WalkAgain 2008

シンポジウム

患者に語るiPS細胞

induced Pluripotent Stem cells

［主催］

NPO法人日本せきずい基金

［日時］

2008年10月5日(日)

12時開場―18時終演［予定］

［会場］

東京国際交流館・プラザ平成国際会議場

東京都江東区青海2-79　TEL:03-5520-6001

［後援］独立行政法人科学技術振興機構
厚生労働省／文部科学省（予定）／東京都（予定）
日本再生医療学会／日本脊髄障害者医学会
SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会／骨形成不全症協会
全国頚髄障害者連絡会／全国腎臓病協議会
全国脊髄障害者連合会／難病のこども支援全国ネットワーク
日本ALS協会／日本IDDMネットワーク
日本筋ジストロフィー協会／日本難病・疾病団体協議会
日本網膜色素変性症協会／日本リウマチ友の会

シンポジウム

患者に語る：iPS細胞

Walk Again 2008

主催　NPO法人日本せきずい基金

後援　独立行政法人科学技術振興機構
厚生労働省　文部科学省　東京都
日本再生医療学会／日本脊髄障害医学会
SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会／骨形成不全症協会／全国頚髄損傷者連絡会／全国腎臓病協議会／全国脊髄損傷者連合会／難病のこども支援全国ネットワーク／日本ALS協会／日本IDDMネットワーク／日本筋ジストロフィー協会／日本難病・疾病団体協議会／日本網膜色素変性症協会／日本リウマチ友の会〔順不同〕

【プログラム】

11:30　開場
12:40　開会　　開会挨拶
　　来賓挨拶　玉置　哲也（日本脊髄障害医学会理事長）　ほか

13:00～13:45　山中伸弥・京都大学教授；iPS細胞の樹立とその展開

13:45～14:15　中内啓光・東大教授；iPS細胞による臓器再生

休憩15分

14:30～15:00　高橋政代・理研神戸；iPS細胞による網膜再生

15:00～15:30　澤　芳樹・阪大教授；心筋の再生医療の現状と展望

15:30～16:00　岡野栄之・慶大教授；iPS細胞による脊髄再生

休憩15分

16:15～17:20　討論＆指定発言　　司会：高橋　真理子

17:20～17:30　まとめ　閉会挨拶

報告１．iPS細胞の樹立とその展開

山中　伸弥（やまなか　しんや）

京都大学物質-細胞統合システム拠点
iPS細胞研究センター・センター長
再生医科学研究所・教授

□　略歴

1987年　神戸大学医学部卒業
1989年　国立大阪病院臨床研修修了
1993年　大阪市立大学大学院医学研究科修了
1993年　米国グラッドストーン研究所
　　ポストドクトラルフェロー
1995年　米国グラッドストーン研究所スタッフ
　　リサーチインベスティゲーター
1996年　日本学術振興会特別研究員
　　大阪市立大学医学部助手
1999年　奈良先端科学技術大学院大学
　　遺伝子教育研究センター助教授
2003年奈良先端科学技術大学院大学
　　遺伝子教育研究センター教授
2004年　京都大学再生医科学研究所教授
2008年　京都大学物質-細胞統合システム
　　拠点　iPS細胞研究センターセンター
　　センター長

□　主な受賞歴

2008年7月　第6回高峰記念三共賞
　　６月　Shaw Prize 2008
　　５月　第61回（H20年）中日文化賞
　　５月　The 2008 TIME 100　選出
　　４月　平成20年度　科学技術特別賞
　　４月　2008年　日経BP技術賞大賞
　　２月　Robert Koch Prize 2008
　　２月　第24回（H19年度）井上学術賞
　　１月　2007年度　朝日賞
2007年11月　German Cancer Research Center (DKFZ)　Meyenburg Foundation Award 2007
　　11月　第25回（H19年度）大阪科学賞

iPS細胞の研究　〔山中研ホームページより〕　＊は用語解説参照

【研究概要】

初期胚*から樹立される胚性幹（ES）細胞*は、分化多能性を維持したまま長期培養が可能であり、細胞移植療法の資源として期待されている。さらに核移植技術と組み合わせることにより拒絶反応のない患者専用のES細胞を樹立できる可能性がある。しかし、ヒト胚利用に対して慎重な運用が求められている。

胚を用いることなく、分化細胞からES細胞に類似した多能性幹細胞を直接に樹立することができたなら、倫理的問題や移植後の拒絶反応を回避することができる。そのためには分化細胞を初期化する因子の同定が重要である。

【マウスiPS細胞の誕生】

我々は、ES細胞で特異的に発現する遺伝子Fbx15のレポーター*を持つ線維芽細胞*に、4つの遺伝子(Oct3/4, Sox2、Klf4およびc-Myc)〔ｵｸﾄ3/4、ｿｯｸｽ2、ｹｰｴﾙｴﾌ4、ｼｰﾐｯｸ〕をレトロウイルスベクター*で導入することによって、ES細胞と性質の良く似た人工多能性幹（induced pluripotent stem, iPS）細胞が作れることを報告した。

しかし、このFbx15-iPS細胞はES細胞に近い性質を持つものの、遺伝子発現や分化能力については不十分な点があった。そこでES細胞の分化多能性に非常に重要な働きをする遺伝子であるNanog〔ﾅﾉｸﾞ〕の発現を指標とし、再度検討を行なった。

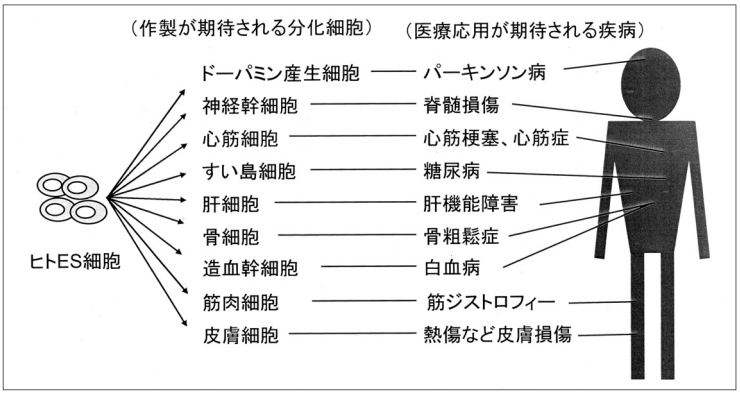
Nanogレポーターマウスの胎仔線維芽細胞に前述の4つの遺伝子を導入し、レポーターの発現を指標としてNanog-iPS細胞の樹立に成功した。

この細胞はNanog、ERasやEsg1などのES細胞のマーカー遺伝子を発現しており、マイクロアレイ*を用いた網羅的な解析から、約90%の遺伝子の発現がES細胞と同程度であることが分かった。分化能についても、初期胚に移植を行うことにより複数のクローンからキメラマウス*が誕生した。このうち一部からは子孫も産まれてきており、Nanog-iPS細胞はES細胞に匹敵する分化能力を有していることが示された。

ところが、キメラマウスとその子孫の約20%に腫瘍ができることが判明した。Nanog-iPS細胞のゲノムには樹立段階で用いたレトロウイルスによって、原癌遺伝子であるc-Mycを含む４つの外来遺伝子が10コピー以上も挿入されていた。詳細な解析の結果、このc-Mycの再活性化が腫瘍形成の一因だと考えられた。

以上の結果より、体細胞からES細胞に匹敵する分化能力を持つiPS細胞を作り出せることが明らかとなったが、医療への応用にはレトロウイルスを用いた方法を改善する必要がある。

Nanog-iPS細胞由来の
キメラマウスの子ども



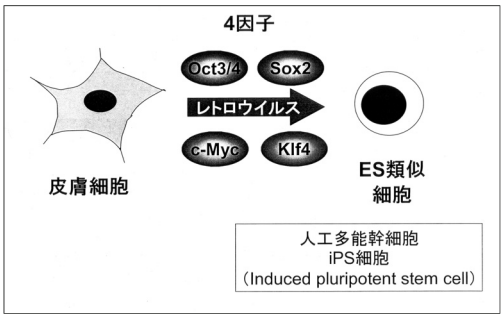
ES細胞による再生医学

【ヒトiPS細胞の誕生】

我々はマウスと同じ遺伝子セットを用いてヒトiPS細胞の作製にも成功した。ヒトiPS細胞は報告されているヒトES細胞に類似した形態を示した。ヒトES細胞のマーカーであるSSEAs、TRAsやNanogを発現していた。他にも、増殖、テロメラーゼ活性*、遺伝子発現、エピジェネティック状態*などがES細胞と類似していた。

ヒトiPS細胞は胚様体や奇形腫形成により三胚葉系に分化することができた。さらにこれまでに確立された手法を用いて高効率にドーパミン産生ニューロンや心筋細胞への直接的な分化誘導を行うことができた。

以上の結果より、マウスだけでなくヒト細胞でも既知因子を導入することによりiPS細胞を樹立できることが明らかとなった。



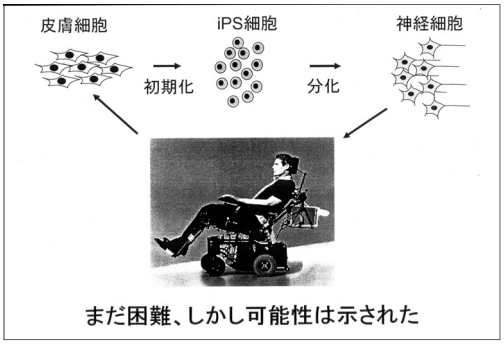
ES類似細胞の誘導

【Myc－マイナスiPS細胞の作成】

マウスiPS細胞は生殖系列に寄与できるキメラマウスを作ることができることなど、多くの点でES細胞と良く似た性質を有している。しかしながら、iPS細胞樹立に用いたレトロウイルス由来のc-Myc遺伝子の再活性化によりキメラマウスやその子孫マウスに腫瘍が発生することが分かり、再生医療へ用いるには安全面での問題が考えられた。

我々はiPS細胞作製の条件を改良することでレトロウイルスのc-Mycを用いず、３因子だけでマウス繊維芽細胞からMyc-（マイナス）iPS細胞を樹立することに成功した。このMyc-iPS細胞は成体キメラマウスを作ることができた。これらのキメラマウスからは現在のところ腫瘍の形成は認められていない。

さらに、ヒトの細胞からも同様にMyc- iPS細胞を樹立することに成功した。これらの成果はiPS細胞の再生医療への応用に向け重要な知見であると考える。



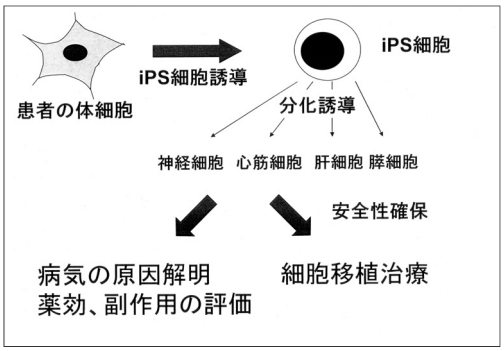
iPS細胞による再生医学

【胃や肝臓の細胞からiPS細胞の作成】

iPS細胞のソースとしてマウス胃上皮や肝臓由来の細胞を用いたところ、MEF〔マウス胎仔線維芽細胞〕の場合と同様にiPS細胞の樹立に成功した。この結果から成体マウスのほぼ完全に分化した細胞からもiPS細胞が樹立できることが分かった。

また、４因子を用いて作ったiPS-Stm/-Hep細胞を用いて作製したキメラマウスにおいて、腫瘍発生率が４因子を用いて作ったMEF由来iPS細胞に比べて低いことが明らかとなった。

詳細な解析の結果、iPS-Stm/-Hep細胞においてはレトロウイルスのゲノムへの挿入数が少ないことが分かり、このことが腫瘍発生率が低いことに関係していると考えられる。



今後の目標

〔上記４点の図は、山中教授の講演資料
「iPS細胞が作る新しい医学」から引用〕

報告２．iPS細胞による臓器再生

中内　啓光（なかうち ひろみつ）

東京大学医科学研究所
幹細胞治療研究研究センター
幹細胞治療部門 教授、センター長

□略歴

1976-7年　ハーバード大学医学部留学
1978年　横浜市立大学医学部卒業
1978年　横浜市立大学病院研修医
1983年　東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
1983年　スタンフォード大学医学部遺伝学教室博士研究員
1984年　順天堂大学医学部助手
1987年　順天堂大学医学部講師
1987年　理化学研究所フロンティア研究システム研究員
1992年　理化学研究所造血制御研究チームチームリーダー
1993年　筑波大学基礎医学系教授
1994年　筑波大学先端学際領域センター教授
2002年　東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター教授
2008年　東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター教授、センター長

現在、日本再生医療学会理事長

細胞治療から実質臓器の再生医療へ
――次世代の再生医療実現に向けて

ティッシュ　エンジニアリング
Tissue engineering〔組織工学〕分野における先駆的かつ着実な再生医療の進歩に加えて、近年の幹細胞生物学の進展には目を見張るものがある。

クローン動物の作成、ヒトES細胞株の樹立、さらには本邦オリジナルとなったiPS 細胞の発見など、幹細胞を利用した本格的な再生医療の時代の到来を予告する研究成果が次々と報告されている。しかしながら現時点で考えられている幹細胞を利用した再生医療の多くは細胞を用いた治療であって、実質臓器〔肝臓やすい臓など内部が詰まっている臓器〕の再生は遠い将来の夢と考えられている。これは臓器の形成過程において必要とされる複雑な細胞間相互作用を試験管内で再現することは不可能と考えられているからである。

しかし、臓器を再生してドナー不足を解消するということは再生医療の最重要課題の一つであることは言うまでもない。

我々は長年にわたる造血幹細胞の研究から幹細胞の生着と臓器・組織の再生にはニッシェと呼ばれる「場所」が重要な役割を果たすことを強く認識してきた。事実、1996年にChenらはリンパ球を欠失しているRAG2欠損マウスの胚盤胞にES細胞を移入すると、生まれてきたRAG2欠損マウスがリンパ球を持ち、その全てがES細胞由来であることを報告した。

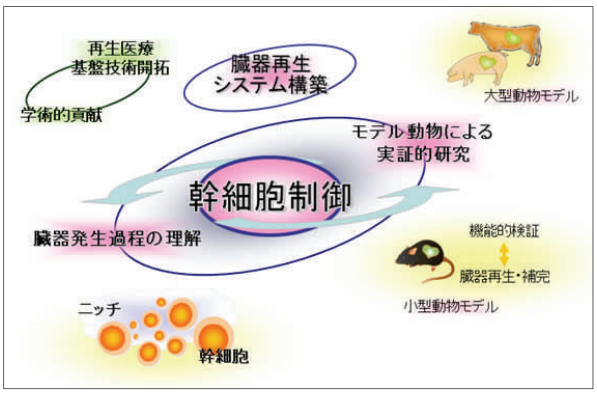
我々はこの現象がRAG2欠損マウスにはリンパ球のニッシェが空いていて、ES細胞が発生の過程でこのニッシェを利用してリンパ球に分化することによる結果であると理解し、ES細胞による発生ニッシェ(developmental niche)の補償(developmental compensation)という概念を考えた。

これを実験的に証明することを目的とし、遺伝子改変により腎臓や膵臓を欠損するマウスの胚盤胞にGFP〔蛍光タンパク質〕やDsREDでマーキングしたES細胞を移入したところ、これらの臓器欠損が補完されたマウスが誕生することを見出した。このようにES細胞を発生の適切な段階に導入することによってホストが持っている臓器形成不全の表現型を代償してin vivo〔インビボ：動物個体内〕においてドナーES細胞由来の臓器を作出することが可能であることが示された。

これらの結果は、将来的に臓器発生過程の分子機構を理解するための新たな方法論を提供するとともに、将来的に異種動物個体内で実質臓器を産生しうることを示唆するものである。

〔第７回日本再生医療学会総会抄録より、2008年３月〕

＊は用語解説参照、〔〕内は基金事務局による。



■JST（科学技術振興機構）戦略的創造研究推進事業（ERATO型研究）
中内幹細胞制御プロジェクト（2007－）より

【研究領域「幹細胞制御」の概要】

現在の医療では臓器の損傷・疾患の治療には、人工臓器や臓器移植による臓器置換療法が試みられています。しかし、人工臓器では臓器の機能を完全に代替することは難しく、また生体適合性という課題があります。一方、臓器移植にも、免疫拒絶反応や感染、移植臓器の不足といった問題の解決が求められています。このような状況下、組織や臓器を再生させる「再生医療」は、常に注目され続けてきました。特に、あらゆる種類の細胞や組織を作り出す能力を持ったＥＳ細胞（Embryonic Stem Cell；胚性幹細胞）を用いた「再生医療」には、大きな期待が寄せられています。しかし現在のところ、臓器そのものの再生は実現していません。これは、多種多様な細胞の立体的な集合体である臓器の発生過程を、試験管内で再現することが困難であるためです。

本研究領域は、試験管ではなく動物個体を用いて臓器を再生し、移植臓器として提供するための新しい基盤技術を開拓するものです。

具体的には、臓器発生過程のメカニズム解明と、モデル動物を使用した新しい概念に基づく臓器再生法の実証的研究を並行して実施し、得られた知見を互いにフィードバックしながら、動物の個体を用いた臓器再生システムの構築を目指します。

臓器発生過程においては、幹細胞とそれを取り巻く特殊な環境（ニッチ）との関係が重要な鍵であることが考えられます。このため、臓器発生過程における幹細胞とニッチの相互作用を中心に解析を行い、臓器発生過程の理解を深めます。同時に、マウスなどの小型動物をモデル動物として用いた新たな臓器再生法の確立、および再生された臓器の機能的検証に取り組み、ウシやブタなどの大型動物モデルでの臓器再生へ繋げていきます。

さらに、将来的な再生医療への応用を見据え、ブタの体内でサルの臓器を再生するといった、種を超えた動物間での臓器再生や、再生した臓器の移植を試みるなど、再生医療のための基盤技術の確立に向けて研究を展開します。

本研究領域は、臓器形成の基本原理解明と、臓器創成のための基盤技術開発を積極的に行うことにより、幹細胞からの臓器創成を再生医療に応用する際の技術的な困難を克服するものであり、戦略目標「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」に資するものと期待されます。

〔http://www.jst.go.jp/pr/info/info447/shiryo2-2.html より〕

■ iPS細胞でネズミの膵臓作成に成功 ――東大医科研

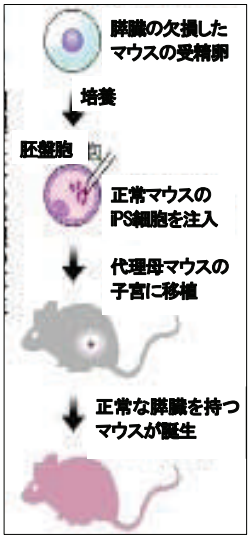
〔読売新聞　2008年9月1日〕

新型万能細胞（iPS 細胞）を利用して、マウスの体内で膵臓(すいぞう)を作製することに、東京大医科学研究所の中内啓光教授らが成功した。研究が進んで、糖尿病患者のiPS 細胞を作製し、動物の体内で膵臓を作らせることができれば、移植医療に使える可能性もある。

実験では、膵臓の形成に必要な遺伝子を持たないマウスを使った。膵臓が欠損したこのマウスの受精卵を数日間培養。胚盤胞まで育った段階で、正常な遺伝子を持つマウスから作ったiPS 細胞を注入した。その後、胚盤胞を代理母の子宮に移植し、誕生したマウスを調べたところ、膵臓が出来ていた。

膵臓には、インスリンを分泌するベータ細胞も含まれ、血糖値を正常に保つ機能があることを確認した。注入したiPS 細胞が、欠損するはずだった膵臓を補完したとみられる。

研究チームは、別の万能細胞である胚性幹細胞（ＥＳ細胞）を使い、マウスの膵臓や腎臓を作ることにも成功している。今後、サルやブタで人間の臓器が作製できるか確かめる計画だ。



動物の体内で移植用の臓器を作製する試みは、難病患者に福音となる可能性がある一方、未知の感染症に侵される恐れも指摘されている。

報告３．iPS細胞による網膜再生

高橋　政代（たかはし　まさよ）
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
網膜再生医療研究チームリーダー

□略歴
1986年　京都大学医学部卒業
1986年　京都大学医学部眼科学教室入局
1987年　関西電力病院眼科
1988年　京都大学大学院医学研究科
博士課程
1992年　京都大学医学部助手
1995年　米国･ソーク研究所研究員
1997年　京都大学医学部助手
2001年　京都大学医学部附属病院
探索医療センター助教授
2006年　理化学研究所網膜再生医療
研究チーム　チームリーダー

iPS細胞とその網膜疾患への応用について

〔2008年１月7日　研究チームHPより、一部改変〕

iPS細胞は京都大学の山中伸弥先生の研究室で作られた細胞で、ES細胞と同様に体の中のあらゆる細胞になる（「分化」）能力を秘めた細胞です。ES細胞は受精卵がある程度分裂したところで壊しその一部の細胞を使って作るのに対し、iPS細胞は大人の皮膚の細胞に遺伝子を３種類入れ（遺伝子導入）作ります。

受精卵は人の生命という教義のあるカトリック信者にとってES細胞は殺人を犯して作った倫理的問題のある細胞ですが、iPS細胞はその問題を解決する細胞としてカトリック信者であるブッシュ大統領やローマ法王が歓迎のコメントを出しました。

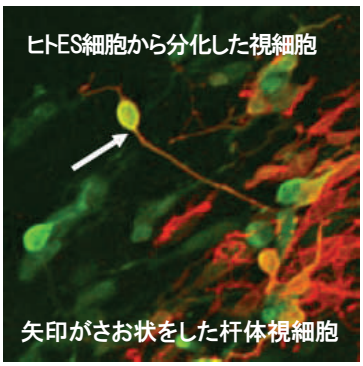
しかし、カトリック信者でない我々にとって、細胞移植治療においての最大の意義は拒絶反応がない――すなわち、患者さんの皮膚細胞からiPS 細胞を作りさらに他の必要な細胞に分化させれば、簡単に採取できる皮膚細胞から拒絶反応のない自分の移植細胞が作れるということです。さらに、患者さんのiPS細胞は、その病気の研究や薬の効果の確認にも使えます。

ただし、性質はES細胞とほとんど同じで、ES細胞を超えるものではありません。現在、ヒトES細胞から網膜色素上皮や網膜神経細胞がたくさんできるようになっていますし、近いうちにヒトiPS細胞からも網膜細胞が作れると思われます。

さいわい網膜細胞は比較的よくできますが、神経や心筋など以外の細胞はまだあまり効率良く分化させる方法がありません。また、視細胞の場合は細胞ができても患者さんの網膜細胞とつなぐところ（シナプス形成）はまだうまくできません。これはES細胞から作った視細胞とまったく同じです。

また、もうひとつの問題は網膜色素変性の患者さんの細胞から作ったiPS細胞は網膜色素変性の原因となる遺伝子変異を持っていますので、視細胞を作っても同じように変性してしまうことです。視細胞の場合、拒絶反応は強くないと報告されていますので遺伝子変異のない他人の細胞の方がよいかもしれません。iPS細胞のバンクが作られるという構想もありますので他人のiPS細胞ならよいですが、現時点では網膜色素変性の場合はむしろES細胞から作った視細胞の方がよいということになります。

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細胞は遺伝子組換えして無理に作った細胞です。未知の危険（腫瘍化など）があるかもしれませんし、ES細胞に本当に匹敵するのかどうかもまだわからない部分があります。網膜色素変性の再生医療の実現には、iPS細胞だけでなくES細胞の研究と視細胞のシナプス形成などの研究が必要です。



■追記：網膜色素上皮移植　〔2008年１月7日　研究チームHPより〕

一方、網膜色素上皮細胞はつなぐ必要がなく、すでにサルの実験まで行われていますが拒絶反応が強くでるので自分の細胞でないと拒絶されるということのみが問題でした。ですので、自分の細胞で作られるiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞は移植に最適ということになります。

実際、臨床応用が最も近いと考えられており、まずは「加齢黄斑変性」（黄斑変性の中の１種です。加齢性以外の黄斑変性には適応になりません）という疾患の進行した方（両眼の裸眼でなく矯正視力が０．０５以下ぐらい？　まだ未定です）を対象に治療というよりも安全性を確認する手術となると思われます。

網膜色素変性は主に視細胞の障害ですので、残念ながらまだ治療の対象とはなりませんが、安全性の確認のための手術にご協力いただくことはあるかもしれません。

■ ヒトES細胞から視細胞の分化誘導に成功

〔2008年２月５日　理研ﾌﾟﾚｽﾘﾘｰｽより、一部〕

細胞や網膜色素上皮細胞の変性は、多くの網膜疾患や失明の原因となっている。2006年、胎児網膜由来の視細胞を変性網膜に移植することで視機能が回復することが報告され、視細胞移植による網膜再生が治療法の一つとして注目されている。しかし、胎児網膜は入手困難なため、これに代わる移植細胞源が求められていた。

そこで理研CDB〔発生・再生科学総合研究ｾﾝﾀｰ〕の笹井チームリーダーらは、増殖能と多分化能をあわせもつES細胞に着目し、マウスES細胞から視細胞の元となる網膜前駆細胞を誘導することに成功していた。また、このようにして得た網膜前駆細胞を胎児網膜と共培養することで視細胞を分化誘導できることも示していた。しかしこれら方法では、未知の因子を含む血清や胎児網膜を用いるため、将来の移植利用を考えた場合、感染や免疫反応の危険性が残っていた。

今回、理研CDBの小坂田文隆研究員、池田華子客員研究員（共に網膜再生医療研究ﾁｰﾑ、高橋政代ﾁｰﾑﾘｰﾀﾞｰ）らは、未知成分を含む血清や胎児網膜を用いずに、ヒトES細胞から視細胞を高効率に誘導する手法を確立した。この方法では既知成分のみを用いて培養、分化誘導するため、移植に伴うマウス由来の未知のウイルス感染や異種タンパク質による免疫反応の可能性は極めて低いと考えられ、将来の医療応用に向けて大きく前進したと言える。（*Nature Biotechnology*　Feb. 2, 2008）

■網膜再生　患者の希望高まるが、
まだ年月必要　正しい理解を

〔産経新聞：2008年５月６日、要旨〕

・・・高橋さんの研究チームでは網膜細胞移植やES細胞からの網膜細胞分化誘導などを研究テーマに掲げ、iPS細胞による治療の可能性についても山中教授らと協力して研究を進めている。

「その（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、今の段階です。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・社会的な承認が必要であり、まだまだ年月を要します」。

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免疫拒絶が、iPS細胞の登場によって解決されたことは画期的な一歩だが、高橋さんは、この研究成果が強調され過ぎた結果、患者の過剰な期待に結びついてしまったと指摘する。

「人工網膜研究者は10年後には人工網膜で文字を読ませたいと言っています。iPS細胞では10年後に光を見せたい。20年後には人工網膜を超えたい。網膜の再生というと、よく見えるようになると誤解されますが、我々の目標は現時点では矯正視力で0.1程度の視機能の獲得です」と高橋さんは目標を挙げる。

新しい治療法を待つだけではなく、自分の病気の状態と進行予測を正しく知ることが大切。またロービジョンケア（視覚障害へのリハビリ）を活用し、単眼鏡や拡大読書器など補助具の使い方を学び、今ある視力を有効に使ってほしい、と話す。

高橋さんはさらに、「失明＝目が見えない、暗黒」といった視覚障害に対する誤解を取り除き、視覚障害者の就労や復職を支援できる環境づくりのためにも、再生医療とロービジョンケアを“車の両輪”として進めていく必要性を強調する。

報告４．心筋の再生医療の現状と展望

澤　芳樹（さわ　よしき）

大阪大学大学院医学系研究科
心臓血管外科教授

□略歴

1980年　大阪大学医学部医学科卒業
1983年　大阪府立母子保健総合医療センター心臓外科
1986年　大阪大学医学部附属病院第一外科 医員
1989年　ドイツMax-Planck研究所（フンボルト財団奨学生）
1992年　大阪大学医学部助手
1998年　大阪大学医学部講師
2002年　大阪大学医学部附属病院未来医療センターおよび臓器制御外科助教授を兼任
2005年　大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管・呼吸器外科 助教授、 科長
2006年　同　教授
2006年　大阪大学医学部附属病院未来医療センター・センター長

重症心不全に対する心筋再生治療

澤　芳樹・岡野光夫（東京女子医大教授）

〔第７回日本再生医療学会総会抄録より、2008年３月〕

近年の心臓病に対する治療の革新的進歩にかかわらず、重症心不全に対する治療体系は確立されていないのが現状で、心臓移植や人工心臓による置換型治療のみが有効な治療法とされてきた。しかしながら、これら重症心不全に対する置換型治療はドナー不足や免疫抑制、合併症など解決すべき問題が多く、すべての重症心不全患者に対する普遍的な治療法とは言い難い。

このような心臓移植の厳しい現況から、一時期バチスタ手術〔左室縮小形成手術〕などの他の外科治療が試みられるようになり、心臓移植の代替治療として大いに注目されるようになった。しかし、最近ではこれらの手術の限界もしだいに明らかにされるようになり、手術法の改良や適応の確立に努力が続けられている。

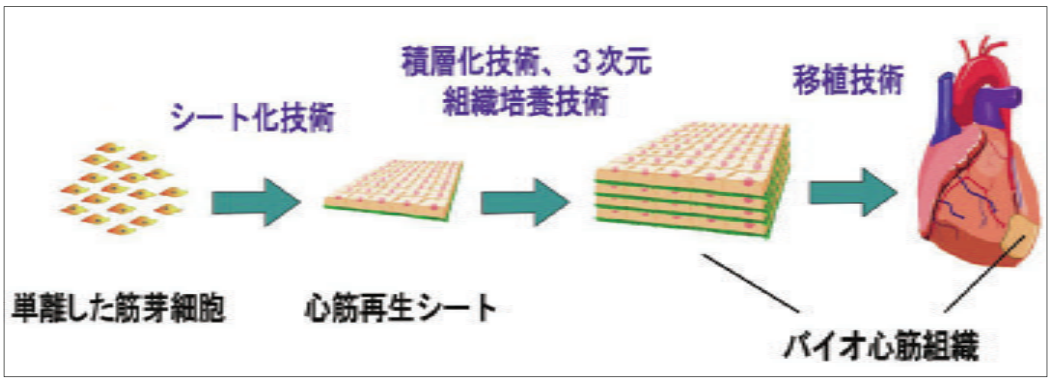
一方、最近、重症心不全治療の解決策として新しい再生型治療法の展開が不可欠と考えられる。心筋細胞は、殆ど分裂しないため、不全心筋において障害を受けた心筋細胞は、最終的にapoptosis〔ｱﾎﾟﾄｰｼｽ：細胞死〕等によりその数は減少する。しかし、最近、心筋細胞等による心筋への細胞移植は心機能を改善する事が報告され、筋芽細胞〔筋肉への未分化細胞〕による細胞移植の臨床応用が開始されている。

我々は、重症心不全に対する再生治療の臨床応用を目指して、自己細胞による再生治療法の前臨床試験や、臨床試験の準備を行うとともに、より広範囲の心筋再生治療法を目指した細胞シート工学による再生治療法の開発を行ってきた。このような心筋再生治療法のトランスレーショナルリサーチ〔基礎から臨床への架け橋となる研究〕による展開を報告する。

我々が臨床試験を開始した自己筋芽細胞及び自己骨髄細胞による心筋再生について概説する。心筋梗塞による慢性心不全犬に、自己骨格筋芽細胞及び骨髄単核球細胞の併用移植を行ったところ、それぞれの単独群に比し、心機能及び壁厚の回復と、リモデリング〔心室形態の変化が非梗塞領域に波及すること〕の抑制を認めた。

この前臨床試験の結果より、ヒト筋芽細胞をGMP〔医薬品製造品質基準〕に準拠して培養するCPC〔ｾﾙﾌﾟﾛｾｯｼﾝｸﾞｾﾝﾀｰ〕を整備するとともに、GCP〔臨床試験実施基準〕に準じた客観性の高い臨床試験プロトコールを作成した。現在、左室補助人工心臓を要する重症虚血性心疾患に対する自己細胞療法の臨床応用を開始し、４例に施行した。本研究は、Safety & Feasibility study〔安全性・妥当性試験〕であって、結果次第で今後更なる展開も必要と考えている。

〔次頁へ続く〕



一方、ungraftable〔非結合〕でありながら局所的虚血を有するCABG〔冠動脈バイパス術〕症例に対しては、その部位への自己骨髄由来CD133陽性細胞*による血管新生療法も、今後予定している。

次のステップの心筋再生として最近自己筋芽細胞シートによる心筋再生に取り組んでいる。広範囲の心筋再生治療法を開発するため、温度感応性培養皿を用いて自己筋芽細胞シートを作成し、心筋症ハムスターの不全心に移植したところ、均一構造をとって生着し、心機能の改善、生存率の向上がみられた。現在、自己骨格筋細胞によるシートの有効性を、豚心筋梗塞モデルおよび拡張型心筋症モデルである高速ペーシングによる犬心不全モデルを用いた前臨床試験で良好な結果を得たので、倫理委員会の承認を経て、DCM〔拡張型心筋症〕に対する臨床試験を開始し、第一例目は補助人工心臓の離脱するほどに、心機能が回復した。

このように、重症心不全に対し、新たな外科治療戦略として、心臓移植や人工心臓とともに、今後自己細胞を用いた再生治療が新たな治療法として有効性が証明されていけば、心不全に対する治療体系が確立されると考えている。

■ 心筋シートを用いた再生治療が成功！

〔新エネルギー・産業技術総合開発機構：NEDOのHPより、要約〕

2007年、大阪大学病院などのチームが、世界で初めて「心筋シート」を用いて、心臓の機能を回復させる手術に成功し、再生医療に道を開く成果となりました。この心筋シートは、患者本人の太ももの筋肉細胞から薄い細胞シートを培養し、直径約5センチの薄いシートを３枚ほど重ねたもの。この患者は、2006年2月に意識不明で救急搬送されるほどの重い症状でしたが、この手術を受けたため、現在ではほぼ正常な状態まで機能が回復し、日常生活には殆ど支障がないそうです。

画期的な心筋再生治療法　本研究では、新しい温度感受性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作製し、心臓へ細胞をシート状で移植するという技術を開発したのです。筋芽細胞シート移植は、心臓移植に替わる重症心不全の新たな治療法として期待されています。そして、従来の細胞移植治療よりも組織・心機能改善効果が非常に高いことを明確に証明しました。また、細胞シート工学を応用して、心筋再生治療に適用し、臨床試験を開始する段階にまで発展させたことは、極めて新規性・独創性が高く、世界に類を見ない革新技術です。

■「iPS細胞で心筋再生」共同研究、始動

＝京都大学、大阪大学

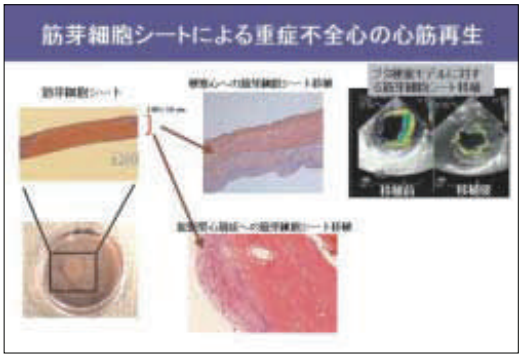
［読売新聞/2008年１月22日、要約］

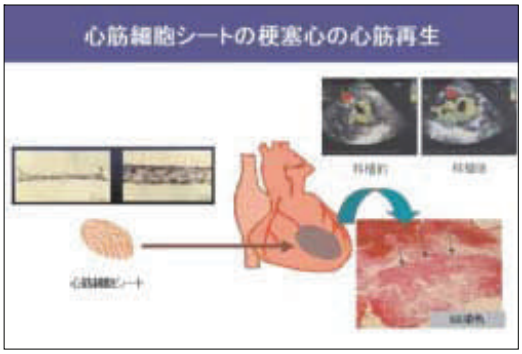
万能細胞（iPS細胞）を作製した京都大の山中伸弥教授と、筋肉から作った細胞シートで重い心臓病の治療に成功した大阪大の澤芳樹教授が、iPS細胞を使った共同研究を始めることになった。

世界初の二つの成果を組み合わせ、心筋の再生医療を目指す。

一方、京都大は22日、山中教授をトップとする「iPS細胞研究センター」の設置を正式に発表、再生医療の実現に向け、万能細胞研究が大きく動き出した。

澤教授らは昨年、患者の足の筋肉の細胞をもとにシートを作製。心臓移植が必要だった患者の心臓の周囲に張り付け、心機能の回復に成功した。シートは心筋にはなっていないため、ｉＰＳ細胞から変化させた心筋でシートを作り、治療に生かしたい考えだ。





報告５．iPS細胞による脊髄再生

岡野　栄之（おかの　ひでゆき）
慶應義塾大学医学部生理学教室教授

□略歴
1983年　慶應義塾大学医学部卒業
1983年　慶應義塾大学医学部助手
1985年　大阪大学蛋白質研究所助手
1989年　米国ジョンズ・ホプキンス大学医学部研究員
1992年　東京大学医科学研究所助手
1994年　筑波大学基礎医学系教授
1997年　大阪大学医学部教授
1999年　大阪大学大学院医学系研究科教授
2001年　慶應義塾大学医学部教授

■再生医療実現化を目指したヒトiPS細胞・ES細胞・体性幹細胞研究拠点

――代表研究者・岡野栄之慶応大学教授

〔http://www.lifescience.mext.go.jp
「ライフサイエンスの広場」より要約〕

○ 霊長類脊髄損傷ﾓﾃﾞﾙの確立とヒト神経幹細胞移植治療に成功

○ 臨床応用に向けた課題（将来の臨床応用）：
ヒトiPS細胞を用いた神経幹細胞の誘導と前臨床研究

○ 脊髄再生に向けた神経幹細胞移植には至適な時期がある

《損傷脊髄内の微小環境から神経幹細胞》

脊髄損傷後に、
患者さん自身のiPS細胞株の新規樹立３ヶ月
＋神経幹細胞の誘導と増殖４ヶ月
＋安全性チェック１年

○ セミオーダーメイド医療を目指した
ヒトiPS細胞ライブラリーの構築

【目的・目標】
ヒトiPS細胞の急性期疾患治療（例：脊髄損傷）への応用

【克服すべき課題】
† 何ラインの細胞が必要か（HALタイプ数）
→日本人ドナー由来170胚から作成したヒトES細胞のバンク構築で80％の日本人に適合する。ヒトES細胞を供給できる可能性を示唆（Nakajima F. et al., 2007）。

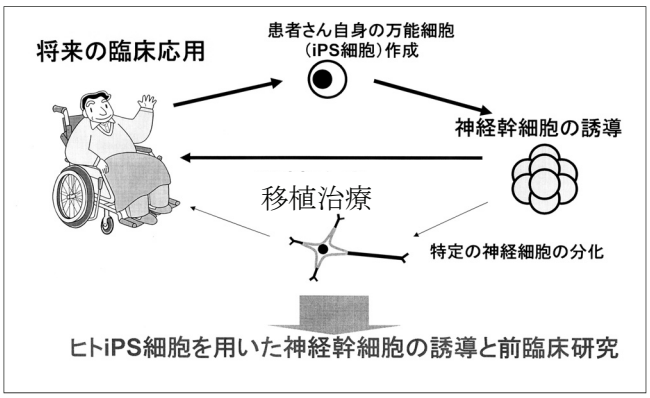
‡ どの細胞から作成するか？（倫理性、細胞収集能力）
→ドナーに特段の侵襲を加えることなく、多数の細胞・組織の収集が現実的に実施可能な細胞ソースの選定と数の見積り（大阪医療センター19年度年間集積実績：121症例[臍帯血80症例、胎盤41症例]）

↓ １拠点で実現可能な現実的な計画の立案

臍帯血・胎盤組織由来から樹立したヒトiPS細胞ライブラリーの構築（最低200HLAバリエーション作成をマイルストーンとして設定）
：国立病院機構大阪医療センター・金村米博

○ iPS細胞を用いた神経疾患の再生医療の開発
（将来の臨床応用）

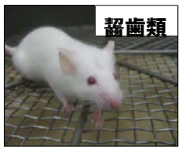
→ヒトiPS細胞、ES細胞、神経堤幹細胞*の治療効果の検討
霊長類前臨床研究による安全性と有効性の評価 ↗



ヒトiPS細胞を用いた神経幹細胞の誘導と前臨床研究

◆ **脊髄損傷に対する幹細胞治療の開発**（岡野栄之）

ヒトiPS細胞等を用いた脊髄損傷モデル動物の実験的治療



・ヒトiPS細胞の神経幹細胞への誘導法の確立
・NOD-SCIDマウス*損傷脊髄に対する
ヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植
ヒト神経堤幹細胞移植
ヒトES細胞由来神経幹細胞移植
＊：重症免疫不全マウス

マーモセット脊髄損傷モデルとiPS細胞を用いた自家移植モデルの検討（実験動物中研・伊藤との共同研究）

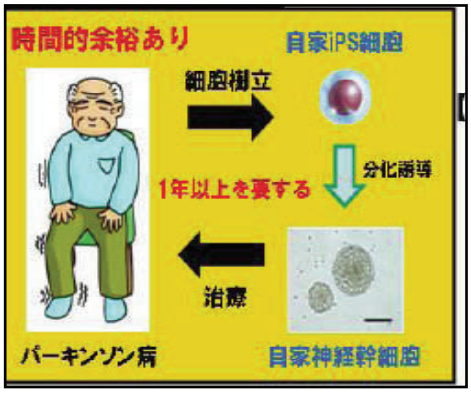
・マーモセットiPS細胞の確立
（前臨床試験に向けて）
・霊長類iPS細胞の神経幹細胞への分化誘導法の確立
・霊長類損傷脊髄への霊長類iPS細胞由来神経幹細胞移植
・霊長類損傷脊髄への霊長類神経堤幹細胞移植
・霊長類慢性期脊髄損傷モデルへの
神経幹細胞移植治療の開発

ヒトiPS細胞臨床研究に向けた条件検討

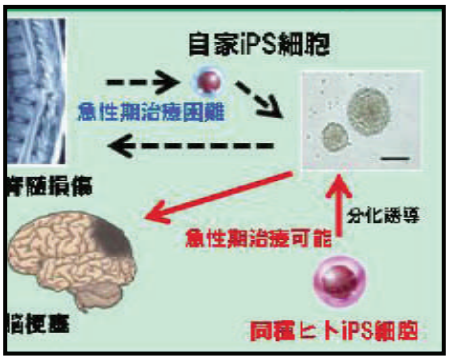
安全性の確立：腫瘍形成について
移植法の検討(移植方法・部位・細胞数)

臨床研究

臨床応用に向けた課題



慢性的に進行する疾患



突然発症し、急速に進行する疾患

■脊髄再生の現状と課題

中村　雅也・戸山　芳昭・岡野　栄之
〔第７回日本再生医療学会総会抄録、2008-3〕

われわれは脊髄損傷に対する再生医療を確立するために、ラットおよびサル脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の有効性を報告してきた。しかし、臨床応用に向けて解決しなければならない問題が山積している。

本シンポジウムでは損傷脊髄に対する再生医療を実現するために、現在われわれが取り組んでいる基礎研究を紹介し、今後の展望に言及したい。

１）　軸索伸展阻害因子の克服：損傷脊髄内に存在する軸索伸展阻害因子であるセマフォリン３Ａを抑制する薬剤を投与することにより、軸索再生が促進されて運動機能の回復が得られることを報告した。

２）　倫理的問題の克服：胎児組織を使用することに対する倫理的問題を克服するために、われわれは自家組織由来の体性幹細胞の細胞供給源として神経堤幹細胞とinduced pluripotent stem cells〔iPS細胞〕に着目し、これらの細胞の特性を明らかにし、損傷脊髄への移植療法の可能性を現在模索している。

３）　脊髄再生の評価法の確立：臨床では再生軸索を評価する方法が確立されていない。そこで、われわれはサル損傷脊髄に対し拡散テンソルMRIを撮像し脊髄投射路のtractography*を行い、描出された脊髄投射路のtractographyが組織所見を反映しており、神経損傷範囲や軸索再生評価の画像診断法の１つとして有用であると考えられた。これらの問題を１つずつ解決することにより近い将来に脊髄再生医療が確立できるものと確信している。

＊：MRI拡散強調画像から神経線維を画像上で可視化。

討 論 患者に語る：iPS細胞

司会：

高橋 真理子（たかはし まりこ）

朝日新聞科学エディター
日本科学技術ジャーナリスト会議
理事（国際担当）

□略歴

1979年　東京大学理学部物理学科卒業
同年　朝日新聞社入社

東京本社科学部員
出版局「科学朝日」編集部員
大阪本社科学部次長
などを経て

1997年～論説委員
（科学技術、医療担当）
2004年～科学医療部次長

□主な著書

『どうする移植医療』（共著）
『独創技術たちの苦闘』（共著）
『ノーベル賞を獲った男』（共訳）
『量子力学の基本原理―なぜ常識と相容れないのか』（訳書）
『スキャンダルの科学史』（編著）
『都市崩壊の科学―追跡・阪神大震災』（編著）

科学ジャーナリストとして多方面で活躍

高橋真理子さんは朝日新聞科学エディターとしてのお仕事以外にも、多方面で活躍されてきました。

エクセレントな科学情報誌として知られた東京電力の「イリューム（ILLUME）」〔2007年12月で休刊〕では、これまでに次の方々へのインタビューをされてきました。

岡田節人氏（第２号、1989年10月）、福井謙一氏（第３号、1990年4月）、小平邦彦氏（第４号、1990年10月）、江崎玲於奈氏（第20号、1998年11月）、村上陽一郎氏（第23号、2000年６月）、小柴昌俊氏（第32号、2004年12月）――何人ものノーベル賞受賞者を含む、まさに日本を代表する科学者の方々です。

日本せきずい基金との関係では、2001年に私たちが開催したカナダの呼吸器使用者の講演会を取材され、「日本では二重の不幸：せき髄損傷」として社説を執筆されました〔2001-6-1〕。

その後、2005年10月の第１回脊髄損傷者支援イベント「Walk Again」では司会を担当していただきました。

マスコミ各社の科学ジャーナリストの方々が作られた「日本科学ジャーナリスト会議」では長年、副会長を務めてこられました。2005年２月には慶応大学21世紀COEプログラムの生命倫理学講座で、「先端医療の倫理と報道」を講演。2007年10月につくばで開催された日本理学療法大会では「次世代の動作補助ロボットスーツHAL」（講師：山海嘉之筑波大教授）のコーディネーターを務めました。

2007年度の「朝日賞」は「万能細胞作成に関する新手法の開発と実証」の業績で山中伸弥・京都大教授が受賞しました。この受賞記念講演会が本年３月21日に東京の有楽町朝日ホールで開かれました。「ｉＰＳ細胞が作る新しい医学」と題して、山中教授が再生医学の基本からＥＳ細胞、ｉＰＳ細胞の作成や今後の展望 を語りましたが、この司会を務めたのが高橋真理子さんでした。

シンポジウム「患者に語る：iPS細胞」に、まさに適任の方に司会者を引き受けていただくことができました。

〔日本せきずい基金事務局〕

■用語解説

〔日本せきずい基金事務局編〕

CD133陽性細胞　CDとはCluster of Differentiation の略で、白血球（リンパ球を含む）上に発現する分子に番号がつけられている。表面抗原CD133を発現する細胞のこと。

エピジェネティクス　個体発生の過程で、親から受け継いだ塩基配列を維持しながら、遺伝子発現を変化させる仕組み。

幹細胞　組織や臓器の基となる細胞を生み出す「母細胞」。自分と同じ幹細胞を複製しながら、同時に組織や臓器を構成する細胞を分裂によって生み出していく。例えば皮膚細胞は、表面から角質化した細胞が剥がれる一方で、最深部にある皮膚の幹細胞から、常に新しい細胞が生まれていく。

キメラ動物　２個以上の胚に由来する細胞集団（キメラ胚）から発生した個体を指す。

神経堤（ｼﾝｹｲﾃｲ）**細胞**　脊椎動物の発生において、神経堤細胞は神経板の両縁に生ずる外胚葉由来の細胞。自己再生能と多分化能を有す。遊走によって胚に広く分布し、神経細胞やグリア細胞・皮膚色素細胞・副腎髄質細胞・顎顔面の間葉細胞（骨・軟骨など）・血管平滑筋細胞など多様な組織に分化する。

線維芽細胞　真皮にある細胞のことでコラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸などの真皮成分を生み出す役割をしている。

多能細胞　受精卵から全身の組織や臓器が発生してくるように、あらゆる身体組織や臓器をつくる細胞に分化・増殖する能力を持つ。「万能細胞」とも呼ばれる。

テロメラーゼ　真核生物の染色体の末端部にある構造。テロメアの長さが細胞の分裂回数を制限している。テロメアを合成する酵素がテロメラーゼ。

マイクロアレイ　数万から数十万の区画に区切られた約 1cm四方のスライドガラスまたはシリコン基盤の上に1本鎖DNAの部分配列を固定したもの。全ての遺伝子の発現パターンを同時に知ることができる。

胚　一般に、１つの受精卵が７～８回分裂（卵割）するまでの個体発生の早期の諸段階を「胚」といい、妊娠８週末までの初期胎児（胎芽）をいう。

胚細胞は、胚の成長（発生）に必要なプログラムすべてを実行する能力（細胞分裂を推進する能力）と、身体細胞の全てのルーツになる増殖能力（どんな身体細胞にもなれる能力）を持つ。胎児段階では免疫システムが完成されておらず、移植による拒絶反応が起きにくい。

初期――　卵子の受精の結果できた着床前の細胞の固まりをいう。

胚性幹細胞(ES細胞)　体を構成するすべての細胞に分化できる特殊な性質を持った幹細胞。初期の胚が外胚葉・中胚葉・内胚葉の３胚葉のいずれかが分化したものが各臓器の幹細胞であり、この幹細胞の基になる胚を作る幹細胞（＝胚性幹細胞）。

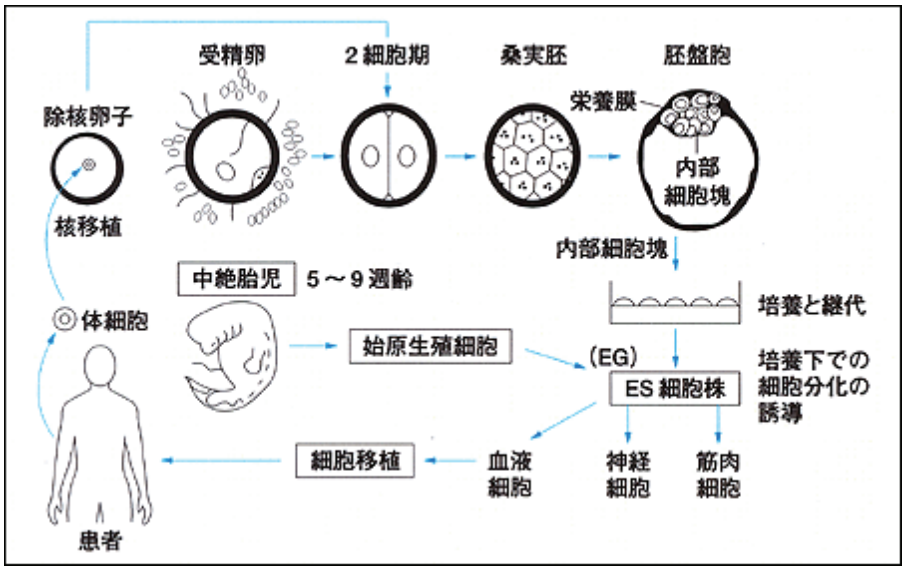
――の3条件

①着床前後の胚から採取した細胞由来であること。
②未分化のまま培養が続けられること。
③培養後も、外胚葉・中胚葉・内胚葉という胚の３要素に分化すること。

ベクター　細胞外から内部へ遺伝子を導入する際の「運び屋」の役割を果たすもの

レトロウィルス　標的の宿主の細胞内に入ると、RNA〔リボ核酸〕と逆転写酵素を放出し、ウイルスRNAを鋳型としてDNAをつくり、そのウイルス由来のDNAを宿主細胞のDNAに組みこませまる。この過程が、DNAを鋳型としてRNAをつくるという人間の細胞で起こるパターンと逆であることから、逆向きを意味する「レトロ」と名づけられている。

レポーター遺伝子　その遺伝子が発現しているかどうかを見やすくするための特殊な遺伝子



ＥＳ細胞による再生医療

科学

kagaku@asahi.com

iPS細胞 74%認知

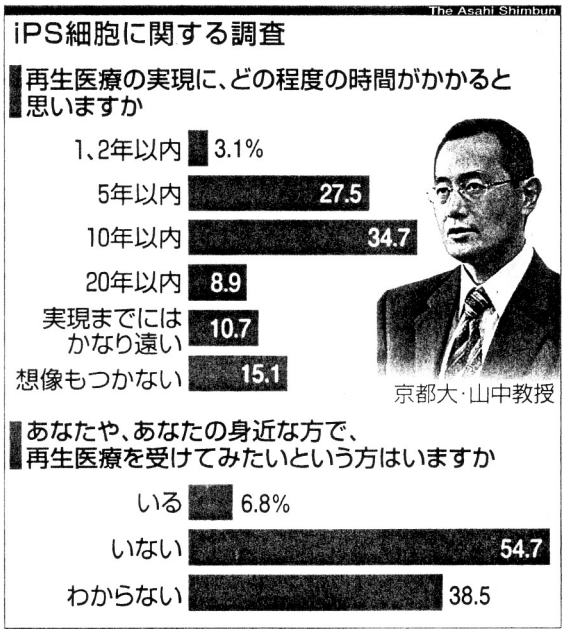
京大と本社調査 研究促進に期待大

京都大の山中伸弥教授らが世界に先駆けて開発した人工多能性幹細胞（iPS細胞）は、どれくらい認知され、どう考えられているのかを探るため、朝日新聞と京都大学は共同調査をした。朝日新聞の会員サービス「アスパラクラブ」ホームページ上で、アンケートを行い、1万4908人の回答を得た。

iPS細胞という言葉を聞いたことがある人は74%、再生医療は87%にのぼった。iPS細胞に関する研究は9割の人が「必要」と答えた。

再生医療の実現は、「10年以内」と考える人が35%で最も多く、「5年以内」が28%、「想像もつかない」が15%だった。人のiPS細胞から卵子や精子を作る研究は禁止されている。これについては「現状のまま禁止」が30%に対し、「慎重に研究の枠組みを整えた上で進めるべきだ」が58%にのぼった。

「研究協力を求められたら？」という問いには「血液や細胞の提供、寄付などの形で研究に協力したい」が22%だった。



ビジョンに向かい続ける会社でありたい。

ファイザーは、9つの価値規準を全社で守りながら、
より社会に貢献できる薬づくりを目指しています。

Pfizer

Working for a healthier world™

ファイザー株式会社　www.pfizer.co.jp

Good Enjoy Drive

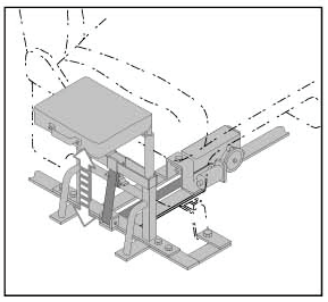
みんなで出かけよう

全国のサービスネットワークがさまざまなニーズに合わせてご提供致します。

APドライブ
（手動運転装置）

新商品 リモコングリップⅡ
（無線式でウインカー等を操作します。）

オートボックス
（車椅子収納装置）



新商品 パワーサイドサポート
（座面が上下して運転席への乗り移りを容易にします。）

福祉車両総合メーカー **株式会社 ニッシン自動車工業**

本社
〒349-1148
埼玉県北埼玉郡大利根町豊野台1-563-12
Tel.0480-72-7221 Fax.0480-72-7223

愛知豊明工場
〒470-1161
愛知県豊明市栄町新左山1-755
Tel.0562-97-1091 Fax.0562-97-1092

NISSIN CONTROL SYSTEM ニッシン自動車 | 検索

科学技術振興機構（ＪＳＴ）

ＪＳＴについて：

ＪＳＴは、文部科学省傘下の独立行政法人の一つであり、科学技術基本計画の中核的実施機関として、我が国のイノベーションの創出の源泉となる「知の創造」から「研究成果の社会・国民への還元」までを、総合的に推進します。それとともに、その基盤となる「科学技術情報の提供」、「科学技術に関する理解増進活動」などを推し進めてまいります。

ＪＳＴは日本のiPS細胞研究の支援に取り組んでおります：

ＪＳＴの戦略的創造研究推進事業では、チーム型研究（ＣＲＥＳＴ）の「免疫難病・感染症等の先進医療技術」研究領域（研究総括：岸本忠三 大阪大学 教授）の中で、平成１５年度より京都大学 山中伸弥教授を研究代表者とする研究課題「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」の支援を進めてまいりました。本課題研究において、マウスおよびヒトｉＰＳ細胞の樹立という優れた研究成果が生まれました。

現在、ＪＳＴは、文部科学省と連携をとりつつ、再生医療に結びつく多能性幹細胞（ｉＰＳ細胞）研究の一層の促進を図るため、平成１９年度から戦略的創造研究推進事業の中に「ｉＰＳ細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」を設けて取り組んでいます。本プログラムは次の３つの柱から構成されています。

① 京都大学 山中伸弥教授を中心とした「山中ｉＰＳ細胞特別プロジェクト」の推進により、山中教授の研究活動の更なる発展を目指します。
② チームによる研究推進制度（ＣＲＥＳＴ）における「人工多能性幹細胞（ｉＰＳ細胞）作製・制御等の医療基盤技術」（研究総括：須田年生 慶應義塾大学 教授）を推進しております。本年度は、公募により１０件の研究課題を採択いたしました。
③ 個人研究者による研究推進制度（さきがけ）における「ｉＰＳ細胞と生命機能」（研究総括：西川伸一（独）理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 副センター長）を推進しております。本年度は、公募により１０件の研究課題を採択いたしました。

ＪＳＴでは、これら３つの柱の相互間の連携を緊密に図りながら、全体を一体として推進していくこととしております。また、このプログラムの中で、研究推進に伴う知的財産の確保の支援、国際シンポジウムの開催等にも取り組んでおります。