

## 第五章 iPS 細胞マウス「小小」

京都大学の山中伸弥（1962～）教授らにより開発された iPS 細胞は、世界の研究者に大きなインパクトを与えた。中国も例外ではなく、iPS 細胞の研究が熱心に行われ、大きな成果も挙げた。その一つが iPS 細胞から「小小」と呼ばれるマウス作製に世界で初めて成功したことである。本章では、「小小」を作製した研究者らを紹介するとともに、中国の iPS 細胞研究の現状を見てみたい。

### 幹細胞と ES 細胞

すべての生物は数多くの細胞から成り立っており、たとえば人間の場合、約 60 兆個の細胞から構成されている。しかし、60 兆個の細胞ももとをただせば、受精卵というたった一つの細胞であり、これが「胚」という細胞のかたまりを経て、頭、手足など、あらゆる組織に分化していく。細胞は「体細胞」と「幹細胞」に大きく分けられ、体細胞はそれぞれの組織の機能を担当する。一方、幹細胞は複数系統の細胞に分化できる能力を持つ細胞であり、細胞分裂すると一方は体細胞に分化するが他方は再び幹細胞となる。幹細胞の代表的な例は造血幹細胞で、骨髄に存在して赤血球や白血球などの血液細胞を常に生み出し続けている。他にも皮膚の幹細胞、肝臓の幹細胞など多様な幹細胞がある。

特定の組織に分化した後の幹細胞は他の組織の細胞には分化できないが、胚の段階ではさまざまな組織に分化できる細胞が存在しうると考えられた。1981 年、英国の科学者であるマーティン・エバンス（1941～）博士は、マウスの受精卵が細胞分割を始め胎児となる前の「胚」の状態から細胞を取り出し、その細胞を培養して ES 細胞（Embryonic stem cells：胚性幹細胞）を作製した。この ES 細胞は、ほぼ無限に増やすことができ、さまざまな組織の細胞を作ることのできる多能性細胞であることがわかった。さらに 1998 年、米国の発生生物学者のジェームズ・トムソン（1958～）博士らは、ヒトの受精卵から ES 細胞を作製することに成功した。このヒト ES 細胞を使って、病気や老化、さらには事故によって機能を失った臓器などを再生させることができる可能性が、期待されるようになった。

しかし、ここから ES 細胞の研究は、政治問題と化してしまう。ES 細胞は受精した後の細胞を操作して作られるため、ヒト ES 細胞の作製は、生命を消滅させるものとの批判が生まれ、殺人と同じ行為ではないかという倫理的な問題が提起された。ローマ法王庁はヒト ES 細胞研究に強い反対を表明しており、さらに 2001 年に就任したジョージ・ウォーカー・ブッシュ米国大統領は、ヒト ES 細胞の研究に反対の立場に立って、ヒト ES 細胞研究への連邦予算の凍結を決定した。ブッシュ大統領は共和党出身であり、共和党はキリ

スト教右派を支持基盤として、中絶反対など保守主義の立場を取っているためである。それ以外の欧州諸国でも、カトリックの影響力の強い国々を中心としてヒトクローン胚による研究を禁止しているところが多かった。

ヒト ES 細胞研究への強い反対を貫くブッシュ政権に対し、研究者側から米国での研究が立ち後れることに対する強い懸念が表明され、それが米国連邦議会を動かすことになり、連邦助成を拡大する法案が、2005年5月に下院で、2006年7月に上院で可決される。ところがブッシュ大統領は、就任後初めての拒否権の発動を行い、法案を葬り去った。

## iPS 細胞の開発

ヒト ES 細胞研究をめぐって侃々諤々の議論が行われていた時、彗星のように現れたのが、2006年8月に山中教授らによって開発された iPS 細胞である。iPS 細胞の開発は世界中の人々に衝撃をもって迎えられた。

iPS 細胞の正式名称は、「induced pluripotent stem cell」であり、これを訳すと「人工多能性幹細胞」となる。山中教授らは、マウスのしっぽの皮膚細胞に四つの遺伝子を入れて培養した細胞が、さまざまな組織に分化する万能性を有することを確認した。さらに翌2007年には、山中教授らおよび、前述のヒト ES 細胞樹立に成功したトムソン教授らが、同時期にヒト iPS 細胞の樹立に成功した。山中教授は、これらの研究成果により 2012 年のノーベル生理学・医学賞を受賞している。

iPS 細胞の特徴は、受精卵由来でないことである。受精卵を用いるヒト ES 細胞では、生命の破壊という倫理的な問題がつかまとう。また、受精した後に母体内から受精卵を取り出す場合、母体に負担がかかるという問題もある。しかし、iPS 細胞ならこのような問題を完全に回避できるのだ。

もう一つの利点は、拒絶反応の問題である。仮にヒト ES 細胞由来で移植に必要な臓器が再生されたとしても、臓器を必要とする患者本人の細胞ではないため、移植手術をした際の拒絶反応が問題になる。しかし iPS 細胞の場合には、患者自身の細胞を用いて臓器を作製するので、原理的に拒絶反応のおそれはない。

これらの理由から iPS 細胞は魔法の細胞と称された。ヒト ES 細胞の研究に強く反対していた米国ホワイトハウスやローマ法王庁は、「人を殺さず、たくさんの病気を治すことにつながる重要な発見である」と賛辞を送っている。

各方面から強い期待を受けて開始された iPS 細胞研究であるが、当然課題もある。最大の課題は、iPS 細胞由来の細胞のがん化である。山中教授らが最初に iPS 細胞を樹立した際に用いた4つの遺伝子に、がんに関わる遺伝子が入っていることや、iPS 細胞の作製にレトロウイルス（エイズや成人T細胞白血病などを引き起こすウイルスの種類で、ウイルスの遺伝子である RNA をもとにして DNA を作り増殖する特徴を持つ）を使用するためであるといわれている。現在世界の研究者は、がん化しない iPS 細胞の作製をめぐってしのぎを削っている。

山中教授らは、がんに関係の深い遺伝子を除いたやり方で iPS 細胞の樹立に成功しているが、そうすると今度は細胞を増加させる効率が低下してしまい、臓器などの再生にも時間がかかり過ぎてしまう。このため、iPS 細胞の作製効率を高める研究も、同時に進められている。

なお、将来 iPS 細胞研究が進めば ES 細胞の研究はまったく必要ないかという点、そうではない。iPS 細胞研究と比較対照するためにも、ES 細胞研究は続ける必要がある。

### クローン研究の実績

中国には、クローンに関わる研究に歴史と蓄積がある。クローン技術は「羊のドリー」が有名だが、クローンという言葉は「挿し木」という意味のギリシヤ語であり、クローン・システムは自然にもともと存在するものである。動物で初めてクローンが作製されたのがウニで、1891 年、ドイツの生物学者ハンス・ドリーシュ（1867～1941）の手によるものだった。

魚類の最初のクローンは、中国の童第周（1902～79）博士により作製された。童は復旦大学を卒業し、ブリュッセル自由大学で博士号を取得した研究者である。1963 年、童博士はオスのフナの DNA を抽出しメスのフナの卵に移植することにより、クローンの作製に世界で初めて成功した。童博士は、中国科学院の海洋学研究所初代所長を務めるとともに、その後中国科学院副院長も務めている。

クローン研究は、幹細胞研究とともに発生学に分類される研究であり、クローン研究のレベルが高いことは幹細胞研究でも大きな意味を持つ。中国では童博士の画期的な成果を受けて、他の動物（ウシ、ヒツジなど）でのクローン研究が、中国科学院の研究所や中国農業大学などで継続的に進められていた。このような背景があったため、マウスやヒトの ES 細胞の樹立という世界的な幹細胞研究の流れにも、中国の研究者は素早くキャッチアップしてきた。国内の研究室でマウスやヒトの ES 細胞樹立に成功させるのと並行して、政府のバックアップによる幹細胞バンクの設立も進めてきた。山中博士らによる iPS 細胞の開発後も同様であり、それまでの研究の経験と蓄積を続けている。

### 世界初の iPS 細胞マウス「小小」

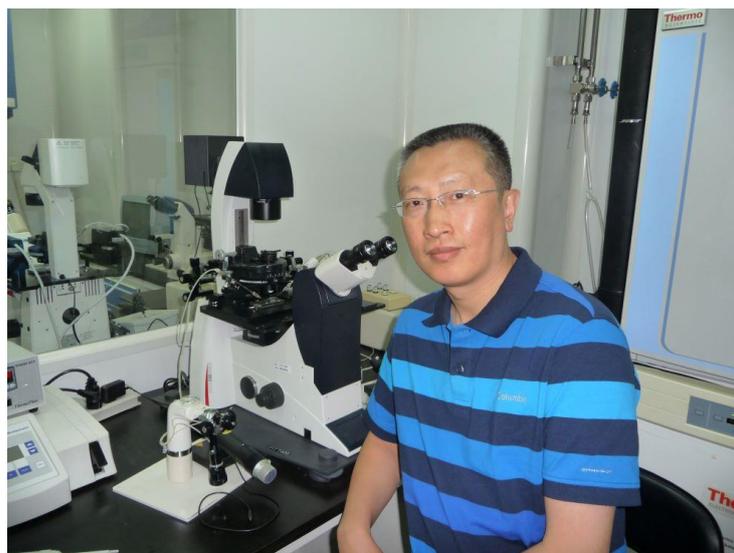
2009 年、iPS 細胞研究で、中国の研究チームが世界を驚かせる成果を挙げる。マウスの皮膚細胞から iPS 細胞を樹立し、「四倍体胚補完法」という技術を用いて、世界で初めて iPS 細胞由来のマウスを作製することに成功したのだ。iPS 細胞が、ES 細胞と同様の多能性細胞であると証明するには、iPS 細胞で丸ごとマウスを作製することが重要であった。しかし、日本や欧米の研究者の必死の努力にもかかわらず、なかなかうまくいかなかった。このため、欧米の学者の一部からは、iPS 細胞は ES 細胞とは違い多能性を十分に持った細胞ではない、という主張も出ていた。

そんななか、中国科学院動物研究所の周琪（1970～）研究員らのチームが世界に先駆け

て iPS 細胞由来のマウスの作製に成功し、2009 年 7 月 Nature (461 号、86～90 ページ) に発表した。さらにほぼ同時期に、やはり中国の北京生命科学研究所の高紹榮 (1971～) 研究員らのチームが同様のマウスの作製に成功し、ライフサイエンスの学術誌として有名な Cell Stem Cell (5 [2] 号、135～138 ページ) に発表した。欧米や日本の研究者を尻目に、中国の二つの研究チームが、世界初の研究成果をほぼ同時に達成したのである。

周琪研究員は、もともと動物クローンの研究者である。周琪は、1996 年に中国黒竜江省ハルビン市にある東北農業大学で博士号を取得し、その後フランスの国立農業研究所で研究を行っていた。2003 年、中国科学院の海外人材帰国政策である「百人計画」に採択されて帰国し、中国科学院動物研究所の幹細胞研究部門を立ち上げた。

北京市の北にある朝陽区に、中国科学院傘下の国立天文台や微生物研究所などが同じ敷地に立地しており、その一角に動物研究所がある。周琪は、大柄の人が多いという中国東北地方の出身らしく、身長 186 センチメートルと長身で、ゆったりとした風貌の人であった。



「小小」を誕生させた顕微鏡の前に座る周琪氏

周によれば、2006 年の山中教授による iPS 細胞の開発以降、中国でも高い関心をもって研究が行われており、自分も幹細胞研究の一環として取り組んできた。そのなかで、iPS 細胞を起源としたマウスがまだ作製されていなかったため、これに取り組んだとのことである。世界で最初に iPS 細胞から作られた動物 (マウス) の名前を、「小小(Xiao Xiao)」、英語名「Tiny」と付けた。

「マウスの名前を『小小』と付けた理由は、マウスの体が小さかったからか？」との質問に対し、「成果としては大したことはないから」と謙虚に答えている。しかし周琪研究員の謙遜とは違い、「小小」の作製は大きな賞嘆の声により世界に迎えられ、たとえば米国

の週刊誌 TIME は、2009 年度の「医学分野におけるブレイクスルー」トップ 10 の発表で、この「iPS 細胞誘発によるマウス育成の研究」を第 5 位にランクインさせている。



小小（提供：周琪中国科学院動物研究処研究員）

周琪研究員によれば、iPS 細胞由来のマウスは通常のマウスに比べて、記憶力等の発達には差はないが、がん化の割合が 15～20 パーセント以上高く、その子孫のがん化の割合も高いとのことで、この問題の克服が iPS 細胞の臨床応用につながると述べている。

### 効率の画期的向上

中国の研究者は、iPS 細胞の別の研究でも、世界トップレベルに並ぶ研究を発表している。たとえば、北京大学の鄧宏魁（1963～）教授が実施し、2008 年に Cell Stem Cell（3 [5] 号、475～479 ページ）に発表したものを紹介しよう。具体的には、ヒト iPS 細胞の樹立において、がん抑制遺伝子の制御により細胞の増殖効率を約 100 倍高めることができるとの研究である。iPS 細胞マウスの作製に比べると地味な成果ではあるが、将来の臨床応用を考えると重要な成果で、日本や欧米の研究者にもたいへん注目された。

鄧宏魁教授は米国留学組であり、カリフォルニア大学ロサンゼルス校で、1995 年に HIV の研究により博士号を取得している。その後、米国のベンチャー企業等で研究していたが、2000 年、北京大学に幹細胞研究センターが設立された際、中国政府の研究者帰国制度である「長江学者奨励計画」で帰国した。疾患モデル動物研究分野では中国の第一人者であり、2003 年の SARS（重症急性呼吸器症候群）発生時には中国政府のアドバイザーを務めている。2006 年の山中教授の iPS 細胞に関する研究を受けて、中国で最初に幹細胞研究を始めた一人でもある。マウスやサル、ラット等の実験動物を使った基礎的な研究を行うとともに、細胞の初期化、ヒト ES 細胞の分化誘導、再生医療を中心に研究している。

彼は、自分が所属する北京大学の研究環境を高く評価している。北京大学は、中国屈指の医学部と九つの附属病院（うち一つは建設中）があり、医学部と附属病院との連携がうまく機能しているため、臨床応用で有利である。また、北京大学は他の学部も充実してい

るため、医学、生物学、材料等の異分野の横断的な研究ができる。さらに、大学敷地内にマウス等の共同利用の実験動物センターがあり。いろいろな実験の便がいい。なお、豚などの大型の動物については、学外で飼育している。

### 政府による研究支援

中国研究者による成果を踏まえ、中国政府は iPS 細胞研究を含めた幹細胞研究を支える予算や拠点整備を積極的に強化している。

第十一次五ヵ年科学技術計画では、幹細胞研究に対して 5 年間で約 30 億元（約 400 億円）を投入する計画である。研究の実施主体である中国科学院は、2011 年 1 月より、北京市、上海市、広東省広州市、雲南省昆明市にある傘下の研究所四ヵ所にコア研究センターを設置し、幹細胞と再生医療研究における世界レベルの研究プラットフォームの構築を進めている。中国科学院は、これらコア研究センターの設置を含めて幹細胞・再生医学関連研究に、五年間で約 9.4 億元（約 130 億円）の予算を支出する計画である。

また、iPS 細胞を含む幹細胞バンクは研究の基盤となる重要な共通施設であるが、中国政府は北京市（周琪研究員の属する中国科学院動物研究所）、上海市（2 ヲ所）、広東省広州市、天津市、湖南省長沙市の 6 ヲ所で整備を進めている。

### 急激に向上する研究レベル

山中教授らが世界で初めて iPS 細胞を開発したことからわかる通り、日本の iPS 細胞研究のレベルは非常に高く、また研究者の層も厚い。日本の iPS 細胞研究者は、中国の研究者をどのように見ているのであろうか。

ほとんどの専門家は、中国の急激な研究レベルの向上を強調する。数年前までは研究のオリジナリティがなく質も低いため、注目するほどの成果はなかった。しかし 2008 年以降、特にこの 1、2 年の中国の勢いはすさまじい。研究論文の質は、スタンダードレベルのものから、一部は世界トップレベルのものが出てきている。前述の、中国科学院動物研究所の周琪研究員や北京大学の鄧宏魁教授の研究成果がその代表的な例で、トップレベル研究者の論文が *Nature* や *Science*、*Cell Stem Cell* などの一流誌に掲載されている。欧米等に留学していた優秀な研究者が帰国し、研究レベルが上がったことが主な理由である。

研究者の層も厚くなっており、2011 年の iPS 細胞関連の発表論文数を見ると、米国の 172 件、日本の 86 件に次いで、中国が 29 件と世界第 3 位である。さらにこれを 2010 年の幹細胞研究全体で見ると、米国 3,643 件、日本 741 件に次いで中国が 677 件とやはり世界第 3 位である。中国研究者の世界での存在感は、確実に増している。

しかし、中国の研究者を、欧米の研究者と同様にライバルとして見ているかというところでもないようだ。理由として挙げられるのが、オリジナリティが今一步という点である。一般的に、中国の iPS 細胞研究の多くはまったく新しい発見というより、培養条件等を変更したり初期化の効率等を高めたりする研究や、ヒトやマウス以外の別の種で個体化を試

みたりする研究が多い。

今後、中国においてオリジナリティの高い研究が進められるためには、欧米等に留学した研究者が中国国内で研究拠点を立ち上げ、留学先で受けてきた指導から独立した研究を実施する必要がある。そのような拠点で育てられた若い研究者が、次の世代のPI（主任研究員）として論文を出すようになって、初めて真にオリジナルなものが出てくるのではないだろうか。

### 日本を凌駕する臨床応用体制

日本の専門家が注目しているのは、中国の臨床応用体制である。臨床研究等の実施体制にあてられた中国の予算の伸びは急激である。今後の臨床研究を支える病院として、北京大学、清華大学（北京市）、同済大学（上海市）、中山大学（広東省広州市）等に、数千床規模の大学病院を新設している。日本で最大の東大病院が1,200床に過ぎず、現在中国国内で新設中の数千床の病院と比較すると、小規模である。

さらに、幹細胞研究を安定的に進めるためには、幹細胞を利用した臨床研究に関するガイドラインを定めることが必須であるが、中国政府は2003年に、衛生部、科学技術部などが連名で、「ヒト胚性幹細胞研究倫理指導原則」を制定した。日本では現在できないような治療用のクローン作製が中国では可能になっている。

このように、臨床研究を取り巻く環境整備が日本と中国では差が開いており、せっかく日本の研究者がアカデミックな論文でよい成果を出したとしても、その成果を応用する臨床のところで、中国に後れをとる可能性が増大している。

### 今後の日本との協力関係

中国のダイナミックな動きに対し、日本の専門家のなかでは、臨床研究、ガイドラインや細胞バンクの共同利用・標準化等、日中双方にとってメリットがある分野を中心に、積極的に連携すべきとの意見が強い。

特に強調されるのが、日中間における優秀な人材の交流である。最近では、欧米や日本に留学した優秀な人材が、中国国内に活躍の場が整備されてきたことによって帰国し、これが中国の研究レベルの向上につながっている。中国に帰国後、留学先の国との共同研究等の連携の中心となって活躍するなど、両者をつなぐ役割を担っているケースも多く見られる。日本でも、留学生や研究者の受け入れをきっかけに、共同で臨床研究を進める計画が検討されるなど、さまざまな取り組みが始まっている。他方日本の研究者は一般的に、中国の研究者との直接の交流が少なく、まずはお互いに理解を深めることも重要であろう。

患者の数が多く欧米並みに治験の体制が整いつつある中国で、臨床研究を実施するメリットはきわめて大きい。また欧米に比べて、臨床研究の前段階である動物実験を行いやすいため、たとえば霊長類を使った前臨床研究分野で中国と連携することも視野に入れるべきである。

なお、iPS 細胞研究の臨床応用は特許等知的所有権に関わる点で、両国の制度がまだ十分に調和がとれていない。協力を進める際には知的所有権を十分に考慮する必要がある。