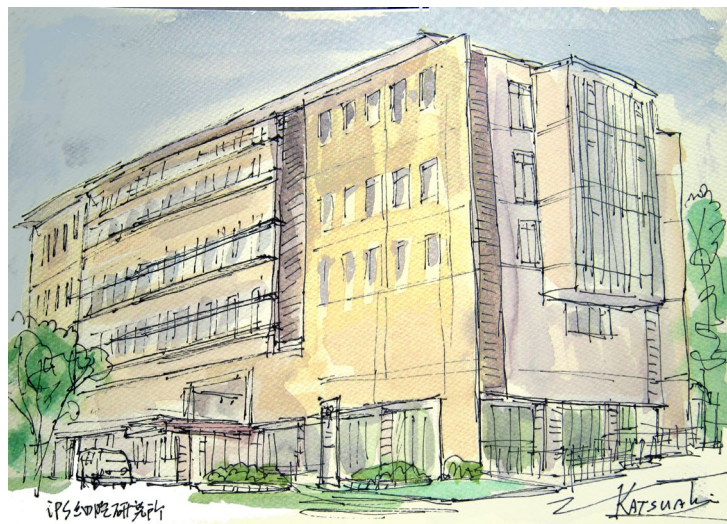


患者への使命感を胸に iPS 細胞研究を誕生させたリーダー

京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)所長 山中伸弥氏

聞き手：本間美和子(iPS Trend 監修)、佐藤勝昭、渡邊美生 (科学技術振興機構)

今回は、iPS 細胞の生みの親、山中伸弥教授を訪ねました。山中先生が所長を務める京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA=サイラ)はこの5月に開所式を行い、iPS 細胞に特化した基礎研究から前臨床、臨床応用研究の実施を目指す新たな拠点としてのスタートを切りました。また山中先生ご自身も日米の研究所に籍を置き、先駆的な研究に携わっています。世界的視野からの研究開発の現状と実用化に向けたあるべき姿、将来への課題と期待について伺いました。



米国では iPS 細胞が新技術として積極的に利用されている

聞き手：日本の iPS 細胞研究の現状について、先生は以前「日本の iPS 細胞研究は1勝10敗だ」と言われましたが、世界の状況と比較して日本はいかがでしょうか。先生は、米国のサンフランシスコにあるグラッドストーン研究所にも籍を置いて研究を続けておられますが、日米の違いをどう感じておられますか。

山中： iPS 細胞研究だけのことではないのですが、日米研究者の文化が違うことを感じます。日本人は「伝統を重んじる直線型」で、「はやりに乗るのは恥しい」という気持ちがありますが、米国では、新たなツールに飛びつきそれをどんどん自分の領域に利用して飛躍しようという「回転型」と思える人間が多いですね。その善し悪しは一概に言えませんが、新しい技術がパッと伸びたときに、日本人の「直線型」の思考だけではついていけない感があります。



たとえば、ノックアウトマウスにしてもマイクロアレイにしても、米国ではあっという間に普及しました。私は1992年にノックアウトマウスを用いた研究がやりたくて米国に留学したのですが、そのころ日本ではノックアウトマウスを使うことはほとんど行われていませんでした。1996年留学から帰る頃には、今度はマイクロアレイ（半導体の微細加工技術を用いて1枚のプレートに数千から数万種類の遺伝子配列を結合させた解析ツール）が広がりつつある頃でした。このように米国の人たちは次々に新しいものを取り入れていくのですが、日本ではすべて2、3年後という状態です。

iPS 細胞技術にしても、日本人は傍観していましたが、「1勝10敗」というのは、「米国ではこの技術に飛びついた人が多かった」という意味で言いました。これには、前大統領の反対にもかかわらず民間財団の支援によりヒト ES 細胞の研究を続けていた研究者と技術者がいました

から、iPS細胞にもすぐに対応できたことが背景にあります。ここ2年間、月に一度サンフランシスコに行くのですが、そのたびに進歩を目の当たりにします。米国では、幹細胞を扱ったことのない人でもiPS細胞をツールとして使って、新しいことをしようとしています。だから、日本もこれから勝負です。今ならまだ挽回がきくと思っています。

若手の発想を大切にしたい

聞き手：山中先生は大変柔軟な発想でiPS細胞技術を開発したのですが、この新しい研究所ではさらなる柔軟で斬新な発想を求めているのですね。日本の若手はいかがでしょう。

山中：日本ではiPS細胞に飛びついてツールとして使ってやろうという発想がなかなか生まれてこない。

若い人にも期待しているのですが、折角のツールを使わない人が多いですね。iPS細胞研究を新しいツールと考えれば、意外なアイデアを聞かせてもらうことができるのではと期待しているのですが、思考が固まってしまっているように思いますね。

この研究所の19のグループのリーダーは、そのうち半分が30代、35歳未満の人も多くいます。新しい発想というのは若い人たちから生まれるものだと思うからです。

自分が30代の頃、米国のある高名な先生が「科学の偉大な発明の影には、ボスの言ったことに反発した若手研究員がむりやりやってしまうところから出てくる」と言っていました。私も指導する立場になったので、自分の固まった思考で「そんなアホな」などと若手の自由な発想を阻害、萎縮させるようなことがないように気を付けています。

ただ若手研究者にも、任期が5年、研究助成も3年などといったプレッシャーがあつて、「この短期間に成果を出さないと」という現状では自由な発想よりも、確実に成果が出るだろうと考えられる安全度の高い課題に思考に流れがちです。この点も問題ですね。

iPS細胞の標準化

聞き手：今後10年～15年でのiPS細胞に関する基礎研究の動向について、お考えを聞かせてください。

山中：基礎研究は、5年程度で成熟するでしょう。標準化もできると考えています。

私たちは最先端研究開発支援プログラム（FIRST）の研究基金を5年間で50億円得ており、取り組んでいます。あと4年間で完璧に標準化しなければなりません、今は標準化の手前に来ていると思います。米国のKonrad Hochedlingerという研究者が、細胞が初期化するときに変化するDNAメチル化に関与する主要遺伝子を指標として、細胞の初期化の状態を判定したところ、彼らのマウス由来iPS細胞では50個のうち1~2個しか良いものが作成出来なかったという報告をしています。

私たちもちょうど同じ時期に取り組んでいたのですが、我々の作製法では、50%以上のiPS細胞がES細胞と同等という判定が出ています。このように現段階では、iPS細胞の作製方法、培養条件などでずいぶん品質に差が出てしまうものなのです。

つまり「どこの研究室で誰が作っても同じものができる」ということにはなっていません。

聞き手：やはり、山中先生が先導して世界中で使われるiPS細胞の標準を作っていくしかないですね。

山中： そうしたいものだと思っています。

しかし、標準化といっても、iPS が一種類になるというのではなく、特定の用途に合った iPS 細胞があつてよいのです。

例えば PCR (Polymerase Chain Reaction) という DNA を増殖させるという技術は、生命科学分野で必須のものとなっています。でもその使い方は様々です。利用する酵素、試薬、温度、加熱冷却回数などの条件設定が今では用途に応じて使い分けられています。

iPS 細胞も、再生医療用、病態モデル用など目的に応じた特性を持つものが選択できるようになっていくはずで。そうした技術的な問題を克服したその先に、再生医療への臨床応用が可能となります。

安全性を確認し、治療への効果が検証できるのはそこからさらに 5 年~10 年必要となるでしょう。

iPS 細胞のがん化は技術的な問題にすぎない

聞き手： 再生医療への臨床応用を考えたとき、やはりがん化の問題は避けて通れないのでしょうか。

山中： iPS 細胞も ES 細胞も同じで、未分化細胞が混じっているとテラトーマができます。それが ES 細胞や iPS 細胞の特徴なのです。ですから、未分化細胞を除去して利用すればよいのです。

また、分化の手法も厳密に確立されつつありますが ES 細胞では 100% 分化していなくても、「純化」という手法で未分化細胞を取り除き分化した細胞だけを分離できるようになってきました。ただ iPS 細胞では別の腫瘍ができやすいという安全性の問題もあります。

しかしそれは、技術的な問題にすぎないと考えていて、数年で ES 細胞と同じ程度にまでは解決できるだろうと思っています。

聞き手： 血液の場合、数が多いので完全に未分化細胞を取り除くのは難しいのではないですか。

山中： すでに分化した血小板、赤血球などは核がありませんし、それほど難しくありません。

一方、骨髄移植の代わりに造血幹細胞を移植する場合は、幹細胞はいくらでも増えるので少しでも不具合のある細胞が混じっているはいけないという、難しいところがあるのです。

しかし、毎年、骨髄移植を必要とする患者さんが 2000 人もいるのに、骨髄移植は年に 1000 例しかない。iPS 細胞で造血幹細胞ができれば、毎年、骨髄移植ができない 1000 人を救えることになるのです。

ただし移植後の安全性のためには未分化細胞を完全に除去しないと別の白血病になってしまうので、完全に分化した細胞だけを移植するなど患者さんのために安全性を担保する技術確立していく必要があります。

iPS 細胞バンクの整備

聞き手： そのためには、iPS 細胞バンクが必要ですね。

山中： 米国ではアメリカ食品医薬品局 (FDA) が認可して ES 細胞由来のオリゴデンドロサイト細胞による脊髄損傷治療への臨床試験が始まろうとしています。

脊髄損傷の治療の場合、怪我をした後 1 週間から 10 日の内に細胞を移植する必要があるとされています。iPS 細胞の場合は、自分の細胞を取り出して iPS 細胞を樹立するのに 1~2 ヶ月、

分化させるのに 1~2 ヶ月かかってしまいますから、怪我をしてから患者さんの細胞を採取したのでは、間に合わない。だから予め健常者から iPS 細胞を作って分化させたものをバンクに保存すればよいのです。

他人のものだったら、拒絶反応が起こるのではと考えられます。しかし、HLA 型(Human Leukocyte Antigen)を合わせれば避けることができます。HLA の全ての型に対応するのは大変ですが、幸いなことに血液型で言えば O 型に相当する HLA 型があるのです。日本人に多い HLA 型をホモで持つ人を集めて iPS 細胞を 50 種類作成しておけば、日本人の 9 割をカバーできます。そう考えればこれから作るバンクの大きさも非常にリーズナブルなものが想定できます。

また、バンクのいいところは、予め細胞の安全性を徹底的に検証できることです。患者さん個別に細胞採取し、培養して移植という手順を踏めば、時間もかかるし治療費も高額になりますし安全の検証を行う時間がとれません。

患者さん自身の iPS 細胞を利用するための研究開発をすすめると同時に、iPS 細胞バンクを整え、利用できるように準備していくことが大切だと思います。

患者の利益を優先したガイドライン作りを

聞き手：最近、厚生労働省が改定中のガイドライン「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」では、他家移植（他人の細胞を移植すること）は認めない方針のようですが。

山中： 2010 年 6 月 4 日まで厚生労働省はこのガイドラインに関するパブリックコメント（意見募集）を受け付けています。

私は、このままのガイドラインには強く反対する立場を表明し、他家移植の有用性についてコメントしました。他家移植を推奨するというわけではなく、自家移植（自分自身の細胞を移植すること）と他家移植の双方をしっかりと比較して整備しなければ結局患者さんに不利益を与えることになってしまうということなのです。

ES 細胞は受精卵を破壊して作らなければなりませんので他人の細胞です。だから ES 細胞の移植といえば他家移植であり倫理的問題が生じます。iPS 細胞を自家移植に制限するならば ES 細胞が持ち合わせる倫理問題が及ばないため、研究が進むのではないかという期待があったのだろうかと推測しています。iPS 細胞と ES 細胞が「自家」と「他家」であるように iPS の自家と他家も切り離そうとしたのですね。

iPS 細胞の他家移植は、ES 細胞で生ずる倫理問題と全く違うのです。切り離し方が間違っています。この点は声を大にして訴えたいと思います。

iPS 細胞技術は病態モデルと創薬研究を発展させる

聞き手：iPS 細胞を用いた創薬研究は有効だと聞いています。

山中： 日本では、iPS 細胞は ES 細胞と同様、再生医療への応用面が強調されすぎました。

再生医療というのはどうしても対象疾患が限られてしまいます。全身におよぶ疾患では、どうしても移植などという手法が選択できません。しかし、薬ならどうでしょう。経口で飲んだり

注射することが出来るので対象となる疾患が広がります。iPS 細胞の長所と言うのは、患者さんから提供いただく事で病態の細胞モデルが可能となることと、創薬研究が加速化することです。逆に個体までは再現させる事は出来ない、という短所はあります。ここでは iPS 細胞は単なるツールですから、幹細胞を用いたことのない人、臨床研究に携わる方にもぜひ使って欲しいのです。米国ではすでにそうなりつつあります。

病態モデルとしてこれまではノックアウトマウスが使われていました。いまや京都大学医学部では全ての研究室が使っているのではないのでしょうか。しかしマウスは体も小さく、寿命が2年程度しかありません。人間は100歳まで生きるのですよ。遺伝子も人間とは違います。マウスでは効果のあった薬を人間に使うと効かないことがあります。iPS 細胞の有利な点は、病気になる細胞を作れること、つまり、病態モデルが実現できることです。ただ、iPS 細胞にも限界があります。それは、マウスは個体ですが iPS 細胞では細胞しか作れないということです。iPS 細胞で試験するのに、50年かかって起こる病気をどうやって再現するのだということが問題視されることもありますが、この点は iPS 細胞もノックアウトマウスも同じです。今後の研究には患者さん由来の iPS 細胞も病態モデルとして使われていくと思います。

創薬研究は臨床応用研究と違って、いますぐにでも始められます。技術が固まっていなくても、創薬ベンチャーなどがどんどん試行錯誤して実用化することを期待したいですね。ただ、日本はベンチャーが立ち上がりやすく、大手の製薬会社も動けない。

聞き手：大手製薬企業も汎用薬の特許期間が切れてジェネリック医薬品が出てきている時代ですから、だんだんと方針を変えつつあるようですね。

山中：大手製薬会社は、日本でも研究開発費が数千億円ありますから、そのうちの何%かは基礎研究に使われているものだと思います。iPS 細胞は再生医療と考えていた部分もあるでしょうが、今後は創薬のためのツールとして使われていってほしいですね。それが、早期に患者さんに益をもたらすことにつながるでしょう。私たちも、中畑龍俊先生が中心となって患者さんの iPS 細胞を作製しています。ただ、規制の問題があって、大学の試料を企業に渡すところにも壁が存在しています。米国ではこの規制は大変緩やかだということですから、日本との開発競争で差がついてしまうかもしれません。iPS 細胞は全く新しい技術ですから理解されるまでは大変ですが、早く社会的な合意を形成していく必要があります。

聞き手：ご多忙のところ、非常に重要なお話をありがとうございました。iPS Trend は今まで、科学技術振興機構 (JST) が運営しておりましたが、2010年7月からは文部科学省の iPS 細胞等研究ネットワーク (京都大学 iPS 細胞研究所が運営委員会事務局) に移管することになっています。これからも研究成果を広く一般に紹介するための活動をぜひともよろしくお願いいたします。

山中：承知しました。

山中 伸弥 (やまなか しんや) 氏の略歴

京都大学 iPS 細胞研究所 所長、Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, Visiting Scientist、
医学博士、医師

1987年神戸大学医学部卒業後、国立大阪病院 臨床研修医、1993年大阪市立大学大学院医学研究科博士課程修了、1993年カリフォルニア大学サンフランシスコ校グラッドストーン研究所ポストドクトラルフェロー、1996年日本学術振興会 特別研究員、1996年大阪市立大学医学部薬理学教室 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年同センター 教授、2004年京都大学再生医科学研究所再生誘導研究分野 教授、2007年 同大学物質・細胞統合システム拠点 教授、2008年同拠点 iPS 細胞研究センター センター長を経て 2010年より現職。

2004年 東京テクノ・フォーラム 21 ゴールド・メダル賞

2008年 ロベルト・コッホ賞（ドイツ）

2008年 ショウ賞（香港）

2008年 紫綬褒章

2009年 ガードナー国際賞（カナダ）

2009年 アルバート・ラスカー基礎医学研究賞

2010年 恩賜賞・日本学士院賞

ほか多数

（以下、ご受賞の詳細について。

上記と下記とどちらを掲載するかのご判断を仰ぎたい。）

2003年 NAIST 学術賞

2004年 東京テクノ・フォーラム 21 ゴールド・メダル賞

2006年 日本学術振興会賞

2007年 大阪科学賞

2007年 朝日賞

2007年 マイエンブルク賞（ドイツ）

2008年 ロベルト・コッホ賞（ドイツ）

2008年 科学技術特別賞

2008年 ショウ賞（香港）

2008年 高峰記念三共賞

2008年 京都創造者大賞 2008 特別賞

2008年 武田医学賞

2008年 紫綬褒章

2008年 山崎貞一賞

2008年 ローゼンスティール賞

2008年 京都新聞大賞

2008年 島津賞

2008年 江橋節郎賞

2008年 中日文化賞

2009年 関西元気文化圏賞大賞

2009年 上原賞

2009年 ガードナー国際賞（カナダ）

- 2009年 日経BP技術賞読者大賞
- 2009年 アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
- 2010年 発生生物学マーチ・オブ・ダイヤモンド賞 (米国)
- 2010年 恩賜賞・日本学士院賞