

## 第4回 CSTP WG資料

iPS細胞研究の今後の方向性について  
(臨床応用分野)

慶應義塾大学医学部 発生・分化生物学  
須田年生

2008年3月19日

**iPS細胞の成立機構の解明は、基礎研究として  
重要なだけでなく、iPSの効率的作成に有効**

**John Gurdon and Alson Murdoch  
Nuclear transfer and iPS may work best together.  
Cell Stem Cell, 2008**

**線維芽細胞からのiPS細胞      0.5%以下**

- なぜこんなに低いのか？
- なぜ多くの分裂を必要とするのか？
- 特定の細胞周期のポイントがあるのか？
- 導入因子に反応する細胞が少ないのか？
- 至適な分子濃度の組み合わせがあるのか？

**The Ground State (Silva J and Smith A, Cell, 2008)**

**Nanog is activated.**

**Appropriate stoichiometry of the endogenous trinitities factors are established.**

# iPSはEpigeneticsの巻き戻し

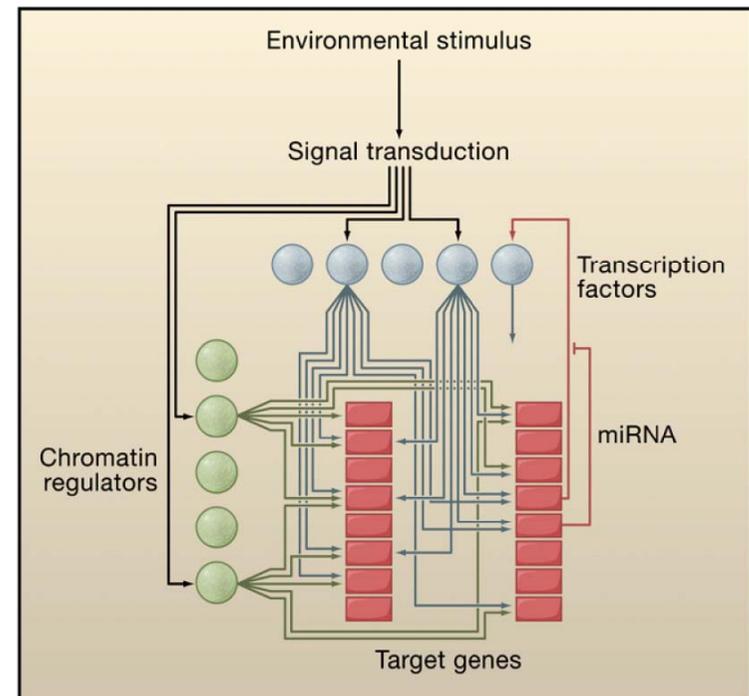
Epigenetics: DNA 配列によらない遺伝子機能の変化

クロマチン構造

DNAメチル化

microRNA

● Epigenetics are slaves  
not masters in pluripotency.

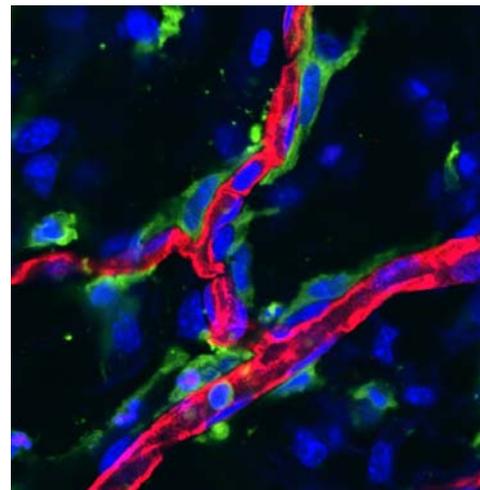


## iPS→細胞治療という偏りは、研究を狭くする。

### 細胞治療

A. 幹細胞移植による置換：  
Donor細胞による再生  
Ex) 骨髄・臍帯血移植

B. 幹細胞からの栄養因子 (Drug-like)：  
残存自己幹細胞による回復  
Ex) 骨髄細胞移植による血管新生



緑の骨髄細胞を  
移植しても、  
血管内皮細胞(赤)  
には分化していない

実は、Aタイプの細胞治療が可能な疾患は多くない。

最も実現性の高い疾患に標的を絞る (Ex. Stem Cells 社: Batten病を標的)

### 分化誘導した細胞による治療

安全面・コストの面からハードルは高いと考えられる。

異種の動物由来の細胞、タンパクは使えない(化学組成の分かった培地が必要)

**既存の治療との厳しい競争になる。**

→ 臨床への道筋が見えない「臨床研究」は、単なるモデル実験になる。

## どこまで安全性を確認するか？

必要性と安全性の均衡

医事法と薬事法の違い

動物モデルの確立

マウスでいいのか？ ヒト化マウス、マーモセット・・・

アメリカに習うのではなく、日本で考えないかぎり、優位性は保てない。

## 効率的な研究計画が必要

たとえば、研究の順序

現時点では、移植まで想定してiPS Bankをつくるのは時期尚早？

GMP 基準の研究は、今、必要か？

iPS細胞のVersion Up

移植など臨床応用へのロードマップを示す重要性

## Cell line研究の罣とその対策

危険性:

細胞株ごとの違いが研究を混乱させる恐れ  
個々の“Cell Line Work”による研究レベルの低下

対策:

各iPSの品質管理→ reference iPS細胞の必要性

各疾患ごとの細胞株の標準化

cf. International Stem Cell Forum (ISCF)

2003年より13カ国が参加してヒトESの管理  
(Registries & Bank)を行ってきた。

染色体、安定性、分化能などを解析・比較  
(UK Stem Cell Bank Registryなど)

リソースセンターなどでの一括管理

国際的な“iPS Bank Registry”を立ち上げてはどうか？

## iPS・幹細胞研究に対する社会の理解の重要性

研究の多様性を確保  
研究者間の相互批判・議論

戦略会議/WGの機能  
研究の方向性・分担・融合を考える組織  
国際組織(ISSCRなど)での役割

メディアの役割:  
分かりやすさと正確さ  
情報の先取性とその検証

回避すべきは、  
臨床応用への拙速  
必要性や安易なイメージに引きずられる研究

日本の科学総合力の高さから知財を形成する  
(融合することの重要性)

ゲノム  
基礎生物学  
がん研究  
ナノ科学

## 最初に、iPS研究の枠組みを決める。

- 1) 先ず、iPS研究において、日本は、どうありたいのか？
- 2) 何を研究すべきかを考え、フレームワークを構築する。
- 2) 次に、研究分担者・拠点を考えていく。
- 3) 必要があれば、国の内外から優秀な人材を確保する。

- iPS成立機構の解明、樹立方法の改善 ☆☆☆
- 多分化能の解析
- 細胞分化誘導、ことに組織幹細胞の分化誘導
- 疾患iPSの作成 (遺伝性疾患、染色体異常など)
- Epigenetics解析 ☆
- 発生生物学との相互作用☆☆
- がん研究への応用 ☆☆
- 創薬・副作用スクリーニング研究
- 細胞治療
- 技術の共有・権利化・戦略的活用