



Stem Cell Handbook

幹細胞ハンドブック

からだの再生を担う細胞たち



The background of the cover features a complex network of yellow, branching structures resembling a neural or stem cell network. In the lower right, a large, detailed illustration of a stem cell is shown, characterized by a purple nucleus, red mitochondria, and a blue cytoplasm. A green, cylindrical structure is attached to the cell, possibly representing a stem cell niche or a specific signaling pathway. The overall composition is set against a light blue gradient background.

幹細胞ハンドブック

からだの再生を担う細胞たち

S t e m C e l l H a n d b o o k

- 03 からだの再生
- 04 幹細胞とは
- 08 幹細胞の可能性
- 10 研究と社会のつながり
- 12 再生医療の実現に挑む研究者

再生医療という言葉を知っていますか？
再生医療とは病気やケガで失ったからだの一部、
すなわち臓器や組織を再び作る医療のことをいいます。
昔は夢の話でしたが、
現在では決して夢ではなくなったどころか、
皮膚移植治療のように実際治療が実現したものもあります。

再生医療では「幹細胞」という細胞が重要な役割を果たしています。
ES細胞やiPS細胞も幹細胞の一種です。
幹細胞の研究は今、
科学の中でも最も注目を集めている分野のひとつと言えるでしょう。
しかし、幹細胞に関するニュースだけを見ても、
なかなか全体像を知ることができません。

このハンドブックでは、
幹細胞とは一体何なのかという基本的なことから、
日本での幹細胞研究と社会のかかわりまで、
幹細胞についての全体像を紹介します。

からだの再生

私たちのからだの再生

私たち人間ではイモリやプラナリアのようなからだの再生は起きないのでしょうか。実は、再生は私たちのからだでも起きています。例えば小さな切り傷です。手を切った血が出てきたとしても、数日後には元通りになっています。傷ができてから治るまでの間に、皮膚や細かい血管が再生されているのです。しかし、私たちは手や足、臓器などを丸ごと再生することはできません。小さな皮膚の傷は再生できるのに、どうして手足や臓器は再生できないのでしょうか。

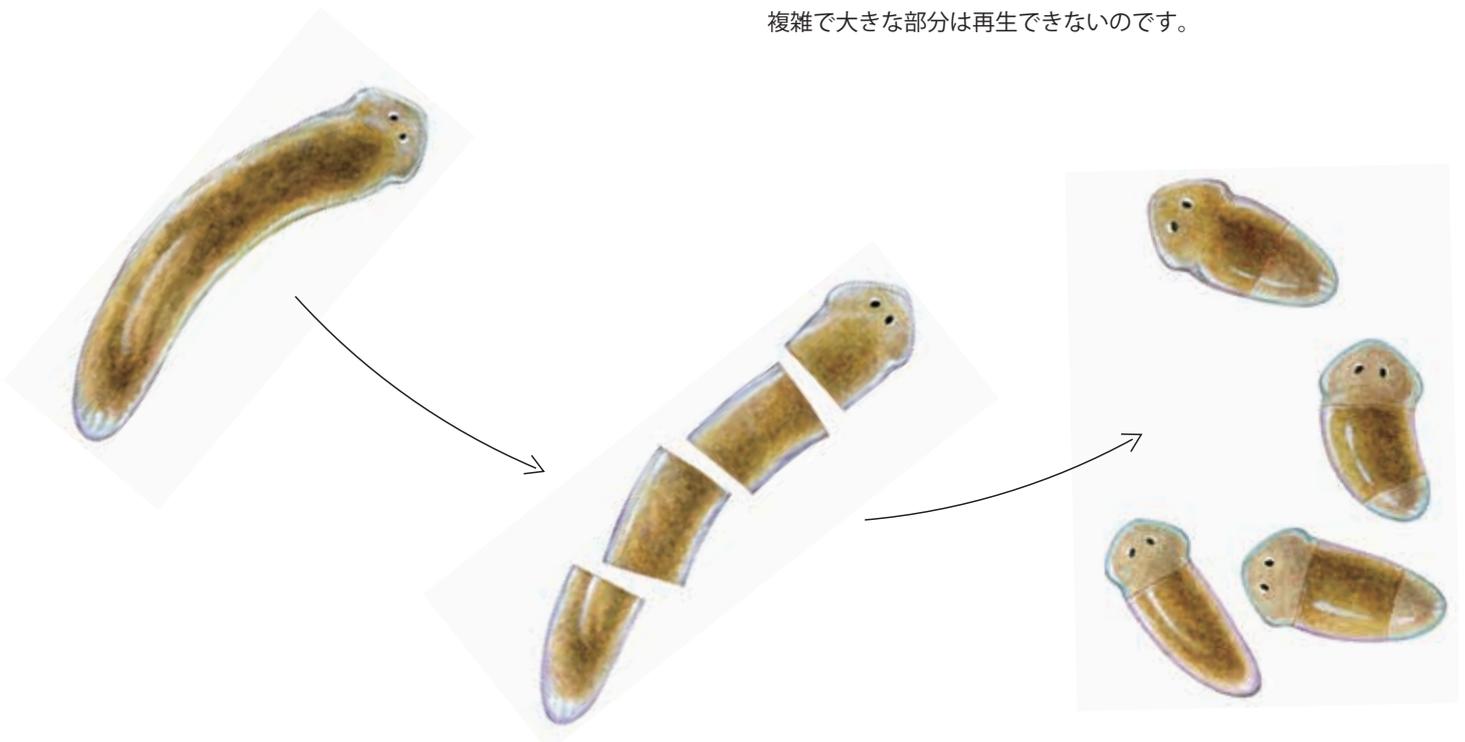
そもそも、全ての生き物のからだは細胞でできています。人間の場合、約60兆個もの細胞が集まってできています。心臓も、脳も、皮膚も、みんな細胞が集まったものです。そして、それぞれの細胞は、皮膚の細胞ならばからだを保護するというように役割を持って働いています。からだの中には心臓や皮膚以外にも様々な働きをもつ細胞がありますが、その中には「細胞を生む」ことが担当の細胞もあります。この「細胞を生む」細胞のことを幹細胞といいます。幹細胞は傷ついたり古くなってしまった細胞を入れ替えるため、新しく細胞を作っています。また、病気やケガで失われた細胞を新しく補充するのも幹細胞の役目です。

プラナリアのからだの中にはどんな細胞でも生み出すことができる幹細胞があります。からだを切られると、切り口に幹細胞が集まってからだの足りない部分の細胞をどんどん生み出していくため、からだ全体を元通りに再生することができます。人間もからだの中に幹細胞を持っていますが、この幹細胞の能力は限られているため、数種類の細胞しか作ることができません。このため、小さな傷は治すことができますが、手足のような複雑で大きな部分は再生できないのです。

再生する動物たち

トカゲはシッポを切っても、切り口から再びシッポを生やすことができます。イモリは足を切られたとしても、足を丸ごと再生することができます。

さらに驚きのもつ動物もいます。プラナリアです。プラナリアはきれいな川や池などに住む、1cmほどの小さな生き物です。プラナリアの大きな特徴は、からだを切るとそれぞれの断片が1匹のプラナリアになるということです。例えばプラナリアを4つに切ったとすると、4つの断片それぞれが足りない部分を再生して、4匹のプラナリアになります。切ったら切った分だけ増えるのです。イモリでいえば、イモリから足が生えるだけでなく、足が1匹のイモリになる(!)ようなものです。



幹細胞とは

では、なぜ幹細胞はほかの細胞を生む必要があるのでしょうか。普通の細胞が自ら分裂して増えたらいけないのでしょうか。確かに、皮膚が傷ついたとき、わざわざ幹細胞が細胞を作らなくても傷の周りにある皮膚の細胞が増えれば傷を治すことができます。しかし、ここには問題があります。からだのほとんどの細胞は、数十回分裂するともう分裂できなくなってしまうのです。このため、新陳代謝や傷の修復のために何度も何度も分裂することはできません。それに対し、幹細胞は何度も分裂が可能のため、一生の間増殖することができます。

幹細胞とは何か

プラナリアと人間の再生能力の差の秘密は幹細胞にありました。では、幹細胞とはどのようなものなのでしょう。

幹細胞の一番の特徴は**他の種類の細胞を生み出すことができる**ということです。1つの幹細胞は、他の細胞を生み出そうとすると、2つの細胞に分裂します。この分裂した細胞のうち片方は幹細胞として維持され、もう片方は他の細胞に変化します。言い換えると、幹細胞は分裂して、「**自分自身（幹細胞）**」と「**他の細胞に変化する細胞**」を同時に作っているということです^(※)。こうすることでどんなに他の細胞を作っても、幹細胞がなくなることがありません。

※幹細胞が分裂した際に、分裂した細胞両方が「幹細胞」、あるいは「他の細胞に変化する細胞」になる場合もあります。

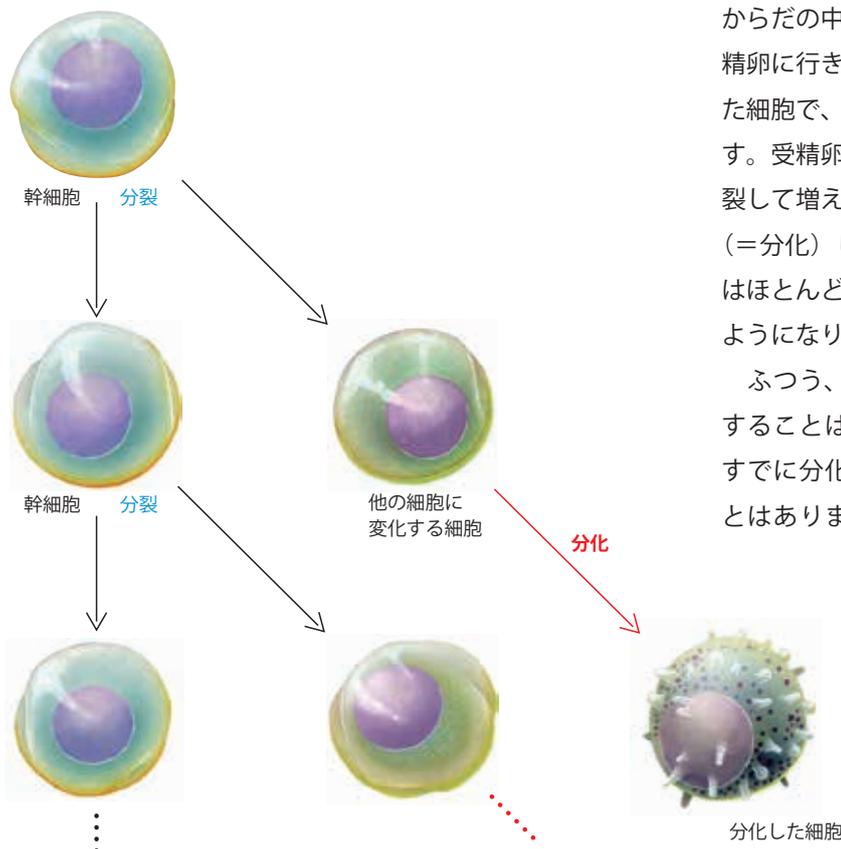
「分化」するということ

幹細胞の「他の細胞に変化する細胞」を作るという役割についてもう少し詳しく見てみましょう。

からだの細胞はどれもある一定の機能や形を持っています。例えば心臓を構成する心筋細胞は収縮する、腸にある細胞は栄養を吸収するという機能があります。幹細胞はこのような特定の機能をもった細胞を生み出すことができます。細胞が、ある一定の機能や形をもつ細胞に変化するプロセスのことを分化するとい、「他の細胞に変化する」ことは「他の細胞に分化する」と言い換えることができます。

分化は私たちのからだができる過程でも起きています。からだの中にある全ての細胞は、もとをたどっていくと受精卵に行きつきます。受精卵は精子と卵子がひとつになった細胞で、分裂によってからだの全ての細胞を生み出します。受精卵そのものは特定の働きをもっていませんが、分裂して増えていく過程でいろいろな機能をもつ細胞に変化（＝分化）していきます。そして、赤ちゃんになるころにはほとんどの細胞が分化を終え、特定の機能をもって働くようになります。

ふつう、細胞は分化を終えると改めて他の細胞に分化することはできません。からだの中のほとんどの細胞はすでに分化を終えているため、もうそれ以上分化することはありません。一方、幹細胞は分化途中、または分化する前のままでストップしている細胞であるため、さらに分化を進めることができます。「他の細胞に分化する」ということは、分化を終えていないからこそ可能なことなのです。



どんな幹細胞があるのか

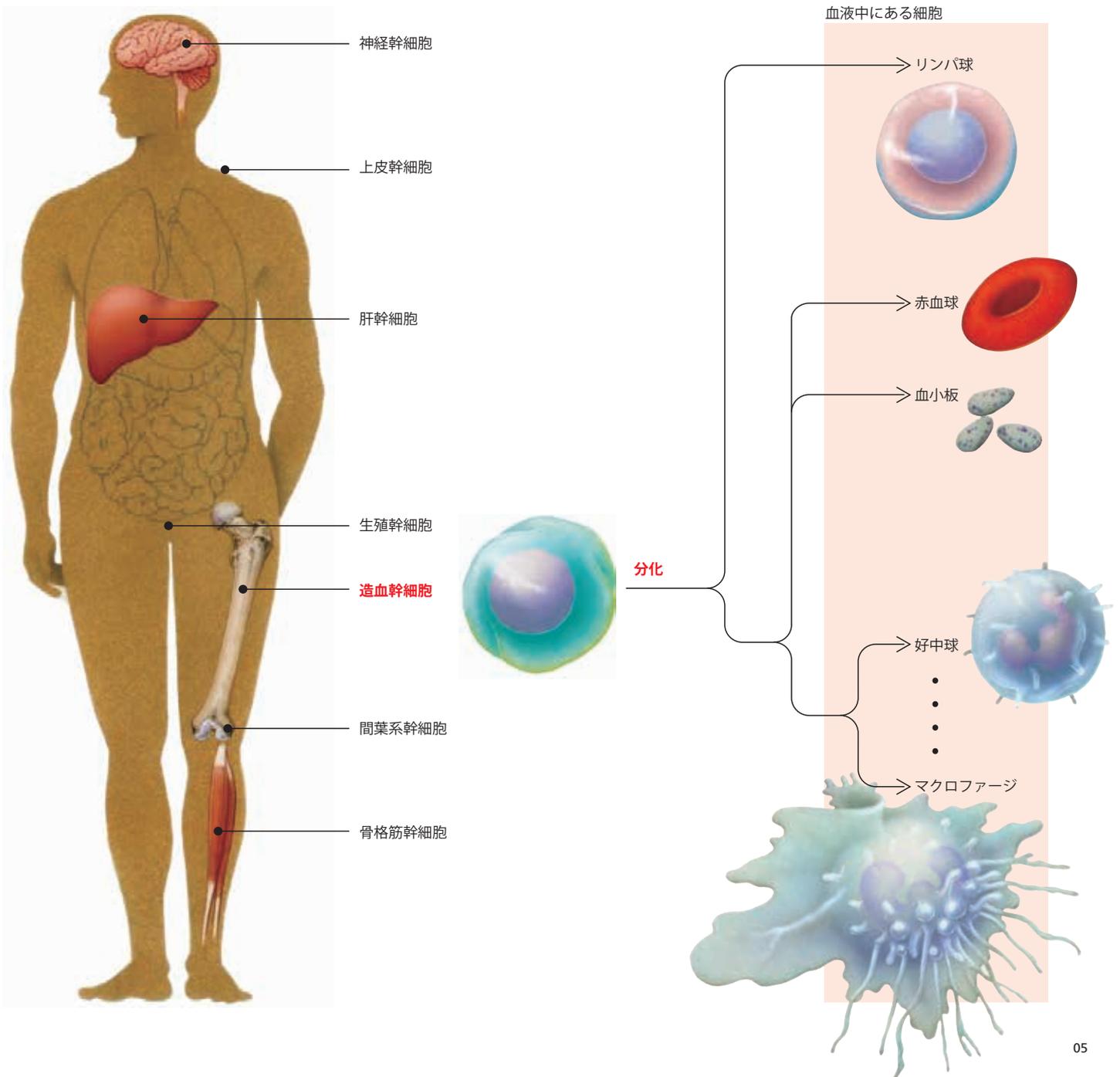
幹細胞にはもともとからだの中に存在しているものと、人工的に作製されたものがあります。それぞれについて代表的なものをご説明します。

からだの中の幹細胞

幹細胞には私たち自身の体内で実際に働いているものがあります。からだの中で働いている幹細胞は成体幹細胞(体性幹細胞・組織幹細胞とも言う)と呼ばれています。成体

幹細胞はからだの中の決まった場所に存在し、まわりの状況に応じて細胞を作っています。

成体幹細胞にはいくつかの種類が見つかっており、その種類に応じて限られた種類の細胞を生み出します。例えば、骨髄や末梢血にある造血幹細胞は、赤血球、白血球など10種類ほどの血液細胞を作っています。ほかにも、肝臓の細胞を作る肝臓幹細胞、神経細胞を作る神経幹細胞などが見つかっています。また、幹細胞は胎児の血液にも含まれており、出産後にへその緒から取り出すことができます。取り出した幹細胞は臍帯血幹細胞と呼ばれ、治療に利用されています。



ES 細胞と iPS 細胞

人工的に作られる幹細胞の中で代表的なのは ES 細胞（胚性幹細胞）と iPS 細胞（人工多能性幹細胞）です。ES 細胞と iPS 細胞は成体幹細胞と違い、からだの中のどんな細胞にでも分化することができます。この、どんな細胞にも変化できる能力のことを多能性といい、ES 細胞や iPS 細胞はまとめて多能性幹細胞と呼ばれています。

ES 細胞は胚から作られます。胚というのは受精卵が分裂して胎児になるまでの段階のことを言います。この胚の中にある細胞を取り出して培養したのが ES 細胞です。一方、iPS 細胞はからだの細胞から作ります。当初は、私たちの皮膚などの細胞に 4 つの因子（Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc という名前の遺伝子※）を導入して作りました。

このふたつの細胞の大きな違いは胚から作るか、からだの細胞から作るかということです。

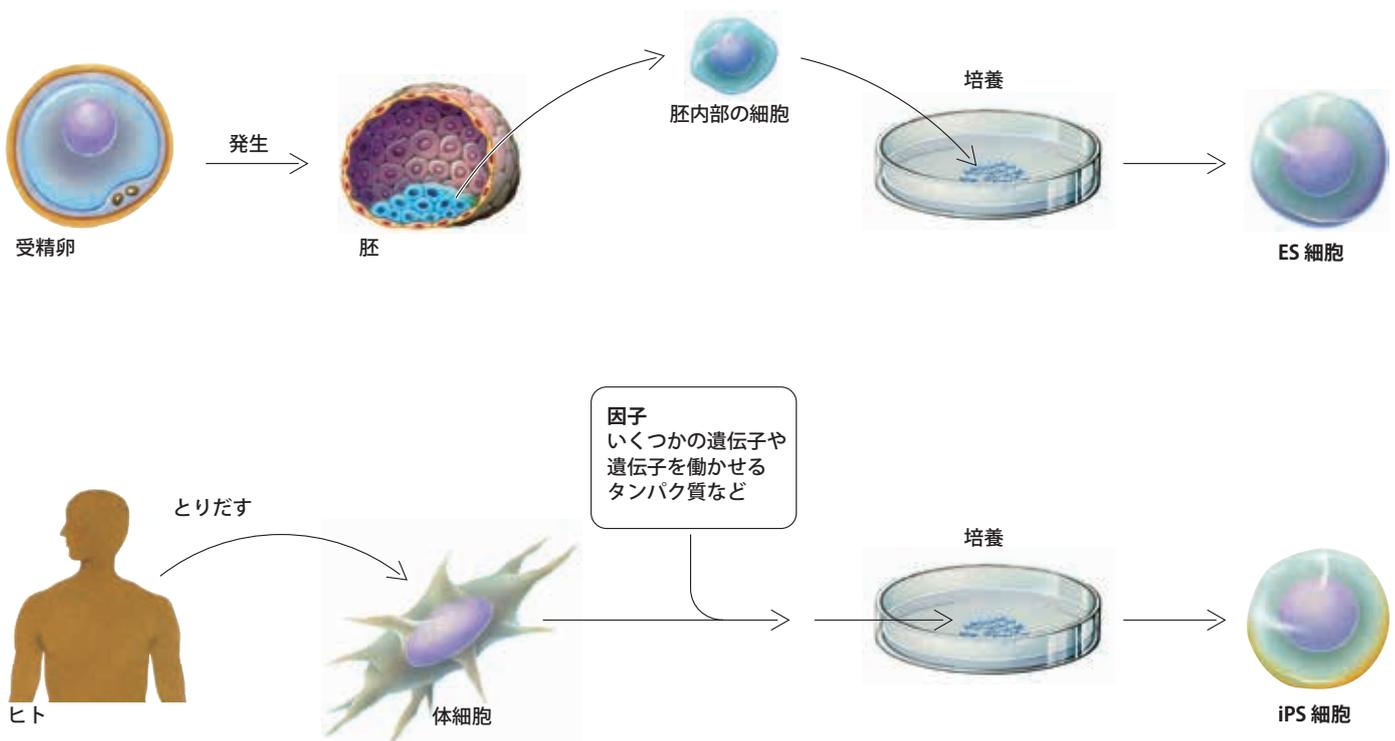
また、これらの幹細胞には、拒絶反応の問題のほか、倫理的問題としては、ES 細胞では胚の消失に関わる問題、iPS 細胞では生殖細胞の作製、動物体内での臓器作製に関わる問題があります。

※初めて iPS 細胞が作製された時の報告では Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc の 4 つの因子が用いられましたが、現在では、6 因子やたんぱく質、化合物を使うなど、その他の方法でも作製可能であることがわかっています。

拒絶反応の問題を避けるため、ES 細胞では患者さんと同じ遺伝情報をもった ES 細胞を作る研究も行われています。核を除いた卵子に体細胞の核をいれて胚を作り、その胚の内部の細胞を培養すると ntES 細胞（核移植 ES 細胞）という幹細胞を作ることができます。この方法ならば患者さんから ES 細胞を作ることができると考えられますが、卵子を使用するという倫理的な問題があります。

また、iPS 細胞では自家細胞（ご本人の細胞から作った細胞）の場合は拒絶反応の問題は生じませんが、他家細胞（ご本人以外の方の細胞から作った細胞）の場合は細胞の血液型といわれている HLA（ヒト白血球抗原）型という型を合わせると、拒絶反応をゼロにはできないものの、相当程度まで少なくすることが期待できます。

iPS 細胞には胚の滅失に関わる倫理的問題はありませんが、だからと言って iPS 細胞だけを研究すればいいということはありません。ES 細胞は iPS 細胞よりも古くから研究やデータの蓄積があります。様々な研究を進め、その中で、目的に応じて治療に適した細胞と治療方法を見つけていくことが重要です。



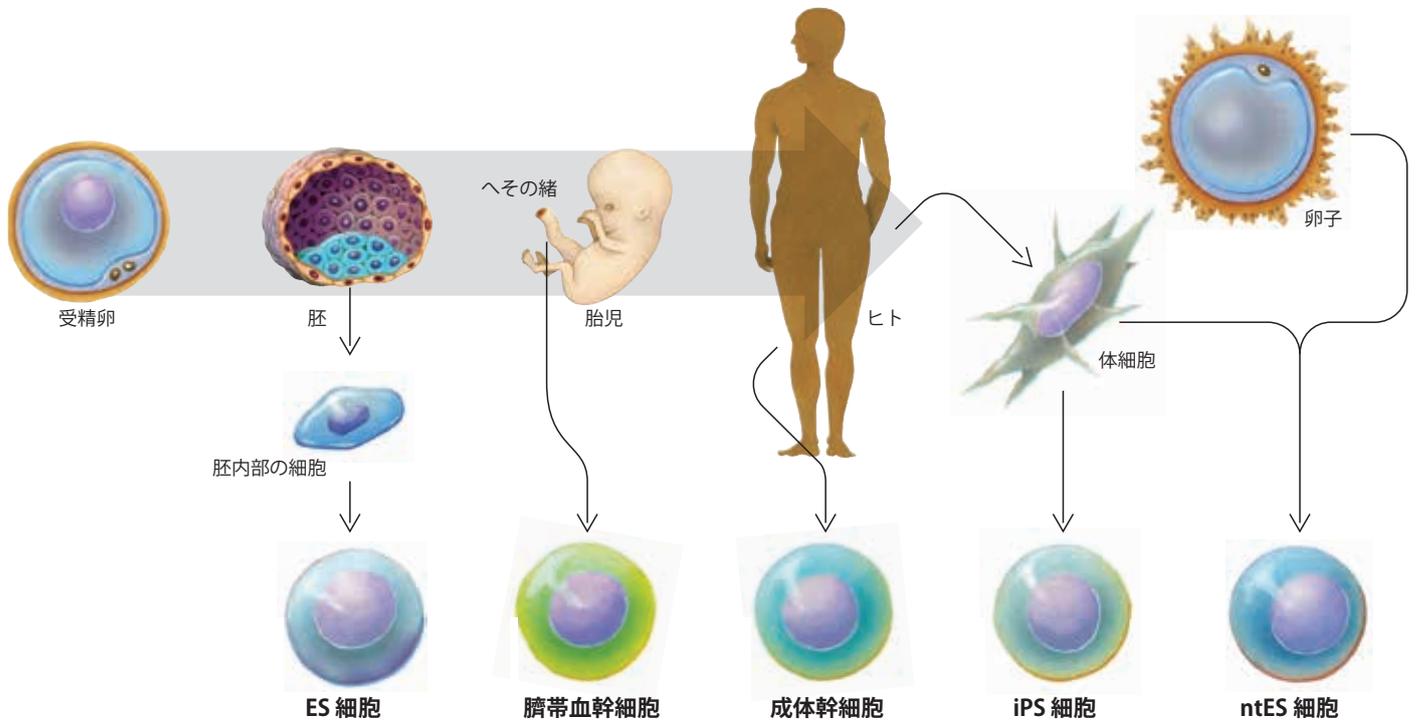
幹細胞の比較

幹細胞は、種類によって特徴や医療に応用する際の課題がそれぞれ違います。今までに紹介した5つの幹細胞の性質を比較してみましょう。

現在、幹細胞には様々な種類が存在していますが、その中で最も医療への応用に近づいているのは成体幹細胞と言われています。成体幹細胞は体内に存在する数が少なく、体外で増殖、維持するのが難しいという課題があります。けれども、人間が本来からだの中に持っているものであるため、幹細胞の中では最も早く治療に応用されると言われています（現に白血病の治療などでは成体幹細胞が利用されています）。

一方、人工的に作られた幹細胞（ES細胞・iPS細胞・ntES細胞）には、幹細胞を作製する際と幹細胞を分化させる際に腫瘍が形成されやすい問題がありますが、解決策として未分化の幹細胞を取り除く方法などが研究され、安全性の課題は克服しつつあり、ES細胞やiPS細胞を使った臨床研究も開始されています。

様々な問題を乗り越えて治療に利用できるようになれば、今よりもっと多くの病気の治療ができるようになるかと期待されています。また、iPS細胞の発見を契機に、ダイレクトリプログラミング（皮膚などの細胞からiPS細胞を介さずに目的の細胞を作る手法）の研究も行われています。



由来は？	ES細胞	臍帯血幹細胞	成体幹細胞	iPS細胞	ntES細胞
由来は？	胚から作られる	胎児の血液に存在し、へその緒から採取する	からだの中に存在する	体細胞から作られる	体細胞と卵子から作られる
多能性はあるか？	○	×	×	○	○
胚や卵子の滅失に関わる倫理的問題は避けられるのか？	×	○	○	○	×
移植の際の適合性は？*	△	○	○	○	○
医療応用の主な課題は？	ヒトでの安全性確認が重要	採取できる細胞数に限りがある	体外で増殖・維持するのが難しい	ヒトでの安全性確認が重要	ヒトでの安全性確認が重要

* 移植の適合性は免疫の型（HLA）が一致するかどうかで決まり、一致しない場合には拒絶反応がおきます。

ES細胞は患者さん本人の細胞から作製することはできませんが、免疫の型が一致する細胞を利用する場合は拒絶反応を避けることが可能です。（ES細胞のなかでもntES細胞の場合は、患者さん本人の細胞から作製することが可能であると考えられます。）

幹細胞の可能性

幹細胞と医学研究

幹細胞は様々なことが期待されています。とりわけ、社会から注目されているのは再生医療への応用です。再生医療とは細胞や組織を人工的に作り出し、病気やケガの治療に使う医療のことです。幹細胞の「他の細胞に変化する」という特性を利用すれば、病気の治療に必要な細胞や組織を人工的に作り出せる可能性があります。再生医療に向けた幹細胞研究はどのように進んでいるのでしょうか。

現在、幹細胞を効率よく作る技術や他の細胞に分化させる研究が発展しています。実験室内で肝臓や心臓の細胞を作ることはすでに実現しており、多くの研究者が治療に使うことを目指して技術や安全面での改良を重ねています。

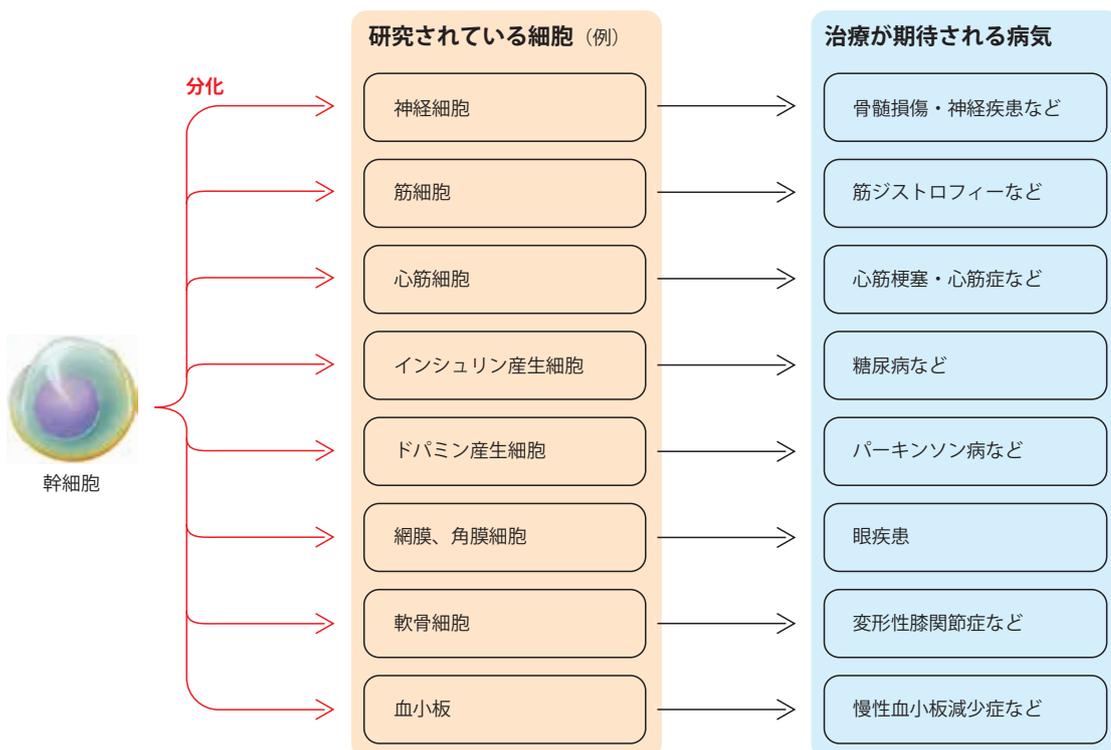
特定の病気の治療を目指した研究も行われています。例えば、糖尿病の治療。一部の糖尿病は、血糖値を下げるホ

ルモン、インシュリンを作ることができないために起こります。このため、幹細胞からインシュリンを作る細胞を作製する研究が世界中で行われています。

治療法の中にはすでに実現しているものもあります。骨髄中の幹細胞を移植する白血病の治療や、火傷の部位などに人工的に培養した皮膚を移植する治療などが実際に行われています。

では、現在進んでいる再生医療にかかわる研究は、いつ頃治療として実現するのでしょうか。一般的に、新たな薬や病気の治療法を開発し、患者さんの治療に使用するまでには安全性や副作用のテストを含む多くのステップを必要とし、順調に進んだとしても10年以上の歳月がかかります。現在、幹細胞治療の研究は技術的、安全面においても課題を克服し、臨床研究段階に到達したものもありますが、多くの研究は医療応用の実現に向けた長いステップの初期段階にあり、すぐに治療に使用することはできません。また、再生医療の実現というときに注意しなければならないのは、同じ症状の病気でも種類によって治療ができるもの、治療が難しいものがあるということです。このため、ひとくちに再生医療の実現といっても全ての病気の治療が一度にできるようになるわけではありません。

幹細胞の研究の躍進によって様々な病気の治療の可能性が開けました。また、少しずつ実用化もされています。しかし、現在研究されている多くの治療法が患者さんの役に立つまでには、まだ数年、数十年単位の時間が必要とされています。



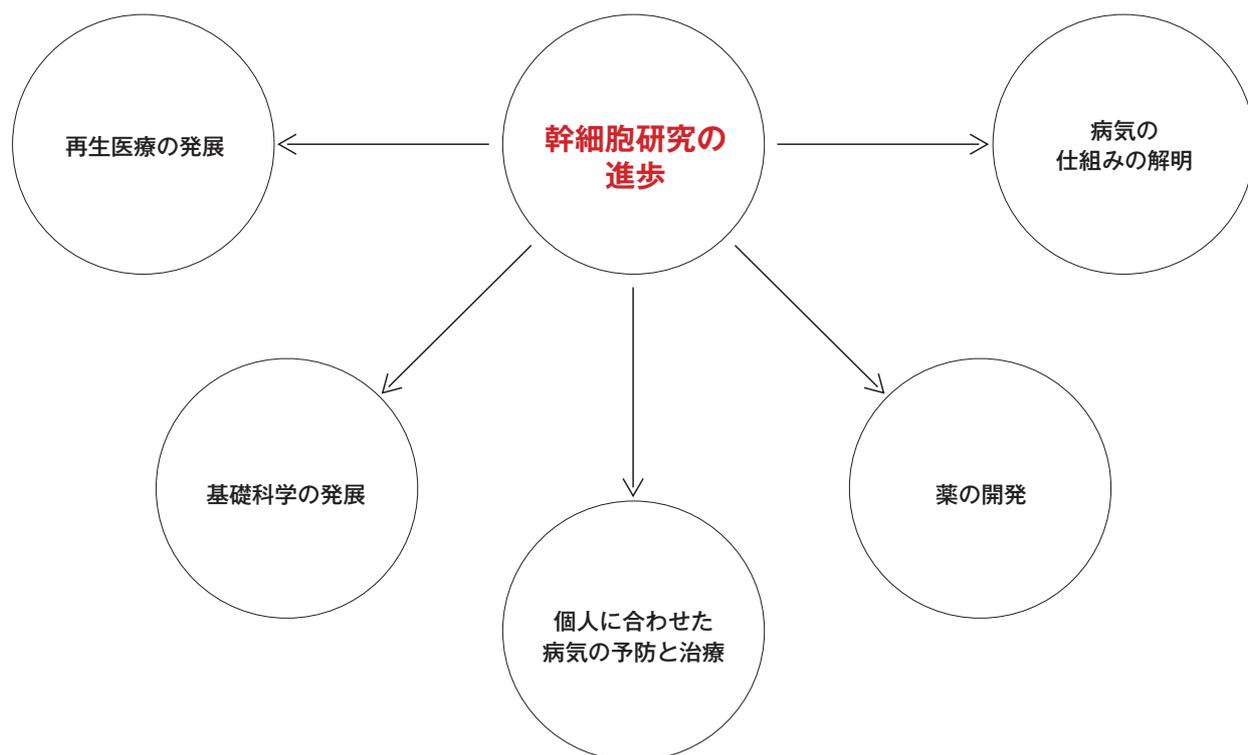
幹細胞の利用で期待されているのは再生医療だけではありません。特に注目されているのは、病気の性質を持った細胞を作ることです。病気の患者さんの細胞から幹細胞を作れば、そこから病気の性質を持った細胞を作製できる可能性があります。この細胞のいいところは、大量に増やせることと、病気が発症する仕組みや原因を調べることができることです。今まで病気の性質を持った人間の細胞を研究するには、患者さんから直接患部の細胞をもらうしかありませんでした。これでは細胞を増やすことがほとんどできないうえ、患者さんの負担も重く、あまり研究ができませんでした。しかし、幹細胞を研究に利用できるようになれば、患者さんからからだの細胞を一回提供してもらうだけで、繰り返し実験できるようになります。さらに、幹細胞は患部の細胞からでなくても作ることができるため、採取しやすい細胞を提供してもらえば、患者さんの負担も軽くなります。病気の仕組みが解明されれば新たな予防法や治療法の開発につながる可能性があり、病気に苦しむ患者さんを救う第一歩になります。

幹細胞は薬の開発をする際にも利用できます。幹細胞から作った細胞や組織が薬に対してどのような反応を示すのか調べれば、今まで以上に迅速に薬の効果や副作用、安全性を確かめることができる可能性があります。同様に、食料や身の回りで使う物質についても人間の細胞への影響を調査できるため、安全性がより精密に検査できるようになります。

さらに、幹細胞を用いた検査ができるようになると、個人個人に合わせた病気の予防や治療が可能になります。患者さんの細胞から幹細胞を作り、様々な検査を行うことで、その患者さんがどんな病気にかかりやすいのか予想できる可能性があります。「何年後にこういう病気にかかる可能性があるのか、このように予防してください」ということがアドバイスできれば、病気にかかるリスクを下げることができるでしょう。また、幹細胞を用いて患者さんの体質に合った薬の種類や量を調べることで、治療する時のからだへの負担を減らすことができると期待されています。

幹細胞と基礎科学

幹細胞の研究は基礎科学の発展にもつながります。幹細胞は正常なからだを作り、維持するために働く細胞です(3-5 ページ参照)。このため、幹細胞の働きを調べれば、受精卵からからだができる仕組みや、細胞が分化して働く仕組みを解明できる可能性があります。また、その他の研究に対しても、幹細胞から様々な細胞を作って研究の材料となる細胞を提供することで、研究の発展に貢献することができます。このように幹細胞は様々な側面から期待されているのです。



研究と社会のつながり

幹細胞研究の倫理的問題

幹細胞研究を円滑に進めるためには社会的な側面についても対応が必要です。社会的側面に関わる問題のひとつには倫理的問題があります。

ES細胞を作るには、胚（受精卵から胎児になるまでの状態）を破壊する必要があります。しかし、胚は破壊されなければ成長して赤ちゃんになる可能性も持っています。胚は人とみなすべきなのでしょうか。そもそも人はいつから人なのでしょう。

この疑問は倫理的・宗教的問題につながり、様々な議論が行われました。もしも受精の瞬間を人の誕生とした場合、胚を壊すことは「人の命を奪う」こととなります。様々な議論の結果、イタリアのように研究を完全に禁止する国や、イギリスのように禁止しない国など様々な対応がとられました。日本では、胚を人の「生命の萌芽」ととらえて特別に扱う代わりに、大きな意義を見込める場合は研究を認め、不妊治療で使わなくなった捨てる予定の胚（余剰胚という）のみ使ってよい、という方針を立てています。

iPS細胞は胚に関する倫理的問題を回避できます。一方で、ES細胞と比べて作製するのが技術的に容易であり、基本的な知識と技術をもつ人は誰でもiPS細胞を作ることが可能です。このため、気軽に作って悪用する人が出てくるのでは？という声があがっており、新たな倫理的問題が生じています。また、動物体内での臓器作製などの研究に関しては、日本では規制緩和の方針が示され、文部科学省で具体的な指針の検討が行われています。

これ以外にも幹細胞全体にかかわる問題もあります。幹細胞から精子や卵子を作製してもいいのか。人間の臓器を生産・取替えという道具のような使い方をしていいのか。患者さんから幹細胞を作る際のインフォームドコンセントをどう行っていくのか。さらには、プライバシーの問題も

あります。幹細胞を作るために採取された細胞には、細胞提供者の遺伝情報が詰まっています。このため、研究や診断のために遺伝子情報の解析がされる場合には、提供した人のプライバシーを保護する必要があります。

このように、倫理的問題にはいくつもの側面があるため、研究をスムーズに進めるためにもそのひとつひとつを検討しておく必要があります。

日本の戦略

iPS細胞は2006年に京都大学の山中伸弥教授のグループによって作り出された人工多能性幹細胞です。今や世界で研究競争が繰り広げられ、様々な成果がでています。そして日本は今まで以上に国際競争力を身に付ける必要に迫られています。競争力をつけることは国際貢献だけでなく、日本で最先端の医療を行うため、国内、海外における特許の権利確保が重要で、京都大学が日本、米国、欧州において基本特許を取得しています。

現在、国際的にも幹細胞への期待が高まり、大規模な資金援助が行われています。アメリカでは、幹細胞研究に対して、アメリカ国立衛生研究所（NIH）から2014年度に約14億ドル（約1470億円^{*}）、カリフォルニア州は10年間で約30億ドル（約3150億円^{*}）を2004年に承認、ニューヨーク州は11年間で約6億ドル（約630億円）を2007年に発表するなど支援しています。また、EUの第7次研究開発フレームワーク計画（2007-2013年）では幹細胞研究に5.3億ユーロ（約721億円^{*}）を、イギリスでは2005年度からの10年間で毎年数千万ポンド（十数億～百億円超^{*}）の予算が用意され、2012年度は約7700万ポンド（約132億円^{*}）規模の支援を、加えて2012年に発表された英国再生医療戦略（A Strategy for UK Regenerative Medicine）をベースに2012年

^{*} 1ドル=105円、1ユーロ=136円、1ポンド=172円で計算。
(2014年9月現在)

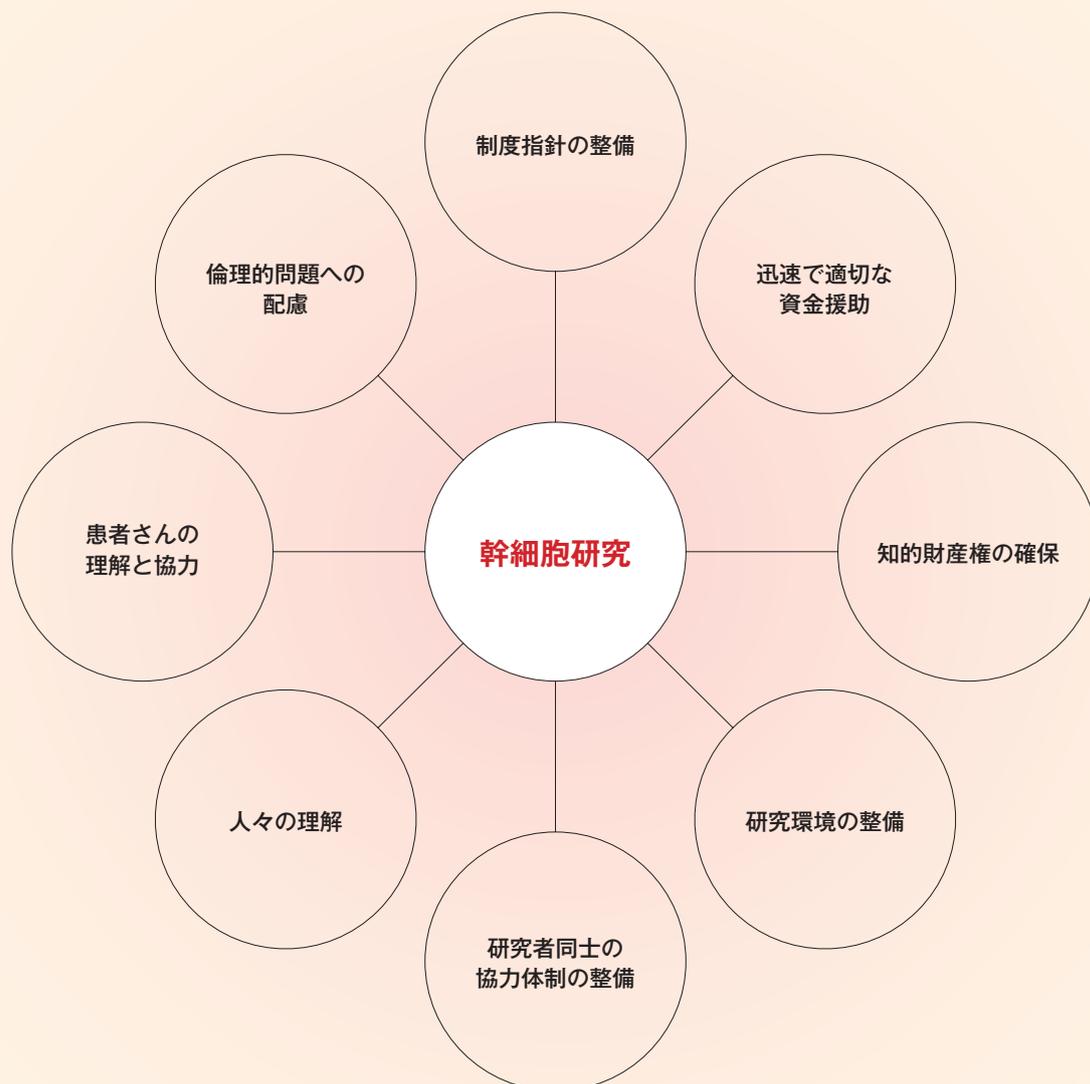
度から5年間で7500万ポンド（約129億円^{*}）の投資が行われ再生医療プラットフォーム（UK Regenerative Medicine Platform）の設立（2500万ポンド（約43億円^{*}））と細胞治療カタパルト（Cell Therapy Catapult）事業（5000万ポンド（86億円^{*}））が展開されると発表されています。これに対し日本の研究費は、アメリカ、ヨーロッパには及ばないものの近年増加傾向にあります。文部科学省の再生医療実現拠点ネットワークプログラム（10年間で約1100億円）などから支援のために、2015年度は、148億円が予算要求されています。また、研究を実施するための倫理審査に時間がかかるなどの課題がありますが、改善されつつあります。

このような状況下で日本が競争についていくためには、幹細胞研究を国全体で戦略的に進める必要があります。日本の研究は主に政府が資金を出していますので、政府の方針が大きく研究に影響します。政府はこれまでの問題を踏まえ、iPS細胞に関して金銭的支援だけでなく、研究環境の整備や知的財産権の確保、研究者同士の協力体制の整備

を進めています。また、iPS細胞を含む医療分野において日本全体が協力し、機動的かつ効率的に基礎研究を臨床応用に繋げるための新たな組織「国立研究開発法人日本医療研究開発機構」の2015年4月の設立に向けて準備が進められています。

幹細胞研究は生命科学や医学だけでなく、倫理、政策などにも深く関わっています。そしてそれは社会を支え、医療を受ける私たちにも影響しています。幹細胞の応用が近づいた今、研究を進めていくには、現在、様々な病気やケガで苦しんでいる大勢の患者さんの理解と協力が不可欠です。さらに、社会全体で再生医学の発展を支えるために、患者さん以外にも多くの人々の意見を取り入れていく必要があります。

このように、幹細胞の研究が科学や社会に利益をもたらすためには、資金や設備だけを支援すればいいというわけではありません。分野を超えた話し合いと協力があってこそ、より良く、より円滑に発展することができるのです。



再生医療の実現に挑む研究者



滲出型加齢黄斑変性

高橋 政代

(独) 理化学研究所
多細胞システム形成研究センター
網膜再生医療研究開発プロジェクト
プロジェクトリーダー

滲出型加齢黄斑変性は、網膜色素上皮（RPE）細胞の劣化により網膜の中心部にある黄斑部の下に異常血管が新しくできることで網膜が傷む病気で、日本での患者数は、約 60 万人と推定されています。黄斑部の細胞が傷むと、ものがゆがんだり、暗く見えたりするなど、視野の中心付近が見えにくくなります。現在は、新しくできた異常血管を抑える眼球注射による治療法が一般的ですが、傷んだ RPE 細胞は修復しないため根本的な治療法ではありません。この問題に対し私たちは、患者さん本人から作った iPS 細胞から作製した RPE シートを移植することにより、視機能の低下を防止し改善する新しい治療法の確立を目指しています。

私たちは 2004 年にラットでサル ES 細胞から作った RPE

細胞の移植実験を行い、安全性に問題なく治療に使えることが分かりましたが、拒絶反応の問題がありました。このような時に iPS 細胞が登場し、これまでに iPS 細胞由来の RPE シートをサルに移植し長く生き残って組み込まれること、また RPE 細胞をマウスとラットに移植し有効性と安全性を確認しました。

これらの成果をもとに、国に臨床研究の計画申請を行い、2013 年に承認され、2014 年に最初の患者さんへの移植手術を行いました。この計画は、iPS 細胞を使った世界初の臨床研究であり、新たな治療の安全性を確認することが主な目的で、この段階では顕著な治療効果を期待するものではありません。臨床研究では、予想外の有害事象が起こる可能性があることも十分理解した上で参加していただきます。被験者は、これまでに注射による治療を受け効果が見られなかった視力 0.3 未満の方 6 名を予定しており、RPE シート移植後は長期間経過を観察します。今後、被験者の対象を拡大し、安全性や有効性の確認や、RPE シートをいかに低コストで作製するかなどの問題を解決する必要があり、この治療法が一般的な治療となるには 10 年以上先になると思われま



脊髄損傷

岡野 栄之

慶應義塾大学
医学部
生理学教室
教授

脊髄損傷は、交通事故などで脊髄の内部の中樞神経の神経線維の束が切断されることで、脳からの命令を体に伝えることや、痛覚や触覚などを脳に伝えることができなくなり、手足の麻痺やしびれなどの症状を来します。日本では、毎年 5000 人以上の方が脊髄損傷を負い、10 万人以上の患者さんがいますが、治療法は未だに確立されていません。一度損傷を受けると再生しないとされている脊髄損傷に対して、私たちは iPS 細胞由来の神経幹細胞を使った細胞移植治療法の確立を目指しています。

脊髄損傷は、損傷の時期や程度によって治療法を変えることが必要です。まず、損傷後数日間は炎症の非常に強い時期

(急性期)には、炎症を抑え神経再生の誘導を補助する栄養因子であるタンパク質などの投与が有効であることが動物実験で分かりました。次に、損傷後 2～4 週間後の脊髄自身が再生しようとする時期（亜急性期）には、神経幹細胞の移植により、電気信号の出力を担う神経軸索が再生することが動物実験で分かりました。その後、かさぶたのような組織（瘢痕組織）の生成、神経軸索の変性などが起こる時期（慢性期）には、神経幹細胞の移植のみでは治療が難しく、神経再生を促す薬剤や瘢痕を溶かす酵素と最新のリハビリテーションを併用した治療法が有効であることが動物実験で分かりました。

今後私たちは、まず急性期の患者さんへの薬剤による治療法の確立を目指します。さらに、ヒトに神経幹細胞を移植するために、移植細胞の品質の向上、腫瘍ができるかどうかの評価、万が一腫瘍ができた場合の除去対策などの検討を行い、2017 年度頃に亜急性期の方を、2020 年度頃に慢性期の方を対象とした臨床研究の開始を目指します。



パーキンソン病

高橋 淳

京都大学
iPS 細胞研究所
臨床応用研究部門
教授

パーキンソン病は脳の中のドーパミン神経が徐々に減っていく病気です。この神経はドーパミンという神経伝達物質を放出し、手足の動きをコントロールしていますが、ドーパミン量が減ると手足が震える・体がこわばる・動けなくなるなどの症状が出てきます。日本での患者数は約 14 万人で、病気が進行すると長期療養や介護が必要になります。病気の初期にはドーパミンを補うために、ドーパミンのもととなる物質（L-ドーパ）を服用するという薬物治療が効果を発揮します。しかし病気が進行し、ドーパミン神経が限界以下に減ると、薬だけで症状を改善するのは難しくなります。L-ドーパからドーパミンを作るのに、ドーパミン神経が必要だからです。つまり、ドーパミン神経が足りないことが根本的な問題なので、私たちは iPS 細胞を使ってドーパミン神経細胞を移植し増やすという、ドーパミン神経

そのものを外から補う新たな治療法の確立を目指しています。

ヨーロッパを中心に、1980 年代後半から胎児の細胞を使った移植が約 400 例行われており、ある一定の効果が得られています。しかし、胎児を使うという倫理的な問題に加え、治療に多くの胎児が必要なことと、移植する胎児細胞にドーパミン神経以外の細胞も混入していることで副作用を起こすので、治療法として広く普及していません。

これまでの多くの研究者の成果により、ヒト ES/iPS 細胞から神経細胞を作ることが可能になりました。私たちは、ヒト ES 細胞由来のドーパミン神経を使ったサルでの実験で、ドーパミン神経が移植した場所に多数生き残り、症状が改善することを確認しました。今後の課題は、腫瘍形成を抑え、勝手に体が動く副作用を防ぐために、いかに純度の高いドーパミン神経を作るかということです。ヒト iPS 細胞からドーパミン神経を効率よく選別する方法を確立したので、そのドーパミン神経の有効性と安全性を動物実験で検証しています。順調にいけば、2015 年に患者さん本人の iPS 細胞由来のドーパミン神経を、脳内に移植する臨床研究を始める予定です。



心不全

澤 芳樹

大阪大学
大学院医学系研究科
心臓血管外科学
教授

心不全は、心臓の筋肉の障害により心臓のポンプ機能が低下し、心臓から全身が必要とする血液を十分に送ることができなくなる病態です。日本での心不全の患者数は約 23 万人、年間死亡数は約 6 万人で、心不全を含めた心臓病は日本人の死因で 2 番目に多い病気です。症状が軽い場合は投薬治療、症状が重い場合は人工心臓の取り付けや心臓移植などが現在の主な治療法ですが、人工心臓は高額である上に、脳梗塞や脳出血などの合併症を引き起こす可能性があり、心臓移植も深刻なドナー不足であることが問題になっています。このような心不全に対して、私たちは細胞シートを作りそれを心臓に移植することで、心臓の働きを再生させるという新しい治療法について研究しています。

私たちは、患者さん自身の足の筋肉から採取した細胞を培養して世界で初めて細胞シート（筋芽細胞シート）を作り、2007 年にはそれを心臓に移植する臨床研究を、2012 年には治験を開始しました。この筋芽細胞シートは、心臓の治癒能力に働きかける治療法なので、まだ治癒能力のある軽症の方に、より有効です。重症の方に対しては、iPS 細胞から収縮する心筋細胞シートを作り、心臓に移植する治療法を考えています。すでに動物実験では、無治療の場合より心臓の収縮力が改善し、心不全も改善することが分かっています。また、ヨーロッパを中心に行われている筋芽細胞を針で心臓に移植する治療法に対して、シート法は心臓の表面にそっと置く優しい移植法であるため、不整脈が起きないという利点があります。

今後の課題は、ヒトに使用する心筋細胞シートを作るために、いかに移植に適した安全な細胞を、大量に確保するかということです。心筋細胞シートは、筋芽細胞シートの作製技術を応用することで、作製可能です。筋芽細胞シートは 2016 年頃に実用化を、心筋細胞シートは 2017 年頃に臨床研究の開始を目指しています。



血小板減少症

江藤 浩之

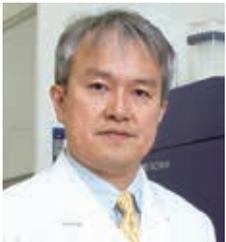
京都大学
iPS 細胞研究所
臨床応用研究部門
教授

輸血製剤の主要成分として止血機能を持つ血小板は、室温での保存が必須であり有効期限が4日間と短いため、安定供給が困難です。近年、献血者の数が次第に減少しており、このままのペースでは、2027年には必要な輸血量に対し献血者数が約20%不足すると予想されています。1回のみ血小板輸血の場合は、血液型(A、B、O、AB)のみを一致させます。一方で、繰り返し輸血が必要な慢性血小板減少症の患者さんの中には、血液型に加えて血小板の型(HLA/HPA)を一致させて輸血することが必要な場合があります。さらに、非常に稀な血小板の型を持つ患者さんの場合、適合する血小板を直ちに供給できないこともあります。これらの問題に対し私たちは、iPS細胞から血小板を産生するもととなる細胞(巨核球)を作製後凍結保存し

て、需要に応じて使用することで血小板の安定供給を目指します。

2010年にはヒトiPS細胞から血小板を作製できましたが、治療に使える十分な量ではありませんでした。その後、私たちは研究を続けて、ヒトiPS細胞からほぼ無限に巨核球を増殖させる方法を発見しました。さらに、献血に依存せず一定の品質の血小板を安定供給するためには、iPS細胞から作製したさまざまな型の巨核球をあらかじめ蓄えておくシステム構築が必要です。その際、止血機能を持つ血小板を高効率に産生する巨核球株の作製・選択や、巨核球の大量培養方法、そして有効期限の短い血小板をどのように病院に供給するかの解決も重要な課題です。

今後私たちは、2016年頃に非常に稀な血小板の型を持つ慢性血小板減少症の患者さんを対象とした臨床研究の開始を目指しています。その後、さまざまな型の血小板の安定供給に向けた臨床試験(治験)を行う予定です。



変形性膝関節症(半月板)

関矢 一郎

東京医科歯科大学
再生医療研究センター
センター長/教授

変形性膝関節症は、老化や膝への負担の蓄積などの原因により、関節の炎症や変形が起これ、痛みが生じる病気です。レントゲン写真で診断される日本での患者数は約2,500万人、うち850万人に症状があると推定されており、長寿高齢化で患者数が増加していることから、治療の必要性がますます高まっています。原因の1つである半月板損傷は、半月板縫合術が国内の唯一の温存術です。しかし、半月板縫合術が適応可能なのは、10%未満です。残りの90%以上は半月板切除術が適応されますが、変形性膝関節症を発症する可能性が高くなります。この問題に対し私たちは、関節を覆う薄い膜である滑膜由来の体性幹細胞を用いた半月板縫合術の適応拡大、治癒促進、さらに切除した半月板の再生を目指しています。

私たちは、滑膜由来の幹細胞を培養し、関節の状態を観察する内視鏡(関節鏡)視下で、膝関節の軟骨欠損部に移植するという、患者さんへの負担の少ない安全な再生医療を2008年より開始しており、改善が認められています。今後の目標は、半月板切除術の対象となる患者さんに対し、半月板縫合術後に、幹細胞を移植し治癒させることです。これまでに動物実験で有効性と安全性を確認しています。次の目標は、半月板の一部が摩耗したり既に切除された患者さんの膝関節に幹細胞を移植し、半月板を再生させることです。しかし、半月板の欠損が大きい患者さんは、半月板を再生するスペースが消失していることが多いため、更なる検討が必要です。

半月板縫合技術の適応拡大、治癒促進に関する臨床研究の計画申請を国に行い、2013年に承認されました。この計画では、安全性と有効性の確認を目的とした臨床研究を2014年から開始します。その後、半月板の再生を目的とした臨床研究を行う予定です。



水疱性角膜症

木下 茂

京都府立医科大学
大学院医学研究科
視覚機能再生外科学
教授

角膜内皮細胞は、角膜の透明性を保つ働きがあり、生体内で増殖しにくい細胞です。水疱性角膜症は、角膜内皮細胞が減少し、角膜に多量の水がたまることで、角膜がむくみ白濁し、視力低下や痛みなどの症状を来します。日本での患者数は約1万人とされており、現在の主な治療法は、ドナー角膜を用いた移植です。ドナー角膜は、心停止や脳死後に、本人または遺族の同意がある場合にのみ提供されるものなので、慢性的に不足しています。さらに角膜移植は患者さんへの負担が大きく、移植しても長期的な見通しが良くない、などの問題があり、根本的な治療法は確立されていません。このような問題に対し、私たちはドナー角膜から培養した角膜内皮細胞を移植する治療法の確立を目指しています。

角膜内皮細胞の移植には、角膜内皮細胞培養で、大部分が細胞死に陥り、生存した角膜内皮細胞も形質転換する問題があります。また、細胞を移植する場所（眼内前房部）には、眼の中にある特殊な栄養水が循環しているため、細胞が接着しづらい問題があります。これらの問題に対しては、その細胞を接着させる薬剤と培養した細胞を同時に注入することが有効であることが分かりました。この薬剤の効果を利用することで、培養した角膜内皮細胞を患者さんの眼内前房部に注入するという負担の少ない治療が可能となりました。これまでにサルで、角膜内皮細胞の培養とその移植により角膜を透明に治癒させることに成功しています。

これらの成果をもとに、国に臨床研究の計画申請を行い2013年に承認され、水疱性角膜症の患者さんを対象に、培養した角膜内皮細胞移植の安全性と、有効性の確認を目的とした臨床研究を行っています。さらに実用化に向けては、良質な細胞を培養する方法や低温で細胞を保存する方法の検討が必要です。2017年には臨床試験（治験）の開始、2018年を目処に一般の患者さんへの適応を目指しています。



非代償性肝硬変

坂井田 功

山口大学
大学院医学系研究科
消化器病態内科学
教授

肝硬変は、肝炎ウイルスやアルコールなどを原因として発症した慢性肝炎が進行することで、肝細胞の周囲が線維に置き換わりもともとある肝臓の再生機能が失われていく疾患です。日本人の患者数は約30万人、そのうち特に重篤な、肝臓の機能が大きく失われた非代償性肝硬変は数万人と推定されています。肝臓がある程度機能していれば他の治療も行えますが、非代償性肝硬変まで進行してしまえば肝移植が唯一の根治療法です。しかし肝移植は、開腹手術が必要で、高額な治療費やドナー不足などと相まって、実施例は年間400件程度にとどまっています。そこで私たちは、非代償性肝硬変の新しい治療法として、患者さん自身の骨髄から採取した骨髄幹細胞を、洗浄、収集、検査して、その日のうちに末梢静脈から患者さんに点滴投与する治療法（非培養法）を確立しました。

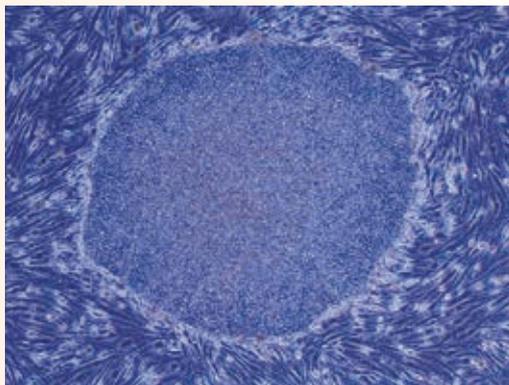
これまでにを行った動物実験では、投与した骨髄幹細胞が肝臓に集積し、線維を減少させ、肝機能が向上することを確認しました。また他施設と共同で行った肝硬変患者さんを対象とした臨床研究でも良い結果を得ています。2013年には、厚生労働省からの許可を得て、先進医療Bとして、山口大学でC型肝炎ウイルスを原因とした肝硬変の患者さんを対象に臨床研究を開始しました。現在は、この治療法を多施設で行う準備をしています。しかし、この治療法は全身麻酔下で400mlの骨髄液を腸骨から採取する必要があり、全身麻酔に耐えられない患者さんは受けることができません。そのため2014年から並行して、非代償性肝硬変の全ての患者さんを対象に、局部麻酔下で骨髄液を30ml採取し、3週間ほど培養して細胞を増加させ点滴投与する治療法（培養法）の臨床研究が厚生労働省で正式に許可され、2014年度内に実際に患者さんで行う準備をしています。

一般的な治療法になるためには、高品質の細胞を効率的に安価に得られる技術開発が必要で、これには企業の参画が不可欠です。今後は、企業とより密接な協力関係を築きながら、より迅速に新規肝硬変治療法の実現を目指します。

幹細胞のまとめ

このハンドブックで紹介した5つの幹細胞のまとめです。

成体幹細胞 (体性幹細胞・組織幹細胞) adult stem cell, somatic stem cell, tissue stem cell	からだの中で働いている幹細胞。 造血幹細胞や神経幹細胞など様々な種類が見つかっており、 その種類に応じて決まった種類の細胞を生み出している。
臍帯血幹細胞 cord blood stem cell	胎児のへその緒(臍帯)から採取する、胎児の血液に含まれる幹細胞。 免疫系が未熟なため移植の際の拒絶反応が起きにくい。 生まれたときに採取して冷凍保存することが可能で、 白血病の治療などに用いられている。
ES細胞 (胚性幹細胞) embryonic stem cell	受精後約6～7日目の胚の中にある、内部細胞塊という細胞を培養したもの。 自己複製能、多能性がある。
iPS細胞 (人工多能性幹細胞) induced pluripotent stem cell	細胞に特定の因子を送りこんで作った細胞。 自己複製能、多能性がある。
ntES細胞 (核移植ES細胞) nuclear transfer embryonic stem cell	核を除いた卵子に体細胞の核を入れて胚を作り、ES細胞と同じように 内部細胞塊という細胞を取り出して培養したもの。ES細胞と同じ性質をもつ。



幹細胞ハンドブック

からだの再生を担う細胞たち

第1版 2009年3月31日発行

第10版 2014年12月8日発行

発行 (独) 科学技術振興機構 再生医療研究推進部
 企画・制作 有賀雅奈/加藤和人/京都大学 iPS 細胞研究所
 (独) 科学技術振興機構 再生医療研究推進部
 監修 京都大学 iPS 細胞研究所
 イラスト 奈良島知行
 デザイン GRID CO.,LTD. / (株)インプレッソ

問い合わせ先 (独) 科学技術振興機構 再生医療研究推進部
 〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町
 Tel : 03-5214-8427
<http://www.jst.go.jp/saisei-nw/>