

# 第1章

## iPS細胞とは



2012年、山中伸弥教授はノーベル生理学・医学賞を受賞した。マウスの皮膚細胞に4つの遺伝子を導入することによりiPS細胞ができることを発表してからわずか6年。

山中教授にとっては非常に早い受賞であったが、共同受賞者のジョン・ガードン博士にとっては、かなり時間がかかった受賞とも言える。ノーベル財団が発表した受賞理由は「成熟した細胞が初期化されることを発見した」となっている。つまり、iPS細胞の医学的な可能性よりも、細胞の初期化に関する基礎的な研究の成果として評価されたことを示している。

本章では、ノーベル賞を山中教授と同時に受賞したジョン・ガードン博士のカエルを使った体細胞核移植の研究から、クローン羊ドリーの誕生、胚性幹細胞（ES細胞）の発見を経て、iPS細胞誕生に至るまでの研究の歴史を紹介し、iPS細胞という技術の持つ意味を解説する。

# 1.1

## ガードン博士による 核の初期化の発見

### 細胞の時間を巻き戻す

#### 山中伸弥教授の iPS 細胞の発見の源流、ジョン・ガードン博士の実験

ヒトの皮膚などの体細胞にごく少数の遺伝子を導入することによって様々な組織や臓器に分化する能力と、ほぼ無限に増殖する能力を持つ iPS 細胞（人工多能性幹細胞；Induced Pluripotent Stem Cell）。この京都大学山中伸弥教授の iPS 細胞の発見は、実はイギリス・ケンブリッジ大学のジョン・ガードン博士（図 1）の実験が源流にある。

ガードン博士の実験はそれまでの皮膚や神経など、一度特定の部位の形と機能を持った細胞（成熟細胞）に分化した場合、その部位に必要とされない遺伝子は失われているという常識を覆した。体細胞は分化した後もすべての遺伝子を失わずに持っており、細胞の核を初期化（リプログラミング）すれば、再び様々な細胞に分化する能力を持つ多能性を持たせることができることを証明したのである。

このガードン博士による「細胞は初期化される」という発見が、山中教授の iPS 細胞作製技術開発の源流と言えるだろう。

#### 一度分化した細胞から個体を発生させる

神経や皮膚などの様々な細胞は、1 個の受精卵から分かれてできており、受精の直後は体のあらゆる部位の細胞になる万能性を持っている。そして一旦、体の特定の部位の個別の細胞（体細胞）になると、例えば骨は骨の細胞、肝臓は肝臓の細胞というように、ほかの部位の細胞になるための不必要なプログラムは消去され、元の細胞へ後戻りできないと考えられていた。

ガードン博士の行った体細胞の核移植によって、皮膚や血液、骨など個別の細胞に分化した体細胞について、再びほかの細胞になること

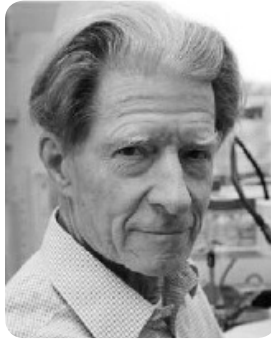


図1 ジョン・ガードン博士

出典：Welcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute,  
University of Cambridge



ができる万能性を取り戻し、いわば細胞の時間を巻き戻すこと（初期化）ができることが発見された。実験的に細胞の分化と逆の過程を再現して細胞を若返らせ、違う臓器で働く細胞にスイッチさせることで、それまでの常識を覆したのだ。

### ガードン博士の核移植実験

私たちの生命は、受精卵という一つの細胞からスタートする。時間が進むにつれてこの細胞が分裂・増殖をして、神経・筋肉・肝臓といった200以上の特別な役割を持つ細胞に分かれて個体が作られていく。

現在では、体のすべての細胞は同じ遺伝情報を持ち、細胞の核内の遺伝情報が受精卵から個体に発生する過程で増えたり減ったりすることはないことが知られている。遺伝情報の総量は変わらずに、どのように多様な細胞が生じるかという、それぞれの細胞で働く遺伝子が異なるからである。細胞が分化する過程で、DNAが修飾され、異なるエピゲノム状態になることで、働く遺伝子に差が出る。しかしガードン博士の発見までは、生物の発生の中に、つまり、細胞が役割分担していく中で、遺伝情報がどのように引き継がれ、変化しているか否

表 1 核移植実験に使用されたカエル

ヒョウガエル	アフリカツメガエル
ブリッグス博士 / キング博士が使用	ガードン博士が使用
	
体長 5 ~ 9 cm 程度	体長 10 cm 程度

が謎に包まれていた。

このことを検証するために核移植技術が生まれた。皮膚や筋肉、神経など、各器官に分化した後の細胞の核を未受精卵に移植したとき、細胞の分化の過程で遺伝情報が減っているとすれば移植後の未受精卵から個体は発生せず、逆に遺伝情報が減らずに残っていれば個体発生が起こるだろうと考えたのである。

1952年にアメリカのロバート・ブリッグス博士とトーマス・キング博士が、ヒョウガエル (*Rana pipiens*) (表1) を用いて、カエルの核移植の実験に取り組んだ。針で核を取り除いた卵細胞に、受精卵から少し発生が進んだ胞胚期の細胞の核を移植し、オタマジャクシが得られた。しかし、より発生が進んだ細胞の核を移植してもオタマジャクシはできなかった。そこで、発生が進むにつれて元に戻すことのできない核の変化が起こると結論付け、受精卵が分裂し、発生が進むにつれて必要でない遺伝情報が失われていくという考え方が定着した。

それから数年後、当時イギリス・オックスフォード大学の大学院生だったガードン博士らはアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) (表1) の卵細胞の核を紫外線によって壊し、その細胞に核移植を行った。確かに、先の実験のように発生が進んだ細胞の核では効率は下がるものの、驚くべきことに、オタマジャクシの小腸細胞の核を移植した卵細胞

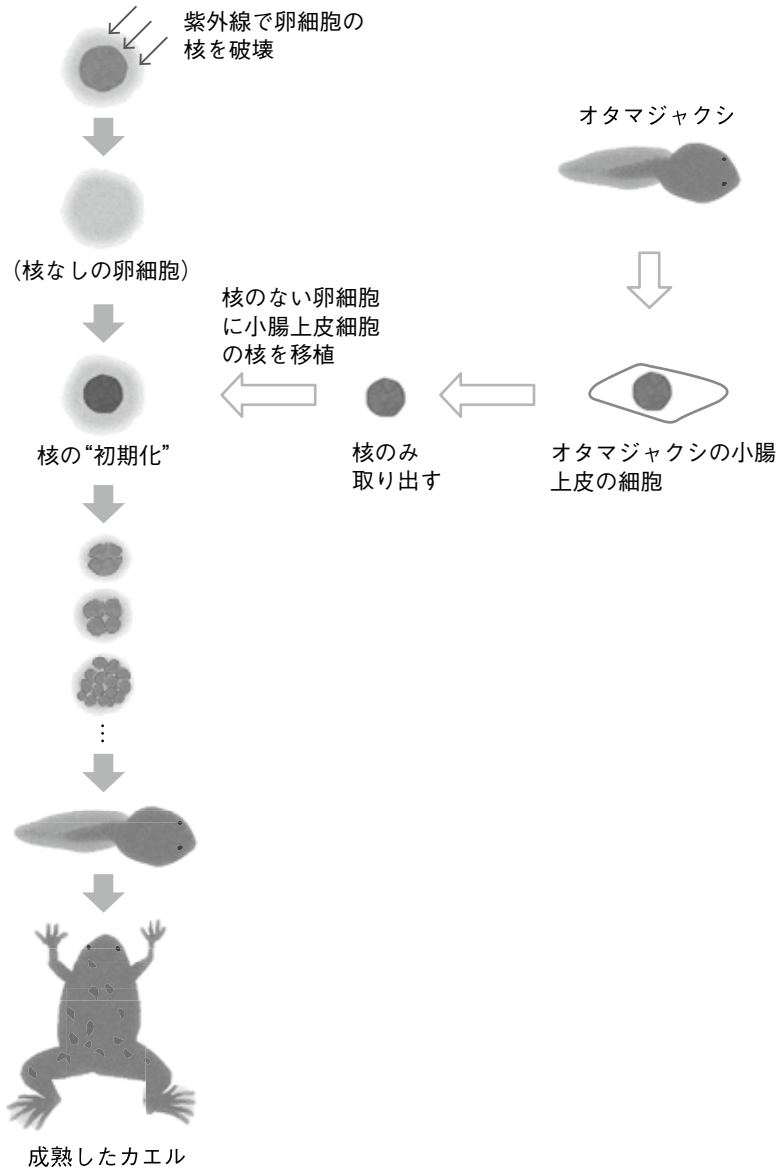


図2 ジョン・ガードン博士の核移植実験

成熟した小腸細胞の核からも核の初期化ができることがわかった。

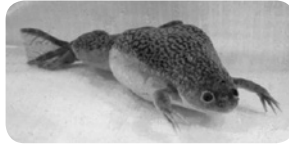


図3 体細胞から作ったクローンカエル第一号

マクミラン・パブリッシャーズ (Macmillan Publishers Ltd) より許可を得て転載：  
Annual Review of Cell and Developmental Biology, ©2006

胞からも、オタマジャクシ、さらには成熟したカエルを発生させることに成功した (図2)。

それまで、体のすべての細胞を生み出す遺伝情報の設計図を持っているのは受精卵のみで、小腸細胞や皮膚細胞のように分化した細胞の核は設計図の必要な部分のみを残しているという学説が信じられてきたが、ガードン博士の実験はこれを覆すことになったのである。

成功の鍵となったのは、ブリッグス博士とキング博士は物理的に核を取り除いたが、ガードン博士らは紫外線照射で核を破壊した点 (細胞に対するダメージがより少なかった) や、異なるカエルを用いた点 (種によって顕微鏡下での扱いやすさが異なる) など、わずかな実験手法の差にあった。

しかし、この当時大学院生であったガードン博士の結果は、ブリッグスとキングという有名な生物学者が逆の結論を示していたことや、また高度なテクニックを要する実験で再現も難しかったため、多くの研究者に受け入れられなかった。それでもガードン博士は、その逆境に屈することなく、当時定説とされていたテーマに対し自らの信念に基づいて果敢にチャレンジした。

その後、肺、心臓、肝臓、腎臓、肺、皮膚など、成体のカエルの様々な種類の細胞を使って核移植からオタマジャクシを発生させ、自らの元の論文を支持する報告を続けることで、自身の結果が誤りでなかったことを証明していったのだ。

この細胞核の移植により、遺伝的に同一である個体 (クローン) を