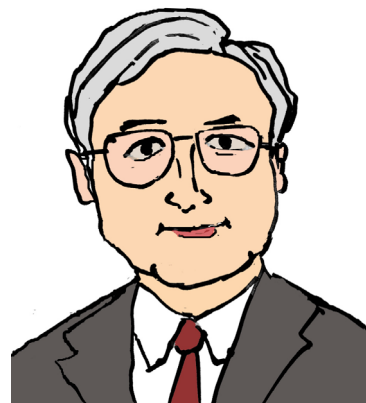


須田年生先生（CREST「人工多能性幹細胞（iPS細胞）作製・制御等の医療基盤技術」研究総括）に聞く

聞き手：渡辺美生、佐藤勝昭

聞き手：須田先生は、幹細胞の専門家として、CRESTの研究総括をされ、iPS細胞に関係した基礎研究をリードされていますが、基礎研究がiPS細胞の再生医療への応用研究にどのようにつながっているのかなどについてお教えいただきたいと存じます。



同じ幹細胞でも“体性”と“人工”とでは大きな違いがある

須田：iPS細胞とは基本的に多能性（いろいろな細胞になりうる）を持っています。幹細胞の研究は、1960年代に造血幹細胞から始まりました。その後、胚性幹細胞（ES細胞）が出てきて、造血幹細胞は体性幹細胞と呼ばれるようになりました。体性幹細胞だと、血液の幹細胞は血液に、神経の幹細胞は神経にしかならないのですが、胚性幹細胞は、血液にも神経にもほかの臓器にもなりうる「多分化能」を持つのです。胚性幹細胞はごく初期の胚から試験管内で作るのです。iPS細胞も同じく試験管内で培養します。山中先生がiを小文字で書かれたのには意味があって、小文字のiはinducedつまり人工的に誘導されたことを強調しておられるのです。同じ幹細胞でも、体性のものと人工的に作り出されたものでは大きな違いがあります。この違いは大きなテーマなのです。iPS細胞は、操作して作るという点にインパクトがあったのですが、それ故にむずかしいのです。体に入れたときに思ったように振る舞うか、癌や腫瘍にならないか。本当にコントロールがきくのか。この点で、研究者も「iPSもESも人工物、応用するのはそれほど易しくない」というある意味で悲観的に慎重に見ている人と、「永続的な増殖をするのだから、必ず使えるものだ」ととらえる楽観的な人の両方がいると思います。

聞き手：あるところまでは使えて、あるところからは使えないということが分かっているのではないのでしょうか？

iPSが使えるかどうかはここ2・3年が勝負

須田：実はiPSは、その「あるところまで使えるかどうか」さえも見えていないのです。ESすら、成功していません。私は、ここ2-3年が、それが見えるかどうかの判断のために重要だと思っています。

聞き手：それは、iPS細胞の標準化ができるかどうかにもかかっているのでしょうか？

須田：私は、標準化という言葉は、産業的な意味合いで使われることが多いと思いますが、標準化より手前で「理想的なiPS細胞」ができていないかさえ見えていないことのほうがもっと問題だと思います。「このiPSを使えば腫瘍を作らない」というような安全なiPS細胞がないのです。

聞き手：幹細胞というのは、永遠に分化するのでしょうか？

須田：実際の体性の幹細胞は造血細胞でも神経細胞でも永遠に増殖し続けるということはなくって、どこかで別の細胞に分化してしまふ。もっとも、Cell line（株）であれば、例えば子宮癌のHeLa株という細胞は各研究室で永く生き続けていますが。これに対して、ESもiPSも永続的に分化能をもてるのです。しかし、長い培養をして分裂を繰り返すと、正常の幹細胞とちが

ってくる。テロメア DNA は染色体の複製のための大事なものですが、60歳以上になると分裂できなくなる。

聞き手：iPS細胞を体に入れたときの危険性は、ほかにもあるのですか。

自己細胞に免疫が効かないことは欠点でもある

須田： 通常ヒトの細胞を身体に入れたとき、免疫が働き拒絶反応を起こすのに対し、iPS細胞では自分の細胞を使うから免疫が働かないのが再生医療に使う利点だといわれていますが、実は、これが問題になる可能性もあるのです。造血幹細胞の実例でいいますと、白血病の治療後、骨髄は正常化するので、それを採っておいて再発の時使えばよいのではないかといわれるのですが、100%正常ならよいのですが、ほんのわずかでも正常でないものが含まれますと、免疫が働かないので再発する危険があります。同じことがiPS細胞でも言えます。

聞き手：防ぐ方法はないのですか。

須田： 今、iPS細胞の再生医療への導入において、おおもとの未分化細胞を入れるのは止めて、分化誘導を行って、100%心臓なら心臓、網膜なら網膜にしておいて導入する方法が良いのではと考えられています。

聞き手：今後は、分化の進んだものを移植する方向が検討されているのですね。

須田： それが、細胞・細胞でちがうのです。網膜・心臓は、分化したものが何年か機能しますが、赤血球や白血球は、毎日入れ替わるくらい寿命が短いので、分化したものを入れてもすぐだめになると思います。

聞き手：角膜移植では、口内粘膜を培養して移植することが行われていますが、わざわざ危険を冒してiPSを使うメリットはあるのでしょうか。

須田： 比較は必要でしょうね。実際には、iPSから作れるかどうかさえ分からないのです。分化したものを使えば比較的安全だと思われれます。網膜は、先日の合同シンポジウムで高橋先生が話されたように細胞数が少ない（1万～10万）から100%分化を確認できますから安全と考えられるでしょうが、血液細胞となると 10^8 もの細胞があるので、全部が分化して血液細胞にはならない。精度 10^{-4} として1万個くらいの未分化細胞があります。

聞き手：こういう世界も、テンナインのシリコンのような半導体と同様のクオリティが求められるのですね。

CRESTでは「応用を見据えた基礎研究」に徹する

聞き手：ところで、先生のCRESTでは、どのようなお考えで課題を採択されたのでしょうか。

須田： iPSの臨床応用については、文科省のリーディングプロジェクトで高坂先生らが取り組んでおられるので、私のCRESTは、応用は見据えながらも基礎研究に徹するという立場です。もちろん、疾患モデルを扱うような応用に比較的近い研究も含まれていますが。

聞き手：先生の領域でエピジェネティクスというのがありますよね。私は、最近までこの言葉を知らなかったのですが、・・・。

須田： エピジェネティクスが注目を集め出したのはここ数年のことです。歴史が浅く、研究は緒に付いたばかりです。これまでも、クローン動物や三毛猫で、DNA配列が同じでも形態がちがうことが知られていましたが、最近になってその原因として配列以外の後天的な要素、たとえば、染色体構造、マイクロRNA、ヒストン、DNAのメチル化・アセチル化などに注目される

ようになったのです。一例を挙げると、DNA のメチル化による転写抑制が起きることによって、胎児型ヘモグロビンが成人型ヘモグロビンに変異します。地中海貧血では、成人型ヘモグロビンが作られない。ファイバーレシチジンで脱メチル化して胎児型にして間に合わせるといことが行われています。しかし、この遺伝子のここだけをメチル化するとかいう操作はまだできていません。

エピジェネティクスや生殖細胞の機能解明などはポスト山中の芽

聞き手：先生の領域では生殖細胞にも注目しておられますね。

須田： 私の領域には、生殖細胞の研究者もおります。私は、iPS の次に注目されていく研究はエピジェネティクスと生殖細胞だと思っています。特に、分化能をコントロールする生殖細胞の性質をはっきりと解明しようとしています。生殖細胞は特殊な加工が行われて生殖細胞になります。いったん生殖細胞になることが決まると、脱メチル化が起きて白地の状態になります。そして、精子、卵子になるときに再びメチル化します。

聞き手：面倒なプロセスをたどるのですね。なぜですか。

須田： よく分かっていないのですが、父母の遺伝子を明確にしておくためではないかといわれています。細胞記憶ですね。

聞き手：受精卵になるとまた、初期化が起きるのですね。

須田： カエルでも羊のドリーでもクローンをつくる時、核移植が行われるのですが、卵細胞に新しい核が入ったとたん、周りをすべて初期化してしまいます。この初期化のメカニズムは、まだ分かっていないのですが、それがわかれば、転写因子なしで初期化が可能になると期待しています。

聞き手：興味深い研究ですね。きっとたくさんの方が取り組んでいるでしょうね。

須田： それが、みんな iPS の再生医療応用に気をとられてか、意外とやっている人が少ないのです。日本は、この分野をリードしています。次の山中につながる研究だと期待しています。

幹細胞研究の地下水脈は日本の方がリッチ

聞き手：失礼な質問なのですが、日本には ES 細胞などの幹細胞研究の地下水脈があまりなくて、山中先生だけがピークになっているような気がするのですが、・・

須田： それは誤解です。60 年代から 80 年代に造血細胞などの研究者がいました。2000 年頃幹細胞が出てきて、さらに生殖幹細胞と、地下水脈はむしろ日本の方がリッチなのです。ES 研究は少ないけれど、必ずしも世界が日本の先を走っているわけではありません。米国で ES 細胞研究は多いのですが、経験則に則った研究が多く、日本の研究の方が緻密だと思いますよ。例えば、先週、米国のキーストーンで開かれた「低酸素と幹細胞」のミーティングに招待されていたのですが、向こうの研究者が日本の(発生学の)研究者は恵まれているとうらやましがっていました。

1 勝 10 敗でも 1 勝の強さがある

聞き手：日本は発信力が弱いのではないですか。

須田： 私は、ジャーナリズムに問題があると思っています。山中先生が 1 勝 10 敗と言ったでしょう。私はそばでそれは言わない方がよいと止めたのですが、そうしたら案の定、こういうわかりや

すい表現をジャーナリストが取り上げて、翌日にはマスコミをにぎわしました。しかし、10敗の内容を見ると、ほとんどが山中先生の派生物なのです。1勝の強さがあります。私は、CRESTでも全勝はしなくとも、次のCRESTに結びつくような生殖細胞やエピジェネティクスなどを狙いたいと思っています。

聞き手：日本人の研究は向こうであまり評価されないのではないですか。

須田： そんなことはありません。低酸素のキーストーンミーティングにおいて生化学的アプローチでリードしたのは向こうにいる4・5人の日本人ポストドクの研究でした。そういう研究者が日本に帰ってきてサポートされない。そういう優秀な日本人若手を山脈にしていくには、ファンディング機関がきちんとサポートしていくことが重要です。

聞き手：米国は外国人を上手に活用していますよね。

須田： その通りです。米国はそういう人をうまく活用して研究を進めています。日本人の優秀なポストドクを探していますよ。日本でも、外国人を呼べるようにWPIプログラム(世界トップレベル研究拠点プログラム)ができたのですが、言葉と文化の壁があつて、むずかしいところがありますね。

疾患予防や創薬につながる研究には企業の参画が欠かせない

聞き手：話は変わりますが、先日のネットワークの合同シンポで先生がアルツハイマーやパーキンソン病の疾患予防にiPS細胞が利用できるというお話をされたのですが、詳しく教えていただけないのでしょうか。

須田： 病気の研究のために、血液ならいくらでも用意できます。これに対して、ヒトの神経細胞は簡単には入手できませんから、iPS細胞から分化誘導して神経細胞が採れば良いと思います。神経だけでなく、肝臓、心臓も細胞を入手することは困難でしたから、iPS細胞から作製できれば良いと思います。

聞き手：そういう疾患モデルがあれば、創薬につながりますね。

須田： 応用には、企業特に化学・製薬などの協力が必要ですが、日本の企業はついて来ていませんね。先日のシンポでも話が出ていましたが、ビッグファーマは再生医療にほとんど参入していませんね。米国ではベンチャーが出てくるのですが、日本ではベンチャーが売れるものがないので消えていきます。米国の成功例は、みんな強い基盤を持っています。山中先生も、「iPSと名が付くと研究費がサポートされるからというのではダメ。何か強いものを持っていないといけない。」とおっしゃっていました。情報に強い企業が、iPSのバイオインフォマティクスに取り組むなどのビジネスが今後出てくることを期待しています。

大切なことを伝えられていない一般紙の報道

聞き手：先日の合同シンポで先生はダグラス・スターの「血液の物語」を紹介されて、正しい知識を伝える報道の大切さを強調されていましたが、報道のあり方について一言お願いします。

須田： 私が感じることは、「再生医療に使うためには安全なiPS細胞を・・・」というような問題提起ではなく、「山中4因子が3因子、1因子、さらにはタンパクだけで樹立できた」というような競争をかき立てるような報道が多いのです。山中先生が「1勝10敗」というと、中身も検証せずにセンセーショナルに報道する。これからは、山中以後の「エピジェネティクス」や「生殖細胞のメカニズム」などが大切ですよと言っても、「そんなものを記事にしても誰も読みま

せんよ」と言っ取りあげてくれせん。800万部、900万部という一般紙だと、読者は一般の人ですから、「核」、「細胞質」という言葉だっいちいち説明しなければわからず、紙面も限られますからそれはできない、結局読まれないだろう、ということになります。最近は、ネットで情報を得る時代になってきています。これだと、読者を絞れるのでかなりのことが書けますが、一方では信頼性の問題があります。「信頼あるニュースをきちんと」伝えるような努力が欲しいですね。

聞き手：そういう意味で、iPS Trendは、あふれるiPS関連のニュースの中から、信頼できるものを取り上げて、重要なものは深掘するというスタンスでサイトを運営してきました。研究者コミュニティから見て、このサイトをどう見ておられますか。

須田：iPS Trendはだれが読んでいるか調査する必要がありますが、おそらく研究者は日頃論文や学会から情報を得ていてこのサイトを見ないでしょうから、読者は研究者そのものではなく周辺の人、物理、化学関係の研究者、学生、患者などでしょう。そういう読者層に対して、研究者との間に立って、必要な情報を伝えることは大切です。

聞き手：アメリカのサイトは充実していますね。非常に基礎的なことから最先端までわかりやすく書いてあります。

日本にはサイエンスコミュニケーターが育っていない

須田：研究者と一般の人との間に立って、情報を伝えるのがサイエンスコミュニケーターの仕事だと思います。「血液の物語」を書いたダグラススターは、研究者ではなく、ボストン大学に科学ジャーナリスト講座を持つ科学ジャーナリストですが、輸血の歴史、血液型の発見、エイズウイルス、肝炎ウイルスをなぜ予測できなかったかなどを一般人にわかりやすく伝えています。しかし、日本には、科学ジャーナリストがほとんどおりません。それを生業とできているのは、立花隆さんくらいでしょう。ここが米国との決定的な違いです。日本では、研究者と市民をつなぐサイエンスコミュニケーターが育たないのです。

聞き手：サイエンスコミュニケーターをポストドクのキャリアパスとして考えた時期もありましたね。

須田：phDの社会進出先としてサイエンスライターがあると言われましたが、学生がそういう道を志しても受け皿がありません。科学系の出版社は本が売れない。NatureがNature Chinaを創刊して中国に進出しようとしているのにですよ。日本も、これからは科学技術の情報発信を行わなければなりません。phDのサイエンスライターが必要といいながらもサポートしていない。その結果、報道のされ方がサイエンスのレベルを決めているのです。報道が私たちのサイエンスを規定している。マスコミ受けする研究ばかりをやるようになると、負のスパイラルに陥ります。いまこそ、JSTがサイエンスライターを養成して基礎研究の広報を進め、できればアジアにも向かっていければよいのではないかと思います。

病院と大学とに在籍した経験が今に生きている

聞き手：ところで、須田先生は、造血幹細胞のご研究をされる前に臨床医として勤められていたんですね。

須田：私は、横浜市大を卒業後、こども医療センターに臨床医として赴任、血液の病気の子どもと接しました。その後自治医大に移り、臨床で診療を行う傍らで実験血液学の研究を行いました。8年間も臨床の場にいたのですが、だんだん研究の方に移っていきました。その後米国に留学

し、造血幹細胞の研究に接し、今に至っています。

聞き手：臨床のお仕事をされたことが今に活きているのでしょうかね。

須田： 子ども医療センターは、患者を診るよいシステムですが、研究がありません。自治医科大学に移ったとき、診療後夜中にごそごそ研究室で実験している医師たちに接して、研究する雰囲気を感じました。今の研修医制度だと、大学との関係が薄くなっているのです。臨床から研究に移っていくことがむずかしくなっていますね。今後は、物理→生物、情報→医学などの転換を図る学生が必要です。幹細胞研究にはバイオインフォマティクスが重要性を増しています。

聞き手：ずっと造血幹細胞を研究されてきたことが、今につながっているのですね。

須田： 私は先日、低酸素に関する研究のシンポジウムに招かれたのですが、5日間も山の中に隔離されてその話を聞いているうちに、幹細胞研究と低酸素研究の状況がつながりかかっていることを実感しました。このように研究には、そのときどきのトレンドがありますが、ちがった分野と接触しながらスパイラルに続いて行くものです。ずっとやってきたことはよかったと思っています。