

特別講演

主催 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科,
後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会
平成21年5月22日 於 本部棟1階 第三講堂

iPS細胞研究の臨床への応用—腎臓領域を中心に

長船 健二

(京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター (CiRA))

2006年に、京都大学 山中伸弥先生のグループから、マウス胎児と成体マウスの線維芽細胞にOct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycの4遺伝子を導入し、人工的に胚性幹細胞(ES細胞)と似た性質を持つ細胞, induced pluripotent stem cell (人工多能性幹細胞; iPS細胞)を樹立したことが報告され、その翌年、同様にヒト線維芽細胞からもiPS cellが樹立された。80年代から齧歯類で成功していたES細胞研究を、1998年にヒトで成功させたDr. James Thomsonの報告から9年経過していた。この間、一人の人間になり得るembryoを犠牲にするという倫理的な問題から、米国のブッシュ大統領が、ES細胞研究の支援法案に拒否権を発動したことは記憶に新しい。iPS細胞樹立時に見られる、上記4因子による体細胞の初期化という現象は、この倫理的な問題と、非自己由来抗原により惹起される拒絶反応の問題の両方を解決し得る、日本発の偉大な発見であり、発生生物学、再生医学のみならず、細胞生物学、分子遺伝学に大きな影響を与え得るものと考えられる。しかし未だ発展途上の研究分野であり、臨床応用に向けて検討すべき点が多い。そこで、今回、iPS細胞を用いて、腎臓領域で研究を展開する長船健二先生をCiRAからお招きして、これまで先生が取り組まれた研究、現在進行中のiPS研究とその問題点及び臨床応用への展望に関して、御講演いただいた。

東大浅島教授ラボで行った、アフリカツメガエルのアニマルキャップを用いたin vitroでの腎集合管の分化誘導、マウス胎児腎臓からの多分化能を有する腎前駆細胞の単離同定、そして、米国ハーバード大学幹細胞再生生物学教室(Prof. Douglas Melton)で取り組まれた、ヒトES細胞各クローン特有の分化方向の傾向の差(クローンAは内胚葉、Bは外胚葉、Cは皮膚のように)、近年盛んになったケミカルバイオロジーを駆使した、ES細胞からSOX17陽性内胚葉細胞やPDX1陽

性腎前駆細胞へ分化させる低分子化合物の同定のお話の後、話題は帰国後CiRAにて進められているiPS細胞研究へ移った。まず、今後のiPS細胞研究の展望として、体細胞の初期化(reprogramming)の機序の解明、ES細胞との比較、iPS細胞の質の標準化、レトロウイルスを用いないゲノムDNAに影響を与えないより安全なiPS細胞の樹立法の確立、iPS細胞から様々な臓器へ分化させるプロトコルの確立、iPS細胞を用いた疾患モデル作成、を示され、次に、現在長船ラボで具体的に進行中のプロジェクトとして、ヒトiPS細胞から中間中胚葉を経て腎前駆細胞へ分化させる試みと、in vitro疾患モデルとして、多発性嚢胞腎(PKD)患者からiPS細胞を樹立させた後、iPS細胞を嚢胞を形成する臓器や血管に分化させ、PKDの主徴である嚢胞形成や合併する動脈瘤のモデルとして解析する試みのお話があった。iPSから腎前駆細胞への分化誘導に必要な低分子化合物同定のプロジェクトも進行中とのことと非常に楽しみである。

筆者は腎糸球体臓側上皮細胞のpodocyteのリウマチ性疾患に伴う腎障害における役割をテーマに研究に取り組んでいるが、近い将来iPS細胞からpodocyteへの分化が可能になるかもしれない。podocyteに発現する様々な分子の遺伝子異常で、先天的に(あるいは後天的に)多くは治療抵抗性の病的蛋白尿が生じて、末期腎不全(ESRD)に陥ることがあるが、患者由来のiPS細胞からpodocyteを分化させることができれば、各患者さんのESRDへのsusceptibilityの機序が明らかになるかもしれない。

長船先生御講演後、会場からも多数の質問が出た。山中伸弥先生のラボで、マウスES細胞と初期胚の分化全能性を維持するホメオプロテインNanogに関する論文を2003年Cellにご発表された、本学ゲノム医学研究センター発生分化再生部門奥田晶彦先生のラボで

活躍中の三井薫先生（現 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 講師）から、iPS細胞にもES細胞と同様、分化傾向のバラツキがあるかというご質問があり、奥田先生からも同様のご指摘があった。これに対して、同じ個体かつ同じ組織から樹立されたiPS細胞のクローン間の分化傾向のバラツキは少ない印象を持っているとのことであった。当科の三村俊英先生からは、幹細胞を腎臓へ移植し生着させる実験は難しいということだが、5/6腎摘モデルの残腎にiPS細胞から樹立した腎前駆細胞を移植して、腎機能低下を遅らせる、という研究はどうだろうか、というご意見、同じく当科の佐藤浩二郎先生からは、血球系細胞へのiPS細胞からの分化についての質問があった。また、当院腎臓内科、中村玲先生、井上勉先生からは、糖尿病患者の中でも糖尿病性腎症を発症する患者と発症しない患者がいるが、その発症機序の解明にiPS細胞を用いた研究が寄与できないだろうか、というご質問。そして、本学薬理学教室の千本松孝明先生からは、海洋ほ乳類と陸生ほ乳類の塩の需要やレニンアンギオテンシン系の違いをiPS細胞研究で検討できないだろうかというご意見がでた。また、学生の井上和之君から、iPS細胞を使って腎臓を再生し、糖尿病性腎症の治療に役立てることができのでしょうか、という質問があった。

最後に私がiPS細胞の最初の報告以来、ずっと理解できずにいた、老化との関連をご質問させていただいた。赤ん坊から樹立したiPS細胞と、老人から樹立したiPS細胞は同じなのだろうか？長船先生の答えは、赤ん坊からでも老人からでも、iPS細胞は同様

に樹立可能で、現在までのところphenotypeに大きな違いは認められていないのではないか、ということであった。

現に今年2月のCell Stem Cellに、スペインのグループから、4因子あるいはc-mycを除いた3因子で樹立したiPS細胞では、telomereの伸長が起きていること、老化関連のepigenetic markerも低下していること、telomerase-deficient mouseで低下した初期化効率が、telomeraseの再導入で改善したことが報告された。しかし、iPS細胞樹立時に起きている体細胞の初期化は本当に老化の初期化でもあるのか？或いは、体細胞の自己増殖能と多分化能の獲得は、老化とは独立して起きている現象だろうか？老化を完全に初期化しても、以前の何らかの分化或いは老化の痕跡は残るのではないだろうか？もし、完全に老化の初期化であるならば、驚くべきことである。生物間で寿命が異なる機序も解明されうるかもしれないし、そのうち、低分子化合物を内服することで、最近Brad Pittが演じたBenjamin Buttonのように、年が経つにつれて人が若くなったりする日が来るかもしれない。

以上、先日行われたCiRAからお招きした長船先生による特別講演「iPS細胞研究の臨床への応用—腎臓領域を中心に」の模様を御報告した。長船先生の御講演の内容も素晴らしく、また、会場からの議論も上記の様に白熱した。今後の展開が非常に楽しみな研究分野であり、日本初のこの大発見を臨床医学に活かせるように、研究の進展に常に注目していきたい。

（文責 リウマチ膠原病科 梶山浩）