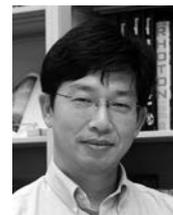


## 第 2 部【一般講演 3】 iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療



京都大学 iPS 細胞研究所／再生医科学研究所 教授 高橋 淳

### 要 約

パーキンソン病は中脳黒質から線条体に投射するドーパミン神経細胞が進行性に脱落する進行性の神経難病であります。

胎児細胞移植で一定の効果が報告されていますが、量的・質的問題があり、幹細胞を用いた治療に期待が寄せられています。

我々はヒト iPS 細胞からドーパミン神経細胞を誘導し、その移植によるパーキンソン病症状の改善を目指して研究を進めています。

本講演ではその成果を紹介し、課題や展望について述べます。

### 目次

はじめに

1. 日本の医療の現状
2. 脳の病気と治療法
3. パーキンソン病と薬物治療, 細胞移植
4. 胎児細胞移植
5. ES 細胞, iPS 細胞移植
6. iPS 細胞の今後

おわりに

### はじめに



高橋： まずこの写真から入ろうと思います。ご存知の方も多かもしれませんが、これが再生医科学研究所です。ここで中辻先生のヒト ES 細胞が樹立されて、山中先生の iPS 細胞もこの再生医科学研究所で生まれました。山中先生の iPS 細胞発見を受けて新しくできたのが iPS 細胞研究所で、我々は CiRA (サイラ)

と呼んでいます。私は 20 年間普通に脳外科医をやっていましたけれども、2007 年に再生研に移りまして、どちらかというと臨床よりも研究に軸足を移しております。今回 iPS 細胞ができ、iPS 細胞研究所ができて、現在、メインは CiRA で研究をしています。その向こうに見えるのは京大病院で、私は今もパーキンソン病に関しては臨床を続けており、手術もやっております。基本的に私のマインドとしては臨床医なので、CiRA でできた細胞を、最終的には、病院で患者さんのもつに届けたいという思いでやっています。

そこで、私の話には、特許の話は全く出てきませんが、iPS 細胞、ES 細胞が臨床に目がけてどのような状態にあるかということをご皆さんにご紹介できたらと思います。考え方としては、どの臓器、どの病気でも同じような感じです。各論として、今日はパーキンソン病を題材にして、どういった経緯で研究がされているかということをお話したいと思います。

### 1. 日本の医療の現状

「日本で患者さんが一番多い疾患は何だと思いませんか」というところから入りますが、それは高血圧です。高血圧の方が 900 万人いらっしゃいます。2 番目が歯の病気、そして糖尿病、高脂血症、心疾患と続きます。脳血管障害は 120 万人ぐらいおられます。神経系の病気は、いろいろな予防法などが発達して、だんだん減ってきていますが、アルツハイマー病がだいたい 37

万人弱、それからてんかん、認知症と続き、パーキンソン病というのは日本でだいたい14万人ぐらいいらっしゃると思います。

最近の傾向としては、双極性障害や統合失調症などの精神疾患が増えています。患者さんが増えたというよりは、病院に行って診断がつく数が増えて統計上は増えているのかもしれない。

国民医療費の概況 (厚生労働省、H22)			
総医療費 37.4兆円			
1) 循環器系の疾患	5.6	→	1) 高血圧性疾患 1.88
2) 新生物	3.4		2) 脳血管疾患 1.77
3) 呼吸器系の疾患	2.1		3) 虚血性心疾患 0.7
精神および行動の障害	1.9		
神経系の疾患	1.1		
糖尿病	1.2		

次に医療費については、これも厚生労働省から発表されていますが、総医療費は37.4兆円です。一番多いのは循環器系の疾患です。この中でも高血圧性の疾患と脳血管疾患が2トップで、日本の病気の中で高血圧性の病気と神経系の病気が2トップとなります。

要介護になった主な原因 (%) (厚生労働省、H22)		390万人
1) 脳血管疾患 (脳卒中)	24.1	
2) 認知症	20.5	
3) 高齢による衰弱	13.1	
4) 骨折・転倒	9.3	
5) 関節疾患	7.4	
6) パーキンソン病	3.6	
7) 心疾患	3.2	
8) 糖尿病	2.8	

2000年から介護保険というのが始まりました。最近の統計では、要介護になった主な原因で一番多いのは脳血管疾患です。脳出血、脳梗塞のために麻痺が残ってしまい、あるいは寝たきりになって、介護が必要という方が約24%を占めています。2番目が認知症です。認知症は、血管性の原因でなる場合と、神経の病気でなる場合があります。この2つを足すと45%ぐらいで、約半分近くいます。そして高齢による衰弱、要するに年を取ったこと、また、それによって、転んだり、骨を折ったりとかがあります。それから関節性の疾患です。単独の疾患としては、パーキンソン

病が一番多くて3.6%、それから心疾患、糖尿病と続いています。高血圧や糖尿病の患者さんは確かに多いのですが、薬を飲みながら、皆さんそれなりに元気にされているということだろうと思います。

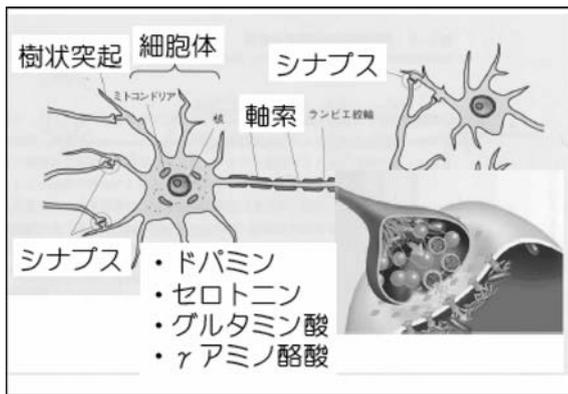
要介護になった主な原因 (%) (厚生労働省、H22)		
要介護5では 60万人		
1)	脳血管疾患 (脳卒中)	33.8
2)	認知症	18.7
3)	高齢による衰弱	15.0
4)	パーキンソン病	7.7
5)	骨折・転倒	7.5
6)	関節疾患	2.3
7)	糖尿病	1.5
8)	心疾患	1.1

この要介護というのは5段階あり、一番重い要介護5だけで見ると、脳卒中というのは先ほどは約4人に1人でしたが、今度は3人に1人が脳卒中です。次に認知症です。この2つを足すだけで50%を超えます。パーキンソン病を見ると、先ほどは3.6%で6位でしたが、今度は7.7%で比重が増えています。より重症の中で見ると、脳血管の病気やパーキンソン病は、さらに比重が増えています。

したがって、神経の疾患というのは大事と言えます。これは単純に患者さんの幸福のためというだけではなく、周りの介護をする人たちの問題や、医療経済的な問題、あるいはその人や周りの人が介護で働けないということはそれだけで労働人口の問題もあります。そこで、これをどうやって治すか、あるいはどうやって予防するかということも含めて、真剣に取り組む必要があります。

## 2. 脳の病気と治療法

そもそも脳とは何か。やはりここから考えていく必要があります。特に今日来られている方は医学系の方ではないということなので、基礎的なところからお話しさせていただきます。



神経細胞というのはこういう形をしていて、細胞体という、人間でいう胴体の部分があり、そこから軸索という長い突起を伸ばしていき、隣の神経とシナプスという結合部分を作って、そこでシグナルを隣の神経に伝えて行くということをしています。

このシナプスの終末からいろいろな物質、神経伝達物質というものが出てきます。この神経伝達物質はいろいろな種類があり、ドパミン、セロトニン、グルタミン酸やγ-アミノ酪酸 (GABA)、あるいはアドレナリンなどがあります。神経と一口に言っても、それが出している神経伝達物質によっていろいろなタイプの神経があります。特にパーキンソン病で問題になるのがドパミン神経です。

脳は何かということ考えると、神経がつながり合ってネットワークを作っています。そこで、脳の病気は何かというと、1つはこのネットワークが壊れることです。頭部外傷や脳出血、脳梗塞等でネットワークが壊れますので、この神経回路をまた作ってやるというのが1つの治療戦略です。もう1つは、神経というのはその終末から神経伝達物質を出して、それで情報を伝えていますので、この神経伝達物質が出すぎる場合や足りない場合で脳の働きがおかしくなってきます。ある意味で、脳というのはそういう化学工場であると言えます。この病気を治すというのは、そういう神経伝達物質の分泌をコントロールして、多すぎるものは引き下げ、足りないものは補ってやることで脳の機能を回復させることになります。

実際にそのような神経に対する治療法にはどういふものがあるかというところ、おそらくすぐに思い浮かぶのは薬だと思います。いろいろな薬があります。眠れないときには睡眠薬を飲んだり、てんかんの人は抗てんかん薬を飲んだりします。

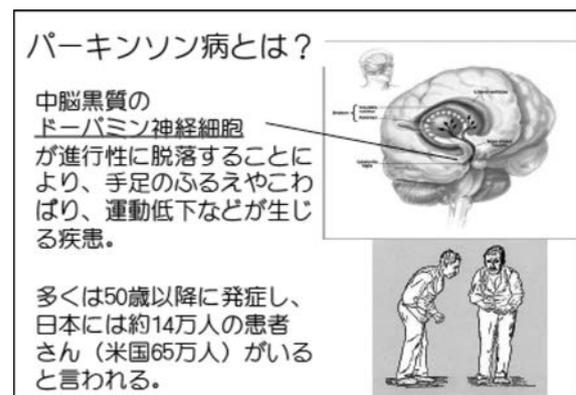
もう1つは、これは我々外科医がやっていることで

すが、脳の中に電極を刺して、あるいは脳の表面に電極を置いて、そこから電流を流します。脳の神経回路というのは電気の流れですので、このような電気的な刺激で脳の機能を変えることがあります。今日は脳外科の話ではないので、ここは省きますが、これらの薬や電気的な刺激を与えるのは、健康保険が適用される治療として認められています。

遺伝子治療というものも、試験的な治療としていろいろと行われています。脳に直接遺伝子を導入して、それで神経を死にくくすることや、あるいは神経の機能を変えることが試験的に行われています。

4つめが今日の本題である細胞移植です。脳というのはネットワークですので、壊れたネットワークを再構築します。その材料として、細胞を移植するのが、細胞治療、細胞移植というものです。

### 3. パーキンソン病と薬物治療、細胞移植



これらの治療法があることを前提に、各論に入ります。今日のテーマはパーキンソン病です。上図は脳を斜め前から見た図ですが、脳の奥深いところにある中脳の中に少し黒っぽい色をした黒質という部分があり、ドーパミン神経は、その中脳の黒質にあります。ここに細胞体があって、線条体という部分に長い軸索を伸ばしていき、そこでドーパミンを出します。このドーパミン神経が進行性に脱落して徐々に減っていくと、脳の中でドーパミンの量が減ってきますから、手足が震えたり、手足がこわばったり、あるいはそもそも運動ができなくなってきたりするのが、パーキンソン病という病気です。多くは50歳以降に発症して、日本には14万人、アメリカには65万人ぐらいいると言われています。

この病気の治療としては、やはり薬物治療が一番です。脳の中でドーパミンが減っているので、ドーパミ

ンを投与してやるという考え方で、ドーパミンを補充する療法がなされています。ところが、パーキンソン病は進行性の病気ですから、最初は効いていますが、何年か経つとドーパミン神経細胞が減って行って、単純に薬を補うだけではうまくコントロールができなくなってきます。効きが悪くなってきたり、あるいは効いているときと効いていないときの差が激しくなってきたりします。あるいは効かないときは体が全然動かない一方、効きすぎると体が勝手に動いてしまうように、コントロールができなくなってきます。そういった方は、我々脳神経外科医のところに来て、脳に電極を刺し込む手術をします。これは Deep Brain Stimulation (DBS: 脳深部刺激療法) という治療で、そのような外科的な治療も行っています。

ところが、結局どちらも根本的な治療ではありません。ドーパミンが足りないからドーパミンを補う、こちらは脳の活動を電気で変えてやる。少し変なたとえかもしれませんが、体が動かないような状態というのはブレーキがかかっている状態です。そこにブレーキをかけながらアクセルも踏みにいくという格好になるため、生理的な状態ではなく、根本的な治療ではないということです。そこで、不足している細胞を移植で補ってやろうというのが細胞移植です。

では、細胞移植はどうするのか。パツと思うのは、黒質の神経がなくなっているのであれば、黒質にもう1回神経を移植して、そこから本来の回路を作り直してやるということです。そういったことも過去にいろいろ試されているのですが、実はなかなか技術的に難しかったり、あるいは危険があったり、あるいは長い軸索を伸ばすのが難しかったりして、いい成果が得られていません。現在は、本当にドーパミンが欲しいこの神経の終末の部分に細胞を移植するということが行われています。

少し解りにくいかもしれませんが、最初に言いましたように、脳というのは神経のネットワークです。いろいろなネットワークが絡み合いながら、お互いある部分ではアクセルを踏み、ある部分ではブレーキを踏み、脳の機能をコントロールしているわけですが、パーキンソン病では黒質から線条体に行っているこの神経がなくなっていくところを補ってやろうということです。

さて、その細胞移植をするときに、よく言われるのは、現在、薬があるのだから、もうそれでいいではな

いか、薬が効いているから細胞移植は要らないだろうという話なのですが、実はそうではないということを説明させていただきます。

元気なときの脳では黒質の中にドーパミン神経がたくさんあり、それぞれがドーパミンを作って線条体に運んでいき、線条体でドーパミンを出し、それによって体が動いているわけですが、パーキンソン病になるとどんどん神経が減ってきます。1つ減り、2つ減り、4分の1ぐらいになると、そろそろ症状が出てきます。そうすると、単純にドーパミン神経の数が減りますから、ドーパミンの量が減って体の動きが悪くなります。

では、先ほど申しましたように、薬を飲みましょうということになるのですが、ここで1つ問題があります。結局、ここで欲しいのはドーパミンなのですが、このドーパミンというのは脳の血管の壁に阻まれて、脳の中に入っていない。脳の血管というのは、実は脳と血管の間にブラッド・ブレイン・バリア (Blood-Brain Barrier: 血液脳関門) という分厚い壁、タイトジャンクションがあって、大きな分子はここを通っていかないので、ドーパミンを飲んでも脳の中に通っていきません。そこで昔の人がいろいろ考えてたどり着いた、あるいは発見した方法というのが、L-dopa (エルドパ) というドーパミンの前駆物質です。元となる物質は小さいので、これは脳の中に入っていきます。L-dopa を飲みますと、脳の中でドーパミンが作られて、ドーパミンができて症状が劇的に良くなるということが発見されました。

ここで大事なポイントがあります。ここで取り込まれた L-dopa からドーパミンを作っているのは何かということです。これはまだ病気に侵されていないくて、かろうじて残っているドーパミン神経がこの L-dopa からドーパミンを作っていて、それで体の状態が保たれているということです。だから少し考えてみるとわかるように、最初は4つの神経でドーパミンを作っていたのが、神経が1つだけになっている。この神経は外から L-dopa を投与されながら、1つの神経で4つ分の働きをしているわけです。そのように非常に働かされているために実はいろいろと不都合が起こっているわけです。

こうやって数少なくなったドーパミン神経を無理やり過剰に働かせて、体の動きを良くしているというのが、薬が効いているという状態なので、これはけっして生理的な良い状態ではありません。最初に申しまし

たように、それでもどんどんドーパミン神経が減ってきますので、いつかはそれでは耐えられなくなり、薬だけではどうしようもなくなってしまいます。つまり、ここまでは薬が効くので問題はないわけです。しかし、こういう薬だけではコントロールできない日が必ず来ます。ここから先の治療法、特に根本的な治療法がないというのが問題です。そこで、そこから何とかしましょうというのが細胞移植の考え方です。

また、薬の発達ということがありまして、これはドーパミンアゴニストです。ドーパミン神経終末からドーパミンが出て、次の神経にドーパミンを渡し、それで働くわけですが、ドーパミン神経が減ってドーパミンが足りなくなっているのです。このドーパミンと同じような働きをする物質、すなわち薬を投与することによって、次の神経にドーパミンと同じようなシグナルを送ってやろうというのがドーパミンアゴニストというものです。これは各製薬会社が一生懸命研究をして、いろいろ改良されて、良いものが出来ています。確かに良くなっています。

ところが、これにも問題があります。薬として飲みますから、ドーパミンアゴニストは体全体に行っているわけです。脳の中のドーパミン神経というのは、黒質から線条体に行っているだけではなくて、他にも視床下部や大脳皮質などいろいろなところに別のタイプのドーパミン神経があります。皆さんも聞いたことがあるかもしれませんが、ドーパミンというのは体の動きだけではなく、報酬系にも働いているわけです。良いことをして気持ちよくなる、あるいは褒めてもらって嬉しく思うなど、そういうところにも関わっているわけです。別の場所に行っているドーパミンにもこの薬が作用するので、人によっては吐き気がするとか、食欲低下がきつくて薬そのものが飲めない、あるいは心臓弁膜症が起こったという報告もあります。さらには、幻覚あるいは妄想が起きる、こういった副作用がきつくて飲めないというようなこともあります。

こういう状態に対して細胞移植はどういう効果を狙っているかと言うと、1つは、このドーパミン神経は、線条体、すなわちドーパミンが欲しい場所に移植すると、その移植した細胞がドーパミンを出してくれるので、こちらからの供給が少なくても、そこでドーパミンが局所的に供給されます。もう1つは、このドーパミン神経がL-dopaからドーパミンを作る働きをしてくれますから、1つのドーパミン神経だけが

ドーパミンを作っていたのが、移植した細胞もそれを手伝ってくれることによって、L-dopaも効きやすくなるということがあります。

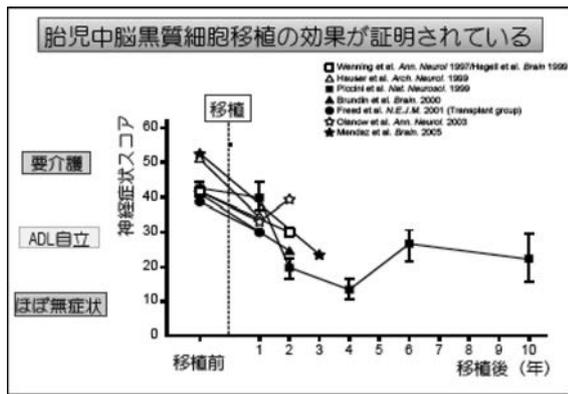
それからもう1つ大事なことは、ドーパミン神経の終末にドーパミントランスポーターというものを発現していて、余分なドーパミンを取り込んでくれ、ドーパミンの量をコントロールでき、フィードバックできます。ドーパミンというのは足りないとい体動かない一方、多すぎると体が動きすぎてしまうのを上手く調整できるというのがポイントです。

したがって、パーキンソン病に対する細胞移植はどういうことを期待しているかと言うと、最初のうちは、症状が軽いうちは薬でいいのですが薬が効きにくくなった、あるいはコントロールしづらくなったときに、ドーパミンを作ってくれるので、ドーパミンを補うことができるということと、その薬がドーパミンになるのを助けるので、その薬そのものも効きやすくなるということがポイントです。また、局所で新しい神経回路を作るので、そういう薬のフィードバックがきちんとできるということです。こういったことを目標として細胞移植を行っているわけです。

#### 4. 胎児細胞移植

さて、そういう細胞移植ですけれども、細かく分けるといろいろなタイプがありますが、大雑把に分けると2種類あります。移植する細胞によって2種類あるということです。1つは胎児の細胞を植えることです。もう1つはES細胞とかiPS細胞とか、幹細胞を使った移植です。

ご存知の方もいらっしゃるかもしれませんが、実はパーキンソン病に対しては、胎児細胞移植の歴史は結構長いのです。最初の症例は、1987年にスウェーデンのルンド大学で行われました。かれこれ20数年前です。そこからアメリカ、カナダ等々で既に400例ぐらい行われていて、たくさんの論文が出ています。いわゆる二重盲検試験というのも日本でされていて、どういう人には効いて、どういう人には効かない、あるいはどういう移植の仕方がいい、これは駄目など、そういったことまでわかっています。それでわかってきたのは、あまり重症すぎる人にはやはり効果がありません。中等症とか軽症例に効く、10年以上の症例もあります。



これをグラフに描きますと、こういうことになります。論文はいっぱいありますが、代表的なものをグラフにまとめます。縦軸は患者さんの神経の症状です。これは世界的な基準があって、世界中どこでつけても同じ点数になるようになっていきます。正常が0点で、スコアが高いほど重症になります。10点ぐらいまではほとんどわからない、ほとんど無症状です。20点、30点まではだいたい身の回りのことは全部自分でできます。ところが40点から50点ぐらいになると、人の介護が必要になります。移植前、40点や50点の介護が要するような人が移植することによって、例えば40点が30点になった、50点が30点になったということで、介護が必要だったような人がだいたい身の回りのことが自分でできるようになっていきます。論文によっては、その効果がずっと10年間、最近では10年以上効いているという論文も出ています。そのようなことが実際の臨床例で報告されています。つまり、すべてのパーキンソン病患者さんではないのですが、きちんと適応を選べば、このように効果がある、効果が持続するということが既に証明されているわけです。

それならば胎児細胞移植でいいではないかということになるかも知れませんが、皆さんご存知のように、パーキンソン病に関しては、胎児細胞が世界中でどんどん使用されているわけではありません。日本では誰も使用していません。それどころか、日本では胎児細胞を使うかどうかという議論すら行われていない状態です。これには倫理的な問題というのがあると思いますが、その倫理的な問題はさて置いても、他にもいくつか問題があります。

その1つは、量的な問題です。1人の患者さんを治すためには、だいたい5体とか多い場合は10体とか、多数の胎児細胞が必要です。そうすると1人の患者さ

んのために何人かの妊婦さんを集める必要がありますが、これはなかなか難しい。

もう1つは、特に最近になってからですけれども、移植した後に不随意運動、体が勝手に動くというような後遺症が報告されるようになってきました。これはなぜかというはっきりとしたコンセンサスは未だ得られていませんが、一応メジャーな議論としては、不適切な細胞が混じっているのだろうということです。胎児の中脳腹側という部分から細胞を取ってきて、それを移植しているわけですが、その中のドーパミン神経はだいたい5%~10%で、それ以外にグリア細胞とか他の神経が混じっているわけです。特にセロトニン神経という神経があって、それが悪さをしていると現在は考えられています。

## 5. ES 細胞, iPS 細胞移植

したがって、胎児細胞移植は確かに効くときは効きますが、非常に広く誰にでもできる治療にはなり得ない問題があります。幹細胞を使ってこれらの問題を解決できないかというのが世界的な流れです。

幹細胞というのは、既にお話が出ておりましたけれども、2つの大きな特徴があります。1つは多分化能です。分化、未分化というのはなかなかわかりにくい概念かもしれませんが、幹細胞はまだ未分化の、ある意味で未熟な細胞です。我々の体を作っている細胞というのは、完全に分化をして、ある機能を持った特殊な細胞になっています。そういう特殊な細胞が体中であって、神経は神経として、筋肉は筋肉として、骨は骨として機能しているわけです。幹細胞というのは、まだそこまで成熟しきっていない細胞です。これは骨にもなれるし、神経にもなれるという能力を持っているということで多分化能といいます。特にES細胞やiPS細胞は全ての細胞になることができ、これを多能性と言います。もう1つは自己複製能です。これは未分化の状態を保ったまま、どんどん分裂して増えることができるということです。つまり、幹細胞というのは、未分化のままどんどん増えることができ、環境を変えることによって、いろいろな細胞になり得るという細胞です。

その代表選手がES細胞です。ES細胞というのは、ご存知のように、受精卵、特に日本の場合では凍結余剰胚から作るものと決められています。不妊治療のために作られた細胞で余った細胞をこういう医療のため

に使ってもいいですよという、患者さんからのインフォームドコンセントを受けて作ります。内部細胞塊は将来的には人間の体を作っている部分ですけれども、これをシャーレの中で細胞株化したものがES細胞で、このES細胞は、培養条件を変えることによって、膵臓、心筋、血球、神経など、ありとあらゆる臓器を作る細胞になることができます。例えば、膵臓のインシュリンを出す細胞だと、糖尿病治療に使えますし、心筋細胞だと心筋梗塞に使えます。

したがって、再生医療のために非常に有用であるということで注目を浴びてきました。しかし、宗教的な背景、あるいは文化的な背景から、こういう受精卵を使うということに問題のある部分があって、そのために世界中の研究者によって、受精卵を使わずにES細胞と同じような性質を持った細胞ができないかという研究が繰り返されてきたわけです。そこで世界で初めて成功したのが山中先生です。マウスは2006年、ヒトは2007年ですが、受精卵を使わずに先ほどのES細胞と同じような性質を持った細胞を作ることになりました。そして、induced pluripotent stem cell、人工多能性幹細胞と名づけて、これをiPS細胞と呼びました。オリジナルのiPS細胞というのは、皮膚の線維芽細胞に山中因子と呼ばれるこの4つの遺伝子をレトロウイルスで導入することによって作られていました。

ところが、このiPS細胞をそのまま臨床の移植に使うのはいろいろ問題があるため、今、ものすごい勢いで改良が行われています。例えば、皮膚細胞から作る場合は、少し皮膚を取ってくる必要があります。しかし、現在、我々は、ほとんど血球から作っています。これは採血するだけでいいので、針をちょっと刺すだけで済みます。血球細胞から作り、あるいは既にバンクにある臍帯血とか骨髄細胞から作ることができます。これによって、患者さんに対する侵襲が少なくなりました。

それから、4つの因子(Oct-3/4, Klf-4, Sox-2, c-Myc)の中のc-Mycは腫瘍に関する遺伝子です。このc-Mycを使うことによってiPS細胞が癌化するのではないかという懸念が当初から言われていましたので、現在はこのc-Mycを使わずに、L-Mycという、名前は似ていますが違う性質の遺伝子を使っています。それから、iPS細胞ができる効率があまり高くなかったため、他の遺伝子、例えばGlis1などを入れることによって、iPS細胞の樹立効率を上げることも、

現在、行われています。

もっと大事なことは、レトロウイルスを使うと、こういう遺伝子がiPS細胞の染色体に組み込まれるわけです。そうすると、遺伝子に何らかの傷がつくと言いますか、遺伝子改変が起こって、細胞の増殖とかがおかしくなるのではないかという懸念があります。そこで、染色体に組み込まれないようなベクター、エピゾーマルベクターとかセンダイウイルスベクターとかを使い、要するに染色体に組み込まれないようにするところが大事なポイントです。現在はこういう改良が既になされて、臨床に使えるような安全なiPS細胞というものができてきています。

こういったiPS細胞あるいはES細胞を使って、細胞の移植治療をするということですが、こういった戦略に基づいて行っています。これは単にパーキンソン病だけではなくて、他の神経疾患あるいは他の臓器、心臓とか膵臓とかでも基本的な考え方は同じです。まずはiPS細胞を大量に増やして、そこから神経なら神経の幹細胞を作って、さらにドーパミン神経を作って、それを移植するという考えです。このiPS細胞というのは培養でどんどん増やすことができますので、胎児細胞移植の1つめの問題点である量的な問題というのは、これで克服することができます。

それから、このiPS細胞から神経を作ってドーパミン神経を作る方法、誘導法を良いものにするによって、ドーパミン神経だけを作ること、あるいはドーパミン神経だけをセルソーターなどで選別することができる可能性がある。言うのは簡単なのですが、実はこれをするのが難しく、一応理論的にはこういうことができるということです。胎児細胞移植のときにあった、他の細胞が混じってくるという問題もこれで解決できるかもしれません。

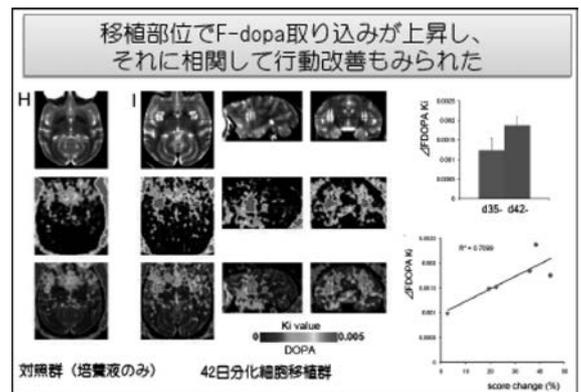
それから、最後に少しだけ述べますけれども、iPS細胞というのは自分の細胞から神経細胞を作ることができるので、自分の細胞を使って自分に移植する自家移植が可能になるということです。これが大きな特徴です。

では、iPS細胞からドーパミン神経を作ると言いましたが、まず、いろいろな方法を使って神経を作ります。なぜかと言うと、iPS細胞、ES細胞からは、神経もできれば筋肉もでき、骨もでき、いろいろなものを作れます。ある意味で、それは良い性質なのですが、細胞移植に使うときは神経だけを作りたいの

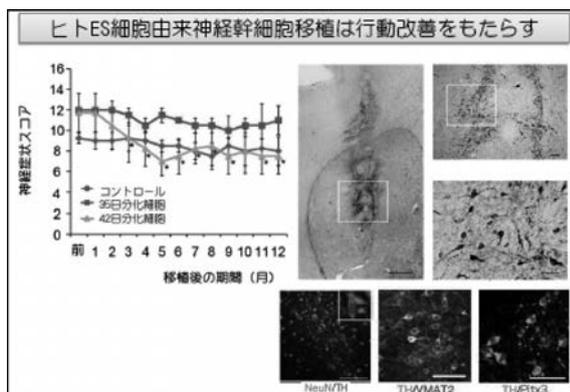
で、他のものは作りたくないわけです。したがって、いかに神経だけを作るかというところが大事なポイントで、いろいろな知恵を絞って神経だけを作るわけです。神経の中でもいろいろなタイプの神経があるので、ドーパミン神経だけを作ります。さらには、ドーパミン神経だけを選別して、これを移植するということになります。ですから、こういった部分でどういう技術が大事か、その技術の1つ1つの要素に対して特許の可能性があるということになります。

さて、こういう細胞を使って移植をしていくのですが、胎児細胞移植で実際に効果がある、既に臨床で効果が証明されていると言いましたけれども、この iPS 細胞、ES 細胞から作った細胞が効くかどうかというのはまだわからないわけで、それを動物実験で証明していく必要があります。また、安全性を証明していく必要があります。もちろん我々はネズミを使った実験をしています。さらに、ある程度マウスやラットで効果が見えたものを、すぐに人間に行かずに霊長類モデルでも実験をしています。例えば、ヒト iPS 細胞からドーパミン神経を含むいろんな神経の前駆細胞を作ります。一方、カンクイザルに MPTP という薬を投与して、カンクイザルのパーキンソン病モデルを作ります。これは世界的にも確立された方法で、病理学的にも、神経症状的にも、人間と同じようなパーキンソン病のモデルを作ることができます。こういったサルの中脳に細胞移植をして、その後で行動を見たり、あるいは画像評価をしたり、最後に脳を取り出してきてその切片を調べてみたりというようなことをします。

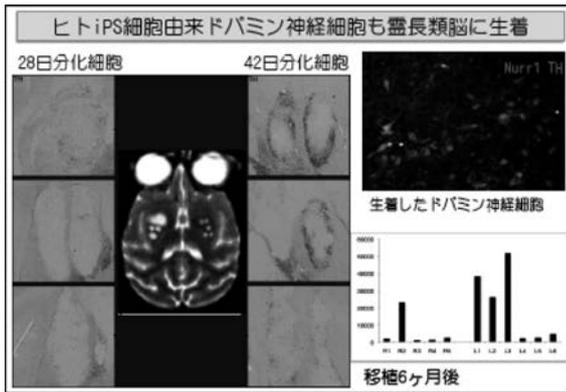
たサルの場合は、ゆっくりと症状が良くなってきます。3ヶ月目ぐらいから有意に症状が良くなって、1年間経過観察をしていますけれども、1年間ずっと症状が良かったままでいました。その後に脳を切って調べると、移植した細胞がドーパミン神経としてきちんと脳の中にたくさん生着していました。したがって、移植した細胞がドーパミン神経として働いていることがわかってきました。



それから、PET (ポジトロン CT) という方法で、脳の中の移植した細胞の機能、働きをリアルタイムで見ることができます。これはフルオロドーパと言う、ドーパミンの前駆物質、薬で言うと L-dopa と同じものに放射線同位元素でラベルしたものを取り込ませたものです。コントロールだと取り込みがないのですが、移植した細胞はこの F-dopa を取り込んで、ここに溜め込むことができます。これは薬のところで説明したように、この細胞は前駆物質を取り込んでドーパミンにすることができるのがここで証明されたわけです。実際にこの取り込みの増加量と症状が良くなった改善度合いというのも相関関係にあります。つまり、ヒトの ES 細胞から作って移植した細胞が、脳の中できちんとドーパミン神経として働いている、霊長類のサルの中脳の中で働いているということが判ってきたわけです。したがって、ヒトの ES 細胞から作った細胞が、胎児細胞と同じように働き得るという可能性が見えてきたわけです。



それをまとめたグラフです。スコアが高いほど重症であることを示しています。コントロールで細胞を移植していないサルと、やや未熟な細胞を植えた場合は、移植をする前と後ではあまり症状が変わっていませんけれども、きちんとドーパミン神経にして移植し



では、iPS 細胞ではどうかということですが、ES 細胞も iPS 細胞も性質は同じなので、同じ実験を繰り返しても仕方がないため、単純に移植する実験だけをしています。一方はやや未分化の細胞、他方はしっかりと分化させた細胞で、未分化の場合は移植片はどんどん大きくなって、ドーパミン神経はあまりできません。しかし、きちんとドーパミン神経まで持っていったから移植した場合は、移植片はこのように小さいけれども、ドーパミン神経はたくさんできるということがわかってきました。したがって、きちんとドーパミン神経を植えてやることによって、このように腫瘍を作らないし、ドーパミン神経がたくさん植わっているということがわかってきました。すなわち、ヒトの iPS 細胞でも同じようなことが期待できると考えています。

## 6. iPS 細胞の今後

このように、ヒトの ES 細胞、iPS 細胞を使った移植でも、胎児細胞と同じように効果が期待できるだろうということがだんだんとわかってきました。しかし、臨床に行くまでには、あとどういった点を解決する必要があるかと言うと、細かいことはいろいろあるかと思いますが、大きく言うと、腫瘍形成の可能性があるため、これにどう対処するかということと、胎児細胞のときにもあったように、ドーパミン神経の純度を上げる必要があるということです。

iPS 細胞から神経幹細胞を作ってドーパミン神経を作ったといっても、すべての細胞が神経になっている、あるいはすべての細胞がドーパミン神経になっているわけではなくて、中には分化しきれず、未分化な状態で残っているかもしれません。実際にはほとんどそれはないのですが、念には念を入れて、これをきちんと 100%取り除く必要があります。こういった未分化細胞を取り除く技術、あるいは未分化の細胞がな

いということを証明する技術が大事になります。もう 1 つは、ドーパミン神経の純度が低いことです。特に胎児細胞でわかってきたのは、セロトニン神経が混じっていると体が勝手に動いてしまうという合併症が起きてくる可能性があることです。特にセロトニン神経を除いて、できるかぎりドーパミン神経だけにしたいということです。現在、ドーパミン神経にするための分化誘導法の改良、あるいはドーパミン神経だけを選んでくる技術に、我々を含めて世界中の研究室が取り組んでいます。このように、臨床を目指した研究開発が現在非常に熱心に行われています。

それと、これまでの胎児細胞とか ES 細胞、あるいはその前の神経幹細胞などがありましたけれども、それらはすべて他人の細胞です。ところが iPS 細胞が出てきたことによって、自分の細胞で神経を作って、それを自分に移植する自家移植というものが可能になってきました。これを比較するとどういう点があるかということをお最後に少しご紹介します。

皆さんご存知のように、人間の体には、他人の細胞が入ってきたときに、それを免疫反応で排除する働きがあります。ということは、他人の細胞が入ってきたときに免疫拒絶が起こると、せっかく移植してもそれが死んでしまいます。臓器移植でもそうですね。そういうときに何をするかと言うと、免疫抑制剤という免疫を抑える薬を飲むわけです。そうすると、それは腎臓や肝臓に負担がかかったり、あるいは免疫力が低下したりするわけですから、いろいろな病気にかかりやすくなり、場合によっては癌が発生しやすくなります。ところが自家移植の場合は自分の細胞なので、そういった免疫反応が理論的にはないか、あるいは非常に少ないです。したがって、免疫抑制剤を飲む必要がないわけです。これが大きな利点です。

もう 1 つは、感染の危険性が低い、あるいはない。これはどういうことかと言うと、血液製剤では AIDS がうつったり、あるいは肝炎がうつったりということがあります。もちろん今、細胞移植をするときは、AIDS ウイルスや肝炎ウイルスなどいろいろな病原体のチェックをして、それがないものを移植しますが、AIDS のときもそうでしたけれども、他人の場合は、その当時には判っていない未知の病原体が感染する可能性があります。ところが自分の場合は、万が一そういうものがあっても、既に自分が持っているものですから、新たな病気にかかるということはないわ

けです。だから、そういった点が自家移植は良い。

ところが、自家移植の場合、患者1人のためにiPS細胞を作って、その機能あるいは安全性をチェックする必要があります。そこに非常にコストといろいろな手間がかかってきます。他家移植というのは、既に最初から機能とか安全性を確認したものを大量に作っておいて、それを患者さんが来たときにすぐに移植できるので、患者1人あたりの時間とかコストを大幅に抑えることができます。そこが大きく違います。要するに、自家移植は患者1人のためにオートクチュールの、特注の服を作っているようなもので、他家移植は吊しの服のような感じです。

それからもう1つ大事な点は、自家移植の場合は自分から作ると申しましたが、その自分というのは患者さんです。パーキンソン病の患者さんから作ったiPS細胞、そこから作ったドーパミン神経がちゃんと働くのかどうかというのが1つの疑問点で、これも現在、世界中でいろいろと研究されているところです。1つ明らかなことは、パーキンソン病の一部、5%ぐらいの人は遺伝性の病気で、明らかに遺伝子の異常があります。そういう遺伝子の異常が明らかな人から作ったドーパミン神経というのは、やはり異常があるというような論文が最近出ています。ところが、ほとんどの人、95%ぐらいはそういった遺伝性がなくて、明らかな遺伝子異常もありません。そういった人から作ったドーパミン神経は、病気を持っていない他の人と比べても、機能的には変わらないということがだんだんとわかってきていますので、少なくとも家族性ではない、遺伝性ではない患者さんについては、こういった自家移植ができるのではないかと考えています。

一方、他家移植というのは、いわゆる健康な人から作りますから、そういった機能異常というものはまずないということが期待できますし、機能異常がないということもきちんと確認した細胞を準備しておくことができます。

それから、iPS細胞研究所では、日本人によくある免疫のタイプというものを前もってストックとして作っておくことによって、他家移植における免疫反応を少なくすることを計画しています。自分の細胞ほど免疫反応は軽減できないかもしれませんが、ある程度免疫反応を抑えるための細胞を前もって準備できるということになります。

まとめますと、パーキンソン病のより根本的な治療については、最初のうちは薬でもいいのですが、根本

的には、細胞が減っていくことが原因ですので、ある程度から先は細胞を補充してやるということが必要になってきます。それから、技術的にはヒトES細胞、iPS細胞からドーパミン神経を作るということは既に可能になっています。より効率的かつより安全な移植を行うためには、ドーパミン神経の純度を上げる技術が必要です。それから、iPS細胞が出てきたことによって、自家移植ができるようになったということです。

今、どこまで来ているかという、既にこういったドーパミン神経の誘導法が改良されてきて、改良されたプロトコルで作った細胞移植で、ラットモデルの行動が改善されています。ドーパミンをどうやって純化していくかということですが、これもかなり技術が完成しつつあります。患者さんから作ったiPS細胞も、我々は少なくとも遺伝性ではない患者さんからiPS細胞を作って、ドーパミン神経を作っていますけれども、そういった細胞もきちんと機能しているということがわかってきています。

こういった結果に基づいて現在我々が考えているのは、まずは自家移植を目指すということです。要するに孤発性の、家族性ではない患者さんから血液を貰って、iPS細胞を作って、そこからドーパミン神経を作って、ドーパミン神経だけを選んできて、それをその患者さん本人に戻すということを考えています。現在は、そのためのプロトコルというのはほとんど確立してきましたので、これから1年から2年ぐらいかけて、その有効性と安全性を最終的に検証し、それが大丈夫だということが判ってくれば、平成26年度中には臨床研究の申請を行いたいと考えています。また、実際の臨床についても、平成27年度中には行いたいと考えています。

## おわりに

私はもともと臨床医なので、臨床側からずっとトンネルを掘ってきましたけれども、山中先生たちは細胞の側からずっとトンネルを掘ってこられて、ようやくそのトンネルが両側でつながったというような感触が得られている昨今であります。

最後に謝辞ですが、基本的には我々のラボのメンバーが実験を行いました。ヒトES細胞については山中先生、末盛先生、それからiPS細胞に関しては山中先生、高橋和利先生等々のお世話になりました。

どうもご清聴ありがとうございました。

(原稿受領 2013. 9. 9)