

iPS細胞の樹立法の現状と課題

関 倫久

慶應義塾大学医学部 循環器内科

2006年、山中らが世界に先駆けて、マウス体細胞から胚性幹（embryonic stem；ES）細胞と同等の自己複製能、分化能を有する細胞を誘導することに成功した¹⁾。翌2007年にはヒト体細胞からの人工多能性幹（induced pluripotent stem；iPS）細胞の作製に成功²⁾し、臨床領域への応用がより一層期待される結果となった。この発明は世界に衝撃を与え、その後2012年に山中がノーベル医学・生理学賞を受賞したことは記憶に新しい。iPS細胞は、ES細胞の臨床応用に際して問題となっていた倫理的問題および免疫拒絶の問題を解決することが可能と考えられ、再生医療の具現化が加速することが期待された。iPS細胞の臨床応用への具体的な利用方法として、従来ES細胞が期待されていた移植細胞ソースとしての方法の他に、新たに遺伝性疾患の患者由来のiPS細胞を樹立し、分化後の細胞を解析することや、薬剤スクリーニングに応用することにより、新たな疾患解析モデルの確立、そして新規薬剤の開発への有用性が考えられた。本章では、現在のiPS細胞樹立技術およびiPS細胞の臨床応用にむけた今後の課題点について言及する。

ES細胞とiPS細胞

ES細胞は自己複製能、分化能を有したまま維持培養を行うことが可能であり、1998年にヒトES細胞が樹立され³⁾て以来、再生医療領域における移植細胞ソースとして期待を集め、当初は特定の分化細胞を作製するためにES細胞を用いた分化誘導の研究がさかんであった。ES細胞を特定の細胞に効率的に分化誘導する方法や、移植組織を作製するための3次元培養の技術の開発など、今後さらなる発展が期待されている。しかし、ES細胞を移植ソースとして用いるとなると、ES細胞はヒト受精卵から作製するため倫理的問題が障壁となり、また、仮にES細胞由来の細胞を移植したとしても免疫拒絶に対する対応が必要となる。このように、ES

細胞の臨床応用に関しては多くの問題が残っているのが実状である。そのような状況下において、京都大学の山中らの研究グループが、世界で初めてマウス線維芽細胞からES細胞と同等の自己複製能、分化能を有する細胞を人工的に誘導することに成功し、iPS細胞と名づけて報告した¹⁾。2007年には山中らのグループとウィスコンシン大学のThomsonらのグループが、ヒト皮膚線維芽細胞からiPS細胞を樹立することに成功した^{2, 4)}。核移植や細胞融合による実験で、特定の因子が細胞のリプログラミングに関して重要な役割を持っている可能性については、以前より指摘されていた。そこで、山中らはES細胞における未分化維持に重要な因子をピックアップし、これらの因子の導入により細胞のリプログラミングが引き起こされるのではないかと考え、実験を行った。山中らは24個のES細胞特異的転写因子をリプログラミング因子の候補として挙げ、それらの因子をレトロウ

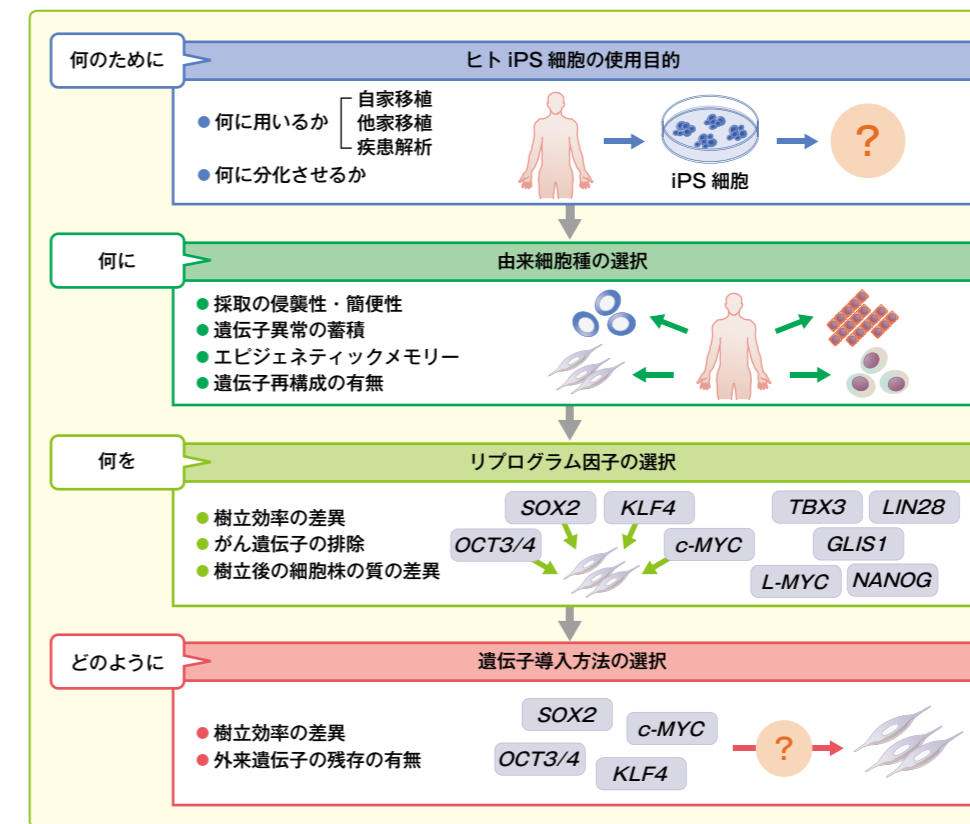


図1 iPS細胞樹立方法に関して考慮すべき点
iPS細胞をどのように作製するかということに関しては、多岐にわたる点について考慮したうえで、適した方法を選択する必要がある。

イルスを用いてマウスの線維芽細胞に導入し実験を行った。最終的に *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc* の4因子によりマウス線維芽細胞をES細胞と同等の幹細胞にリプログラミングすることが可能であることを見いだした。また、その後ヒト線維芽細胞においても、同じ4因子の導入によりiPS細胞へのリプログラミングが可能であることを報告した。iPS細胞は体細胞から樹立されるため、ES細胞のように受精卵を破壊して作製するといった倫理的問題がない。また、移植へ応用する際に患者自身からiPS細胞を作製し、分化誘導後に移植することで、免疫拒絶の回避が可能なのではないかと考えられた。そのため、iPS細胞はES細胞が持っていた問題を回避し、再生医療の臨床応用を大きく促進させることが期待されている。

どのリプログラミング因子の組み合わせがよいのか

iPS細胞の具体的な臨床への応用方法として、細胞移植治療と疾患解析の2つがまず挙げられる。細胞移植への応用を考えた場合、自家移植と他家移植の2とおりが考えられる。後述するiPS細胞バンクは他家移植の考えに基づいたものである。一方、疾患解析への応用方法としては、遺伝子異常に起因する疾患を持った患者からiPS細胞を作成し、解析する方法が挙げられる。疾患解析の最終的な目的としては、疾患の病態解明や新たな治療法の開発である。

iPS細胞の樹立方法に関しては、導入する遺伝子、方法、細胞についてすでにさまざまな報告がなされている⁵⁾が、どの方法が最もよいかは現時点で明確に定まてはいない(図1)。しかし、重要な知見がいくつか報告されており、今後、目的に応じたよりよい樹立法の開