

祝! 山中伸弥教授
ノーベル医学・生理学賞受賞



iPS細胞 ってなんだ?

2012年10月8日、

今年の医学・生理学賞の授賞者が発表され、
京都大学iPS細胞研究所所長の山中伸弥教授が、
イギリスのケンブリッジ大学の
ジョン・ガードン教授とともに
ノーベル賞を受賞することが
明らかになりました。

ノーベル財団から発表された受賞理由は
「成熟した細胞の時計を巻き戻し、
どんな細胞にもなれる万能性を取り戻す
ことができることを示した」です。
この研究成果が、いかに画期的なものなのか、
わかりやすく紹介することにしましょう。

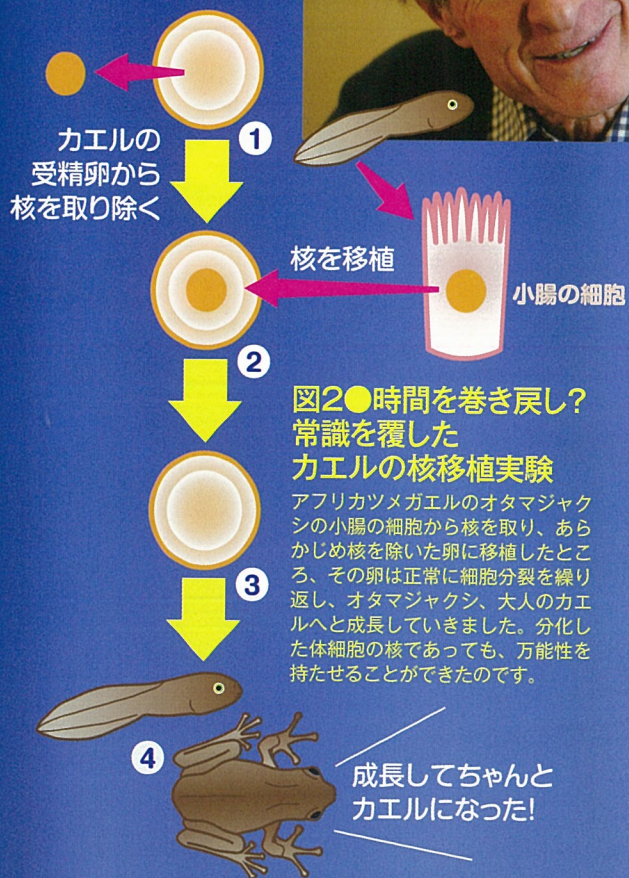


私たちの

体を形づくる細胞は、大人になると60兆個にも及びますが、その原点はたった1個の受精卵です。受精卵が細胞分裂を繰り返して、膨大な数の細胞が増えていきます。その過程で、個々の細胞は与えられた役割を果たすために変化します。皮膚、筋肉、心臓、そして、肝臓などなど…。このように臓器それぞれの細胞へと変わっていくことを「分化」と呼びます。

分化した細胞（これを「体細胞」と呼ぶ）は、別の臓器の細胞に変化することはありません。受精卵にはどんな細胞にもなれる能力（万能性）があったのに対して、分化した細胞の万能性は失われていると考えられてきました。つまり、皮膚から心臓ができたりするわけではないと考えられてきたのです。

カエルの核移植の研究でノーベル医学・生理学賞を受賞した、ケンブリッジ大学のジョン・ガードン教授。



時間を巻き戻し？常識を覆したカエルの核移植実験

アフリカツメガエルのオタマジャクシの小腸の細胞から核を取り、あらかじめ核を除いた卵に移植したところ、その卵は正常に細胞分裂を繰り返し、オタマジャクシ、大人のカエルへと成長していきました。分化した体細胞の核であっても、万能性を持たせることができたのです。



図1●受精卵から様々な細胞になる

すべての細胞はもとをたどれば受精卵になる。受精卵から様々な細胞に分化することはできるがその逆はできないと考えられていた。

ところが、

この常識は今から50年前に覆されてしまいます。覆したのは、今回、山中伸弥教授とともにノーベル賞を受賞した、ケンブリッジ大学のジョン・ガードン博士、その人です。ガードン教授は、アフリカツメガエルのオタマジャクシの小腸の細胞から、遺伝子が入った核を取り除き、事前に核を取り除いておいた卵の中に移植する実験を行いました。

卵の中の核は小腸の細胞のもの。万能性が失われているはずなのですが、なんと卵は正常に細胞分裂を繰り返し、オタマジャクシ、そして、大人のカエルにまで成長したのです（図2）。ガードン博士はカエルの核移植実験によって、体細胞の遺伝子であっても、卵に移植することで分化した時間を巻き戻せること（脱分化できること）を明らかにしました。

十分に

分化した体細胞であっても、人工的に脱分化させられるならば、つまり、時間を巻き戻すように、体の細胞を受精卵のような状態に戻せるのならば、病気やケガで損なわれた臓器を別の臓器の細胞からつくりだし、これを移植することもできるかもしれない……。こうして、「再生医療」という今までにない治療法の開発が目指されるようになります。

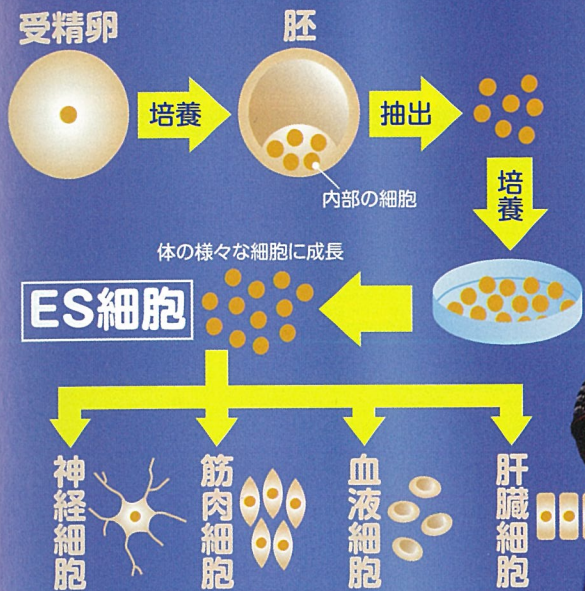


図3●ES細胞のつくりかた

1個の受精卵が細胞分裂を繰り返し、細胞が数十個にまで増えた胚になったら、内部の細胞を取り出し、培養すると胚性幹細胞（ES細胞）ができあがります。ES細胞は、受精卵とほぼ同じ万能性を持っているので、どんな細胞にもなることができます。そのため、ES細胞を使った再生医療に期待が寄せられました。が、子宮に戻すと赤ちゃんに成長する胚を壊してしまうために、倫理的問題が指摘されています。

患者から

取り出した細胞を加工して、万能性を取り戻させる—世界中の多くの研究者が、この技術の開発に取り組みはじめました。当時、奈良先端科学技術大学に所属していた山中教授もその1人です。

山中教授が参考にしたのは、理化学研究所が公開していた、マウスのES細胞で働く遺伝子の一覧（データベース）でした。ES細胞とは、受精卵が分裂して数十個の細胞の塊（これを胚という）になったところで、内側の細胞を取り出してつくられます（図3）。これは受精卵とほぼ同じ万能性を持っているので、そこで働いている遺伝子を体細胞で強制的に働かせることができれば、体細胞を脱分化させ、万能性をもたらすことができるのではないかと山中教授は考えました。



理化学研究所

のデータベースを参考に、4種類の遺伝子(Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4)にまで絞り込みました。遺伝子を注入して強制的に働かせることができるウイルスを使って、マウスの細胞で4種類の遺伝子を働かせたところ、山中先生の目論見通りに万能性を持つ細胞が生まれました。「人工多能性幹細胞 (Induced Pluripotent Stem Cell)」という意味から、「iPS細胞」と名付けて、2006年に発表しました。この4種類の遺伝子は、現在、「山中4因子」と呼ばれています。

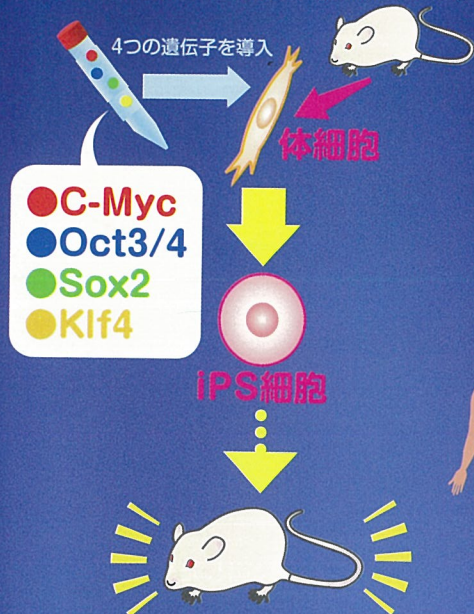


図4●iPS細胞のつくりかた

体細胞にウイルスを使って4種類の遺伝子 (Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4) を注入し、強制的に働かせます。すると、体細胞はどんな細胞にもなれる万能性を獲得します。ただし、この方法だとiPS細胞がガン化しやすいので、ガンになりにくい方法も開発されています。



iPS細胞はどんな臓器の細胞になることもできます。この写真はヒトのiPS細胞から分化させた神経細胞です。

ヒトの皮膚細胞からつくられたiPS細胞

さらに、翌2007年には大人のヒトの皮膚から採取した細胞からも、iPS細胞をつくったことを発表して、世界を驚かせました。

ガードン教授が核移植によって分化の時間を巻き戻せたのと同じように、山中教授もマウス、そして、ヒトの細胞で受精卵のような万能性を取り戻させることに成功したのです。

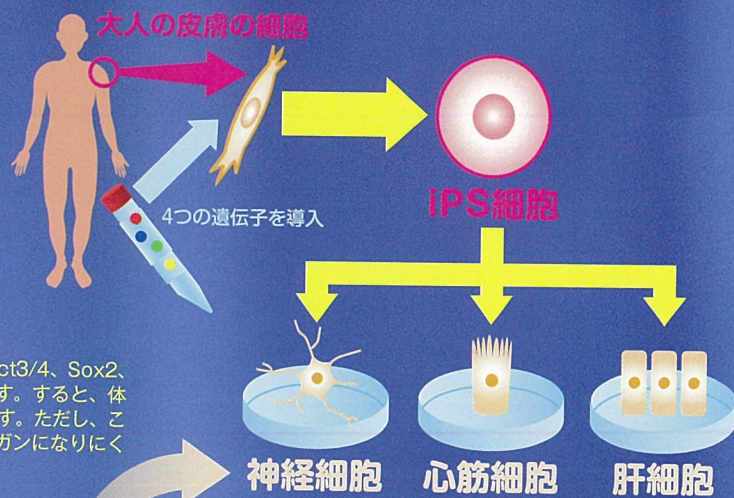


図5●どんな細胞にもなれるiPS細胞

万能性を持つiPS細胞は、神経細胞、心筋細胞、肝臓の細胞(肝細胞)など、あらゆる臓器の細胞に分化させることができます。

次号予告

次号1月号では「iPS細胞と未来の医療」について特集で取り上げます!

山中教授のノーベル医学・生理学賞受賞の発表を受けて、今号では速報を紹介しましたが、次号(2013年1月号)で、iPS細胞の基礎知識から、iPS細胞の研究で実現する未来の医療について詳しく紹介するぞ!



iPS細胞を用いた再生医療 来年には 人間で試される?

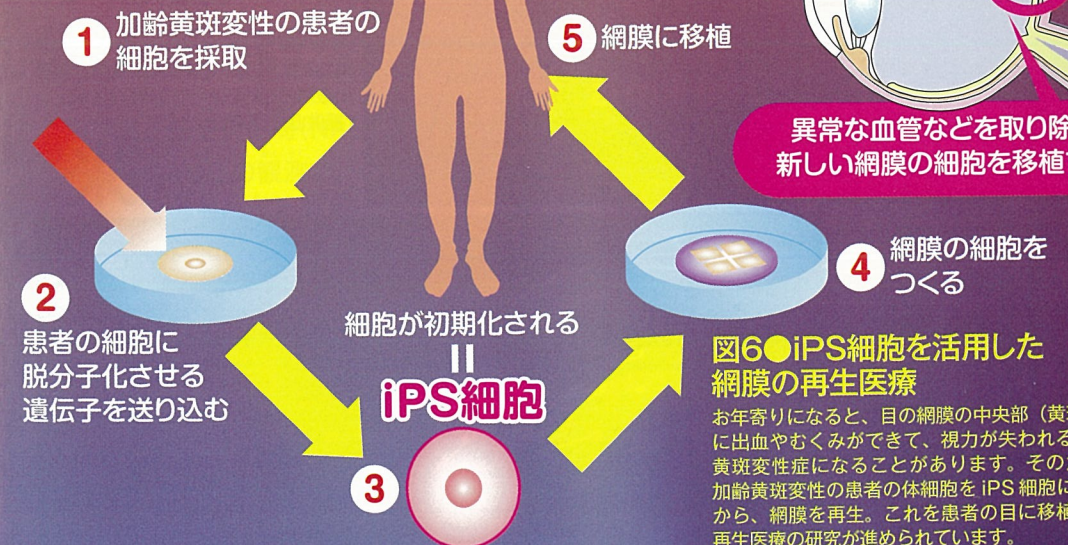
分化した大人の体細胞でも、万能性を取り戻させることに成功したのですから、次はiPS細胞から必要な臓器をつかって、患者に移植する再生医療の実現が期待されます。

ただし、c-Mycは細胞のガン化に関わる遺伝子でもあるため、山中4因子を用いてつくられたiPS細胞は、とてもガンになりやすい性質を持っていたのです。せっかく臓器をつかって患者に移植しても、ガンになってしまうようでは、治療できたことにはならないでしょう。山中教授の研究グループでは、ガン化しにくいiPS細胞のつくり方の開発に取り組み、注入する遺伝子や、注入方法を変えることで、すでにガンになりにくいiPS細胞もできるようになっています。

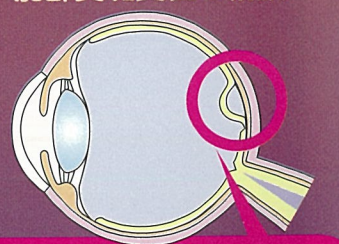
人間の患者に、iPS細胞由来の臓器を移植するとなれば、念には念を入れて安全性を確かめていかなければなりません。早ければ来年にも、自に入った光の刺激を受け取る網膜の再生医療が試されるといわれています。この取り組みが成功すれば、網膜の病気で失明した患者に視力を取り戻させることができるようになるかもしれません!

網膜以外の臓器でも、iPS細胞を使った再生医療の研究が進められており、将来的には様々な臓器の再生が可能になると期待されます。それだけにiPS細胞をつくり出せるようになったことは、現代医学に多大なる影響を与える功績です。ノーベル賞に値する素晴らしい研究成果といえるでしょう。

網膜の再生



加齢黄斑変性の網膜



異常な血管などを取り除き新しい網膜の細胞を移植する

図6●iPS細胞を活用した網膜の再生医療

お年寄りになると、目の網膜の中央部(黄斑部)に出血やむくみができて、視力が失われる加齢黄斑変性症になることがあります。そのため、加齢黄斑変性の患者の体細胞をiPS細胞にしてから、網膜を再生。これを患者の目に移植する再生医療の研究が進められています。