

iPS 細胞登場，再生医療へ正しい理解を

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 高橋 政代

1. はじめに

2007 年 11 月，京都大学の山中伸弥教授が発表したヒトの人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell:iPS 細胞)の登場は，全世界に衝撃を与え，大きなニュースになったことは記憶に新しい。その前年には，韓国の研究者による研究成果のねつ造の判明などがあっただけに，この iPS 細胞の登場には，再生医療の進展への大きな期待が寄せられた。

しかしその一方で，先行する過剰な報道などの情報に反応して，iPS 細胞による治療がすぐにでも始まると誤解している方も多い。あらゆるメディアで「iPS 細胞こそ再生医療の切り札」のごとく報道がなされたが，しかしながら，実際にはそう簡単な話ではないというのが現実だ。

また，多くの方々にとって身近なはずの眼や視覚についての誤解も多く，学校やマスコミなどで一般知識として，眼も含めてからだのことをもっと伝えていただけると，臨床の現場での説明も診療も楽になるだろうし，医者と患者間の行き違いも少なくなるのではないかと思うことがしばしばである。

そのような状況を踏まえ，ここでは，私が研究を進めている視覚障害や網膜再生医療研究について，皆様に理解を深めてもらえれば幸いである。

2. 網膜再生の研究と医療

私は現在，理化学研究所神戸研究所(発生・再生科学総合研究センター)で網膜再生医療について研究を進めている。また週 1 回，神戸市立医療センター中央市民病院で診察を行い，患者さんとも向き合っている。

眼の病気といってもさまざまなものがあり(図 1)，治療法もまた，さまざまである。たとえば，白内障に代表されるような，角膜から硝子体(ガラス体)までの透明な光の通り道が濁る病気では，その混濁を取り除き，透明な人工レンズなどに置き換えることで治療ができる。しかし，入ってきた光を最後に受け止め，その信号を脳へ送る網膜が障害されて機能が失われる疾患である，「網膜色素変性」や「加齢黄

斑変性」の重症例には，いまのところ有効な治療法はない。ただ，このような網膜の病気でも，弱っていく網膜を手術や薬でそれ以上悪くしないようにしたり，一時的に弱っているけれども，回復力が残っている網膜機能を回復させたりする治療は可能な場合がある。

しかし，網膜の細胞が完全に機能を失ってしまうと，新しい細胞によって回復させる「再生治療(医療)」以外解決の方法はない。言い換えれば，再生医療によって，現在治療法のない網膜疾患の一部が治療できるようになるかもしれないのである。

こうした中，1998 年に胚性幹細胞(embryonic stem cell:ES 細胞)が登場した。ES 細胞は俗に，「万能細胞」ともよばれ，からだのどんな細胞にもなる可能性のある細胞である。したがって，網膜を構成する視細胞などを ES 細胞から大量につくることができれば，その細胞を網膜に移植することで，失われた視細胞を補充し，見る機能を回復させられる可能性がある。我々の研究室では，神戸理化学研究所の笹井芳樹研究室との共同研究で，マウス ES 細胞，さらにはヒト ES 細胞から視細胞や網膜色素上皮細胞(網膜の一番外側に位置する細胞で，網膜への栄養の提供や，視細胞の生存・維持に関わっている細胞，図 1 参照)を効率よくつくることのできるようになった。幹細胞にはさまざまな種類があるが，移植細胞として必要な質と量の条件を満たすのは難しく，現時点で網膜細胞移植に必要な細胞を大量につくることができるのは，やはり ES 細胞である。

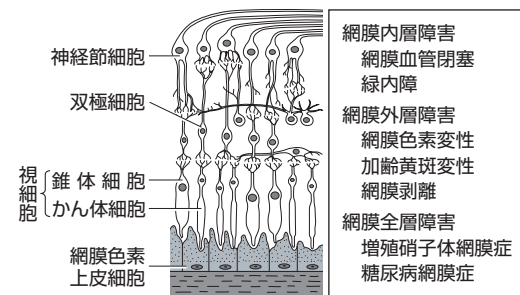


図 1 網膜とその障害

3. iPS 細胞の登場

2006 年 8 月，ついに受精卵(胚)を用いずに作製できる万能細胞が登場した。iPS 細胞である(次ページ図 3)。「マウスの皮膚細胞に 4 個の遺伝子を与え，万能細胞をつくった。」山中教授のつくったマウス iPS 細胞は，おとなのマウスの皮膚にある線維芽細胞に，レトロウイルスベクターを使って，4 個の遺伝子(*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc*)を送り込んでできたものである。iPS 細胞は ES 細胞とつくりかたは全く異なるが，見た目や能力はほとんど同じであると考えられており，この成果は世界中を驚かせた。

まもなく，2007 年 11 月にはヒト iPS 細胞の作製が山中教授，アメリカのウィスコンシン大学，トムソン教授から同時に発表された。続いて，4 個の遺伝子のうち，がんを引き起こす「がん遺伝子」である *c-Myc* を除いた 3 個の遺伝子だけでも，iPS 細胞がつくりだせることも山中教授から報告された。

この iPS 細胞の登場によって，ES 細胞がもつ二つの問題点が解決されることになる。つまり，iPS 細胞はおとなの皮膚からつくられたものなので，生命の芽である受精卵(胚)を壊さなくてよく，倫理的に問題が少ないこと。そして，細胞移植研究にとっての最大の利点でもある，「拒絶反応」が起きない細胞であるということだ。すなわち，iPS 細胞は患者さんの皮膚細胞からつくることができるため，ES 細胞と同様の方法を用いて，拒絶反応の起きない自分の移植細胞がつかれるということになる。さらに大きな意義として，絶対に手に入れることができないその患者さん自身の細胞をもつことができることで，その細胞を調べれば，その病気の研究や，薬の効果を確認するというようなこともできるようになる。このように，ES 細胞のもっていた問題点を克服した iPS 細胞が登場したことで，再生医療や新薬開発につながる研究が一気に進む可能性が出てきた。

しかし，iPS 細胞にもまだ問題があり，iPS 細胞それだけで，再生医療へ向けての問題がすべて解決するというわけではない。たとえば，iPS 細胞の性質は ES 細胞とほぼ同じで，ES 細胞を超えるものではない。つまり，いまのところ ES 細胞でできないことは，iPS 細胞でもできないということである。さらに ES 細胞は受精卵から自然に分化する細胞であるのに対し，iPS 細胞はレトロウイルスベクターを用い，遺伝子組換えをして無理につくった細胞で

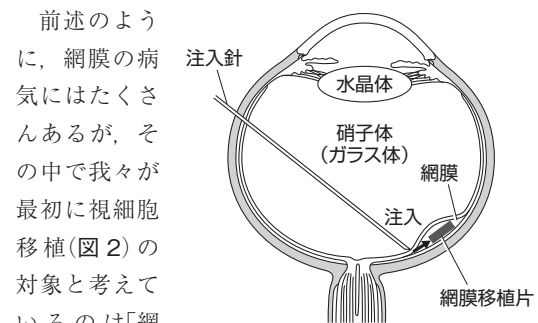


図 2 網膜細胞移植の模式図

という病気である。この病気は網膜の中の外側の細胞(視細胞)だけが悪くなるので，その部分だけを回復すればよいからだ。続いて，網膜色素上皮細胞の移植は，「加齢黄斑変性」の重症例が対象になる。その他の糖尿病網膜症や緑内障，視神経疾患などの症状は，網膜の内側の層まで治さなければならず，また網膜と脳をつなぐことが困難なので，さらに多くの工夫や研究を要する。

ただしここで，ES 細胞を治療に応用するためにはいくつかの問題がある。科学的にはまず，「拒絶反応」の問題だ。ES 細胞は受精卵から作製されるため，その受精卵を提供した両親の遺伝子を受け継いでいる。したがって，移植を受ける患者のからだにとっては，遺伝的に関係のない細胞，つまり異物である。そのため移植しても，ES 細胞からつくった細胞や組織には，拒絶反応の心配があり，ひとたび拒絶反応が起これば移植細胞は排除されてしまう。

また，ヒト ES 細胞をめぐる「倫理的議論」もある。ES 細胞は，受精卵を試験管の中で胚盤胞にまで育て，その内部細胞塊から細胞を取り出すことにより作製される。将来人間になる可能性のある受精卵(胚)を壊すことは倫理的に問題である，という批判は根強い。「受精卵(胚)は人の生命」という教義のあるキリスト教のカトリック信者の多くは，胚の破壊を伴う ES 細胞の作製や研究に反対しており，2001 年にアメリカのブッシュ大統領が，新たなヒト ES 細胞づくりに国家予算を投じない決定をしたのにもこのような背景がある。

さらに，多くの臓器において，ヒト ES 細胞から，望みの細胞を効率よくつくる技術がまだ完成していない(ただし網膜は脊髄，パーキンソン病などと同様に，必要な細胞を得ることができ，臨床応用が比較的早い臓器(器官)と考えられている)。

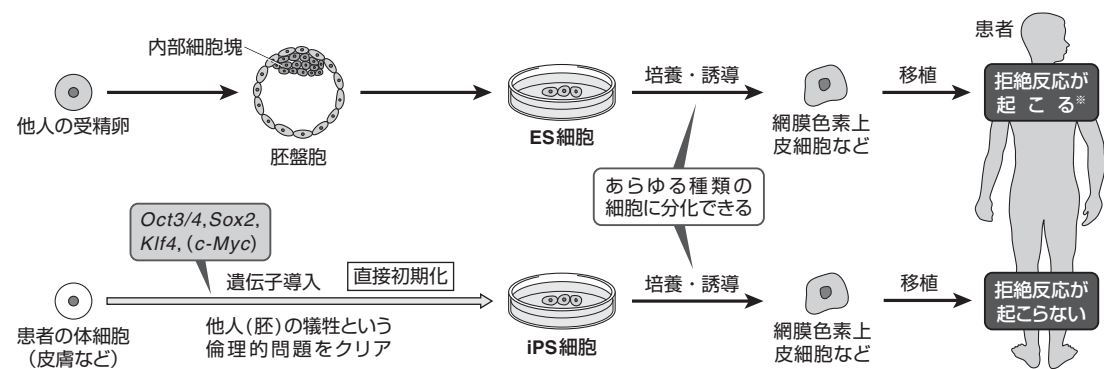


図3 ES細胞とiPS細胞の違い ※ 拒絶反応があまりないと考えられている細胞(中枢神経など)もある。

あることも忘れてはならない。未知の危険(悪性腫瘍化など)があるかもしれないし、ES細胞に本当に匹敵するののかも、まだわからない部分があるというのが現状である。

4. 高まる再生医療への期待とその実際

問題は残っているものの、iPS細胞の利用効果は大きく、世界中がその実用化に向けて走り出した。さっそくアメリカでは、iPS細胞を用いてマウスの鎌状赤血球貧血症の治療に成功したことが報告されている。日本でもES細胞およびiPS細胞から皮膚や骨、血液、中枢神経系などをつくりだす研究が進められている。たとえば、血液疾患に対する再生医療研究では、将来的にはiPS細胞を用いて、免疫拒絶の起こらない輸血用の赤血球を大量につくりだすことなどが期待されている。

我々の研究チームでも、網膜細胞の分化誘導についての研究を進める中で、iPS細胞による治療の可能性を探っているところである。現在、ヒトES細胞から網膜色素上皮細胞や網膜神経細胞がたくさんできるようになっており(図4)、近いうちにヒトiPS細胞からも網膜細胞がつけられると考えられている。

ただし、移植された視細胞が網膜の神経回路の中に新たに組み込まれて、正常に機能するかどうかはまだ不明である。さらに、ヒトES細胞から多くの視細胞ができていますが、そのとき、視細胞以外の細胞も多数混在している。特にES細胞そのものや分裂している細胞が混在すると、移植後に腫瘍(多くは良性であるが)をつくってしまうので、不必要な細胞を取り除いてから移植しなければならない。

また、今後利用が多くなると期待されるiPS細胞

が、常にES細胞に勝るのかというと、そうとも限らない。たとえば、「網膜色素変性」の患者さんの細胞からつくったiPS細胞は、「網膜色素変性」の原因となる遺伝子変異をもっているため、それから視細胞をつくっても同じように変性してしまうと考えられる。視細胞の場合、拒絶反応はそれほど強くないので、遺伝子変異のない他人の細胞のほうが移植をするのにはよいのかもしれない。将来iPS細胞のバンクがつけられるという構想もあるので、他人のiPS細胞ならよいのだろうが、現時点では「網膜色素変性」の場合は、むしろES細胞からつくった視細胞の方がよいと考えられるのだ。「網膜色素変性」の再生医療の実現には、iPS細胞の研究だけでなく、ES細胞の研究と視細胞のシナプス形成などの研究が引き続き必要となる。

iPS細胞の登場によって、他人の細胞であるES細胞を移植する場合の最大の難題であった、「拒絶反応」が解決されたことは画期的な一歩である。しかし、この研究成果が強調されすぎた結果、患者の過剰な期待に結びついてしまったという事実がある。つまり、再生医療のイメージだけが一人歩きするこ

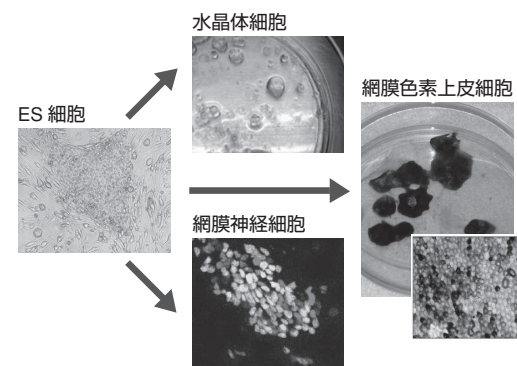


図4 ES細胞から分化する種々の細胞

とで、患者さんの中には、再生医療を用いれば疾患がいますぐにでも治る、と誤解して治療を期待している方もおられるということである。しかし、少々厳しいかもしれないが、私が主張したいのは、「研究材料としてES細胞やiPS細胞から視細胞ができた」というのが現在の段階で、再生医療が現実のものとなるためには、「科学的な有効性を示して、安全性を確認し、法的・社会的な承認も必要であり、まだまだ年月を要する」という実際のところなのだ。

5. 再生医療の今後と正しい理解

これから引き続き行われるべき研究の必要性を理解しても、まだ患者さんの望む治療と現状との距離感をつかめないだろう。それは、「再生医療の実現」という言葉の意味が、研究者、マスコミ、政府、患者さんでそれぞれ異なるからである。

網膜を少しでも修復できないか、というのが我々の研究の目的だが、現時点では矯正視力で0.1程度の視機能が最高の目標だ(矯正視力は眼の能力、つまり網膜中央の黄斑部の能力を示す。裸眼視力は体調によっても大きく変化し、網膜の能力とは関係ない)。アメリカでは、胎児網膜移植がすでに十数例行われているが、その効果も矯正視力0.125(アメリカ式視力を換算)程度だ。よい視力というのは、まさに「神のみ業」で、整然と並んだ視細胞とそこから始まる複雑な神経ネットワークによって支えられているのである。

網膜再生による治療の技術そのものは進展しているが、これらの治療によって、「いままで全く見えなかったものが、ある日突然はっきり見えるようになるわけではない」ということを理解していただきたい。網膜の再生というと、よく見えるようになると誤解されるのだが、それは次世代の研究を待つほかない。重要なことは、患者さんには現在の再生医療にできることの限界を知った上で、いまできる最善の治療法を把握してもらうことである。「網膜再生医療の実現」の意味は、過去100年間無理だと信じられてきた網膜に対する再生医療が、どのような形であれわずかでもできる、研究所から臨床現場へ移行する、という最初の一歩のことなのだ。

もうひとつ、「再生医療の実現」が「皆が治療できるようになる」ことを意味すると誤解される場合が多いが、我々にとってその意味は、「臨床試験の1

例目」ということである。早稲田大学の田中幹人氏は著書「iPS細胞 ヒトはどこまで再生できるか?」(日本実業出版社)の中で、再生医療を飛行機の開発に例えているが、最初の1例目の臨床試験を、「飛行機でいうと、ライト兄弟の初飛行のようなものである。」と例えており、「ライト兄弟の初飛行から、一部の裕福な人が飛行機で旅行できるようになるまで数十年の時間が必要であった…」と述べている。それを考えると、臨床試験1例目と、網膜再生治療ができるようになる時点までの距離を理解していただけであろう。

また、現在、厚生労働省はES細胞やiPS細胞由来細胞を臨床試験に使うための指針づくりに着手しようとしている。その完成を待たねばならないが、1例目をどの時点で開始するかも難しいところである。効果の高い完成された治療にしてからということになると、実現は遥か彼方に遠のいてしまうからだ。現在行われているどんな治療でも、出現当初は現在よりも効果は少なく、危険の多い治療であったはずである。それが、臨床現場の経験とともに改良に改良を重ねて、よい治療へと進化していくのである。最初から100%安全で、最高の効果を得られる完成された治療を求めているのは始まらない。

眼科領域だけでも、20年前には不治の病であった病気がいくつも治療可能となっている。網膜再生医療も50年後には進化を遂げて、「夢の治療」となっていることは間違いない。まだ時間はかかるが、再生医療が多くの人々に幸福をもたらすことは確かだ。

一般の方々が再生医療の現実や研究現場を知ることとはそれほど多くないと思う。しかし、だからこそ、その現状を知っていただき、再生医療について正しい理解をもって、発展を見守ってもらえればと願っている。これを読んでいただいている学校の先生方には、再生医療については以上のような観点も含めて、生徒さんに伝えていただければ、これほどありがたいことはない。

参考文献

- 1) 田中幹人『iPS細胞 ヒトはどこまで再生できるか?』(日本実業出版社、2008)