

図2 マウスiPS細胞からの系統的心血管細胞分化⁹⁾

マウス iPS 細胞から誘導した Flk1 陽性細胞を共通の前駆細胞として、心血管系の構成細胞である血管内皮、壁細胞、心筋細胞、さらには動静脈リンパ管内皮細胞や種々の心筋細胞を系統的に分化誘導することができる。

を発現する細胞などが存在し、種々の心筋細胞が混在して誘導されていると考えられた(図1)。マウス iPS 細胞からの Flk1 陽性細胞、(動静脈リンパ管)内皮細胞、壁細胞の分化様式、分化効率などはほとんどマウス ES 細胞と変わりがなかった。このように、マウス ES 細胞とマウス iPS 細胞はほぼ完全に同等な心血管分化能と分化動態を示し、マウス ES 細胞と同様に系統的に心血管細胞を分化誘導することが可能であった(図2)。ほかにマウス iPS 細胞からの心血管細胞分化に関しては、心筋細胞を誘導したとの報告⁹⁾、および著者らに類似した分化システムを用いた心血管細胞分化の報告¹⁰⁾などがある。

ヒトiPS細胞の心血管細胞分化

著者らはヒト iPS 細胞の心血管細胞分化にも取り組んでいる。ヒト ES 細胞の維持培養条件に準じた環境で誘導・樹立されたヒト iPS 細胞は、その維持および分化誘導においてもヒト ES 細胞に類似した動態を示した。著者らは、ヒト ES 細胞において報告されている心筋分化誘導法¹¹⁾に準じ

て培養することにより、自己拍動する心筋細胞コロニーの誘導にすでに成功している。心筋に特徴的な sarcomere の形成や自己拍動に同調した Ca^{2+} の取込みなど形態的機能的特性も確認している(未発表)。また胚様体(embryoid body)法を用いてヒト iPS 細胞から心筋を誘導した報告が2009年2月に最初になされ¹²⁾、その後日本などから胚様体法を用いて薬剤に反応する心筋細胞を誘導したことが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。マウス ES 細胞とマウス iPS 細胞、ヒト ES 細胞とヒト iPS 細胞はそれぞれ維持培養法、分化誘導法などにおいてほとんど同等の特性を有していると考えられる。今後の iPS 細胞研究においては、マウスおよびヒト ES 細胞研究がその土台となり、またつねに比較対象のスタンダードとなると考えられる。iPS 細胞の出現によって、ES 細胞研究は衰退するどころかさらにその重要性を増していると考えられる。

iPS細胞研究の臨床への貢献

ES 細胞、iPS 細胞研究の循環器領域における意義は、やはり心血管再生治療への応用が中心的に

期待されると考えられるが、それ以外にも患者特異的モデル細胞の構築という新しいアプローチができることにより、病態解明や創薬治療応用などさまざまな形で臨床面への貢献が可能である。

1. 誘導細胞の細胞移植応用

ヒト iPS 細胞は、ヒト ES 細胞に存在した倫理面的問題、および患者特異的 iPS 細胞を樹立できることにより移植免疫の問題も回避できるため、細胞移植による再生医療応用が期待されている。循環器領域においても、心筋再生による心筋梗塞や心筋症その他の心不全治療、血管再生による虚血性疾患の治療、生物学的ペースメーカーによる洞不全症候群などの治療などが細胞治療ターゲットとして想定される。しかし、ヒト iPS 細胞を用いてこれら細胞治療の実現に至るまでには数多くの乗り越えるべきハードルが残っている。

① 効率的な心血管分化誘導法および純化法の開発……ヒトの心筋梗塞においては 10^9 個オーダーに至る心筋細胞が死ぬともいわれている。そのレベルの細胞数を用意することが可能な効率的誘導法を開発する必要がある。現在まででもっとも効率がよいと考えられるヒト ES 細胞からの心筋分化誘導法において、ヒト ES 細胞 1 個から心筋細胞 3 個と報告されている¹⁶⁾。また、ヒト iPS 細胞はヒト ES 細胞と同様に奇形腫を形成するので、未分化ヒト iPS 細胞を厳密に除去できる細胞純化法が必要である。

② 移植用細胞の開発……最終的にヒトに対して細胞を移植するためには、単に細胞を誘導して純化するというだけでは不十分で、GMP 基準の医薬品と同様な品質管理の元に移植用細胞を用意できるようにする必要がある。元になる iPS 細胞から血清やフィーダー細胞などを極力排除して、分化誘導・純化が行えるようにする必要がある。①から②の間には実は大きな隔りがある。

③ 細胞移植法の開発……①、②を経て用意された細胞をヒトに移植する際に、いかなる細胞群をどのような方法をもって移植すれば、有効かつ安全であるかを評価していく必要がある。最近 ES 細胞から誘導された心筋細胞の移植に関しては、単純に細胞懸濁液を作製して心臓に注入するだけでは、細胞が失われたり死滅したりして生着

効率が非常に悪いということがコンセンサスとなりつつある。ある一定以上の細胞を mass として移植する必要があると考えられ、現在おもに 2 つの方法、i) 東京女子医大で開発された細胞シート作製技術を用いた心筋細胞シートの移植(心臓に貼り付ける)、および、ii) 心筋細胞の浮遊培養により得られる心筋細胞塊(cardiac ball)の移植、が試みられている。いずれの方法でも生着心筋効率は改善していると思われる。今後機能的回復が十分なレベルまで技術が発展することが期待される。最近、ヒト iPS 細胞を未分化のまま 20 万個をマウス心筋梗塞モデルに移植すると、奇形水腫の出現は認めずに心筋、血管に分化して心機能が回復したという報告がなされている¹⁷⁾。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)でも奇形水腫を形成したとの報告もある¹⁸⁾。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も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。厳密な評価法が確立されることが望まれる。

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、まったく新しい形で病態の解明や創薬への応用を可能にする^{19,20)}。

① 病態解明……心筋症、QT 延長症候群、洞不全症候群など心臓を構成する細胞そのものに起因すると考えられる疾患が中心となると思われるが、患者自身の細胞から iPS 細胞を樹立し、そこから該当する細胞を分化誘導し種々のモデル細胞を構築できることは、病態解明にまったく新しい手段を提供する。すなわち、これまでごく少量の生検サンプルの解析に限局されていたものが、個々の症例から生きた細胞を潤沢に得られることにより、標的細胞の遺伝子解析、機能解析や薬剤の効果判定などを実際の症例に関して繰り返し行うことが可能となる。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。このように病態解明に向けたアプローチの方法は飛躍的に

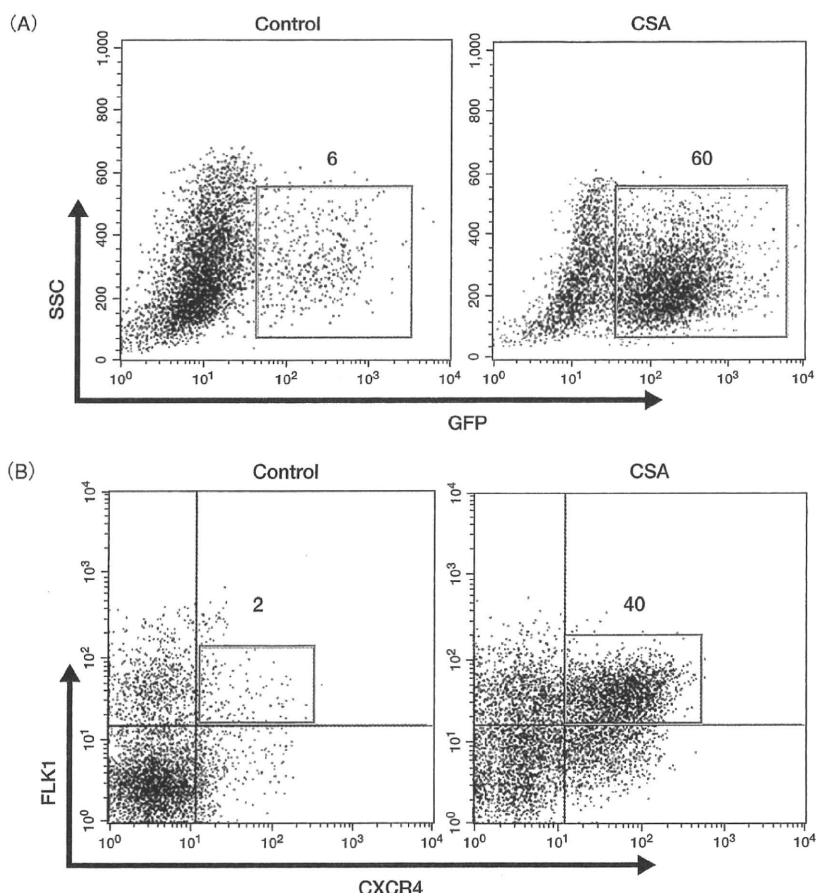


図3 シクロスポリンA(CSA)による心筋前駆細胞および心筋細胞分化誘導効果：FACS解析

Flk1 陽性細胞を OP9 細胞上で培養する際に CSA を添加すると、心筋細胞および心筋前駆細胞が著しく増加する。

A：心筋特異的 GFP (α MHC プロモーター/GFP) 発現。誘導された細胞の約 60% が α MHC/GFP 陽性の心筋細胞になる。

B：心筋前駆細胞。Flk1 陽性/CXCR4 陽性の心筋前駆細胞分画⁵⁾が約 20 倍増加する。

増大すると考えられる。

② 創薬応用……iPS 細胞の創薬応用には大きく、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、同細胞の異常を改善する新規薬剤や疾患特異的に作用する薬剤などの探索が可能となる。著者らは最近、著者らの ES 細胞心筋分化系を用いて免疫抑制剤シクロスポリン A が中胚葉段階に特異的に作用し、強力な心筋前駆細胞および心筋細胞分化誘導作用を有することを見出した(図 3, 4)²¹⁾。こうした培養下における分化モデルを用いることにより、心筋分化促進物質などのあらたな生理活性

物質の探索も可能となる。さらに同様のシステムを患者特異的 iPS 細胞を用いて構築することにより、疾患特異的作用物質の探索などにも展開可能と考えられる。

受精卵を用意することが必要であるヒト ES 細胞と比べて、iPS 細胞は数多くの細胞株を樹立しやすく iPS 細胞バンクが構築しやすい。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。こうしたヒトモデル細胞パネルは、薬剤の安全性試験に応用可能と考えられる。たとえば、1,000 人分や 10,000 人分などの心筋細

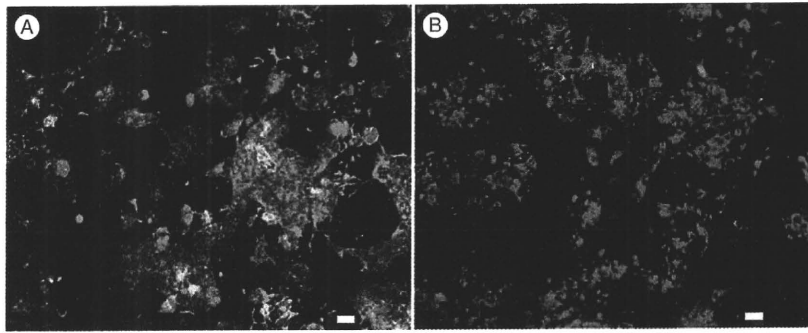


図 4 シクロスポリンA(CSA)による心筋前駆細胞および心筋細胞分化誘導効果：免疫染色
A：control, B：CSA.
CD31(赤；内皮細胞)/cTnT(緑；心筋細胞)二重染色. CSAにより内皮細胞の出現が抑制され、対照的に心筋細胞が著しく増加する. スケールバー：400 μ m.

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、まれ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しれない。さらには障害を起こす細胞を解析し原因を明らかにすることにより、副作用を起こす症例を事前に特定し投薬を避ける“テラーメイド医療”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が多い（高血圧自然発症ラット、糖尿病モデルラット、心筋症ハムスターなど）。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

哺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、クローンヒツジ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細胞樹立がそれを上回る反響をもって迎えられたのは、iPS細胞のも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、冷静にかつ良識と叡知をもって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. and Yamanaka, S. : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, **126** : 663-676, 2006.
- 2) Takahashi, K. et al. : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, **131** : 861-872, 2007.
- 3) Yu, J. et al. : Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, **318** : 1917-1920, 2007.
- 4) Yamashita, J. et al. : Flk1 positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature*, **408** : 92-96, 2000.
- 5) Yamashita, J. K. et al. : Prospective identification of cardiac progenitor potentials by a novel single cell-based cardiomyocyte induction. *FASEB J.*, **19** : 1534-1536, 2005.
- 6) Yurugi-Kobayashi, T. et al. : Adrenomedullin/cyclic AMP pathway induces Notch activation and differentiation of arterial endothelial cells from vascular progenitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26** : 1977-1984, 2006.
- 7) Kono, T. et al. : Differentiation of lymphatic endothelial cells from embryonic stem cells on OP9 stromal cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26** : 2070-2076, 2006.
- 8) Narazaki, G. et al. : Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. *Circulation*, **118** : 498-506, 2008.
- 9) Mauritz, C. et al. : Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation*, **118** : 507-517, 2008.
- 10) Schenke-Layland, K. et al. : Reprogrammed mouse fibroblasts differentiate into cells of the cardiovascu-

- lar and hematopoietic lineages. *Stem Cells*, **26** : 1537-1546, 2008.
- 11) Mummery, C. et al. : Differentiation of human embryonic stem cells to cardiomyocytes : role of coculture with visceral endoderm-like cells. *Circulation*, **107** : 2733-2740, 2003.
 - 12) Zhang, J. et al. : Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ. Res.*, **104** : e30-e41, 2009.
 - 13) Tanaka, T. et al. : *In vitro* pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **385** : 497-502, 2009.
 - 14) Yokoo, N. et al. : The effects of cardioactive drugs on cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **387** : 482-488, 2009.
 - 15) Zhang, J. et al. : Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ. Res.*, **104** : e30-e41, 2009.
 - 16) Laflamme, M.A. et al. : Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat. Biotechnol.*, **25** : 1015-1024, 2007.
 - 17) Nelson, T.J. et al. : Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation*, **120** : 408-416, 2009.
 - 18) Miura, K. et al. : Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat. Biotechnol.*, **27** : 743-745, 2009.
 - 19) Yamanaka, S. : Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, **1** : 39-49, 2007.
 - 20) Nishikawa, S.I. et al. : The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **9** : 725-729, 2008.
 - 21) Yan, P. et al. : Cyclosporin-A potently induces highly cardiogenic progenitors from embryonic stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **379** : 115-120, 2009.

* * *

【iPS細胞による血管再生治療の展望】

Vascular regeneration with iPS cells

山下 潤

Jun K. Yamashita, MD, PhD

Key words

Embryonic stem cells,
induced pluripotent stem cells,
regeneration, differentiation

要約

人工多能性幹細胞 (iPS細胞) は、線維芽細胞などの分化した細胞から誘導されたES細胞様の新しい幹細胞である。ヒトiPS細胞は、ヒトES細胞において認められた倫理的問題を回避できる画期的発明であるが、奇形腫形成やiPS細胞特有の「遺伝子導入による細胞変異・がん化の問題」など今後地道に解決すべき課題は多い。マウスES細胞とマウスiPS細胞、ヒトES細胞とヒトiPS細胞はそれぞれ維持培養法、分化誘導法などにおいてほとんど同等の特性を有しており、ES細胞で培われた技術を導入することにより心血管系細胞を分化誘導することが可能であった。iPS細胞研究の治療応用としては、誘導細胞を用いた細胞移植以外にも患者特異的モデル細胞の構築等により、病態解明や創薬治療応用などさまざまな形で臨床へ貢献することが期待される。

はじめに：iPS細胞登場の背景と意義

ES細胞 (胚性幹細胞：embryonic stem cells) は、マウスやヒトの早期胚 (胚盤胞：blastocyst) の段階において、将来胎仔を形成する内細胞塊と呼ばれる部位を取り出して樹立した細胞株であり、体中全ての種類の細胞に分化することのできるいわゆる万能の幹細胞と考えられている。マウスES細胞の樹立は1981年、ヒトES細胞は1998年に樹立され、再生医療への応用に期待が寄せられた。しかし、ヒトES細胞においては、1) 技術・安全面の問題、特に未分化ES細胞があやまって移植されると奇形腫を形成する可能性がある。2) 倫理面の問題、すなわち i) ヒ

トES細胞の樹立の際にヒト受精卵を壊す必要がある。ii) 免疫による拒絶を受けないES細胞を樹立するためにヒト体細胞クローン胚 (成体細胞の核を除核未受精卵に移植したクローン胚) を作る必要が考えられる。ということが実際の応用への大きな障壁になっていた。こうした状況を背景に生まれてきた新しい幹細胞がiPS細胞 (人工多能性幹細胞：induced pluripotent stem cells) である。

iPS細胞は、線維芽細胞など分化した細胞に特定の遺伝子群(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-mycなど)を導入することにより、ES細胞様の万能の幹細胞の性質を持たせることに成功した細胞である。最初のiPS細胞は2006年京都大学の山中らによって報告された¹⁾。2007年には山中ら及びトムソンら^{2, 3)}、その後さらに多くの他のグループによりヒトiPS細胞の樹立が報告された。ヒトiPS細胞は、ヒトES細胞において認められた倫理的問題、上記の2) — i), ii)を一気に回避できる画期的発明である。しかし、iPS細胞には依然として上記1)の奇形腫の問題は存在しているし、iPS細胞特有の「遺伝子導入による細胞変異・がん化の問題」など新たな問題もあり、今後地道に解決すべき課題は多い。

1. iPS細胞の心血管細胞分化

筆者らはこれまでマウス及びヒトES細胞を用いて心血管細胞の分化再生研究を行ってきた。すなわち、

京都大学再生医科学研究所 幹細胞分化制御研究領域 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：Laboratory of Stem Cell Differentiation, Stem Cell Research Center, Institute for Frontier Medical Sciences, Center for iPS cell Research and Application (CiRA), Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University. 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53 Tel：075-751-3853 Fax：075-751-4824

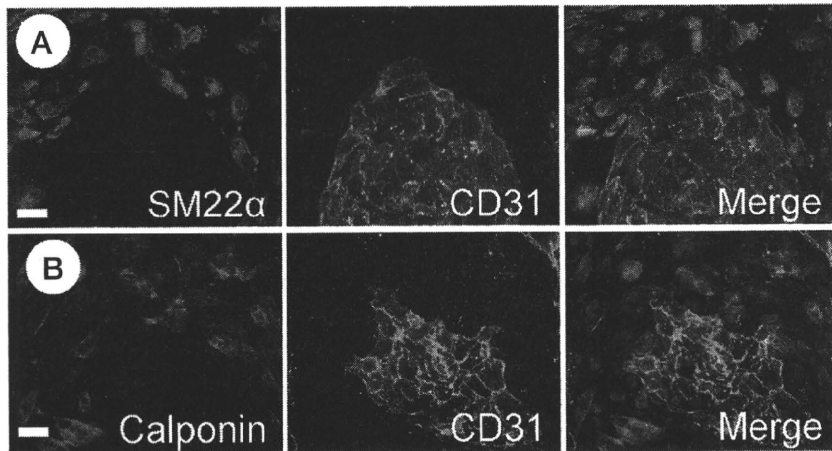


図1 マウスiPS細胞からの血管内皮・壁細胞分化
 マウスiPS細胞由来Flk1陽性細胞をVEGF及び血清存在下で培養することにより、CD31陽性内皮細胞(緑)とSM22 α (A)またはカルポニン陽性壁細胞(B)(赤)が選択的に誘導される。(文献6より改変)

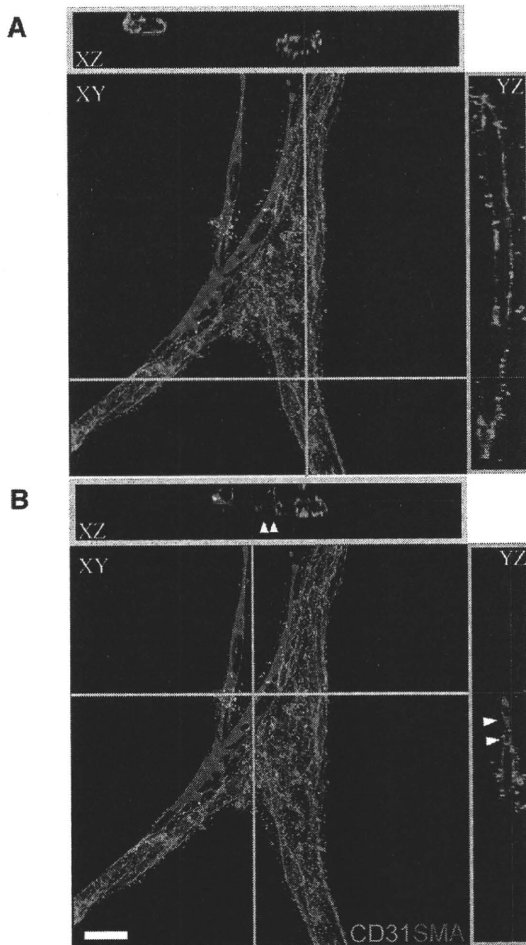


図2 マウスiPS細胞からの3次的血管形成
 マウスiPS細胞由来Flk1陽性細胞をI型コラーゲンゲル内で3次的に培養した。CD31陽性内皮細胞(緑)による管腔形成(a)と平滑筋 α アクチン(SMA)陽性血管壁細胞(赤)の管腔への接着(b)を認める。内皮細胞と壁細胞による毛細血管様構造が再現された。(文献6より改変)

マウス未分化ES細胞からVEGF(血管内皮増殖因子)の受容体の一つであり、血管内皮・血球の前駆細胞や中胚葉細胞のマーカでもあるFlk1を発現する細胞を誘導し、Flk1陽性細胞を共通の前駆細胞として、血管内皮細胞、血管壁細胞、血球細胞、心筋細胞といった循環器系細胞を系統的に分化誘導することに成功している^{4, 5)}。さらに動静脈リンパ管内皮細胞をそれぞれES細胞から誘導することにも成功している。ヒトES細胞からの血管細胞誘導と同細胞の移植により虚血が改善できることも示している(京都大学内分泌代謝内科との共同研究)。筆者らは最近、このマウスES細胞の系統的心血管細胞分化システムをマウスiPS細胞に導入し、いち早くiPS細胞からの心血管細胞の分化誘導に成功した⁶⁾。すなわち、未分化マウスiPS細胞をLIF(leukemia inhibitory factor)非存在下に培養することによりFlk1陽性細胞が誘導された。Flk1陽性細胞をVEGF及び血清存在下に培養することによりおもに静脈を中心とする内皮細胞及び壁細胞が選択的に誘導され(図1)、3次元培養により血管構造が再現された(図2)。VEGFに加えてcAMPシグナルを刺激することにより動脈内皮細胞が、OP9ストローマ細胞上で培養することにより血球、リンパ管内皮細胞、心筋細胞が、それぞれ誘導された(図3)。マウスiPS細胞からの心血管細胞の分化様式、分化効率等はほとんどマウスES細胞と変わりがなかった。

筆者らはヒトiPS細胞の分化にも取り組んでいる。ヒトES細胞の維持培養条件に準じた環境で誘導・樹立されたヒトiPS細胞は、その維持及び分化誘導にお

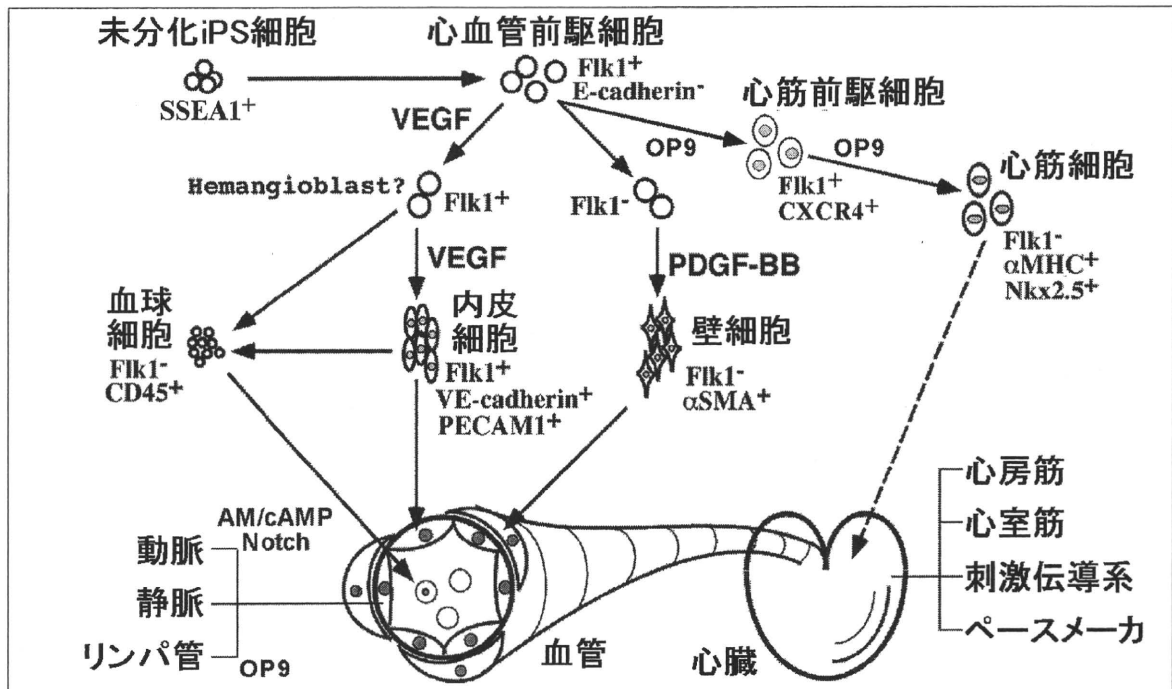


図3 マウスiPS細胞からの系統的心血管細胞分化
 マウスiPS細胞から誘導したFlk1陽性細胞を共通の前駆細胞として、心血管系の構成細胞である血管内皮、壁細胞、心筋細胞、さらには動脈リンパ管内皮細胞や種々の心筋細胞を系統的に分化誘導することができる。(文献6より改変)

いてもヒトES細胞に類似した動態を示した。血管に関しては京都大学のグループが、ヒトES細胞と同様の2段階分化誘導法を用いてヒトiPS細胞から血管内皮細胞及び壁細胞を誘導することに成功している⁷⁾。マウスES細胞とマウスiPS細胞、ヒトES細胞とヒトiPS細胞はそれぞれ維持培養法、分化誘導法などにおいてほとんど同等の特性を有していると考えられる。今後のiPS細胞研究においては、マウス及びヒトES細胞研究がその土台となり、また常に比較対象のスタンダードとなると考えられる。iPS細胞の出現によって、ES細胞研究は衰退するどころかさらにその重要性を増していると考えられる。

2. iPS細胞研究の臨床への貢献

ES細胞、iPS細胞研究の治療応用としては、誘導細胞を用いた細胞移植がおもにイメージされると考えられるが、それ以外にも患者特異的モデル細胞の構築という新しいアプローチができることにより、病態解明や創薬治療応用などさまざまな形での臨床面への貢献が可能である。

1) 誘導細胞の細胞移植応用

- i) 適切な移植細胞の分化誘導法及び純化法の開発：ES細胞由来血管細胞の移植においては、Flk1陽性の中胚葉レベルの細胞よりもVE-カドヘリンなど内皮細胞マーカーを発現し始めた初期の内皮細胞の方が効率的に血管新生を促進した⁸⁾。このようにES細胞由来細胞の移植には、ドナー細胞の分化段階とレシピエント側の状況を合わせた至適な分化段階の細胞を選択する必要があると考えられた。また、ヒトiPS細胞はヒトES細胞と同様に奇形腫を形成するので、未分化ヒトiPS細胞を厳密に除去できる細胞純化法が必要である。
- ii) 移植用細胞の開発：最終的にヒトに対して細胞を移植するためには、GMP基準の医薬品と同様な品質管理の元に移植用細胞を用意できるようにする必要がある。もともになるiPS細胞から血清やフィーダー細胞なしで一貫して培養して、分化誘導・純化が行えるようにする必要があり、i)からii)の間には実は大きな隔りがある。
- iii) 細胞移植法の開発：i) ii)を経て用意された細胞をヒトに移植するには、有効性・安全性を厳密に評価していく必要がある。最近iPS細胞を未分化のまま

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

