

SP-1

iPS 細胞を用いた血液事業戦略の方向性

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門

江藤浩之

iPS 細胞（人工多能性幹細胞）は、筋肉や神経など体のあらゆる組織に成長する多能性幹細胞で、将来、再生医療への応用が期待されています。京都大学 iPS 細胞研究所の私の研究室では、「iPS 細胞から血液を創る」というテーマで輸血製剤を代償あるいは置き換えるための血小板と赤血球を作製しようとしています。私たちは最初に、ヒト ES 細胞及び iPS 細胞から生体内で血栓形成に寄与する血小板を *ex vivo* で誘導する技術を開発してきましたが（Blood 2008 JEM 2010）、その過程で巨核球前駆細胞における特定遺伝子の活性化の違いによって分化段階の巨核球の増殖、成熟が制御されていることを明らかにしました。その後本技術シーズを背景に、巨核球増殖に関わる新規の遺伝子群を同定し、この遺伝子操作に伴って増殖能の高い血小板産生巨核球細胞株を誘導できる事、これが大量に *in vivo* で機能を有する血小板を供給できる一つの方向性であることを見だしています。一方、我が国では、日本赤十字社 1 社による独占的な血液事業ならびに計画医療経済を掲げた厚生労働行政が存在していること、米国が全世界の血液事業の約半数のマーケットを持っていることなどを考慮し、本シーズを米国での臨床試験という枠組みでプログラムを進める事が最も iPS 細胞由来の細胞製剤を上市可能と想定し、準備を開始しました。

SP-2

赤血球人工生産のための赤血球前駆細胞株の樹立

理化学研究所バイオリソースセンター

栗田 良, 中村幸夫

現行の赤血球輸血体制、即ち、不特定多数の献血者に依存する輸血製材の供給体制にはいくつかの問題点が内包されている。すなわち、(1) 献血者人口の減少に伴う慢性的な輸血用血液製剤の不足が深刻である。(2) 肝炎ウイルス、エイズウイルスなどの感染性ウイルスやプリオンなどの感染初期には感染者を完全に除外することは難しく、従って、感染性ウイルス等を輸血によって伝搬する可能性がゼロではない。(3) きわめて稀な血液型（Rh-null, -D- など）の患者に対する輸血用血液製剤不足は常に大きな問題となっている。以上のような問題点を解決する方法として、赤血球を試験管内で人工的に生産する方法が考えられる。このような背景の中、臍帯血中の血液幹細胞から脱核赤血球を生産する技術の開発や、ヒト胚性幹（ES）細胞から大量の赤血球を生産する技術の開発などが報告されてきた。これらの報告はいずれも非常に有益な研究成果と考えられるが、残念ながら輸血を目的とした純度の高い赤血球を恒久的に大量生産し続けることは難しい。

一方で、もし赤血球前駆細胞レベルで不死化細胞株を樹立でき、その細胞株が脱核赤血球を生産する能力を保有していれば、そうした細胞株は試験管内で脱核赤血球を人工生産するためのきわめて有用な材料となる。我々は 2008 年に、マウス ES 細胞から、脱核赤血球を生産する能力を有する不死化赤血球前駆細胞株の樹立に成功し発表した。この細胞株は試験管内で脱核赤血球を生産する能力を有し、重症貧血マウスに移植した際には、マウスが貧血にて死亡することを防止する能力を有するものであった。この結果を受け、我々はヒト細胞においても同様な不死化赤血球前駆細胞株の樹立を試みてきた。最近、ヒト細胞においても同様な不死化赤血球前駆細胞株の樹立に成功したので、当該細胞株の樹立方法及び特徴などに関して紹介をする。

SP-3

iPS 細胞研究の現状と課題

京都大学 iPS 細胞研究所基盤技術研究部門

青井貴之

人工多能性幹 (induced Pluripotent Stem, iPS) 細胞は、体細胞にいくつかの因子を導入し、特定の環境下で培養することで得られる多能性幹細胞株である。iPS 細胞は、①様々な細胞に分化することができる能力と、② ①の性質を保ちながら無限に増殖することができる能力を有している。加えて、iPS 細胞は様々な患者あるいは健康者など、個性が判明している個人からの樹立が可能である。これらのことから、iPS 細胞は創薬や病態研究、そして、細胞移植医療へ応用することが期待されている。

iPS 細胞に関する科学・技術的現状において、最も重要なキーワードの一つは「多様性」である。第一に、iPS 細胞は多様な方法によって作製可能だが、作製法の違いは iPS 細胞の性質の違いに繋がる事が知られている。従って、最も好ましい性質をもつ iPS 細胞を作製するための、作製法の最適化は大きな課題の一つである。第二に、現在の技術では、同じ方法で作製された場合でも、株間において性質の違いが生じる。従って、最適な株の選抜法の確立も重要な課題である。

iPS 細胞は種々の応用においては未分化な状態ではなく、目的とする細胞に分化させて用いる。多くの iPS 細胞株の中から、分化誘導を実際に行い、目的とする細胞への分化能力が最も高い株を選ぶ、というのが現時点で可能な iPS 細胞株の選抜方法である。しかし一般に、分化誘導には多くの時間や労力、費用を要する。そこで、分化能力あるいは、分化誘導後の細胞の特性と予測するための、未分化状態における因子の探索が行われている。このような因子はすなわち、iPS 細胞の品質管理のパラメーターとなるものであり、その同定は種々の応用のために重要な鍵となる。

生命科学における iPS 細胞の位置づけや意義、技術的現状を俯瞰し、iPS 細胞を社会に真に役立てるために求められる取り組みについて考察する。