

人工多能性幹細胞（iPS細胞）研究の現状と課題－従来のヒトES細胞研究と生命倫理最大の問題点との相克の止揚の可能性を探る

児玉正幸*

Current and Future Status of Induced Pluripotent Stem Cell Research Strong Possibility of Overcoming the Most Difficult Questions Currently Present between Human Embryonic Stem Cell Research and Bioethics by Means of Establishing Safely Induced Pluripotent Stem Cells

Masayuki KODAMA*

Abstract

If the clinical application of human embryonic stem cells (hES cells) is possible in the future, it can be medically valuable for three reasons. These are the following: 1. Remedies for many kinds of obstinate diseases, such as Parkinson's disease, ALS, type 1 diabetes, injury of spinal cord, burn and so on. 2. Development of new medicines which are safe and cheap. 3. Remedy for infertile patients without gametes. Nevertheless, two major bioethical problems accompany the clinical application of hES cells in regenerative medicine. The first one is that inner cell masses of the blastocysts need to be destroyed in order to differentiate the embryonic stem cells. The other problem is rejection by the immune system. This paper clarifies that there is a strong possibility of overcoming these two problems, i.e. of overcoming the most difficult questions currently present between hES cell research and bioethics, by means of induced pluripotent stem cells(iPS cells).

KEY WORDS : iPS cells, ES cells, medical technology, bioethics, philosophy of medicine

はじめに

ヒト受精胚由来ES細胞であれ、ヒトクローン胚由来ES細胞であれ、ヒトES細胞（ヒト胚性幹細胞 human embryonic stem cells : hESCs）の医療（再生医療・創薬研究・生殖医療）への応用には、次の三大効用が想定される。

効用1【再生医療】：「難病患者（パーキンソン病患者や1型糖尿病患者，筋萎縮側索硬化症（ALS）患者，脊髄損傷患者，熱傷患者等）の救済」

効用2【創薬研究】：「安全で安価な新薬開発」

効用3【生殖医療】：「配偶子（精子や卵子）

のない絶対不妊患者の救済」

ところが、ヒト受精胚由来ヒトES細胞から作出される特定の機能性細胞やあらゆる人体組織、臓器には、他家allo移植による免疫拒絶反応をどうしても回避できない憾みが残る。

では、移植に伴う免疫拒絶反応を回避するためには、どうすればよいのか。それには、患者の体細胞核の遺伝情報を持ったヒトクローン胚由来のヒトES細胞を使用する自家auto移植の方法がベストである。つまり、自己の体細胞核を未受精の除核卵に移植して作出したヒトクローン胚由来のヒトES細胞を使用すれば、上記移植医療上の最

*鹿屋体育大学伝統武道・スポーツ文化系

大の問題点を克服できる。

免疫拒絶反応の回避につながるクローン技術 (体細胞核移植法 somatic cell nuclear transfer or nuclear transplantation : SCNT) の医療 (再生医療・創薬研究・生殖医療) への応用による上記三大効用が将来実現すれば, 患者の QOL の一段の向上が予測される。

そこで, 効用 1【再生医療】についてクローン技術規制法の指針の見直しを行っていた文科省作業部会が2006年6月, 「人クローン胚の作成・利用を行う研究の対象になる可能性がある」¹⁴の疾患群¹を列挙した。

効用 2【創薬研究】については, 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) (2005年6月設置) が目下, 5年計画で安全で安価な新薬開発プロジェクトを推進中で, 京都大学再生医科学研究所と NPO 法人幹細胞創薬研究所に研究が業務委託されている。ここでは, 人クローン胚由来 ES 細胞 (ntES 細胞) から新薬開発のためのモデル細胞を作成して, 新薬開発の早い段階での前臨床研究として, 薬の安全性や有効性を評価するのである。例えば, モデル肝細胞を作成して薬物の代謝毒性試験を行う。「アルツハイマー病やパーキ

ンソン病のような重篤な神経変性疾患」を持つモデル神経細胞や「心筋症のような心筋変性疾患及び心筋梗塞のような心筋損傷疾患」を持つモデル心筋細胞³を作成して, 新薬の安全性や有効性を評価する。

効用 3【生殖医療】については, 配偶子 (精子や卵子) のない絶対不妊患者の救済を目的に, 人クローン胚由来 ES 細胞 (ntES 細胞) から性腺幹細胞に誘導後, 最終的に卵子や精子にまで分化させてから患者に体外受精・胚移植 (IVF-ET) して拳児を得る計画である。

しかしながら, ヒト ES 細胞を使用した医療へのクローン技術 (体細胞核移植法) の応用は, 上記三大効用を生み出すけれども, もうひとつの生命倫理学上最大の問題点がネックになっていた。つまり, ヒト ES 細胞を樹立するには, 必ずヒト受精胚同様, 人クローン胚から発育した胚盤胞 blastocyst を滅失して取り出した内部細胞塊 inner cell mass (以下 ICM) を培養しなければならない。子宮に着床すればヒトとなる胚盤胞という「生命の萌芽³」を犠牲にすることにより, 初めて, 身体のあるゆる細胞 (体細胞と生殖細胞⁴) を作出する「分化多能性 (多分化能)」multipotency と無

¹ 中間報告書「人クローン胚の研究目的の作成・利用のあり方について」(科学技術・学術審議会 人クローン胚研究利用作業部会, 平成18年6月20日), 27 - 28頁。

¹⁴の疾患群以外にも, 例えば, 不可逆的な網膜機能障害も再生医療の対象となる。2006年には, ヒト ES 細胞から網膜前駆細胞を高効率で分化誘導する方法が報告された。

Cf. Lamba, D. A. et al.: Efficient generation of retinal progenitor cells from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 12769-12774, 2006.

² 人クローン胚由来 ES 細胞 (ntES 細胞) から新薬開発のためのモデル心筋細胞を作出する前段階の動物実験として, ヒトに近いマカク属霊長類から樹立した ES 細胞 (初のカニクイザル受精卵 ES 細胞樹立は, Suemori, S. et al.: *Dev. Dyn.*, 222(2):273, 2001参照, 初のアカゲザル受精卵 ES 細胞樹立は, Mitalipov, S. et al.: *Stem Cells*, 24(10):2177, 2006参照) 由来のモデル心筋細胞作りが試みられていたが, 米オレゴン健康科学大学などの研究チーム (主任 Shoukhrat Mitalipov) がアカゲザル体細胞クローン胚由来の ES 細胞の樹立に世界で初めて成功との論文を2007年11月14日付 *Nature* に公表した。

2007年6月14日, 京大再生医科学研究所と NPO 法人の幹細胞創薬研究所は, カニクイザルの受精卵 ES 細胞から心筋細胞を効率よく作出する技術を共同開発して, ベンチャー企業のリプロセルに技術供与した, と発表した。「従来の新薬開発で行われてきた動物実験を大幅に減らすことができ, 数年後には新薬開発のスタンダードになるのではないか」(中辻憲夫所長談) (2007年6月15日付読売新聞大阪朝刊)

ちなみに, マウス ES 細胞から心筋細胞へ分化誘導する効率を従来の 1%程度から 10~20倍に高めるタンパク質 IGFBP-4 を, 小室一成千葉大学教授 (循環器内科) らが発見。(Komuro I. et al: IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. *Nature*. 2008 Jun 4. [Epub ahead of print])

理化学再生研究所発生・再生科学総合研究センターの笹井芳樹研究チームは, マウス ES 細胞から外胚葉へ分化誘導する遺伝子 XFDL156 を発見。(Sasai, Y. et al.: Ectodermal factor restricts mesoderm differentiation by inhibiting p53. *Cell*. 2008 May 30;133(5):878-90.)

³ 「クローン技術規制法」および「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」(2001年文部科学省告示第155号), 2004年7月内閣府総合科学技術会議生命倫理専門調査会「最終報告書」参照。

⁴ ヒト ES 細胞から生殖細胞を分化誘導する研究報告は, 以下参照。

Clark, A. T. et al.: Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Hum. Mol. Genet.*, 13: 727-739, 2004.

限の「増殖能（自己複製能）」selfmaintenanceを維持したまま、半永久的に培養可能な幹細胞stem cells, つまり、特定の機能性細胞やあらゆる人体組織、臓器になりうる「多能なES細胞（多能性胚性幹細胞⁵）」pluripotent embryonic stem cellsが樹立されるのである。

本稿では、福田前首相が^{2007年暮れに国家的支援体制を明言した本邦発の人工多能性幹細胞（iPS細胞）研究の現状と課題を分析整理することにより、ヒトES細胞樹立に関わる「医療技術と生命倫理最大の問題点（免疫拒絶反応と生命の萌芽の破壊）との相克」の止揚の可能性について考察する。}

ヒトES細胞樹立に関わる「医療技術と生命倫理最大の問題点（免疫拒絶反応と生命の萌芽の破壊）との相克」の止揚の可能性を秘めた人工多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立と課題

1. 「いのちの破壊」も免疫拒絶反応もないES細胞様iPS細胞

ヒト受精胚ES細胞および人クローン胚ES細胞を樹立する医療技術の抱える生命倫理学上の最大の問題点（免疫拒絶反応と生命の萌芽の破壊）を切り抜ける方法がある。それが、次に述べる体細胞からクローン技術を使用せずに人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells：iPS細胞）を作出する方法である。つまり、体細胞から直接、特定の機能性細胞や人体組織、臓器を、究極は生殖細胞までも分化誘導⁶する方法である。

従来の生命倫理学上の最大の問題点を克服する医療技術の開発研究が目下、再生医療の最先端の研究テーマである。その方法は、従来の精子と卵

⁵ ヒトES細胞があらゆる人体組織や臓器になりうる「多能 pluripotent」であるのに対して、ヒト受精胚は子宮に戻せば個体としてのヒトにもなるので、「分化全能性」を有する「全能の totipotent」細胞である。

多能性幹細胞を樹立する方法として、「体細胞核移植」や「細胞融合による体細胞核の初期化」、「特定因子による体細胞核の初期化」以外にも、「生殖細胞から多能性幹細胞を樹立する方法」がある。始原生殖細胞からES細胞様EG細胞を樹立可能とする論文は、以下参照。

Matsui, Y. et al.: *Cell*, 70: 841-847, 1992.

Resnick, J. L. et al.: *Nature*, 359: 550-551, 1992.

⁶ 文科省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会は2008年2月1日、ヒトiPS細胞や体性幹細胞から生殖細胞への分化誘導は、「ヒトES細胞から生殖細胞を作成すること」同様、「当面禁止行為」と決定。「iPS細胞から人を生み出すことや、人の受精卵や胎児にiPS細胞を入れることも禁止」（2008年2月2日付読売新聞東京朝刊）。同部会が「当面禁止行為」ととどめた背景には、不妊症患者のiPS細胞から作出した生殖細胞で、不妊症の原因解明や治療法を開発する余地を残しておきたい意向があったからである。

その後、同部会及びヒトES細胞等研究専門委員会は、当面の方針として、下記「ヒトES細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について」（19文科振第852号、平成20年2月21日）を決定した。

1. 生殖細胞系列以外のヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行わないものとする。

2. 現行のES指針第45条における禁止行為の規定を準用し、ヒトiPS細胞を用いた研究について、以下の行為を行わないものとする。

(1) ヒトiPS細胞を使用して作成した胚の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒトiPS細胞から個体を生成すること。

(2) ヒト胚へヒトiPS細胞を導入すること。

(3) ヒトの胎児へヒトiPS細胞を導入すること。

(4) ヒトiPS細胞から生殖細胞を作成すること。

その後、文科省専門委員会は2008年10月17日、ヒトiPS細胞やヒトES細胞から精子や卵子の作出を容認する方針で合意。ただし、その配偶子を使って受精卵を作るとは今後の検討課題とした（2008年10月18日付読売新聞東京朝刊）が、文部省作業部会は同年11月27日、受精卵を作出しないことを条件に、ヒトiPS細胞から精子や卵子の作出を容認する方針で合意した（2009年11月28日付同紙）。

厚労省は2008年10月6日に専門委員会を設置して、ヒトiPS細胞やヒトES細胞の臨床応用のための指針策定の着手を決定。既存の体性幹細胞臨床指針の枠組みの中で、ヒトiPS細胞やヒトES細胞の臨床応用が可能か審議する（2008年10月2日付読売新聞大阪朝刊）。

子の体外受精によるヒト受精卵から ES 細胞を樹立する方法でもなければ、患者の体細胞核を未受精の除核卵に移植して作出する人クローン胚から ES 細胞を樹立する方法でもない。患者の体細胞 patients' somatic cells から直接、ES 細胞に似た多能性幹細胞 ES-like cells を樹立する方法である。この方法を用いれば、胚盤胞という「生命の萌芽」を犠牲にするという生命倫理学上の批判を免れるだけでなく、患者の体細胞を使用する自家（オート）移植は、他家（アロ）移植による免疫拒絶反応という移植医療上の最大の問題点をも同時に克服できる。

2. 「医療技術と生命倫理最大の問題点（免疫拒絶反応と生命の萌芽の破壊）との相克」の立場に突き抜ける iPS 細胞の樹立と課題

医療技術にまつわる生命倫理最大の問題点を解決する一つの魅力的な方法⁷は、体細胞から直接、特定の機能性細胞やすべての人体組織、臓器を分化誘導する技術の確立であろう。人体を構成する細胞は60兆個、200種類。どの体細胞であれ、ES 細胞であれ、約 2 万 2 千個の同一遺伝子（核 DNA 配列遺伝情報）が細胞核には存在する。それにもかかわらず、現実には ES 細胞が多能であるのとは対照的に、体細胞の役割が確定しているのは、それぞれに働く遺伝子の違いに他ならない。実際に、体細胞核を未受精の除核卵に核移植（ドナー細胞核の卵細胞質内移植）させた場合や、マウスの体細胞と ES 細胞との細胞融合 fusion によ

り、体細胞が多能性幹細胞に変化する。ということは、卵子の細胞質や ES 細胞の中に、体細胞の眠れる「分化多能性（多分化能）」をリセット（再プログラム化）する多能性誘導因子（pluripotency-inducing factors : PIF）があると予測される。

とすれば、ES 細胞の多能性を担う誘導因子（遺伝子）を発見してそれをうまく操作制御すれば、通常の体細胞を多能化（脱分化 dedifferentiation, 即ち分化した細胞が未分化な幹細胞に戻る）ことができるはずである。そうした理論的予測のもとに、京都大学山中伸弥教授の研究チームはマウスの体細胞（皮膚線維芽細胞 fibroblast）の多能化に成功し、国際生化学・分子生物学会(京都市)の席上、公表⁸する（2006年6月22日）とともに、2006年8月11日付『セル』電子版⁹に論文を発表した。

同研究チームはその一年後には、成体マウス由来の線維芽細胞から iPS 細胞を樹立する際に必須の4遺伝子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）を、レトロウイルスベクター retrovirus vector を使って30歳代の白人女性の顔の皮膚細胞（研究用市販品）由来の線維芽細胞に導入し、マウスで2週間だった培養期間を一ヶ月に延ばして、加味する増殖因子を取り替えたところ、ヒト iPS 細胞の樹立（心筋細胞や神経細胞 neural cells, 軟骨細胞 cartilage cells, 脂肪細胞 fat cells, 腸管様内胚葉組織などへの分化を確認済み）に世界で初めて成功¹⁰した。この成功により、脊髄損傷患者や心不

⁷ 「いのちの破壊」を回避するその他の方法として、受精卵の割球から ES 細胞を樹立する技術や生殖幹細胞から多能性生殖幹細胞（多能性精子幹細胞）(multipotent germline stem cells : mGS) を樹立する技術等があり、その研究が進められている。

⁸ Takahashi, K., Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006 Aug 25;126(4):663-76. Epub 2006 Aug 10.

山中伸弥教授はその後、第一世代 iPS 細胞 first generation : Fbx-iPS よりも ES 細胞に近い第二世代 iPS 細胞 second generation : Nanog-iPS の開発に成功。(Okita, K., Ichisaka, T., Yamanaka, S.: Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2007 Jun 6; [Epub ahead of print])

上記京都大学再生医科学研究所の研究チームによる第二世代 iPS 細胞の開発成功とは別に、米国のマサチューセッツ工科大学とハーバード大学の研究チームも同時期に、第二世代 iPS 細胞の開発に成功。その成果を共著で、2007年6月7日付 *Cell Stem Cell Online* 創刊号に発表した。

⁹ Takahashi, K. & Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126, 4:663-676, 2006

¹⁰ Takahashi, K. et al: Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019

全患者、若年性糖尿病患者等に対して、生命倫理最大の問題点のない再生医療 (細胞移植医療) 実用化の第一歩が踏み出されただけでなく、ヒト iPS 細胞から分化誘導された疾患モデル細胞 (心筋細胞 cardiac cells や肝細胞 hepatic cells 等) を使った疾患の原因究明や安全で安価な新薬開発 drug screening への臨床応用¹¹ の道が、切り開かれたことになる。

とは言え、「分化多能性 (多分化能)」と「増殖能 (自己複製能)」において ES 細胞と似た当該細胞、すなわち人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の克服すべき課題¹² は、依然残る。例えば、安全面からは、

- 1 上記 4 遺伝子中、癌関連遺伝子 c-Myc 導入による挿入部位の癌化の危険性を回避する工夫。
- 2 iPS 細胞樹立に必要なレトロウイルスベクターの使用による癌化の危険性¹³ を回避する工夫。
- 3 上記 4 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込んで導入したヒトの体細胞から樹立した人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から再分化 redifferentiation する細胞が、患者へ移植後、目的を逸脱した細胞 (奇形腫 teratoma) に変質しない安

全で確実な分化技術の開発。すなわち、移植細胞安定性の確保の工夫。

しかしながら、上記課題の克服は、さほど険しい道のりではない。それと言うのも、課題 1 については、米ウィスコンシン大学のジェームズ・トムソン教授の研究チームが山中教授の研究チームと時を同じくして、胎児や新生児の皮膚細胞から癌関連遺伝子 oncogene の c-Myc を用いずに、京都大学の研究チームとは組み合わせの異なる四つの遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Nanog, Lin28) を使ってヒト iPS 細胞の樹立に成功¹⁴ している。その後、山中教授の研究チームも課題 1 の安全性の問題をクリアした。2007年11月30日付『ネイチャー・バイオテクノロジー』電子版¹⁵ に依れば、マウスと成人の皮膚細胞にそれぞれ、c-Myc を除く 3 遺伝子だけを導入後、培養条件を変えて iPS 細胞の樹立に成功した。さらに c-Myc を使わずに樹立したその iPS 細胞を通常のマウスの受精胚に入れてキメラマウスを作成して、経過観察したところ、26匹とも生後100日経過しても発癌の兆候は認められず、生存した。

さらに、米スクリプス研究所 The Scripps

¹¹ 慶応大学は5月27日、アルツハイマー病やパーキンソン病、ALS、網膜変性症などの26種類の難治性神経疾患の患者から皮膚細胞の提供を受けて、iPS 細胞研究に着手すると発表。病気の原因解明や創薬研究が目的である (2008年5月28日付読売新聞東京朝刊)。引き続き、京大医学研究科と iPS 細胞研究センターも6月5日、14種類以上の先天性難病疾患患者から皮膚細胞の提供を受けて iPS 細胞を作出し、難病の原因究明や治療法を研究する計画を、学内倫理委員会が承認した旨、公表 (2008年6月6日付読売新聞大阪朝刊)。

他方、日本に先駆けて、ハーバード大学ジョージ・デイリーらの研究チームが原因解明や治療薬の開発を目的に、10種類の難治性疾患 (筋ジストロフィーやダウン症、糖尿病、パーキンソン病等) の患者の皮膚や骨髄の細胞から iPS 細胞の作出に成功。(George Q. Daley et al.: Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 2008 Aug 6. [Epub ahead of print])

¹² 高橋和利、山中伸弥:「特定因子による多能性幹細胞の誘導」、『実験医学』25巻4号、羊土社、482頁、2007年。

¹³ Check, E.: *Nature*, 433: 561, 2005.

¹⁴ Thomson, J.A. et al: Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science* DOI: 10.1126/science.1151526 Published Online November 20, 2007.

トムソン教授の研究チームが胎児や新生児の皮膚細胞からヒト iPS 細胞を樹立している点から判断するに、成人の皮膚細胞 (研究用市販品) からヒト iPS 細胞を樹立した山中教授の研究チームに一日の長がある。

その後、ハーバード大学幹細胞研究所のジョージ・デイリー准教授の研究チームは2007年12月23日付ネイチャー (電子版) 誌上で、山中教授の研究チームと同じ4種類の遺伝子を胎児、新生児、成人の細胞 (男性ボランティアの腕の細胞) に導入して iPS 細胞の樹立成功を発表した。(Daley, G.O. et al.: Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature*, 2007 Dec 23 [Epub ahead of print])

¹⁵ Nakagawa, M. et al: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nature Biotechnology*, Published online: 30 November 2007 | doi:10.1038/nbt1374.

2008年12月25日付特許庁の公開によれば、バイエル社が2007年6月15日に日本で出願した特許の内容は、新生児のへその緒や皮膚などの幹細胞から iPS 細胞を作出する方法。作出方法は3種類。1. 幹細胞に山中ファクター (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を使用する方法、2. 幹細胞に c-Myc を除く 3 遺伝子を使用する方法、3. 幹細胞に 3 遺伝子と化合物を使用する方法。バイエル社が特許の対象を人に限定した上で、iPS 細胞を作出する 3 種類の方法を申請した点が、人を含む全動物を特許の対象として、分化した細胞の核に山中ファクターを入れる京大方式との違い。

Research Institute のシェン・ディン Sheng Ding 准教授の研究チームは2008年5月11日, 科学技術振興機構主催国際シンポジウム「iPS細胞が切り拓く未来」(国立京都国際会館大会議場)の席上, 二つの遺伝子 (Oct3, Klf4) と化学物質の組み合わせでマウス iPS 細胞の樹立成功を公表するとともに, ゆくゆくは遺伝子を使わずとも化学物質(遺伝子が働くときに重要な化学構造を備えた低分子化合物)だけで安全に iPS 細胞を作出することができるとの将来見通しを語った。ちなみに, 独マックスプランク分子医薬研究所 The Max Planck Institute のハンス・シェラー Hans Robert Schöler 所長も5月12日, 同シンポジウムの席上, 神経幹細胞にシェン・ディン准教授と同じ二つの遺伝子 (Oct3, Klf4) を導入して, マウス iPS 細胞の樹立に成功と公表した。

課題2については, 山中教授は目下, 遺伝子を染色体に組み込んでしまうために癌関連遺伝子 c-Myc を活性化する危険性のある遺伝子治療用運び屋のレトロウイルスベクターの代替候補として, 遺伝子を染色体に組み込まないアデノウイルスを用いる手法¹⁶を検討中であつたが, その後のマウス実験で, レトロウイルスベクターが細胞の癌化とは無縁であることを示す論文¹⁷をサイエンス誌に発表した。同教授は, 「数年以内に臨床応用可能」(2007年11月21日付読売新聞東京朝刊)と楽

観的な見通しを語る。

その後, 山中教授はウイルスを一切使用せずに, プラスミド(遺伝情報を伝える性質をもつ環状の運び役 DNA で数日で分解される)に遺伝子をつないで組み込み, マウス胎児の皮膚細胞に導入することにより, マウス iPS 細胞作りに成功¹⁸した。この方法では導入遺伝子が染色体に入らないので, 癌化の危険性が激減した反面, iPS 細胞作出効率がレトロウイルス使用時の100分の1と低い。今後の課題は, 成体マウスやヒトの iPS 細胞の作出実験である。

課題3については, ES 細胞研究やクローン胚研究で蓄積した分化誘導技術のヒト iPS 細胞への応用が可能で, ES 細胞研究で本邦に一日の長がある米国では, ヒト iPS 細胞の臨床研究が急ピッチで進められている。猛追をかける米国に対して, 本邦ではオールジャパン体制を組み, iPS 細胞を利用した再生医療の実現に向けた研究を加速させている現状であるが, iPS 細胞から再分化する細胞が, 患者へ移植後, テラトーマに変質しない安全で確実な分化技術の開発は, 緒に就いたところである。

上記課題を孕むヒト iPS 細胞が近い将来安全かつ容易に樹立できた暁には, 「いのちの破壊」と批判されるヒト受精卵の破壊を伴うヒト ES 細胞を使用しなくても済むだけでなく, 患者自身のゲ

¹⁶ 米国ハーバード大学のコンラッド・ホッヘリンガー准教授ら研究チームが, マウスの肝細胞に4種類の遺伝子を組み込んだアデノウイルスを感染させて, iPS 細胞の作出に成功(2008年10月26日付サイエンス電子版)。ただし, 作出効率が低い(50万個中3個の iPS 細胞)上, 皮膚の線維芽細胞からは iPS 細胞ができなかった。

¹⁷ Aoi, T. et al.: Generation of Pluripotent Stem Cells from Adult Mouse Liver and Stomach Cells. *Science*. 2008 Feb 14 [Epub ahead of print]. 山中教授らの研究グループは当該論文で, マウスの皮膚以外の肝臓の細胞や胃粘膜の上皮細胞からも iPS 細胞の樹立成功を報告することにより, c-Myc 使用による癌化の恐れのある線維芽細胞を使わずとも, あらゆる細胞の上皮細胞から iPS 細胞を作出できる可能性を示した。その後, 産業技術総合研究所の中西真人ラボ長らは7月26日, DNA を傷つけない新型センダイウイルスを使い, 3個の遺伝子をマウスの皮膚細胞に導入することで, 癌化しにくい iPS 細胞の作出の成功, センダイウイルスの簡単な除去方法も開発と公表(2008年7月26日付朝日新聞東京朝刊)。

¹⁸ Yamanaka, S. et al.: Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors. *Science*. 2008 Oct 9. [Epub ahead of print]

¹⁹ ヒト iPS 細胞 induced pluripotent stem cells は, その多能性 pluripotency においてヒト ES 細胞 embryonic stem cells に類似した多能性幹細胞 pluripotent stem cells である。したがって, ヒト iPS 細胞はヒト ES 細胞同様, 身体のあらゆる細胞(体細胞・生殖細胞)を作出する可能性を秘めているけれども, 赤ちゃん(個体)の産生は不可能。それが可能なのは, 全能性 totipotency をもつヒト受精卵と人クローン胚のみ。

しかしながら, ヒト iPS 細胞からは個体の産生につながる配偶子も作出可能なので, 今後の課題として, 本文中に列記した安全面への配慮以外にも, 指針の作成や研究の透明性の確保といった研究の枠組みへの配慮も必要となる。

ノムを持つテラーメイド iPS 細胞からの免疫拒絶反応のない細胞・臓器移植医療が可能となる。ヒト iPS 細胞による「医療技術と生命倫理最大の問題点（免疫拒絶反応と生命の萌芽の破壊）との相克の止揚」に突き抜ける医療技術が、すなわち、体細胞から直接、特定の機能性細胞や人体組織、臓器¹⁹のみならず、究極は生殖細胞までも分化誘導する、安全かつ容易な医療技術が、21世紀の再生医療の有望な中軸²⁰ となろう。

²⁰ 2007年11月21日にヒト iPS 細胞樹立成功の報道が全世界を駆け巡るや、体細胞クローン羊ドリーを誕生させた英エディンバラ大学のイアン・ウィルムット教授も、体細胞クローン ES 細胞研究から iPS 細胞研究への転換を表明した。同教授は2008年4月15日には、山中教授との共同研究の意向を示した（2008年4月15日付読売新聞東京夕刊）。2007年12月7日には早速、iPS 細胞を使った再生医療の実現に大きく前進する成果が発表された。iPS 細胞と遺伝子組み換え技術を使い、鎌状赤血球貧血症のマウスの貧血（赤血球の形やヘモグロビン濃度、呼吸数等）の改善に、マサチューセッツ州ボストンのホワイトヘッド生物医学研究所（Institute for Biomedical Research の Rudolf Jaenisch）やアラバマ大学（University of Alabama の Tim M. Townes）、マサチューセッツ工科大学などの米国研究チームが成功した。（Jaenisch, R. et al.: Treatment of Sickle Cell Anemia Mouse Model with iPS Cells Generated from Autologous Skin. *Science* DOI: 10.1126/science.1152092 Published Online December 6, 2007.）

米ハーバード大ケビン・エガン准教授とコロンビア大クリストファー・ヘンダーソンら13名の研究チームは、82歳のALS患者の皮膚細胞に4遺伝子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）を組み込んでiPS細胞を作出し、そこから運動神経（ニューロン）と中枢神経系のグリア細胞の分化誘導に成功、と公表。（Egan K. et al. *Science Express*, 2008 July 31 [Epub ahead of print]）

本邦では、パーキンソン病の原因遺伝子の一つ「PARK2」に異常がある60歳代の患者から皮膚細胞の提供を受けた岡野栄之教授（慶応大学）が2009年1月9日、iPS細胞の作出の成功を公表。（2009年1月10日付読売新聞東京朝刊）しかしながら、文科省の作業部会は2007年12月4日、「iPS細胞は基礎研究段階であり、ES細胞やクローン胚研究も重要」とする意見書を7日にも親委員会に提出する方針を決定（2007年12月4日付 asahi.com）。当を得た判断である。と言うのも、ヒト iPS 細胞樹立成功後の研究の焦点は臨床応用、即ち目的の細胞や組織、臓器への分化誘導法と安全性の確立であり、そのためには、ヒト ES 細胞研究で蓄積された分化誘導技術が有用となるからである。