

Vascular Street


 特集

福岡大学附属大濠中学校・高等学校

アカデミアシリーズ「医学部は君たちが必要だ！」



【総合司会】

福岡大学 医学部長	朔 啓二郎 先生
大濠高等学校 3年生	浦田 健太郎 君
大濠高等学校 1年生	松本 都和 さん
大濠中学校 2年生	柳田 梨好 さん
大濠中学校 2年生	溝尻 宗一郎 君

はじめに

福岡大学附属大濠中学校・高等学校の生徒さん達を対象に行っているセミナーですが、そこには医学研究の最先端の話が凝縮されてます。安永教授の再生医療のお話をわかりやすく編集しました。

「幹細胞研究と再生医療の未来」

福岡大学医学部生化学

教授 安永 晋一郎 先生



皆さんは、再生医療という言葉をよく聞くと思うのですが、実はまだ実用化には程遠い状況です。君たちがお医者さんになっている頃に、ようやく使えるようになるかもしれない未来の医療です。日本の再生医療研究を推進した研究者として、iPS細胞を発見した京都大学 iPS 研究所の山中伸弥先生がいます。先生は2012年にノーベル生理学・医学賞を授賞されました。ノーベル生理学・医学賞は日本人で2人目ですけど、同時受賞したのがケンブリッジ大学の J・B ガードン先生です(図1)。ガードン先生は核移植という技術を開発しています。なぜこのお二人が一緒にノーベル賞を授賞されたかという話から始めようと思います。我々の体を作っている細胞、神経細胞や筋肉細胞、いろいろな細胞がありますが、最初は一つの受精卵から始まります。細胞では、遺伝の情報を含んだ DNA が核の中にヒストンという蛋白質と結合して折りたたまれています。私たちの体の細胞は筋肉の細胞でも神経の細胞でも同じゲノム DNA を持っているわけです。同じ個体は同じ DNA を持っています。一つの受精卵から筋肉細胞や神経細胞ができますが、どれも同じゲノム DNA を持っています。しかしながら、神経細胞が分裂する時、つまり、

神経細胞が一つのものが二つになる時、それはどちらも神経細胞になるわけです。同じゲノムの DNA を持っていても神経細胞は筋肉細胞になったりはしません。これはどういうことかという、神経細胞に特異的な遺伝子の発現パターンが決まっていると、遺伝子に印を付けているわけです。これが、分裂すると神経細胞は神経細胞になるという仕組みです。

2012年ノーベル生理学・医学賞



J.B. ガードン (ケンブリッジ大学)



山中伸弥 (京都大学)

図 1

細胞の分化というのは、受精卵から分化した細胞まで坂道を転げ落ちるように分化していきます(図2)。一度分化した細胞は元に戻ることはありません。1957年、Waddington 先生が、受精卵は筋肉細胞、血液細胞、神経細胞などに転がり落ちるように分化

して、元に戻る事は無いという絵を描きました。これは今でも通用する、非常に正しい概念を提示しています。ガードン先生の核移植と山中先生の iPS 細胞は、いったん分化した細胞を元の受精卵に近いような状態にして、様々な細胞に分化できるような細胞を、新たに作り出すということです。こういう生物学的に極めて新しい技術を開発したということで、ノーベル賞が授与されました。受賞理由は、再生医療に役に立ったというわけではなく、難しい言葉ですがリプログラミング(初期化)、つまりハードディスクを初期化するようにゲノム DNA を初期化している色々な細胞に分化できるような細胞にしたということです。まずガードン先生は、カエルのクローンを作りました。受精卵に紫外線を当てて発生がうまくいかなくして、別のカエルの腸管の細胞を取ってきて核だけを移植してやるわけです。すると、別のカエルと全く遺伝的に同じクローンカエルができたのです。1962年のことで、この年は山中先生が生まれた年です。

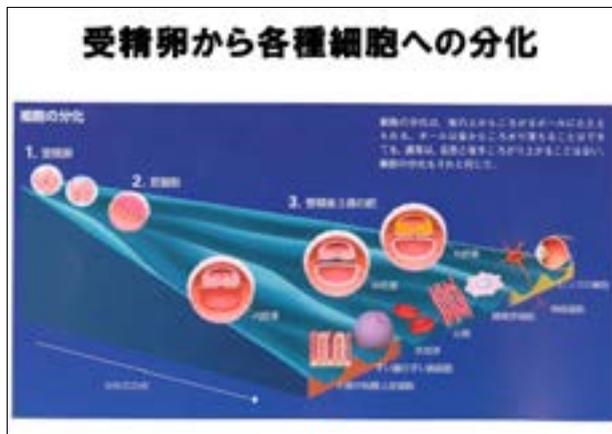


図 2

哺乳類の核移植の研究がうまく行き始めたのが1996年です。イアン・ウィルマットという人が、羊の受精卵の核を抜いて、別の羊の乳腺の細胞を化学的に処理して核を入れてやると、クローン羊ができたのです(図3)。クローンカエルに続いて、クローン羊が体細胞核移植という技術でできるようになりました。クローン羊のドリーには生殖能力もあります。しかし、早々に関節炎や肺の疾患を発症して7年ぐらいで死にました。寿命は普通の羊の半分というところですか。ある程度歳をとった羊からクローンを作ると、老化が進行した状態で生まれてしまいます。ですから、哺乳類の体細胞核移植によるクローンというのは、ちょっと難しい問題がありますね。



図 3

幹細胞は、まず色々な細胞に分化できます。全部分化してしまうと幹細胞が枯渇してしまいます。だから、自己複製ができないといけません。幹細胞は幹細胞を作り出しながら他の分化した細胞を作っている細胞と定義できます。幹細胞を大きく分けると、一つは多能性幹細胞、これはすべての組織の細胞になります。多能性幹細胞というのはES細胞とかiPS細胞のことです。もう一つは、特定な組織を構成するようになる幹細胞です。例えば、造血幹細胞というのがあります。造血というのは血液の細胞を作るということで、血液の細胞は大きく分けると赤血球、白血球、血小板です。造血幹細胞はその3つの系統の細胞を全て作り出しながら自己複製をする細胞です。多能性幹細胞と組織幹細胞(いろいろな組織の幹細胞が同定されています)、こういう立ち位置で言うと、受精卵から少し下りたところがES細胞、iPS細胞で、もう少し下りたところが組織幹細胞ということです。

最初に、多能性幹細胞のお話をします。まず、ES細胞です。ES細胞とはどんな細胞か。胚、すなわち受精卵がちょっと育ったところの細胞を取ってきて、LIF という分化が行かないような蛋白質をかけてあげます。すると分化をしないけれど細胞増殖はどんどんするような細胞ができました。しかもこの細胞はLIFを抜くとどの細胞にも分化しました。この細胞はES細胞と名付けられました。そして、これもノーベル賞の仕事になりました。ES細胞というのは、分子生物学の発展に凄く寄与しました。茶色のマウス由来のES細胞に遺伝子を細工して黒いマウスの受精卵に打ち込んでやる。そして白いマウス(仮親)に産ませてやるわけです。すると、黒と茶色のブチのマウス(キメラマウス)ができて、茶色の部分は遺伝子を細工した部分になるわけです。従って、いろいろな遺伝子の機能を明らかにするのにES細胞は役に立ちました。ヒトでもES細胞は作れるようになって、ES細胞から組織を分化させてそれを再生医療に使うという試みはたくさんやられていましたけど、一番大きな問題は、受精卵を使用しなければいけないということです。受精卵を取るためには卵子を取って来なければいけません。排卵をしたばかりの女性から針を刺して取ってくる。しかも、これを受精卵にして育てることはヒトの個体をつくることです。これを実験に使ったり、再生医療に使ったりというのは倫理的問題があります。パチカン(山中先生)はヒトのES細胞を使うのは禁止しています。アメリカ合衆国でもヒトのES細胞を使った実験ができません。また、他人のES細胞ということになると、やはり免疫学的に拒絶反応を起こしてしまう。こういう問題を解消したのがiPS細胞です。

ヒトの皮膚の細胞を取ってきて、4つの遺伝子を導入したらES細胞もどきの細胞ができた。それをiPS細胞と名付けたわけです。ES細胞のようにいろいろな細胞に分化できて無限に増殖できるような能力を獲得することができたのです。これは受精卵を使わないということで、パチカンからも非常に歓迎された研究です。山中先生はどうやってそれを見つけてきたかというのが、これがノーベル賞に値する研究であることを示しています。これまでの研究でだいたい24個ぐらいの遺伝子がES細胞らしきに関わることがわかっていました。山中先生は24個を全部入れてしまったらES細胞もどきの細胞ができた。ここが偉いわけです。何が偉いかというのは説明が難しいですけど、レトロウイルスを使って遺伝子を3つ、4つ入れると、だいたい1つか2つ発現の悪いものができます。24個入れると6個とか8個とか発現の悪いものができてくる。普通の人だったらこの実験は失敗するんじゃないかと思う



わけです。他の人も24個入られる良い技術があったら良いなと思っただけですが、山中先生は古い技術のまま入れて成功すれば良いじゃないかと、逆の発想をしたのがノーベル賞に値する研究だったということです。24個入れるとES細胞モドキができるということで、1個ずつ減らして行って4つのファクターに絞って4つを入れるとES細胞モドキができました。すなわち、山中ファクター4因子を入れたらiPS細胞ができたということです。iPS細胞をどのように応用しようかということですが(図4)、普通考えたら心臓の細胞に分化させて心筋シートを作り心臓に貼り付けて心不全治療をするといった再生医療への応用です。また、遺伝病患者は、ゲノムのDNAに遺伝子の異常を持っていて、例えば、神経の病気や筋肉の病気になったりするわけです。神経の病気の患者の皮膚細胞からiPS細胞を作って、それを神経細胞に分化させて、この病気はどのようにして起きるのか、病因究明に使えるわけです。しかも、この手法は治療薬の開発にも使えます。しかしながらES細胞、iPS細胞は、無限に増える細胞ですから、ある種のがん細胞の一つです。ES細胞、iPS細胞をヌードマウスに投与するとテラトーマ、奇形腫という腫瘍を作ります。この腫瘍は難しい言葉ですが内胚葉、中胚葉、外胚葉、どの胚葉の細胞にも分化します。

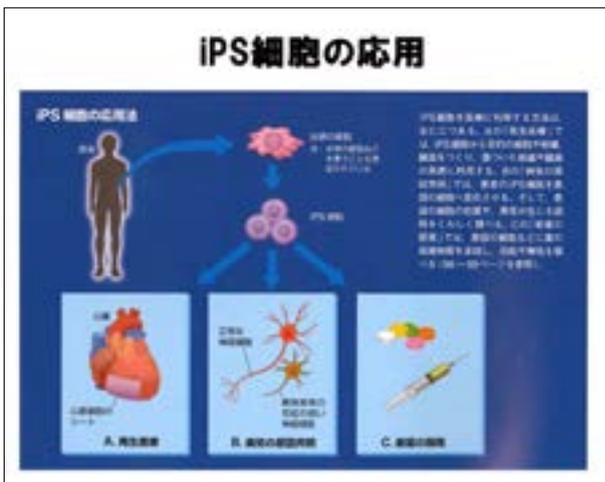


図 4

従ってテラトーマの中には、腸管になったり、肺の組織になったり、目ができたり、いろいろな組織の出来損ないができます。手塚治虫さんという戦後の日本のストーリー漫画の礎を築いた人がいます。この人はテラトーマを見て、それを人形の中に入れたら人ができるのではないかと発想して、「ピノコ」というキャラクターを作りました。手塚治虫さんは、大阪大学医学部出身の医師免許を持った漫画家です。「ブラックジャック」という漫画を暇があると読んでみると良いと思います。非常に豊かな発想を持った人でした。ES細胞、iPS細胞は、体に入れるとがんになるのでそれを再生医療に使うためには安全性を高めるような工夫をしなければいけません。

さて、実際にどのように再生医療に使っているかという話をします。まずは心筋シートです(図5)。細胞シートと言って、37℃だったら付着しているけど20℃ぐらいにすると剥がれてくる細胞シートを岡野光夫先生が発明しました。これを利用して心筋梗塞で筋肉が壊死しているところに心筋シートを貼り付けてみると(実際は骨格筋のシートで再建したのですが)、予後が多少改

善してくる。その手術をしたのが大阪大学の澤芳樹先生です。続いて骨格筋の細胞ではなくてiPS細胞を心筋に分化させてシートを作って貼り付ける治療法の開発が進行しています。iPS細胞が最初にヒトに使われたのは、ヒトの目の網膜です。網膜の黄斑部でものを見ているわけですけども、ここの細胞が変性してしまって目が見えなくなる病気があります。高橋政代先生は、患者のiPS細胞から作った網膜色素上皮のシートを移植して、病気の進行を遅らせようという試みをやりました。2014年に最初に移植しまして、ネイチャーという非常に権威のある雑誌のネイチャーズ10というのでSTEM-CELL TESTERとして取り上げられました(図6)。高橋政代先生のご主人の高橋淳先生は、パーキンソン病と言って、ドーパミンという物質を作る神経細胞が変性して運動機能がおかしくなる病気ですけど、この病気の患者さんのiPS細胞からドーパミン作動性ニューロンを作って打ち込んでやったらパーキンソン病が治るのではないかと治療を試みようとしています(図7)。慶応大学の岡野先生は、脊髄損傷、これはオートバイ事故などで下半身が麻痺している若い人に多いのですが、この患者さんからiPS細胞を作って神経幹細胞まで分化させて、これを打ち込んでやると治るんじゃないかと考えています。マウスの脊損のモデルでは、iPS細胞を脊髄に打ち込むと結構回復するということがわかっています。今、サルで実験をされていて、サルでうまくいくと次はヒトということになると思います。

図 5

図 6



図 7

このくらいのことは iPS 細胞があれば誰でも思いつくのではないかとこの研究ではあります。一方で、血小板や赤血球というのは核のない細胞です。核のない細胞はがん化しません。京都大学 iPS 研究所の江藤先生は、血小板を作る巨核球まではがん化させてもかまわないじゃないかという発想をしたわけです。血小板をつくる巨核球をがん化させて血小板をどんどん作らせて血小板輸血の材料にしよう。赤血球を作る赤芽球をどんどん増やして赤血球輸血をしよう、という医療応用に向けた研究をしています。

もっと度肝を抜くような研究を、中内啓光先生という東京大学医学研究所の先生が行っています。この人は脾臓が欠損したマウスにラットの iPS 細胞を打ち込んでやると、マウスの体にラットの脾臓を作ることができることを示しました。ブタとヒトは臓器のサイズがほとんど同じです。それだったら、臓器が欠損したブタにヒトの iPS 細胞を打ち込むと、ヒトの臓器を持ったブタができるのではないかと。例えば、脾臓の悪い人であればブタにできたヒトの脾臓を移植すれば治療ができるのではないかと。これはなかなか奇想天外ですけど、去年、中内先生の講演を聴くと、臓器欠損ブタは既にできていて、ヒトの iPS 細胞を打ち込んで、ヒトの臓器を持ったブタがもうすぐできるというところまで来ているそうです。ここから臓器移植をするというのは、感染症の問題などもありますのでハードルは高いですが、君たちがお医者さんになる頃、ブタで作ったヒトの臓器を移植するというのが実現するかもしれません。また、京都大学の斎藤先生は、精子や卵子を iPS 細胞から作ることに成功しています。精子や卵子の発生を研究する上で非常に役に立つ研究でしたが、もしこれを悪用しようと思ったら自分の iPS 細胞から自分の精子と自分の卵子を作って、単為生殖ができるのではないかと、そういうことも考えられます。一方で病気の治療という点に関して、iPS 細胞を使った病気の治療法の開発では京都大学の妻木先生です。軟骨無形成症は、軟骨ができず身長が伸びない病気です。その患者さんの皮膚の細胞から iPS 細胞を作って、軟骨細胞に誘導しても軟骨ができないわけです。これは遺伝子の異常が分かっている

るのでこのモデルマウスも成長が悪いです。ところが、スタチンという、お医者さんは誰でも知っているコレステロールを下げる薬を加えると軟骨が綺麗にできるようになって、モデルマウスもきちんと成長するようになるのです。病気の遺伝子をもった患者から iPS 細胞を作ってその治療法まで開発をするという研究です。

私は造血幹細胞の専門家なので少しその話をします。造血幹細胞というのは、造血前駆細胞を経て、赤血球、白血球、血小板を作っています。造血幹細胞は実際、治療に使われています。治療の対象は白血球です。白血球は血液のがんと言われて、白血球が無限に増殖できるような状態です。正常な骨髄を病気の細胞が占めてしまう。なぜ、怖いかというと、正常な造血ができない。赤血球が減ると貧血、白血球が減ると感染症、血小板が減ると出血傾向になるということです。白血球というのは、私が研修医になった頃は5年生存率が1～2%という怖い病気でした。夏目雅子さんという女優さんは、1985年、発症して1年も経たずに27歳で亡くなっています。しかし、1～2%だった生存率が今50%を超えようとしています。それは、造血幹細胞の移植療法が普及してきたからです。この造血幹細胞移植療法というのは、白血球の細胞で占められた骨髄を大量の抗がん剤と放射線で空にします。空になった骨髄に他の人からもらった、または兄弟からもらった造血幹細胞を移植するという方法です。骨髄だけでなく、さい帯血には造血幹細胞がたくさん含まれているので、これを集めて移植するという方法もあります。骨髄移植は、兄弟から移植するのが一番良いのですが、HLA が一致する確率は4分の1です。最近兄弟が少ない時代なので、多くの場合、他人の骨髄を移植します。そのために骨髄バンクがあります。あとは、さい帯血を保存しておく、さい帯血バンクが日本に六箇所あります。さい帯血移植はものすごい勢いで増えているのですが、一つ問題があって、登録は6,000件あるのに400件しか使えないのです。なぜ使えないかというと、造血幹細胞の数が足りないわけです。私の研究は造血幹細胞を体外で増やす研究をしています。研究がうまくいけば1人のさい帯血から何人もの移植ができるのではないかと期待しています。

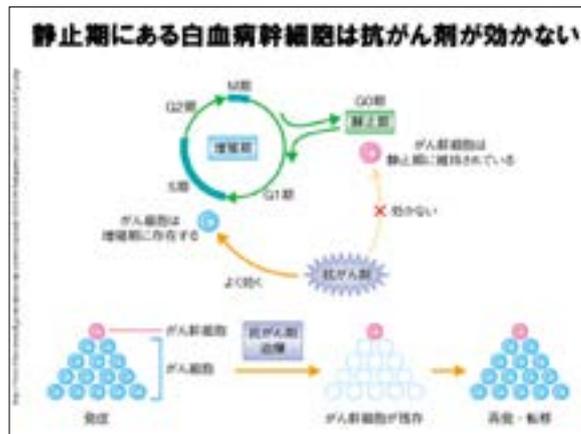


図 8

Prof. Saku's Commentary

幹細胞の研究者は、何か人の役に立ちたいという研究をしたい人の集団ですね。造血がわかりやすいですが、造血幹細胞、前駆細胞の異常があると白血病幹細胞になります。白血病幹細胞は、細胞周期が止まっています。増殖をせずにじっとしています。抗がん剤は、増殖しているものによく効いて、じっとしているものには効かない。そうするとがん幹細胞が残ってしまう (図 8)。がん幹細胞が残ると再発・転移ということになります。がん幹細胞の細胞周期を静止期から押し出してやればいけないか、安永先生はそのような研究もされているようです。先生のこれからに期待し、皆さんが幹細胞研究の成果を利用した未来の医療の担い手になることを願っています。