

2024/1/18 (木)
易しい科学の話

iPS細胞の研究と応用の現状

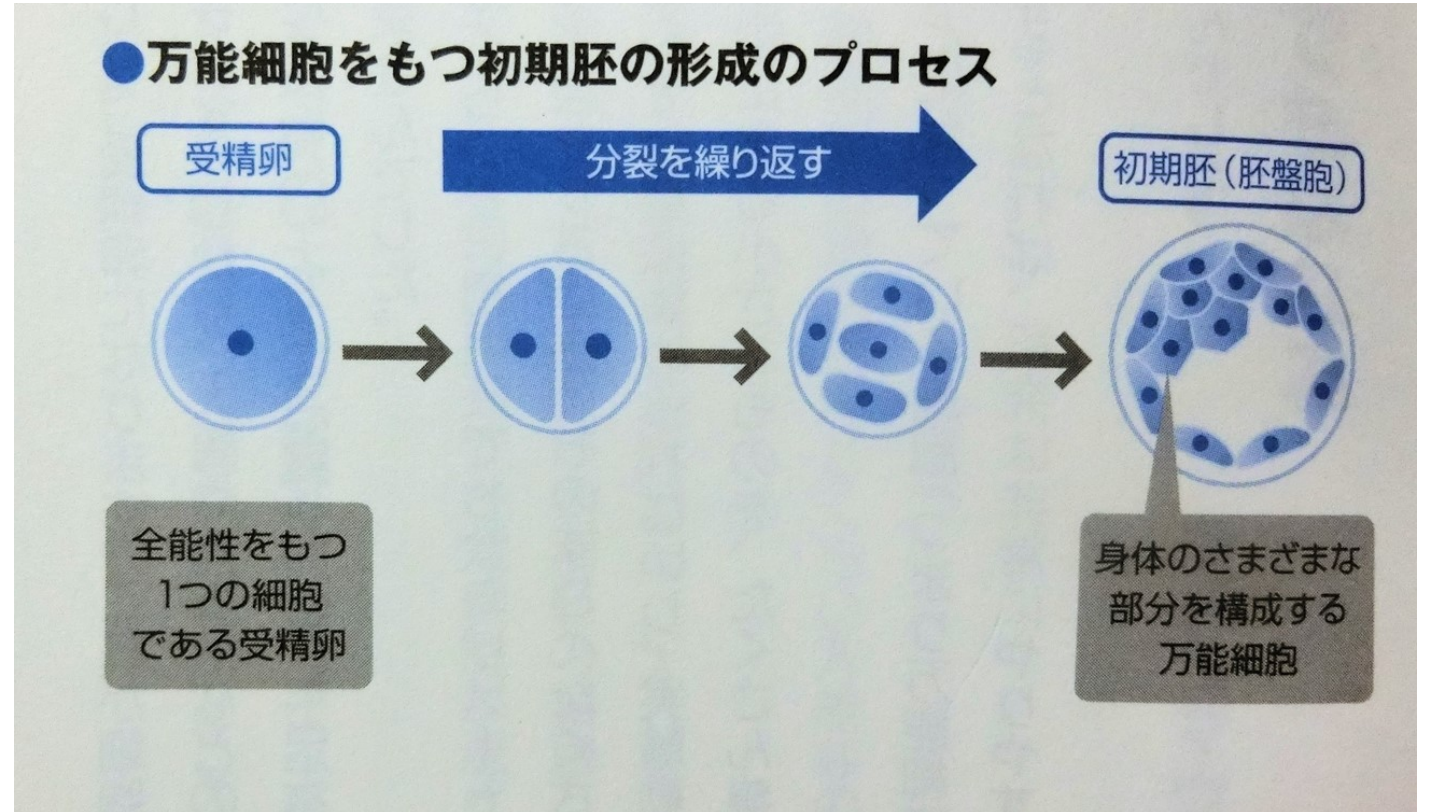
吉岡 芳夫

人体の形成

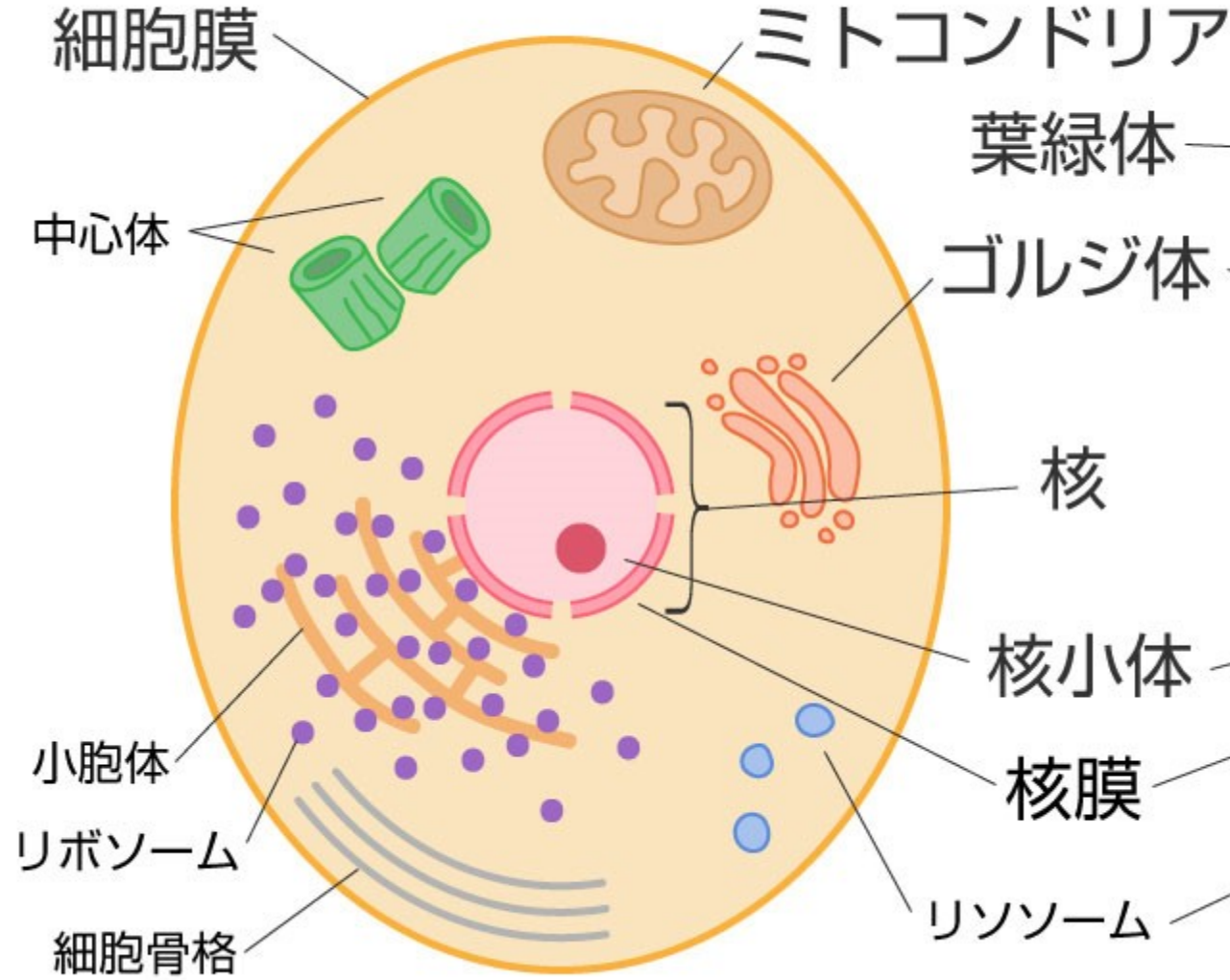
人体は無数の細胞より形成されている。

細胞内には、細胞質（細胞の液体部分）、細胞核、ミトコンドリア、ゴルジ体、小胞、リボソーム、内質網などがある。その中心には、核（染色体、DNA）がある。

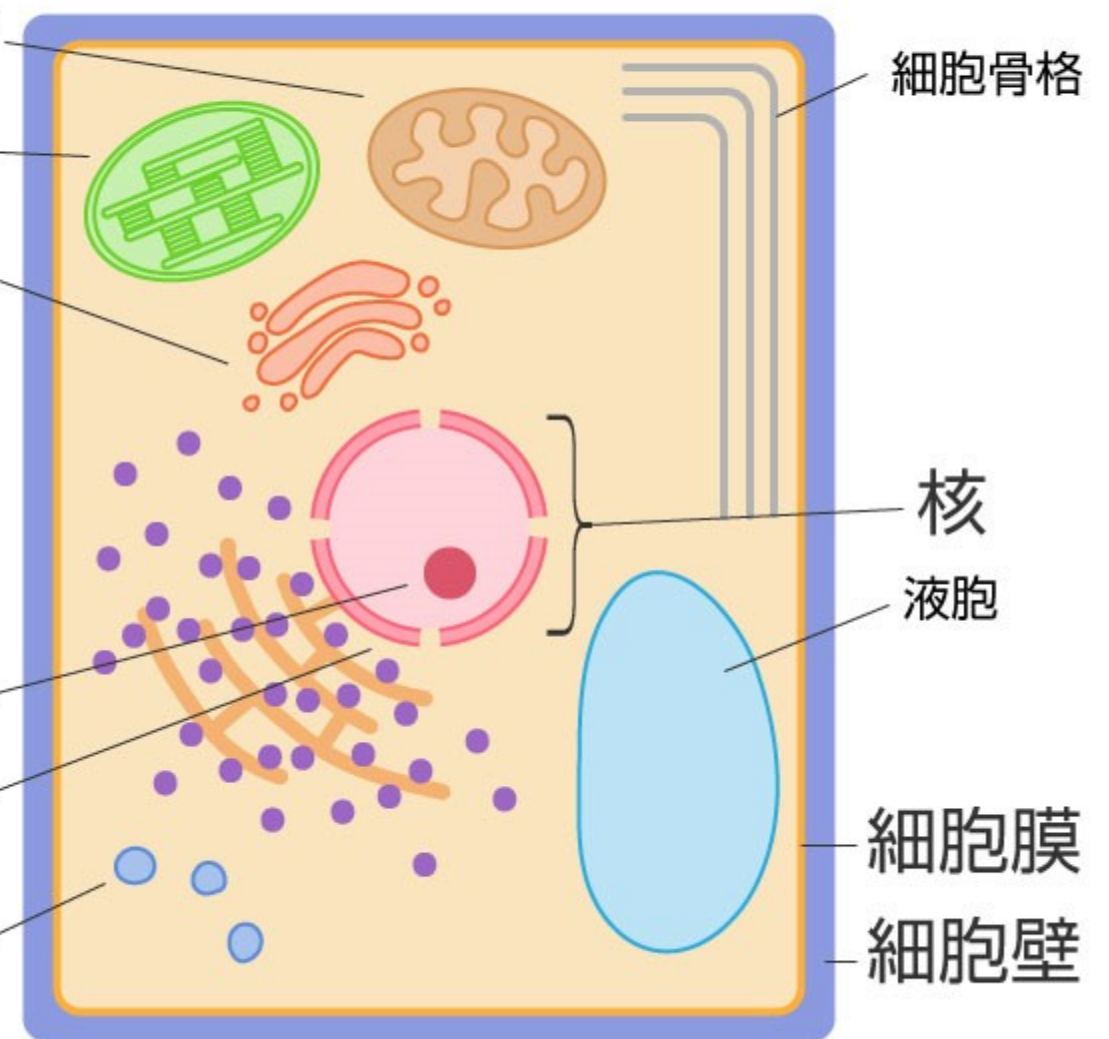
受精卵から（細胞分裂）で、初期胚ができ、さらに分裂して人体を形成（胎児）し、誕生する。

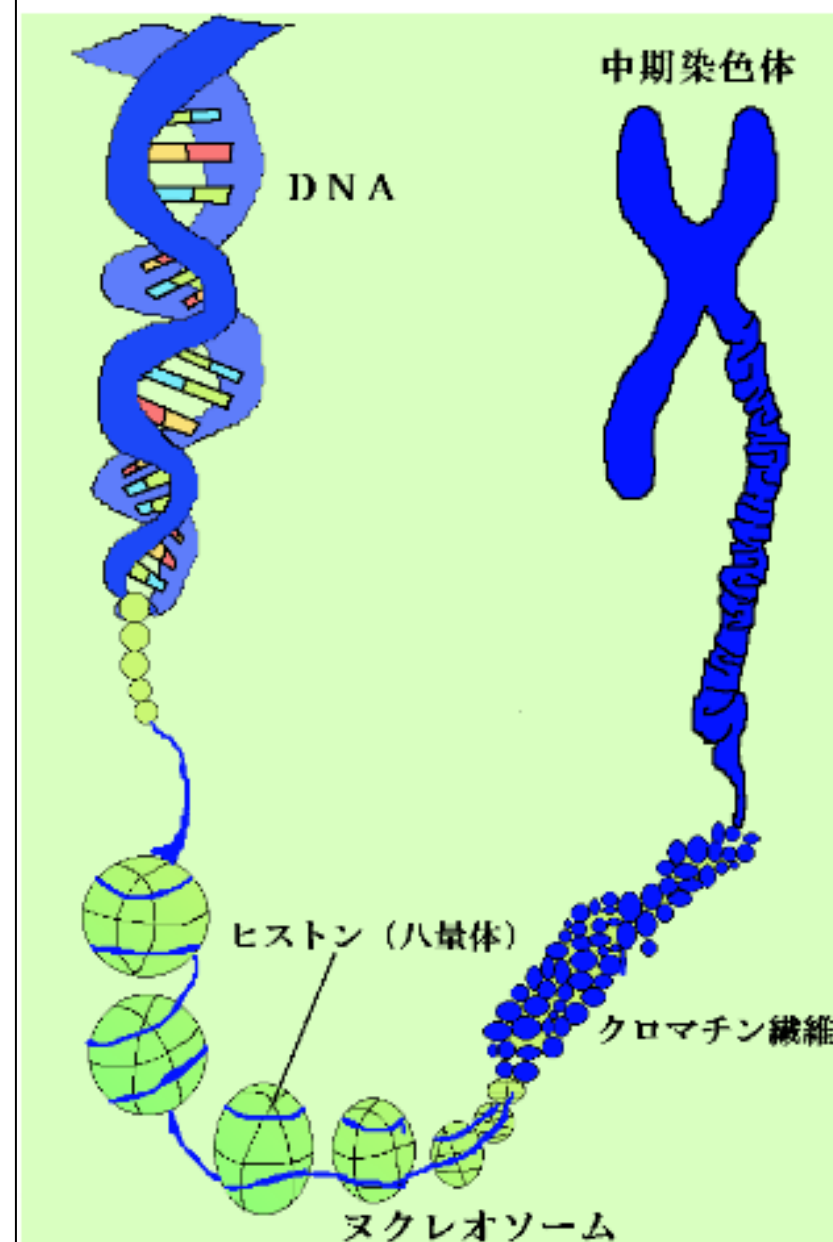
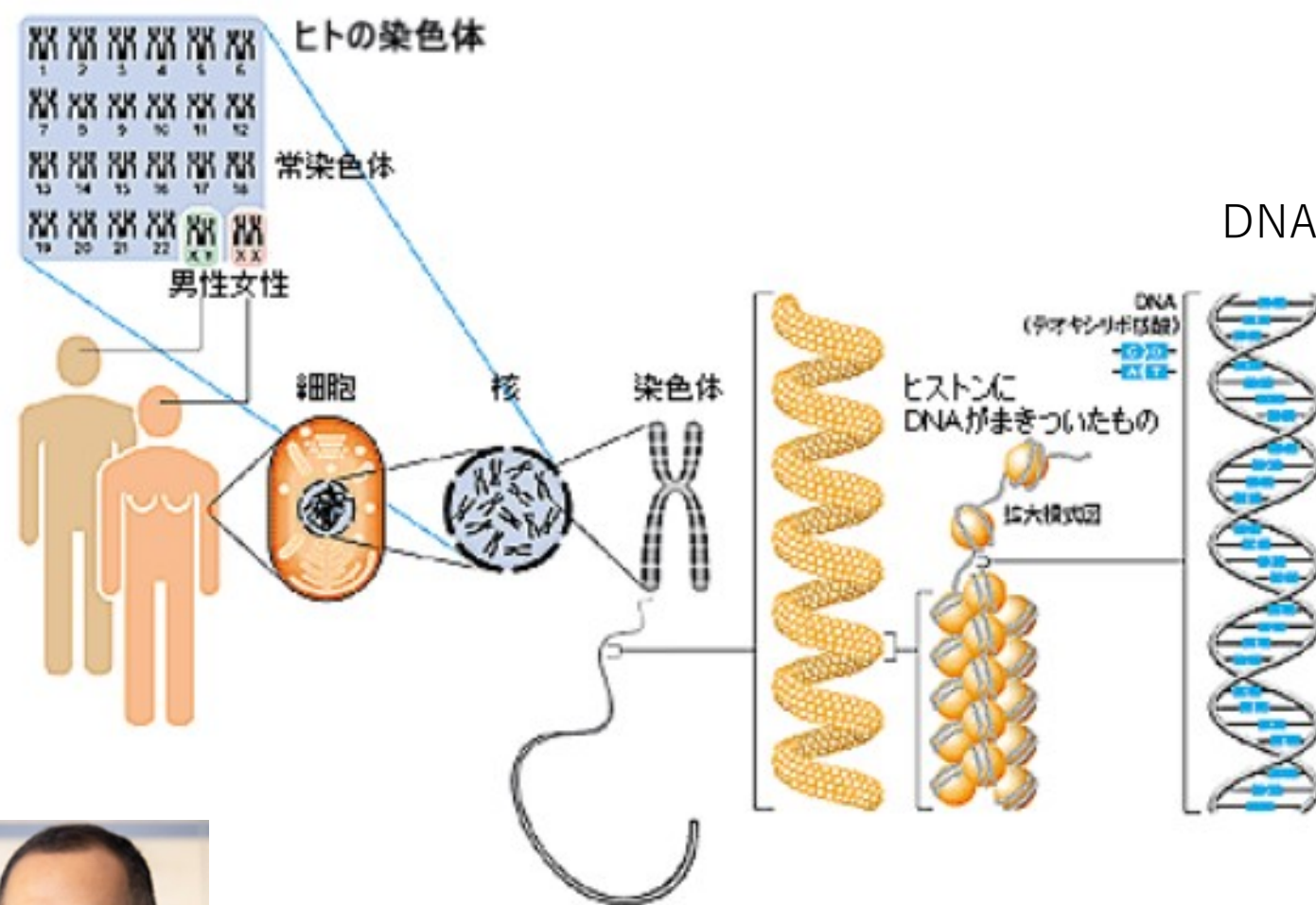


動物細胞



植物細胞





山中教授ノーベル賞受賞

iPS細胞とは、どのような細胞か？

- 人間の皮膚や血液などの体細胞に、ごく少数の因子を導入し、培養することによって、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力をもつ多能性幹細胞に変化する。
- この細胞を「人工多能性幹細胞」と呼ぶ。英語では「induced pluripotent stem cell」と表記するので頭文字をとって「iPS細胞」と呼ばれている。名付け親は、世界で初めてiPS細胞の作製に成功した京都大学の山中伸弥教授です。
- 体細胞が多能性幹細胞に変わることを、専門用語でリプログラミングと言います。山中教授のグループが見出したわずかな因子でリプログラミングを起こさせる技術は、再現性が高く、また比較的容易であり、幹細胞研究におけるブレイクスルーといえます。

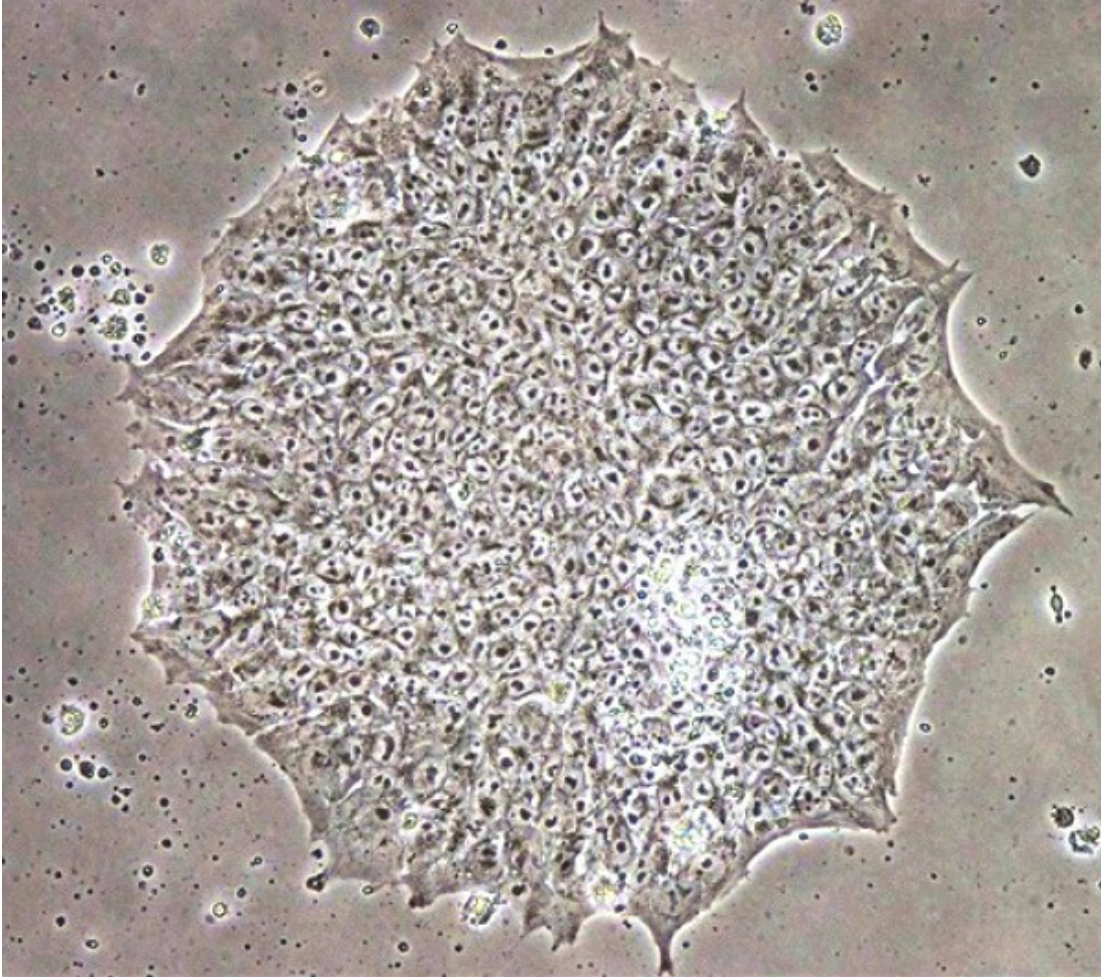
iPS細胞がなかった時代は ES細胞が使われた。

- ES 細胞は、胚性幹細胞と呼ばれる幹細胞です。
- 受精後5～7日程度経過した胚盤胞から取り出された細胞を、特殊な条件で培養して得られる細胞のことです。
- ES細胞は、多分化能を持ち、ほぼ無限に増殖することができるという大きな2つの特徴があります。
- ES細胞は、医学や創薬の研究に利用されています。
- しかし、ES細胞には、人間になる可能性のある受精卵を使用するという倫理的な問題があるので、不妊治療のために体外受精し、母体に戻されず、かつ凍結保存された受精卵で、かつ、破棄が決まった決定した受精卵（余剰胚）に限って、ES細胞の作成が認められています。

最近の研究・治験などのニュース

1. i P S 細胞から作製した免疫細胞を使い、マウス実験で子宮頸がんの縮小に成功
2. イヌの尿から i P S 細胞効率作製
3. 受精卵着床の過程、i P S で再現 京大が世界初、不妊症の解明期待
4. 腎臓の難病、薬候補発見、i P S 創薬で京大、治験へ
5. コロナ血管炎に関与の遺伝子特定 阪大などのチーム i P S 細胞使い
6. 心臓の筋肉（心筋）の細胞を塊にした「心筋球」を、重い心不全の患者に移植する臨床試験
7. i P S 細胞を使って軟骨組織をつくることに成功（京都大や佐賀大）
8. 両親ともオスの赤ちゃんマウス誕生 iPSで受精
9. 世界に残り2頭のキタシロサイ iPSから「卵子や精子のもと」作製

i P S 細胞から作製した免疫細胞を使い、
マウス実験で子宮頸がんの縮小に成功
(順天堂大などのチーム)



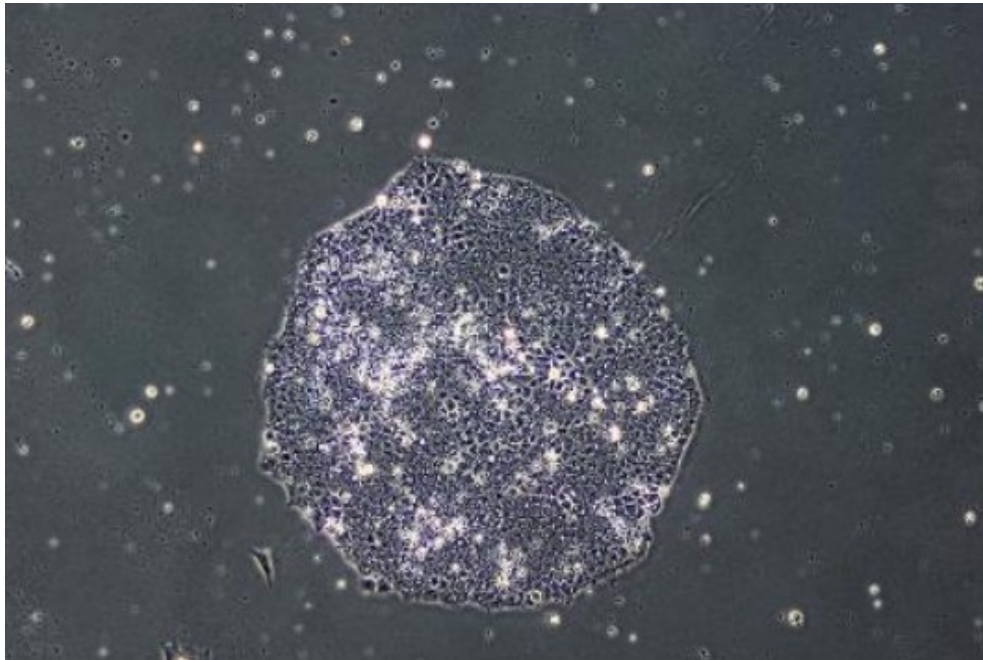
健康な成人の血液より作成した i P S 細胞をゲノム編集技術を使い、拒絶反応が起きにくくなるような i P S 細胞の遺伝子に改変して、子宮頸がんの原因ウイルスに感染した細胞を攻撃する免疫細胞「キラー T 細胞」を作成した。

がんにかかったマウスにこのキラー T 細胞を投与したところ、がんが大幅に小さくなり、長期間増殖を抑えることができた。元の細胞に比べ、i P S 由来細胞ではがんを攻撃する性質が高まっていた。

治療が難しい再発した子宮頸がん患者を対象に2024年の夏、臨床試験（治験）を始める予定。

イヌの尿から i P S 細胞効率作製

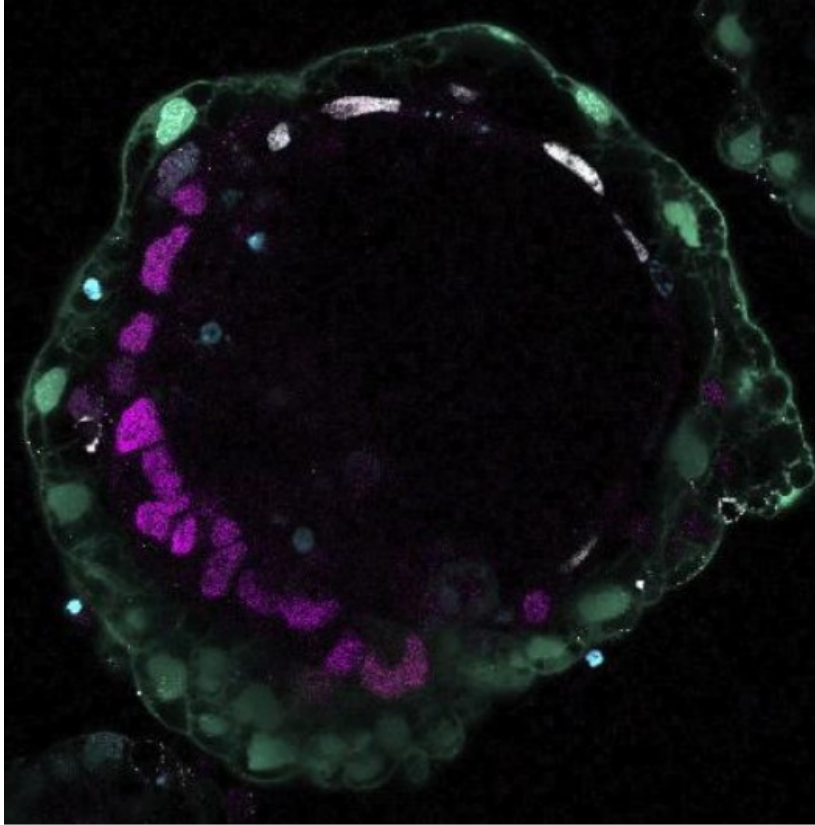
(大阪公立大などのチーム)



大阪公立大の鳩谷晋吾教授のチームは受精卵に近い状態へ、イヌの細胞を効率的に初期化する六つの遺伝子を特定。イヌの尿から採取した細胞にこれらの遺伝子を入れると、従来手法に比べて約120倍の成功率でi P S細胞を作製できた。

さらに細胞培養などのため、従来使われていたマウス由来のものを使わずにイヌのi P S細胞を作製することにも成功。成功率は下がったが、異なる種類の動物の細胞を使わないため、リスクの低い移植の実施につながるという。また尿は血液などよりも採取が簡単のため、イヌへの負担も減らせるとしている。

受精卵着床の過程、iPSで再現 京大が世界初、不妊症の解明期待



iPS細胞などから作製した培養9日目の人
の胚モデルの顕微鏡写真（京大提供）

[受精卵着床の過程、iPSで再現 京大が世界初、
不妊症の解明期待 | 全国のニュース | 福井新聞D
刊 \(fukuishimbun.co.jp\)](#)

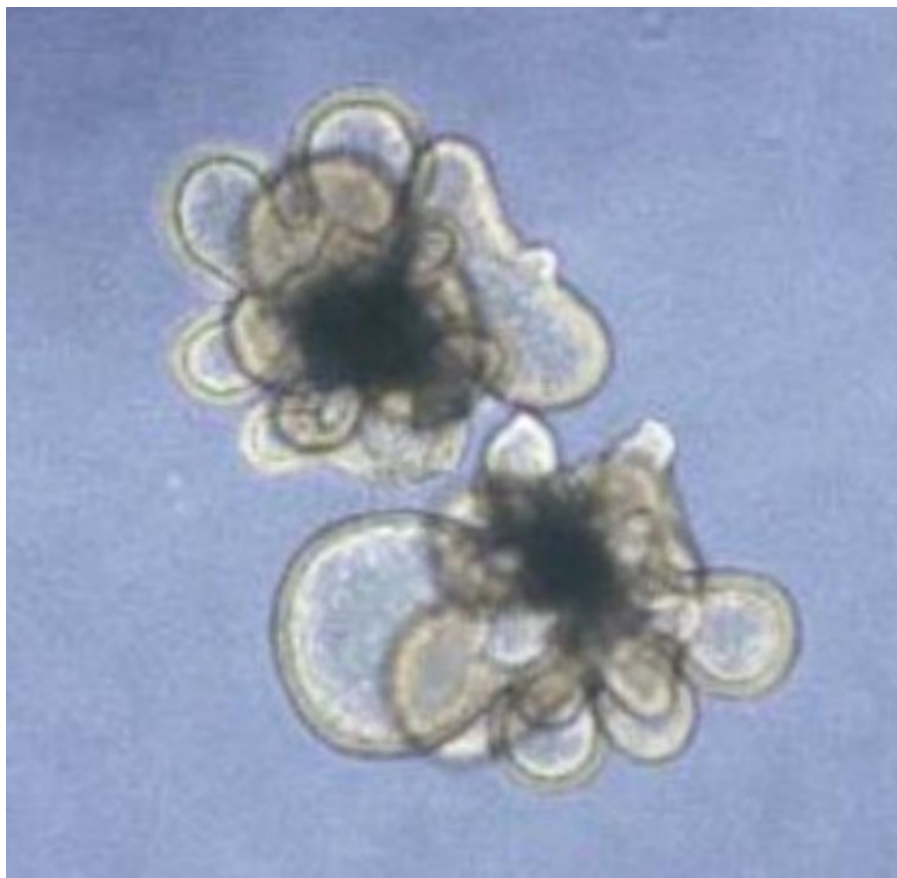
人の受精卵（胚）が子宮に着床する前後の過程を人工多
能性幹細胞（iPS細胞）などを使って再現したと、京
都大の高島康弘准教授（再生医学）らのチームが発表し
た。着床前後の過程を再現した胚モデルは世界初という。
受精卵が個体に成長するまでの過程は謎が多い。大量に
増殖できるiPS細胞などから作製した胚モデルは試験
管内で体系的に研究することが可能となる。不妊症や、
妊娠初期の胎児に先天異常が起きる仕組みの解明などに
つながることが期待される。

チームは、受精から間もない状態に近く狙った細胞に
成長させやすいiPS細胞と胚性幹細胞（ES細胞）を
準備し、初期の胚を構成する2種類の細胞を同時に誘導。
後に体になったり胎児の栄養となったりする細胞で、混
ぜ合わせておくとそれぞれが外側と内側に分離した2層
の球状構造が形成された。

胎盤の機能を担う別の細胞も誘導し、特殊な膜で隔て
て球状構造と一緒に培養。するとこの細胞から情報伝達
物質が放出されるなどして球状構造の中心に胚と似た空
洞構造が形成されることを確認した。

チームはこの胚モデルを9日間程度培養。着床後の胚
に体の基本構造が形成される段階まで再現した。

腎臓の難病、薬候補発見 i P S 創薬で京大、治験へ



i P S 細胞から作製された腎臓の「集合管」と似た組織。多数ののう胞が形成されている（京都大提供）

[腎臓の難病、薬候補発見 i P S 創薬で京大、治験へ | 全国のニュース | 福井新聞D刊 \(fukuishimbun.co.jp\)](https://www.fukuishimbun.co.jp)

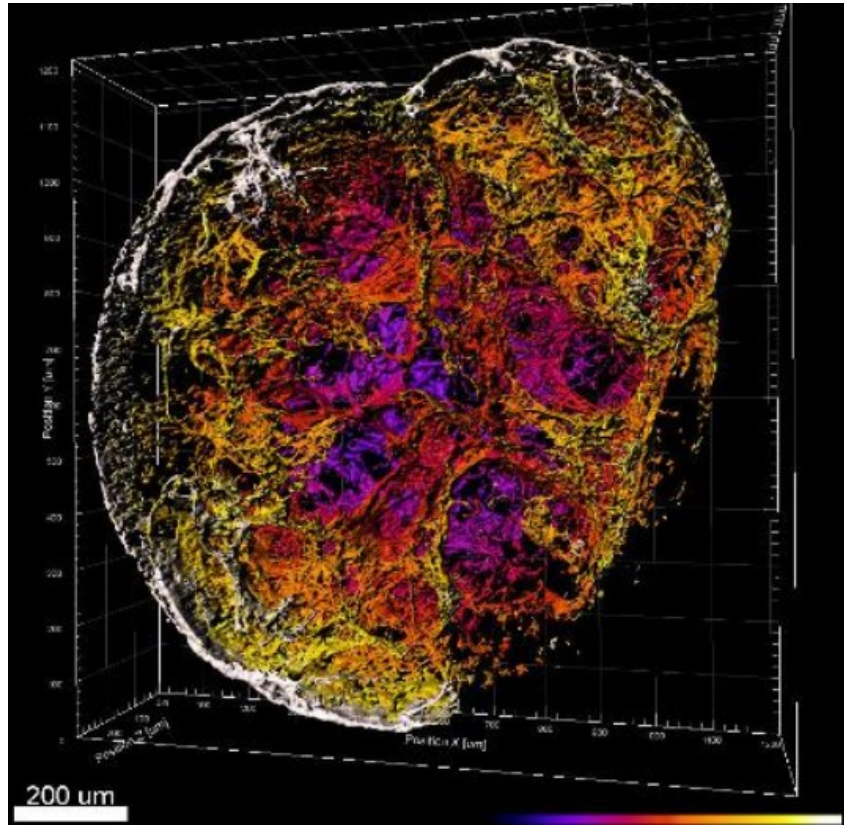
「i P S 創薬」の手法を使い、水がたまっただのう胞が多数形成されて腎臓の機能が低下する難病「多発性のう胞腎」に有効とみられる薬をマウス実験で見いだしたと米科学誌に発表した。

チームは i P S 細胞を培養し、腎臓の中で尿の通り道となる「集合管」と似た約 1 ミリの組織を作製。狙った遺伝子を書き換えるゲノム編集で特定の遺伝子を働かせないようにすると、のう胞が自然に形成されることを確認した。

他の病気の治療薬など 9 6 種類の薬剤をこの組織にかけて効果を分析。白血病の治療薬の一種を選び、この病気を発症させたマウスに与え、のう胞形成を抑制する効果を確認した。

治験は白血病治療薬「タミバロテン」を使う。「新規の薬を作るより早く患者に届けられることができる」としている。i P S 創薬で見いだされた薬では、筋萎縮性側索硬化症（A L S）などで既に治験が進められている。

コロナ血管炎に關与の遺伝子特定
阪大などのチーム i P S 細胞使い



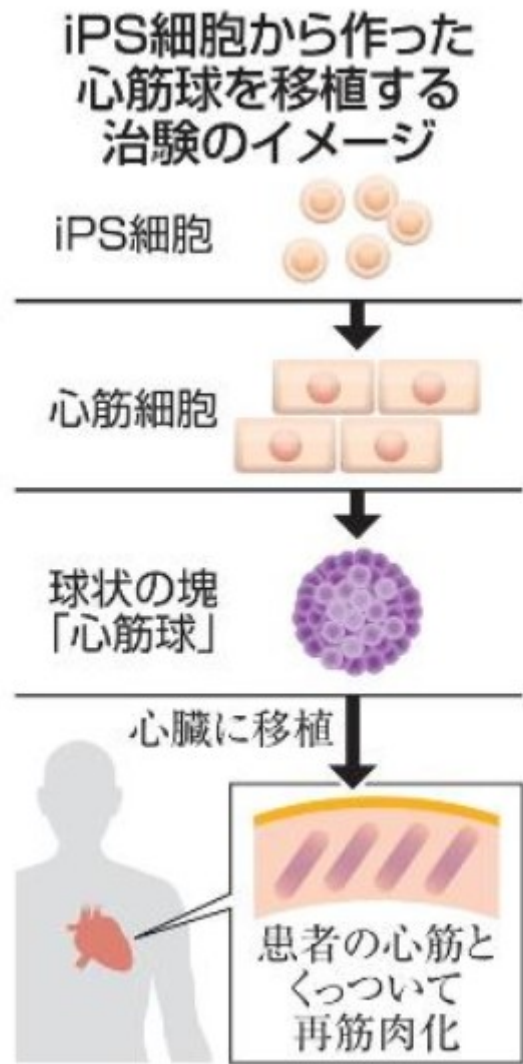
i P S 細胞から作製したミニサイズの血管状組織の顕微鏡写真（東京医科歯科大の佐伯憲和助教提供）

[コロナ血管炎に關与の遺伝子特定 阪大などのチーム i P S 細胞使い | 全国のニュース | 福井新聞D刊 \(fukuishimbun.co.jp\)](https://www.fukuishimbun.co.jp)

大阪大や名古屋大、東京医科歯科大などのチームは、人工多能性幹細胞（i P S 細胞）から作製したミニサイズの血管状組織を使い、新型コロナウイルスの重症患者に特徴的に見られる血管炎を悪化させる遺伝子を特定したと24日までに発表した。この遺伝子の働きを阻害する抗体製剤をサルに与えると症状を抑えることができたという。

血管炎では全身に血栓ができるが、詳しいメカニズムは分かっていない。チームの武部貴則阪大教授は「血管炎の診断技術や治療薬の開発につなげたい」と話した。

チームは、人の i P S 細胞から直径約1ミリの血管状組織を作製。新型コロナに感染させてマウスに移植すると、血栓ができることを確かめた。感染後の血管状組織に発現した遺伝子や感染者の血液データを分析し、血管炎を悪化させる働きのある遺伝子を見つけた。



i P S 細胞から作った心筋球を移植する
治験のイメージ

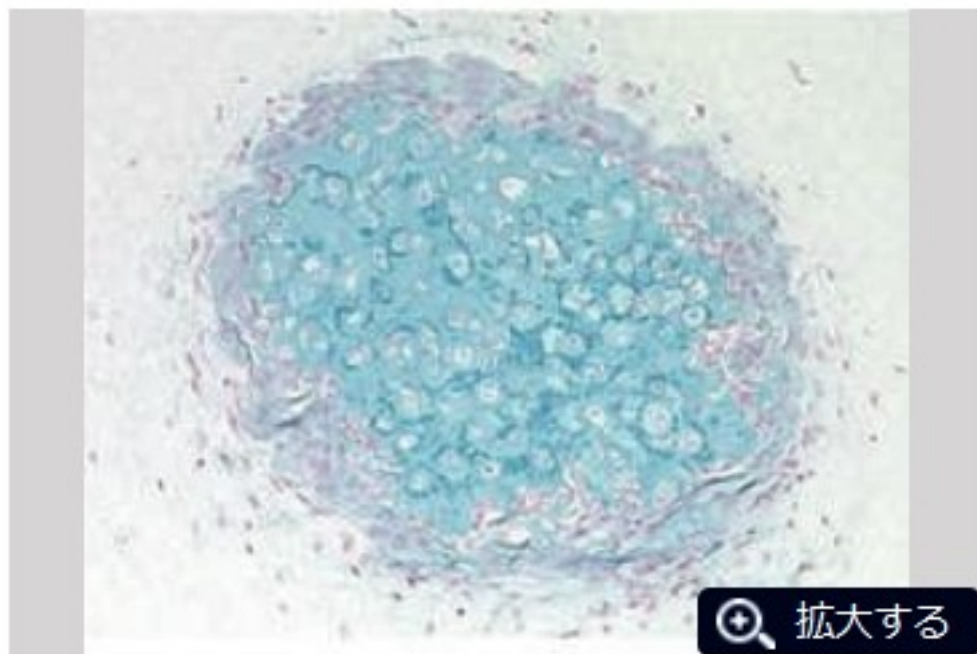
[i P S 「心筋球」 2 人が症状改善 重い心不全患者に移植](#)
[| 全国のニュース | 福井新聞 D 刊 \(fukuishimbun.co.jp\)](#)

慶応大発のバイオベンチャー「ハートシード」（東京）は 1 1 日、 i P S 細胞で作った心臓の筋肉の細胞を塊にした「心筋球」を、重い心不全の患者に移植する臨床試験で、移植から半年後に症状が改善する効果がみられたと明らかにした。現在のところ深刻な不整脈や、がん化、拒絶反応といった、安全性の問題は起きていないとしている。

虚血性心筋症の 6 0 代男性二人に移植半年後に、心臓が血液を送り出す機能を示す収縮率を調べたところ改善していた。今年移植した男性は、移植前から収縮率が倍増、大きな効果がみられた。

また心臓の機能が低下すると増える物質の血中濃度は、2 人とも移植前と比べて 5 0 % 以上減っていた。心筋球を注射で心臓に移植すると、患者の心筋とくっついて再筋肉化すると期待されている。今後、重い心不全の患者 1 0 人への移植を計画。5 千万個から 1 億 5 千万個の心筋細胞を移植し、安全性や有効性を確認する。

i P S細胞を使って軟骨組織をつくることに成功
(京都大や佐賀大)



拡大する

i P S細胞を使って製作された軟骨組織 (京都大提供)

京都大や佐賀大のチームは、人工多能性幹細胞（i P S細胞）を使って軟骨組織をつくることに成功したと10日までに発表した。軟骨の細胞塊を接着させると数日で融合するため、大きく欠損した軟骨の治療に将来つながる可能性があるという。軟骨は損傷すると関節痛などの原因となるが、修復が難しい。

チームは骨や軟骨に分化する能力がある幹細胞の一種「間葉系幹細胞」をi P S細胞から作製。間葉系幹細胞に特殊な化合物を添加することなどで、段階的に軟骨組織に分化させた。

マウスに移植して経過を8週間観察。石灰化して骨のようになることもなく、軟骨としての性質を維持していた。チームは「今回開発した方法により、i P S細胞から軟骨組織を安定して大量に製造できると考えている」としている。

両親ともオスの赤ちゃんマウス誕生 iPSで受精「原理上ヒトでも」



遺伝的に両親ともオスである赤ちゃんマウス。上は胎盤＝英科学誌ネイチャーに掲載された論文から



遺伝的に2匹のオスを両親にもつ赤ちゃんマウスを誕生させることに、大阪大学や九州大学などのチームが成功した。様々な細胞に分化できるiPS細胞の技術を使って、**オスの体の細胞から卵子を作った**。原理上は、人間でも男性同士の間にも子どもができる可能性があるという。

一般にヒトやマウスなどの哺乳類は、男性（オス）でXY、女性（メス）でXXの2本の性染色体を持つ。

オス由来のiPS細胞のXYを、XXに変えることができれば、成長して卵子になるのでは――。阪大の林克彦教授らのチームは、「Y染色体の消去」と「X染色体の複製」に挑んだ。

Y染色体はX染色体より短く、分裂を重ねると自然に消滅することがある。そこでチームはオスのマウスの尻尾の皮膚から作ったiPS細胞を長時間培養し、YがなくなりXが1本だけ残った細胞を選び出した。

大阪大の林克彦教授（生殖生物学）らの国際研究チームは10日、世界で計2頭にまで減ってしまった「キタシロサイ」について、卵子や精子のもととなる細胞を、iPS細胞から作り出したと科学誌に発表した。

キタシロサイはアフリカに生息していたものの、密猟や環境破壊で、現在はケニアの保護施設でメス2頭が生きるのみになっている。

[世界に残り2頭のキタシロサイ iPSから「卵子や精子のもと」作製：朝日新聞デジタル \(asahi.com\)](#)



世界で最後に2頭だけ生き残っているキタシロサイの親子=Jan Zwillingさん撮影

[Find Protein-Coding Gene \(openai.com\)](https://openai.com)

新型コロナワクチンmRNAの作り方と、その作用の解説
(chat GPTbによる)