

浅島誠 CRDS 上席フェローインタビュー

聞き手：本間美和子、渡辺美生、小長谷幸、佐藤勝昭

発生学の権威で、細胞の分化を誘導するタンパク質アクチビンを発見したことで世界的に有名な浅島誠先生に iPS 細胞研究を含む発生分化領域の研究のあり方についてお話を伺いました。

聞き手：G-Tec に参加され海外からお帰りになって間もないところで、お時間をいただきありがとうございます。私どもは、iPS Trend という Web site を運用しており、現状に即した論文の概要を紹介したり、分野外の方にも広く iPS 細胞を解説しております。本日は、G-Tec の成果のご印象をお聞かせいただくとともに、5 年、10 年後に何をを目指すか、今欠けていること、政策的なことなどをお聞かせいただきたく存じます。

浅島： 私は、iPS 細胞の研究成果はすばらしいと思っています。はじめはネズミで、それからヒト、となって今後の発展が期待されています。海外でも、米国中心に iPS 細胞研究は盛んです。ただ、今後のことを考えると、山中先生の 4 つの遺伝子でいくか、ケミカルライブラリーというか、低分子化合物で iPS 細胞と同じ働きがあるものでいくか、それも 1 つの方向です。iPS 細胞を使って、何ができるか・・・。私の見るところ、創薬でぐっと進む。患者の疾患モデルを iPS 細胞で作ってそれを正常に持って行くということによって、創薬関係は加速されると思います。



ただ、問題は、作り方と同時に、iPS 細胞はバリエーションがあるものだという事を知っておく必要があります。iPS 細胞には、限りなく ES 細胞に近いものもありますが、作り方、培養条件、どう維持していくかにバリエーションがあって、未確定なのです。その辺をきちんとしておくことがこれを発展させるために重要なのです。その点、海外では、基礎を押さえながらやっけていて、どれぐらい発現すれば iPS 細胞と呼べるかとか、どういう状態を iPS 細胞というかなどをキチンとしようとしています。現在、必ずしもはっきりしていない iPS 細胞が出回っています。パッセージを重ねると消えてしまうこともあり、再現性のあるものかというクオリティコントロールをして、標準化を進めていくことが、iPS 細胞の研究を発展させるのです。標準化はむずかしい。細胞核に 4 つの遺伝子を入れるとき染色体のいろんなところに入り込んだり、糖鎖、タンパクによる修飾がちがったりします。iPS 細胞の研究を発展させるには、細胞の本質の理解が生命科学の重要な問題なのです。外国では、ケミカルに iPS 細胞をつくることも進んでいます、製薬の方向に進んでいます。外国では、ES 細胞との比較で考えたり、体性幹細胞、脂肪幹細胞、骨髄細胞との比較においてバランスのとれた研究が行われています。日本はもともと幹細胞の研究が進んでいたのですが、その方向が変わってきている。

聞き手：日本では、もはや、やっていないのですか。

浅島： 言いにくいところもありますが、iPS とつかないとファンディングがつかない というので無理して行ったところで・・・と考えてやめてしまっている。間葉系幹細胞においては、未分化・脱分化についての研究がけっこうされてきました。また、造血幹細胞もあって、その移植もやっていました。確かに iPS 細胞はすばらしいが、このような周りの研究者も育てながらやっていくことが重要です。

ES細胞はブッシュが禁止令をだしたが、MITやカリフォルニアなどが先に進めたり、研究者がES分野にどっと入ってきて、いい研究が集まった。科学組織の柔軟さと先見性で見ると、すぐれています。ここにiPS細胞が入ったときに、ぐんと加速を見たのです。日本は、のばすための基本が遅れた。

聞き手：ウィスコンシンのWebを見ても、ES細胞で培われた分厚い基礎に圧倒されます。日本ではiPS細胞だけが突出していて、深さがちがいますね。

浅島：日本の若いヒトは、iPS細胞は理解していても、ES細胞で蓄積された知識をもっていない。ESをやっているのは、日本では、中津井先生くらいで、我々も許可をうけてやっていますが、ESでも反応性や分化能、細胞状態は一つ一つちがうのです。その違いを認識すべきです。ブッシュの時、ES一つあればいいじゃないかといったが、何に分化しやすいかわからない。量だけでなく質も理解しないと・・・。基礎データをとって比べないと。再現性が重要です。

iPS細胞は、拒絶反応や倫理問題はクリアしましたが、分化して線芽細胞を脱分化しただけで、初期化したものをどう分化・制御するかは問題として残っているのです。あまりにもバラエティに富みすぎています。

聞き手：スタンダードになっていない。

浅島：まだ、標準化されていません。外国は、戦略がうまいです。ウィスコンシンでは、創出したiPS細胞を無償で海外に配布して、より多くの人を使うことで、スタンダードをねらっています。

聞き手：デファクトスタンダードですね。

浅島：そうです。みんなが使ってデータを出すことで、蓄積されていきます。グローバルな研究の発展を考えるとよいことです。日本でもこれをやって、日本発のスタンダードが世界に広がればよいのですが、・・・。

聞き手：日本ではできないのですか。

浅島：企業に入ってもらうときに、高いお金を請求した。知財の問題があります。国も含めて、この点は緩和されつつありますが・・・。どう広げていくか。

聞き手：日本では抱え込む感じでしょうか。

浅島：抱え込むというか、知財確保が中心におかれて、他の人が入り込みにくい。ES細胞の倫理基準にしてもきつかった。時代の流れではないけれど、科学を先見性をもって進めて行く「どうしたら使えるか」というメッセージを出すべきでしょう。研究者としては、法律違反になるという手が出せない。国民には、「現状はこういう状態です。」ということをおある意味できちんと説明して、インフォームドコンセントをとって、やればよいのです。残念ながら日本ではES細胞の研究が許可されているのは2カ所しかありません。ES細胞の理解なしに、iPS細胞を理解しようとしても片手落ちです。

聞き手：生まれながらのES細胞なくして標準化はむずかしい？

浅島：標準化もそうだし、iPS細胞だけというのは片手落ちです。日本では、体性幹細胞も、脂肪幹細胞も、骨髄幹細胞も使われていたのです。本人の中にも未分化細胞を含んでいるので、倫理問題も拒絶反応も皆無だし、大量にとれます。問題は、どうすれば分化するかです。このことは海外でも気がついて研究が始まっています。

聞き手：iPS細胞にだけ特化するのはいくつかとおっしゃるのですね。

浅島：科学というのは、国策も戦略も必要ですが、一つだけに特化するのではなく、幹細胞として、ES細胞も体幹細胞もバランスよくそれぞれの専門家が入って情報を共有する体制をとるべき

です。標準化がむずかしいというのが、日本がきちんと国際的イニシアチブをとって進めれば、よいのです。

ロードマップが出て、研究者にインセンティブを与えるとともにどう治療に結びつくかの説明責任を果たすという意味では重要ですが、心配するのは、研究というものはどこで障害が起きるかわからないものです。ロードマップで縛ると、研究者は目的が達成できないときには、大きな負担を感じるものです。研究者の自立性を尊重すれば、ロードマップは、努力目標であるとして出すべきでしょう。科学というものは周りの期待で本人が自己規制したら狭いものになります。

聞き手：ひょんなことから、大きな発展があることも多いですね。

浅島： iPS 細胞の初期化も、やっているうちに4つの遺伝子がなくてもできるかもしれません。4つが1つになり、ついには0でも（ケミカルでコントロール）、そういう努力をめざすか、できたものを創薬にどう生かすか、ウイルスを入れたときの危険性を解明するのか・・・という方向に進むかがはっきりしていません。

聞き手：司令塔がないのですか。

浅島： それぞれの研究者はよくやっているといますよ。オールジャパン体制を敷いていますが、拠点だけのオールジャパンではなく、裾野の広がったオールジャパン、若い人が元気よく研究できるような体制が重要なのです。

聞き手：岸本先生にインタビューしたときも、同じようなことをおっしゃっていました。

浅島： 科学の発展を考えたとき、1つの発見があったときに、それをコンクリートにすることと同時に、常に次の芽を出すための土壌を若い人に与えておかないとなりません。単に、積み上げるのでは、新しいことは出てきません。下村先生の発見された GFP でも、はじめは、どうして使われるかという考えはなかった。あれを最初に使った人はすごいし、さらに生物分子を歌詞かするのに使われていったのはすごいことです。1つの扉が開かれるとぱっと行きます。iPS 細胞も ES 細胞がもとにあって、倫理と拒絶をなくしたことで、ブレイクスルーがあったのです。本当に iPS 細胞がすばらしいものになるためには iPS 細胞研究から何が本当に生まれたか、今本当に何をすべきかをよく考えることが大切です。米国では、ES 細胞で、脊髄、網膜の再生に取りかかっており、すでに次に進んでいるのです。

聞き手：再生医療も一本筋ではないと・・・。

浅島： もっといえば、ヒトの脳の中にも、目にも、肝細胞にも、心臓にも、筋肉でも幹細胞があって、臓器を維持しています。人間が恒常的にもっている幹細胞の働きを活性化することのほうが再生医療の近道かもしれません。脳の細胞数は 20 歳で増えないと言われましたが、最近の研究では、海馬のところなどにたくさんの幹細胞があって、それを活性化すれば、アルツハイマーを始め多くの病気が治せるかもしれません。我々の体は実に奥深くできているのです。一本の道ではなく、いろんなパスがあるのです。癌もいろんな治療法ができましたが、未だに死因の第1位です。癌も遺伝子発現です、正常細胞の変化とは何か、総合的に研究する必要があります。もちろん、iPS 細胞の占める割合は重要ですが、ほかの研究にも力をいれないと。

聞き手：まだまだわからないことが多いのですね。

浅島： 山中4遺伝子もどこでどう入っていくかがわからない。できた細胞が、どのような条件下で分化したか、血清中か、無血清か、フィーダーを使うか使わないか、・・・それによってどう違うのかを知らないとだめです。提供者の病歴・年齢・性別・採取した場所、どういう風にとって

どういう風に培養したか、パッセージを繰り返してどのようになったか、標準化をきちんとしないと。

聞き手：パッセージとはなんですか。

浅島： 増えたものを別々のところに入れ替えて培養し、さらにそこから取り出して、・・・ということをいいます。同じ条件でつくっても、コロニーごとに性質が違っていたりするのです。中心と周りでちがうこともあります。どこでとったものはどういうことを確立することが重要です。さらに、+アルファの遺伝子がでていることでどのような臓器になりやすいとか、多くのデータをバイオインフォマティクスの助けをかりて情報を入れてみんなで共有することが大切です。iPS 細胞研究を発展するには、ES 細胞や体幹細胞も重要で、みんなで行っていきましょうというのが、標準化につながります。

聞き手：先生は発生学から入られたわけですが、その観点から見えていかがでしょうか。

浅島： 受精卵にはプログラムがあって、それが動いて発生が進みます。iPS 細胞は、リプログラム、分化したものを元に戻すのです。リプログラミングとは細胞を初期化することです。イモリでは手を切ると、血管も骨も筋肉も自分で脱分化してもとに戻ります。トカゲもプラナリアも同じです。ヒトは、だいぶ再生機能を失ったのですが、肝臓を 2/3 失っても、1/3 が脱分化して赤い肝臓がいったん真っ白になります。また、いい例が、傷の再生です。深い傷を負うと膿がでますが、透明の膿の中に未分化幹細胞が入っているのです。骨髄もそうです。血液というのは、毎秒八千万個の速度で壊されていき、同じ速度で再生しています。ヒトはそういうものを持っているので、恒常性を保っているのです。我々はうまくできています。

聞き手：ダイナミックな動きをしているんですね。

浅島： そうです。ダイナミックな動きをしているのです。綿棒で口の中をこすってプレパラートにつけると驚くほどの細胞が見られます。人間の再生能力はイモリに比べれば落ちていますが、そういうものから学ぶことが重要です。iPS 細胞も万能ではなく、それが、自然の摂理にどう調和するかは今後の課題です。ライフサイエンスとして丸ごととらえるべきです。

聞き手：戦略目標への提言をお願いします。

浅島： 人間は人間中心に考えるが、他の生物がもっているからあるのです。

聞き手：イモリなどの生物のヒトと医療のヒトが繋がっていない。

浅島： 一生何かの研究をやるのがこれまで高く評価されてきましたが、これからは、タテだけでなくヨコも見ながら比較検討していく視点をもった若い人が必要です。工学、人文、社会のヒトがみんなで行うことが重要でしょう。

聞き手：拠点を見に来た文科省の役人が、iPS 細胞以外の研究をしている人がいるって怒ったことがありました。NSF の方に話したら、裾野が広がったのだからよいではないかと言われました。

浅島： 重要なことは科学するとはどういうことなのか、科学するには、iPS 細胞だけでなく、リプログラミングや脱分化など広い視野からメカニズムを明らかにすることが大切でしょう。アウトプットが出せないものも周辺が育つことが重要です。

