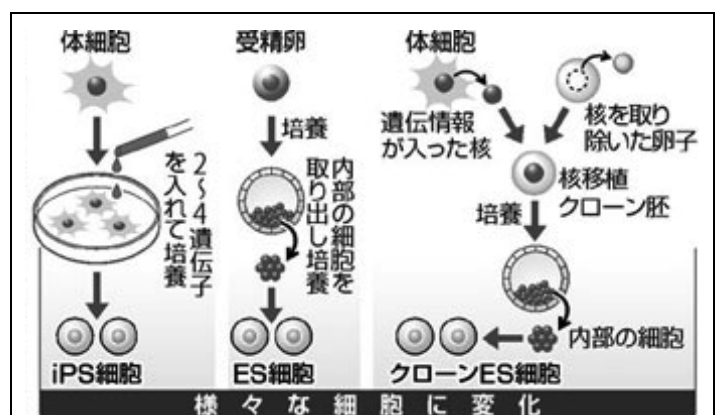
受精卵を用いず、拒絶反応が起きないように患者さん自身から作られる多能性幹細胞の作製を目指して、2000 年、山中先生は成人の皮膚など一度分化した細胞（体細胞）を初期化する研究を開始します。着目したのは ES 細胞の中で活発に働いている因子です。当時公開されたばかりのデータベースや遺伝子工学を駆使して、数万個ある候補因子から初期化に必要な因子を 4 つ突き止めました。2006 年 8 月、マウスの皮膚細胞に 4 個の因子を導入して多能性幹細胞を作製したことを山中先生が発表します（図）。世界初の受精卵を用いない多能性幹細胞、iPS 細胞の誕生です。翌 2007 年 11 月にはヒトの皮膚細

胞から iPS 細胞が作製されました。皮膚細胞であれば採取は格段に容易であり、自分の皮膚細胞から iPS 細胞を作製し、それを必要とする細胞に分化させて自身に移植すれば拒絶反応も起きない…まさに理想の多能性幹細胞なのです。

* * * * *

山中先生と同時にノーベル賞を受賞したのは英国のジョン・ガードン教授です。ガードン教授は 1962 年に世界で初めて体細胞核移植技術を用いて脊椎動物のクローンを作製しました。オタマジヤクシの腸の細胞から核のみを取り出し、あらかじめ核を取り除いておいた別のカエルの未受精卵に移植します。その卵はその後正常に分裂して、元のオタマジヤクシと同じ遺伝情報を持つ“クローン”オタマジヤクシが生まれたのです。この研究は後に“クローン羊ドリー”の誕生へと続きます。

これらの結果から得られた二つの重要な知見（一つは腸の細胞など分化した細胞も、初期化され潜在的に全ての細胞に分化できる「全能性」を維持していること、もう一つは卵子の中に初期化に必要な因子が含まれていること）は、多能性幹細胞研究の基礎となっています。



(2008 年 8 月 18 日読売新聞より)

※ヒトのクローン ES 細胞はまだ作製に成功していない。

図. 多能性幹細胞の作製方法

(文責：金子 由夏)