

幹細胞ハンドブック

からだの再生を担う細胞たち



幹細胞ハンドブック

からだの再生を担う細胞たち

S t e m

C e l l

H a n d b o o k

- 03 からだの再生
- 04 幹細胞とは
- 08 幹細胞の可能性
- 10 研究と社会のつながり

再生医療という言葉を聞いたことがありますか？

再生医療とは病気やケガで失ったからだの一部、

すなわち臓器や組織を再び作る医療のことです。

昔は夢の話でしたが、

現在では決して夢ではなくなったどころか、

皮膚移植治療のように実際治療が実現したものもあります。

再生医療では「幹細胞」という細胞が重要な役割を果たしています。

ES 細胞や iPS 細胞も幹細胞の一種です。

幹細胞の研究は今、

科学の中でも最も注目を集めている分野のひとつと言えるでしょう。

しかし、幹細胞に関するニュースだけを見ても、

なかなか全体像を知ることはできません。

このハンドブックでは、

幹細胞とは一体何なのかという基本的なことから、

日本での幹細胞研究と社会のかかわりまで、

幹細胞についての全体像を紹介します。

からだの再生

私たちのからだの再生

私たち人間ではイモリやプラナリアのようなからだの再生は起きないのでしょうか。実は、再生は私たちのからだでも起きています。例えば小さな切り傷です。手を切って血が出てきたとしても、数日後には元通りになっています。傷ができるまで治るまでの間に、皮膚や細かい血管が再生されているのです。しかし、私たちは手や足、臓器などを丸ごと再生することはできません。小さな皮膚の傷は再生できるのに、どうして手足や臓器は再生できないのでしょうか。

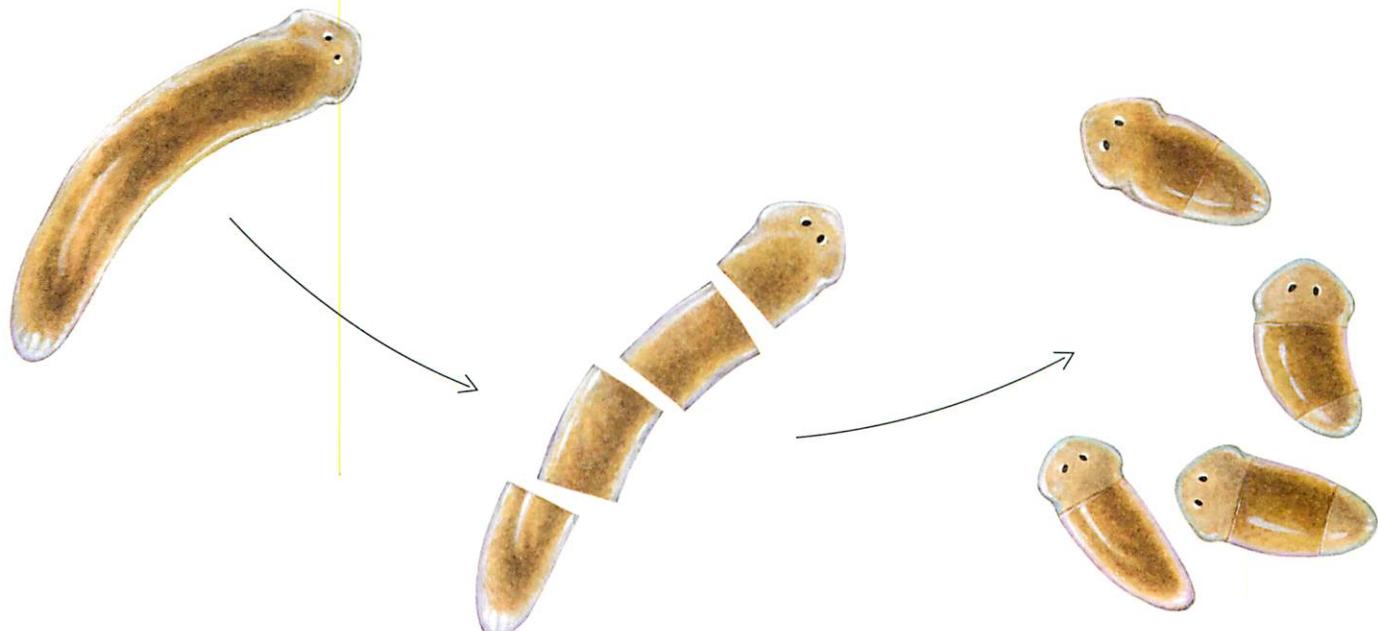
そもそも、全ての生き物のからだは細胞でできています。人間の場合、約 60 兆個もの細胞が集まってできています。心臓も、脳も、皮膚も、みんな細胞が集まつたものです。そして、それぞれの細胞は、皮膚の細胞ならばからだを保護するというように役割を持って働いています。からだの中には心臓や皮膚以外にも様々な働きをもつ細胞がありますが、その中には「細胞を生む」ことが担当の細胞もあります。この「細胞を生む」細胞のことを幹細胞といいます。幹細胞は傷ついたり古くなってしまった細胞を入れ替えるため、新しく細胞を作っています。また、病気やケガで失われた細胞を新しく補充するのも幹細胞の役目です。

プラナリアのからだの中にはどんな細胞でも生み出すことができる幹細胞があります。からだを切られると、切り口に幹細胞が集まってからだの足りない部分の細胞をどんどん生み出していくため、からだ全体を元通りに再生することができます。人間もからだの中に幹細胞を持っていますが、この幹細胞の能力は限られているため、数種類の細胞しか作ることができません。このため、小さな傷は治すことができても、手足のような複雑で大きな部分は再生できないのです。

再生する動物たち

トカゲはシッポを切っても、切り口から再びシッポを生やすことができます。イモリは足を切られたとしても、足を丸ごと再生することができます。

さらに驚きの能力をもつ動物もいます。プラナリアです。プラナリアはきれいな川や池などに住む、1cm ほどの小さな生き物です。プラナリアの大きな特徴は、からだを切るとそれぞれの断片が 1 匹のプラナリアになるということです。例えばプラナリアを 4 つに切ったとすると、4 つの断片それが足りない部分を再生して、4 匹のプラナリアになります。切ったら切った分だけ増えるのです。イモリでいえば、イモリから足が生えるだけでなく、足が 1 匹のイモリになる（！）ようなものです。

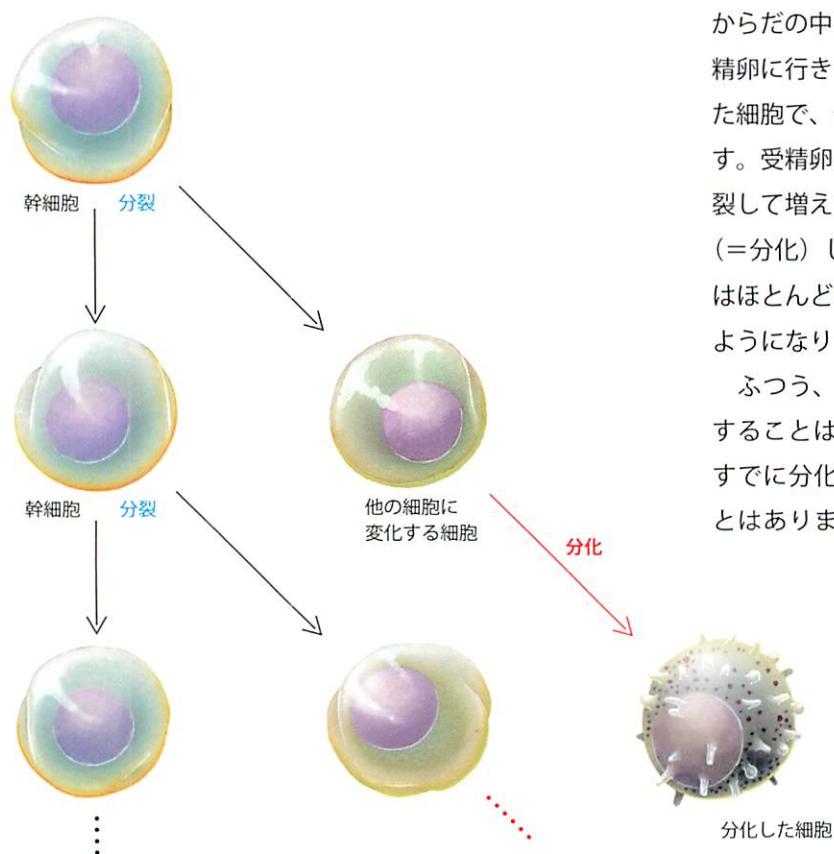


幹細胞とは

幹細胞とは何か

プラナリアと人間の再生能力の差の秘密は幹細胞にありました。では、幹細胞とはどのようなものなのでしょう。

幹細胞の一番の特徴は他の種類の細胞を生み出すことができるということです。1つの幹細胞は、他の細胞を生み出そうとするときに、2つの細胞に分裂します。この分裂した細胞のうち片方は幹細胞として維持され、もう片方は他の細胞に変化します。言い換えると、幹細胞は分裂して、「自分自身（幹細胞）」と「他の細胞に変化する細胞」を同時に作っているということです^(※)。こうすることでどんなに他の細胞を作っても、幹細胞がなくなることがありません。



では、なぜ幹細胞はほかの細胞を生む必要があるのでしょう。普通の細胞が自ら分裂して増えたらいいのでしょうか。確かに、皮膚が傷ついたとき、わざわざ幹細胞が細胞を作らなくても傷の周りにある皮膚の細胞が増えれば傷を治すことができます。しかし、ここには問題があります。からだのほとんどの細胞は、数十回分裂するともう分裂できなくなってしまうのです。このため、新陳代謝や傷の修復のために何度も何度も分裂することはできません。それに対し、幹細胞は何度でも分裂が可能なため、一生の間増殖することができます。

※幹細胞が分裂した際に、分裂した細胞両方が「幹細胞」、あるいは「他の細胞に変化する細胞」になる場合もあります。

「分化」するということ

幹細胞の「他の細胞に変化する細胞」を作るという役割についてもう少し詳しく見てみましょう。

からだの細胞はどれもある一定の機能や形を持っていて、例えば心臓を構成する心筋細胞は収縮する、腸にある細胞は栄養を吸収するという機能があります。幹細胞はこのような特定の機能をもった細胞を生み出すことができます。細胞が、ある一定の機能や形をもつ細胞に変化するプロセスのことを分化するといい、「他の細胞に変化する」ことは「他の細胞に分化する」と言い換えることができます。

分化は私たちのからだができる過程でも起きています。からだの中にある全ての細胞は、もとをたどっていくと受精卵に行きつきます。受精卵は精子と卵子がひとつになった細胞で、分裂によってからだの全ての細胞を生み出します。受精卵そのものは特定の働きをもっていませんが、分裂して増えていく過程でいろいろな機能をもつ細胞に変化（=分化）していきます。そして、赤ちゃんになるころにはほとんどの細胞が分化を終え、特定の機能をもって働くようになります。

ふつう、細胞は分化を終えると改めて他の細胞に分化することはできません。からだの中のほとんどの細胞はすでに分化を終えているため、もうそれ以上分化することはありません。一方、幹細胞は分化途中、または分化する前のままでストップしている細胞であるため、さらに分化を進めることができます。「他の細胞に分化する」ということは、分化を終えていないからこそ可能のことなのです。

どんな幹細胞があるのか

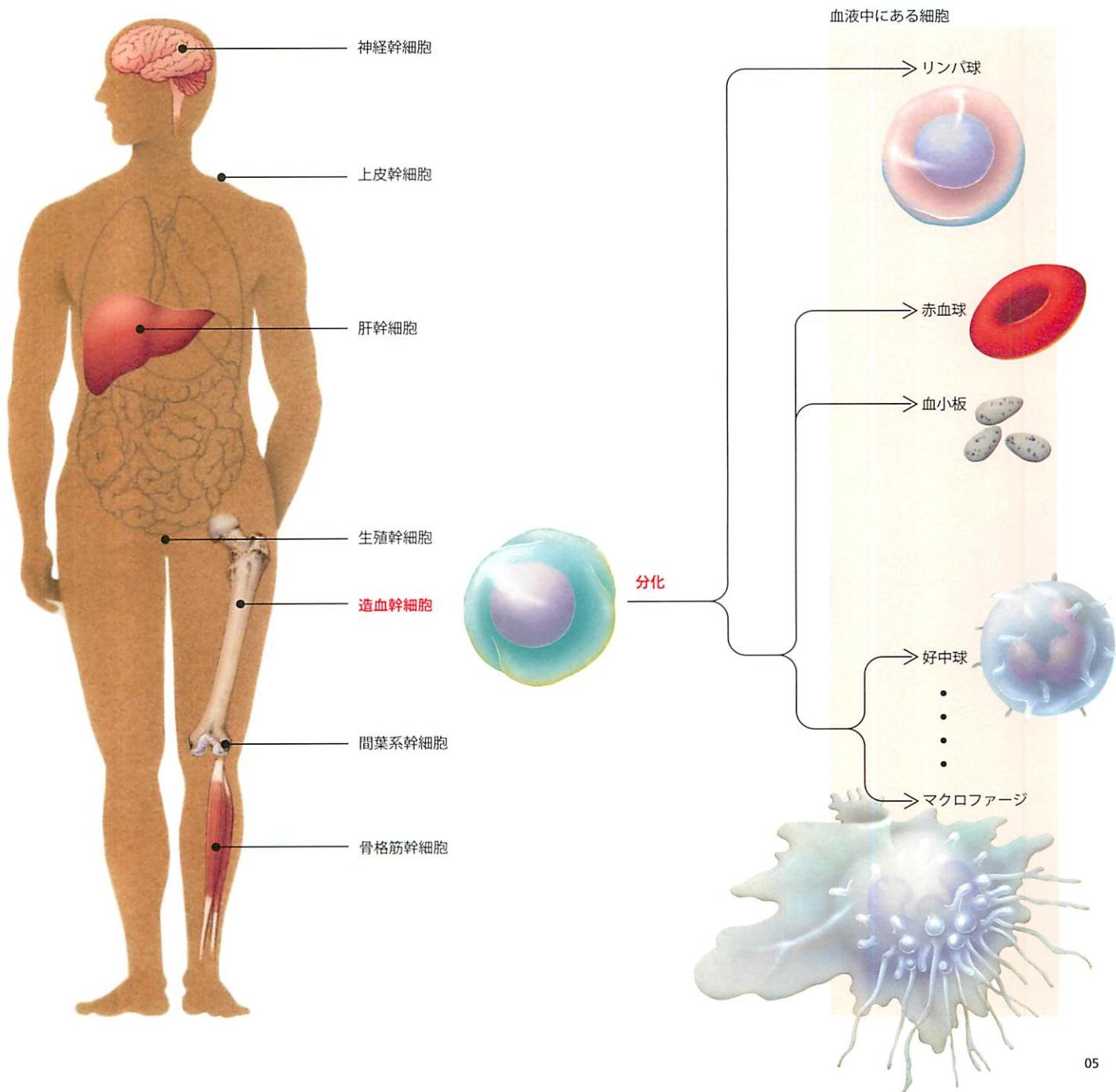
幹細胞にはもともとからだの中に存在しているものと、人工的に作製されたものがあります。それについて代表的なものをご説明します。

からだの中の幹細胞

幹細胞には私たち自身の体内で実際に働いているものがあります。からだの中で働いている幹細胞は成体幹細胞（体幹細胞・組織幹細胞とも言う）と呼ばれています。成体

幹細胞はからだの中の決まった場所に存在し、まわりの状況に応じて細胞を作っています。

成体幹細胞にはいくつかの種類が見つかっており、その種類に応じて限られた種類の細胞を生み出します。例えば、骨髓や末梢血にある造血幹細胞は、赤血球、白血球など10種類ほどの血液細胞を作っています。ほかにも、肝臓の細胞を作る肝臓幹細胞、神経細胞を作る神経幹細胞などが見つかっています。また、幹細胞は胎児の血液にも含まれており、出産後にへその緒から取り出すことができます。取り出した幹細胞は臍帯血幹細胞と呼ばれ、治療に利用されています。



ES 細胞と iPS 細胞

人工的に作られる幹細胞の中で代表的なのは ES 細胞（胚性幹細胞）と iPS 細胞（人工多能性幹細胞）です。ES 細胞と iPS 細胞は成体幹細胞と違い、からだの中のどんな細胞にでも分化することができます。この、どんな細胞にも変化できる能力のことを多能性といい、ES 細胞や iPS 細胞はまとめて多能性幹細胞と呼ばれています。

ES 細胞は胚から作られます。胚というのは受精卵が分裂して胎児になるまでの段階のことを言います。この胚の中にある細胞を取り出して培養したのが ES 細胞です。一方、iPS 細胞はからだの細胞から作ります。当初は、私たちの皮膚などの細胞に 4 つの因子（Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc という名前の遺伝子[※]）を導入して作りました。

このふたつの細胞の大きな違いは胚から作るか、からだの細胞から作るかということです。

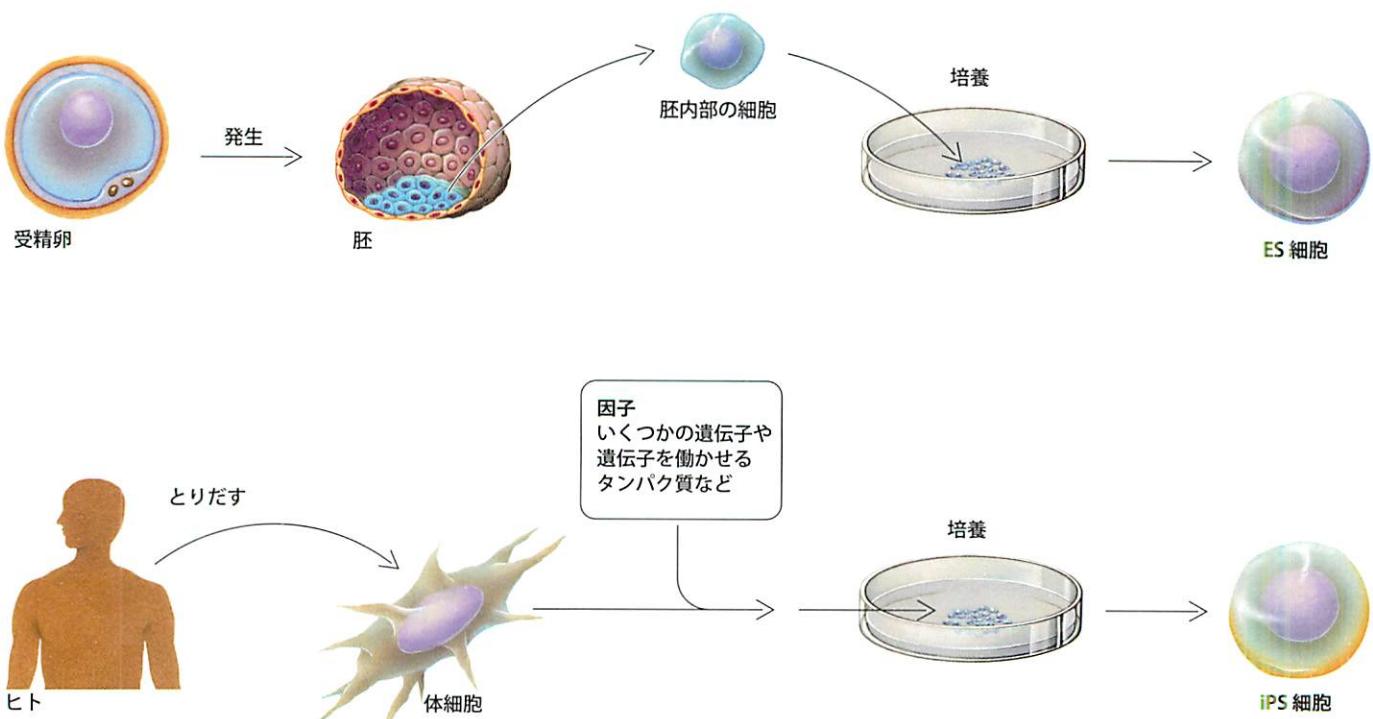
また、これらの幹細胞には、拒絶反応の問題のほか、倫理的問題としては、ES 細胞では胚の消失に関わる問題、iPS 細胞では生殖細胞の作製、動物体内での臓器作製に関わる問題があります。

※初めて iPS 細胞が作製された時の報告では Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc の 4 つの因子が用いられましたが、現在では、6 因子やたんぱく質、化合物を使うなど、その他の方法でも作製可能であることがわかっています。

拒絶反応の問題を避けるため、ES 細胞では患者さんと同じ遺伝情報をもった ES 細胞を作る研究も行われています。核を除いた卵子に体細胞の核をいれて胚を作り、その胚の内部の細胞を培養すると ntES 細胞（核移植 ES 細胞）という幹細胞を作ることができます。この方法ならば患者さんから ES 細胞を作ることができると考えられますが、卵子を使用するという倫理的な問題があります。

また、iPS 細胞では自家細胞（ご本人の細胞から作った細胞）の場合は拒絶反応の問題は生じませんが、他家細胞（ご本人以外の方の細胞から作った細胞）の場合は細胞の血液型といわれている HLA（ヒト白血球抗原）型という型を合わせると、拒絶反応をゼロにはできないものの、相当程度まで少なくすることが期待できます。

iPS 細胞には胚の滅失に関わる倫理的問題はありませんが、だからと言って iPS 細胞だけを研究すればいいということはありません。ES 細胞は iPS 紹介よりも古くから研究やデータの蓄積があります。様々な研究を進め、その中で、目的に応じて治療に適した細胞と治療方法を見つけていくことが重要です。



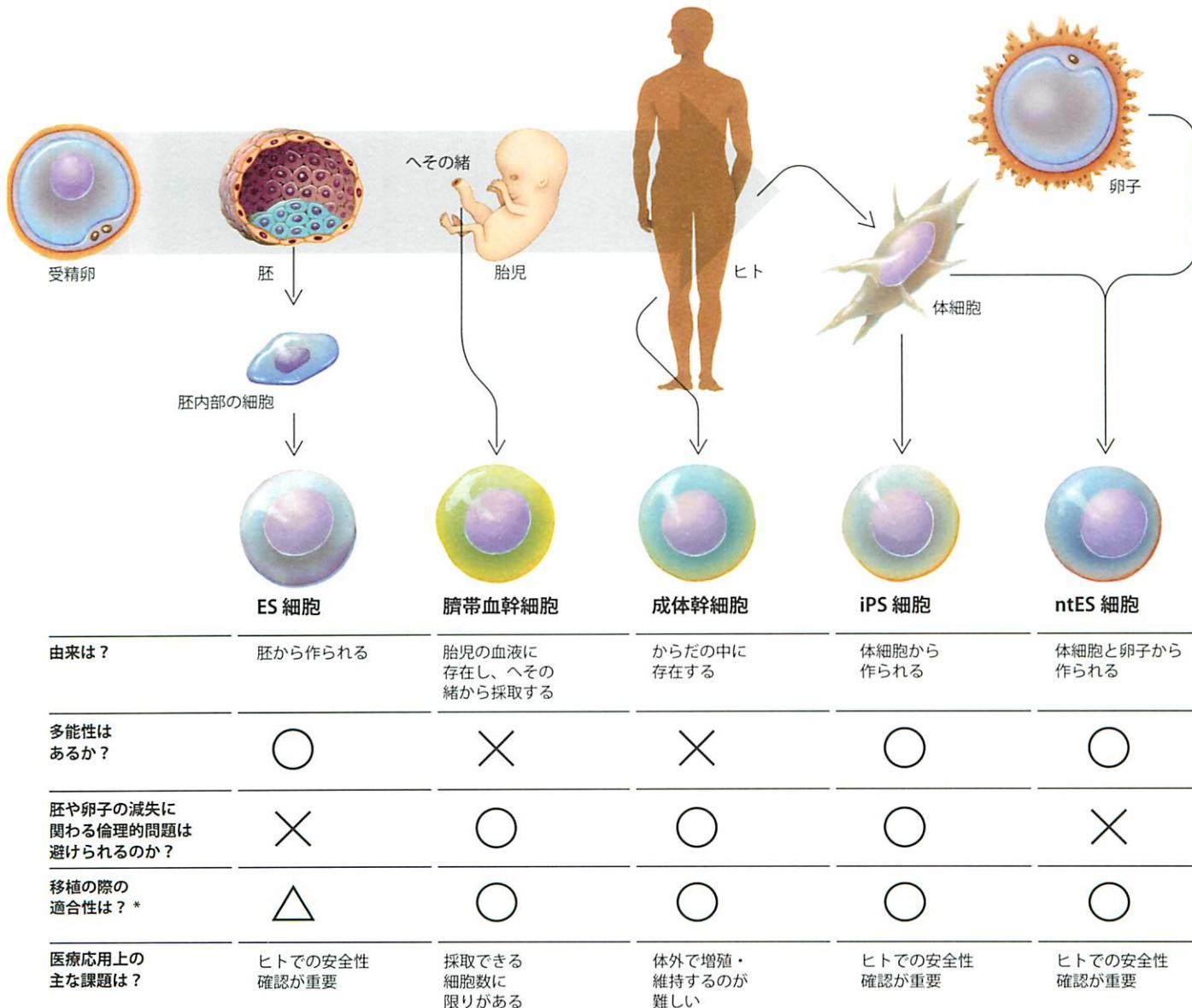
幹細胞の比較

幹細胞は、種類によって特徴や医療に応用する際の課題がそれぞれ違います。今までに紹介した5つの幹細胞の性質を比較してみましょう。

現在、幹細胞には様々な種類が存在していますが、その中で最も医療への応用に近づいているのは成体幹細胞と言われています。成体幹細胞は体内に存在する数が少なく、体外で増殖、維持するのが難しいという課題があります。けれども、人間が本来からだの中に持っているものであるため、幹細胞の中では最も早く治療に応用されると言われています（現に白血病の治療などでは成体幹細胞が利用されています）。

一方、人工的に作られた幹細胞（ES細胞・iPS細胞・ntES細胞）には、幹細胞を作製する際と幹細胞を分化させる際に腫瘍が形成されやすい問題がありますが、解決策として未分化の幹細胞を取り除く方法などが研究され、安全性の課題は克服しつつあり、ES細胞やiPS細胞を使った臨床研究も開始されています。

様々な問題を乗り越えて治療に利用できるようになれば、今よりもっと多くの病気の治療ができるようになると期待されています。また、iPS細胞の発見を契機に、ダイレクトリプログラミング（皮膚などの細胞からiPS細胞を介さずに目的の細胞を作る手法）の研究も行われています。



* 移植の適合性は免疫の型（HLA）が一致するかどうかで決まり、一致しない場合には拒絶反応がおきます。

ES細胞は患者さん本人の細胞から作製することはできませんが、免疫の型が一致する細胞を利用する場合は拒絶反応を避けることが可能です。（ES細胞のなかでもntES細胞の場合は、患者さん本人の細胞から作製することが可能であると考えられます。）

幹細胞の可能性

幹細胞と医学研究

幹細胞は様々なことが期待されています。とりわけ、社会から注目されているのは再生医療への応用です。再生医療とは細胞や組織を人工的に作り出し、病気やケガの治療に使う医療のことです。幹細胞の「他の細胞に変化する」という特性を利用すれば、病気の治療に必要な細胞や組織を人工的に作り出せる可能性があります。再生医療に向けた幹細胞研究はどのように進んでいるのでしょうか。

現在、幹細胞を効率よく作る技術や他の細胞に分化させる研究が発展しています。実験室内で肝臓や心臓の細胞を作ることはすでに実現しており、多くの研究者が治療に使うことを目指して技術や安全面での改良を重ねています。

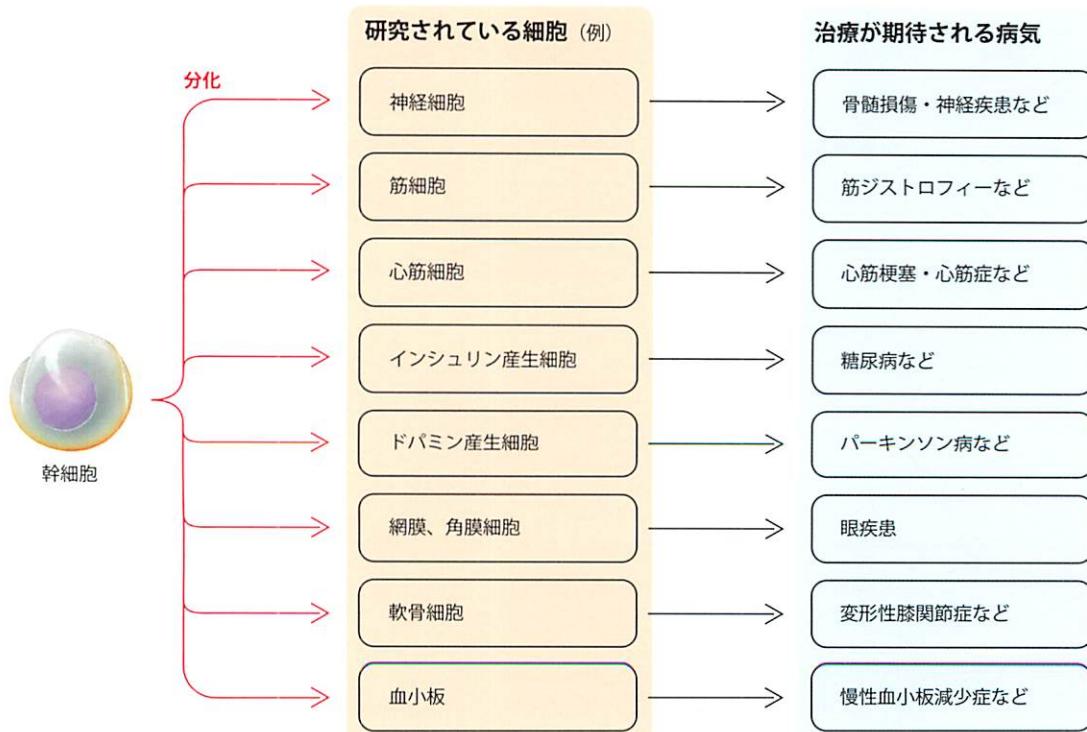
特定の病気の治療を目指した研究も行われています。例えば、糖尿病の治療。一部の糖尿病は、血糖値を下げるホ

ルモン、インシュリンを作ることができないために起こります。このため、幹細胞からインシュリンを作る細胞を作製する研究が世界中で行われています。

治療法の中にはすでに実現しているものもあります。骨髄中の幹細胞を移植する白血病の治療や、火傷の部位などに人工的に培養した皮膚を移植する治療などが実際に行われています。

では、現在進んでいる再生医療にかかる研究は、いつ頃治療として実現するのでしょうか。一般的に、新たな薬や病気の治療法を開発し、患者さんの治療に使用するまでには安全性や副作用のテストを含む多くのステップを必要とし、順調に進んだとしても 10 年以上の歳月がかかります。現在、幹細胞治療の研究は技術的、安全面においても課題を克服し、臨床研究段階に到達したものもありますが、多くの研究は医療応用の実現に向けた長いステップの初期段階にあり、すぐに治療に使用することはできません。また、再生医療の実現というときに注意しなくてはならないのは、同じ症状の病気でも種類によって治療ができるもの、治療が難しいものがあるということです。このため、ひとくちに再生医療の実現といつても全ての病気の治療が一度にできるようになるわけではありません。

幹細胞の研究の躍進によって様々な病気の治療の可能性が開きました。また、少しづつ実用化もされています。しかし、現在研究されている多くの治療法が患者さんの役に立つまでは、まだ数年、数十年単位の時間が必要とされています。



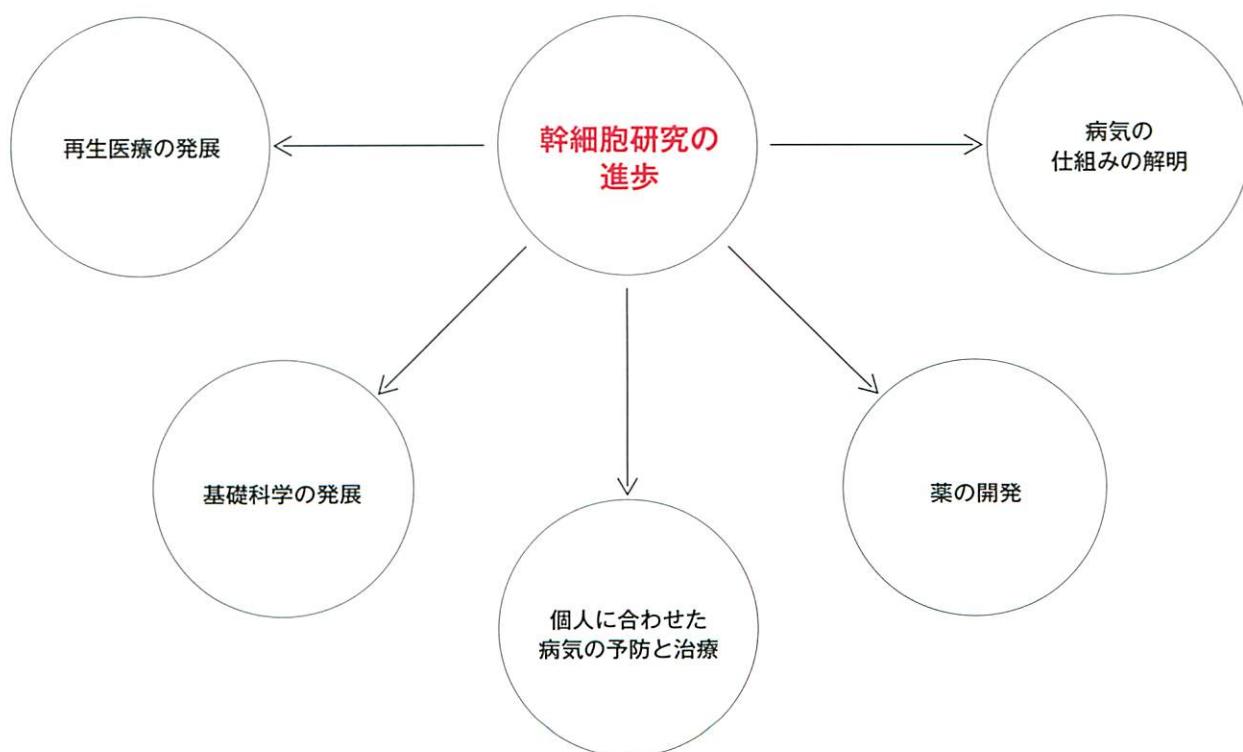
幹細胞の利用で期待されているのは再生医療だけではありません。特に注目されているのは、病気の性質を持った細胞を作ることです。病気の患者さんの細胞から幹細胞を作れば、そこから病気の性質を持った細胞を作製できる可能性があります。この細胞のいいところは、大量に増やせることと、病気が発症する仕組みや原因を調べることができます。今まで病気の性質を持った人間の細胞を研究するには、患者さんから直接患部の細胞をもらうしかありませんでした。これでは細胞を増やすことがほとんどできないうえ、患者さんの負担も重く、あまり研究ができませんでした。しかし、幹細胞を研究に利用できるようになれば、患者さんからだの細胞を一回提供してもらうだけで、繰り返し実験できるようになります。さらに、幹細胞は患部の細胞からでも作ることができるため、採取しやすい細胞を提供してもらえば、患者さんの負担も軽くなります。病気の仕組みが解明されれば新たな予防法や治療法の開発につながる可能性があり、病気に苦しむ患者さんを救う第一歩になります。

幹細胞は薬の開発をする際にも利用できます。幹細胞から作った細胞や組織が薬に対してどのような反応を示すか調べれば、今まで以上に迅速に薬の効果や副作用、安全性を確かめができる可能性があります。同様に、食料や身の回りで使う物質についても人間の細胞への影響を調査できるため、安全性がより精密に検査できるようになります。

さらに、幹細胞を用いた検査ができるようになると、個人個人に合わせた病気の予防や治療が可能になります。患者さんの細胞から幹細胞を作り、様々な検査を行うことで、その患者さんがどんな病気にかかりやすいのか予想できる可能性があります。「何年後にこういう病気にかかる可能性があるので、このように予防してください」ということがアドバイスできれば、病気にかかるリスクを下げることができるでしょう。また、幹細胞を用いて患者さんの体質に合った薬の種類や量を調べることで、治療する時からだへの負担を減らすことができると期待されています。

幹細胞と基礎科学

幹細胞の研究は基礎科学の発展にもつながります。幹細胞は正常ながらだを作り、維持するために働く細胞です(3-5ページ参照)。このため、幹細胞の働きを調べれば、受精卵からだができる仕組みや、細胞が分化して働く仕組みを解明できる可能性があります。また、他の研究に対しても、幹細胞から様々な細胞を作って研究の材料となる細胞を提供することで、研究の発展に貢献することができます。このように幹細胞は様々な側面から期待されているのです。



研究と社会のつながり

幹細胞研究の倫理的問題

幹細胞研究を円滑に進めるためには社会的な側面についても対応が必要です。社会的側面に関わる問題のひとつには倫理的問題があります。

ES 細胞を作るには、胚（受精卵から胎児になるまでの状態）を破壊する必要があります。しかし、胚は破壊されなければ成長して赤ちゃんになる可能性も持っています。胚は人とみなすべきなのでしょうか。そもそも人はいつから人なのでしょう。

この疑問は倫理的・宗教的問題につながり、様々な議論が行われました。もしも受精の瞬間を人の誕生とした場合、胚を壊すことは「人の命を奪う」ことになります。様々な議論の結果、イタリアのように研究を完全に禁止する国や、イギリスのように禁止しない国など様々な対応がとられました。日本では、胚を人の「生命の萌芽」ととらえて特別に扱う代わりに、大きな意義を見込める場合は研究を認め、不妊治療で使わなくなった捨てる予定の胚(余剰胚という)のみ使ってよい、という方針を立てています。

iPS 細胞は胚に関する倫理的問題を回避できます。一方で、ES 細胞と比べて作製するのが技術的に容易であり、基本的な知識と技術をもつ人は誰でも iPS 細胞を作ることが可能です。このため、気軽に作って悪用する人が出てくるのでは？という声があがっており、新たな倫理的問題が生じています。また、動物体内での臓器作製などの研究に関しては、日本では規制緩和の方針が示され、文部科学省で具体的な指針の検討が行われています。

これ以外にも幹細胞全体にかかる問題もあります。幹細胞から精子や卵子を作製してもいいのか。人間の臓器を生産・取替えという道具のような使い方をしていいのか。患者さんから幹細胞を作る際のインフォームドコンセントをどうしていくのか。さらには、プライバシーの問題も

あります。幹細胞を作るために採取された細胞には、細胞提供者の遺伝情報が詰まっています。このため、研究や診断のために遺伝子情報の解析がされる場合には、提供した人のプライバシーを保護する必要があります。

このように、倫理的な問題にはいくつもの側面があるため、研究をスムーズに進めるためにもそのひとつひとつを検討しておく必要があります。

日本の戦略

iPS 細胞は 2006 年に京都大学の中山伸弥教授のグループによって作り出された人工多能性幹細胞です。今や世界で研究競争が繰り広げられ、様々な成果がでています。そして日本は今まで以上に国際競争力を身に付ける必要に迫られています。競争力を持つことは国際貢献だけでなく、日本で最先端の医療を行うため、国内、海外における特許の権利確保が重要で、京都大学が日本、米国、欧州において基本特許を取得しています。

現在、国際的にも幹細胞への期待が高まり、大規模な資金援助が行われています。アメリカでは、幹細胞研究に対して、アメリカ国立衛生研究所（NIH）から 2014 年度に約 14 億ドル（約 1470 億円[※]）、カリフォルニア州は 10 年間で約 30 億ドル（約 3150 億円[※]）を 2004 年に承認、ニューヨーク州は 11 年間で約 6 億ドル（約 630 億円）を 2007 年に発表するなど支援しています。また、EU の第 7 次研究開発フレームワーク計画（2007-2013 年）では幹細胞研究に 5.3 億ユーロ（約 721 億円[※]）を、イギリスでは 2005 年度からの 10 年間で毎年数千万ポンド（十数億～百億円超[※]）の予算が用意され、2012 年度は約 7700 万ポンド（約 132 億円[※]）規模の支援を、加えて 2012 年に発表された英国再生医療戦略（A Strategy for UK Regenerative Medicine）をベースに 2012 年

※ 1 ドル = 105 円、1 ユーロ = 136 円、1 ポンド = 172 円で計算。
(2014 年 9 月現在)

度から5年間で7500万ポンド（約129億円^{**}）の投資が行われ再生医療プラットフォーム（UK Regenerative Medicine Platform）の設立（2500万ポンド（約43億円^{**}））と細胞治療カタパルト（Cell Therapy Catapult）事業（5000万ポンド（86億円^{**}））が展開されると発表されています。これに対し日本の研究費は、アメリカ、ヨーロッパには及ばないものの近年増加傾向にあります。文部科学省の再生医療実現拠点ネットワークプログラム（10年間で約1100億円）などから支援のために、2015年度は、148億円が予算要求されています。また、研究を実施するための倫理審査に時間がかかるなどの課題がありますが、改善されつつあります。

このような状況下で日本が競争についていくためには、幹細胞研究を国全体で戦略的に進める必要があります。日本の研究は主に政府が資金を出していますので、政府の方針が大きく研究に影響します。政府はこれまでの問題を踏まえ、iPS細胞に関して金銭的支援だけでなく、研究環境

の整備や知的財産権の確保、研究者同士の協力体制の整備を進めています。また、iPS細胞を含む医療分野において日本全体が協力し、機動的かつ効率的に基礎研究を臨床応用に繋げるための新たな組織「国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）」が2015年4月に発足しました。

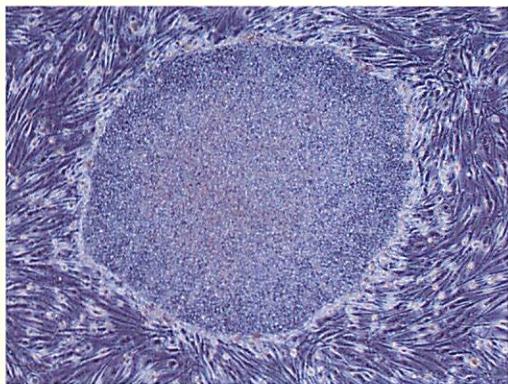
幹細胞研究は生命科学や医学だけでなく、倫理、政策などにも深く関わっています。そしてそれは社会を支え、医療を受ける私たちにも影響しています。幹細胞の応用が近づいた今、研究を進めていくには、現在、様々な病気やケガで苦しんでいる大勢の患者さんの理解と協力が不可欠です。さらに、社会全体で再生医学の発展を支えるために、患者さん以外にも多くの人々の意見を取り入れていく必要があります。

このように、幹細胞の研究が科学や社会に利益をもたらすためには、資金や設備だけを支援すればいいというわけではありません。分野を超えた話し合いと協力があってこそ、より良く、より円滑に発展することができるのです。



幹細胞のまとめ このハンドブックで紹介した5つの幹細胞のまとめです。

成体幹細胞（体性幹細胞・組織幹細胞） adult stem cell, somatic stem cell, tissue stem cell	からだの中で働いている幹細胞。 造血幹細胞や神経幹細胞など様々な種類が見つかっており、 その種類に応じて決まった種類の細胞を生み出している。
臍帯血幹細胞 cord blood stem cell	胎児のへその緒（臍帯）から採取する、胎児の血液に含まれる幹細胞。 免疫系が未熟なため移植の際の拒絶反応が起きにくい。 生まれたときに採取して冷凍保存することが可能で、 白血病の治療などに用いられている。
ES細胞（胚性幹細胞） embryonic stem cell	受精後約6～7日目の胚の中にある、内部細胞塊という細胞を培養したもの。 自己複製能、多能性がある。
iPS細胞（人工多能性幹細胞） induced pluripotent stem cell	細胞に特定の因子を送りこんで作った細胞。 自己複製能、多能性がある。
ntES細胞（核移植ES細胞） nuclear transfer embryonic stem cell	核を除いた卵子に体細胞の核を入れて胚を作り、ES細胞と同じように 内部細胞塊という細胞を取り出して培養したもの。ES細胞と同じ性質をもつ。



幹細胞ハンドブック

からだの再生を担う細胞たち

第1版 2009年3月31日発行

第12版 2016年2月1日発行

発行 京都大学iPS細胞研究所(CiRA)

企画・制作 有賀雅奈／加藤和人／京都大学iPS細胞研究所

監修 京都大学iPS細胞研究所

イラスト 奈良島知行

デザイン GRID CO.,LTD.

問い合わせ先 京都大学iPS細胞研究所国際広報室

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53

Tel:075-366-7000 Fax:075-366-7185

<https://www.cira.kyoto-u.ac.jp>