

強者の戦略

【生物：第15章：

「祝！ノーベル賞受賞！ ガードン博士の

アフリカツメガエルの核移植実験」

2010年 立命館大学 薬学・理学A方式入試 より】

ノーベル生理学・医学賞の日本人受賞者は、1987年の利根川進氏（理化学研究所脳科学総合研究センター長）以来で、山中伸弥氏で2人目となります。

利根川氏は「抗体を作る遺伝子は『DNAの組換え』により極めて多種類作られる」ことを示しました。これは「利根川理論」と呼ばれ、数少ない遺伝子から100億種類以上とも言われる多種の抗体を作り出すメカニズムです。

ところで今回の受賞のポイントである「細胞の初期化」について、自然科学史的に順を追って確認してみましよう。

私は今回の受賞を“便乗受賞”だと表現している。私の研究業績は、Gurdon教授の発見の先にあるものだ。彼がいなければiPS細胞は生まれていなかった。

山中語録 2012.10.11、日経バイオテクのインタビューにて

まず、20世紀の生物学の常識として「(動物の)受精卵はあらゆる細胞に分化する能力を持っているが、一度分化した細胞は分化多様性を失っており他の種類の細胞に分化することができない」というものがありました(この考え方の自然界での例外が「再生」です)。植物ならば、例えばニンジンの根の一部を組織培養してニンジンを作り出すことができます。それと同様なことは動物ではできない。

この常識を覆すきっかけになったのは、ジョン・ガードン氏が1962年にアフリカツメガエルを用いて行った実験で、オタマジヤクシの小腸上皮細胞の核を徐核した未受精卵に核移植したものをオタマジヤクシまで発生させることに成功しました。小腸上皮細胞は通常の分化した細胞とは違う少し特殊な細胞ではあるものの、幼生個体の体細胞に含まれていた遺伝情報を再現して新しい個体を作ったので、「細胞の初期化」の第一歩を踏み出したこととなります(ちなみに、胞胚を用いた同様の実験は1952年にBriggs and Kingによってヒョウガエルを用いて行われています)。

しかし、オタマジヤクシではなく成体の細胞を用いた核移植の実験は非常に困難を極めています。成体の表皮細胞を用いた場合、変態後すぐに死亡した(1970)と報告されています。発生段階が経つほど成功確率が激減するのです。

その後、胚性幹細胞=ES細胞が開発されます。

マウスのES細胞は1981年、ヒトのES細胞は1998年11月に樹立されました。発生初期段階の胚盤胞期において、将来胎児となる細胞=内部細胞塊から樹立されたのがES細胞株で、ほとんど無限に増殖でき、胎盤以外の全ての身体組織に分化しうる能力=多能性を持っています。そのためES細胞を特定の組織の細胞(例えば膵島β細胞)に分化させて「再生医療」に応用することが可能です。この場合、細胞移植による拒絶反応を防ぐため、核移植によるクローン胚を作りそれをES細胞(体細胞由来ES細胞)に樹立する技術が必要になります。

しかし、生命の萌芽である胚を滅失させるという生命倫理的問題、クローン人間を作るかもしれない可能性、そしてヒト胚性幹細胞捏造事件と逆風が続き、ES細胞の研究は停滞・頓挫しました。

強者の戦略

2006年8月10日、京都大学の山中伸弥氏らは、マウスの胚性線維芽細胞に4つの因子（特定の遺伝子）を導入することでES細胞のような分化多能性を有する人工多能性幹細胞（iPS細胞; induced pluripotent stem cells）の樹立を発表しました。さらに2007年11月20日、ヒトの大人の細胞に4つの因子を導入してiPS細胞の樹立を発表しました。

「iPS細胞」はES細胞のときの生命倫理的問題と再生医療における拒絶反応の問題を一挙に解決できるため、世界的な注目を浴びました。ローマ教皇庁も難病治療につながる技術を受精卵を破壊する過程を経ずに行えることになったことを賞賛する旨の発表を行っています。

現在のiPS細胞に関する研究は、

- (1) 導入因子に癌遺伝子を使わない手法の開発、
- (2) レトロウイルスを用いない因子導入法の開発、
- (3) iPS細胞から組織への分化誘導法の確立、
- (4) 拒絶反応を撲滅する技術の開発

が主流となっています。

(1)に関して、体細胞に導入する4因子の1つは発癌関連遺伝子のため、iPS細胞がガン化しやすい欠点があります。この遺伝子を用いない場合はiPS細胞の作成効率が極めて低下するので、それを改善する手法の開発が研究されています。

(2)に関して、因子の導入にはウイルスが必要ですが、使用しているレトロウイルスは染色体内のランダムな位置に遺伝子を導入するため、既存の遺伝子が破壊される可能性が高く、場合によってはガン化を誘発する要因となります。そのためウイルスを用いずに因子を導入する手法が必要で、細胞融合法などが開発されています。

(3)に関して、細胞レベルでの分化誘導には成功しているものの、組織や器官レベルでの分化誘導はまだ研究レベルで、技術開発が急がれています。

(4)に関して、iPS細胞を作る元になる核を提供した個体に対しては拒絶反応がおこらないはずでしたが、実際にはマウスでの実験で拒絶反応がおこりました。原因究明と対策が今後必要となります。

これらの課題が解決すれば、オーダーメイドの再生医療が可能となり、医療の質だけでなく人間としての生き方そのものが大きく変化するでしょう。このような未来変革の可能性が大きく評価されたものだと思います。

「iPS細胞の作製から6年で受賞」と言われるが、「英Cambridge大学のJohn Gurdon教授が細胞の初期化を発見してから50年での受賞」というのが正確だろう。

山中語録 2012.10.11、日経バイオテクのインタビューにて

解答例

- 問1 [A]分化 [B]全能 [C]幹細胞
[D]ES(胚性幹) [E]iPS(人工多能性幹)
- 問2 [あ]① [い]②
- 問3 核移植で生じた個体の核が、利用した未受精卵の核ではなく移植した核に由来することを明白に区別するため。
- 問4 ①
- 問5 ミトコンドリアDNA
- 問6 一卵性双生児
- 問7 ② ⑤