



Title	がん研究とiPS細胞研究とのつながり
Author(s)	山中, 伸弥
Citation	癌と人. 2015, 42, p. 8-11
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/51082
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

がん研究と iPS 細胞研究とのつながり

山 中 伸 弥*

iPS 細胞誕生前

いまから 10 年ほど前、大阪癌研究会から頂いた助成金を利用して、ES 細胞（胚性幹細胞）の特徴について研究をしていました。体内に存在する全ての細胞へと分化する多能性を持ちながら、半永久的に分裂する能力をもった ES 細胞は、1998 年にヒトでも樹立できたと報告され、再生医学への応用が期待されはじめていました。ES 細胞は増殖が早いため、研究や医療には利用しやすいのですが、これはがん細胞にも共通する性質です。がん細胞は遺伝子に傷が入ることで発生すると考えられていましたが、ES 細胞にはがん細胞の様な遺伝子の傷は存在していません。なぜ ES 細胞は遺伝子に傷がないのに、がん細胞のように半永久的に分裂する能力を持っているのか、この ES 細胞の秘密を探る研究をしていました。

私達は ES 細胞だけで働いている遺伝子を調べればこの秘密がわかると考えました。遺伝子の働き具合を調べたデータベースを用いて、ES 細胞に特徴的な遺伝子を検索し、それを実験的に確かめるという手法で約 3 万個ある遺伝子から、ES 細胞で特異的に働いている遺伝子を最終的には 20 種類以上同定することが出来ました。そのなかには HRas と呼ばれるヒトの癌遺伝子にとても良く似ている遺伝子がありました。この遺伝子は ES 細胞で特異的に働いている Ras 遺伝子ということで ERas と名づけました。ERas について実験的に調べてみると、やはり常に細胞の増殖を促進していること、変異型 HRas と同様に細胞をがん化させる力があることが明らかになりました。こうして ES 細胞においてはがん遺伝子と同じ働きを持った ERas 遺伝子が特異的に働いていることが大切

であることがわかりました。

同じような方法で見つけてきた 20 種類以上の ES 細胞で特異的に働いている遺伝子から更に絞り込んで、体の細胞から ES 細胞の様な細胞を作り出すために必要な遺伝子を 4 つ見つけました。Oct3/4、Sox 2、Klf 4、c-Myc の 4 つです。これらの遺伝子を導入して出来たのが、iPS 細胞です。つまり、大阪癌研究会から頂いた助成金を元にした研究は iPS 細胞の発見に大きく貢献しました。

iPS 細胞について

私たちの研究グループは 2006 年にマウスの皮膚の細胞から iPS 細胞の作製に成功したことを報告しました。その後、世界中でヒト iPS 細胞作製を目指した競争が始まりました。2007 年にはほぼ同じ方法でヒトの皮膚の細胞から iPS 細胞の作製に成功したと報告しましたが、同じ日にアメリカのグループも別の因子の組み合わせで iPS 細胞の作製に成功したと報告しました。ここから、iPS 細胞を使った研究が飛躍的にすすんで行くことになります。

iPS 細胞は ES 細胞を目指して作られたものでした。ES 細胞は倫理的な課題があると指摘され、十分に研究ができないケースもありましたが、10 年以上の研究の蓄積がありました。iPS 細胞は ES 細胞と基本的には性質は同じですので、ES 細胞と同じように扱うことができます。つまり、それまで ES 細胞で調べられていた様々な知識がそのまま iPS 細胞に利用できることも多くありました。iPS 細胞研究がこれほどまでに早く進んだことは、ES 細胞の研究があったからこそであると言えます。

*京都大学教授・iPS 細胞研究所長

iPS 細胞を作製するためには遺伝子を細胞の中に取り込ませる必要がありました。そのために、当初はレトロウイルスというウイルスを用いていました。レトロウイルスは持っている自身の遺伝子情報を細胞内のゲノムの中に挿入する働きがあります。遺伝子操作を行う研究では良く用いられている方法です。しかし遺伝子の挿入場所をコントロールすることは出来ません。稀にレトロウイルスによって挿入された遺伝子によって、もともとあった遺伝子が破壊されてしまったり、あるいは正常な制御ができなくなってしまうこともありました。また、iPS 細胞を誘導するために使っている遺伝子の一つに c-Myc と呼ばれる遺伝子があります。これはもともとがん遺伝子として知られている遺伝子でした。そのため、当初開発した方法を用いた場合、iPS 細胞をマウスに移植するとがん化することもありました。

我々はこれまでの研究で iPS 細胞の作製方法を改良してきました。今では遺伝子が細胞内のゲノムに組み込まれない方法、エピソーマルプラスミドと呼ばれる方法を使っています。エピソーマルプラスミドは、ゲノムには取り込まれずに独立した環状 DNA として細胞に取り込まれます。この方法では、iPS 細胞へと初期化される段階では遺伝子が働きますが、十分に初期化が進んで iPS 細胞として分裂を繰り返すうちに、次第に細胞内から消滅します。これにより外来の遺伝子が細胞内に残らず、飛躍的にがん化のリスクが少なくなりました。

またがん遺伝子である c-Myc を似ているのがん化するリスクの低いと考えられる遺伝子である L-Myc に置き換え、6つの因子 (Oct3/4、Sox2、Klf4、L-Myc、Lin28、p53-shRNA) で iPS 細胞を誘導しています。これにより、iPS 細胞作製効率も十分に確保され、なおかつがん化のリスクも低い iPS 細胞の作製に成功しています。

iPS 細胞の利用法

iPS 細胞はもともと再生医学への応用が期待されていた ES 細胞を目指して作りました。も

ちろん ES 細胞と同じように、再生医学へと利用することが可能です。ES 細胞をつかった再生医療はすでに海外では臨床試験が行われているものもあります。

iPS 細胞を使った臨床研究としては、加齢黄斑変性を対象とした研究が日本で行われています。また、脊髄損傷、心筋疾患、角膜疾患、パーキンソン病、血液疾患など様々な研究が臨床研究を目指して準備が進んでいます。iPS 細胞研究所ではパーキンソン病や、血液疾患の治療を目指して、高橋淳教授や江藤浩之教授が数年以内に臨床研究を開始するべく準備を進めています。

がん免疫について

iPS 細胞を使った再生医療はがんの治療にも使えるのではないかと考えられています。血液の中には免疫を司る細胞があります。特に T 細胞はがんやウイルス等の外敵から体を守る細胞です。しかし年齢を重ねるなどの理由により、T 細胞の機能が低下し、がん細胞を攻撃できなくなってしまう。その結果、抑えきれなくなったがん細胞が増えてしまいます。

この様な患者さんからがんを攻撃する T 細胞を単離し、そこから iPS 細胞を作製します。すると元の T 細胞が持っていた外敵を認識する情報 (がん細胞についての情報) を保持したまま iPS 細胞にすることが出来ます。この iPS 細胞をシャーレ上で増やし、ふたたび T 細胞へと変化させることで、若返った T 細胞を大量に血液中に投入することが出来ます。そうすれば T 細胞ががん細胞を特異的に認識したうえで攻撃し、がん細胞を死滅させることができると考えられます。iPS 細胞研究所では金子新准教授がこの研究を行っています。

iPS 細胞の応用 創薬研究

iPS 細胞は再生医療で大きく注目されていますが、それと同じくらい大切なのは新しい薬を作る、創薬の分野であると考えています。iPS 細胞は患者さん自身の遺伝情報を保存したまま

大量を増やすことが出来ます。そのため、患者さん由来のiPS細胞を使うことで患者さんの体のなかで起きている現象を、シャーレの上で再現できる可能性を持っています。

例えば、運動神経が変性してしまう難病の患者さんがいます。この病気の原因を調べるためには、患者さんの中にある神経細胞を研究すれば分かります。しかし運動神経細胞を患者さんから取り出して調べることは出来ません。運動神経を取り出すことで麻痺が起きてしまいますし、また取り出せたとしても神経細胞自体は増やすことができません。これが一旦iPS細胞にすると、iPS細胞の特徴からほぼ無限に増やすことが出来ますので、研究に必要な数の細胞を得ることができます。十分な数を得た後に、神経細胞へと変化させれば患者さんの体の中の状態を再現した神経細胞を使って実験できると考えられます。

がんのエピゲノム制御

またこれまでがんは遺伝子に傷が入ることでおこると考えられてきましたが、どうやらそれだけでは説明できないがんもある事が最近の研究でわかってきています。先程も述べましたが、ES細胞やiPS細胞の無限に増殖するという能力は、がん細胞ももつ特徴的な能力です。しかしES細胞やiPS細胞は遺伝子に傷が入らなくてもがん細胞の様に増殖する能力を持っています。ひょっとするとiPS細胞を作る初期化の過程にがん細胞ができるメカニズムを知るヒントがあるかもしれません。

iPS細胞研究所の山田泰広教授らのグループは、iPS細胞を誘導する方法をもちいて、がんの仕組みを解明する研究を行っています。研究グループはドキシサイクリンという抗生物質に反応して4つの初期化因子（Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc）が働く仕掛けを持ったマウスを、遺伝子改変技術を用いて生み出しました。このマウスをつかうと、初期化因子の働きを体の外からコントロールすることが出来ます。

マウスの餌に混ぜてドキシサイクリンを28

日間与えつづけた所、マウスの体内で一部の細胞が十分に初期化されiPS細胞となり、さらにiPS細胞から様々な細胞へと分化した状態になっていることが確認できました。しかし、7日間だけドキシサイクリンを与え、さらに7日後に観察すると様々な臓器で腫瘍ができていました。ここで、腎臓に出来た腫瘍をよく調べてみると、小児腎臓がんである腎芽腫とよく似た性質を示していました。

言い換えると、不十分な初期化を人為的に起こすことで、腎芽腫の特徴をもつ腫瘍を作ることが出来たといえます。つまり、このマウスを腎芽腫のモデル動物として使用して、腎芽腫に効果のある薬を開発するために使うことができるかもしれません。

また、腎臓に出来た腫瘍の細胞を取り出してふたたび初期化してiPS細胞をつくり、マウス胚にこのiPS細胞を混ぜたキメラマウスを作製したところ、元々腫瘍だった細胞もこのキメラマウスの中では腫瘍を作らず、正常の腎臓を形成しました。つまり腫瘍になった細胞も遺伝子に大きなキズがあったわけではなく、遺伝子の働き方（エピゲノムの状態）が大きく変化しているために腫瘍を形成していたと考えられます。もし、エピゲノムの状態を薬などで変化させる事ができれば、がん細胞のエピゲノムを変化させて正常な細胞の状態に戻すことが可能になるかもしれません。

この研究ではゲノムの変異を起こすことなくエピゲノムの状態を制御する方法としてiPS細胞の技術を利用しています。このように様々な方法でiPS細胞技術を利用することで、疾患研究に新しい観点をもたらすことも期待できます。

iPS細胞研究基金について

冒頭でも紹介しましたが、10年ほど前に頂いた、癌研究会のご支援により、iPS細胞研究のきっかけを掴むことが出来ました。このような研究支援は研究者にとって大変ありがたいものでした。研究を行う際には、研究費を獲得する

ことが重要です。日本の場合は、大阪癌研究会の様な財団などからの研究資金も非常に重要な役割を果たしていますが、国の研究費を獲得することが最も大きな割合を占めているのが現状です。アメリカではどうかといいますと、国からの研究資金の他に、州からの資金、民間からの寄附という具合に大きく3つの柱があります。日本でも国からの資金だけではなく、もっと民間からの資金を研究に活用することで幅広い研究が行われ、新たなイノベーションの種をまくことになると思います。

iPS細胞研究所では、独自にiPS細胞研究基金という形で寄附を募っております。優秀な研究者や研究支援者を雇用し、効率よく研究を進めるためには、国からの研究費だけでは不足す

る部分もあります。iPS細胞研究基金ではその不足分を補うことが目的です。私自身、マラソンを走って基金への寄附を呼びかけるなど積極的に寄附募集を行っております。これはiPS細胞研究に資金が必要であることはもちろんですが、それだけではなく、日本に民間の方々からの寄附によって研究を行うという雰囲気を作りたいという願いも込めております。

大阪癌研究会は閉会してしまうそうですが、公益事業は小林がん学術振興会に引き継がれると伺っております。今後もこのような民間からの寄附が、がん研究のみならず様々な分野の研究の発展に欠かせません。皆様のご理解とご支援をお願い致します。