

iPS細胞がもたらす医療革命

中村結美花* 窪田辰政** 山口 豊***

2012年ノーベル生理学・医学賞を受賞したiPS細胞は、現代医療と医学研究に新しい大きな可能性をもたらした。本解説では、その革命的な次世代医療に繋がる医学研究とその可能性について述べる。iPS細胞による次世代医療に繋がる医学研究は大きく分けて3つあり、1) 患者由来のiPS細胞を用いた病態メカニズムの解明および、その新規薬剤スクリーニング、2) iPS細胞による細胞治療および、その臓器・組織形成による新しい移植方式、3) ダイレクトリプログラミングによる遺伝子治療の可能性である。しかし、一方で腫瘍化や遺伝子変異、誘導の低効率などの問題点があげられている。

iPS細胞の樹立は、遺伝子レベルでのオーダーメイド医療の実現をより確かなものへと導いた。しかし、このiPS細胞を筆頭とした次世代医療への研究は、まだ始まったばかりである。科学者たちがこれからも懸命に研究を続けると同時に、その政治的・産業的な体制も整え、専門家が分かりやすく社会へ公表することが大切である。

キーワード：iPS細胞、再生医療、オーダーメイド医療、移植、細胞治療、遺伝子治療

Medical Revolutionary iPS Cells

Yumika NAKAMURA*, Tatsumasa KUBOTA** and Yutaka YAMAGUCHI***

iPS cells, which dominated and won the Nobel Prize in Physiology or Medicine Professor Shinya Yamanaka of Kyoto University in 2012, brought new possibilities in modern health care and medical research. This paper discusses while introducing the previous studies about medical research lead to the revolutionary next-generation medical and its potential.

There are three medical study to lead to medical care in the next generation used iPS cell. 1) Elucidation of the condition of a patient mechanism with an iPS cell derived from a patient and the new medicine screening 2) A new transplant method by cell treatment by the iPS cell and the internal organs / histogeny 3) The possibility of the gene therapy by direct programming.

The establishment of the IPS cell led the personalized medicine realization at the gene level to a more reliable thing. In this medication to individual iPS cells is effective in the person or non-toxic, transplantation can be confirmed ago the body treatment, rejection-free organs and tissues made from iPS cells also become possible.

However, the study for the next generation medical care led by this iPS cell still began. The political industry-like system be set at the same time as scientists continue studying it hard from now on, an expert is plain, and it is important for the world to announce.

Keywords: ipscell, regenerative medicine, personalized medicine, transplantation, cell treatment, gene therapy

*熊本大学大学院 医学教育部 医科学専攻 発生医学研究所 幹細胞誘導分野 2013年12月16日受理
Kumamoto University, Graduate School of Medical Science, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Department of Cell Modulation

**静岡産業大学 経営学部
Shizuoka Sangyo University, Faculty of Management

***東京情報大学 総合情報学部 総合情報学科
Tokyo University of Information Sciences, Faculty of Informatics, Department of Informatics

【はじめに】

ヒトは、病気や怪我によって失われた臓器や四肢を自ら再生することは不可能であり、それが致命的に繋がることも少なくない。仮に治療できたとしても、臓器ならば他家移植、四肢ならば義手足が従来の治療であった。しかし、1981年、ケンブリッジ大学のマーティン・エバンス卿らによってマウスの胚性幹細胞（ES細胞）の樹立されたことにより、ヒトにおいてもES細胞を作り出し、そこから人間のあらゆる組織や臓器の細胞に分化させ、細胞移植や臓器移植などの再生医療が理論上可能になった。ES細胞とは、受精卵が成長した胎盤胞から取り出した個体を構成する全ての細胞に分化できる能力をもった細胞である。このES細胞は受精卵を用いるため、倫理的、宗教的問題が懸念されていた。また、移植の際には他人のES細胞を用いるため拒絶反応の問題も懸念されていた。これらの問題を解決し、かつ、その分化多能性を保持させた細胞が、2007年、京都大学の山中伸弥教授らのグループによって樹立されたヒトにおける人工多能性幹細胞（iPS細胞）である[1]。iPS細胞とは、成熟した体細胞に数種類の遺伝子を導入することにより、分化多能性と自己複製能をもたせた細胞のことである。生物は、特にヒトの場合、はじめは1つの細胞（受精卵）から組織や器官、臓器を作り出し、人間という1個体を形成する。このとき、その個体を形成する1つ1つの細胞には、その特定の臓器、例えば心臓の遺伝情報のみが組み込まれているのではなく、全身の遺伝情報が組み込まれている。受精卵と個体となったうちの1つの細胞との違いは、その細胞がもつ遺伝情報の違いではなく、全身を構成する遺伝情報のうち、ある特定の遺伝子だけが働いているという状態の違いなのである。そのため、iPS細胞は、皮膚細胞から遺伝子導入により、他の細胞に分化できる状態を作り出したのである。本解説では、そのiPS細胞によって可能となった次世代

医療に繋がる医学研究を紹介する。iPS細胞による次世代医療に繋がる医学研究は大きく分けて3つあり、1) 患者由来のiPS細胞を用いた病態メカニズムの解明および、その新規薬剤スクリーニング、2) iPS細胞による細胞治療および、その臓器・組織形成による新しい移植方式の確立、3) ダイレクトリプログラミングによる遺伝子治療の可能性である。

【先行研究】

1) 患者由来のiPS細胞を用いた病態メカニズムの解明および、その新規薬剤スクリーニングについて

2012年、京都大学における井上治久准教授らの研究グループが山中伸弥教授や高橋良輔教授らの研究グループと協力し、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者から樹立したiPS細胞を用いて、その病態を解明し、ALSに対する新規治療薬シーズを発見した[2]。ALSとは、50～60歳頃から発症し、運動ニューロンの変性により運動不全を引き起こし、次第に全身が動かなくなる疾患である。ALSの病理組織では、運動ニューロンの細胞質に凝集体が観察される。この凝集体はTDP-43というRNA結合タンパク質が集まったものであることが明らかにされていた。しかし、従来の方法では、脳から採取する必要があるため、ALS患者から運動ニューロンを採取することができず、ALSに有効な治療薬開発が進まなかった。この研究では、ALSに罹患していない方（健常人：コントロール）から樹立したiPS細胞とTDP-43に変異のあるALS患者から樹立したiPS細胞を用いて、それぞれ運動ニューロンへと分化誘導させ、ALS患者由来の細胞では、神経細胞骨格を作る遺伝子のmRNA量が低下し、神経突起が短くなっていることを明らかにした。

また、遺伝子発現の解析から、ALS患者由来のiPS細胞から作製した運動ニューロンでは、RNAの合成や代謝に異常があると考えられた。そこで、RNA代謝に作用する化合物を

添加したところ、アナカルジン酸には、TDP-43の発現量を低下させ、ALS運動ニューロンのストレスに対する脆弱性と神経突起の長さを改善する効果があることがわかった。

2013年、井上治久准教授、長崎大学の岩田修永教授らの研究グループは、山中伸弥教授らの研究グループと協力し、iPS細胞技術を用いることで、複数のアルツハイマー病 (AD) 患者ごとに存在する病態を明らかにした[3]。健常人とAPP-E693Δ (欠損) 変異もしくはAPP-V717L変異を持つ若年発症の家族性AD患者、さらに家族歴のない高齢発症の孤発性AD患者からiPS細胞を作製し、神経系細胞に分化した。そして、その細胞内ではAβオリゴマーが蓄積し、小胞体ストレスを引き起こしていることを明らかにした。

このようにiPS細胞を用いることで、今まで取り出すことのできなかった細胞や組織の再現や疾患特異的な現象の再現が可能となった。また、同じ疾患であっても、その病態は患者ごとに異なることを解明し、患者に合わせた個々の医療提供の必要性、重要性と個別医療実現の可能性を示した。

2) iPS細胞による細胞治療および、その臓器・組織形成による新しい移植方式について

2010年、慶應義塾大学医学部の岡野栄之教授、同大学戸山芳昭教授と山中伸弥教授らの共同研究グループは、マウスiPS細胞を用いて神経幹細胞を作製し、それらを脊髄損傷マウスに移植し、下肢運動の機能回復を得た[4]。2012年には、ヒトのiPS細胞を使ってサル脊髄損傷回復を成功させた。従来、傷ついた神経系の回復は不可能とされていたこの損傷を回復させた研究は、不慮の事故やスポーツで脊髄損傷してしまった患者にとって大きな希望である。

同じく2010年、東京大学の中内啓光教授らは、マウスの体内にラットiPS細胞由来の膀胱を作ることに成功した[5]。この研究は「胚盤胞補完法」という技術を用いて、マウスの体内

にラットの膀胱を作製した。つまり、異種間での臓器発生を可能にした。

これをもとに同研究グループは、この技術をブタ-ヒト間に応用し、新たな臓器移植方式を提供しようと試みている。

2013年、横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学の谷口英樹教授らの研究グループが、ヒトiPS細胞から血管構造を持つ機能的な臓器を作製した[6]。同研究グループは、最終的に臓器を形成するための第一段階として、まず臓器の原基が胎内で形成される過程を模倣する新規の細胞培養操作技術を開発した。この培養方法により、試験管内においてヒトiPS細胞から立体的な肝臓の原基 (肝芽) が自律的に誘導できること、さらにこれを生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、治療効果が発揮されることを明らかにした。この研究は、臓器移植の代替治療として期待されている。

このように、従来の薬物投与では治せなかった疾患を、iPS細胞を用いて細胞や組織に分化させた後、それを移植することで機能回復を可能とした。

3) ダイレクトリプログラミングによる遺伝子治療について

iPS細胞の知見から分化した細胞がその細胞系譜を遡れることが分かり、2010年、スタンフォード大学のマリウス博士らの研究グループがiPS細胞の過程を介さずに直接、他の細胞に変化させる (ダイレクトリプログラミング) に成功した[7]。この研究は、マウスの皮膚細胞に数種類の遺伝子を導入し神経細胞へと変化させた。細胞の転換は不可能だろうと考えられ続けていた細胞の運命を変化可能だと示したダイレクトリプログラミング技術はiPS細胞を用いた再生医療と同等、もしくはそれ以上の可能性が秘められている。

2013年、慶應義塾大学の家田真樹特任講師らはヒト心臓の拍動しない細胞を、5種類の遺伝子を導入し、拍動する心筋細胞に作り変えることに成功した[8]。

この研究は、カテーテルで遺伝子を導入し、患者の心臓の繊維芽細胞を心筋細胞に変化させたことにより、胸を開く手術が不要となり、かつiPS細胞を用いる場合よりもその作業を簡単にした。この手法によって、心筋梗塞患者の体内で心筋細胞を直接作り出すという、新たな遺伝子による再生医療が実現できるのではないかと期待されている。

このように、iPS細胞から得られた知見によって、薬物投与でも細胞でもなく、遺伝子修復による、より患者への負担が少ない治療の可能性が示された。

このように、以前は不可能とさせていた夢のような再生医療をもたらしたiPS細胞であるが、依然としていくつか問題点が存在する。それは、リプログラミングのメカニズムが解明されたわけではないこと、がん化の可能性、生殖細胞への分化誘導という新たな生命倫理の問題、樹立の誘導効率が低い、細胞株間の有用性差である。

樹立の誘導効率に関しては、皮膚などの体細胞からiPS細胞を作製する場合の効率は1%未満と低かったが、2013年、イスラエルのワイツマン科学研究所の研究チームが、体細胞がiPS細胞に初期化されるのを妨げる分子を特定し[9]、この問題を解決した。この特定した転写抑制因子複合体のNuRDを構成するMbd3を取り除き、山中ファクターで初期化したところ、マウスとヒトの体細胞を7日以内に100%近くiPS細胞へ転換することに成功した。しかし、Mbd3を永久的に取り除くと、作製したiPS細胞の分化に影響を与える可能性があるため、臨床応用に向けては初期化の時だけ一時的にMbd3の働きを不活性化する必要がある。がん化の可能性と細胞間の有用性差に関しては、2013年、山中教授らの研究グループが安全で質の良いiPS細胞を見分ける選別法を発見した[10]。従来、iPS細胞の質は分化させてみないと分からなかったが、この指標となる遺伝子の有無を調べれば、分化させる前にiPS細胞の質

を予測することができる。これは、再生医療の時間やコストの削減に繋がる。

【まとめ】

以上のように、iPS細胞は不可能とされていた疾患病態メカニズム解明や新規薬剤スクリーニング、新たな臓器移植方式、ダイレクトリプログラミングによる遺伝子治療、という様々な素晴らしい再生医療を実現可能なものにした。今後の解決すべき課題に関しては科学者たちが日進月歩で日々解決へと導く研究を行っている。先立って、2014年夏には、理化学研究所の高橋政代プロジェクトリーダーを中心に、滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮シート移植の臨床研究が開始される。この治験を筆頭に、今後は他の従来の治療法では治らなかった疾患の治療が始まるだろう。しかし、iPS細胞の臨床応用には、実験室の研究では特定できないベクターによる被験者へ何らかの異変の可能性やがん化の懸念などの問題があげられる。また、現在の急速に進歩する医学研究のスピードに、法的・政治的な制度が追いついていないという問題点、国民がそのことを理解・認知する機会がほとんどないという問題もある。新たな知見を生かすためにも、今後は、科学者だけでなく、医療従事者、法、政治家など多面的に発信していくことが大切である。

【引用文献】

- [1] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S., Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131 (5): 861-72, Elsevier Inc. (2007)
- [2] Naohiro Egawa, Shiho Kitaoka, Kayoko Tsukita, Motoko Naitoh, Kazutoshi Takahashi, Takuya Yamamoto, Fumihiko Adachi, Takayuki Kondo, Keisuke Okita, Isao Asaka, Takashi Aoi, Akira Watanabe, Yasuhiro Yamada, Asuka Morizane, Jun Takahashi, Takashi Ayaki, Hidefumi Ito, Katsuhiko Yoshikawa, Satoko Yamawaki, Shigehiko Suzuki, Dai Watanabe, Hiroyuki Hioki, Takeshi

- Kaneko, Kouki Makioka, Koichi Okamoto, Hiroshi Takuma, Akira Tamaoka, Kazuko Hasegawa, Takashi Nonaka, Masato Hasegawa, Akihiro Kawata, Minoru Yoshida, Tatsutoshi Nakahata, Ryosuke Takahashi, Maria C. N. Marchetto, Fred H. Gage, Shinya Yamanaka, Haruhisa Inoue, "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells", *Science Translational Medicine*, Vol. 4, p.145. American Association for the Advancement of Science (2012)
- [3] Takayuki Kondo, Masashi Asai, Kayoko Tsukita, Yumiko Kutoku, Yutaka Ohsawa, Yoshihide Sunada, Keiko Imamura, Naohiro Egawa, Naoki Yahata, Keisuke Okita, Kazutoshi Takahashi, Isao Asaka, Takashi Aoi, Akira Watanabe, Kaori Watanabe, Chie Kadoya, Rie Nakano, sup, Dai Watanabe, Kei Maruyama, Osamu Hori, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Tatsutoshi Nakahata, Hiroyuki Hioki, Takeshi Kaneko, Motoko Naitoh, Katsuhiko Yoshikawa, Satoko Yamawaki, Shigehiko Suzuki, Ryuji Hata, Shu-ichi Ueno, Tsuneyoshi Seki, Kazuhiro Kobayashi, Tatsushi Toda, Kazuma Murakami, Kazuhiro Irie, William L. Klein, Hiroshi Mori, Takashi Asada, Ryosuke Takahashi, Nobuhisa Iwata, Shinya Yamanaka, and Haruhisa Inoue, "Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness", *Cell Stem Cell*, Volume 12, p. 487-496, Elsevier Inc (2013)
- [4] Osahiko Tsuji, Kyoko Miura, Yohei Okada, Kanehiro Fujiyoshi, Masahiko Mukaino, Narihito Nagoshi, Kazuya Kitamura, Gentaro Kumagai, Makoto Nishino, Shuta Tomisato, Hisanobu Higashi, Toshihiro Nagai, Hiroyuki Katoha, Kazuhisa Kohda, Yumi Matsuzaki, Michisuke Yuzaki, Eiji Ikeda, Yoshiaki Toyama, Masaya Nakamura, Shinya Yamanaka, Hideyuki Okano, Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury, *PNAS*, 107 (28) 12704-12709, National Academy of Sciences (2010)
- [5] Toshihiro Kobayashi, Tomoyuki Yamaguchi, Sanae Hamanaka, Megumi Kato-Itoh, Yuji Yamazaki, Makoto Iбата, Hideyuki Sato, Youn-Su Lee, Jo-ichi Usui, A.S. Knisely, Masumi Hirabayashi, Hiromitsu Nakauchi, Generation of Rat Pancreas in Mouse by Interspecific Blastocyst Injection of Pluripotent Stem Cells, *Cell*, Volume 142, p. 787-799, Elsevier Inc. (2010)
- [6] Takanori Takebe, Keisuke Sekine, Masahiro Enomura, Hiroyuki Koike, Masaki Kimura, Takunori Ogaeri, Ran-Ran Zhang, Yasuharu Ueno, Yun-Wen Zheng, Naoto Koike, Shinsuke Aoyama, Yasuhisa Adachi, Hideki Taniguchi, Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant, *Nature*, 499, 481-484, Nature Publishing Group (2013)
- [7] Thomas Vierbuchen, Austin Ostermeier, Zhiping P. Pang, Yuko Kokubu, Thomas C. Sudhof, Marius Wernig, Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors, *Nature* 463: 1035-1041 (2010)
- [8] Rie Wada, Naoto Muraoka, Kohei Inagawa, Hiroyuki Yamakawa, Kazutaka Miyamoto, Taketaro Sadahiro, Tomohiko Umei, Ruri Kaneda, Tomoyuki Suzuki, Kaichiro Kamiya, Shugo Tohyama, Shinsuke Yuasa, Kiyokazu Kokaji, Ryo Aeba, Ryohei Yozu, Hiroyuki Yamagishi, Toshio Kitamura, Keiichi Fukuda, and Masaki Ieda, Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors, *PNAS*, 110 (31) 12667-12672, National Academy of Science (2013)
- [9] Yoach Rais, Asaf Zviran, Shay Geula, Ohad Gafni, Elad Chomsky, Sergey Viukov, Abed AlFatah Mansour, Inbal Caspi, Vladislav Krupalnik, Mirie Zerbib, Itay Maza, Nofar Mor, Dror Baran, Leehee Weinberger, Diego A. Jaitin, David Lara-Astiaso, Ronnie Blecher-Gonen, Zohar Shipony, Zohar Mukamel, Tzachi Hagai, Shlomit Gilad, Daniela Amann-Zalcenstein, Amos Tanay, Ido Amit, Noa Novershtern & Jacob H. Hanna, Deterministic direct reprogramming of somatic cells to pluripotency, *Nature*, 10.1038/nature12587, (2013)
- [10] Michiyo Koyanagi-Aoi, Mari Ohnuki, Kazutoshi Takahashi, Keisuke Okita, Hisashi Noma, Yuka Sawamura, Ito Teramoto, Megumi Narita, Yoshiko Sato, Tomoko Ichisaka, Naoki Amano, Akira Watanabe, Asuka Morizane, Yasuhiro Yamada, Tosiya Sato, Jun Takahashi, and Shinya Yamanaka, Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells, *PNAS*, 10.1073/pnas.1319061110, National Academy of Science (2013)