

元京都大学総長、先端医療振興財団理事長、科学技術振興機構・研究開発戦略センター首席フェロー

聞き手：JSTではiPSトレンドという一般向けサイトを立ち上げております。最近のiPS細胞関係の研究の動向などを中心に先生にお話を伺い若手研究者へのメッセージをいただきたく存じます。先日、インタビューの1回目として江口先生のお話を伺ったのですが、なぜ初期化が起きるのかというような基礎的な研究が重要で、併せて臨床応用の視点も必要だということでした。



井村：私は臨床なので臨床の立場からお話ししましょう。ここ20年近くの間、再生医療が話題になってきました。人間の臓器はいったん失われると再生することはありません。神経細胞、肝臓細胞、膵臓のベータ細胞・・・を再生するにはどうすればよいのか、これが最も期待されていたわけです。

それでES細胞（全能性を有する胚性幹細胞）を使って、臓器を再生しようという試みが行われました。最初に1991年、ケンブリッジ大学のエバンスが、マウスES細胞を試験管内で培養することに成功しました。ついで1998年ウイスコンシン大学トムソン教授がヒトES細胞株を樹立しました。10年ちょっと前のことです。これを用いれば、個体を構成する全ての組織細胞へ分化させることが可能になるであろうと再生医療への期待が集まりました。しかし、ES細胞には、倫理問題が立ちはだかりました。それは、本来ならヒトに育つ受精卵を使うということで、ローマ法王が、次いでブッシュ大統領が反対を表明しました。ES細胞には、もう一つの問題がありました。免疫学的にみると、他人の受精卵を使っているわけですから拒絶反応が起きるのです。このため、ES細胞の臨床治療への応用は大幅に遅れ、最近ようやく脊髄損傷の治療に使う許可がやっと下りたという状況です。

拒絶反応を避ける方法としていろいろな提案が行われました。その一つとして、患者の細胞核を、核を除いた未受精卵に移植すればいいのではないかと、核移植胚の研究が世界中で行われましたが、ことごとく失敗しました。その一例が、韓国のファンウソク教授による論文ねつ造問題です。

これに対して、当時誰も考えもしなかった「いったん分化した細胞を未分化な元の細胞に戻してやろう」という発想を持って果敢にチャレンジしたのが京都大学・山中先生です。2006年、山中先生はマウス体細胞からiPS（多能性幹細胞）を作成することに成功し、世界中でセンセーショナルに報道されました。2007年には、山中、トムソン、桜田（バイエル）先生が同時に、ヒトiPS細胞の作成に成功します。核移植が難航していた中でしたので、iPS細胞に期待が高まったのです。しかし、この方法には問題がありました。4因子遺伝子のベクターとしてレトロウイルスを使うのですが、ウイルスがゲノムに組み込まれることで、正常とは違う機能を生む危険性があるのです。はじめに山中先生は増殖関連遺伝子であるc-Mycを4因子から除きました。これによって癌源性は減りました。しかし、レトロウイルスを使う限り安全性は担保できないのです。（たとえばフランスのグループがADA欠損症にレトロウイルスベクターを用いて奏功したが、白血病が増えると報じています。）次に、

山中先生はより安全な遺伝子導入法としてプラスミドを使ったのですが、実際はすこしゲノム

に組み込まれます。また最近、タンパク質そのものを用いて体細胞へ導入することに成功したという論文が報じられました。

聞き手：4つの因子すべてに9個の塩基性アミノ酸(アルギニン)を付加するという Cell Stem Cell に載った論文ですね。

井村：最近、ディナベックという日本のベンチャーが、ベクターにセンダイウィルスを使う方法では iPS のゲノムに外来性遺伝子は挿入されないという、「ゲノムに組み込まれない安全な方法」を提案しています。安全性の高い細胞初期化の方法には2つのポイントがあります。1つは「より安全に」ということ。2つめは「目的とする細胞に分化させる」ことです。比較的分化しやすいのは神経細胞です。一方、肝細胞や膵臓β細胞については、まだ成功していません。さらに、分化しないで残ったものを除去しないと奇形腫を生じます逆に ES 細胞の研究では奇形腫を作らせることで元の細胞は ES であった事を確認しています。すべての臓器ができる未分化幹細胞なのですから・・・。

聞き手：未分化幹細胞はどれくらい残っているのですか。

井村：未分化であることを証明するマーカーに適切なものがないので、それを判断するのは難しいです。また、未分化幹細胞から心筋細胞などいろいろの細胞に分化させるには、分化に必要な幹細胞分化促進因子や VEGF 血管内皮増殖因子などを培地に加えますし、フィーダレーヤといって下に敷く細胞も重要な働きをします。

聞き手：分化を誘導する方法はまだ研究途上なのですか？

井村：ES 細胞に関する研究の蓄積があったために、分化誘導の研究はすでに非常に進んでいました。ES と iPS とでは、分化誘導の方法に大きな違いはありません。

聞き手：一方、分化した体細胞を元に戻すメカニズム (リプログラム) については解明されていないので、これからも基礎的な研究が必要なのでしょう。

井村：現状では完全にリプログラムされているかどうかわかりません。基礎研究かもしれませんがリプログラミングを高める技術の開発は必要ですね。これには、科学研究と技術開発の両方が絡んできます。そういうところが一番の課題なので、それを克服できれば意外に早く実用化に進むかもしれません。

聞き手：iPS 細胞には倫理面での問題は全くないのでしょうか。

井村：精子と卵子を iPS から作って人工的に受精させることは、日本でもクローン禁止法で禁止されていますが、それ以外の点では倫理問題はまったくありません。だから、倫理面の問題を克服して新たな技術を生み出した山中先生は、ローマ法王にもブッシュ大統領にも、オバマ大統領にも招かれて話をしているのです。

聞き手：知財については、日本の特許庁は、山中先生にヒト iPS も含めたプライオリティを認めましたが、外国ではどうなのでしょう？

井村：特許は別として、科学として山中先生にオリジナリティがあることは、世界中が認めています。

聞き手：山中先生はなぜリプログラミングを思いつかれたのでしょうか。

井村：彼は ES 細胞に興味を持って研究していました。未分化細胞には未分化状態を維持する機能があって無限に増殖するのですが、ある条件を与えると分化する方向へと進みます。彼は ES 細胞の未分化状態維持に関与する遺伝子を探していました。その過程で「未分化維持」のための遺伝子が「分化細胞から未分化細胞へのリプログラミングを誘導する」のに必要な遺伝子と同じではないか、という仮説を立てたのです。理研の Express Sequence Tag のデータベースなどを

使って、24個の遺伝子に絞り込み、その中から4つが重要であることを明らかにしたのです。当時、彼は奈良先端大学院大学の助教授で、小さなグループを率いており、若い人に夢を与えないと一生懸命やってくれないと、アンビシャスな提案をしたのです。奈良ではES細胞で発現する遺伝子の研究、京都に移ってから、遺伝子を使ったリプログラムに取り組んだのです。

聞き手：辛抱強さと信念をもってやったことが花開いたのですね。

井村：山中先生は、JST-CRESTの支援があったことが有り難かったと仰っています。奈良では研究費が少なかったのも、あちこち応募していたのですが、CRESTの岸本先生が「免疫に関係ないがこんな面白いのも1つくらいはあってもええやないか、」といって採択されたのだそうです。

聞き手：CRESTに通ったことが京大再生医科学研に引っ張られた理由ですか。

井村：いいえ、彼は、ユニークな研究をしているということは関係者の間では有名だったのです。私は再生医科学研究所を京大総長在任中に整備したので思い入れがあります。この研究所からは山中先生だけでなく、レギュレトリー（調整型）T細胞で有名な坂口志文所長も輩出していますから、再生医科学研究所を作っておいてよかったと思っています。いま神戸理研にいる西川伸一先生（当時、京大教授）が「再生」がよいと提案したのですが、文部省にこれを持って行ったら、「つぶれかけた研究所を再生するのか」ととりあってもらえなかった。丁度、サイエンス誌に“Regenerative Medicine”（再生医療）という特集が組まれていて、それを使って世界最先端の研究について説明させていただきました。

聞き手：そのころ、再生医療はあったのですか。

井村：ES細胞すらなかった時代ですから、ほとんどありません。かろうじて血液細胞にも、血管細胞にも分化できる「オリゴポテント」な前駆細胞は知られていました。これは皮膚と軟骨の再生に実用化されています。

聞き手：幹細胞にもいろいろあるのですね。

井村：幹細胞にもヒエラルキーがあって、最上位は受精卵の細胞でトータポテント（全能）といって、身体を構成するどの臓器にも分化することが出来ます。一方、ES細胞は、プルリポテント（多能）といって胎盤細胞以外何にでもなれるのです。これより低いところにオリゴポテント（寡能）といって、特定の組織へ分化できる組織幹細胞があるのです。

聞き手：細胞をリプログラムする遺伝子があるということは、遺伝子の中にそのような能力がすでにセットされているということですか。

井村：普通そんなことが起きると困るのです。ただ、精子も卵子も分化した細胞ですが、受精すると数日から1週間でリプログラムされてトータポテントな胚性幹細胞になりますから、自然にもリプログラムが起きていると言えるでしょう。

聞き手：トカゲは足が再生しますよね。

井村：トカゲには足の付け根に幹細胞があるのです。プラナリアという生物がいます。2つに切っても2つとも再生し、それぞれに小さな脳をもっています。阿形清和先生らは、プラナリアのある遺伝子の機能を阻害すると脳の再生異常が起きることを報告しました。このプラナリアでは体中いたるところに脳が形成されるため、彼らはこの遺伝子を“nou-darake(脳だらけ, ndk)”遺伝子と名づけました。高等生物へ進化すると再生能力が落ちます。一方、再生と癌化は共に未分化状態ということが類似していて、高い再生能力をもつと個体にとっては危ない。トカゲは癌化する前に寿命が来るのです。ヒトの小腸癌は極めて稀ですが、小腸もしょっちゅう上皮細胞が再生している臓器です。

聞き手：iPS 細胞の再生医療への応用には期待が大きいですね。

井村：大きな期待です。一番の応用は病気の原因を突き止めるのに使えることです。特に単因子遺伝子疾患なら、動物モデルがなくても、iPS 細胞を使って原因となる遺伝子を発現させ、モデル細胞系を用いて研究することができます。しかし、糖尿病のように多因子遺伝子疾患の場合にはむずかしいですね。二番目の期待は、モデル動物が作成しにくいとか、人間でしか観察できない希少な疾患を調べたり、薬剤の効果を調べるために役立ちます。

聞き手：薬の開発に役立ちますね。

井村：効く薬をスクリーニングしたり、また、副作用を見つけるのに使用できるということで盛んに研究されています。薬剤の開発には避けて通ること出来ないのですが、何千例で 1 例しかないような副作用を見つけることが難しい。こんなときに iPS 細胞は役立ちます。

聞き手：研究費が欧米に比べて足りないという話を聞きますが、どういう風に政策者の目を向けさせることができるでしょうか。

井村：私が京大の総長だったとき科学研究費総額は今の 1/3 しかありませんでした。その当時 2000 億が夢だったのですが、いまではほぼその額になっています。研究支援をする際には、ボトムアップ型研究とトップダウン型研究のバランスが大切です。最近では、研究の経験がない政治家達が「出口決めたらいい物が出る」ということでプロジェクト型を進める傾向があります。非常にわかり易い一方、研究の裾野を広げることが以下に大切かということも、実は忘れてならない事です。そういう意味で、JSPS がボトムアップ型を支援し、JST がトップダウン型の研究を支援する、という棲み分けが大切ですが、トップダウンでも研究そのものがもつ特質は十分理解して支援して欲しい。

聞き手：再生医療さえできればいいというのでなく基礎研究が大切だと・・・？

井村：私は臨床系医師なので出口を意識することは大切だと思っています。出口が見えれば人材が育つのです。患者を扱うには生物統計の専門家が不可欠です。ようやく全国で 50 名くらいになりましたが、米国に比べはるかに少ないのです。