

ずばり対談

— ノーベル賞・山中伸弥先生がやさしく楽しく語る —

人工多能性幹細胞

iPS細胞のあした

難病克服・病因究明・
超特効薬開発



京都大学教授・iPS細胞研究所(CiRA)^{サイラ}所長

ゲスト

山中伸弥

京都大学大学院医学研究科消化器内科教授
京大病院がんセンター長

千葉勉



この「ずばり対談」は山中伸弥先生が2012年10月にノーベル医学・生理学賞の受賞発表後の一般向け企画である。昨年初頭の「2012年の受賞は山中氏がほぼ確実らしい」との日本消化器病学会広報委員会の読みがみごと当たり、山中先生の“肉声”をお届けできるのは欣快の極みである。対談では神戸大、京都大で山中先生の先輩にあたる千葉勉先生（元同委員会担当理事）が聞き出し役で、「オモロイ対談にしようや」との提案を受けて、(笑)の多い異例の対談となった。世界の山中先生は期待にたがわず、スマートで精悍で礼儀正しく、そのへんのお笑い芸人が足元におよばない「笑わせ上手」のステキな学者であった。(収録・2012年11月19日 芝蘭会館別館 = 京都市)

（ぼくたちは便乗賞です(笑)）

千葉 まずは、ノーベル賞、受賞おめでとうございます。

山中 有難うございます。

千葉 受賞理由は「体細胞のリプログラミング（初期化）による多能性獲得の発見」ですね。今のご心境はいかがですか。

山中 運が良かったんです。便乗受賞ですから(笑)。共同受賞の英国のジョン・ガードン先生が50年前に完全に分化（成長）したカエルの腸からオタマジャクシが発生するという“巻き戻り現象”（初期化）を証明されました。その

考え方を基に僕たちは高校生でもできるような(笑)簡単な実験手技によりマウスや人間からも皮膚細胞などの体細胞を巻き戻して受精卵によく似たiPS細胞（人工多能性幹細胞）を作るのに成功しただけです。体のあらゆる細胞に分化するので一般に“万能細胞”とも呼ばれます。

千葉 iPS細胞については、後で詳しく伺うとして、先生の受賞に日本中が沸いたのは、国民が山中先生に爽やかさを感じたからです。研究内容には夢がいっぱい詰まっていて、一般の人にもなんとなく分かるような気がするし、柔道2段、ラグビー選手、最近フルマラソンと文武両道です。スポーツ傷害の経験が賞につながっ

Shinya Yamanaka

山中 伸弥 (やまなか しんや) 1962年9月4日、大阪府生まれ。87年、神戸大医学部卒。国立大阪病院(当時)臨床研修医(整形外科学)を経て、93年、大阪市立大大学院医学研究科終了。米サンフランシスコ大グラッドストーン研究所博士研究員。奈良先端科学技術大学院大助教授・教授を経て、2004年、京都大再生医科学研究所教授。10年、同大 iPS 細胞研究センター所長。ラスカー賞、ガードナー国際賞、ウルフ賞、恩賜賞、日本学士院賞、朝日賞などを受賞



たとか。

山中 そうなんです。柔道で10回は骨折しています。小指だけで5、6回、ラグビーでは鼻だけで2回折っています。骨折しなければ鼻はもっと高かった… (笑)。

最初、整形外科教室に入り、スポーツ医学を学んで負傷した選手を復帰させることを夢見ていました。しかし臨床現場は甘くはなく、患者の多くは医学では対応し難い脊髄損傷、ALS (筋萎縮性側索硬化症)、骨腫瘍などの難病でした。一方、僕の手術は「ジャマ (邪魔) ナカ」と酷評されました (笑)。

千葉 そこでもともと憧れていた基礎医学へ方向転換されたわけですね。

山中 はい。大阪市立大学の大学院 (薬理学) に入り研究に夢中になり、「ヤマチュー」に格上げされました (笑)。その後、米サンフランシスコ大学グラッドストーン研究所に採用されましたが、応募書類には「分子生物学の実験経験あり」と書きました。先輩に「なしと書いたら不採用や」と言われて (笑)、3ヵ月間、猛特訓を受けました。グラッドストーンは「薬を使わないで病気を治したい」という僕の理想に沿う研究施設でした。ここでは「シンヤ」でした。

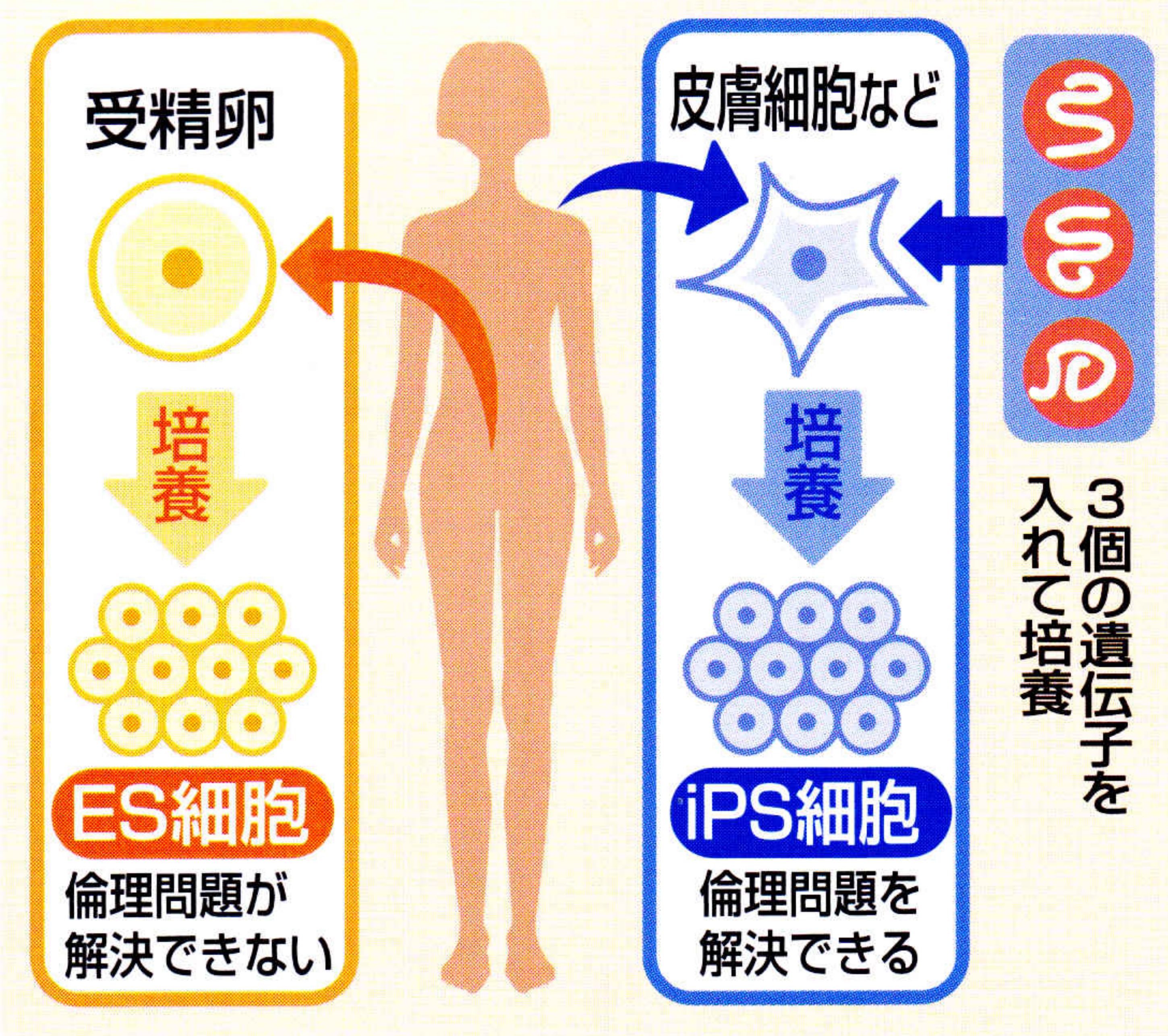
千葉 本題に入りましょうか。山中グループは2006年に世界で初めてマウスを使って iPS 細胞 (Induced Pluripotent Stem Cells) の作製に成功されました。人間の体はお父さんとお

母さんからもらった遺伝子が合体した受精卵から始まります。ここに設計図が組み込まれていて、受精卵は細胞分裂を繰り返して脳細胞、心筋細胞など200種類以上のすべての細胞に分化して完全な体になります。

まず1981年に、受精卵を壊して ES 細胞 (胚性幹細胞) が作られました。受精卵と同じように分化を重ねて完全な生物になります。世界では ES 細胞を基にした再生医療 (移植治療) などの研究が行われてきましたが、倫理上 ES 細胞の研究は難しい。そこで山中チームは2000年ごろから皮膚などの体細胞を巻き戻して ES 細胞に近い細胞を作製する研究を開始・継続して、先程のマウスに続き、翌2007年には、人間でも iPS 細胞を作ることに成功されました。

山中 本当にやさしくご紹介いただき有難うございます (笑)。僕たちの方法は、例えば心臓病患者からご本人の皮膚を少し採り培養皿に貼り付け、3個の遺伝子 (以前は4個) を入れ、培養して iPS 細胞を作ります。この iPS 細胞から誘導して作った心筋細胞を大量に作って

ES細胞とiPS細胞の作製方法の違い



心臓に移殖すると心臓の筋肉も機能も回復する可能性があります。この心筋細胞は赤ちゃんのものとはほぼ同じです（笑）。1999年にグラッドストーン研究所から奈良先端科学技術大学院大学に移り iPS 細胞研究を本格的に始めました。そして半世紀におよぶ世界の諸先輩の業績に学びながら研究にどっぷりひたったわけです。

（じゃ、巻き戻していこう（笑））

千葉 iPS 細胞と ES 細胞との違いは？

山中 細胞は分裂を繰り返しながら皮膚などへと一方通行的に分化していくと長年考えられてきました。ところがガードン先生の研究により、皮膚などに分化した体細胞が元の受精卵のような細胞に巻き戻って同時に完全な生物に分化する設計図も持っていることが分かりました。この考えから1996年に英国で作られたクローン羊ドリーは研究への大きな刺激になりました。海外では ES 細胞の研究はずいぶん進んでいて追いつけない。じゃあ、体細胞を巻き戻して ES 細胞のような細胞を作ろうかと（笑）。

千葉 研究の最大のポイントと、ご苦労を紹介してください。

山中 ポイントは完成した体細胞を ES 細胞に近い細胞に巻き戻すにはどんな遺伝子が必要か、いわば“宝物”探しを始めたわけです。2

万数千個あるマウスの遺伝子を日本の優れたデータベースを利用したりしながら24個を選び出し、そこから高橋和利君（現京都大学 CiRA 講師）が工夫を重ねて4個の遺伝子に絞り込みました。マジックのネタができたわけです。メディアは「苦節10年」とか言いますが、一つのことにとこだわらないで、実験で意外な結果が出たら自分のテーマを柔軟に変えてきました。ですから苦労と言われましても（笑）。

千葉 iPS 細胞による病気の治療への応用はどのくらいまで来ていますか。

山中 多くの臨床現場では基礎研究を終え、臨床応用へ向けた研究が本格化しています。間もなく先端医療センター（神戸市）では iPS 細胞を使つての加齢黄斑変性（かれいおうはんへんせい）の臨床研究が始まります。加齢により網膜細胞が働かなくなり、しばしば失明にいたる病気です。消化器病領域では、特に遺伝性の難治性肝臓病の治療が期待されています。消化器がんの多くは発がん・進行期の各段階で的確に手を打つことができるようになるでしょう。またインスリン分泌細胞（膵臓のランゲルハンス島）の修復、移植しか治療法のない心臓病など多くの難病克服の可能性が出てきました。iPS 細胞には安全性などの面

千葉 勉（ちば つとむ） 1973年、神戸大医学部卒。愛媛県・宇和島市民病院（当時）で研修医。同病院で非常に多くの消化器病患者を診療した経験から消化器内科医を目指して研鑽。84年、米ミシガン大で3年間、消化器内科研究員。神戸大医学部老年医学講座教授を経て96年、京都大医学部消化器内科学講座教授。2005～07年、同大医学部附属病院副院長。06～09年、日本消化器病学会広報委員会担当理事。同学会などの役員を務める。現在、京大病院がんセンター長、同大医学部副学部長。専門は消化管細胞の分化とがん化

Tsutomu Chiba



ずばり対談

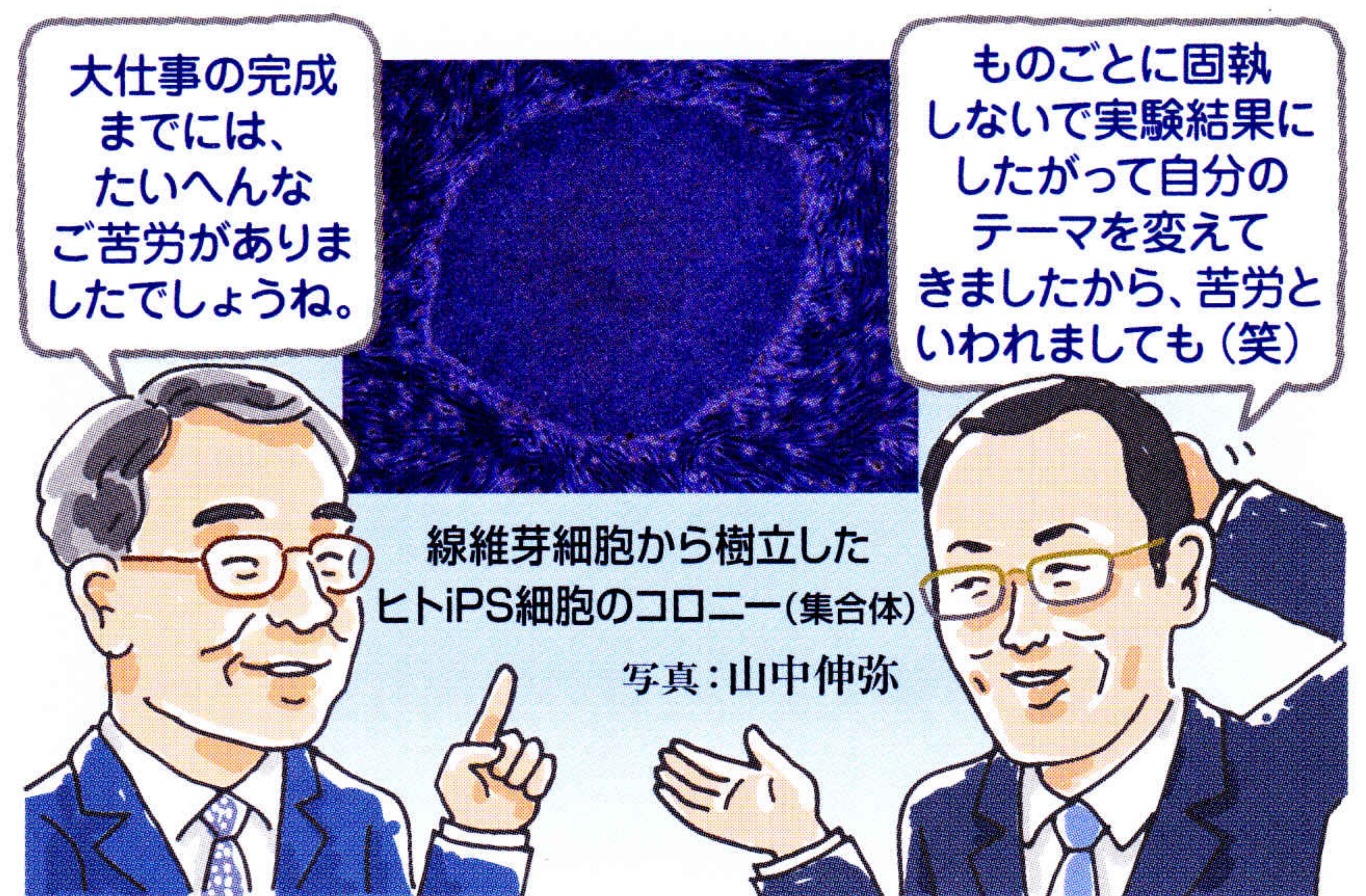
で確認が必要な問題がたくさんあります。ただ、この5年間、国から研究費を集中的にいただき、おかげで研究が進み、発がんのリスクはとても低くなりました。iPS細胞による治療が実現するには早いもので5年、一般化するまでに数十年はかかるでしょうね。

千葉 創薬・病因究明のほうはいかがですか。

山中 再生医療以上に期待できるのはこの分野でしょう。iPS細胞を調べていくと健康な人が発病し、増悪していく経過が連続して細かく分かります。こうした知見は病気の原因究明と夢のような治療薬を生み出す可能性を与えてくれます。すでにiPS細胞による血小板作製の研究や、がんの発生・進展の機序解明の研究も始まっています。やがて、がんの遺伝・予防・診断・治療・予後などの対策は大いに改善されるはずですよ。

千葉 iPS細胞の貯蔵をご説明ください。

山中 iPS細胞はお金と場所があれば無限に作れます。しかし自分の体細胞からiPS細胞を作るには1,000万円以上かかります。が、ボランティアなどの血液細胞から作ったiPS細胞をたくさん貯蔵しておく、とても安く治療ができて



す。外部の研究者にもiPS細胞を提供していますが、十分量のストックはiPS細胞の研究を加速させるカギになります。

千葉 先生は最近は何と呼ばれますか。

山中 高橋君が僕のことを「お父さん」と呼んでいるようです(笑)。

千葉 業績が上がると呼称も昇進ですか(笑)。米国ではHe was a Nobel Prizerとよく言いますが、ノーベル賞受賞者でも、その後、ちゃんと仕事をしていない人は評価されません。臨床研究は始まったばかりで、先生が今後30年間、臨床医との共同研究を続けてもガードン先生と同年です。2個目のノーベル賞も夢ではないでしょう(笑)。

山中 iPS細胞はノーベル医学・生理学賞の中で生理学的な仕事です。今後、臨床研究に精を出せば2つ目も(笑)。新たな目標をいただき、有難うございました。

構成・高山美治

