

iPS細胞を使った血液細胞産生

理化学研究所バイオリソース研究センター細胞材料開発室室長

中村 幸夫

(聞き手 池脇克則)

超高齢社会となり、反面で若年者が減っており、輸血製剤の供給は今後大きな問題と考えます。

iPS細胞では白血球、赤血球、血小板を作るのは他分野（臓器をつくる（形作る）、心臓など）に比べ早く作られると思いますが、現状、展望はいかがでしょうか。

<茨城県勤務医>

池脇 iPS細胞を使った造血ということですが、日本は超高齢化で人口も減っていますし、そういう意味では献血のドナーも減っている。そしてまさにコロナで献血してくださる方もだいぶ減っていると聞いているのですが、どうでしょう。

中村 こういう感染症のときに献血者が激減して輸血態勢が逼迫するのは以前から危惧されていた点で心配しています。

池脇 血液疾患で輸血が必要、それが無いと次に進めない、あるいはそれが無いことによって命を落としてしまう方が出てくるのはできるだけ避けなれないですね。

中村 そうですね。輸血はもはや標準的な治療になっていますので、そう思います。

池脇 これは今始まった話ではなくて、前から始まっているのだろーと思います。質問にありますiPS細胞で作った白血球、赤血球、血小板で輸血をしようという動きですが、先生は赤血球に関してだいぶ以前から研究されています。質問にありますiPS細胞で作った白血球、赤血球、血小板で輸血をしようという動きですが、先生は赤血球に関してだいぶ以前から研究されています。今までの道のりというか、背景を簡単にお聞かせください。

中村 超高齢社会になって、輸血を必要とする人が増える一方、献血者が減るということで、私どもは2000年代から研究し、最初に始めたのは臍帯血

中の造血幹細胞から赤血球を作るという方法について2006年に論文を発表しました。

池脇 これはどのくらいの効率といえますか、どういう状況だったのでしょうか。

中村 赤ちゃん1人由来の臍帯血から200~400mLぐらいの赤血球が作れるということで、理論的にはそういう人工生産が可能だという論文を発表しました。

池脇 でも、最終的にはそれが実用化まではいかなかったのですね。

中村 そうですね。一つの大きな問題としてコストがものすごくかかるといふことと、また赤ちゃんの臍帯血がサンプルごとにクオリティが違うので再現性が難しかったという点があって、別の方法を考えようということになりました。

池脇 次はどんな方法に進まれたのですか。

中村 当時、ES細胞が出ていましたので、ES細胞から赤血球を作ろうという方法を考え、まずマウスで試みました。ES細胞から誘導して、しかしES細胞から赤血球を作るといふのは時間がかかりコストが高くなるので、赤血球前駆細胞のレベルで不死化した細胞、そこでずっと増える細胞ができればコストダウンが図れるのではないかと考えてトライしたら、マウス由来ですが、運よく赤血球前駆細胞株が作れて、そ

こから大量の赤血球を生産できることがわかりました。

池脇 私のイメージとしたら、赤血球の場合はいわゆる幹細胞のレベルからだんだんと成熟した赤血球になるのですが、そういう流れの上流のどこかで安定的に増殖してくるような細胞を作ることが成功のかぎなのでしょう。

中村 そうですね。赤芽球といわれるレベルの段階で不死化した、ずっと増え続ける細胞株ができて、従来もそういう細胞はあったのですけれども、脱核した赤血球を作ることができなかつた。我々はそこで脱核もできるような細胞株を作ることができたということです。

池脇 確かに赤血球は核を持っていないし、あるいはグロビンも胎児型と成人型という、そのあたりの条件を合わせるのは難しそうですね。

中村 ES細胞、iPS細胞から赤血球系の細胞を誘導すると、最初は自然発生と一緒に胎児型が出てきて、成人型のヘモグロビンを生産する細胞はすぐ時間がかかってからでないといふことがわかっています。マウスの後に我々はヒトの細胞でも同様に細胞株を作り、論文でも発表していますが、7~8株のうち1株だけ成人型の赤血球を発現してくれる細胞株ができました。その細胞も脱核赤血球を作ることができるということ、2013年に論文発表したものです。

池脇 しかし、この方法も実用化の方向にいかなかったのですか。

中村 そうですね。ここで細胞ができて、コストダウンが図れると思ったのですが、それにしてもまだまだコストがかかるというのが現状でした。大量培養となると、GMP施設が必要になりますし、あと技術的な問題点としては、我々が作った細胞は脱核の効率が一番よくても10%程度だったのです。脱核効率が少なくとも50%程度あるいは70~80%いくような細胞株を作ろうといまだに継続中ですが、なかなかそういういい細胞株ができていないというのが現状です。

池脇 そういう研究を進めている過程で、京都の山中伸弥先生がiPS細胞を発表された。先生もそれを使った研究を始められたのですか。

中村 そうですね。造血幹細胞などはなかなか入手できませんし、ヒトのES細胞も数が限られていましたので、本当に材料がないな、困ったなと思っているところにiPS細胞が発表されました。これはヒトのiPS細胞を使ってどんどん造血幹細胞を誘導し、そこから赤血球前駆細胞株を作ろうという方向に変えて、それで作ることができたのです。

池脇 やはり作ることにに関して幾つかの乗り越えないといけない壁というのはあったのでしょうか。

中村 不活化細胞ができて、脱核

してくれない細胞だと役に立ちません。最初は何十株も作ったのですが、全然脱核してくれない。そこでE6E7というパピローマウイルス、子宮頸がんの原因になる因子があるので、その分子を強制発現させると不活化細胞ができて、かつ脱核する細胞もできたという幸運があったというのが事実です。

池脇 今、どのような状況なのでしょう。

中村 先ほど言いましたように、まだ脱核効率が非常に悪くて、これを実際に産業化に結びつけるにはもっと脱核効率のいい細胞を作らなければいけないと、私どもも継続しています。けれども、世界中のいろいろなところで我々の細胞よりもっと脱核効率がいいという細胞が作られて発表されたりしています。

池脇 考え方としたら、脱核の効率をよくするのはiPSというアプローチからは無理というよりも、何か工夫することによってそれを上げられる可能性は十分あるということですね。

中村 はい、十分あります。我々は最初にマウスで作ったのですが、マウスの赤血球前駆細胞は7~8割が脱核細胞になってくれるのです。ですから、多分そういう細胞を作ることは可能なのです。ただ、何をどうしたらそうい

う細胞ができるのかが今はわかりません。ヒトの細胞では残念ながらそういう細胞ができていないのが現状です。

池脇 まだ何合目かはわからないけれども、先は見えてきているという感じなのですね。

中村 そうですね。必ずや努力を続ければそういう細胞はできるのではないかと思っています。

池脇 血小板も今進んでいると聞きました。

中村 そうですね。京都大学のiPS細胞研究所の江藤浩之先生は血小板の研究を熱心にされています。手法としては同様にiPS細胞から造血幹細胞を経て、血小板のもとになる巨核芽球という細胞、その不死化細胞を作って、巨核芽球の不死化細胞を大量生産し、そこから血小板を作るという方法を、2018年に論文発表されました。2020年3月にプレス発表されていますが、臨床試験を行っているということです。

池脇 言い過ぎかもしれませんが、いわゆる血小板を無限に作ってくれるマスターセルを、工夫をして作られたのですね。

中村 はい。そのとおりで、基本的には我々と同様に、巨核芽球レベルで不死化細胞、どんどん増えてくれる細胞を作って、かつそこから成熟した血小板が作れる細胞株を作ることに成功したのです。赤血球と血小板に共通していい点は、ともに核がありませんの

で、いろいろな再生医療で問題視されている腫瘍形成の危険性がない点が、すごく大きなメリットだと思います。

池脇 通常の血小板は輸血を繰り返して、不適合というのですか、抗体ができますが、これも理論的には避けられるのですね。

中村 そうですね。赤血球はMHCを引き込まないのですが、血小板はある程度発現しているようでMHCを引きずり込んでしまう。ですから、たくさんの方の人の血小板輸血を受けていると、どうしても抗体ができて不応性になってしまう。それが、江藤先生が取り組まれているように、患者さん自身からiPS細胞を作って、そこから巨核芽球の株を作れば、本人由来ですから、本人のMHCがある程度入っていても何の問題もありませんので、実用化に向かったということです。

池脇 従来の血小板輸血は取ってから常温保存で4日のうちに使わないといけないという制限がありました。この方法でしたら冷蔵がきくのでしょうか。

中村 冷蔵保存できるような期間は同じぐらいかもしれませんが、血小板の寿命は10日ぐらいといわれていますが、ドナーから取った細胞はいろいろな細胞が混じっていますので、平均寿命はもっと短くなってしまいます。赤血球の場合もそうですが、人工的に作ると、すべての細胞はある程度寿命があ

るので、ドナーからもらった場合よりもより寿命は長くなります。

池脇 白血球も可能性はあるのでしょうか。

中村 白血球は赤血球、血小板よりさらに寿命が短いといわれています。実際に臨床では骨髄移植などで一番問題になるのは白血球減少で、無菌治療室が必要になるわけですが、もし白血

球を人工的にたくさん作ることができれば無菌室もそんなに必要ではない治療が可能となります。白血球、好中球をたくさん作るということも将来的には目指していきたい分野だと思います。

池脇 先生方の技術を使った輸血が実現する日が、一日も早く来るのを祈念しております。ありがとうございました。