

ポッドキャスト: 新たな時代に突入した iPS 細胞研究 (2018.12.18 放送)

アナウンサ, 宮岡 佑一郎さん

[00:00:20] アナウンサ: 医学講座 18833 回でございます。全国の医師の皆様毎週火曜日のこの時間は日本医師会の企画で医学講座を送りしています。今日は新たな時代に突入した IPS 細胞研究と題し東京と医学総合研究所再生医療プロジェクトリーダー宮岡 佑一郎さんにお話いただきます。

[00:00:52] 宮岡 佑一郎さん: 本日は新たな時代に突入した IPS 細胞研究という題で IPS 細胞を使った研究の現状についてお話しします。IPS 細胞はたとえば皮膚の細胞や血液細胞のような分化した細胞に四つの遺伝子導入し、人工的に発生初期の未分化な状態の細胞へと戻したものです。皆さんご存知のとおり京都大学の山中伸弥博士はこの IPS 細胞技術の確立で 2012 年にノーベル賞を受賞されています。

[00:01:30] 宮岡 佑一郎さん: 発生初期の未分化な細胞はさまざまな種類細胞へと分化しながら、増殖することによってたった一つの受精卵から一人の人間が出来上がります。私のような大人になった人間からもこうした未分化な IPS 細胞を樹立できるようになったことから、まず注目されたのは IPS 細胞依頼の細胞を移植する治療でした。

[00:01:59] 宮岡 佑一郎さん: 細胞移植治療を行う上で、例えば神経機能が失われた患者には神経細胞を移植すべきですから IPS 細胞を各種の細胞へと分化させる技術の開発が進みました。IPS 細胞以前から、ES 細胞を使った研究の蓄積もあり、現在では神経細胞、肝臓細胞、網膜細胞、膵臓細胞、血液細胞、筋細胞をはじめほかにもさまざまな細胞種へと IPS 細胞を分化させる技術が発展してきました。

[00:02:39] 宮岡 佑一郎さん: その中でも近年特に発展が著しいのが、細胞が自立的に分化しながら三次元構造を形成することを促すオルガノイド形成技術です。従来最後を分化させる四方の大半は細胞を二次元的に培養皿で培養し、培地にシグナル伝達分子などを転換するものでした。オルガノイド形成では分化の方向付けを培地の組成などで促すものの細胞は自ら特定の細胞種に分化しながら特有の三次元構造を形成します。ちょうど受精卵から組織や臓器が形成されていくのを模倣するような形です。

[00:03:27] 宮岡 佑一郎さん: こうしたオルガノイド研究の魁となったのはすでに亡くなれてしまいましたが、笹井芳樹博士らの研究のもととなる眼杯の形成でした。この画期的な研究が引き金となり、現在では網の一部の構造を再現するオルガノイドとや超過を再現するようなオルガノイドとなど、さまざまな臓器や組織をオルガノイドで再現する試みが広がっています。横浜市立大学と東京医科歯科大学の武部貴則士博士らは、肝臓の元気である肝がんのオルガノイド作成に

も成功しています。一つ一つのオルガノイドはミリメートル体の小さいものですが、大量にオルガノイドを形成できる四方の開発も進んでおり肝臓病の移植治療にも上げた取り組みが進んでいます。

[00:04:23] 宮岡 佑一郎さん: この完全もひとつの例ですが、IPS 細胞の移植治療に受けて研究が進んで分野がいくつかあります。その中で最も研究が進んでるのは微研の高橋政代博士らの進める加齢黄斑変性に対する IPS 細胞依頼網膜色素上皮シート移植です。網膜色素上皮細胞はもと二次元の組織にあるため IPS 細胞から移植用の組織を作成しやすいという利点があります。また網膜上皮であれば移植した細胞を面を外側から簡単に観察できるため Myc 異常起きた場合にも速やかに発見することができます。

[00:05:12] 宮岡 佑一郎さん: こうした利点を生かし、2014年には世界初の IPS 細胞による移植が行われ移植した網膜細胞が一年半以上を、腫瘍化などの以上を伴う安全に安全に正嫡していることが確認されています。また昨年にはさらに5例の移植が実施されました。次に期待されているのはパーキンソン病患者の脳に IPS 細胞依頼のドーパミン産生、神経前駆細胞を移植し、症状を和らげる細胞移植治療です。抗原機能は京都大学の高橋淳博士らが押し住めており今このお話を録音しているつい三日前に第一例目の移植が実施されたことがニュースになりました。IPS 細胞を使っって移植としては、先に述べた高橋政代博士らの網膜色素上皮細胞に続く二代目となりました。ちなみに、この高橋政代博士は御夫婦ですので、御夫婦で IPS 細胞移植治療実現の道を切り開いていらっしゃいます。

[00:06:25] 宮岡 佑一郎さん: また再生不良性貧血の患者に IPS 細胞依頼の血小板を投与して症状の改善を図る移植治療でもすでに事件が始まっています。血小板は加工持たないため MycIPS 細胞樹立の過程なのでゲノム DNA に常が起きたとしてもその細胞から産生された血小板は腫瘍化の危険性が低い、という特性があります。これが京都大学の江藤浩之博士らが研究を進めています。これらの事例に続き、先ほどお話した IPS 細胞からなる肝がんを肝不全患者に移植し機能を補う計画も準備が進められています。

[00:07:11] 宮岡 佑一郎さん: まだ慶応大学の岡野栄之博士らは IPS 細胞依頼神経前駆細胞を脊髄損傷患者に移植して脊髄の機能を回復させる計画も進めています。大阪大学の澤芳樹博士らは IPS 細胞依頼の心筋細胞をシート状にし、心筋症患者に移植する計画も進めています。すでに患者自身の足の骨格筋細胞からシート作成して、心臓に移植する四方の実績があり、このシートを IPS 細胞依頼心筋細胞から作成しようという試みです。こうした IPS 細胞移植治療を実施する上で最も注意が現れるのは、その安全性です。IPS 細胞はその作成の過程で現在はゲノム DNA には組み込まれない形ではあるものの個人的に遺伝子を導入するため細胞に遺伝的な異常が起きていないかの確認が必要とされます。初めて実施された IPS 細胞依頼網膜色素上皮細胞移植では、移

植される細胞の全ゲノム配列改良しがんに関連する遺伝子などに変が起きていないかが徹底的に止まりました。実際に二代目として実施されるはずだった移植は樹立した IPS 細胞のゲノムに変異が認められたため中止されました。

[00:08:45] 宮岡 佑一郎さん: IPS 細胞を使った移植治療は当初から工学であるだろうとへ即されていました。実際に最初 IPS 細胞依頼網膜上皮細胞移植には、患者自身の IPS 細胞を樹立し細胞を分化させる費用、そうしてこれらの細胞の全ゲノムを解析する費用などすべてを合わせると五千万円から一億円かかったといわれています。またこれだけの費用を答辞して樹立する IPS 細胞もその患者にしか移植できないという問題もあります。こうした状況を改善するために京都大学では HLA、つまりヒト白血球型抗原がホモ接合型の健常者からの再生医療用 IPS 細胞の樹立が進められています。日本人におい HLA 抗原もすでに明らかになっているため、計算順は 75 から 150 種類の HLA ホモ接合体 IPS 細胞を樹立できれば日本人の 80 から 90 パーセントの人に免疫拒絶の少ない細胞移植が可能になると期待されています。これらの HLA ホモ接合型 IPS 細胞は樹立からゲノム DNA 配列解析などの安全性の検証も、すでに完了した状態で採譜されるという点も異常に大きな利点です。IPS 細胞の樹立と安全性の評価の過程を証約できれば、かなりのコストダウンになるほどだ見込まれるからです。

[00:10:30] 宮岡 佑一郎さん: またこうした過程に通やされる時間も省略することができますので、いち早く治療が必要な患者により短期間で大要することが可能になると期待されます。先にお話した最初の IPS 細胞依頼網膜色素上皮細胞移植は、患者自身の細胞から樹立された IPS 細胞を使用した自家移植でした。しかし引き続き昨年実施された護憲の移植はすべて HLA ホモ接合型の再生医療用 IPS 細胞の高いショックが行われました。このように未分化であるという特性から IPS 細胞というと移植治療にばかり目を奪われがちですが、細胞のバイオ系を用いた疾患の発症機序の解析が創薬にも非常に大きな期待が寄せられています。私がアメリカで研究を行っていた研究所では山中伸弥博士を研究室を運営していっしょにしまして山中先生とお話する機会もありました。

[00:11:41] 宮岡 佑一郎さん: え、その中で山中先生を疾患モデルや創薬にも期待し力を入れてるとおっしゃっていました。IPS 細胞による疾患モデルは、2007 年に人 IPS 細胞は樹立されたころからさまざまな疾患持つ患者から IPS 細胞を樹立し、特定の細胞腫に分化させることで研究が進んできました。神経疾患、代謝疾患、心筋症などの数多くの疾患が IPS 細胞で再現されその、発症機序の理解に役立てられています。しかし患由来 IPS 細胞による疾患モデル研究が進むにつれ IPS 細胞の遺伝的背景が体積を難しくする場合もあることが明らかになってきました。従来の IPS 細胞を使った疾患モデル研究は、患者由来 IPS 細胞と健常者由来の IPS 細胞の表現系を比較します。ですが、仮に両者の IPS 細胞は兄弟から樹立されたとしても、人は各々で遺伝的背景が異な

るため細胞に表現系の相違が認められた場合にそれが疾患に有らうするものなのか？単に遺伝的背景の相違によるものなのかな？判別が難しい場合も多いのです。

[00:13:08] 宮岡 佑一郎さん: こうした問題を解決するためにここ数年は IPS 細胞とゲノム編集を組み合わせる研究が書類になっています。ゲノム編集技術は人含むあらゆる生物のゲノム DNA 配列の自由な開閉を可能にする非常に画期的な技術です。このゲノム編集によって、健常者由来 IPS 細胞に疾患の原因となる変異を導入する、あるいは、患者由来 IPS 細胞の変異を修正することによって遺伝的背景が同一の疾患モデル IPS 細胞を作成して比較するのです。

[00:13:50] 宮岡 佑一郎さん: 私自身も健常者由来 IPS 細胞に心筋症の原因となる点変異を導入したうちに、その IPS 細胞を心筋細胞へと分化させ心筋症モデル作成して研究を進めて降ります。やく三十億塩基の人ゲノムに立った一塩基の変異を導入する行動によって、心筋症患者で認められるような心筋細胞の構造や機能異常が認められます。私自身も、もちろんこうした異常が起こることを期待して細胞を作成したわけですが、いざ実際に目の前に指導系は大変感動いたしました。またゲノム編集を行えば患者の細胞の入手は難しいような疾患のモデルも作成できるという利点があります。ゲノム編集を用いて遺伝的背景を揃えて行う近年の IPS 細胞の疾患モデル研究の流れがは揉めずに研究していた時代から遺伝的要因をより幻滅に評価する肝臓型マウスを研究する時代に上場に移り変わっていたのと類似したものと言えるかもしれません。

[00:15:09] 宮岡 佑一郎さん: IPS 細胞バイオ系のさらに応用的な面に着目しますと、創薬への利用が着実に歩みを進めています。大きく二通りの利用があります。一つ目は安全性評価の利用です。IPS 細胞を特定の組織の細胞に分化させ、候補薬に抑制がない関係認証することができます。人の細胞を使えることや動物実験の代わりになる可能性があることなどの利点があります。ですが、今日は二つ目の利用法である IPS 細胞を用いた治療薬開発についてより詳しくお話したいと思います。進行性骨化性線維異形成症、FOP と呼ばれますが本来骨ではない、筋肉や筋などの組織が骨と変わってしまうことにより著しい運動機能障害を起こす希少難病です。京都大学の戸口田淳也博士らは、この FOP 患者由来 IPS 細胞を骨と分化させると健常者由来 IPS 細胞よりも骨になりやすいという性質を再現できることを見出しました。

[00:16:25] 宮岡 佑一郎さん: さらにこの骨化を抑制できる薬剤としてラパマイシンを同定しました。ラパマイシンはすでにほかの疾患では治療薬として認可されていることから、このラパマイシンを用いた FOP の治験が IPS 細胞を使った世界初の創薬の例として実施されています。さらにこの疾患モデル細胞を使用してより大規模な創薬スクリーニングも行われ、幾つかの新しい薬剤の工法も得られています。また慶応大学のおかの岡野栄之博士らは、IPS 細胞由来ネイティブ細胞使い進行性の難聴がめまい甲状腺を引き起こすペンドレッド症候群の治療薬工法として同じくラパマシンを同定しました。現在 IPS 細胞を用いた創薬の二代目として治験が進んでいます。

研究機関だけでなく、創薬企業も IPS 細胞を使った創薬に注目し研究に着手しています。企業の場合は利益を上げることが必要ですので市場規模として大きな分野への投資が進んでいます。

[00:17:35] 宮岡 佑一郎さん: 神経疾患、心疾患、代謝疾患などは標的な疾患となっています。世界中で製薬企業と研究機関が連携しながら創薬を進めつつありますので、数年以内に新しい候補薬が見つかっていくのではないかと期待しています。今日お話ししたのに IPS 細胞を使って研究には移植治療に向かうものと疾患の発症機序解明や創薬に向かうものの、大きく開けて二つの流れがあります。しかし、例えばオルガノイドの形成はその二つの流れのどちらにとっても有用であるように、互いに掛かり合えながら成果を上げています。ここ数年の間に印象段階に生える研究が増えてきていることから分かるように IPS 細胞研究は着実に歩みを進めてきたといえます。これからも引き続き IPS 細胞を研究が発展していること期待し、また私自身もその一端を担得るように日々努力して行きたいと思います。

[00:18:37] アナウンサ: 今日は新たな時代に突入した IPS 細胞研究と題し東京と医学総合研究所再生医療プロジェクトリーダー宮岡佑一郎さんにお話をいただきました。