

特別シンポジウム
「多能性幹細胞研究のインパクト
ー iPS細胞研究の今後 ー」

平成19年12月25日 開催

報 告 書

特別シンポジウム
「多能性幹細胞研究のインパクト ー iPS細胞研究の今後 ー」
平成19年12月25日 開催
報 告 書

平成20年2月発行

＜写真・図版提供＞山中伸弥、西川伸一、中内啓光、花園 豊、岡野栄之、
高橋政代、科学新聞社

＜編集協力＞サイテック・コミュニケーションズ

＜お問い合わせ先＞科学技術振興機構 戦略的創造事業本部 研究推進部 研究第一課
TEL:03-3512-3524 FAX:03-3222-2064 E-mail: crest@jst.go.jp

無断での転載・複写を禁じます。

平成20年2月
JST 戦略的創造事業本部

特別シンポジウム「多能性幹細胞研究のインパクト ― iPS細胞研究の今後 ―」

日 時	平成19年12月25日（火）	10:00-17:25
場 所	第一会場	京都センチュリーホテル
	第二会場	京都大学時計台記念講堂
主 催	独立行政法人科学技術振興機構（JST）	
後 援	文部科学省	内閣府 国立大学法人京都大学
参加者	約900名（第一会場 約650名、第二会場 約250名）	

目 次

特別シンポジウム開催にいたる経緯	2
開会にあたっての挨拶	
北澤宏一（科学技術振興機構理事長）	4
松浪健四郎（文部科学副大臣）	4
松本 紘（京都大学理事・副学長）	5
（付）座長紹介	5
セッションⅠ（座長 井村裕夫 科学技術振興機構研究開発戦略センター首席フェロー）	
iPS細胞の樹立	
山中伸弥（京都大学物質－細胞統合システム拠点/再生医科学研究所教授）	6
iPS細胞のもたらす興奮	
西川伸一（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター副センター長）	8
セッションⅡ（座長 西川伸一）	
ヒトES細胞・iPS細胞からの血液系細胞の分化誘導－献血に頼らない輸血の実現	
中内啓光（東京大学医科学研究所教授）	10
サルを用いた移植研究：iPS細胞利用の有効性と安全性の評価に向けて	
花園 豊（自治医科大学再生医学研究部教授）	12
セッションⅢ（座長 中内啓光）	
iPS細胞の神経分化と脊髄再生	
岡野栄之（慶應義塾大学医学部教授）	14
iPS細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用に向けて	
高橋政代（理化学研究所網膜再生医療研究チームチームリーダー）	16
これからのiPS細胞研究	
山中伸弥（京都大学物質－細胞統合システム拠点/再生医科学研究所教授）	18
来場者の声	20
閉会にあたっての挨拶	
岸本忠三（CREST研究総括/大阪大学教授）	23
広瀬研吉（科学技術振興機構理事）	23
（付録）	
戦略的創造研究推進事業における多能性幹細胞（iPS細胞）研究の推進について（JSTプレス発表）	24
iPS細胞(人工多能性幹細胞)研究等の加速に向けた総合戦略（文部科学省プレス発表）	26

2007年11月21日、山中伸弥・京都大学再生医科学研究所教授は、ヒト皮膚細胞から胚性幹細胞（ES細胞）と遜色のない分化能をもつ人工多能性幹細胞（iPS細胞）の作製に成功したことを発表しました。本シンポジウムは、iPS細胞を用いた再生医療研究の展開・推進を目指すべく、ヒトiPS細胞の作製や動物iPS細胞を用いた再生応用の実験について詳細な報告をし、本研究分野について多角的に俯瞰すると共に、今後のiPS細胞研究の方向性を提示することを目的として開催されました。ここでは、山中教授の研究にいたるまでの幹細胞研究の歴史を紹介し、本シンポジウム開催に至る経緯を記します。

ES細胞の登場

病気や事故、あるいは生まれつきの原因によって器官や組織が損なわれた場合、それらの組織を作り出すことによって治療する再生医療の実現が期待されています。この四半世紀のあいだ、再生医療の実現に向けて世界的に研究が繰り広げられてきました。その研究の中心にあったのが、幹細胞の研究です。

トカゲのしっぽが、切られてもまた生えてくるように、下等な生物には強い再生能力があります。これは、さまざまな組織の細胞に分化できる「多能性幹細胞」によるものです。1970年代から、高等生物でもこの多能性細胞の能力を利用できるのではと考えられるようになりました。

1981年、英国のマーチン・エバンスらは、マウスの初期胚から胚性幹細胞（ES細胞）をとりだし、シャーレのうえで培養し続けることに成功しました。このES細胞は、神経、筋肉、皮膚などに分化する多能性をもっていたのです。ヒトからこのES細胞を取り出して利用できれば、再生医療の実現が大きく近づきます。このため、世界中がES細胞に注目し、研究が始まりました（図1）。

そして1998年、米国のジェームズ・トムソンらがヒトES細胞を得るのに成功しました。しかし、ES細胞を作るには、将来は一人の人間に成長する可能性のある胚を壊す必要があります。この倫理問題をめぐって世界中で議論が巻き起こり、日本を含む多くの国が、

ES細胞研究に慎重な姿勢をとることになりました。

一方、成人や新生児にもES細胞に近い性質をもつ「体性幹細胞」がわずかですが存在します。この体性幹細胞を使って再生医療を目指す研究も行われました。

ドリーがもたらした可能性

ES細胞を再生医療に応用する際には、別の問題もあります。ES細胞は患者さんにとって「他人の細胞」なので、臓器移植の場合と同じく免疫拒絶反応を引き起こす可能性があるのです。

この問題を解決する可能性は、1997年に生まれたクローン羊の「ドリー」にありました。

ドリーは、未受精卵から核を取り除いて代わりに体細胞の核を入れるという手法で誕生しました。この手法で作った細胞は受精卵と同じように振る舞うので、これからES細胞を得ることも可能です。患者さんの体細胞の核

を用いれば、その人自身のES細胞が作れるわけで、拒絶反応のない再生医療が可能となります。これが「ヒトクローンES細胞」です。

しかし、この技術は、未受精卵を材料に使うこと、クローンの作製という二重の倫理的問題を抱えています。2004年に韓国の研究者がヒトクローンES細胞の作製に成功したと発表し、世界に衝撃を与えましたが、後にねつ造であることが発覚しました。

日本は、このES細胞の拒絶反応の問題に対し、多様な免疫型のES細胞を準備しておく「ES細胞バンク」構想で対応しようと準備を進めていました。

もう1つの可能性

ES細胞の作製の際の倫理的問題と応用の際の拒絶反応という2つの問題を一挙に解決できる可能性が、もう1つありました。その可能性を提示したのも、やはりドリーでした。

ドリーの誕生は、研究者たちにとっ

て大きな驚きでした。それまで、発生とは後戻りできないものだと考えられていたからです。

ヒトのDNA全体を、人体の設計図が収録された「分厚いマニュアル」と考えてみましょう。受精卵が分裂を始めてからしばらくは、このマニュアルはどのページも読める状態にあります。つまり、これから作り出される多種多様な細胞の設計図が読まれるのを待っている、不安定な状態になっているのです。これが多能性をもったES細胞の状態です。ところが、発生が進み、皮膚、血管、骨といった組織へと分化していくにしたがって、個々の細胞のマニュアルのうち、分化した細胞にとって必要な情報の部分には「ふせん」が付けられ、必要ない部分は「のり付け」されていきます。マニュアルは、必要なところだけページが開く、シンプルなものになっていくわけです。こうなると、細胞は皮膚細胞なら皮膚細胞、血管細胞なら血管細胞というように、決まった細胞にしか分化できなくなります。

これが、ドリーの誕生以前の考えでした。しかし、ドリーが生まれたことにより、この考え方を改めなければならなくなりました。それまでは、一度貼ったらはがせないと思われていたDNA上の

「ふせん」と「のり付け」が、このマニュアルを未受精卵の中に戻すと引きはがされ、再びマニュアルのすべてのページが読めるようになったのです。

ポイントになるのは、未受精卵だけがもつ「ふせんとりのり付けを引きはがす能力」です。ヒトクローンES細胞はこれを利用しようとしたものですが、この能力そのものを人工的に再現できれば、成人の普通の体細胞から、多能性をもったES細胞のような細胞を作り出すことができます（図2）。

こんな多能性細胞ができれば、倫理的にはまったく問題がないうえに、もともと本人の細胞なので拒絶反応も起こりません。しかし、多くの研究者は、この「もう1つの可能性」の実現はまだ先のことだと思っていました。「ひきはがす能力」については、わかっていないことがあまりにも多かったからです。しかし、山中教授はこの可能性の実現を課題として研究に取り組み、2006年、世界で初めてマウスでES細胞と同じ多能性をもった細胞を人工的に作製することに成功し、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell、iPS細胞）と名付けて発表しました。

そして2007年11月21日、山中教授

の研究チームは、ヒトiPS細胞の作製に成功したと発表したのです。このヒトiPS細胞は、将来の再生医療の有力な武器になると期待されており（図3）、その期待の大きさは、発表と同時に新聞やテレビが大きく報じ、また米国大統領など各国首脳が本研究成果にコメントをよせたことから明らかです。また、この分野は、山中教授と同時に米国の研究チームからも類似の報告が出されるなど、非常に競争の激しい分野でもあります。このため、さっそく、文部科学省、京都大学、JSTなどの関係機関が本研究の推進支援計画を策定しました（24～28ページ）。本シンポジウムはその計画の一環として、より多くの研究者がこの分野にかかわって下さり、研究者の層が厚くなって研究が加速されること、そして、多くの方々がこの研究に関心を抱いて下さることを目指して開催されました。シンポジウムにおいては、ヒトiPS細胞の作製や動物iPS細胞を用いた再生応用の実験、安全性有効性試験について詳細な報告がなされ、本研究分野について多角的に俯瞰すると共に、今後のiPS細胞研究の方向性を提示しました。

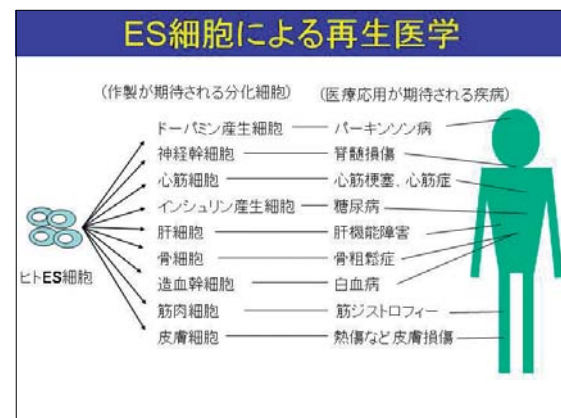


図1 ES細胞から分化させた細胞による、さまざまな臓器や組織の再生医療が期待されている。（山中教授スライドより）

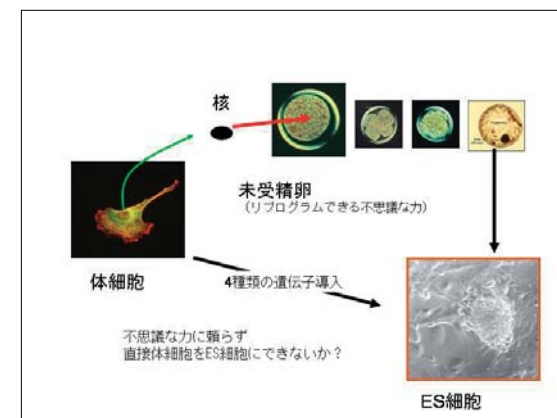


図2 未受精卵を利用して体細胞からES細胞を作る方法が研究されてきた。一方、体細胞から直接ES細胞を作り出す可能性を示したのがiPS細胞の手法である。（西川副センター長スライドより）

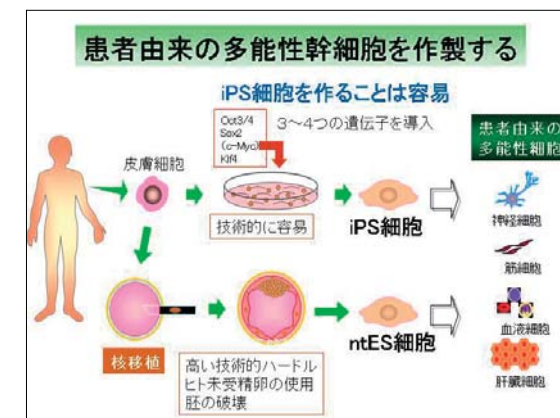


図3 iPS細胞は、ES細胞の問題点を克服しているうえに、作製が容易である。（山中教授スライドより）

北澤宏一 科学技術振興機構理事長 挨拶



(きたざわ・こういち)

本日は、このシンポジウムが始まるのを2時間半以上も前からお待ち下さった方がおられると聞いています。お待たせ致しました。

今回の山中細胞の発見は専門外の私の言葉に直しますと、「過去に時間を戻すタイムマシンが発明された」と言えるように思います。私たちの今の細胞が、生まれた頃の昔の細胞に戻り、これからもう一度目や耳やその他の何にでもなれる細胞にもう一度戻れるようになった(リセット)という発見を知って、「これは大変なことが起こった」と衝撃が私の体の中を走りました。これから新しい学問、新しい医療が次々と生まれてくる。大きな学問上の「新大陸」が現れたと言えます。

思い返してみると、20年前に高温超伝導フィーバーがありました。ある年齢以上の方であれば、覚えておられると思いますが、そのときにも新大陸が現れたように感じたものです。あれから20年。高温超伝導の分野は、学問としては強相関電子系科学に、応用としてはスピニエレクトロニクス分野に発展しました。そして、サハラ砂漠やシベリアからも電気をもってくることもできる「超伝導送電」がまもなく始まろうとしています。

同様に、今回の山中先生の発見は、今後20年、30年という長いスパンで大きなうねりとなり、科学と医療両面にわたってさまざまなイノベーションの効果をもたらしてくれることでしょう。このシンポジウムでは、これから開かれるであろう新大陸を講師の方々が予言して下さいます。新しい学問が新大陸が始まる時には、まず布石を打つような研究が大事です。特に若い人たちには、こうした研究に取り組んでもらい、その中から第二、第三の山中先生が現れることを期待しています。高温超伝導の例では、日本からもノーベル賞にも値する成果を上げた候補が何人も出てきました。今回の山中細胞が切り開く新大陸においても、山中先生に続く若い人たちが布石を打ってその先にさらに新しい新大陸をいくつも作っていつてくれることでしょう。

科学技術振興機構も研究の初期が非常に大切であると認識しており、そこを応援すべきであると考えて、今回の緊急シンポジウム開催となりました。文部科学省からも非常に迅速なご協力をいただき、今日に至ることができましたことをうれしく思っております。本日は、文部科学副大臣の松浪健四郎様も、この研究に興味をおもちの奥様と共においで下さっています。どうぞ、今日のシンポジウムにご期待ください。

松浪健四郎 文部科学副大臣 挨拶



(まつなみ・けんしろう)

年の瀬も迫ったクリスマスの今日、特別シンポジウム「多能性幹細胞研究のインパクト―iPS細胞研究の今後―」が数多くの皆様のご出席をいただき、盛大に開催されますことを心からお祝い申し上げます。このような画期的な特別シンポジウムの前にご挨拶させていただけることを大変光栄に存じます。

このたび、山中伸弥・京都大学再生医科学研究所教授がヒトの皮膚細胞に数個の遺伝子を導入することで、体のさまざまな細胞へ分化することができるiPS細胞の作製に世界で初めて成功されました。このような素晴らしい研究成果が、わが国から出たということは大変喜ばしいことですし、大変名誉なことでもございます。今回の成果を受けて、国際競争はよりいっそう厳しくなると思われますが、わが国発の技術であるという強みを生かして、これからも世界をリードする存在であり続けることを期待してやみません。

文部科学省といたしましても、本分野のわが国の研究を加速させ、日本全体で戦略的に研究に取り組むことができるよう、先般、科学技術・学術審議会のライフサイエンス委員会でご議論いただき、iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略を作成したところです。これに基づき、iPS細胞研究等を強力に支援していきたいと考えております。12月22日の財務大臣と文部科学大臣の折衝で、来年度一般会計予算の中でiPS細胞研究にもっと力を入れるべきだという文部科学省の主張に対し、財務省は大幅に予算を積み上げてくれました。1つの科学研究が大臣折衝の場に持ち込まれ、予算を得るということは稀有なことであり、このことはわが国政府がどれだけこの研究に力を注ごうとしているかという姿勢を明確に内外に示したものだと思います。本日ご出席の研究者の皆様方におかれましても、この総合戦略に基づく国をあげた研究推進にお力添えいただけたらうれしく存じます。

今後もわが国発の技術を加速進展させ、世界に先駆けた成果が創出されることを祈念しつつ、本日の特別シンポジウムが実り多きものになるよう期待し、私の挨拶とさせていただきます。

松本 紘 京都大学理事・副学長 挨拶



(まつもと・ひろし)

京都大学もこのシンポジウムの後援をさせていただくということで、一言ご挨拶を申し上げます。

1年以上前、山中先生の発見は世界を震撼せしめました。私たちの体細胞を元に戻して他の細胞にできるかもしれない。これは大変なことだと、世界中が驚いたわけです。先ほど、北澤理事長はこの発見を「タイムマシン」と表現されました。生命科学に疎い物理屋の私は、「神の手」という印象をもっております。

あれから1年たって、山中先生は人間の細胞でも同じことが起こることを示しました。このことは、同時にアメリカのウィスコンシン大学からも発表されました。1年前に世界が驚いた山中先生の研究に、アメリカは人と金をつぎ込んで追いつこうとしているのです。

文部科学副大臣からもありましたように、iPS細胞はわが国発のすばらしい発明です。人類の福祉につながるこの研究を、リードを生かしながら進めていくためには、京都大学もできる限り支援すべきだと考え、体制を整えつつあります。物事を進める際には、いかに迅速にかついにタイミングよく投資できるかが重要であるとよく言われます。これまで、大学という組織は物事の決定が遅いとされてきましたが、法人化後はその弱点の克服が可能になりました。

山中支援については、京都大学の理事会でも十分検討され、至急進めているところです。幸い、今年から文部科学省が「世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラム」を走らせています。京都大学もその1つに選ばれ、「物質―細胞統合システム拠点」を、中辻憲夫拠点長のもとにスタートさせました。この拠点を生かして、iPS細胞の研究センターを立ち上げ、全権限と責任を山中先生にお与えして日本の研究者仲間たちときちんとしたコンソーシアムを組んでいただき、学術研究がスムーズに進むようにしております。

この研究は、最終的には外国との知的財産権の競争になると思いますが、山中先生が細胞を全国の研究者仲間自由に使ってほしいと強く希望していますので、京都大学の知的財産部門も、その意思に沿えるよう対応していきたいと思っています。

文部科学省や科学技術振興機構ならびに生命科学の研究者、特に幹細胞を用いた研究チームの方々から多大なご支援と応援をいただいております、大変感謝いたしております。今後、多くの方々と相談しながら日本全体のチームコンソーシアムを組んでいただけるよう、京都大学も応分の役割を果たしていきたいと思っております。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

座長紹介

セッションⅠ座長

(いむら・ひろお)

セッションⅡ座長

西川伸一 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター副センター長

略歴はp.8参照

セッションⅢ座長

中内啓光 東京大学医科学研究所教授

略歴はp.10参照

井村裕夫 科学技術振興機構研究開発戦略センター首席フェロー

略歴

1954年	京都大学医学部卒業	1998年	神戸市立中央市民病院院長
1962年	京都大学大学院医学研究科博士課程修了	1998年	科学技術会議議員
1962年	京都大学医学部附属病院助手	2001年	総合科学技術会議議員
1965年	京都大学医学部講師	2004年	科学技術振興機構顧問
1971年	神戸大学医学部教授	2004年	先端医療振興財団理事長
1977年	京都大学医学部教授	2004年	稲盛財団会長
1989年	京都大学医学部部長	2005年	科学技術振興機構研究開発戦略センター首席フェロー
1991年	京都大学総長		
1997年	京都大学名誉教授		

iPS細胞の樹立



京都大学物質・細胞統合システム拠点/
再生医学研究所教授

山中伸弥 (やまなか しんや)

略歴

1987年 神戸大学医学部卒業
1989年 国立大阪病院臨床研修了
1993年 大阪市立大学大学院医学研究科修了
1993年 米国グラッドストーン研究所ポスドクトラルフェロー
1995年 米国グラッドストーン研究所スタッフリサーチチンベスティゲーター
1996年 日本学術振興会特別研究員
大阪府立大学医学部助手
1999年 奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター助教授
2003年 奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター教授
2004年 京都大学再生医学研究所教授
2008年 京都大学物質・細胞統合システム拠点iPS細胞研究センターセンター長

奈良先端大でのスタート

iPS細胞の樹立に関しては、私の名前ばかりがクローズアップされていますが、実際の研究は若い研究者たちの力によるものです。今日は、その点を強調してお話したいと思います。

1999年12月、私は奈良先端科学技術大学院大学の助教授として初めて自分の研究室をもちました。ちょうどその前年にヒトES細胞が樹立され、再生医療への期待が高まっていたが、ES細胞にはいくつかの問題がありました。そこで、「ES細胞の欠点を克服する」という、夢のある大きな課題を研究室の課題としました。具体的には、多能性の誘導因子を見つけ、その因子を働かせることによって、体細胞からES細胞のような多能性幹細胞を作ることが目標でした。

4月に研究を開始したときに立てた仮説は「ES細胞で多能性を維持している因子は、多能性を誘導する能力をもっているだろう」というものでした。当時、ES細胞の多能性因子としてはStat3、Oct3/4、Sox2しか知られていませんでした。私たちのような弱小研究室が既知の因子が多能性に寄与しているかどうかを調べても、大きい

研究室には太刀打ちできません。そこでさらに仮説を立て「ES細胞の多能性を維持している因子は、ES細胞で特異的に発現しているだろう」と考え、未知の因子の探索に乗り出したのです。

実験は失敗続きでした。ところが、理化学研究所から公開されたデータベースを調べたところ、たった1日の作業で候補因子のリストが得られたのです。このリストには、それまでに知られていたOct3/4などのES細胞に特異的な遺伝子に加え、未知の因子が含まれていました。

そこでこれら未知の因子を詳しく調べ始めました。まず、助手の三井薫さんが、マウスの初期発生時の多能性にNanogという因子が大事な役割を果たしていることを見つけました。さらに、学生の徳澤佳美さんは、Nanogによって細胞の未分化状態を維持できるということを見いだしました。

Stat3、Oct3/4やNanogは、他の遺伝子の発現を制御している転写因子ですが、これらの標的は不明でした。徳澤さんは細胞をつぶさに調べ、Stat3の標的としてKlf4という遺伝子を同定しました。

私たちがKlf4を見つけたのと同じ頃、アメリカの研究者がStat3の標的遺伝子として、がん遺伝子として知られ

ヒトiPS細胞の分化能

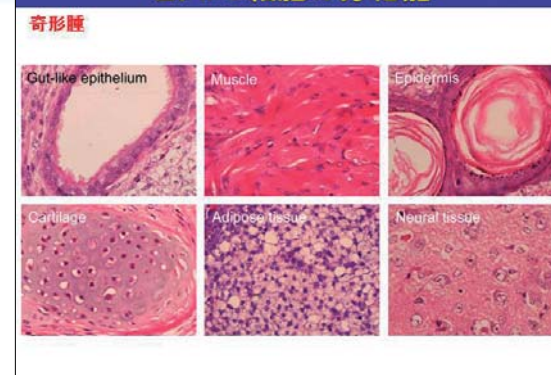


図2 ヒトiPS細胞は、腸管、筋肉、皮膚、軟骨、神経などさまざまな組織に分化できることが明らかになった。
(Cell 131:861-872, 2007より許可を得て転載)

ていた c-myc を報告しましたので、c-myc にも注目することになりました。

iPS細胞の誕生

2004年、私たちは京都大学に移りました。このころには多能性誘導因子候補は24個ぐらいに絞られ、研究できる道具も揃い始めていました。いよいよこれらの因子が多能性の「維持」ではなく「誘導」の能力をもつかどうかを調べることにしました。しかし、それには多能性が誘導できたことを確かめられる実験システムが必要になります。

これに役立ったのが、徳澤さんが作ってくれたノックインマウスです。このマウスは、ES細胞で働く遺伝子の1つ(Fbx15)を働かなくし、その代わりに抗がん剤の耐性遺伝子を入れたものです。このマウス由来の細胞は、ES細胞化すると抗がん剤に耐性を示しますが、ES細胞の特性を失うとこの耐性を失い、細胞は死んでしまうのです。

このマウスの胎仔からとった細胞に24種類の候補因子を入れ、抗がん剤耐性をもつ細胞が出てくるかどうかを調べました。研究員の高橋和利さんが繊細かつ大胆な実験を繰り返し、ついに24のうちの4因子(Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4)が重要であるということ

を突き止めました。この4因子を入れると体細胞から多能性細胞ができるとことがわかり、私たちはこれをiPS細胞(induced pluripotent stem cell)と名付けました(図1)。

細胞が多能性をもつかどうかは、細胞を免疫不全マウスの皮下に注射したとき、奇形腫を形成するかどうかで判定します。iPS細胞はこのテストに成功しました。さらに、研究員の沖田圭介さんは、Fbx15ではなくNanogを選択指標としてiPS細胞を改良しました。

次はいよいよヒトでiPS細胞を作る番です。高橋さんは盆も正月もなく実験を続けましたが、当初は失敗続きでした。マウスiPS細胞に似たものは得られるのですが、多能性はなく、すぐに死んでしまうのです。ところが、ちょうどそのとき、学生の田邊剛士さんが、マウス細胞への遺伝子導入効率を上げる工夫をしていました。その手法をヒトに応用したうえで、さらに工夫を重ねたところ、ついにヒトES細胞とそっくりの特性をもった、ヒトiPS細胞を作り出すことができたのです。

この細胞は神経や心筋細胞に分化する能力もあり、あらゆる実験の結果もES細胞と区別がつかないものでした(図2)。私たちにとっても予想外でしたが、ヒトの場合もマウスと同じ4

腫瘍発生頻度

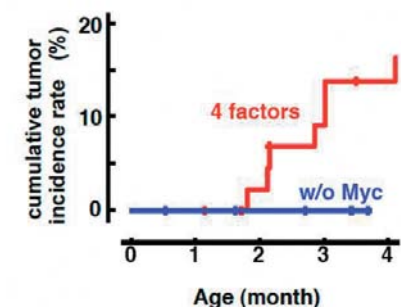


図3 c-Mycを除いたマウスiPS細胞では、腫瘍は発生しなかった。
(Nat. Biotechnol. online:30 Nov 2007より転載)

因子でiPS細胞ができることが明らかになったのです。

ただし、この方法には問題がありました。沖田さんがiPS細胞を入れて作ったマウスの半分以上は正常でしたが、20-40%くらいのマウスには腫瘍ができるのです。原因は、c-mycレトロウイルスが再活性化されてしまうためでした。

ところが、ひょんなことから助教の中川誠人さんが、4因子のうちc-Mycを除いてしまっても、非常に効率は悪くなるものの、iPS細胞ができることを見つけました。研究員の小柳三千代さんがこの手法を改良し、その結果を高橋さんがヒトに応用したところ、現在はc-Mycなしでも非常に質のよいヒトiPS細胞を得られるようになっています。マウスで腫瘍ができないことも確認しました(図3)。

ここまでの現在の成果です。現在も研究はすごいスピードで動き続けており、私たちも日々努力を続けています。上では触れられませんでした、テクニカルスタッフの一阪朋子さんもマウスの操作で10年近くサポートしてくれています。

以上の通り、iPS細胞というのは研究室のメンバーが努力してくれた成果です。また、幸運にも助けられたと言えるでしょう。

ES類似細胞(iPS細胞)の作製

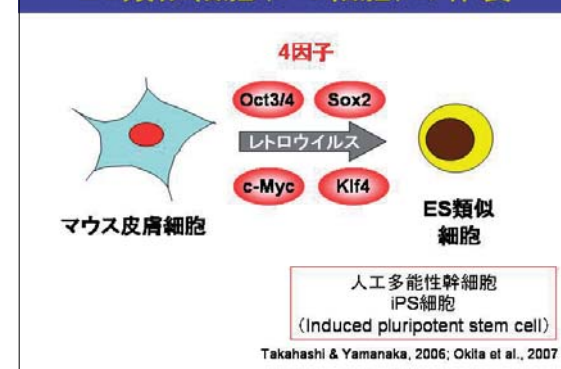


図1 4因子をマウスの皮膚細胞に入れることによって、ES細胞に類似した細胞へと変化させることに成功した。

iPS細胞のもたらす興奮



理化学研究所
発生・再生科学総合研究センター副センター長
西川伸一（にしかわしんいち）

略歴

1973年 京都大学医学部卒業
1973年 京都大学結核胸部疾患研究所研修医、医員、助手
1980年 ケルン大学遺伝学研究所(ドイツ)フンボルト財団奨学生
1983年 京都大学結核胸部疾患研究所助教授
1987年 熊本大学医学部教授
1993年 京都大学大学院医学研究科教授
2000年 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター副センター長／幹細胞研究グループ・ディレクター

iPS細胞にいたる研究の歴史

私は、2年前にアメリカで行われたキーストーン・シンポジウムで、山中さんがマウスiPS細胞作製に成功したという報告を聞きました。そのときに感じた興奮は、現在にいたるまでずっと続いています。この興奮を理解していただくために、まず研究の歴史をお話したいと思います。

この研究分野の歴史はクローン羊「ドリー」の誕生にさかのぼります。学生に授業をしていると「なぜドリーが面白いのか」と聞かれます。教科書では、私たちの細胞1つ1つにすべての遺伝情報が詰まっていると教わります。それならば、そこから個体を生み出すことができるのは当然ではないか、というわけです。

しかし、ドリーが産まれたときに私たち研究者は感激しました。受精卵が個体まで発生していくなかで、私たちのDNAやDNAを取り巻くタンパク質には修飾がつけられていきます。この仕組みはよくわかっており、「エピジェネティクス」として研究されています。しかし、このエピジェネティックな変化がリセットされるとは思っていなかったのです。この当時の教科書は、「生物

の発生分化の過程は、後戻りができない」ということを、ボールが斜面を転がり落ちる地形図で示しています。

ところが、未受精卵のなかにある不思議な力が、このエピジェネティックな変化をリセットできることがわかりました(図1)。それを如実に示したのが、体細胞の核を移植した未受精卵からのドリーの誕生だったのです。このことを受けて、現在の教科書では、発生分化の過程が、ボールが何度も戻ってくるピンボールゲームになぞらえて描かれるようになりました。

そして山中さんの研究成果が生まれるための、もっとも重要な水先案内人になったのは、今年ノーベル賞を受賞したマーチン・エバンスらによるES細胞の発見でしょう¹⁾。初期胚のなかのES細胞は究極的にリセットされた細胞にあたります。ある細胞がリセットされたかどうかは、その細胞が個体になるかどうかで判定するしかなかったのですが、ES細胞の発見により、ES細胞と同じ性質をもつかどうかを基準として、その細胞がリセットされたかどうかを判定できるようになったのです。

山中さんの競争相手に、ルドルフ・エーニッシュというドイツ出身の研究者がいます。彼は色素細胞のがんである悪性黒色腫を作った上で、これを

未受精卵の力を使ってリセットしました。すると、がんになる突然変異は遺伝子のうえに残っているにもかかわらず、正常な色素細胞を作れることがわかりました。ある種のがんはリセットさせる変化によって治せるかもしれない、ということです。

それではこの変化をどうやって起こすか。最終的には体細胞をそのままリセットできればよいですが、それは難しいので、未受精卵の不思議な力を使おうということで研究が進められました。それがクローンES細胞の研究につながっています。韓国でヒトクローンES細胞ねつ造事件がありました。私はキーストーンで山中さんの話を聞く少し前に、新聞に頼まれて事件を振り返った記事を書きました。そのとき「10年もたてば、体細胞からES細胞を作り出せるだろうから、この事件も笑って思い出せるだろう」と書いたところ、その3ヵ月後には山中さんの発表を聞いてびっくりさせられ、時間に関しては書かないほうがよいと思い知らされたものです。

iPS細胞が広げる可能性

クローンES細胞もiPS細胞も、基本的には同じ生体の仕組みを使っていると推察されます。しかしiPS細胞は、クローンという倫理的にも技術的にもやっかいな段階を省いて、誰もができる技術確立したことに意義があります。

現在、iPS細胞によって、まったく新しい医学研究の可能性が生まれていると思います。「誰の体細胞からでもiPS細胞を作ることができる」、「iPS細胞からは様々な体細胞を作ることができる」、従って「誰の体細胞からも様々な他の種類の体細胞を作ることがで

きる」という三題噺が与えられたわけです。これは、病気に対する研究に大きな変化をもたらすでしょう。これまでも私たちは病気を研究してきました。ところがなかなか患者さんを直接研究するわけにはいきませんから、基本的にはゲノム解析に基づく研究や、統計学・疫学による調査、モデル動物を使った実験しかできなかったのです。これからは患者さんからiPS細胞を作って、病気の研究が直接できるようになります。iPS細胞の応用としては「拒絶反応のない再生医学の可能性」だけが取りざたされていますが、このようにさまざまな広がりをもつ研究成果であることを理解してほしいと思います。

知財のほんとうの意味を考える

こういうふうに喜んでいるときに人間は醜くなりますから、あえて言っておきたいと思います。iPS細胞に関してはあちこちで「知財」という言葉が出ていますが、iPS細胞とは大もうけするための知財ではありません。「人類全体の役に立つ知財」であると肝に銘じていただきたいと思います。

山中さんの研究は、先ほども述べたように、細胞のリセットの研究としては必ずしも本流のものではありませんでした。しかし、こういう研究ができたというのは、日本の科学にそれができる仕組みがあったということで、それが重要です。

先に述べたヒトクローンES細胞のねつ造問題に関して、韓国のジャーナリスト、李成柱さんが本を出しています(『国家を騙した科学者』)。そこに書かれているのは、ねつ造がどのように行われたかではなく、国家が科学技術にどのように向き合ったかという

ことです。韓国では非常に多くの人たちがヒトES細胞の研究をしています。しかし、人やお金がそこだけに流れすぎてしまったのが問題だったのです。

日本は、「山中さんのクローン」を作ろうとしてはいけないのです。第二、第三の山中さんが生まれるためには、iPS細胞の研究だけに集中するのではなく、日本の研究の多様性を損なわないことが大事です。日本の科学力がすべてiPS細胞に向くとゆゆしきことになります。

もちろん、この先のiPS細胞の研究には、優秀な人材がたくさん必要です。それには、世界から優秀な研究者に来てもらえばよいのです。そうすれば、次の山中さんにつながる日本の科学研究の多様性を維持したまま、世界の人々のために研究を進めることができます。このように、今まで科学が考えてこなかったタイプの新しい知財や人材養成を、外交の中で考えるときが来たのです。

冒頭に述べたキーストーンの発表の折、私の横で発表を聞いていたイタリアのジュリオ・ホスという研究者は「この研究は政治を変える」とつぶやきました。イタリアではヒトES細胞研究は禁止されていますが、山中さんの技術ならば研究に参加できます。山中さんの技術は世界の研究を均質化する力をもっているのです。

1) 2007年のノーベル医学・生理学賞は、「ノックアウトマウス作製技術の開発」を授賞理由として、ES細胞を発見したエバンス氏(英国)のほか、遺伝子の操作・導入技術を開発したマリオ・カベッキ氏(米国)とオリバー・スミーズズ氏(米国)に贈られた。

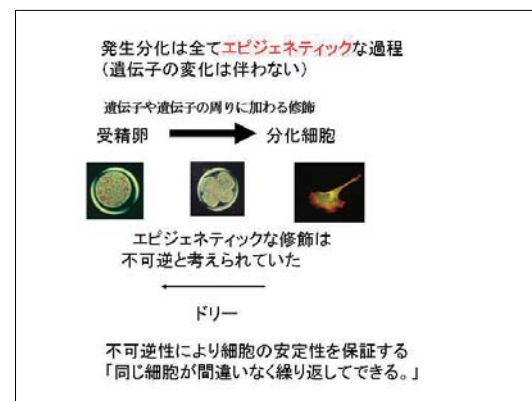


図1
発生分化の過程は後戻りできないものだと考えられていた。しかし、ドリーの登場により可逆性が示され、iPS細胞はそれを実証した。

ヒトES細胞・iPS細胞からの血液系細胞の分化誘導 — 献血に頼らない輸血の実現



東京大学医科学研究所教授
中内啓光 (なかうち・ひろみつ)

略歴
 1978年 横浜市立大学医学部卒業
 1978年 横浜市立大学病院研修医
 1983年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
 1983年 スタンフォード大学医学部遺伝学教室博士研究員
 1984年 順天堂大学医学部助手
 1987年 順天堂大学医学部講師
 1987年 理化学研究所フロンティア研究システム研究員
 1992年 理化学研究所造血制御研究チームチームリーダー
 1993年 筑波大学基礎医学系教授
 1994年 筑波大学先端学際領域センター教授
 2002年 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター教授

人工血液製剤の必要性

血液製剤の安定供給は、年々難しくなっています。少子化の影響もあり、献血者の数は減少し続けています。血液製剤により病気に感染するという可能性もあります。どれだけチェックしても、エイズやC型・B型肝炎などのウイルスに感染してから発症するまでの「空白期間」に献血された血液による感染を防ぐことは困難です。しかし検査目的での献血などを厳しく制限すると血液製剤を輸入せざるを得ず、ますます感染症が増える可能性があります。

そこで私たちのグループは、ヒトES細胞から血液製剤を人工的に作り出そうという研究に取り組んでいます。特に力を入れているのは、血小板を分化誘導する研究です。血小板は出血傾向のある患者さんにとって必須の血液製剤ですが、凍結保存ができないため需要に適正に対応することが難しいことが問題になっています。ES細胞は無限に増殖可能ですから、生産方法が確立されれば献血によらない安定した供給が可能になりますし、感染初期の献血者による病気の感染リスクを減らすことができます。そして、繰り返し輸血が必要な特殊な患者さ

ん以外では、理論的には血液型がO型でRh陰性のES細胞株が1株あれば世界中の輸血がまかなえるはずです。さらに、血小板は核をもっていませんから、放射線照射してから移植することが可能です。そのため、体内で腫瘍になる可能性のある未分化のES細胞を放射線照射で取り除くことができ、安全性の確保が容易なのです。

以下では、これまでの研究を簡単に説明したうえで、iPS細胞の登場が私たちの研究をどう変えていくかについてお話ししましょう。

ES細胞からの血小板誘導

私たちの研究室では、血小板の作製を当面の目標とする一方で、ES細胞から造血幹細胞を作ることも研究しています。造血幹細胞を作ることができれば、血小板だけではなく、さまざまな血液要素のおおもとの細胞資源を得ることができますから、将来の治療にとって有効な手法になります。海外では2002年にマウスES細胞から造血幹細胞を作り出すシステムが発表されました。我々もこの再現と改良に取り組み、*HoxB4*という遺伝子を発現させたあといろいろな抗体で細胞選択を繰り返すことによって、最終的に造血幹細胞を作り出すことに成功しま

した。その後、ヒトES細胞を使つての実験にも取り組み、新たな手法を開発しました。この手

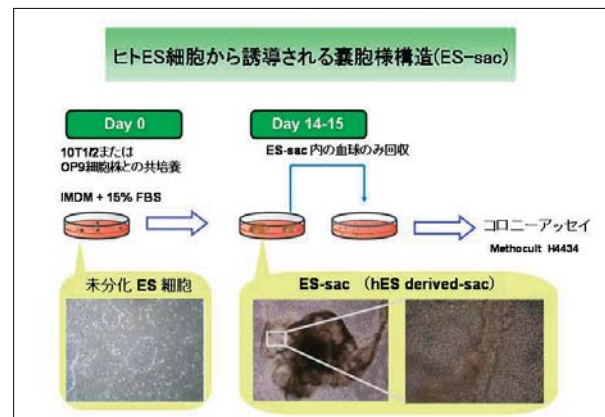


図1 特殊な培養条件で通常よりも長く培養して得た細胞のかたまり(ES-sac)から血球細胞を取り出すことができた。

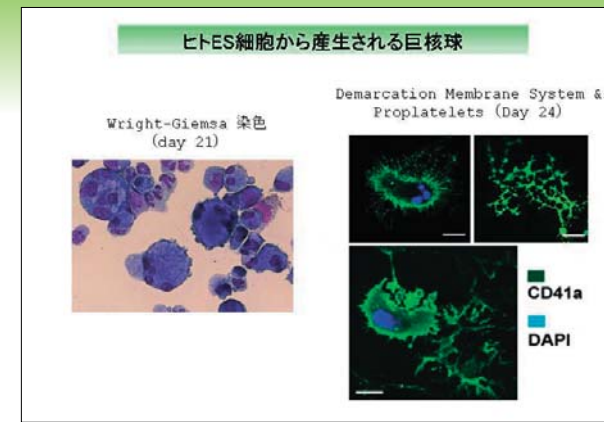


図2 ヒトES細胞から産生された巨核球の写真。血小板が産生されるときに特異的な、細胞がちぎれているようすが観察できる。

法では、まずヒトES細胞から囊胞様構造(ES-sac)という細胞のかたまりを作り、さらにそこから血小板などの血球細胞を分化誘導します。

ES-sacは血管内皮のような細胞によって作られていて、その中には血液細胞が含まれています。この内部の細胞を取り出して培養することで、血小板を効率よく産生することができます(図1)。この手法で作った血小板や巨核球(血小板を放出する前駆細胞)を詳しく調べてみたところ、分化マーカーの面からも、遺伝子レベルでも、骨髓中にある巨核球や血小板と同様にきちんと分化が進んでいることが明らかになりました。マウスに比べると時間はかかりますが、培養開始から21日目には巨核球が、24日目には血小板ができてきます(図2)。

次に、この血小板が実際に機能できるかどうかを調べました。血小板は、通常は滑らかな形をしています。出血時には刺激物質によって細胞の骨格が伸展します。この能力が、血液を凝固させて血栓をつくり、傷口をふさぐのに重要な役割を果たします。実験の結果、ヒトES細胞由来血小板は、これらの機能に重要な、細胞表面タンパク質(インテグリン)の活性化能力や、細胞伸展能力をもっていることが確認されました。

ところが、このES細胞由来血小板

では、GPIIbというタンパク質のN末端が切断されてしまっていることがわかりました。これは普通の血小板でも冷凍保存すると切れてしまう部分で、この特性のために、血小板製剤は長期保存ができないのです。血小板にあるGPIIbが血漿中の因子と結合することが止血の第一歩ですから、これは機能のうえで問題になります。最終的に私たちは、培養液中にこのタンパク質の切断を防ぐ阻害剤を入れることで、機能を維持することができました。

このようにして、私たちはヒトES細胞から血小板を作り出すことに成功しました。また、マウスiPS細胞から血小板を誘導することにも成功しています。しかし、まだ課題も残されています。その1つは、数の問題です。ヒトの体内では、1個の巨核球から2000個の血小板が産生されていると想定されていますが、ヒトES細胞からの巨核球を培養した場合には100個の血小板しか産生されません。培養操作の改善や高品質な細胞株の作製により、より長期間にわたって機能を保持できる血小板を、大量に産生することが求められています。

iPS細胞がもたらす研究の発展

さて、それではiPS細胞はこういった研究に、どのように役立つでしょうか。

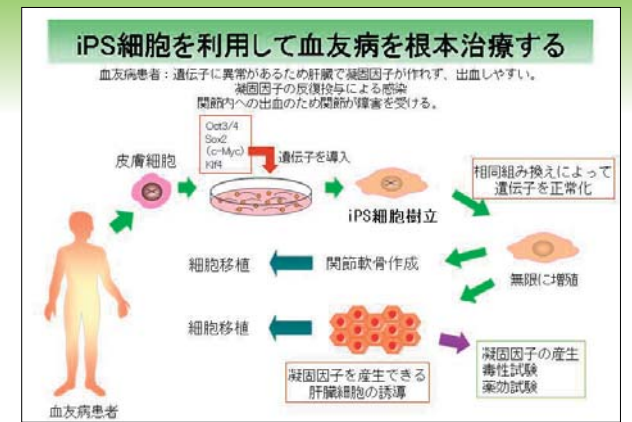


図3 iPS細胞を利用して血友病を治療する方法の模式図

冒頭にも述べたように、繰り返し血液製剤の投与を受ける必要がある患者さんの場合には、抗体が産生され輸血の有効性が低下してしまうことがあります。このような場合は自己の赤血球や血小板を輸血することが望まれています。iPS細胞から作った血液製剤は、自己輸血となるので抗体は産生されません。患者由来iPS細胞が容易に得られるようになると造血幹細胞を誘導して移植に使う治療法も実現性が高くなります。

さらに、遺伝性の血小板の病気については、遺伝子治療を組み合わせた根治療法が可能となります。たとえば血友病を根治治療するには(図3)、まず患者さんの皮膚細胞からiPS細胞を作り、遺伝子を正常化しておきます。これから肝臓組織を誘導すれば、凝固因子を作ることのできる肝臓細胞を移植できますし、関節軟骨を作って移植することで血友病に特有の軟骨の劣化を治療することもできます。ここまでしなくとも、iPS細胞を作製した時点で、血友病に関連した薬剤の有効性や毒性試験を患者さんの細胞を対象として行えますし、凝固因子等を作るのにも使えるわけです。

このように私の研究分野にとっても、ヒトiPS細胞は多くの発展をもたらすことが期待されているのです。

サルを用いた移植研究：iPS細胞利用の有効性と安全性の評価に向けて



自治医科大学再生医学研究部教授
花園 豊 (はなその・ゆたか)

略歴
1986年 東京大学医学部卒業
1991年 日本学術振興会特別研究員
1992年 東京大学大学院医学系研究科修了
1993年 東京大学医学部助手
1995年 米国国立衛生研究所(NIH)血液学部門客員研究員
1998年 自治医科大学遺伝子治療研究部講師
2003年 自治医科大学再生医学研究部助教授
2007年 自治医科大学再生医学研究部教授

サルでの研究が重要な理由

私はもともと医者で、血液内科を専門にしていますので、臨床に近い立場からお話します。

1980年代、造血幹細胞を使ってマウスの血液疾患を遺伝子治療するという研究が行われました(図1)。これらは大いに成功したため、気をよくしたアメリカは90年代に入ると早速ヒトにも応用したのです。ところが、その結果は芳しくありませんでした。業を煮やした国立衛生研究所(NIH)は、1995年に「皆さん、先走らないで下さい。臨床研究の前に基礎研究を、特にサルでの研究を重視しましょう」というレポートを出しました。

ちょうどこの時期にNIHに行った私はこの勧告通り、サルを使った研究を始めました。そして、マウスの技術をヒト向けに改良することは、まったく別の技術を作ることだと知りました。多くの研究者が地道な基礎研究を重ねた結果、2000年代になってようやく、いくつかのヒト疾患で治療成功例が出始めました。なかでも重症複合型免疫不全症の治療成績は抜群で、骨髄移植以外、なすすべのなかった致死性の疾患から患者さんを救ったのです。ところが、治療を受けた患者さんの半数近くに白血病という重い副作用が出てしまいました。

これはマウスの実験では確認されていない副作用だったので、研究者たちは驚きました。

マウスでは腫瘍ができづらく、ヒトではできやすいのはなぜでしょう。実はマウスが一生(2年間)かけて作る数の赤血球を、ヒトはたった1日で作っているのです。これでは、たとえ100匹のマウスを一生追跡しても、ヒトの100日分にしかなりません。これが、大型動物でない腫瘍を検出しづらい理由の1つと思われます。

この例から私が学んだことは、ヒトにはマウスと異なる大型動物独特の生物学があるので、まずサルの研究が重要なこと。そして、物事の勝負はそんなに早くつくわけではないということです。このことは、iPS細胞の研究を進める上で参考になると思います。

サルES細胞を使った造血系の再生

このような背景もあり、私は帰国後、サルを使ったES細胞の実験を始めました。マウスで成功したES細胞やiPS細胞による個体造血の再生実験をサルの胎仔でやってみたのです(図2)。

まず、未分化のサルES細胞を移植してみました。すると予想通り、すべてのサルで移植細胞由来の腫瘍が形成されました。しかし、重要なのは、腫瘍

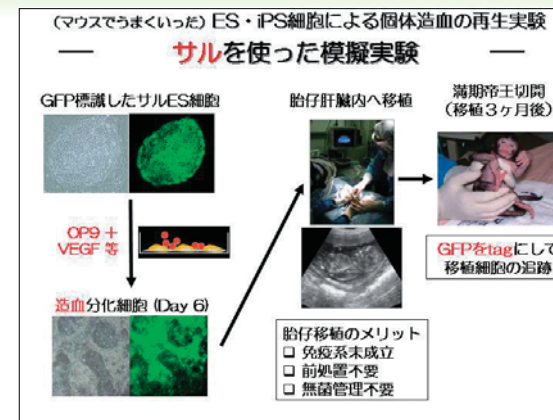


図2 サルを使ったES細胞による造血系再生実験の手順

が腹腔および胸腔の注射針軌跡上にだけ形成されたことです。移植細胞は各組織にちゃんと生着していましたが、それらは腫瘍を作らず、注射するときに漏れた細胞が腫瘍を作ったのです。こうしたことは、マウスを使った実験からは知られていませんでした。

次に、サルES細胞を試験管内で前造血細胞へ分化させてからサルの胎仔へ移植し、生まれたサルの体内で移植細胞の運命を調べました。結果は、期待通り造血系を一部再構築できたものの、造血系に取り込まれて働いた移植細胞の割合は1個体あたり4-5%と、マウスの成功例に比べるとそれほど高くありませんでした。造血幹細胞遺伝子治療の場合と同様、今後はマウスの技術を霊長類向けに改良していかなくはいけません。さらに問題なのは、全例で奇形腫が見られたことで、やはり腫瘍形成リスクは高いと言わざるを得ません。

分化培養後の細胞を移植したのに、なぜ腫瘍を形成したのでしょうか。調べてみると、ES細胞を1週間近く分化培養しても、40%ほどの細胞が未分化のままであることがわかりました。この未分化細胞の存在が腫瘍形成の原因の1つであると考えられます。したがって、腫瘍形成の予防のためには、未分化細胞を除去すること、そして、注射針か

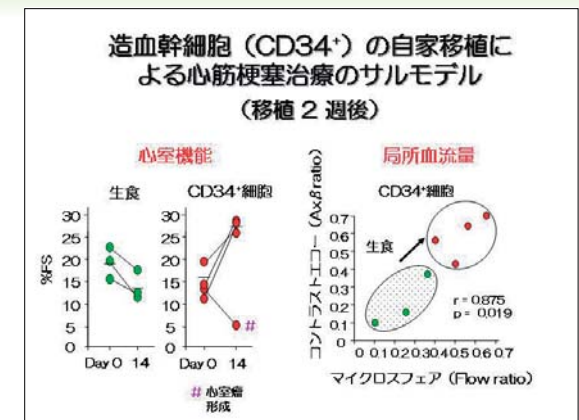


図3 造血幹細胞の移植によって心筋梗塞に対して顕著な効果が見られる。

が腹腔および胸腔の注射針軌跡上にだけ形成されたことです。移植細胞は各組織にちゃんと生着していましたが、それらは腫瘍を作らず、注射するときに漏れた細胞が腫瘍を作ったのです。こうしたことは、マウスを使った実験からは知られていませんでした。

さらに、今度はサルのパーキンソン病モデルを作製し、ES細胞を神経系に分化させて移植してみました。すると造血系の場合とまったく同様に、移植した細胞はニューロンとして生着するが、やはり注射針の軌跡上に腫瘍ができること、そして、この腫瘍形成は未分化の移植細胞をあらかじめ除去することで防げることがわかりました。

ところが、このようなサルES細胞による移植実験をそのまま免疫不全マウスやヒツジ胎仔に対して行くと、腫瘍はできるものの、その頻度はきわめて低いのです。つまり、こうした異種移植実験では腫瘍形成の危険性を過少評価する危険があり、サル同種移植実験が必要なのが見えます。

心筋梗塞に対する再生治療

ここまでは、iPS細胞利用にあたっての問題点として、これまでのES細胞研究でわかった安全性評価の問題をお話ししました。次は有効性の評価についてお話ししましょう。

2001年、マウス心筋梗塞モデルに骨髄幹細胞を移植した結果、移植細胞

が内皮細胞、心筋細胞へと分化し、心機能の改善が認められたという報告がありました。さっそく世界各地で、患者さん自身の骨髄細胞を心筋梗塞の局所に移植する治療が行われ、大きな副作用もなく治療効果があがりました。

私たちは、いきなり患者さんに試す前にサルで試し、この治療がほんとうに効くことを確かめました(図3)。しかし問題は、どうして効くのかです。多くの人は、それは移植した幹細胞が内皮細胞や心筋細胞に分化したからだと考えました。しかし、私たちが調べてみたところ、移植細胞からこれらの細胞はできていませんでした。実は移植した細胞は、さまざまな情報伝達タンパク質(サイトカイン)を分泌します。これが血管新生を促しているらしいのです。心筋梗塞の幹細胞治療は確かに効きますが、移植した細胞は「幹細胞」として働いているわけではなく「サイトカイン工場」として働いているということになります。これはちょっと意外な結果でした。

以上、私がお話してきたことは、マウスで得られた成果の有効性や安全性をどのように担保していくかということに尽きます。私はこの観点から、iPS細胞利用の場合も、安全性や有効性、機序についてはサルで検証することが望ましいと考えています。

マウスとヒトでの違い 造血幹細胞を利用する遺伝子治療研究の例 (レトロウイルスベクター)					
疾患	ADA 欠損症	ゴ-シェ 病	ファンコニ 貧血	慢性 肉芽腫症	重症複合型 免疫不全症 (SCID)
マウス (1980年代)	○	○	○	○	○
ヒト (1990年代)	×	×	×	×	—
1995年	Orkin-Motulskyの報告(基礎研究重視・サル研究推進)				
ヒト (2000年代)	○ イタリア			○ ドイツ	◎(著効) フランス 白血病 発症

図1 80年代、マウスで華々しく成功した遺伝子治療。しかし、ヒトへの応用は一足飛びには進まなかった。



慶應義塾大学医学部教授

岡野栄之（おかの・ひでゆき）

略歴

1983年 慶應義塾大学医学部卒業
 1983年 慶應義塾大学医学部助手
 1985年 大阪大学蛋白質研究所助手
 1989年 米国ジョンス・ホプキンス大学医学部研究員
 1992年 東京大学医科学研究所助手
 1994年 筑波大学基礎医学系教授
 1997年 大阪大学医学部教授
 1999年 大阪大学大学院医学系研究科教授
 2001年 慶應義塾大学医学部教授

カハールの「定説」への挑戦

1906年にノーベル賞を受けたスペインの脳神経科学者、ラモン・イ・カハールは、「一度損傷した成体ほ乳類の中樞神経系は再生しない」と述べました。私たちはこの問題に対して挑戦を続けています。

10年前、私たちは世界に先駆けて、成人の脳に、各種の神経細胞を作り出すもとなる神経幹（前駆）細胞が存在することを見いだしました。この細胞を取り出して作った神経系モデルは、電気生理学的にも機能しました。さらに、カナダの研究グループが無血清培地で細胞を浮遊培養する方法によって、神経幹細胞を増殖させることに成功したのです。この方法は、細胞がマリモのような球（スフェア）をつくることからニューロスフェア法と呼ばれています。

これらの成果から、いずれは神経幹細胞を使って、パーキンソン病、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などで損なわれた中枢神経系を再生できるのではないかと考えられるようになりました。そのためには2つの戦略があります。1つめは、成体内部にある神経幹細胞を誘導して中枢神経系を修復する手法。もう1つは、神経幹細胞やES細胞・iPS

細胞から分化させた神経前駆細胞を外部から与える細胞療法です。私たちは、両方の手法の研究に取り組んでいますが、今日は後者についてご紹介します。

培養神経幹細胞導入による脊髄損傷治療

私たちは、おもに脊髄損傷を対象として細胞療法の研究を進めています。脊髄を再生すると言っても、ただ単に細胞を注入するだけでは効果がありません。特に重要になるのが、細胞を移植するタイミングです。脊髄損傷が起こった直後の急性期は、強い炎症が起こっているため、移植には不向きです。逆に、損傷から時間が経って慢性期に入ると、傷口に反応性アストロサイトや反応性ミクログリアという細胞が集まります。これらの細胞はコンドロイチン硫酸という物質を分泌して、全体で「グリア瘢痕」というかさぶたのような組織を形成してしまします。このグリア瘢痕は神経細胞の再生軸索の伸張を阻害することが知られています。このため神経再生を行うには、これら急性期と慢性期の間の、「損傷後9日」というタイミングに移植を行うのがもっとも効果的なのです。

そこで、ラットの頸椎損傷モデルを作り、成体からとった神経幹細胞をニュー

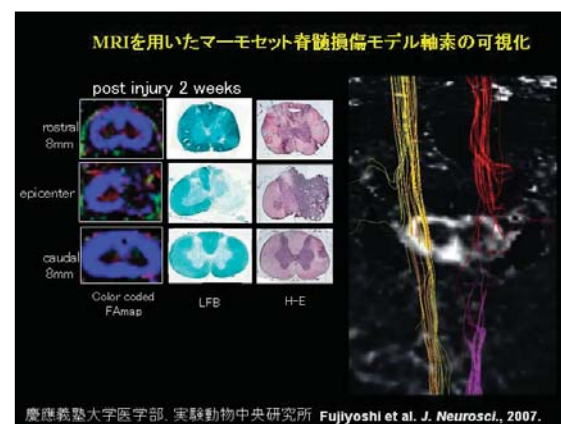


図1 サルの脊髄損傷モデルのなかで神経軸索が伸びて回復していくようすを、外部から観察できるMRIシステムを開発した。（*J. Neurosci.* 27: 11991-11998, 2007より許可を得て転載）

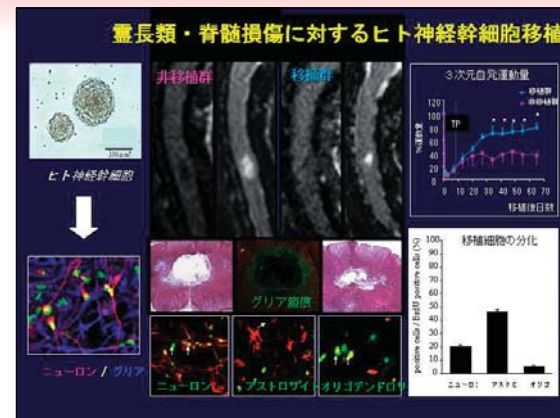


図2 ヒト神経幹細胞を用いたコモンマーモセットの脊髄損傷治療実験。神経幹細胞を移植後、神経組織や運動量は回復し、移植した細胞の分化も確認された。（*J. Neurosci. Res.* 80: 182-190, 2005より許可を得て転載）

ロスフェア法で増やしたうえで、9日目に移植してみました。すると、移植した神経幹細胞は中枢神経系の三大細胞系譜、つまりニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトのすべてに再生分化し、さらにシナプス形成も行われることがわかりました。

しかし、霊長類であるヒトと齧歯類のラットは多くの点で異なっています。そこで次に、ヒト応用の予備段階として、コモンマーモセットという小型霊長類を使って実験を行いました。コモンマーモセットは、このような実験のモデル動物としての評価系が完成しつつあります。私たちはコモンマーモセットの軽度、中等度、重度の脊髄損傷モデルを作製しました。この脊髄損傷の度合いは、行動学的にも判別できます。神経幹細胞による治療が成功すれば、機能の回復が観察されるはずですが。

さらに、核磁気共鳴画像法（MRI）によって神経細胞の軸索を可視化することにも成功しました（図1）。この技術を使えば、神経細胞の軸索が伸びて損傷部位を修復していくところをリアルタイムに、しかも体の外部から観察することができます。

さて、実際にコモンマーモセットの脊髄損傷モデルに対し、ヒトの神経幹細胞

を移植してみました（図2）。すると、確かに導入した神経幹細胞の分化が起こっており、中枢神経系は回復したのです。損傷後の自発運動量は、損傷前の運動量を100とすると、自然回復では40%程度までしか回復しないのに対し、移植した個体では正常の80%近くまで回復しました。

こうして有効性は確認されましたが、移植した細胞が腫瘍化しないことも重要です。そこで、移植した細胞の増殖状態を生きたままで外部からモニターできるシステムを作りました。そのうえで、ヒト神経幹細胞を、腫瘍を作りやすい免疫不全マウスに移植して腫瘍化の可能性を調べました。すると、安全性の基準とされている6ヵ月間にわたって追跡しても、問題は見られませんでした。確認のため、グリオーマという神経系のヒトがん細胞を移植してみたところ、こちらは予想通り、極端な増殖を示したのです。

これらの結果は、ヒト神経幹細胞培養系を使って、確かに神経損傷を修復することができることを指し示しています。

iPS細胞を使った治療に向けて

さて、ES細胞やiPS細胞から分化さ



図3 脊髄損傷に対する細胞治療には、損傷後の時期に応じた治療法の開発も重要となる。

せた神経幹細胞でも、同様に脊髄再生を行えるのでしょうか。私たちはES細胞を用いた研究を行ってきたほか、現在は、山中先生との共同研究という形でiPS細胞を用いた研究を進めています。

ES細胞を用いるにせよ、iPS細胞を用いるにせよ、基本的には神経幹細胞の培養系で培った手法を踏襲することになります。独自の手法により、これらの細胞から神経幹細胞を誘導し、脊髄損傷マウスに移植することで治療効果を確認しているところです。詳細に関してはまもなく報告できると思います。

もちろん、まだ課題も残されています。たとえば現在では損傷9日目に治療を行っています。脊髄に損傷を受けた患者さんからiPS細胞を作るのに9日では間に合いません。さらに慢性期に入り、グリア瘢痕ができてしまった患者さんに対しても、損傷脊髄の再生と機能回復の処置を行えるような技術開発が必要になります（図3）。これに関しても、グリア瘢痕を酵素で分解したうえで幹細胞を移植する試みなどを行っています。

このように、まだまだ研究すべきことはたくさんあります。しかし、iPS細胞が、中枢神経系再生の道をこれから大きく開くことは間違いのないでしょう。

iPS細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用に向けて



理化学研究所網膜再生医療研究チーム
チームリーダー
高橋政代 (たかはし まさよ)

略歴

1986年 京都大学医学部卒業
1986年 京都大学医学部眼科学教室入局
1987年 関西電力病院眼科
1988年 京都大学大学院医学研究科博士課程
1992年 京都大学医学部助手
1995年 米国ソーック研究所研究員
1997年 京都大学医学部助手
2001年 京都大学医学部附属病院探索医療センター
助教授
2006年 理化学研究所網膜再生医療研究チーム
チームリーダー

網膜疾患の再生医療をめざして

私は網膜疾患の再生医療技術の確立を目指して研究をしています。そこで今日は、視覚機能回復のための再生医療に、iPS細胞が何をもたらすかという話をさせていただきます。

私たちが研究しているのは視細胞とその周辺、特に視細胞本体のメンテナンスをしている網膜色素上皮細胞(RPE)を対象とした再生医療です。視細胞は中枢神経なので入れ替わりませんが、RPEも基本的に入れ替わりはなく、傷害時にわずかに分裂するのみです。視細胞とRPEはセットで働いており、疾患などでどちらか一方が死ぬと、他方もなくなってしまいます。ところが、視細胞から情報を受け取って脳へと伝達する二次ニューロンや三次ニューロンはまだ生きていますので、ここに細胞を補うことができれば機能を回復できる可能性があるのです。

すでに、ES細胞から視細胞やRPEなどの網膜に関係する細胞を作り出し、実験動物に移植することには成功しています。遺伝子異常で視細胞がなくなる場合は、他家移植でも拒絶反応がほとんどなく生着しますので、現時点ではES細胞の方が移植に適していると言えるでしょう。しかし、視細胞の再生では、

脳につながる神経回路網を再構築する必要があります。岡野先生の話にありましたように、脊髄と同じでグリア瘢痕の形成も問題になります。実際の医療に用いるには、もう少し技術的な発展が必要でしょう。

一方、RPEは移植すれば機能することを確認できているのですが、視細胞と違って拒絶反応が非常に強いため、他家移植はできません。クローンES細胞やES細胞バンクによって拒絶反応を回避できる技術が生まれるまでは封印されていた技術でした。

自分の細胞から免疫拒絶を起こさない移植細胞を作り出すことができるという点で、iPS細胞はこの問題に光明を与えたのです。

網膜色素上皮細胞の再生に向けた研究

私たちは2001年に、サルES細胞からRPEを誘導しました(図1)。この細胞は血液と神経の間のバリアとなって神経を守る血液網膜関門を形成できていますし、視物質の輸送にかかわる特異的な分子ももっています。形態的にも機能的にも問題なく、ほぼ完璧な網膜色素上皮と考えてよいでしょう。

これを、RPEが視細胞の外節を貪食することができないラットの疾患モデルに移植してみました。すると、移植されていない部分では色素上皮が機能しないために視細胞がなくなりますが、移植した部分では視細胞が生き残りました(図2)。機能的にも、正常にかなり近い割合で維持されています。

また、色素上皮を移植する方法もい

網膜色素上皮細胞の機能(サルES細胞由来RPE)

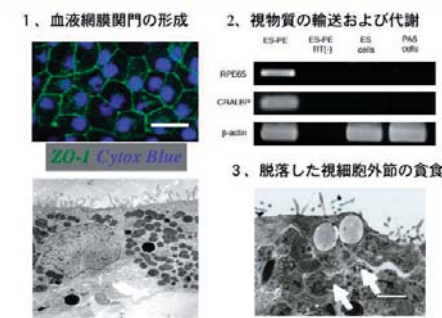


図1
サルES細胞から作った網膜色素上皮細胞(RPE)。完全な構造と機能が再現されている。

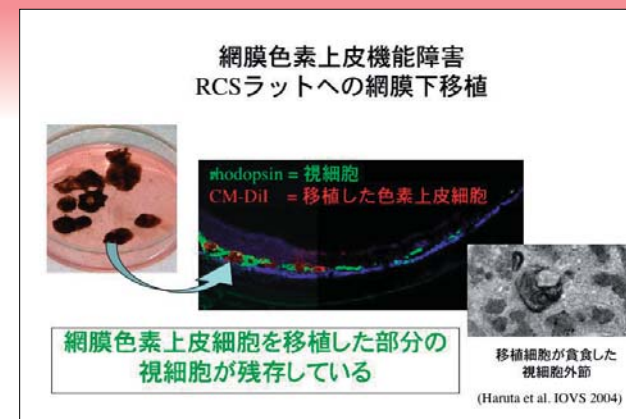


図2 ES細胞から作ったRPEの移植実験。移植部分の視細胞が生き残っていることがわかる。

ろいろ工夫しました。例えば、サルES細胞由来の色素上皮細胞をピックアップしてコラーゲンシート上で培養して移植すると、シートのまま移植できることを確認しています。さらに現在では、ヒトES細胞やマウスiPS細胞からも、RPEや視細胞を作ることができるようになっていきます(図3)。

これらの技術を使った治療の可能性をお話ししましょう。加齢黄斑変性という病気は、高齢者の視力低下の主要な原因になっています。遺伝子に関係なく、加齢によって網膜の中心部分(黄斑)に異常が起こり、視力が低下する病気です。重篤になると、新しく生まれた血管によって網膜の中心部分が浮きあがり、視細胞が死んでしまうので失明につながります。

数年前からよい治療法が出てきましたが、症状が重い場合は網膜を再生する必要があります。実際に欧米で行われている手術の場合は、冒頭に述べたようにRPEは他家移植では拒絶反応がありますので、自家移植を行います。網膜の端のRPEをはがして、それを中心のほうにもってくるのです。ところが、この処置では、出血や重い合併症が起こるために、40%の人が再手術をしなければならぬ状況です。

この問題は、自分の細胞からRPEを作れば解決できます。iPS細胞を用いてRPEを作り、シートの状態で移植

すれば、自家移植よりも安全かつ確実に治療を行えるでしょう。

すでに技術的には治験可能なレベルに到達しています。おそらく安全確認にいちばん時間がかかるでしょうから、全体のスケジュールを考えると、もう今は患者さんの選択を始めたぐらいのタイミングです。しかし、現在のiPS細胞を臨床に用いてよいのかなど臨床研究のガイドラインがまだでき上がっていないため、1日も早いガイドラインの策定を待っているところです。

再生医療の実現のために

最後に将来の再生医療のために、この場を借りて皆さんにお願いをしたいと思います。

行政、マスコミの方には、まず漠然とした議論をしないでいただきたいと思っています。遺伝子治療をきちんと知らずに、「わからないから怖い」というレベルで遺伝子導入細胞の危険を語ったり、過度にES細胞を倫理的に問題視したりすることは、国民や患者の理解の妨げになり、医療の発展を阻害こそすれ助けることにはつながりません。逆に、「これで網膜の失明が治る!」などの飛躍したタイトルで報道することもあります。リスクのない治療はありません。効果とリスクをきちんと把握していただ

ヒトES細胞由来網膜色素上皮細胞

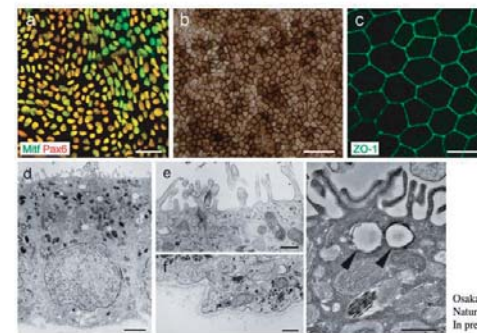


図3 ヒトES細胞由来のRPE(講演後に公開された *Nat. Biotechnol.* online:03 Feb 2008より転載)

きたいと思います。

また、臨床医が研究できるように、研究費や研究環境を整えていただきたいと思っています。もはや日本の臨床研究は崩壊しつつあり、能力があるのに研究ができない人がたくさんいるのです。

そして、患者さんへの願いとしては、自分の病気のことを勉強し、自分がどのような状態にあるかを正しく知っていただきたいと思っています。たいいていの場合、再生医療があてはまらない状態であったり、再生医療よりもリハビリなどのほうが有効で重要なことが多いです。再生医療を理解したうえで「今できることはなにか」を把握することが大切です。

再生医療と言っても、最初の治療は安全性試験になってしまいます。アメリカで人工網膜の治療を受けた方が、「こんなはずではなかった。人工網膜を取り出したい」と言っているという話を聞きました。人工網膜自体は非常に有望な治療法なのですが、まだ試験段階にあることも確かです。このケースでは、失礼ですが、患者さんがその目的と意味をきちんと把握されていなかった可能性があります。

誰しも、「自分が治りたい」という気持ちはあります。しかし、私たち再生医学研究者は、それと同時に「次世代への治療開発を応援する」という気持ちをもっている方とともに、問題に取り組んでいきたいと思うのです。

これからのiPS細胞研究



京都大学物質-細胞統合システム拠点/
再生医学研究所教授
山中伸弥 (やまなか しんや)

略歴 p.6参照

写真は講演最後のスライドより。
右は、山中教授の最大のライバルであるマサチューセッツ工科大学のロドルフ・エーニッシュ教授。

3種類の幹細胞

午前中の講演では研究の話をさせていただきましたので、ここではこれからの展望や私の考えていることをお話しし、そのうえで皆さんのご意見を聞かせていただきたいと思います。

私は別にiPS細胞と心中するつもりはありません。今後、iPS細胞よりよいものが出てきて、iPS細胞の研究は消えてしまうかもしれません。

しかし、iPS細胞に注目が集まったこの機会に、幹細胞研究自体が活性化されたいと思っています。幹細胞には、iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞があります。この3種は相互に関係しており、どの細胞を用いる研究にも利点があります(図1)。どれがよいとか、悪いとか、幹細胞の優劣を語る時代は終わったのです。すべての幹細胞研究が進んで1日も早く患者さんのために応用されることが望ましいのです。

iPS細胞のこれからの課題

ここで改めて、iPS細胞がどのように利用可能であるかを、お話しておきます(図2)。まず、この技術を使えば、患者さんを傷つけることなく病気の原因

を解明したり、あるいは薬の副作用の評価をして開発につなげることが可能になります。この研究は体外で行うものですから、今すぐにも取りかかれます。

もちろん、安全性が確保されれば再生医療に使えるわけですが、これは今後の研究にかかっています。なんとか発表にこぎつけたヒトiPS細胞ですが、課題もたくさんあるのです。まず必要なのはヒトES細胞とiPS細胞の詳細な比較研究です。また、iPS細胞は遺伝子導入に用いるレトロウイルスにより腫瘍化する可能性があるとのこと心配されています。私自身は、iPS細胞の潜在的危険性はそれほど高くないだろうと考えていますが、今、真剣に検討しています。安全性を高めるには、レトロウイルスにかわる遺伝子導入の方法を見つけることも大切でしょう。

さらに、再生医療にせよ疾患研究にせよ、実際に使うのは、iPS細胞そのものではなく、iPS細胞から分化誘導した筋肉細胞や神経細胞などです。ですから、iPS細胞をさまざまな細胞や組織に分化誘導する方法を確立することも重要です。分化誘導法については、すでにES細胞で多くの知見が得られていますから、それを生かすことです。

再生医療に関して言えば、将来的には自分の体細胞から必要な細胞を作る、

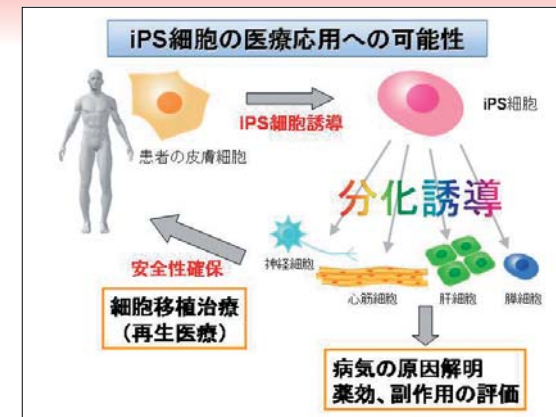


図2 再生医療への応用が注目されているiPS細胞だが、地に足が付いた研究としては病気の原因解明や新薬開発への利用が考えられる。

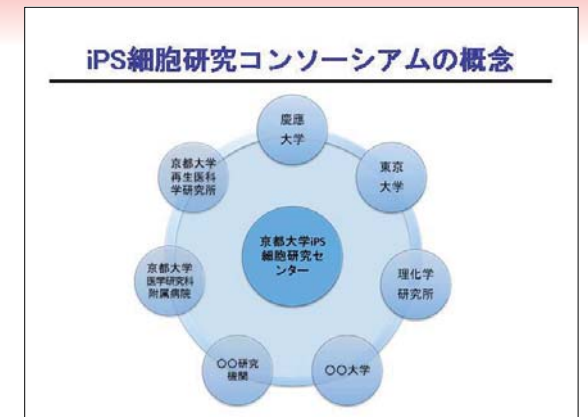


図3 京都大学iPS細胞研究センターをハブとして、それぞれの強みをもつ研究所や大学が、相互に連携して研究を行っていく必要がある。

完全なオーダーメイド医療も可能ですが、実現したとしても、高額で時間がかかるでしょう。さきほど岡野先生から、脊髄損傷には9日目の移植がベストというお話がありましたが、細胞を作るのに時間がかかると、そういうベストタイミングに間に合わないという問題も出てきます。

そこで考えられるのは、免疫型のわかっている方から細胞をいただき、分化細胞を作製して「iPS細胞バンク」を整備しておくことです。そうすれば、患者さんと免疫型の一致する分化細胞をすぐに用いることができます。このセミオーダーメイド方式が、もっとも現実的かもしれません。

基礎的な問題として、iPS細胞はできたものの、遺伝子導入によって多能性幹細胞に変化するメカニズムはほとんどわかっていないので、それを解明することも大事です。そして何よりも優先すべき課題は、適切な研究のルールを作ることです。ES細胞を作るには複雑な技術を要求されますが、iPS細胞は、一般的な分子生物学の知識と設備があれば誰でも作れてしまいますから、ルール作りはとても重要です。

熾烈な国際競争

今、世界の研究は激しい競争になっ

ています。私自身は、技術が完成したら患者さんに還元できれば満足ですが、ライバルたちはみな特許を出しています。将来的な知財ということを考えると、日本もがんばって特許を出していく必要があります。

アメリカでは、1つの大学や研究所の中にiPS細胞を研究する研究室がいくつもあってチームを作っています。日本も、この分野の研究者が集まって「チームジャパン」を結成しなければ勝ち目はありません。今日の先生方の講演からわかるように、それぞれの分野ですでに多くの研究成果の蓄積があります。日本各地にいる研究者に別々に資金を提供するのではなく、寝食を共にすることでチームワークを作り上げることが、次の成果につながると 생각합니다。

アメリカでは、研究の中心地に設備が揃っており、研究者もそこに集まってきます。こういう環境なら、知的財産は一括管理できるし、集まった人々が互いに影響し合い、さらに研究を高めていくことができます。

しかし、日本でそういう研究機関をすぐに立ち上げるのは無理でしょう。それならば、当面は可能な限り密な連携をしていくための組織として、多くの大学や研究所からなる「コンソーシアム(共同事業体)」を構築することが必要で

す(図3)。知財は研究者と所属機関に帰属するが、コンソーシアムで一括管理します。そして最新の研究成果、研究材料も共有するのです。

幸い、JSTにも文部科学省にも、すばやい対応をしていただきました。「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」をはじめ、予算が計上されて多くのプロジェクトが動き始めようとしています。これらのなかで、iPS細胞というこれまでになかったツールを使った新しい研究テーマを考えている人に活躍していただきたいと思っています。それが、幹細胞研究全体の活性化にも、埋もれた人材の発掘にもつながっていくからです。

実は、私も「埋もれた人材」でした。アメリカでの研究生活から帰国したとき、ほとんどうつ状態になり、研究をやめる寸前まで行きました。しかし、奈良先端科学技術大学院大学で雇っていただいたことと、CRESTの研究費をいただいたことの2つが転機となってこれまで研究を続けていくことができたのです。今回の研究でも、若い人に出てきてほしいと思います。

今日の話では「競争に勝つこと」を強調しましたが、国際協調することも大事です。最後に、そのことを申し上げておきたいと思います。

幹細胞研究全体の活性化が必須

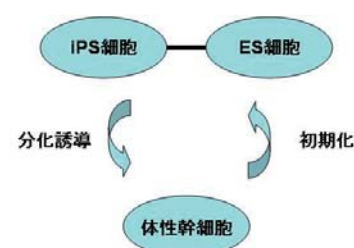


図1 iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞は相互に関係している。研究もどれか1つに集中せずに行う必要がある。

各講演の後、来場者との間で質疑応答が行われました。質疑のテーマは、iPS細胞を作る際の技術から、医療への応用まで広範囲にわたり、活発な議論がなされました。おもなものをテーマごとにまとめて掲載します。

iPS細胞をめぐる技術的問題について

質問者 現在のiPS細胞は、レトロウイルスベクターを使って遺伝子導入することが潜在的な危険性をもたらしていると言われています。この問題は解決できそうでしょうか。

山中 レトロウイルスの問題は宿主のDNAに取り込まれてしまうことですので、取り込まれない遺伝子導入ベクターを使うことが解決策になります。この問題を解決するためにアデノウイルスを試していますが、現時点ではまだうまくいっていません。もっと他のベクターを使う可能性はあると思います。

質問者 iPS細胞を作るときにがん遺伝子である *c-myc* を使わずにすむようになったとのことですが、*c-myc* を使わなければ、ほんとうにがん化しないのでしょうか。iPS細胞と、がんを生み出すがん幹細胞との差は重要です。少しでもがん化する可能性があるなら、iPS細胞は臨床には使えません。

西川 皆さん誤解されていますが、幹細胞は生体内で「正常と異常が混在する」唯一の細胞なのです。たとえば山中さんがiPS細胞の論文を投稿する際、レフェリーから「その細胞は奇形腫を作れますか」と聞かれます。がんの一種である奇形腫を作れることが幹細胞であることの証明になっているわけです。他の細胞を研究している人はそんなことは聞かれませんが、示す必要はありません。幹細胞研究は、この二面性が重要であり、面白い点です。もともと、がん幹細胞という概念自体が、こういう幹細胞研究から生まれてきたのです。幹細胞に存在する正常と異常は表裏一体で、スムーズに機能が働けば正常な細胞になるわけです。だからあまり悲観的になる必要もないでしょう。正常と異常がどこで分かれるのかという仕組みをきちんと解き明かし、克服することが大事です。

質問者 血小板の再生医療をヒトに対して行った場合、コストはどれくらいになるのでしょうか。

中内 計算したことはありませんが、まだ産生効率がよくありませんから高くなってしまいうしょう。ただ、血液疾患の患者さんは現在、とても高額な医療費を支払っています。したがって、逆に効率の問題さえクリアできればコストも引き合うようになり、将来的には有効な治療法となると思われます。

質問者 iPS細胞の応用にあたって安全性確認の問題は重要で、かなりの時間と労力が必要になると聞かれます。ここまでやれば大丈夫、という踏ん切りはつけられるものなのでしょうか。サルでヒトに対する安全性は評価できるのでしょうか。

花園 サルは体のサイズ、寿命や進化系統上の位置の点でヒトに近いので、サルを使えばかなり安全性を担保できるという感触はつかんでいます。ただ、どこまでいっても医療に100%安全はありません。ベネフィットとの兼ね合いになりますが、最後にはリスクを負わざるを得ないでしょう。

質問者 脊髄損傷の治療に応用するうえで、ヒトES細胞とiPS細胞それぞれの長所と短所はなんのでしょうか。

岡野 自家移植できるというのがiPS細胞の長所です。しかし、損傷してから9日目の修復となると、準備期間が短いのでなかなか難しいでしょう。そう考えると、すでにでき上がっている細胞を使った移植のほうが現実的です。結局、現実に行われるのは増やした細胞による他家移植であると思います。この場合は多くの細胞のクローンを準備して多様な免疫型に対応できるようにしておき、さらに安全性を確認しておく必要があります。ノウハウを蓄積しなければ、いきなりiPS細胞を使って治療



岡野教授の質問に答える山中教授



会場からの質問に答える西川副センター長

行うことはできないでしょうが、逆に言うと、ノウハウを蓄積していくことで、腫瘍化などの安全性の問題にも対処できると感じています。

今後の研究体制について

質問者 日本は海外に比べて予算が少ないということも問題ですが、知財に関しても問題があると思います。どのようなポリシーでやっていくのかという姿勢が欠けていると感じますが、この問題に関してはどうお考えですか。

西川 確かに「アメリカは州単位で1000億円を使っているのに対して、日本は国全体で100億円」というような、予算規模についての問題はよく取りざたされます。しかし本質的なのは、アメリカはその莫大な予算で「人材」を集めていることです。日本もハコや設備ではなく、そういった形で考える必要があるでしょう。また、iPS関連の知財は、今までの知財とは違って、技術の向こう側にいる患者さんのために、いかにスムーズに使えるかが問われています。だからといって、知財権を確保しておかないと、どこかが独占して他が使えないということになってしまう。それではだめですから、権利を防衛する必要もあります。きちんと保護されていながら、広く使われるという、新しい

知財の形を模索する必要があります。

井村 国費を投入していることでもありますから、知財の問題は行政側でも対応する必要があります。さらに、知財の向こうに何があるかを政府がきちんと議論する必要があるのも確かです。

質問者 講演で話された、現在、臨床医は研究ができない環境にあるという問題について、もう少し詳しく聞かせてください。

高橋 過去には大学などで臨床医が研究できていました。しかしスーパーローテート方式（医師の研修システムで、内科、外科など主要科をすべて回る方式）が導入され、大学に所属する医師の減少によって大学でも研究をする余裕がなくなり、また若い医師のなかで大学で研究するという意識がなくなっています。大学院に入ったとしても人手不足で研究ができません。医療崩壊というのはライフサイエンスの応用研究という面から見ても非常に問題点が多いのです。私たちも今後、サルなど動物で移植実験をしていきますが、その重要な戦力となるのは、疾患を肌で知っており患者さんを治したいという熱意をもった眼科の大学院生です。やはり臨床を知っている人が、臨床につながる実験をすることは重要です。

将来の医療応用の見通しについて

質問者 私は、脊髄損傷で車椅子に乗っています。iPS細胞の研究コンソーシアムには患者の声も反映されるようにしてほしいと思います。

山中 ご意見は重く受けとらせていただきます。iPS細胞を発表したあと、患者さんから頂いたたくさんのメールを読んで、涙が出ました。私もかつては医者だったので、患者さんの声を聞き、それに応えていくことの大切さを改めて知りました。私だけでは患者さんの声を聞いて対応するのに限界がありますので、患者さんに実際に接している方にコンソーシアムに入っていたきたいと思っています。

質問者 患者として質問させてください。「再生医療のゴールが見えてきた」という話がありましたが、ゴールとはどれくらい先を見すえていけばよいのでしょうか。

高橋 少々厳しくなっていますが、日頃から患者さんに接している立場としてお答えします。「再生医療はいつできますか」という質問は、あいまいなので誰にも答えられません。たとえば私の分野でしたら「加齢黄斑変性のiPS細胞を使った網膜細胞移植の第1例目の手術はいつごろになりそうで



完全に満席となった第一会場

すか」というように、具体的な話でない
と答えようがないのです。こういう議論
にならないと、誤解が誤解を生んでし
まいます。患者さんにも一生懸命勉強
していただいて、疾患の仕組みや自
分の疾患の状態を踏まえて質問して
いただくことで、私たちはそれに応え
ようと研究することができます。再生医
療の実現に向け、どうかいっしょに考
えてください。

西川 アメリカの学会に行くと、患者
さんの団体のブースがたくさんあり、患
者さんと研究者が話し合う仕組みが
あります。日本でもこういった仕組みを
作っていく必要があるでしょう。

会場からの意見

発言者 私は生命倫理の研究を行
っています。倫理規定は研究を抑える
ためのものではなく、研究を動かすた
めに作られているし、そう作られなけ
ればなりません。そして、倫理規定が作
られて機能する流れのなかでは、研究

のことを社会に対して伝えていくとい
うことも大切な作業になります。再生医
療の研究に携わられる方、研究行政
にかかわる方にはこういった点を理解
していただきたいと思います。

発言者 今回のiPS細胞に関して、
行政側が迅速にサポート体制を作っ
たのは重要なことです。しかし、次に
生まれるかもしれない山中さんのよう
な研究者を、どのようにサポートして
いくかも重要なことです。やはり、iPS細胞
という看板を作ってみんながそれに向
かうのではなく、多様性を持ち続ける
ことが大切です。新しい分野を創出し
ていけるコンソーシアムとする必要が
あります。この点は行政側にも深く考
えていただきたいと思います。

発言者 医療への応用展開というこ
とに関しては、ゴールは確かに遠くに
見えてきました。しかし、手前には大き
な谷があります。安全性などの問題は、
確実にクリアしていかなければなりま
せん。「安全」というのは「何も起こら
ない」ということです。つまり、論文など

の研究成果として目に見える形にはな
らないのです。そういった地道な研究
をやる人間がどこかにいなければ、
iPS細胞は治療に結びつきません。せ
っかくゴールが見えて、そこに行けばよ
いとわかっているのですから、政府も
JSTも、このような出口を見すえた議論
を早急に始めていただきたいと思いま
す。



第二会場の京都大学時計台記念講堂で、舞台の大画面に見入る出席者

閉会にあたっての挨拶

岸本忠三 CREST研究総括/大阪大学教授 挨拶



(きしもと・ただみつ)

私が研究総括を務めているCRESTの「免疫難病・感染症等の先進医療技術」プログラムから山中先生の研究が生まれたことを大変うれしく思っております。CRESTのプログラムは、研究者に資金を5年間保証し自由に研究してもらうというシステムで、非常に大きな成果が出てくる可能性を含んでいます。

6年前にこのプログラムをJSTから依頼されたとき、「役に立つ先進医療技術の開発というテーマでやって下さい」と言われました。しかし、私はそんな応用的なものは引き受けたくありませんでした。生命科学の研究・命の研究とは、それが真髄をついたとき、おのずから病気の成り立ちやそれに基づいた治療法につながっていくのであって、最初から目先の役に立つものということを考えるべきではありません。目先のことを考えてやったものは、たいしたことにならない場合が多いのです。そのことは、今回の山中先生の仕事を1つの例と考えてもらえれば、よくわかります。

私のCRESTのプログラムでは、非常に基礎的ではあるけれど、それが真髄をついたときには何かしら病気につながっていくような研究を選ぼうと決めていました。事実、この中から、河岡義裕・東京大学医科

学研究所教授のインフルエンザウイルス合成や坂口志文・京都大学再生医科学研究所教授の制御性T細胞の発見など、世界をリードするような研究が次々と生まれています。

選考当時、山中先生の研究は、免疫とも感染症とも関係ないのにどうして選ぶのかという議論がされました。そのころ山中先生は、Cell誌に1つの論文を出していました。未分化状態を維持している細胞に特徴的な遺伝子には、分化した細胞を未分化に戻す力があるのではないかという内容でした。ほんとうかどうかはわかりませんでしたが、とにかくヒアリングすることにしました。そして、私は、この若い研究者の迫力に感心し、資金提供を決めました。

私は免疫学が専門です。免疫反応にかかわるリンパ球は遺伝子が再構成されており、元の細胞とはまったく違います。遺伝子を入れてやれば元に戻せるなど、ありえないと思いました。しかし、私は研究とは壮大な無駄をすることだと思っています。よく言われる「1000に3つ」では少なすぎるかもしれませんが、100に3つも成功すればいいのです。そして、この山中先生の研究は1000のうちの3つに入るような大きな成果を出しました。

マスメディアも政府も「日本発の研究が世界に負けてはならない」と騒いでいます。しかし、1年前に発表されたマウスの実験で、いちばんの基礎となる原理原則は山中先生によって発見されています。これを利用した研究成果は、山中先生の業績につながっていくもので、負けるの負けないのと大騒ぎをする必要はありません。2007年のノーベル医学生理学賞を受賞したノックアウトマウスの研究も、世界中の人がこの技術を使うことで生命科学の研究になくてはならないと認められ、最初の開発者が受賞しました。ですから、iPS細胞研究も確実に進めていけばいいのです。

研究費のばら撒きはよくないという意見もあります。しかし、研究とは本来多様性があって、そのどこから何が出てくるかわからないものです。山中先生の研究も、そういった研究の1つでした。優秀な研究者を1つにまとめたとしても、現時点でよいとされる研究がいつまでもトップの研究とは限りません。だから、国がやるべきなのは、5年後、10年後の山中先生が出てくるように若い人材の育成を支援することです。

山中先生とJSTのいちばんの貢献は、日本の生命科学研究・医学研究が高いレベルにあり、大きく役立つものであることを日本の政治家や国民に知らしめたことです。こうした日本の生命科学をさらに振興するためにJSTもできる限り支援していただくことを期待して、私の挨拶とさせていただきます。

広瀬研吉 科学技術振興機構理事 挨拶



(ひろせ・けんきち)

本日は、本特別シンポジウムにご参加をいただき誠にありがとうございました。本日のシンポジウムにおきまして、iPS細胞の研究が科学の新たな扉を開き、社会に新たな光を照らすものであることが示されました。また、この分野でわが国が積極的に世界に貢献すべきであることも提言されました。JSTは本シンポジウムで得られた成果を踏まえ、今後、山中先生のiPS細胞プロジェクトや新CREST、新さががけのiPS細胞研究に関する戦略事業プログラムなどにより本分野の研究の支援の一翼を担っていくよう全力で取り組んでまいりますので、引き続きご支援とご協力のほどよろしくお願いいたします。

改めまして、ご発表いただきました先生方、座長を務めて下さった先生方、本会場と第二会場にご参加いただきました皆様方に厚く御礼を申し上げまして、閉会の御礼の挨拶とさせていただきます。本日は誠にありがとうございました。

戦略的創造研究推進事業における多能性幹細胞（iPS細胞）研究の推進について

1.概要

JST（理事長 北澤宏一）は、文部科学省の方針に基づき、戦略的創造研究推進事業において多能性幹細胞（iPS細胞）研究の一層の推進を図っていきます。

具体的には、JSTとして、再生医療に結びつく多能性幹細胞（iPS細胞）研究の一層の促進を図るため、戦略的創造研究推進事業の中に「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」を設けて取り組んでいくこととします。

2.経緯

(1) 京都大学 山中伸弥教授によりヒト皮膚細胞からES細胞と遜色のない分化能を有する多能性幹細胞（iPS細胞）が作られ、再生医療に新たな展開が期待されています。

(2) JSTの戦略的創造研究推進事業では、チーム型研究（CREST）の「免疫難病・感染症等の先進医療技術」研究領域の中で、京都大学 山中伸弥教授を研究代表者とする研究課題「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」が進められてきて、この研究等において上記（1）の研究成果が得られてきています。

(3) この分野の研究の重要性を踏まえ、本日、文部科学省から「iPS細胞（人工多能性幹細胞）研究等の加速に向けた総合戦略」が提示されました。

(4) JSTは、文部科学省と連携をとりつつ、既に本年度から、本分野の研究活動の迅速な展開のための緊急支援の対応をとってきております。具体的には、

- ① 山中チームの研究活動の強化支援
- ② 京都地区における山中チームの新たな研究スペースの確保
- ③ 京都大学の関連する知的財産の活動を支援するための専門家の派遣
- ④ 特別シンポジウム「多能性幹細胞研究のインパクト—iPS細胞研究の今後—」の開催

などを進めています。

(5) 今般、上記（3）の文部科学省の方針に基づき、戦略的創造研究推進事業の中に、新たに「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」を立ち上げて、本分野の研究の一層の促進を図っていくこととしました。

3.「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」の内容

(1) 「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」は、次の3つの柱から構成します。

- ① 京都大学 山中伸弥教授を研究の中心とした「山中iPS細胞特別プロジェクト」
- ② チーム型の研究推進制度の「新CREST」
- ③ 若手等の個人研究者の集団による研究推進制度「新さがけ」

(2) これら3つの柱の相互間の連携を緊密に図りながら、全体を一体として推進していくこととします（参考図）。また、このプログラムの中で、研究推進に伴う知的財産の確保の支援、国際シンポジウムの開催等にも取り組んでいきます。

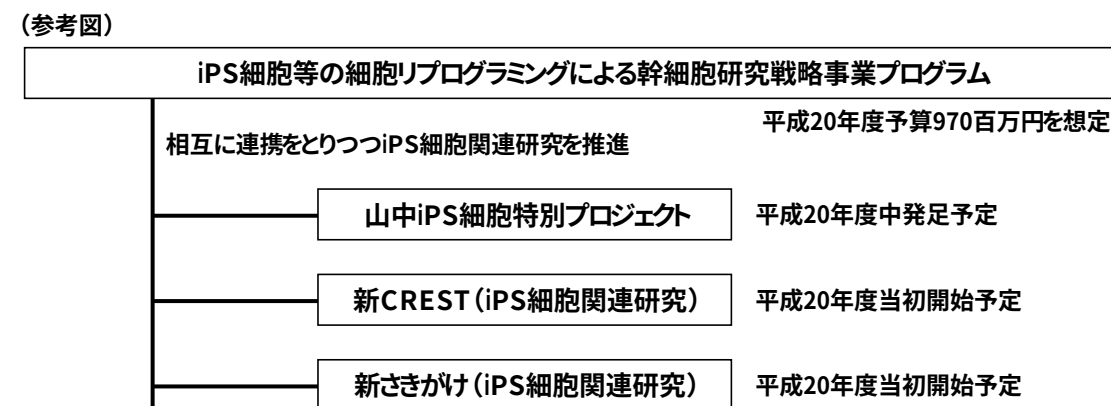
(3) 上記①の京都大学 山中伸弥教授を研究の中心とした「山中iPS細胞特別プロジェクト」は、上記2.（2）の現行のCRESTの山中伸弥教授を研究代表とする研究活動に発展的に繋げることができるよう、平成20年度中に立ち上げていくこととします。

上記②のチーム型の研究推進制度の「新CREST」と上記③の若手等の個人研究者の集団による研究推進制度「新さがけ」については、新規に平成20年のできるだけ早い段階で立ち上げていくこととします。

(4) 現在進行中の戦略的創造研究推進事業における再生・分化関係の研究については、本プログラムと緊密に連携をとりつつ推進していくこととします。

4.今後の進め方

JSTは、文部科学省から本分野の戦略目標の提示を受け次第、「新CREST」と「新さがけ」について研究領域等を定めた上で、平成20年1月中旬に研究課題の公募を開始する予定です。



iPS細胞（人工多能性幹細胞）研究等の加速に向けた総合戦略

平成19年12月22日
文 部 科 学 省

1. 本年11月21日、日本の研究チームが、世界で初めて、生命の萌芽である胚を滅失することなく、成人の皮膚細胞から様々な細胞に分化する能力を持つiPS細胞（人工多能性幹細胞）を作り出すことに成功したという論文が発表された。
2. iPS細胞については、昨年8月に日本の同じ研究チームがマウスの細胞からの樹立に成功して以降、ヒトの細胞での樹立に向けて国際的な競争が行われていた。我が国の研究チームの成功は、世界に誇れる日本発の成果であり、再生医療の実現に向けた大きな第1歩である。
3. iPS細胞に関する研究に対しては、従来から国として様々な研究支援策を講じてきた。今回の成果を受け、国際競争が進む中で、我が国の研究を加速させ、細胞の初期化のメカニズムの解明やiPS細胞の高度化、また再生医療技術の開発などを日本全体で戦略的に進めていくことが求められている。
4. このため、科学技術・学術審議会のライフサイエンス委員会の意見を聴取した上で、今年度中に実施する緊急支援策及び来年度以降に実施する支援策に分け、日本全体での研究体制の構築、十分な研究費の投入、知的財産権の確保等を含む、以下の総合戦略を定める。今後、総合戦略の実施に当たっては、総合科学技術会議における検討とも十分に連携して進めることとする。

1.今年度中の緊急支援策

(1)日本全体の研究推進体制の確立

- ①文部科学省は、iPS細胞研究を含む再生医学研究の振興方策について検討を行うため、科学技術・学術審議会ライフサイエンス委員会の下に、「幹細胞・再生医学戦略委員会（仮称）」を設置する。
- ②文部科学省は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業の戦略目標として、「iPS細胞等の多能性幹細胞研究の推進」に資する目標を新たに設定し、JSTはこれを踏まえて速やかに研究課題を公募する。
- ③文部科学省は、京都大学が世界トップレベル研究拠点の「物質—細胞統合システム拠点（京都大学）」にiPS細胞研究を推進する我が国の中核研究組織として「iPS細胞研究センター」を開かれた拠点として整備することを支援する。
- ④関係機関が協力して、iPS細胞研究を実施する機関の研究者が集合し結成する開かれたネットワーク組織として、iPS細胞研究センターを中心とした「iPS細胞研究コンソーシアム」を組織する。

(2)iPS細胞研究の加速

- ①JSTは、戦略的創造研究推進事業で推進されている山中教授を中心とした研究グループの研究活動の加速を支援する。
- ②JSTの支援により、当面の新たな研究スペースを確保する。そこでは、研究者が自由に交流できる環境を整える。
- ③JSTの主催により、特別シンポジウム「多能性幹細胞研究のインパクト—iPS細胞研究の今後—」を開催（平成19年12月25日）し、研究者ネットワークを構築・拡大する。

(3)iPS細胞等を用いた再生医療実現に向けた研究加速

文部科学省は、「再生医療の実現化プロジェクト」の一環として、iPS細胞を用いた治療開発や、細胞操作技術開発（分化誘導等）を加速すべく、早急（平成19年12月中を目途）に公募を開始する。

(4)iPS細胞の利用の円滑化

iPS細胞研究コンソーシアム内における研究用途での提供については原則無償とし、iPS細胞及びそれに関する知的財産権を円滑に使用できるような体制を京都大学をはじめとする関係機関の協力の下、整備する。

(5)iPS細胞に関する特許の確保

- ①京都大学より国内外ともに出願（予定を含む）しているiPS細胞利用技術に関しては、継続的に追加出願に向けた検討を行い、早急に国内外の審査請求等を行う。
- ②JSTは、iPS細胞に関する専任の知財専門家の派遣、海外特許の確保等について、京都大学に対して必要な支援を行う。
- ③文部科学省は、「大学知的財産本部整備事業」の一環として、iPS細胞研究に関して、米国等における知的財産の取扱いに関する調査等に必要な支援を京都大学に対して行う。

2.来年度以降の措置 ＜平成20年度:約22億円、今後5年間:約100億円＞

(1)日本全体の体制で研究を推進するための環境整備

- ①文部科学省は、京都大学が世界トップレベル研究拠点プログラムを活用して行う、iPS細胞研究を進めるための中核研究拠点「iPS細胞研究センター」の整備を、継続的に支援する。
- ②文部科学省は、生命倫理の観点について、科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会の専門委員会において、生命倫理と安全性確保の両面に配慮し、引き続き検討を行う。

(2) iPS細胞研究のさらなる加速

- ①JSTは、戦略的創造研究推進事業の一環として、iPS細胞研究の一層の促進を図るため、新たに「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」を立ち上げ、山中教授を中心とした研究グループの新たな体制強化等により、関係する研究活動を支援する。
- ②科学研究費補助金の特別推進研究において、平成19年度より山中教授が実施している「細胞核初期化の分子基盤」を支援しているが、今後とも科学研究費補助金によりiPS細胞関連の基礎研究を支援する。
- ③文部科学省は、京都大学において、iPS細胞等の研究を行うために、必要な研究環境（研究者の相互交流に配慮したもの）を確保すべく支援する。

(3)iPS細胞等を用いた再生医療実現に向けた研究加速

文部科学省は、「再生医療の実現化プロジェクト」の一環として、iPS細胞を用いた治療開発や、細胞操作技術開発（分化誘導等）の開始に必要な研究費を支援する。

(4)iPS細胞の利用の円滑化

- ①京都大学は関係機関と協力して、iPS細胞研究コンソーシアム内におけるiPS細胞に関連する知的財産に関する情報のデータベースを構築し、情報の共有化を図る。
- ②京都大学は、iPS細胞研究コンソーシアムの外の研究者に対しても、知的財産権の適切な確保に配慮しつつMTA（研究材料提供契約）に基づき、iPS細胞及びそれに関する知的財産権を円滑に提供できるようにする。

iPS 細胞研究に対するこれまでの支援額及び今後の投入予定額

iPS細胞研究に対する支援研究費総額	H15-19 総予算額	H20-24 投入予定総額	H19 予算額	H20 投入予定額
	約6.4億円	約100億円	約2.7億円	約22億円

(内訳) 注) 上記に加えて「世界トップレベル研究拠点プログラム」からの充当分もあり

○JST戦略的創造研究推進事業				
	H15-19総予算額	H20-24投入予定総額	H19予算額	H20投入予定額
・CREST型研究「領域:免疫難病・感染症等の先進医療技術」	2.6億円	—	約0.6億円	—
・「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」	—	約50億円 (初年度投入予定の5倍)	—	約10億円

予算が決定した後、実際の配分額が決定される

○科学研究費補助金				
	H15-19総予算額	H20-24投入予定総額	H19予算額	H20投入予定額
・特別推進研究 「細胞核初期化の分子基盤」 等	3.2億円	約5億円	1.9億円	約2億円

予算が決定した後、実際の配分額が決定される

○再生医療の実現化プロジェクト				
	H15-19総予算額	H20-24投入予定総額	H19予算額	H20投入予定額
・「臨床応用を実現する多機能性幹細胞の樹立」 (山中教授が研究代表者)	0.6億円	—	約0.2億円	—
・iPS細胞を用いた治療開発や、細胞操作技術開発等	—	約50億円 (初年度投入予定の5倍)	—	約10億円

(参考) ○世界トップレベル研究拠点プログラム(人件費等の研究環境整備)*

	H15-19総予算額	H20-24投入予定総額	H19予算額	H20投入予定額
・「物質－細胞統合システム拠点」 (京都大学再生医科学研究所等)	6.8億円	約70億円	6.8億円	約14億円

*iPS細胞関連研究に対しては、上記総額の内数による支援

iPS細胞(人工多能性幹細胞)研究等の加速に向けた総合戦略

平成19年12月22日 文部科学省

総合戦略策定の目的

ヒトからiPS細胞の作成に成功した成果を受け、iPS細胞研究等に関して国際競争が進む中、我が国の研究を加速させ、日本全体で戦略的に進めていくために、総合戦略を策定。総合戦略の実施に当たっては、総合科学技術会議における検討とも十分に連携して進める。

今年度中の緊急支援策

(1)日本全体の研究推進体制の確立

- ・総合戦略策定、「幹細胞・再生医学戦略委員会」の設置
- ・世界トップレベル研究拠点「物質－細胞統合システム拠点(京都大学)」内に、「iPS細胞研究センター」を開かれた拠点として整備
- ・開かれたネットワーク組織としてiPS細胞研究センターを中心とした「iPS細胞研究コンソーシアム」を組織化

(2)iPS細胞研究の加速

- ・戦略的創造研究推進事業の既存研究活動の加速を支援
- ・当面の新たな研究スペースを確保
- ・特別シンポジウムの開催により、研究者ネットワークを拡大

(3)iPS細胞等を用いた再生医療実現に向けた研究加速

- ・「再生医療の実現化プロジェクト」の公募を早急に開始

(4)iPS細胞の利用の円滑化

- ・原則無償提供等、iPS細胞研究コンソーシアム内におけるiPS細胞の利用体制の構築

(5)iPS細胞に関する特許の確保

- ・出願中の特許の強化に向けた追加出願や、海外特許の確保等を実施

来年度以降の措置

(1)日本全体の体制で研究を推進するための環境整備

- ・世界トップレベル研究拠点プログラムの活用を通じた「iPS細胞研究センター」へ継続的支援
- ・生命倫理の観点について、科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会の専門委員会における検討を継続的に実施

(2)iPS細胞研究のさらなる加速

- ・戦略的創造研究推進事業の一環として、「iPS細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」の新設による研究活動の支援

- ・科学研究費補助金により基礎研究を支援
- ・iPS細胞等の研究を行うために必要な研究環境を確保

(3)iPS細胞等を用いた再生医療実現に向けた研究加速

- ・「再生医療の実現化プロジェクト」による研究活動支援の開始

(4)iPS細胞の利用の円滑化

- ・iPS細胞コンソーシアム内におけるiPS細胞に関する知的財産に関する情報のデータベース構築
- ・iPS細胞コンソーシアムの外に対する、iPS細胞の提供体制の構築