

主要新聞朝刊 TOP を飾った『iPS細胞』の研究進展について

Y. K.

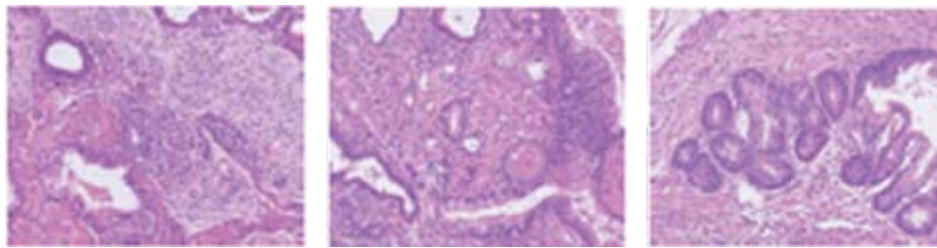
6月9日付け朝刊主要紙の一面に、「iPS細胞」(人工多能性幹細胞)の臨床応用が早まりそうな予感を感じさせる記事が載せられた。そこでこの機会に最近のiPS細胞を取り巻く状況を紹介しておきましょう。

1. 魔法の遺伝子「Glis1」を用いた安全な iPS細胞の高収率作製に成功

京大ウイルス研／京大iPS細胞研究所(「CiRA」)前川桃子助教とCiRA 山中伸弥教授らの研究グループが、転写因子「Glis1」により安全なiPS細胞の高収率作製に成功したとの下記『ニュース』が、世界的権威の英国科学誌「Nature」6月9日号に掲載された。

『従来は、レトロウイルスベクター(ウイルス由来の運び屋)で4つの転写因子(蛋白質合成は、DNA上の遺伝子を鋳型にしてメッセンジャー(mRNA)が転写され、mRNAが核外のリボゾーム上で翻訳される過程で成り立つ。Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)を線維芽細胞(皮膚由来)に導入してiPS細胞を作製していたが、原がん遺伝子c-Mycによる腫瘍発生が懸念されていた。また、c-Mycなしでの誘導では、作製効率が低いこともあり、安全なiPS細胞を効率よく誘導する方法の開発が望まれていた。前川助教は、iPS細胞誘導に関与する新規因子の1400余りの遺伝子の探索で、受精前とその直後に現れる「Glis1」という遺伝子探索に成功した。この「Glis1」を3因子(Oct3/4, Sox2, Klf4)と一緒に、マウスまたはヒトの線維芽細胞にレトロウイルスベクターを用いて導入したところ、いずれにおいてもiPS細胞の樹立効率が顕著に改善された。さらに、「Glis1」は初期化が不完全な細胞の増殖を抑制し、完全に初期化した細胞のみ増殖することを明らかにした。また、「Glis1」が初期化を促進する機構についても詳細な解析を行った。今回発見された転写因子「Glis1」とそこから得られた知見は、将来の臨床応用に役立つことが期待される。』

山中教授の話では、「マウスの実験では、これまでの4遺伝子を用いるとiPS細胞群の収率が約20%だったものが、c-Mycを「Glis1」に置き換えると収率がほぼ100%になる。同じく、人の細胞でも約10%だった純度が、約50%の純度になる驚異的な収率だった。「Glis1」は、収率を5倍にし、がん化のリスクを防ぐ『魔法の遺伝子』だ。「Glis1」を含めた4因子による作製の研究が進めば、数年後には網膜などで臨床試験が始められるのではないか」とのことである。



神経細胞

平滑筋

円柱上皮

図 1 : Oct3/4, Sox2, Klf4, Glis1 を導入作製された iPS 細胞由来の奇形腫 (マウス) 3 種類の胚葉を確認、多能性示せた。



図 2 : Oct3/4, Sox2, Klf4, Glis1 を用いて樹立された iPS 細胞由来のキメラマウス (左) とその子供 (右) キメラマウスでは茶色白のまだら模様であったのが (左)、その子供では全身が茶色の体毛になり (右)、iPS 細胞が生殖細胞へ分化を明らかにできた。

2. 難病「脊髄小脳変性症」及び「筋萎縮性側索硬化症 (ALS)」の原因遺伝子解明と iPS細胞

脊柱靭帯骨化症の原因遺伝子解明(ゲノム解析)に関連する話として、「脊髄小脳変性症」及び「筋萎縮性側索硬化症 (ALS)」 2 特定疾患(難病)の研究成果を述べておこう。

京大医学部 小泉昭夫教授と岡山大学医歯薬学総合研究科 阿部康二教授の共同研究による難病の原因遺伝子発見の以下「ニュース」が6月17日 国際科学雑誌 *The American Journal of Human Genetics*(米国人類遺伝学会雑誌)に発表された。研究段階だがiPS細胞が着々とこの2難病原因解明や創薬研究に使われている。

「脊髄小脳変性症は、映画やテレビの「1 リットルの涙」で紹介されたように、主に小脳が障害される疾患で、歩くときにふらつく、手足の動きが悪くなる、ろれつが回らなくなるなどの症状があらわれ、病状が進むと多くの方が歩けなくなる。日本では 10 万人あたり 5~10 人の患者さんがいる。また筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は筋肉を動かしている運動ニューロンを中心に障害がおこり、手足、のど、呼吸に必要な筋肉がやせて力が入らなくなる疾患です。わが国での頻度は 10 万人あたり 2~7 人と考えられている。これらの疾患は命にかかわる重要な機能が損なわれるのは言うまでもありませんが、患者さんの生活の質を大きく低下させる点からも患者さんの負担となっている。

脊髄小脳変性症および筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、どちらも1993年に初めてそれぞれの原因遺伝子が発見されて以来、多くの原因遺伝子が見つけれられてきた。しかし、原因遺伝子がどのように症状を発症させたり、小脳や運動ニューロンの神経細胞死を引き起こすのかは不明であり、治療の開発には至らなかった。今回脊髄小脳変性症に特徴的な小脳障害に加え、病状の進展にともない筋萎縮性側索硬化症(ALS)に類似した運動ニューロン障害を呈する新たなタイプの遺伝性神経変性疾患を見出し、脊髄小脳変性症36型と名付け、さらにその原因遺伝子を発見した。……(途中省略)……マイクロRNAは様々なタンパク質の翻訳を制御することで神経変性疾患・がんなどの発症に重要な役割を果たすことが最近明らかになり、注目を集めている。MIR1292はグルタミン受容体の翻訳抑制により、神経細胞の電気信号を制御していると推測され、MIR1292の減少が運動ニューロン障害に関与する可能性が見出された。

既に研究グループは、現在脊髄小脳変性症36型の患者さんのご協力をいただきiPS細胞を作成している。今後の展開として、iPS細胞を神経細胞に分化させることで病態を細胞レベルで再現し、詳細な分子メカニズムを明らかにすることを目指します。特にRNA凝集物の分解薬やマイクロRNAの拮抗薬の開発を最終目標とした、治療薬開発を行うための細胞モデルとして期待される。以上によりiPS細胞を用いたさらなる研究は脊髄小脳変性症および筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症メカニズムの解明、予防・治療法の開発に大きく貢献することが期待される。」

3. 米カルフォルニア大学、マウス実験での「iPS細胞に拒絶反応の恐れ」発表

米カルフォルニア大学の研究チームによると、「マウスの胎児の繊維芽細胞から作ったiPS細胞を、全く同じ遺伝情報になるように操作したマウスの背中に皮下注射した実験で、複数のマウスで拒絶反応が起きた。」とNature5月17日号に発表した。本来ならiPS細胞はさまざまな臓器の細胞にすることができ、再生医療の切り札と期待が高まっているが、患者或いは一卵性双生児の細胞から作製すれば、移植で戻しても免疫拒絶反応は起きないとみられていた。ES細胞(胚性幹細胞)では、他人から受精卵の提供を受ける為、拒絶反応があるが、iPS細胞では受精卵の提供(宗教的倫理観の問題を含む)という他人への負担もなく、拒絶反応が無い事が利点と言われていた。

日本の権威ある学者は、「様々な細胞に変化する可能性のある未分化なiPS細胞を使ったのではないかと」のコメントを出しているが、今後は新たなリスクとして、iPS細胞作製過程での遺伝情報の変化を検証していく必要がある。臓器移植の場合に良く使われている拒絶反応コントロールの治療技術は、著しく発達した。手術成功率が上がっているのもそれを証明している。

上述の1, 2などが、iPS細胞の研究進展を裏付けており、マウス実験の拒絶反応報道で、iPS細胞の臨床試験スケジュールの行程表が大幅にずれることはないと考え。ただ患者会としてiPS細胞作製の臨床試験(治験)に、上述2. のALS などのように積極的に協力する場合でも、リスクを充分把握して納得して取り進める必要はあるだろう。

4. 特定疾患(難病)患者のスポーツ分野等での活躍

米女子プロで今年のメジャー初戦「クラフトナビスコ選手権」で優勝したステシー・ルイス選手(26歳、米国)は、6月23日～26日のメジャー第2戦「全米女子プロゴルフ選手権」でメジャー連覇を狙った。奇しくもクラフトナビスコで首位にいた台湾ヤニ・ツェン(曾雅二)選手を最終日に逆転したそのヤニ選手が、全米女子プロはぶっちぎりで優勝をもぎ取った。残念ながらメジャー連覇とはならなかったルイス選手は6位、なんと「脊柱側湾症」という難病を克服した選手だ。昨年、のミズノクラシックでも来日参戦し、「脊柱側湾症」の子供たちを会場に招待し、勇気付けている。2008年プロ合格後、3年ほど日本で同じ難病子供達へのボランティア活動を続けている。励まされる良い話だ。

プロ野球やサッカーJリーグも、楽天やベガルタ仙台の奮闘や東北に関係する選手の活躍で盛り上がっている。黄色靭帯骨化症のプロ野球選手としては、オリックスで名投手として活躍した「宮本大輔選手」(漫才:梅原やすよさんが妻)がいた。2006年早春発病し、手術で難病克服し、2009年に引退した。劇症1型糖尿病は難病だが、難病には分類されない「1型糖尿病」で毎日インシュリンを3～4回打ちながら登板し、大活躍している阪神の心強い投手がいる。岩田稔(28歳)投手だ。5月5日と6月24日(金)の巨人 Vs 阪神戦で 共に7回1失点、6回2失点で勝ち投手に名乗りを上げた。1勝する度に、糖尿病研究団体へ10万円寄付をされている。素晴らしい激投(闘)に強烈な拍手を送ります。

東北地方・太平洋沖地震・原発災害からの早い復興を願う上で、このようなスポーツ選手らの病を克服していく姿に、共感しながら東日本被災地へ大きなエールを送りたい。

—The End—