

科学の
峰々

64

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター長、幹細胞治療部門教授

中内 啓光 先生 に聞く

“幹細胞研究”と
再生医療の可能性 上

と き：2011年6月6日
と ころ：東京科学機器協会会議室

聞き手：佐藤 紀一 東京科学機器協会 副理事長／広報委員長
 藏満 邦弘 同 事務局長／編集長
 岡田 康弘 同 事務局／主事
 (取材・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

中内 啓光先生のプロフィール



- 1978年 横浜市立大学医学部卒業
- 1978年 横浜市立大学病院内科研修(～1979年)
- 1983年 東京大学大学院医学系研究科修了
- 1983～1985年 スタンフォード大学医学部遺伝学リサーチフェロー
- 1984年 順天堂大学医学部免疫学研究室助手・講師(～1987年)
- 1987年 理化学研究所・国際フロンティア研究システム研究員、造血制御研究チーム・チームリーダー(～1995年)
- 1993年 筑波大学基礎医学系・免疫学・教授(～2002年)
- 1997年 JST CREST「生体防御のメカニズム」領域研究代表者(～2002年)
- 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・高次機能(幹細胞治療)研究分野教授(～2008年)
- 2008年 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長、ERATO「中内幹細胞制御プロジェクト」研究総括、東京大学iPS研究拠点リーダー

〈賞〉

平成16年度第41回ベルツ賞 他

〈学会・学術関連〉

日本再生医療学会理事長
 日本サイトメトリー学会理事
 日本免疫学会評議委員
 日本血液学会代議員



幹細胞を使った 新しい医療の開発を目指して

— 中内先生は東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センターのセンター長であり、幹細胞治療部門の教授ということですが、まず、幹細胞治療研究センターや幹細胞治療、再生治療とはどのようなものか、簡単にご説明していただけますか。

中内 再生医療とは、自然には再生できない臓器や組織の欠損、障害などを修復させ、機能を回復させる医療のことで、幹細胞を使った再生医療は、ご存知のように、新しい分野で、世界的に注目されています。

日本では我々が考えている幹細胞を使った再生医療は、具体的にはまだあまり進んではいませんが、将来的に重要な医療の一分野となることは間違いありません。

では、幹細胞治療とは何かということですが、幹細胞を使った昔から行われている医療に骨髄移植があります。今はこれを造血幹細胞移植と言うことが多くなっていますが、東大の医科学研究所は、骨髄移植や臍帯血を使った移植では世界でもトップクラスの実績を誇っており、臨床から基礎研究まで幹細胞に関連した研究を行っている研究者がたくさんいます。

このような研究者を機能的につなげて、新しい医療を開発する場を作りたいということで、私たち

は政府に概算要求を出し、それが3年前に認められ、幹細胞治療研究センターがつくられました。

幹細胞治療研究センターの当面の狙いは、臨床において骨髄移植や臍帯血移植を高齢者にも行えるようにすることです。現在、それらの移植は55歳という区切りがあります。しかし、移植を必要とする人の多くが55歳以上になっている現状を考えると、高齢者にも有効な治療の確立が求められています。

それともう1つ、我々が狙っているのが、臨床と幹細胞の基礎研究を結びつけ、新しい治療法や病気を発見し、その分野の先端医療を確立することです。

— 幹細胞治療の1つに骨髄移植があるということですが、幹細胞とは何か、ご説明していただけますか。

中内 幹細胞を定義すると、自分自身を複製する「自己複製能」と、ほかのいろいろな細胞をつくる「多分化能」を持った細胞となり、幹細胞はこの2つの能力によって自らを維持しつつ、組織や臓器の発生、修復、維持を行っています。

この幹細胞は「組織幹細胞」と「多能性幹細胞」に分けられます。組織幹細胞とは、特定の組織や臓器に限って細胞をつくる幹細胞のことで、例えば、血液の細胞をつくる造血幹細胞や神経の細胞をつくる神経幹細胞などがあります。

多能性幹細胞とは、ほぼすべて

の細胞に分化できる幹細胞のことです。これにはES（胚性幹）細胞、iPS（人工多能性幹）細胞などがあります。なお、多能性幹細胞は、一般的には万能性幹細胞とも呼ばれています。

マウスの骨髄から造血幹細胞を取り出すことに成功

— 幹細胞に関して、先生はどのような研究を進めてこられたのでしょうか。

中内 どのようなことをしてきたか、私の経歴と関連してお話ししましょう。

私は横浜市立大学の医学部を卒業し、内科の医者をしていました。しかし医者といっても治せる病気は限られており、医療の限界を感じるようになりました。そこから、もっと根本的な治療ができないかと考えるようになり、東大の大学院に入り直し、免疫学を勉強し始めました。

その後、米国に留学してから帰国し、自分の研究室を持った訳ですが、そこでの最初の目標は、臓器不全症の治療でした。現在、臓器不全症の治療法には、人工臓器と臓器移植の二通りがあります。私は免疫学のほうから、臓器移植をしたときの拒絶反応を防ぐような研究ができればいいと考えていました。

しかし臓器移植には、免疫学の問題というより、そもそもドナー臓器が足りないという大きな問題

があったのです。また、人工臓器についても、生体適合性や患者のQOL、医療費などの問題があります。そのとき臓器を再生できればいいと漠然と思ったのですが、再生臓器はまだSFの世界でした。

しかし考えてみれば、骨髄移植は名前は移植ですが、実はほかの人の血液中の幹細胞を使って、骨髄の組織を再生していることなのです。当時も概念としては、骨髄の中にある細胞が移植した人の骨髄に行き、新しく血液系をつくるので治療になるのだと考えられていました。ですが、そのころは造血幹細胞とは何か、その本態は分かっていたりなかったのです。

そこで免疫学の研究から幹細胞の研究へと移り、造血幹細胞とは何かを明らかにすることに研究の焦点を絞っていきました。

研究を始めてから6年ぐらいかかりましたが、アメリカで開発さ



幹細胞研究に大きく貢献したFACS

れた、細胞を生きのまま分離できるFACSという最新の機械を使い、マウスの骨髄の中にある造血幹細胞をとってことに成功しました。これが幹細胞に関する、私の最初の大きな仕事になりました。

骨髄を再生し造血幹細胞の自己複製能と多分化能を証明

— 造血幹細胞の取り出しに成功したことで、その後、研究はどのように進んだのでしょうか。

中内 次に取り組んだのが、骨髄の再構築です。血液の中にはさまざまな血液細胞がありますが、ヒトの体の中では毎日1兆個の血液細胞がつくられています。これは造血幹細胞が自分自身を複製し、なくならないようにすると同時に、他のさまざまな血液細胞をつくり出しており、それが日々行われているので、我々は貧血にならないわけです。そのもとが造血幹細胞です。

つまり、造血幹細胞に自己複製能と、他のいろいろな細胞を作り出せる多分化能があるなら、造血幹細胞が1個あると、骨髄を再構築できるはずですが、当時としては思い切った実験でしたが、1個の造血幹細胞から骨髄を再生するという実験を行い、それがうまくいきました。

実はそう簡単に再生できるものではないと思っていたので、私自身、驚くとともに、幹細胞には優れた能力があると実感しました。

それが発表され、幹細胞はすごいと認められるようになったのです。

ついでに言うと、人は毎日1兆個を超す血液細胞をつくっており、この働きが壊れると、血液ができない病気、いわゆる再生不良性貧血になります。このプロセスがどこかでがん化すると、白血病になります。

白血病の治療はがん化したところに放射線をあて、そこを1度からっぽにして、よそから造血幹細胞を移植して血液細胞を再生しているのです。骨髄移植、あるいは造血幹細胞移植と言っていますが、やっていることは幹細胞による再生です。

— 先生が研究を始めた当時、幹細胞の研究はどういう状況にあったのでしょうか。

中内 造血系の研究をしている人はいました。ただ、造血幹細胞そのものをとってきて、1個の造血幹細胞から骨髄の再生を試みた研究は、世界的に見てもなかったと思います。実験は常軌を逸している感じがしなくもありませんでしたが、私としては、造血幹細胞の能力を究極の形で証明したかったのです。

幹細胞から人工的に臓器はつくり出せるのか？

— 骨髄の再生に成功したわけですが、臓器の再生は可能なのでしょうか。

中内 血液は臓器という感じはしないと思いますが、私の最初の目標が臓器をつくることですから、肝臓の幹細胞を使って肝臓をつくってみようと、血液と同じような方法で研究を始めました。

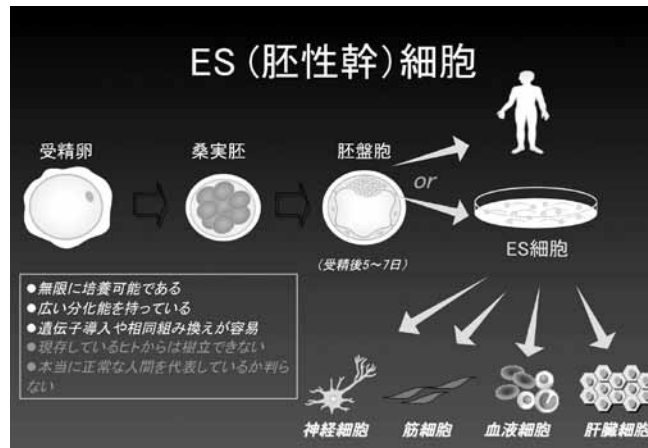
これも方法は確立したのですが、臓器を作り出すのはそう簡単ではないと分かりました。

肝臓の1個の幹細胞を培養すると、確かに肝臓らしい構造体できてきました。初めはそれができただけでも驚きでしたが、その構造体は何カ月培養しても、立体構造はつくらず、臓器にはなりませんでした。

それから長い間、いい方法はないかと考えていたのですが、試験管の中でつくことはあきらめ、アイデアとしては以前からあったのですが、他の動物の個体の中で臓器をつくるという方法を試し始めました。それが5年ほど前になります。

具体的にはマウスを使い、膀胱をつくる実験を行いました。方法としては、あらかじめ膀胱の形成に必要な遺伝子を壊してしまい、膀胱のないマウスを用意します。そのマウスから取ってきた受精卵(胚)に、正常な幹細胞を混ぜます。ここで正常な幹細胞と膀胱ができない胚が混ざり合った胎児になります。それを仮親のマウスの子宮に入れてあげると、やがて子供として生まれてきます。

このとき混ぜる幹細胞は、ES細胞やiPS細胞などの、他のいろいろな細胞に分化できる多能性幹



細胞です。

その生まれてきた子供を調べると、本来は膀胱がないはずなのに、ちゃんと膀胱があり、しかも、混ぜた幹細胞由来の膀胱であることが分かりました。

つまり、ある臓器を欠損させた動物の受精卵100個ぐらいの細胞に増えた段階の胚に、その臓器の多能性幹細胞を混ぜてあげると、そこから先は多能性幹細胞が増殖分化して、ちゃんと臓器を持った個体として生まれてくるということです。

生きているヒトからは つukれないES細胞の問題点

— 多能性幹細胞にES細胞やiPS細胞などがあるということですが、両者の違いはどのような点なのでしょう。

中内 まず、ES細胞について説明しましょう。受精し、精子と卵子が一緒になると細胞は急速に分化します。受精後、1週間ほどす

ると、さっき述べた100個ぐらいの細胞のかたまりである胚盤胞と呼ばれる胚になります。その中の小さな細胞のかたまりが動物の体になっていきます。

ES細胞は、やがて体になっていく胚盤胞の一部の細胞をとってきて、ある特定の条件で培養してできる細胞のことです。

このES細胞は無限に培養することができ、いろいろな細胞に分化させることもできるので、12年前にヒトのES細胞ができたとき、世界中が喜びました。使い道によっては、とても良い医療の材料になります。

ただし、ES細胞をつくるには胚盤胞を壊さなければならず、すでに生まれてきたヒトの胚盤胞を壊すことは不可能なので、自分自身のES細胞をつくることはできません。そういう問題があります。

ES細胞由来の細胞を治療に使おうとすると、自分自身の細胞でないため、免疫拒絶や感染の問題が考えられます。そこで自分自身の細胞から多能性幹細胞がつくれ

ないか、ということが課題になってきます。

再生医療にクローンの技術が使われることはあるのか？

— 本人の体細胞からES細胞をつくり出す方法はあるのでしょうか。

中内 1つはクローン胚の技術が考えられます。昔からの常識では、細胞の分化は一方向であり、若さを逆戻りすることはできません。しかし、それを打ち破ってしまうのがサイエンスの面白いところで、それがクローン動物です。

クローンを簡単に説明すると、髪の毛などの細胞からとってきた核を、あらかじめ核を取り除いた未受精卵に移植します。すると驚いたことに、年を取った核が未受精卵のように若返り、発達を始めるのです。

これを核移植、若返ることを初期化と言います。核移植後、1週間ほどして、これを仮親の子宮に入れると、やがてクローン動物が生まれてきます。

以前はほ乳類ではできないと思われていたのですが、イギリスのクローン羊のドリーの実験で可能なことが示され、世界的な反響を呼びました。核を提供した羊とドリーは全く同じゲノムを持っていて、彼らは年の違う一卵性双生児のようなものです。

ヒトでは、まだうまくいきませんが、頑張れば可能だと思

います。ヒトから体細胞をとってきて、核を取り除いた未受精卵に移植すると、やがて胚盤胚、別の言い方をするとクローン胚になります。このクローン胚を壊して細胞を培養すれば、ES細胞ができます。同じゲノムを持っているので、そのヒト自身のES細胞と言えます。

問題は技術的にひじょうに難しいことと倫理上の問題です。それと社会的に見ても、代理母の子宮を使い、年齢の違う一卵性双生児(クローン人間)をつくることに恐れを抱く人は多いでしょう。

医療価値の高さから世界的に注目を集めるiPS細胞

— クローン人間というだけでも、日本人にとっては心理的なハードルが高いように思われますが？

中内 我々としても、なんとか別の方法で大人の細胞を若返らせることができないかを考えていました。そんなとき出てきたのがiPS細胞です。驚くべき方法でこれを

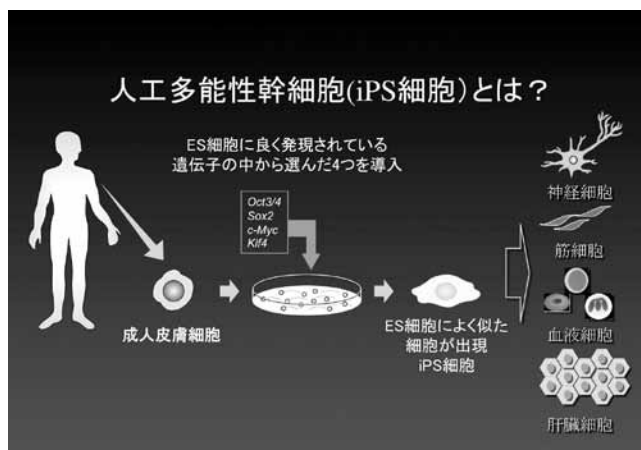
解決したのが、京都大学の山中伸弥先生たちの研究でした。

その方法とは、簡単なことだったのですが、大人の皮膚の細胞をとってきて、ES細胞とよく発現する遺伝子を4つ入れるだけで、ES細胞と同じような細胞ができるのです。人工的に誘導した多能性幹細胞ということで、人工多能性幹細胞、すなわちiPS細胞と名付けられました。

いったんできると、ES細胞と同じように無限に培養でき、いろいろな細胞に分化することが報告され、世界中が驚きました。

これにより倫理的に問題のある方法を使わなくても細胞を若返らせ、患者本人の細胞で、ES細胞を使った治療と同じことが可能になります。

ここでポイントをまとめると、次のようになります。iPS細胞とは健常人や患者本人から容易につくれる多能性幹細胞である。日本に一例しかないような珍しい病気の患者などから細胞をとり、培養してさまざまな研究に使うことも



組織幹細胞、iPS細胞、ES細胞の比較

	ES細胞	iPS細胞	組織幹細胞
試験管内増殖能	極めて高い	極めて高い	組織による
分化能	非常に大きい	非常に大きい	限定的
臨床応用	分化誘導が必要	分化誘導が必要	直接移植可能
腫瘍性増殖	可能性あり	可能性あり	無し
移植	免疫拒絶がある	免疫拒絶なし	免疫拒絶なし
倫理的問題	あり	無し	無し

●無限に培養可能である
●高い分化能を持っている
●遺伝子導入や相同組み換えが容易

できる。無限に培養できるので、世界中の科学者に研究の材料を提供することも可能となる。遺伝子の組み換えもできるので、遺伝病の治療にも利用できる、ということになります。

こうした点からiPS細胞の将来的な医療価値はひじょうに高く、世界的に注目されているのです。

現在進められている 幹細胞を利用した臨床研究

— 幹細胞は自己複製の能力や他のさまざまな細胞をつくる能力があるということですが、幹細胞を使った治療にはどのようなものがあるのか、また、幹細胞の臨床研究が進んでいる国というと、どこになるのでしょうか。

中内 欧米が進んでいますが、特にアメリカは圧倒的です。アメリカの場合、ベンチャー企業が中心となり、臨床研究を進めています。例えば、糖尿病、クローン病、心筋梗塞など、どんどん治療してい

ます。創薬への応用も行われており、メガファーマなどがさかんに利用しています。

それに対し、日本はいち早くガイドラインを作ったのですが、厳しすぎた為、ヒトES細胞を用いた研究が非常にやり難くなりました。

日本はマウスを使った研究は得意なのですが、ヒトへの応用はガイドラインが厳しく、欧米からは完全に遅れをとりました。iPS細胞ができたことで、最近、急に規制をゆるめたのですが、ポジティブな面を見ないで、倫理ばかりが強調されていたのです。

ヒトのES細胞ができてから12年目の今年になって、米国でやっとES細胞の臨床研究が始まりました。日本にはいまだに臨床に使えるES細胞がなく、外国から輸入しなければならない状況です。

世界の常識は、まず組織幹細胞の治療、次にES細胞による治療、それからiPS細胞という順です。それが日本ではES細胞がつかれなかったため、いきなりiPS細胞

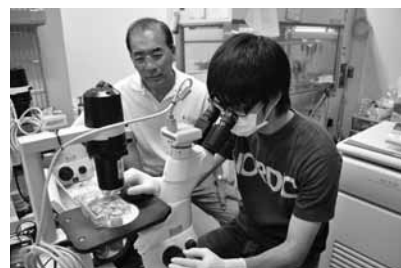
の治療をやろうとしているわけです。

— 日本での幹細胞治療は今後、どのように進むのでしょうか。

中内 日本での幹細胞の臨床研究はまだ少なく、18ぐらいしか承認されていません。ほとんどは大学の研究レベルで、骨髄を使ったものです。

今後、どう実現されるのかについては、眼科での加齢黄斑変性や網膜色素変性症、それからパーキンソン病、脊髄損傷、拡張型心筋症、心筋梗塞などについての研究が進められていて、臨床への応用も比較的近いと考えられています。

また、幹細胞はヒトに投与するだけでなく、創薬試験や毒性試験に使われたり、献血に依存しない輸血のソースとしての利用も考えられており、少子化で献血者が減少している今、この点でも注目されています。



東大医科学研究所
幹細胞治療研究室内の風景

次号では中内 啓光 先生
“幹細胞研究”と再生医療の可能性 (下)

において続きをお話いただきます。