

20万個をマウス心筋梗塞モデルに移植すると奇形腫は認めずに心筋、血管に分化して心機能までが回復したという報告がなされている⁹⁾。一方、マウスiPS細胞由来神経細胞移植の実験では0.05%以下の未分化細胞の混入(100個以下/合計)でも奇形腫を形成したとの報告もある¹⁰⁾。種差や臓器の違いがあるとはいえ、こうした大きな落差を持った報告がなされることは、細胞移植法の評価の大きな問題点である。厳密な評価が定着することが望まれる。

2) 患者特異的モデル細胞

患者自身から細胞を採取し患者特異的なiPS細胞を樹立できるというiPS細胞にしかない特性は、移植免疫を回避した細胞治療ということだけでなく、全く新しい形で病態の解明や創薬への応用が可能である。

i) 病態解明: 患者自身の組織から種々のモデル細胞を構築できることは、病態解明に全く新しい手段を提供する。原因遺伝子不明の症例においてもモデル細胞が構築できるので、モデル細胞を用いた原因遺伝子探索も可能となる。さらには生活習慣病などいったん重ねられた経年変化をキャンセルできることによる新たな病態解析も可能となるかも知れない。

ii) 創薬応用: 新規薬剤の探索と薬剤安全性試験への応用の2つが考えられる。疾患モデル細胞を用いて、疾患特異的に作用する薬剤などの探索が可能となる。また、iPS細胞バンクのようなものを構築し、そこから細胞を誘導してarray(アレイ)化することにより、種々のヒトモデル細胞パネルのようなものを構築することができる。心筋細胞や肝細胞を並べたパネルを用いて薬剤の細胞毒性をスクリーニングすることにより、希に発生する心毒性や肝障害などを事前に検出できるかも知れない。さらには副作用を起こす症例を事前に特定し投薬を避ける「テーラーメイド医療」に貢献しうる可能性もある。

3) その他動物モデルへの応用

循環器病関係のモデル動物には、マウスモデルばかりでなくマウス以外の動物種のものも数多くある(高血圧自然発症ラット、動脈硬化モデルラビット、糖尿病モデルラット、心筋症ハムスター等)。これらモデル動物からのiPS細胞の樹立が可能となれば、モデル動物と同動物由来のモデル細胞を用いて、動物

モデルと細胞実験を相互対応させながら新しい病態の解析を行うことなどが可能となると考えられる。

おわりに

ほ乳類の成体の細胞がリプログラミングされて未分化なものに戻りうることはクローン羊ドリーによってすでに示されていたが、その後10年を経て報告されたヒトiPS細胞樹立の報告がそれを上回る反響を持って迎えられたのは、iPS細胞の持つ応用範囲の広さによるであろう。「世界中どこでも施行可能な簡単な方法で成人由来の分化細胞から未分化幹細胞を誘導できる」ということが将来的に科学や社会に及ぼす影響は計り知れない。そこには当然功罪両面が生まれてくることになる。それはすべて科学者と社会が自ら責任を負うものである。極端な熱狂や批判に走ることなく冷静に且つ良識と叡知を持ってiPS細胞の今後に対応していくことが必要と考えられる。

文 献

- 1) Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.
- 2) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-72.
- 3) Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318:1917-20.
- 4) Yamashita J, Itoh H, Hirashima M, et al. Flk1 positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* 2000;408:92-96, 2000.
- 5) Yamashita JK, Takano M, Hiraoka-Kanie M, et al. Prospective identification of cardiac progenitor potentials by a novel single cell-based cardiomyocyte induction. *FASEB J*, 2005;19: 1534-1536.
- 6) Narazaki G, Uosaki M, Teranishi M, et al. Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. *Circulation*, 2008;118: 498-506.
- 7) Taura D, Sone M, Homma K, et al. Induction and isolation of vascular cells from human induced pluripotent stem cells--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1100-1103
- 8) Yurugi-Kobayashi T, Itoh H, Yamashita J, et al. Effective contribution of transplanted vascular progenitor cells derived from embryonic stem cells to adult neovascularization in proper differentiation stage. *Blood* 2003;101:2675-2678
- 9) Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, et al. Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation*. 2009;120:408-416
- 10) Miura K, Okada Y, Aoi T, et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat Biotechnol*. 2009;27:743-745

