

本田財団レポート No. 152

第 128 回 本田財団懇談会 (2013 年 12 月 18 日)

「ヒト多能性幹細胞(ES/iPS 細胞)の
再生医療と創薬への応用
～世界の現状と実用化に必要な技術開発～」

京都大学 物質・細胞統合システム拠点 教授・設立拠点長

中辻 憲夫

講師略歴

中辻 憲夫 (なかつじ のりお)

京都大学 物質・細胞統合システム拠点 教授・設立拠点長
(専門：幹細胞生物学)



《略 歴》

- 1950年 和歌山県生まれ
- 1972年 京都大学理学部卒業
- 1977年 京都大学大学院理学研究科博士課程修了、理学博士
- 1978年 スウェーデン ウメオ大学助手
- 1978年 米国マサチューセッツ工科大学研究員
- 1980年 米国ジョージワシントン大学医学部ポストドクトラル・フェロー
- 1983年 英国ロンドン大学 MRC 哺乳類発生学部門客員研究員
- 1984年 明治乳業ヘルスサイエンス研究所主任研究員～研究室長
- 1991年 国立遺伝学研究所教授
- 1999年 京都大学再生医科学研究所教授
- 2002年 京都大学再生医科学研究所附属幹細胞医学研究センター長
- 2003年 京都大学再生医科学研究所所長
- 2007年 京都大学 物質・細胞統合システム拠点 (iCeMS) 拠点長
- 2013年 京都大学 物質・細胞統合システム拠点 (iCeMS) 設立拠点長

《その他の活動》

- 大学発ベンチャー (株) リプロセル サイエнтиフィック・ファウンダー
- 英国王立化学協会国際誌「バイオマテリアルズ・サイエンス」編集長
- 英国王立化学協会フェロー

《主な受賞歴》

- 2004年 京都新聞文化学術賞大賞
- 2011年 和歌山県文化賞

《主な著書・編著》

- 1993年 『発生工学のすすめ』 羊土社
- 2002年 『ヒトES細胞 なぜ万能か』 岩波書店 ほか多数

ヒト多能性幹細胞（ES/iPS細胞）の再生
医療と創薬への応用
世界の現状と実用化に必要な技術開発

京都大学
物質-細胞統合システム拠点 設立拠点長
再生医科学研究所 教授

中 辻 憲 夫

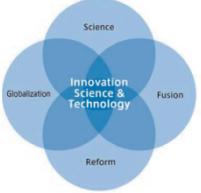
■ iCeMS 研究所の紹介



図-1

〈図-1〉 最初に私たち iCeMS 研究所の紹介から始めたいと思いますが、6 年前に文部科学省が新しいスタイルの研究所、世界トップレベル研究拠点（WPI=World Premier International Research Center Initiative）を全国 6 カ所につくるということで、それに応募して採択された研究所です。ここには以前、人文科学研究所が入っていて、その研究所が校内の大きな建物の中に移動したときに、本館として改修して使っています。その際、日本の国立大学の機能性だけを考慮して美的感覚を考えないというものではなくて、少しはキレイにしようということで、たまたま中庭があったのを私も少しアイデアを出して、コストをかけずに日本庭園風にしました。そんな建物です。WPI というプログラムは、非常にアンビシャスなプロジェクトで始まりました。日本の研究レベルは世界でもかなりのところまで行って、分野によってはトップですが、どうしてもある種のハンディキャップがあります。

文部科学省 世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) 



目的

- 世界最高レベルの研究水準 (Science)
- 融合領域の創出 (Fusion)
- 国際的な研究環境の実現 (Globalization)
- 研究組織の改革 (Reform)

支援内容

- 1拠点あたり約14億円/年
- 10～15年にわたる支援 (5年ごとに評価を実施)

「目に見える研究拠点」を目指して

- 世界トップレベルの主任研究者20人程度かそれ以上
- 総勢200人程度かそれ以上 (研究者の30%以上が外国人)

採択された、6つの世界トップレベル研究拠点 (WPI)

- 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 (AIMR)
- 東京大学 数物連携宇宙研究機構 (IPMU)
- **京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)**
- 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター (IFReC)
- 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)
- 九州大学 カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所 (I²CNER)


World Premier International Research Center Initiative

Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University

図-2

〈図-2〉 我々研究者はアメリカやヨーロッパで研究していると、研究室のメンバーがどこの国の出身か、どこの国籍かというのはほとんど気にしません。それぐらい世界の中で活躍していますが、日本だと日本人か外国人かということに気を付けている。いまひとつグローバルになっていけないところがあります。運営に関しても柔軟性を欠いたところがありますが、このプログラムはそうではなく、新しいスタイルでやってみなさいということで始まったものです。

例えば研究者の3割ぐらいが外国人の研究者で、10人に3人が外国人だとそれは無視できませんので、我々は公用語を英語にして全てのセミナー、全ての会議は英語でやる。これは結構大変です。教授会にあたるような会議を英語でやると、ディスカッションは難しい。でも1つのメリットは、会議が早く終わります (笑)。そこの拠点長を6年間やっています。

ですから、外国人研究者が日本語の知識や能力がなくても活躍できるようにするには、例えば住居や生活をサポートする。また、事務部門の半分を日英のバイリンガルな人にする必要がある。シンガポールでは当たり前のことが、日本という独自のカルチャーを持った国だからこそ難しい場合があります。私自身は日本の文化は非常に好きですし、重視しています。iCeMSの建物にも障子を使って日本文化を尊重しています。

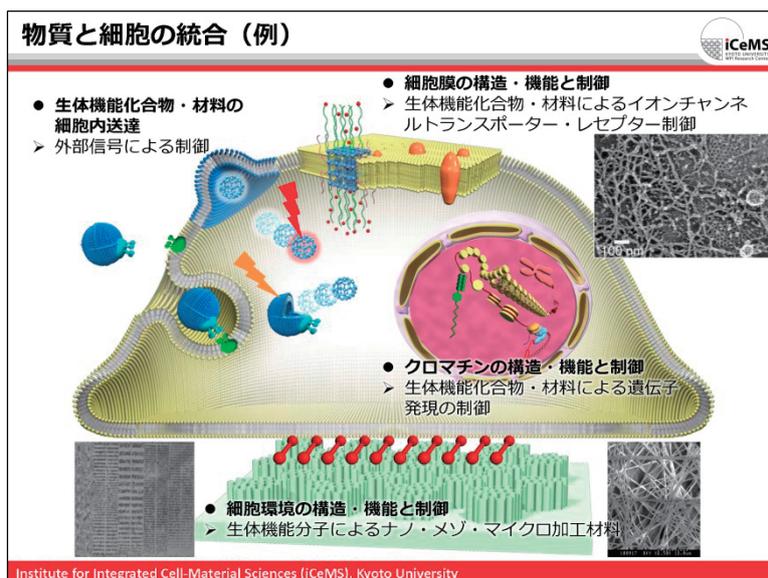


図-3

〈図-3〉 物質-細胞統合システム拠点というのは異分野融合ということで、細胞と化合物やマテリアル、ケミストリーと生物学を融合したような研究をやる。図-2の「目的」にあった「国際的」というのは日本が少し弱いところで、例えば国際雑誌にしても、日本に基盤がある雑誌で世界有数の雑誌はほとんどありません。1つは、日本の優秀な研究者は外国の雑誌に論文を出してしまうということもありますが、それだけではない。

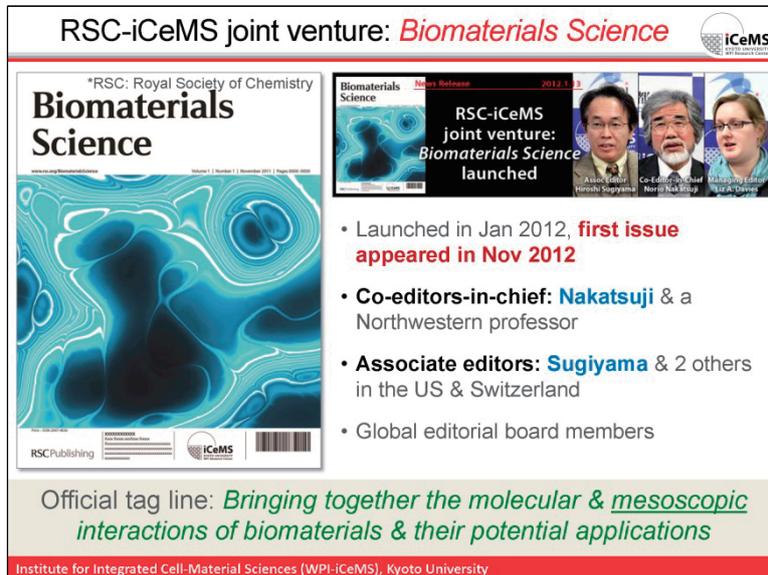


図-4

〈図-4〉 我々はいろいろなことを試そうと考えていましたが、イギリス王立化学協会（Royal Society of Chemistry）から、一緒に雑誌をつくりませんかという話がありました。それは化学のレベルが高いということもありますが、そういうことで『Biomaterials Science』という、まさに生物学と材料、化学を融合したような分野の新雑誌を去年からつくっています。かなりいい論文が集まってきているので、ひょっとしたら日本に半分足を置いた雑誌が、この分野で世界のトップの

ジャーナルになれる可能性が出てきました。

この創刊の立役者であるイギリス王立化学協会の学会には出版部門があり、そこに何十人というPh.D.保持者が働いています。研究しているのではなく、出版という事業でいかにしていい雑誌をつかっていくかを狙っているのです。私は2人いる編集主幹の1人です。もう1人はアメリカのノースウェスタン大学の教授ですが、例えばこういう活動で、世界の中の日本の存在感を高めていこうとしています。

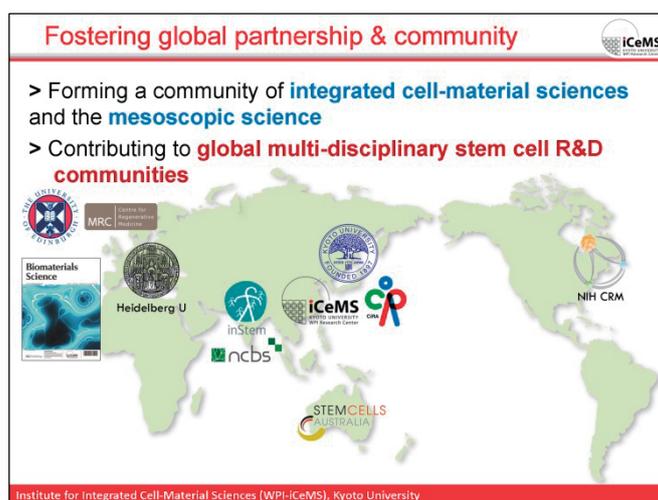


図-5

〈図-5〉 それ以外に今日のテーマである幹細胞に関しては、研究と応用を含め、世界のいろいろなところとネットワークをつくっています。私がたまたま世界のあちこちで研究していたことや、ヒトES細胞の研究を世界でも最初に始めたラボの1つだったことから、非常に堅固な仲間ができています。皆さんiPS細胞は知っていても、ES細胞のことは聞いていないか、ES細胞というのは倫理的な問題がある細胞というぐらいに覚えていらっしゃると思いますが、この分野の基盤をつくった細胞です。

ES細胞は、宗教原理主義者やいろいろな意見の人たちからの攻撃にさらされていたので、研究者のコミュニティとしては非常に仲間意識の強い、国際的なネットワークをつくっていました。例えばそのネットワークをつくった中の1人、アメリカのNIH（国立衛生研究所）の再生医療センター長のマヘンドラ・ラオ博士はその流れの友人ですし、オーストラリアの幹細胞ネットワークのリーダーであるマーティン・ペラ教授もその一員です。あるいはイギリスの幹細胞研究の中心にいる、シェフィールド大学のピーター・アンドリュース教授もその一員です。

つまりiPS細胞の研究の基盤をつくったのはES細胞で、そこで活躍した人物は世界各国のまとめ役になっている状況です。幸いにもそういう人たちとのつながりがあるので、私自身がおそらく世界の状況を一番よく把握している科学者であると自負しています。

■ 基礎研究と応用研究をつなぐ Use-inspired Basic Research



図-6

〈図-6〉 研究のお話をすると、私の考え方の特徴の1つは、基礎研究と応用研究をつなぐ部分が一番面白いし、大事だと思っています。大事に思うというのは、基礎研究をやっている方は基礎研究が大事だと思うのは当然でしょうし、本当に役立つ部分の応用をやっている方はそれが重要だと言うのは当たり前ですが、私にとっては、基礎と応用がつながる新しい分野というのは非常に意味が大きい。そういう研究をやることは非常にエキサイティングで、重要だと思っています。

デビッド・クーパーという人が書いた本の中で、大学で行われている研究を分類していますが、まず Curiosity-oriented Pure Basic Research というのがある。これは自然はどうなっているか、細胞はどうなっているか、生き物はどうなっているかという好奇心から、その仕組みを調べる。これは伝統的な研究です。私自身も京都大学理学部の動物学教室で、カエルの卵がどうやってオタマジャクシになっていくかという研究を始めたころは、まさに Curiosity-oriented な Pure Basic Research で、40代ぐらいまではこういう研究をやっていた。ほとんどの日本の大学の基礎研究の研究者は、本音はこういうことをやりたい。

ただ一方で、科学技術の先進国にとって非常に重要な研究は何かというと、ある部分は Pure Applied Research という、車の性能をいかに高めていくか、太陽発電の効率をどう高めるかというようなことが、国民にとっては非常に大事です。それは非常に重要ですが、それ以外に少し見逃されているかもしれない研究分野としては、Use-inspired Basic Research があると、彼は分類しています。社会が直面する課題の解決を念頭に置いて進める基礎研究です。

それがどういうテーマを扱うかというのは、課題の解決あるいは応用を念頭に置いているが、そのことを実際にするというよりは、その解決に向かう可能性があるような基礎研究におけるブレークスルーをつくるための研究です。それは「面白いからやっている。それでいいではないか」という研究とは違うし、実際の実用の現場で改良していくのとも違います。

例えば、ヒトのES細胞の研究はそうでした。こんな面白い、素晴らしい、不思議な細胞があるというので研究するのがマウスのES細胞の研究で、それをなぜわざわざやりにくいヒトでやるかというと、それはヒトのES細胞を研究すると何かの役に立つだろうと思うからです。ただ、やっ

ていることは病気を治す研究でも、新しい薬をつくる研究でもない、本当の基礎の細胞の研究でした。

山中伸弥教授が iPS 細胞をつくったのも、いかにして ES 細胞をつくるときの倫理的な問題を解決できるような、同じような細胞をつくれるかということが念頭にありますが、やったことは本当に分化していろいろな種類の細胞になったものが、また元の状態に戻るような研究をやったということなのです。

この Use-inspired Basic Research というのは、人類がいろいろな根本的な問題に直面している中で、非常に重要さを増していると思います。それは基礎研究、学術研究が素晴らしいからやるべきだということと、本当の現場の応用が必要であるということ、その両方が必要ですが、それをつなぐ部分が弱かったら今の課題は解決できません。私自身は 50 代ぐらいにヒトの ES 細胞の研究に入り、もっと実用の研究を 60 代でやっています。今は 63 歳ですが、あと 10 年間は今までの私の経験と知識が役立つようなことをやりたいと考えています。

■ 組織幹細胞の種類と特徴

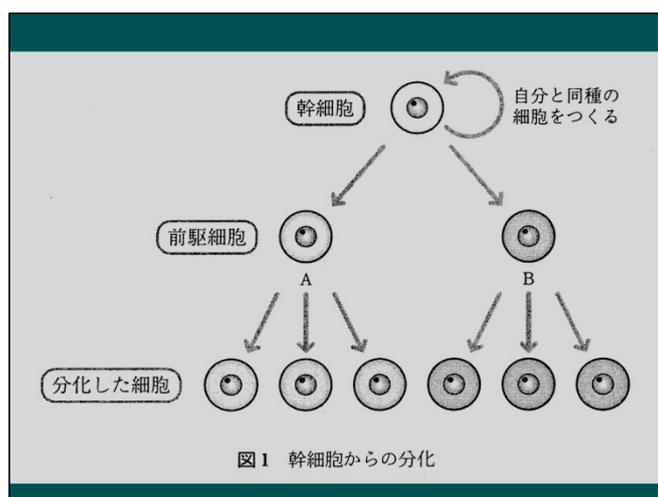


図-7

〈図-7〉 幹細胞は、木の幹があってそこからいろいろな枝が出て花や実がなるように、いろいろな種類の細胞をつくり出すもとになるものです。

幹細胞の種類と特徴

多能性幹細胞 Pluripotent Stem Cell

- ・ E S細胞（胚性幹細胞）Embryonic Stem Cell
初期胚由来 分化能：高 増殖能：無制限
- ・ E G細胞 Embryonic Germ Cell
胎児生殖細胞由来 分化能：高 増殖能：無制限
- ・ mGS細胞 Multipotent Germ Stem Cell
新生児精巣内生殖細胞由来 分化能：高 増殖能：高 or 無制限
- ・ iPS細胞（体細胞を遺伝子導入で再プログラム化した細胞株）

組織幹細胞 Tissue Stem Cell（体性幹細胞 Somatic Stem Cell）

造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞など

- ・（胎児）組織幹細胞
中絶胎児由来 分化能：中 増殖能：中
 - ・（成体）組織幹細胞（成体幹細胞 Adult Stem Cell）
成人由来（一部は生体から採取可能）
分化能：低～中 増殖能：低～中
- 多能性に近い特性をもつ成体組織幹細胞？
成人由来 分化能：高？ 増殖能：高？（再現性確認が困難）

図－8

〈図－8〉 分かりやすいのは組織幹細胞（体性幹細胞）です。例えば血液をつくる造血幹細胞、脳神経のいろいろな細胞をつくる神経幹細胞、それから間葉系幹細胞があります。間葉系はいち早く応用が始まっていますが、軟骨や骨、筋肉や脂肪組織をつくる細胞です。それ以外は多能性幹細胞になります。

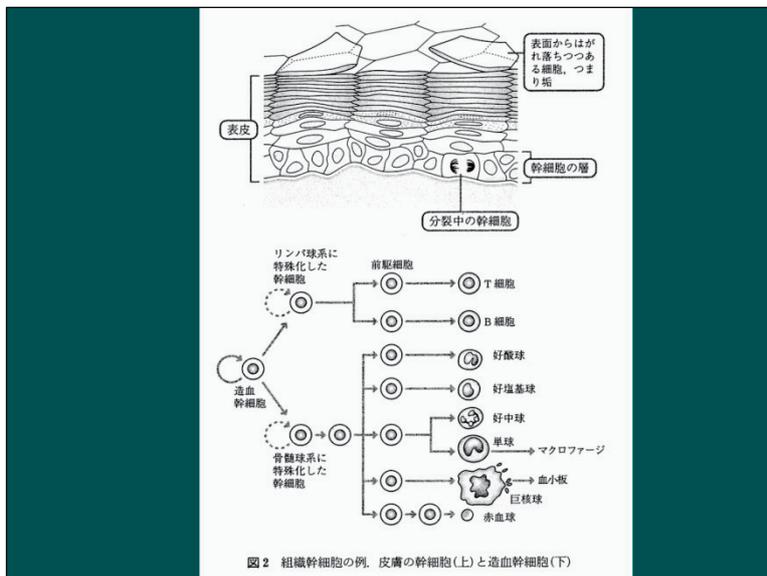


図2 組織幹細胞の例. 皮膚の幹細胞(上)と造血幹細胞(下)

図－9

〈図－9〉 組織幹細胞というのは、例えば血液だと、骨髄の中に造血幹細胞があります。その造血幹細胞が細胞分裂して2つに分かれ、4つに分かれて前駆細胞をつくり、リンパ球や赤血球、血小板をつくる。この血液をつくっている細胞は非常に大事で、なくなったら死んでしまいますが、こういう細胞はだんだん傷んでいきます。細胞の種類によって数週間、数カ月でターンオーバー（新陳代謝）します。

では、細胞が減ると貧血で死んでしまうかということ、ちゃんと造血幹細胞が分裂してリンパ球の
もとの細胞をつくり、赤血球のもとの細胞をつくり、必要な数だけ分裂して増殖して必要な数の血
球細胞をつくってくれるから、我々は生きていける。出血すると、この細胞が減ったということを
何らかの形で認識して、もっとつくらなければいけないということで、臨時にたくさんつくって補
給する。これは血液を維持する、あるいは修復することに働きます。

皮膚もそうです。表皮は表面に、ケラチン線維という蛋白質がぎっしり詰まった細胞が重なって
いる。ただ、表面からだんだんはがれていきますから、必要な分だけ供給しなければいけません。
傷ができると、表皮の幹細胞が慌てて細胞分裂を早めて修復するようになります。幹細胞は心臓に
しても肝臓にしても存在すると言われていますが、それぞれの臓器の機能を維持して、事故があっ
たときには修復するように働いているのが幹細胞です。

しかし幹細胞がいくら増殖できるかというのは、非常に厳密にコントロールされています。つま
り、必要以上に増えてしまっては困るのです。そもそも我々は多細胞生物なので、多細胞生物をつ
くっている体の細胞が勝手に増えると困る。私という人間が生きていくことが大事であり、私の小
腸が「俺は増えたい」と増えられると困る。それはがんです。ということで、多細胞生物の細胞と
いうのは、細胞分裂の速度などが厳密に決められています。これは根本的に重要です。

勝手に増えだすと白血病です。白血病の治療に使われる造血幹細胞は、幹細胞医療として唯一確
立された再生医療です。例えば、白血病でどこかの細胞が勝手に増えだしてがん化した。そうす
ると分裂している細胞は DNA を複製するので、DNA を壊す放射線に弱い。だから白血病になっ
てたくさん増えだしたがん細胞がいる患者に、 γ (ガンマ) 線を照射してがん細胞を殺す。

けれども、がん細胞は死んだけれども造血幹細胞が死んでしまうと患者も死んでしまいますから、
その後で他の人から造血幹細胞を移植、つまり骨髄移植を受けると、うまくいくとその造血幹細胞
が定着して自分の血液をどんどんつくってくれるから、治療が成功したということになります。人
によってはがんの再発もあるので、いまだに白血病の治療の成功率は 50% ぐらいです。子供の場
合は治癒率が高いそうですが、再生医療、幹細胞医療の現実はまだその程度です。

そういうことで、造血幹細胞の場合は治療が行われていますし、骨や軟骨をつくる間葉系幹細胞
は、先端医療として現在治療が行われています。例えば、自分の脂肪組織から取ってきて軟骨をつ
くり、すり減った軟骨組織を補うという治療が行われています。しかしもっといろいろ使いたい
いうときに、増殖が難しいというのは応用の限界になります。本人から取ってきて自分に移植す
るときにはあまり増えなくてもいいですが、もしも工場でインスリン産生細胞をたくさんつくって
みんなに移植して、糖尿病の治療に使うということで増やすというときに、いくらでも増える細胞
というのは実は多能性幹細胞以外だとがん細胞しかない。がん細胞というのは、まともな機能もしな
い危険な細胞です。

■ ES 細胞研究の始まり

幹細胞の種類と特徴	
多能性幹細胞 Pluripotent Stem Cell	
・ E S 細胞 (胚性幹細胞) Embryonic Stem Cell	初期胚由来 分化能：高 増殖能：無制限
・ E G 細胞 Embryonic Germ Cell	胎児生殖細胞由来 分化能：高 増殖能：無制限
・ mGS 細胞 Multipotent Germ Stem Cell	新生児精巣内生殖細胞由来 分化能：高 増殖能：高 or 無制限
・ iPS 細胞 (体細胞を遺伝子導入で再プログラム化した細胞株)	
組織幹細胞 Tissue Stem Cell (体性幹細胞 Somatic Stem Cell)	
造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞など	
・ (胎児) 組織幹細胞	中絶胎児由来 分化能：中 増殖能：中
・ (成体) 組織幹細胞 (成体幹細胞 Adult Stem Cell)	成人由来 (一部は生体から採取可能)
	分化能：低～中 増殖能：低～中
多能性に近い特性をもつ成体組織幹細胞？	
	成人由来 分化能：高？ 増殖能：高？ (再現性確認が困難)

図-10

〈図-10〉 1981年に、世界で初めてマウスのES細胞が発表されました。最初に発表したのはケンブリッジ大学のマーティン・エヴァンズ博士です。それはがん細胞ではないけれども、いくらでも増える。そういうものは初めてでした。病気の原因遺伝子を壊したノックアウトマウスをつくり、病気のメカニズム解明に貢献したということで、彼は後にノーベル賞をもらいました。

私はその後、1983年にロンドンにいました。アメリカで研究活動をしていて、日本の民間の研究所に就職することになっていました。その研究所からは、潤沢な研究費を使って自由に基礎研究をやってよいと言われたので、私は34歳で自分のラボを持つことになりました。しかし帰って何の研究をするか。カエルの発生学をやるといっても無理だろう。何か基礎研究と応用につながるようないいテーマはないかを探していました。そこでカエルではなく、やはり哺乳類の発生学をやろうと思いました。ロンドン大学に1年間いさせてもらったときに、ケンブリッジ大学でマウスのES細胞ができたと聞いて、これは面白そうだ、発生生物学者としての私の興味も満足できるし、きっと何か役立つだろうと思ってES細胞を持ち帰って研究を始めたので、このES細胞との付き合いは1983年からになります。

ES細胞は、受精卵が100個ぐらいに分裂した初期胚から取り出した細胞株ですが、それに似た細胞株としては、生殖細胞になる途中の細胞を逆戻りさせてつくったEG細胞などと、分化した後の皮膚などの細胞に山中教授がいくつかの遺伝子を導入してつくったiPS細胞があります。これらは全て多能性幹細胞ということで、厳密に言うと少し違いますが、非常によく似ています。これはいくらでも増え、いろいろな細胞に変わります。そこが素晴らしいところです。

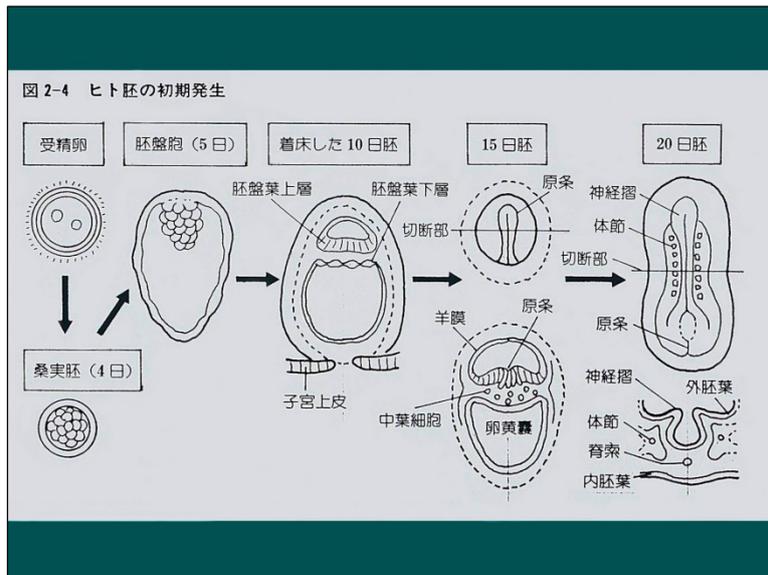


図-11

〈図-11〉 女性の体の中でヒトの受精卵がどのようにっていくか。受精卵ができると細胞分裂をしていき、4日目ぐらいに30個ぐらいの桑実胚になり、1週間ぐらいの間に胚盤胞になります。真ん中には、将来胎児の体をつくるもとになる細胞があります。周りは子宮の壁に着床して母体とシグナルをやりとりして、ちゃんと胎児が育つための環境をつくったり、どちらが頭になるかということまで決めたりするような細胞です。

着床するのが2週間後ぐらいです。健康な女性の子宮の中でも、4回に3回は着床がうまくいかない。4回に1回が成功して胎児が育つ。では、どこから人間というものが始まるかということを見ると、母体から離れて自立して生き延びることができるのが法律的なものです。宗教的に考えると、例えばユダヤ教やイスラム教は数週間後ぐらいに人間になる。少しは形ができたことと対応しています。プロテスタントの方は着床ぐらいで1つの線がある。それまでは人間ではない。受精卵が全部人間だったら、4人に3人は死んでしまうことになります。

ところがなぜか、バチカン法王庁は受精の瞬間に人間になると決めています。そうすると、いろいろな矛盾が起きてきます。受精卵が人間なら、不妊治療でできた余剰胚はどうなるのか。日本で年間何万個も廃棄されています。ローマ法王庁としては、不妊治療はけしからんことだと思っています。そういうことが、ES細胞の社会的な認識にある意味で影を落としています。

■ 体細胞の初期化方法

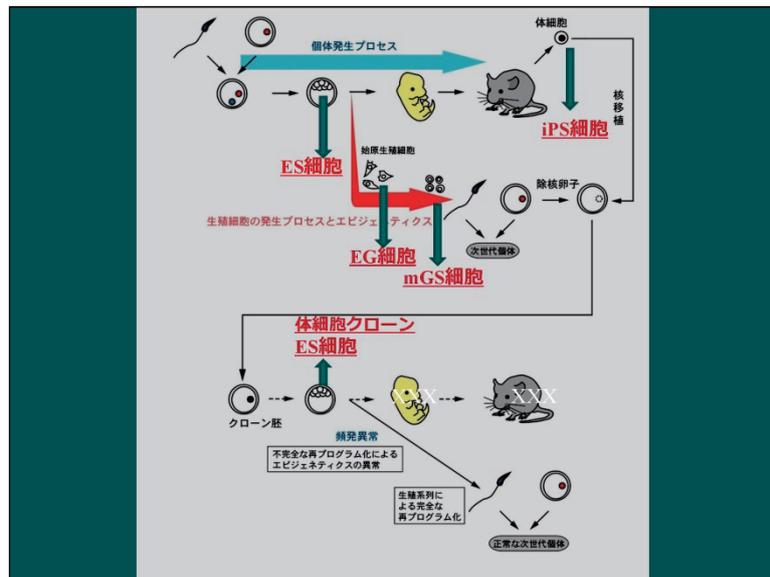


図-12

〈図-12〉 ネズミの話をする、胚盤胞の中から細胞を取り出してきて、ある特殊な条件でマーティン・エヴァンズ博士が1981年に見つけた方法で培養すると、もともとの胎児の細胞のもとなる状態のままで、ずっと増えることができる。卵や精子になりはじめたものをある条件で逆戻りさせることができますが、これも日本人が貢献していて、EG細胞は東北大学の松居教授がアメリカでポストドクをしていたときに発見していますし、精子のもとなる細胞が元に戻るというのは、京都大学の篠原教授が研究しています。

もう1つは、この図にはありませんが、例えば分化した体細胞が元へ戻るということを初めて脊椎動物で示したのは、山中教授と一緒にノーベル賞を受賞したガードン博士です。彼はカエルという大きな卵を使い、分化した小腸の細胞をカエルの卵に移植するとオタマジャクシになったという研究をしています。つまり、分化した細胞が元へ戻るということを脊椎動物で初めて示したのがガードン博士です。山中教授は、卵子の中にある魔法のカクテルのようなもので逆戻りできるだけではなく、4つの遺伝子だけで逆戻りできることを示しました。その両方がノーベル賞を受賞しました。

ですから山中教授のノーベル賞受賞理由は、ガードン博士が教科書を書き換えるような、分化した細胞が初期に戻るということを最初に見つけて、それを山中教授は4つの因子だけで戻ることを見つけた。それが受賞理由です。応用に関してノーベル財団は、「たぶん iPS 細胞というのは、人間の病気のメカニズムを調べるための材料として使えるだろう」と書いてあります。ただ大事なことは、再生医療に利用できるということは全く書いてありません。ノーベル賞の受賞理由には、再生医療という言葉は全く出てこない。それは、まだどうなるか分からないからです。

卵子の中で逆戻りできると言いましたが、卵子は普通の細胞より一万倍くらい細胞質が多いので、山中教授も含めてわれわれは、どういう因子が行っているかを見つけるのは難しいと思っていました。そのときに私のところの研究室にいて今は独立していますが、多田高という准教授が、

分化した細胞と ES 細胞を融合させると、体細胞のほうの細胞核が初期化するというところを見つけました。卵子の中にどんな因子があって働いているかは見つけにくいですが、ES 細胞の中に初期化する因子があれば、ES 細胞の中で働いているものは見つけやすいのです。

ES 細胞は 1 日に 1 回分裂して、1 週間で 10 倍になります。そうすると 1 カ月に 10 の 4 乗、1 万倍になりますし、1 年間増え続けさせると 10 の 52 乗になります。だから 1 日に 1 回とか 2 回分裂するというのは、膨大な数の細胞をつくり出せる。10 の 52 乗というのは途方もない数でして、実は地球上の人口掛ける 60 兆よりもずっと多い。つまり、1 つの胚盤胞からつくった 1 株の ES 細胞株をたくさん増やすと、地球上に存在する細胞よりもずっと多くの細胞をつくることのできる。それぐらいの能力を持っています。

だから ES 細胞の中に体細胞を初期化する因子があるのなら、中に何が入っているかを調べるのはわりには簡単です。そこで山中教授は、ES 細胞の中で特異的に発現している 24 種類の遺伝子をピックアップして、この中に何かあるだろうと。普通の人には 1 個ずつ遺伝子を入れて初期化するかどうか調べますが、あるとき彼のところの大学院生が、サンプルが余ったから 24 個を全部入れてしまった。そうすると、初めて何か新しいものが出てきた。では、24 個のうちどれがということになったのです。

このように研究は、たくさんの人によって 1 段階ずつ発展していきます。少し進歩させる人とかなり大きく進歩させる人がいますが、それは何も無いところから生まれてくることはなく、全ての研究者が 1 段階ずつ進めていくことが大事です。

実はこの初期化というのは不完全です。なぜかというと、卵子というのは 4 個の遺伝子よりは完全に初期化すると考えられていますが、それを使っても、100 個のクローン胚をつくって生まれる動物は 1 匹ぐらいです。99 個のクローン胚はどこかがおかしくて誕生しません。ですから、初期化はそう簡単ではない。

実際、最近ようやくアメリカで、ヒトの卵子で初期化した ES 細胞株がつくられましたが、いま出てきているデータとしては、やはり卵子で初期化した体細胞核移植クローン胚由来 ES 細胞のほうが、iPS 細胞よりも完全に初期化されている。より完全に初期化されているが、それでもまだ完全ではない。まだまだ初期化の仕組みや初期化を改良する研究は世界で進行中です。

■ ES/iPS 細胞をめぐる倫理問題

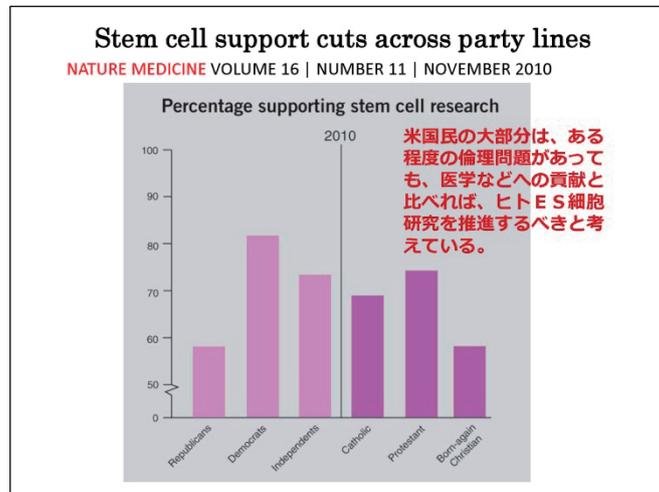


図-14

〈図-14〉 倫理問題に関しては、例えばアメリカでは、宗教問題も絡めいろいろ議論が沸騰する中で、いろいろな人がいろいろなデータを発表してくれています。これは 2012 年に『NATURE MEDICINE』で発表されたものですが、ES 細胞はいろいろ問題があるにしても、余剰胚を使うぐらいの問題であれば研究を推進すべきだと考えている人は、全体で 70 から 80%です。民主党支持者はわりとりベラルなので 80%が支持というのは分かりますが、ちょっとびっくりしたのは、カトリックの信者でも 70%は推進すべきだと言っています。

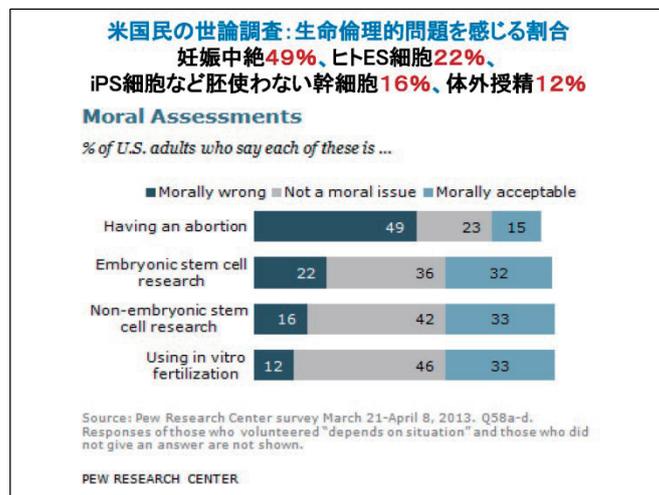


図-15

〈図-15〉 もっと最近、2013年の世論調査では、倫理的な問題を感じることは何かと考えると、妊娠中絶は 49%です。アメリカなのでこの数字は妥当かもしれませんが、日本では妊娠中絶はかなり寛容に行われています。ヒト ES 細胞は 22%の人が問題と感じている。ただし、iPS 細胞に関しても 16%が問題だと感じている。体外授精も 12%がまだ感じている。アメリカの状況はこの程

度です。この間、ロバート・エドワード博士が高齢で亡くなりましたが、体外授精は最初、試験管ベビー、悪魔の手先、神の領域を侵すと散々たたかれました。しかし今は、世界中で何百万人もの人が恩恵を受けています。

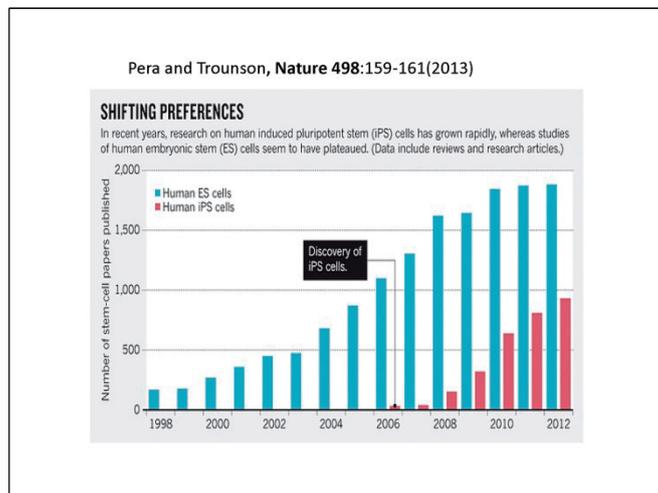


図-16

〈図-16〉 iPS 細胞の研究は確かに世界中で増えていますが、ES 細胞の研究というのはその倍ぐらい論文があります。つまり、ES 細胞と iPS 細胞は一緒に並行して研究されています。私も含めて多くの研究者は、多能性幹細胞の研究をやっている中で両方を使っているのがほとんどの研究室です。

Democracy Derived? New Trajectories in Pluripotent Stem Cell Research
 Christopher Thomas Scott, Jennifer B. McCormick, Mindy C. DeRouen,
 Jason Owen-Smith
Cell 145, June 10, 2011

How has the development of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) modified the trajectory of stem cell research? Here, coauthorship networks of stem cell research articles and analysis of cell lines used in stem cell research indicate that **hiPSCs are not replacing human embryonic stem cells, but instead, the two cell types are complementary, interdependent research tools.**

Thus, we conclude that a ban on funding for embryonic stem cell research could have unexpected negative ramifications on the nascent field of hiPSCs.

図-17

〈図-17〉 アメリカでも、例えばブッシュ大統領はキリスト教原理主義者の影響を受け、ES 細胞の研究に連邦予算を出さないという決定をしましたが、アメリカの研究者は「そういうことをやると iPS 細胞の研究も被害を受けるよ」と言っています。それは本当だと思います。ただしアメリカは、連邦予算を使わせないだけで、実は民間予算でやれば何をしてもいい状況です。

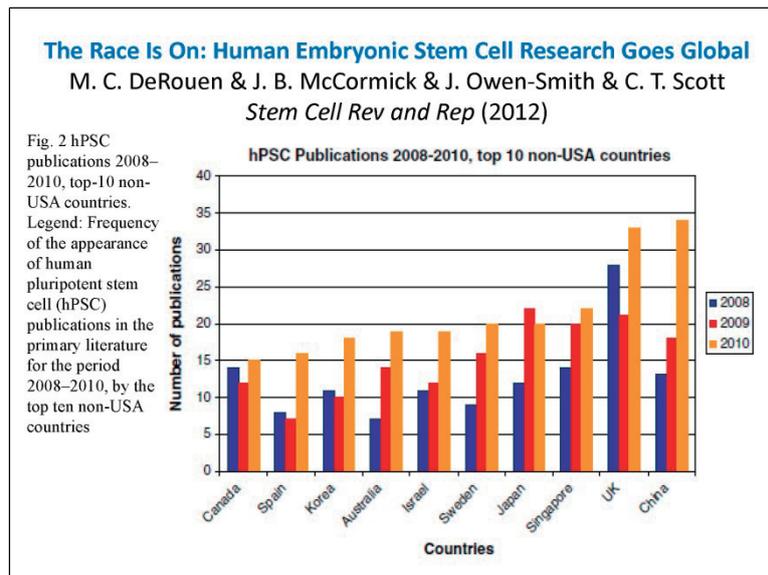


図-18

〈図-18〉 これはヒトの多能性幹細胞の論文が、どれぐらい各国で出されているかのグラフです。多能性幹細胞なので、これはES細胞とiPS細胞の両方を含んでいます。アメリカが含まれていないのは、アメリカはこの3倍か4倍と多いからです。中国は急速に研究活動を増やしています。最近アメリカから研究者を呼び戻し、かなり優れた論文も出ています。あとはイギリス、シンガポール、日本、スウェーデン、イスラエル、オーストラリア等です。

これを見ると、なぜシンガポールがこんなに主要な国になっているのか。あるいはスウェーデン、イスラエル、オーストラリアはどうか。これらは生命倫理に関して非常にリベラルというか、合理的というか、客観的な考え方で、ヒトES細胞の研究に関して過剰な規制をしなかった国です。日本はこれらの国と同じ論文数の程度です。iPS細胞の研究に投資している金額はスウェーデン、イスラエル、シンガポールの10倍ぐらいありそうですが、費用対効果が低い。

あとはここに出てこない国があります。生命科学や医学の研究では、ドイツやフランス、イタリアが出てきていいと思いますが、実は出てきていません。これは科学者からすると、ES細胞の研究に過剰な規制を行った国です。ドイツは、ナチスドイツが人体実験をやったので人体保護法という法律をつくり、それが人体を絶対に保護すべきであるという法律で、受精卵も含むような条文をつくったので制限されています。イタリアとフランスはカトリックの影響が強いので、バチカン法王庁の教義が影響しています。

問題は、それはES細胞の研究に限った事情であって、iPS細胞の研究はもっと増えていていいはずなのに、残念ながらそうなっていない。つまりES細胞の研究を1998年なり2000年から始めている国は、多能性幹細胞を扱って、研究実績を上げられるノウハウを蓄積している。そこにiPS細胞が加わったらこれはありがたいということで、iPS細胞も使って研究しています。ES細胞の研究があまり広がってなくて経験を持っていない国では、iPS細胞の研究の展開が遅い。

日本はたぶんそのタイムラグがあるのだと思いますが、我々もES細胞をつくって皆さんに配って貢献しましたが、残念ながら、圧倒的に大きな集中投資を行ってもこの程度になっています。日本の政策関係者が見たらおかしいと思うでしょう。シンガポールやスウェーデンと同じぐらいとはおかしいではないか。しかし、それはそういう歴史が原因になっていると思います。

■ 実用化に必要な要素技術の開発

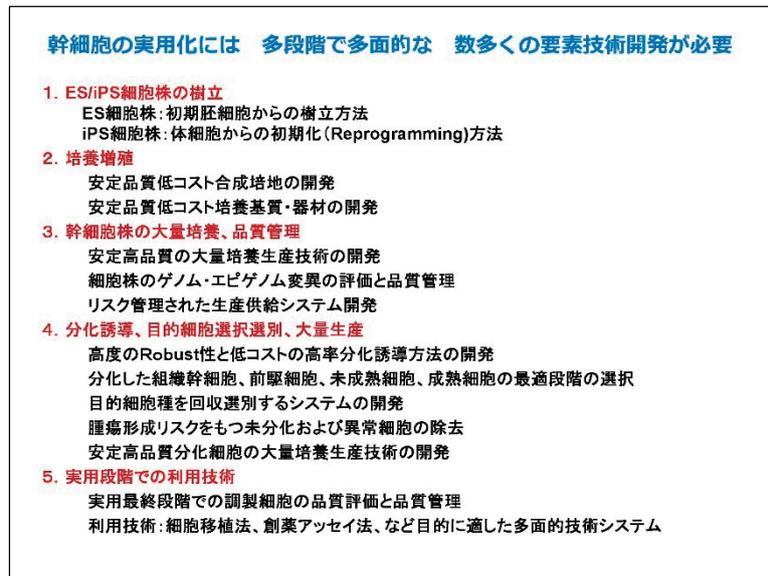


図-19

〈図-19〉 もう1つ強調したいのは、ES細胞やiPS細胞の実用化には、多段階で多面的な、たくさんの技術が必要だということです。iPS細胞を日本人がつくったから、iPS細胞の実用化で日本がそのままリードできる優位性があるというのは極めてナイーブな考え方です。なぜなら、新しいタイプの細胞株をつくりましたが、それを実用化するためにはそれをいかに安定して増やし、臨床応用は特に動物性のウイルスが混入しないように安全性が確認された方法でつくるか。あるいは、増殖させると必ずいろいろな突然変異が起きます。とりわけ、がん関連遺伝子の変異が起きると危ない。そういうことの品質管理も必要です。

また、ES細胞やiPS細胞を移植しても、良性腫瘍のテラトーマ（奇形種）ができるだけですから、いかにして目的とする肝臓の細胞、心筋細胞、インスリン産生細胞などに分化させるかという方法が必要で、しかも分化させるときに品質が安定して、コストも安く、動物由来の成分が入っていないような方法をつくらなければいけない。そういうことをやりながら、どうやってそれを移植するか。細胞の懸濁液を移植しても、99%なくなってしまうという話もあります。いかにして必要な部分に定着させるように移植するかという技術も必要です。これは全部必要です。それはES、iPSの区別なく、全く同じ技術が必要です。

そういう意味では、いろいろな人がいろいろ貢献でき、例えば日本の企業が非常に素晴らしいデバイスや品質管理技術をつくり、貢献できるチャンスもあります。たくさんの人に機会があるということは、非常にたくさんのプレーヤーが協力してやらなければいけないということになります。

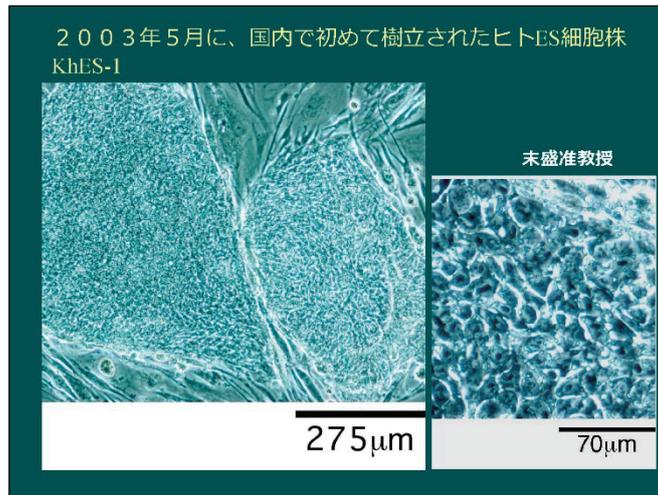


図-20

これまでに樹立したヒトES細胞株

	KhES-1	
3細胞株	KhES-2	2003年
	KhES-3	

ナショナルプロジェクトのES細胞バイオリソースセンターとして全国の使用機関へのヒトES細胞の分配を行った

**2008年12月に新たな2株を追加樹立
(KhES-4, KhES-5株)**

The International Stem Cell Initiative
Nature Biotechnology: advance online publication on 27 Nov 2011
Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies
a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage

図-21

〈図-20、21〉 我々は決心して、大変ですがやりましょうということで、いろいろな方の協力を得て無事にヒトES細胞株を5株つくり、国際的な共同研究チームにも参加して、国際的にも信頼されるラボとして皆さんに配っています。

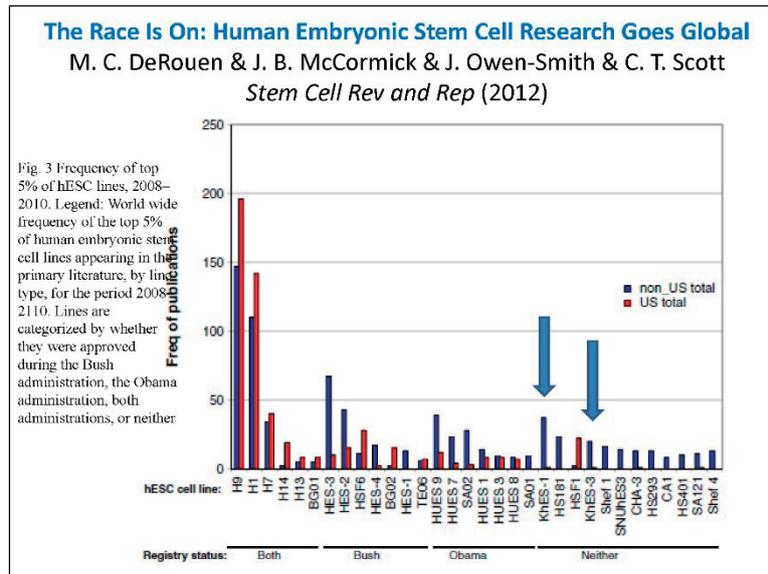


図-22

〈図-22〉 ヒトのES細胞株はそんなにたくさんつくれないので、どういう株がどれぐらい論文に使われているかということを見ると、やはりウィスコンシン大学で最初にジェームス・トムソン博士が作ったアメリカの株が世界で使われています。その後、オーストラリアの株やシンガポールの株が使われていますが、我々の京都の株も、ある程度世界の中でよく使われている株として非常に信頼されています（図中矢印の2株）。

しかし日本の指針が非常に厳しいということで、いくつかの問題点があります。例えば、世界の重要な研究者から我々の細胞株が欲しいという声があります。なぜかという、民族によって少しずつ違うので、アジアの民族の中で信頼できる細胞株は我々のところだろうと。シンガポールでできた細胞株は、不妊治療を受けたのが富裕層であれば白人の可能性が高い。我々の株はかなり確実に日本人のものなので、アジア系のゲノムを持った細胞株ですが、それを輸出するのは非常に難しい。原則としては別に禁止していませんが、事務手続きがとても煩雑で、結局我々は輸出できていません。みんなから非難されていますが、政府にはもっと手続きを簡単にしてほしいと思います。

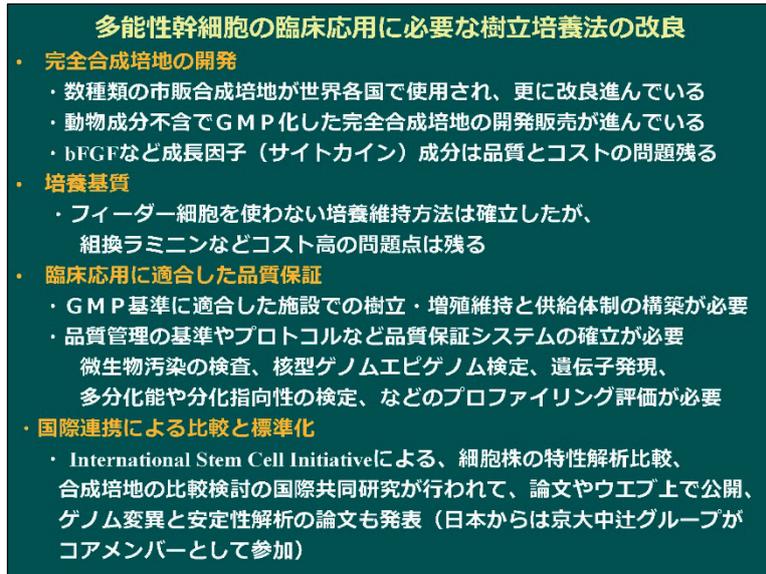


図-23

〈図-23〉 現在、培地を変えたり、品質保証をしたりして、臨床応用が可能なヒト ES 細胞株をつくる作業を進めています。

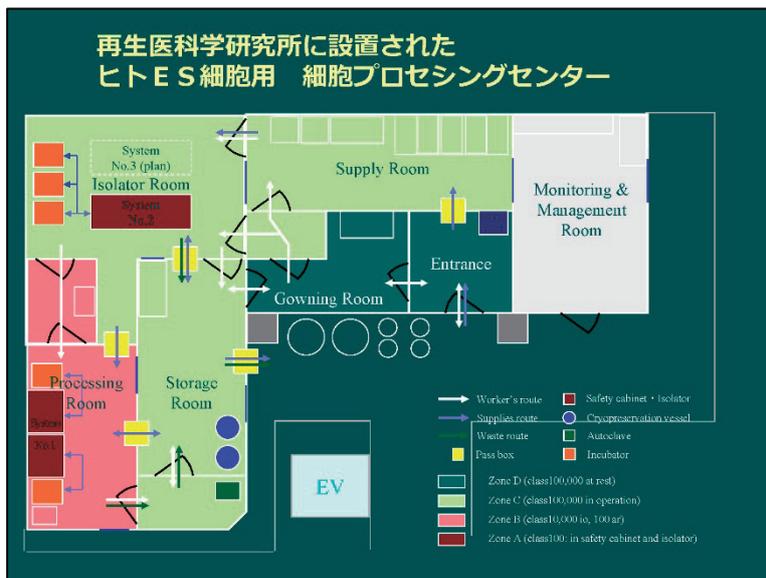


図-24

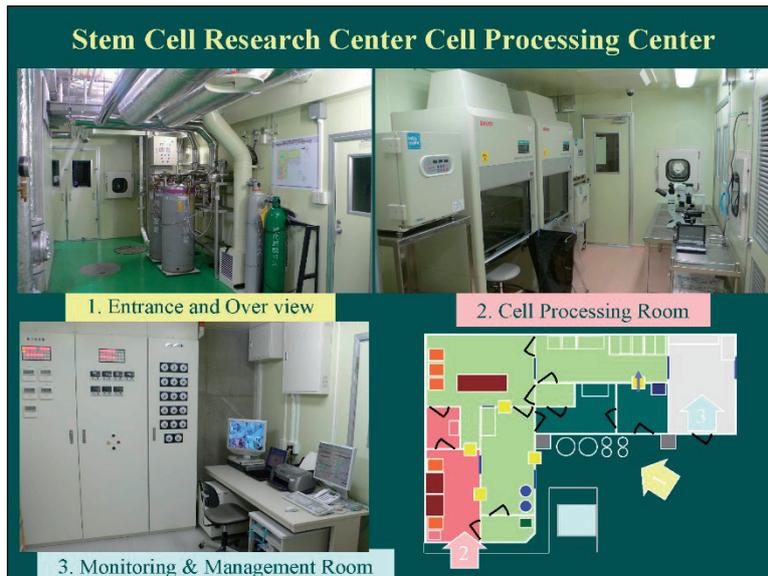


図-25

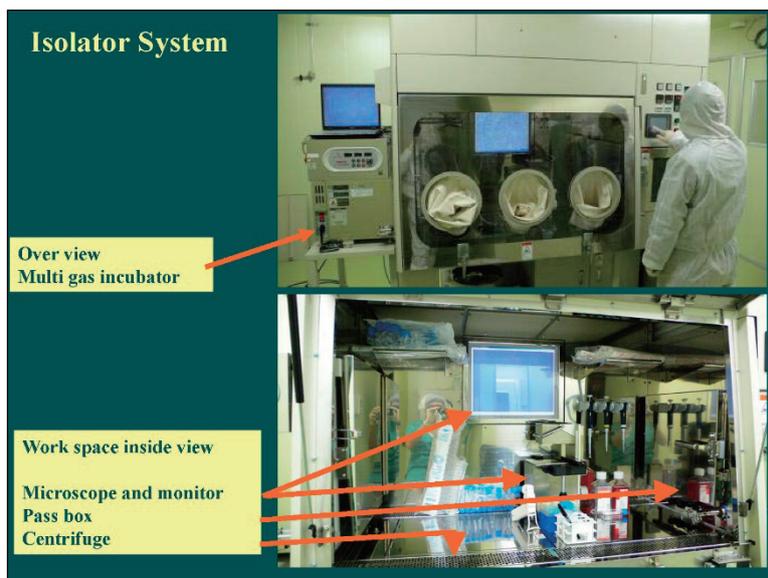


図-26

〈図-24～26〉 例えばフィーダー細胞を使わない培養方法を確立して、小さな細胞クリーンルームをつくり、いろいろなものの混入がないようなシステムをつくり、システムの実証研究をやっています。

■ 多能性幹細胞の特性と応用

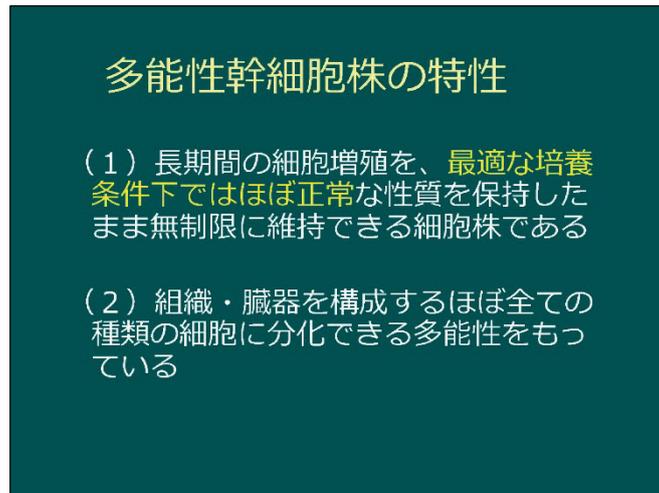


図-27

〈図-27〉 もう一度多能性幹細胞の特性を整理すると、がん化しないでいくらでも増えると言いましたが、話はそうまくはなく、最適な条件下では、ほぼ正常な性質を保持したまま増え続ける細胞株です。その後いろいろな細胞に変われます。

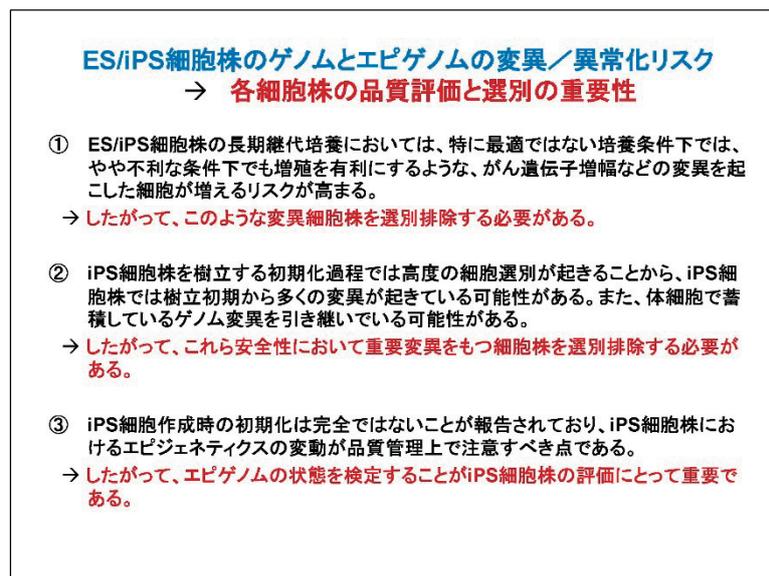


図-28

〈図-28〉 今、この部分は非常に問題になっていて、やはり DNA の複製というのは少しずつミスをしてしまう。実はこれは非常に根本的な問題です。DNA の複製が全くミスをしなかったら、地球上の生命は進化しない。つまり、変化しないということは進化できない。

しかし DNA を複製するたびにミスをしていたら、機能しない遺伝子になってすぐに絶滅します。ですからちょうどいいぐらい、ごくまれにミスをするような複製をするのが DNA のいいところで、少しずつ変化したものが淘汰されて進化していく。ということは、いくらでも増えるから増やせば

いいと言っても、細胞を増やすということはDNAを複製していますから、必ずある比率で突然変異が起こります。特に、細胞にとってあまりよくない、増えにくい環境だと細胞があまり増えませんが、時々「俺は頑張ってるよ」というのが現れてきます。

ですから、最適ではない条件で培養すると最初はあまり増殖しないで、あるときからちゃんと増えてきたから、研究者は「よかった。増えた」と言いますが、これはくせ者でして、「俺は頑張ってるよ」というのは、だいたいがん遺伝子の数が増えていたり、がん抑制遺伝子が壊れていたりします。つまりは危険因子です。いつもそういうリスクがあるので、これは選別して排除する必要があります。

また iPS 細胞は、ES 細胞以上にリスクが高い。最初に iPS 細胞は体細胞からつくります。我々の体細胞というのは、実はたくさんのミューテーション(突然変異)を持っていることがあります。卵子や精子などは、次の世代に大事なゲノムを渡す細胞ですからあまり細胞分裂はしないし、体の真ん中辺りで安定して存在しています。DNA が傷つくと、すぐに修復する酵素がたくさん働いています。だから卵子や精子をつくるゲノムは非常にプロテクトされていて、次の世代に大事なゲノムを渡すための細胞です。

しかし体細胞は、肝臓なら肝臓の機能を果たしてくれれば、つまりがんにならなければ別に遺伝子がおかしくなってもいいとは言わないが、実際何百とミューテーションを持っているという話もあります。そこから iPS 細胞をつくると、必然的にそういう遺伝子を引き継いでいる可能性があります。しかも iPS 細胞をつくる時には、増えてきた細胞をピックアップします。速く増えるのががん細胞の1つの特徴ですから、非常に危険なことがあります。そういうことで、多能性幹細胞はいくらでも増えるけれども実は品質が大事で、かなり懸念材料があります。だから駄目というのではなく、ちゃんと選ばなければいけないということです。

ヒト多能性幹細胞株の応用と実用化

- (1) 細胞移植治療、組織工学による治療用人工組織などに用いる、各種ヒト組織細胞の高品質大量生産と供給
- (2) 新薬スクリーニングや安全性試験など、創薬研究開発に必要な各種ヒト組織細胞の均一品質を確保した大量生産と供給

図-29

〈図-29〉 多能性幹細胞の利用は細胞移植と言っていますが、実はもっと役立つことがあります。世界中で製薬会社が開発を始めていて、EU やアメリカで iPS 細胞株をいろいろな体質の人から1000株とか1万株を樹立して新薬開発に使おうという応用は、新しい薬のスクリーニング、安全

性を高めることです。新しい薬をつくるのは非常にお金がかかります。つくりやすい薬はもうつくっているのだから、これからつくらなければいけないのは難しい薬です。新しい薬をつくるためのコストは、エジプトのピラミッドを1つ作るのと同じぐらいかかる。あるいは月に人間を送って戻してくるぐらいのコストがかかる。つまり膨大なコストがかかります。

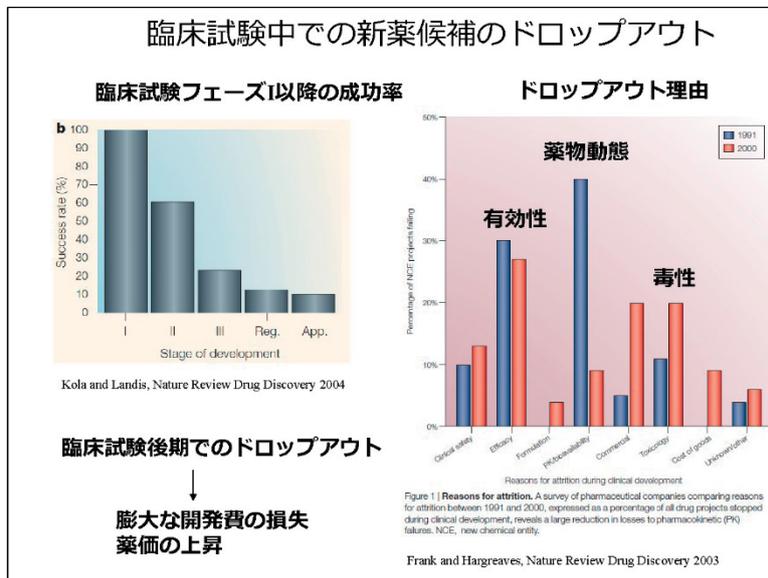


図-30

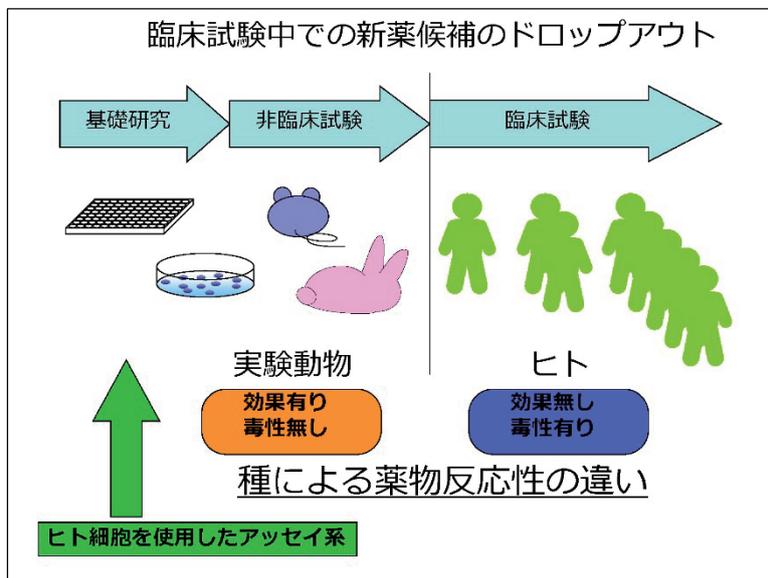


図-31

〈図-30、31〉 そのコストを増やす原因の1つは、どこかで毒性が出てしまって駄目になるからです。せっかく何百億円と投資したが、最後の臨床試験のときに、これは心筋毒性で不整脈を起こすからということで撤退する。ひどい場合は、売り出してから事故がある。なぜかという、例えば人間の心臓の細胞を手に入れるにはどうしたらいいか。心臓の拍動に悪い効果があるかという

のは人間の心臓の細胞を使ったら分かりますが、人間を使うことはできない。しかし、人間の心臓の細胞は培養しても増えませんから、どうやっているかという、誰かの心臓から取ってくるしかない。これは不可能です。

肝臓の場合は大きいし、亡くなった人から寄附されたものをスライスにして、アメリカのどこかの団体が凍結保存して世界の製薬会社に供給しています。日本の製薬会社もそれを購入しています。あとは動物で検証する方法があります。しかし人間と動物は違うということで、人間のがん細胞は手に入りますが、人間の正常な細胞で品質が一定のものをどうやって手に入れるかという、生きてるか死んでいる人からもらってくるだけなので、無理でした。無理でしたが、ES/iPS 細胞はそれをつくることができる。

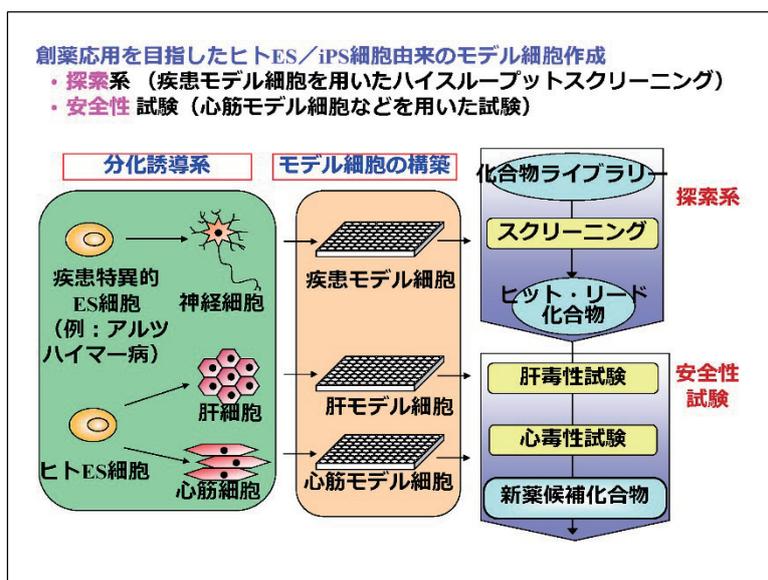
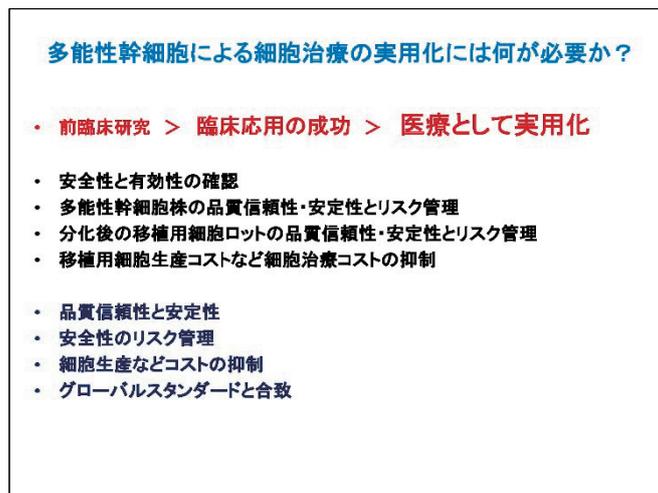


図-32

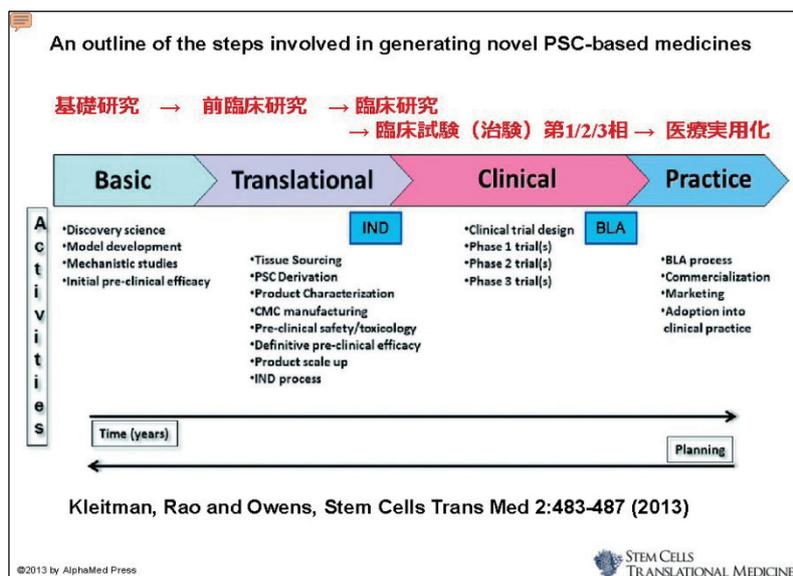
〈図-32〉 ですからたくさん増やしておき、必要な細胞に変化させ、それをたくさん並べておき、例えばアルツハイマーのような状況でおかしくなる神経細胞をつくっておき、そういう状態を少しでもよくするような化合物を選別して見つける。あるいは薬の効果が出てきたら、早いうちに肝臓や心臓に悪さをしないかということ、人間の肝臓細胞、人間の心筋細胞でテストできます。しかも iPS 細胞を使うと、いろいろな体質を持った心筋や、いろいろな体質の人の肝臓のパネルを置いておいてテストできます。

■ 細胞治療を目指す技術開発



図－33

〈図－33〉 ただし細胞治療は道が長く、例えば網膜の再生医療が世界では一番進んでいます、アメリカやイギリスでは臨床試験が始まっています。日本では神戸の理化学研究所が、iPS細胞を使って臨床研究をやろうとしています。しかしそれは、例えば10人の患者に国の予算を使い、1人何千万円も使って治療を試してみるという段階です。これだけでは国民の恩恵にはならない。医療として実用化するためには、安全性、有効性は当然のことながら、品質の安定性やコストを下げなければいけない。低コストでたくさんの人が恩恵を受けられる治療に向かわなければ、ニュースになって終わるだけです。



図－34

〈図－34〉 日本の問題は、主に文科省が主導権を取ってやってきたので臨床研究というところまでのシナリオはありますが、その後がはっきりしない。先ほど言ったように、臨床研究とは数人の

患者さんに国の予算で治療を試してみるというものです。しかしそれだけでは、本当には役に立たない。その後に臨床試験をやって本当の医療にしなければいけません、その道筋とストラテジーがはっきりしない。世界から見てもちょっと分かりにくいと、質問がたくさん来ています。

多能性幹細胞を使った細胞治療を目指す研究の現状

- **パーキンソン病**
ヒトES/iPS細胞からドーパミン神経への分化誘導
ドーパミン神経細胞を疾患モデル動物へ移植する前臨床研究により病態改善など良い結果
- **脊髄損傷**
ヒトES/iPS細胞から神経幹細胞/前駆細胞、運動神経、グリア細胞などへの分化誘導
グリア細胞や神経前駆細胞の疾患モデル動物への移植による治療効果の報告
米国で臨床試験開始と中断：ES細胞由来グリア前駆細胞移植による急性期脊髄損傷の治療
- **加齢黄斑変性、網膜色素変性など眼科疾患**
ヒトES/iPS細胞からの網膜色素細胞を疾患モデル動物へ移植して病態改善
米国と英国で臨床試験開始：ES細胞由来網膜色素細胞移植による網膜変性疾患の治療
- **心筋梗塞**
ヒトES/iPS細胞から心筋細胞への分化効率を上げる研究が進展
疾患モデル動物への細胞移植では心筋組織に取り込まれて心筋機能が向上
- **糖尿病**
ES細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法開発、**臨床試験開始を目指している**
透過性膜カプセル中に封入して移植すれば安全性向上、免疫拒絶の回避の可能性
- **肝硬変など**
ES/iPS細胞から肝細胞への分化誘導の研究は進行中

図－35

〈図－35〉 私は臨床医ではないので直接やりませんが、いくつかの必要なプロセスに貢献できることを考えています。網膜細胞については臨床試験が始まっています。糖尿病に関しても、アメリカのバイオテック企業がFDA（食品医薬品局）と交渉していて、もうじき臨床試験を開始するそうです。脊髄損傷は、ジェロンというバイオテック企業がいったん始めたもののコストが高すぎるのでやめました、それを再開する可能性が出てきています。



図-36

〈図-36〉 私自身は、たまたま経済産業省管轄のプロジェクトリーダーをしていることもあり、大学の研究者と企業群と一緒に、本当の実用化のための技術開発をしています。例えば大量培養です。これも研究室レベルではあまり考えていないことですが、患者1人の治療に必要なと考えられる細胞数は、網膜症の場合は例外的に数がなくて済みます。10万個でいいのです。しかし糖尿病や心筋梗塞、肝不全というのは10の9乗が必要です。実験室で一番大きな10cmの培養皿には、ES/iPS細胞のレベルで10の7乗個ぐらいしか増えません。

ヒト多能性幹細胞株の大量培養と品質管理システムの開発

1000ml	500ml	50ml	70ml	30ml	10ml
T175 Flask	T75 Flask	100mm Dish			

1~10 L

患者一人の細胞治療に必要なと考えられる細胞数の予測

- ・網膜症(網膜色素細胞) **10の5乗個**
- ・パーキンソン病(ドパミン神経) **10の6乗個**
- ・糖尿病(インスリン分泌細胞)心筋梗塞(心筋細胞)、肝不全(肝細胞)、脊髄損傷(神経系細胞) **10の9乗個以上**

図-37

〈図-37〉 10の9乗個をつくるには、この培養皿100枚つくらなければいけなくて、100枚分をどうやって品質管理できるか。これは不可能です。ですから、今はニプロという会社と共同で、バッグで自動化した培養をする。またくっつける培養ではなく、浮遊した細胞塊で増やそうという

ことで、例えば 200mL 入るガス透過性のバッグに培養して、これで 2 掛ける 10 の 8 乗個ぐらい、つまり 10cm の培養皿 20 枚分ぐらいを小さなバッグで培養できるということをやリ、これをさらに 100L というバイオリアクターにすれば、世界のユーザーに供給できるようになり、日本発の信頼できる技術を売り込めると思っています。

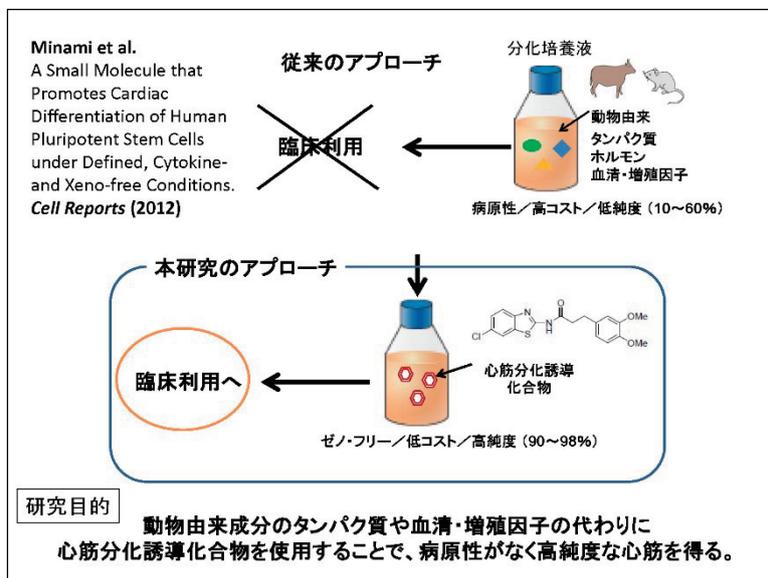


図-38

〈図-38〉 もう 1 つは、ES/iPS 細胞をつくるだけでは役立たないので、本当に役立つ細胞をそこから分化させる方法が必要になります。胎児の中では、いろいろな成長因子と呼ばれる蛋白質で細胞にシグナルを送っていますが、そういう蛋白質成分を大量に品質よくつくるためには、膨大なコストがかかります。こういう蛋白質は 1mg が 100 万円くらいするでしょうが、低分子の化合物は 1g が 1 万円で製造できるかもしれません。だからそういうものを化合物で代替できないかということ、10 年前から始めています。

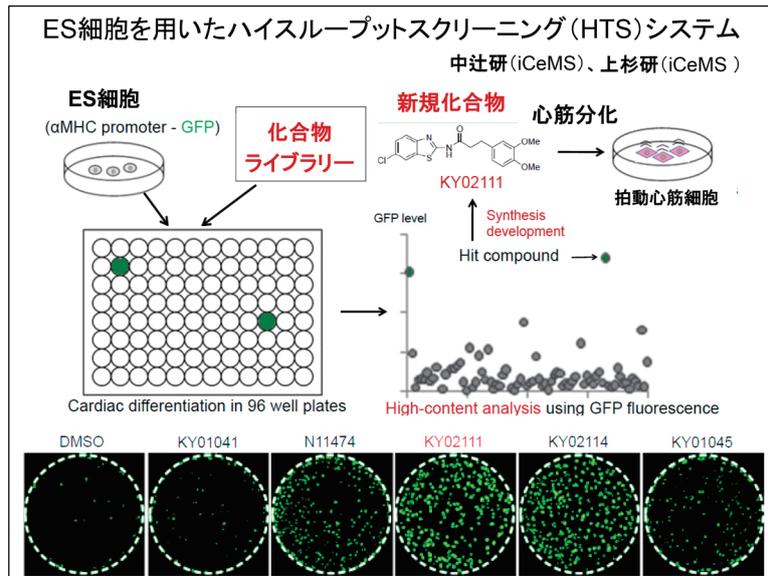
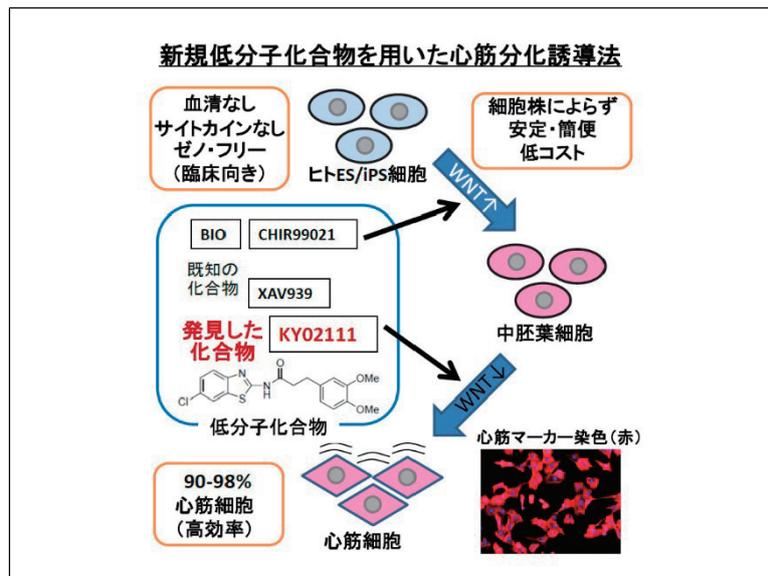


図-39

- ・ヒトES京大ライン (KhES-1、KhES-3)
 - ・ヒトESウィスコンシンライン (H1、H9)
 - ・ヒトiPS京大ライン (253G1)
 - ・ヒトiPSウィスコンシンライン (IMR90-1、IMR90-4)
 - ・ヒトiPSリプロセルライン (RCHIPC0003)
 - ・サルES京大ライン (CMK6.4)
 - ・マウスESライン (R1)
- 作成場所や作成方法、種が異なるES/iPS細胞の計10株の解析を行った。

図-40



〈図-39~41〉 この場合、例えば1万種類ぐらいのいろいろな構造を持った化合物をサルのES細胞に与え、心筋ができてくるかを調べる。いちいち調べるのは大変ですから、心筋細胞になったら緑色の蛍光蛋白質の遺伝子が発現するようにします。つまり、緑色に光ったら心筋になったということがすぐ分かるようにして、1万種類の化合物でテストしました。それで見つけたものを調べると、いろいろな細胞株に効果があるものが見つかり、非常にコストが高くて品質も不安定な蛋白質を使うのではなく、低分子化合物を組み合わせるだけで98%近くの高率で心筋細胞をつくることに成功しました。

おそらくこれは、世界で一番臨床応用に適した分化誘導方法です(図-41)。臨床応用に適しているというのは、品質管理が安定しているし、コストも安いし、非常に高い効率でできる。つくった心筋もちゃんとしているということです。実際にこの方法を論文で出した後、臨床応用に使いたいという共同研究の申し出がフロリダの巨大病院、エジンバラの大学病院、大阪大学からも来ています。このように世界各国でこれを使いたいという話が来たので、1カ所ではなくあちこちと共同研究をして、できるだけ早く応用させたいと思っています。

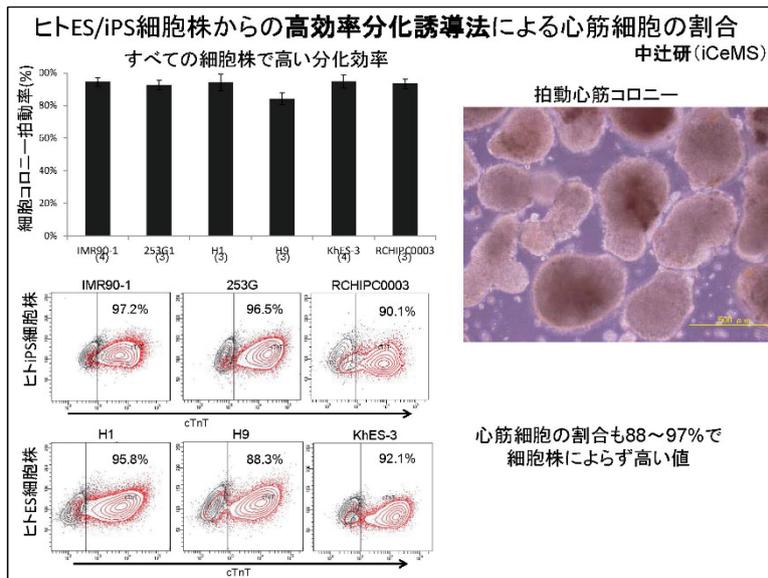


図-42

〈図-42〉 これは細胞の塊で、100 個か 1000 個ぐらいの細胞が詰まっています (右上写真)。これはもともと、ES 細胞や iPS 細胞でした。この方法は、京都の iPS 細胞、ウィスコンシンの iPS 細胞、私のつくったリプロセルという会社の iPS 細胞にも効きますし、京都の ES 細胞も、ウィスコンシン大学の ES 細胞も全てに効くという非常に安定な分化誘導法ですが、その ES 細胞や iPS 細胞の塊が、3 週間後には心筋細胞の塊に変身します。

この中にペースメーカーになるような細胞を含んでいると、自分のリズムで拍動します。そうするとそれにくっついた心筋細胞は、それと電気的に連結して同じペースで拍動するので、100 個や 1000 個の塊が一斉に収縮します。これで我々の心臓はちゃんと機能しています。

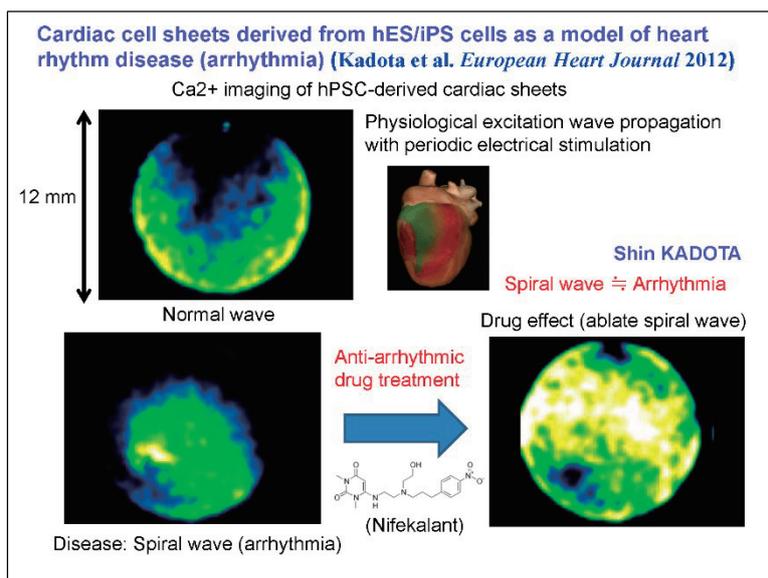


図-43

〈図-43〉 循環器の臨床医をしていた門田君が大学院に入って研究して、3cm ぐらいの培養皿

に先ほどの心筋細胞を敷き詰めておきました。そこにカルシウムの濃度で蛍光を出す化合物を入れておき、電気刺激を与えると収縮が伝わっていく様子が画像で分かります。心臓は心房から心室に向かってうまく収縮しているから我々は生きていられますが、培養皿の真ん中辺りに心筋細胞が足りないところをつくると、心筋梗塞で壊死した場合と似ていますが、波がスパイラルになってうまく血液を送り出せなくなります。

こういう状態は非常に危険です。4 分間で亡くなるそうです。これに緊急にある薬を与えると、それを解決することができる。心筋梗塞のモデルをつくり、それにどういう薬を働かせるとうなるかということ調べられるということです。現在彼は、シアトルのある研究室に呼ばれて研究を続けています。心臓の細胞というのは、誰かからもらってくるのは大変な細胞ですが、こうやってつくればいろいろな研究に使えます。

■ 日本の問題と今後の期待

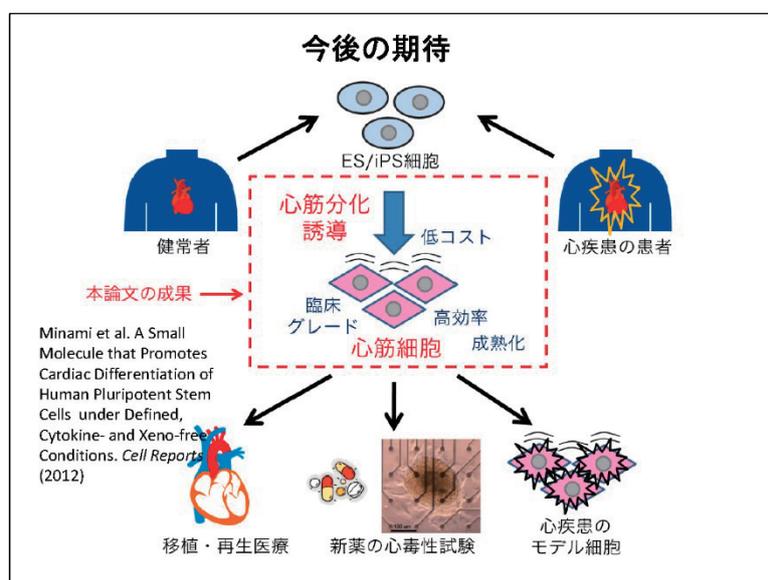


図-44

〈図-44〉 我々は政府から莫大な研究費をもらっているわけではないし、5人とか10人の小さいチームでどういう貢献をするかという中で私自身が考えているのは、再生医療の実用化にはいろいろな技術が必要だということです。心筋細胞に関しては世界で一番いいものをつくり、それで世界で使ってもらおう。そうすれば研究者としても貢献できるし、日本の産業化にも貢献できる。全部というのは難しいですが、ES/iPS細胞から心筋細胞をつくる時に、一番品質がよくて、高い効率で低コストで、臨床グレードのものをつくることのできる可能性があります。これからまだまだ競い合わなければなりません、世界からも使いたいという話が来ています。

例えばこういうことをやって、世界の状況の中で「俺たちはこういう強みがある」ということでやっていかなければいけない。世界を見ないで日本だけで考えていたのでは、なかなか難しいと思います。

ES/iPS細胞をめぐる日本社会での誤解と単純化

誤解

- ・ES細胞を作るには子供になる初期胚を壊す必要がある
- ・ES細胞だと免疫拒絶反応があるので細胞治療に使えない
- ・ヒトES細胞研究にキリスト教信者の大半が反対

- ・iPS細胞とES細胞は性質が全く同じ／体細胞の初期化は完璧
- ・iPS細胞には倫理問題が無い
- ・iPS細胞が出来たのでES細胞の研究はもう不必要になった
- ・HLA型のiPS細胞バンクが出来れば免疫拒絶反応は無くなる

単純化

- －患者由来iPS細胞が再生医療のためには最適な細胞株だ
- －日本がiPS細胞の研究で世界をリードしている
- －再生医療が産業発展に貢献／細胞治療が新ビジネスになる

図－45

〈図－45〉 最後に、日本の社会的状況に対して一言述べたいと思います。日本社会ではいろいろな誤解と単純化があります。図の「誤解」に対して説明しますと、ES細胞をつくるには、廃棄することが決まった余剰胚を使います。また、拒絶反応があったら臓器移植はできないはずですが、免疫抑制剤を使って臓器移植をやっています。キリスト教信者の大半がヒトES細胞の研究に反対しているわけではなく、賛成しています。

ESとiPSは性質が少し違います。iPS細胞の倫理問題は、ある人間のゲノムを持った細胞株がつくられ、それがずっと長い間あちこちで使われるということは、プライバシーの問題が非常に大きい点にあります。それはある生きている人のゲノムを持った細胞株が、いろいろなものに使われているからです。

日本はひどくて、iPS細胞ができたときにある政府の委員会が、ES細胞の研究はもう要らないのではないかということ議論していました。それは今から考えると間違いです。またHLA（ヒト白血球抗原型）のバンクというのは、1000種類ほどあるHLAの型の中で一番大事なものをいくつか合わせるだけなので、拒絶反応はなくなりません。弱くなるだけです。

単純化としては、どういう細胞が再生医療のために最適かわかりません。コストのことまで考えると、ES細胞株の一番性質のいい1株だけを使いみんなのためにつくり、拒絶反応には免疫抑制をすることが、コスト的には一番いいということになるかもしれません。iPSの研究で日本は世界をリードしているというのも、ちょっと怪しい。



図-46



図-47

〈図-46、47〉 日本社会での誤解について、実は証拠があります。ある新聞の子どものための教育欄の日曜版に、iPS 細胞は素晴らしいというのはいいですが、そのときに、ES 細胞は赤ちゃんになる受精卵を使うために問題だったと書いています。生物学的には正しいかもしれませんが、実際は赤ちゃんにならないことが決まってから使います。これはミスリーディングというか、誤解の元だと思います。

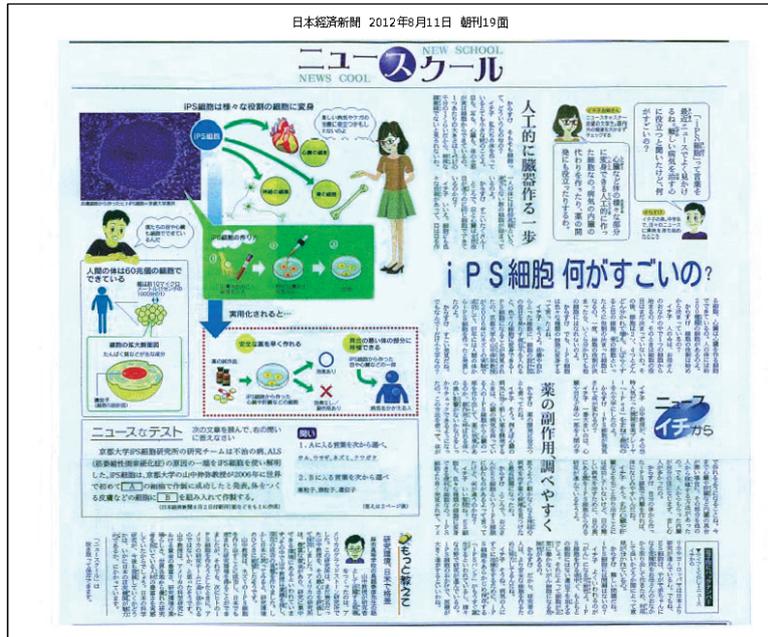


図-48

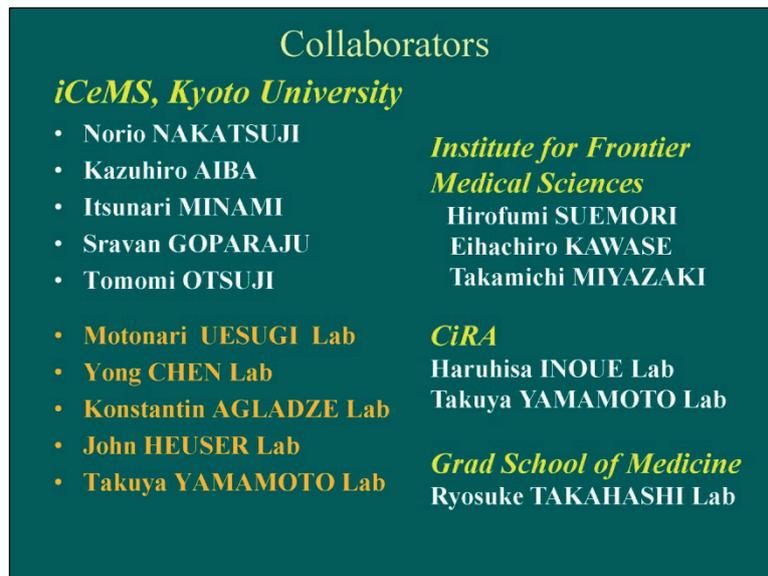
〈図-48〉 別の新聞の子ども向けの日曜版に、iPS細胞のことを書いています。これにはES細胞の話が目立つように出てこないから、ES細胞を踏み台にしてiPS細胞は素晴らしいと言うのはなくなったのかと思うと、そうではない。

よく読むと「ところで、お父さんがES細胞というiPS細胞に似たものがあると言っているけれども、何が違うのかな。ES細胞も便利な細胞で、iPS細胞より早く発見された。アメリカやヨーロッパでは日本より研究が進んでいるが、ES細胞はやがて赤ちゃんになる受精卵をお母さんのおなかから取り出してつくる。」こう書いてありますが、こんなことを許している国はありません。これをやると、完全に傷害罪で告訴されます。

しかし、具体的に女性の子宮の中からどうやって受精卵を取り出すのか。普通に読めばこんな記事はおかしいと思わないのか。こういうことが、日本を代表する新聞の子ども向けの紙面に載っている。実はこれを知り合いの編集委員に電話で指摘したら、「部署が違うけれども伝えておく」と言いましたが、その後撤回された形跡はありません。

ですから、どれかを非難しだすと本当かどうか分からないけれどもとにかく非難すればいいということで、いじめと似ている。こういう分野でそれをやったら、適切な方向を見つけれられません。日本は素晴らしい、日本は世界一と唱えて済むのならいいです。しかし我々が生活している市場も経済も全て世界で動いていますから、世界がどういう状況で、日本はどういう位置づけにあり、日本の強みは何か、弱みは何かを正確に把握しないと、日本の未来はありません。

ところが、日本の中だけで聞こえよく政策なり形をつくり、それで得るのであればそれでいい、あえて波風を立てて嫌われることはしないという人たちばかりだと、たぶん日本のこの先は極めて怪しくなります。それはいろいろところで現れてきています。この分野は国民にこれだけの期待をかけられていますが、日本には素晴らしい研究者も企業もありますから、どこの部分で世界に貢献でき、新しい治療や創薬に貢献できるかということを考えなければいけません。そのためには世界の状況を冷静に見て、日本の位置づけ、強みと弱みを判断しなければいけない。そのように考えています。



【質疑応答】

参加者： この前、テレビで網膜の再生のことをやっていましたが、治療するのに 3000 万円ぐらいかかるという話でした。現状では 1 億円とか、そういう額ですか。

中辻： そうですね。非常に話題になった人に対してみんなで募金して、1 億円かけて治療するというのは 1 人ならできますが、1 万人はできない。心筋分化誘導の話も、実は 3~4 種類の蛋白質を使って分化誘導する場合、通常の方法で 10 の 9 乗個の心筋細胞をつくるコストは、分化誘導をするだけで 1000 万円の培地がかかりますが、あの低分子化合物にすると 50 万円で済む。こういう技術をつくっていくことにより、たくさんの患者さんに手が届く治療ができます。

網膜の場合も、患者さん由来の iPS 細胞をつくって治療することができるということを、世界で最初に示すことが目的だと思いますが、今 6 人ぐらいの方がやっている。1 株では変な細胞株かもしれないので、1 人の患者さんから 10 株、20 株とつくり、それを何カ月か増やし、遺伝子を調べておかしくないことを確認してから、それを網膜細胞にして治療しますから、その全体のプロセスは 3000 万円で済むのかどうか。

このコストを下げる方法はいくつかありますが、例えば培養法や分化誘導のところのコストを 500 万円から 1000 万円かかっているのを安くする。ただし、みんなが納得しているのは、患者 1 人から iPS 細胞株をつくって増やして安定した細胞であることを確認してから分化誘導をして治療するのは、時間もコストもとても間に合わない。それではとても無理だということで、治療に使う細胞株を 1 株か何株かつくっておき、それをみんなに移植する。拒絶反応はないほうがいいですが、なくすのは無理だから弱くするほうがいい。

ただし私としては、ファイザーなどのアメリカの企業がやろうとしていることは合理的だと思います。まず一番安心できて性質がよく分かっている多能性幹細胞株

である ES 細胞株を 1 株使い、同じ条件で例えば 100 人分、1000 人分の網膜色素細胞をつくる。1 人分ずつパッケージして凍結保存しておき、それを世界各地に売り、それで治療をすればコストと品質管理は安定します。そのことにより、1 人分の移植の細胞は、例えば 50 万円で供給できる可能性はあると思います。そうすれば数百万という枠内で治療ができる。ここから始まっていく。

これができるかどうか、まだ分かりません。できたとしたら、もともとの ES 細胞株を、性質がよくなった iPS 細胞株に変えることは簡単です。増やすのも分化誘導も全く同じです。そういうことで、今は一番安心できる 1 株の ES 細胞株でたくさん作り、みんなに移植するというところから始まり、それが成功して初めてその次のステップになります。網膜の場合は 10 の 5 乗ぐらいで済みますからいいですが、心筋は 10 の 9 乗です。それだけで大変なハードルですから、可能かどうか分からないぐらいです。そのように合理的に考えると筋道が分かる。

網膜に関しては、極めて客観的に見ても、結局ファイザーという大きな会社がビジネスモデルにできると考えたように、1 つの細胞株から先ほど言ったパッケージしたものを大量生産して、それを世界の病院が購入して患者に移植することになるかもしれません。

参加者： 最近、政府の成長産業の核に医療再生技術が盛んに取り上げられていますが、私は比較的近未来にこれがすごいビジネスになるのではないかと理解していました。今日の先生の話で、どうもそうでもなさそうだと理解しましたが、一方で日本の企業の中ですでに、iPS 細胞をビジネスにしている企業があるとも伺っています。その辺のことについて教えていただけますか。

中辻： あまりにもバラ色の話があるので、私はあえてクリティカルな面を言いましたが、例えば日本で iPS 細胞を世界にビジネス展開しているのは、大学発ベンチャーのリプロセルという会社です。そこは再生医療にはまだ乗り出していません。先ほど言った安全性のテストのための心筋や肝臓細胞を iPS 細胞から作り、製薬会社に売るのがビジネスです。その前は培地を販売していました。その培地を山中教授が iPS 細胞に使ったので、日本のシェアとしては 8 割、9 割ですが、それは私が 10 年前につくった会社です。そういう意味で、まだ比較的小さなビジネスですが展開はありえます。

また、製薬会社が新薬を開発するためのテストに使う細胞を売るというのは、確実に商売になります。ただし、ヒト ES 細胞を最初につくったトムソン博士が関係する Cellular Dynamics International という会社もあります。それもベンチャーですが、非常に戦略的に世界でシェアを広げているので、そういう競合はあります。

私自身がこれから競合できていると思っているのは、現在経済産業省のプロジェクトでやっている大量培養装置です。あるいは、品質管理のための機器などがあります。日本の企業は、品質管理と信頼性の意味では世界のブランドです。日本の会社がつくる製品というのは、1 万個に 1 個も間違いがないような信頼性を持っています。

ある国では 1000 個に 1 個ぐらいは間違いがあったり、100 個に 1 個ぐらい間違いがあったりする。それがゲーム機器だったら別にいいですが、治療に関わるものであれば命取りです。

そういう意味で日本の企業は苦戦しているところが多いですが、品質管理と信頼性というのは世界に誇れるブランド力を持っているので、それを使って再生医療の 1 つ 1 つのステップに関わる培養装置や品質管理装置、あるいはデバイスについて、研究者側が助言してうまくやっていけば、世界のマーケットに乗り出せると思います。

そのためには、世界のマーケットの状況がどうで、ニーズがどうで、しかも細胞のサイエンスとビジネスが分かっていることが必要です。しかし全体を見渡すのは非常に難しく、なぜか私はそういう役割を持っているので、大学の先生はもうそろそろ辞めて、そういう活動をやろうかと思っています。

iPS 細胞が日本の産業への貢献に無理だと言っているわけではありません。賢く考えて、世界の状況を見てやらなければいけない。今はちょっと危ないのではないかと思います。日本は世界の状況を見ていない。日本のマスコミも大本営発表のような感じになっている。私は Twitter で世界の情報を少し流していますが、新聞記者がそれを見て新聞記事にしたいと言ってきます。つまり、海外でのいろいろ大きな進歩の論文が出ても、ほとんど取り上げない。世界で非常に重要なことが起きていても、日本では全く知られていない。政策決定に関わる人までそうであれば非常に危うい。

日本の専門家や企業は、優れた技術、優れたノウハウを持っているところがたくさんあるので、それをうまく賢くつなげれば十分貢献できると思いますが、その賢くつなげるというところがなかったら危ないと思います。

- このレポートは平成 25 年 12 月 18 日東京會館において行われた、第 128 回本田財団懇談会の講演の要旨をまとめたものです。本田財団のホームページにも掲載されております。講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得て下さい。

発行所 **公益財団法人 本田財団**
104-0028 東京都中央区八重洲2-6-20ホンダ八重洲ビル
Tel.03-3274-5125 Fax.03-3274-5103
<http://www.hondafoundation.jp>

発行者 松澤 聡