

1 総論

Summary

- バイオ医薬品とは、一般に、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造されるタンパク質医薬品をさす。
- 代表的なバイオ医薬品には、ホルモン、サイトカイン、酵素、モノクローナル抗体、Fc融合タンパク質がある。
- ヒト血液から精製される血漿分画製剤のような生体成分に由来する医薬品や、ワクチン、ペプチド、核酸医薬品などの生体成分に類似した特性をもつ医薬品も、バイオ医薬品とよばれることがある。
- 医薬品の有効成分には国際一般名（INN）が付けられており、日本で承認される医薬品の有効成分には、INNとの整合性を考慮して決められた日本医薬品一般的名称（JAN）が付けられている。
- 遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品の JAN には、（遺伝子組換え）が付される。

Keywords ▶ 遺伝子組換え、細胞培養、遺伝子組換えタンパク質、国際一般名（INN）、日本医薬品一般的名称（JAN）

1 バイオ医薬品とは

バイオテクノロジー応用医薬品（以下、バイオ医薬品）とは、遺伝子組換え（genetical recombination）技術や細胞培養（cell culture）技術などのバイオテクノロジーを応用して製造される医薬品であり、組換えタンパク質（recombinant protein）医薬品および細胞培養医薬品をさす。バイオテクノロジーの応用により、生理活性タンパク質を人工的に製造することが可能となり、今日では、糖尿病、がん、自己免疫疾患などのさまざまな疾病治療に、バイオ医薬品が不可欠な存在となっている。生体由来分子に関連の深い医薬品であるワクチンや核酸医薬品についても、バイオ医薬品と共通する特徴があることから、本章で取り扱う。

1.1 バイオ医薬品の歴史

生体内に存在する生理活性物質を疾病治療に用いる試みは古くからなされ、遺伝子組換え技術や細胞培養技術が実用化される前は、ヒトや動物の組織あるいは体液から精製されたタンパク質が医薬品として用いられていた。ウシやブタの膵臓由来インスリン、ヒト脳下垂体由来成長ホルモンなどがその例である。これらは、それまで治療が困難であった糖尿病や小人症に有用である一方で、残存する不純物や感染性物質混入に起因する有害反応が問題となる場合もあった。また、

一口メモ
組換えタンパク質医薬品、細胞培養医薬品

バイオ医薬品の多くは、遺伝子組換えにより製造される組換えタンパク質医薬品である。品目は多くないが、インターフェロン類などには、遺伝子組換えによらず、細胞が生産するタンパク質を医薬品にしたものがあり、これらは細胞培養医薬品とよばれる。

生体内に微量しか存在しない生理活性タンパク質を精製して医薬品とすることは困難であり、タンパク質を医薬品として利用するための技術革新が待たれていた。タンパク質の構造解析技術、遺伝子組換え技術、細胞培養による組換えタンパク質発現技術、タンパク質精製技術などの開発が進み、1980年代以降、さまざまなバイオ医薬品が上市された。今日では、表1に示すようなバイオ医薬品が臨床応用されている。

現在、用いられているバイオ医薬品は、その構造や機能に基づいて、ホルモン類、サイトカイン・増殖因子類、酵素類、抗体医薬品などに分類することができる。バイオテクノロジーが創薬に応用され始めた初期に開発されたホルモン類、サイトカイン類、酵素類の多くは、遺伝子組換え技術を用いてヒト生体内タンパク質と同じアミノ酸配列をもつ組換えタンパク質を製造し、医薬品としたものであり、第一世代のバイオ医薬品とよばれる。その後、アミノ酸配列の改変や化学修飾などを施し、有効性・安全性、利便性の向上を図った第二世代のバイオ医薬品の開発が進んだ。2000年以降は、抗体医薬品や融合タンパク質などの承認品目が増加しており、近年のバイオ医薬品開発の中心的存在となっている。

2 バイオ医薬品の一般的名称

2.1 国際一般名

医薬品の国際一般名（international nonproprietary name：INN）は、構造や薬理作用に基づくシステムを用いて定められている。バイオ医薬品のシステムには、構造、由来、薬理作用や効能・効果、標的とする生体分子に関する情報などが含まれている。たとえば、*-poetin* というシステムからは、エリスロポエチンに類似したアミノ酸配列と赤血球分化増殖作用をもつ医薬品であることがわかる¹⁾。表2には、バイオ医薬品のINNに含まれる主なシステムを示している。

糖タンパク質では、*epoetin alfa*, *epoetin beta* のような、二語式の命名法により、製造に用いる細胞による糖鎖の違いを区別することとなっている。ただし、抗体医薬品（*-mab*）や受容体類（*-cept*）などのように、糖タンパク質であっても、糖鎖が有効性や安全性に大きく影響しないと考えられた場合は、二語式の命名がなされていないので、注意が必要である。また、インターフェロン類の *alfa*, *beta*, *gamma* は学術名に由来するもので、糖鎖の違いを示すものではない。抗体医薬品の一般的名称には、*-mab* というシステムのほかに、標的および由来する動物種を示すサブシステムがそれぞれ含まれる。

2.2 日本医薬品一般的名称

日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals：JAN）は、INNとの整合性を考慮して決定されており、多くの場合、JANは



-mab, *-cept* は、いずれも国際一般名に含まれるシステムである。*-mab* は抗体に付けられるステムであり、JANではマブと字訳されているので、「〇〇マブ」という一般名の医薬品は、抗体医薬品であることがわかる。*-cept* は受容体に付けられるステムであり、「〇〇セプト」という一般名の医薬品は、受容体ドメインが含まれるタンパク質である。

表1 日本で承認されたバイオ医薬品（斜字体のアルファベットは、国際一般名のステムを示す）

ホルモン類	サイトカイン・増殖因子類	酵素類 -ase
インスリン類 <i>insulin</i> インスリン ヒト インスリン リスプロ インスリン アスパルト インスリン グルリジン インスリン グラルギン インスリン デテミル インスリン デグルデク	インターフェロン類 <i>interferon</i> インターフェロン アルファ (NAMALWA) インターフェロン アルファ (BALL-1) インターフェロン アルファ-2b インターフェロン ベータ インターフェロン ベータ-1a インターフェロン ベータ-1b インターフェロン ガンマ-1a ベグインターフェロン アルファ-2a ベグインターフェロン アルファ-2b エリスロポエチン類 <i>-poetin</i> エポエチン アルファ エポエチン ベータ ダルベポエチン アルファ エポエチン ベータ ペゴル	リソソーム酵素類 イミグルセラゼ ペラグルセラゼ アルファ アガルシダーゼ アルファ アガルシダーゼ ベータ ラロニダーゼ イデュルスルファアーゼ エロスルファアーゼ アルファ ガルスルファアーゼ アルグルコシダーゼ アルファ セベリパーゼ アルファ アルカリホスファターゼ アスホターゼ アルファ (*) DNA 分解酵素 ドルナーゼ アルファ 尿酸オキシダーゼ ラスブリカーゼ t-PA <i>-teplase</i> アルテプラゼ モンテプラゼ
成長ホルモン類 (-) <i>som-</i> ソマトロピン ベグピソマント	コロニー刺激因子類 <i>-stim</i> ロミブロスチム (*)	血液凝固因子類 <i>-cog</i> 第 VII 因子 <i>-eptacog</i> エプタコグ アルファ (活性型) 第 VIII 因子 <i>-octocog</i> オクトコグ アルファ ルリオクトコグ アルファ ツロクトコグ アルファ エフラロクトコグ アルファ (*) 第 IX 因子 <i>-nonacog</i> ノナコグ アルファ ノナコグ ガンマ エフトレノナコグ アルファ (*) 第 XIII 因子 <i>-tridecacog</i> カトリデカコグ
卵巣刺激ホルモン類 <i>follitropin</i> ホリトロピン アルファ フォリトロピン ベータ	顆粒球コロニー刺激因子類 <i>-glastim</i> レノグラスチム フィルグラスチム ベグフィルグラスチム ナルトグラスチム	コラゲナーゼ コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒ ストリチウム)
レプチン <i>-leptin</i> メトレプチン	インターロイキン <i>-kin</i> IL-2 セルモロイキン テセロイキン 増殖因子類 <i>-ermin</i> IGF-1 メカセルミン bFGF トラフェルミン	
グルカゴン グルカゴン		
ペプチド <i>-tide</i> 副甲状腺ホルモン テリバラチド 心房性ナトリウム利尿ペプチド カルベリチド グルカゴン様ペプチド-1 リラグルチド デュラグルチド (*)		

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2; ヒト上皮増殖因子受容体 2 型), EGFR (epidermal growth factor receptor; 上皮増殖因子受容体), TNF α (tumor necrosis factor α ; 腫瘍壊死因子 α), IL-6R (interleukin-6 receptor; インターロイキン-6 受容体), IgE (immunoglobulin E; 免疫グロブリン E), CCR4 (CC chemokine receptor 4; CC ケモカイン受容体 4), PD-1 (programmed death 1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4; 細胞傷害性 T リンパ球抗原-4), IL (interleukin; インターロイ

抗体医薬品 - <i>mab</i>	その他
抗腫瘍抗体 -<i>t</i> (<i>u</i>) - トラスツズマブ <HER2> ペルツズマブ <HER2> リツキシマブ <CD20> オファツムマブ <CD20> セツキシマブ <EGFR> パニツムマブ <EGFR> アレムツズマブ <CD52> ゲムツズマブ オゾガマイシン <CD33> イブリットモマブ チウキセタン <CD20> トラスツズマブ エムタンシン <HER2> プレンツキシマブ ベドチン <CD30>	アルブミン 人血清アルブミン トロンボモジュリン トロンボモデュリン アルファ アンチトロンビン アンチトロンビン ガンマ 組換えワクチン 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) 組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来) 組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
免疫調節抗体 -<i>i</i> (<i>i</i>) - インフリキシマブ <TNF α > アダリムマブ <TNF α > ゴリムマブ <TNF α > セルトリズマブ ペゴル <TNF α > トシリズマブ <IL-6R> オマリズマブ <IgE> エクリズマブ <C5> バシリキシマブ <CD25> ナタリズマブ < α 4 integrin> モガムリズマブ <CCR4> ニボルマブ <PD-1> イビリムマブ <CTLA-4> メボリズマブ <IL-5>	受容体類 -<i>cept</i> エタネルセプト (*) アバタセプト (*) アフリベルセプト (*) (*) Fc 融合タンパク質
抗インターロイキン抗体 -<i>k</i> (<i>i</i>) - ウステキヌマブ <IL-12/23-p40> カナキヌマブ <IL-1 β > セクキヌマブ <IL-17A>	
抗心血管系調節抗体 -<i>c</i> (<i>i</i>) - ベバシズマブ <VEGF> ラムシルマブ <VEGFR-2> エボロクマブ <PCSK9>	
抗骨関連分子抗体 -<i>s</i> (<i>o</i>) - デノスマブ <RANKL> 抗ウイルス抗体 -<i>v</i> (<i>i</i>) - バリビズマブ <RS virus> その他 ラニビズマブ <VEGF>	※組換えタンパク質医薬品の一般名に含まれる (遺伝子組換え) は省略して表記した。 ※抗体医薬品の名称の横に付した<>内は、標的抗原を示す。

キン), VEGF (vascular endothelial growth factor; 血管内皮増殖因子), VEGFR-2 (VEGF receptor-2; 血管内皮増殖因子受容体 2), PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; 前駆体タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; RANK リガンド)。

表2 バイオ医薬品の一般的名称：代表的なステム

分類		ステム	INN の例	JAN の例
ホルモン類	インスリン類	<i>insulin</i>	<i>insulin human</i>	インスリン ヒト（遺伝子組換え）
	成長ホルモン類	<i>som-</i>	<i>somatropin</i>	ソマトロピン（遺伝子組換え）
	卵胞刺激ホルモン類	<i>follitropin</i>	<i>follitropin alfa</i>	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
	グルカゴン	（なし）	<i>glucagon</i>	グルカゴン（遺伝子組換え）
増殖因子類	増殖因子類	<i>-ermin</i>	<i>trafermin</i>	トラフェルミン（遺伝子組換え）
	エリスロポエチン類	<i>-poetin</i>	<i>epoetin alfa</i>	エポエチン アルファ（遺伝子組換え）
	顆粒球コロニー刺激因子類	<i>-grastim</i>	<i>filgrastim</i>	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
サイトカイン類	インターロイキン	<i>-kin</i>	<i>celmoleukin</i>	セルモロイキン（遺伝子組換え）
	インターフェロン類	<i>interferon</i>	<i>interferon beta</i>	インターフェロン ベータ
酵素類	酵素類	<i>-ase</i>	<i>imiglucerase</i>	イミグルセラゼ（遺伝子組換え）
	血液凝固因子類	<i>-cog</i>	<i>octocog alfa</i>	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
抗体医薬品	モノクローナル抗体	<i>-mab</i>	<i>trastuzumab</i>	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
受容体	受容体類	<i>-cept</i>	<i>etanercept</i>	エタネルセプト（遺伝子組換え）
その他	ペプチド	<i>-tide</i>	<i>liraglutide</i>	リラグルチド（遺伝子組換え）

INN (international nonproprietary name；国際一般名)，JAN (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals；日本医薬品一般的名称)。

INN を字訳したものとなっている。JAN では、遺伝子組換えにより製造される医薬品には、（遺伝子組換え）を付けるルールとなっているため、たとえば *epoetin alfa* の JAN は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）である（表2）。一般名に（遺伝子組換え）を付けるのは、日本独自のルールであり、化学合成により製造される医薬品とは区別されているが、本書では、紙面の都合により、各医薬品の JAN に含まれる（遺伝子組換え）は省略して表記する。

3 代表的なバイオ医薬品

3.1 ホルモン類

これまでに、インスリン類、成長ホルモン類、卵胞刺激ホルモン類などが承認されている。生体内に存在するホルモンと同じアミノ酸配列をもつ医薬品のほか、一部の構造を改変した医薬品がある。生体内のタンパク質は、適時適所で適量が発現され機能しているが、タンパク質を医薬品として投与する場合は、これらの時空間的な制御が難しくなる。バイオテクノロジーの応用により生体内タンパク質を模倣した遺伝子組換えタンパク質を製造することに成功し、第一世代のバイオ医薬品が実用化された次の課題の一つは、体内動態の工夫であった。

これまでに、インスリン類では、アミノ酸置換により多量体形成を抑制し、皮下投与後にすみやかに血中に移行する超速効型インスリンアナログであるインス



多量体

単量体が会合したもの。たとえば、インスリンは、単量体6つから成る多量体（六量体）を形成することが知られている（⇒本章3 (p. 20)の文句）参照）。

超速効型インスリンアナログ

皮下投与後の吸収速度が最も速いインスリン類縁体をさす。インスリン アスバルト、インスリン グルリジン、インスリン リスプロがこれに属する（⇒本章3 (p. 23) 参照）。

リン リスプロ、インスリン アスパルト、インスリン グルリジンのほか、安定的な多量体を形成し皮下からの吸収を持続化したインスリン グラルギン、アルブミン結合性のアシル鎖を付加して持効型としたインスリン デテムルなど、第二世代の製品が多数承認されている。(⇒本章「3 ホルモン」〈p. 19〉参照)



アシル鎖 (アシル基)

アシル基は、 $R-CO-$ の構造をもつ。バイオ医薬品の中には、組換えタンパク質にアシル基を結合させたものがあり、インスリン デテムルが一例である。

3.2 サイトカイン・増殖因子類

代表的な医薬品として、インターフェロン類、エリスロポエチン類、顆粒球コロニー刺激因子類などがある。ホルモン類と同様、サイトカイン・増殖因子類の血中半減期は短いものが多く、有効血中濃度を維持するには頻回の投与が必要となる場合が少なくない。分子量の増大やプロテアーゼからの保護、免疫原性の低減などにより血中半減期を延長した第二世代の製品として、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) 修飾体 (PEG 化改変体) が開発されており、ペグインターフェロン アルファ-2a、ペグインターフェロン アルファ-2b、ペグフィルグラスチム、エポエチン ベータ ペゴルなどが承認されている。ダルベポエチン アルファは、ヒトエリスロポエチンのアミノ酸配列の改変により N-結合型糖鎖を 2 か所増やし、血中半減期を延長して投与頻度の低減を図った医薬品である。(⇒本章「4 サイトカイン・増殖因子」〈p. 36〉参照)

3.3 血液凝固線溶因子類など

遺伝子組換え技術を用いて製造された血液凝固因子類として、第 VII 因子、第 VIII 因子、第 IX 因子、第 XIII 因子、およびこれらの類縁体が承認されている。線溶系酵素類では組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue-plasminogen activator: t-PA)、その他の血清タンパク質ではアルブミンが承認されている。ヒト血液から精製した血液凝固因子類、アルブミン、グロブリンなど、遺伝子組換え技術が実用化される前から利用されていた医薬品は現在も用いられており、血漿分画製剤とよばれる。血液凝固因子類は、ヒト血液由来血漿分画製剤で懸念されていた感染性因子混入による有害反応発生リスクを低減することに貢献している。(⇒本章「5 血液製剤」〈p. 51〉参照)

3.4 その他の酵素類

血液凝固線溶系以外に医薬品として用いられている酵素類には、リソソーム酵素類、アルカリホスファターゼ、DNA (deoxyribonucleic acid; デオキシリボ核酸) 分解酵素、尿酸オキシダーゼなどがある。リソソーム病に用いられるリソソーム酵素類は、他のバイオ医薬品と異なり、細胞内でその機能を発揮する点が特徴である。静脈内投与されたリソソーム酵素は、マンノース-6-リン酸を認識する受容体に結合してエンドサイトーシスにより標的細胞内に取り込まれ、リソソーム内に蓄積した基質を分解することで奏功する。(⇒本章「6 酵素」〈p. 65〉参照)

エンドサイトーシス

細胞膜が陥没し小胞を形成して細胞内に移行する過程で、細胞表面の物質を細胞内に取り込むこと。受容体とそのリガンドなどがエンドサイトーシスにより細胞内に移行する。

6

iPS細胞による再生医療
：総論

Summary

- 患者由来の体細胞に Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の 4 つの転写因子を導入する簡便な遺伝子操作によって、無限の増殖能と全身の細胞種への多分化能を有する iPS 細胞が樹立された。
- iPS 細胞の誕生によって、患者自身の iPS 細胞を用いた拒絶反応のない再生医療（細胞療法）や難治性疾患の患者由来 iPS 細胞を用いた疾患モデルの作製とそれを用いた病態解析や治療薬探索が可能となった。そのほかにも、iPS 細胞を用いた薬物毒性評価が研究されている。
- 今後の iPS 細胞研究の課題として、リプログラミング機構の解明、ヒト iPS 細胞の未分化維持機構の解明による均一な細胞株の樹立、分化誘導技術の進展による機能的に成熟した細胞や組織、臓器の作製などがあげられる。



Keywords▶ iPS 細胞, リプログラミング, 細胞療法, 疾患モデル作製, 治療薬探索, 薬物毒性評価

1 基礎

1.1 iPS 細胞とは

iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell; 人工多能性幹細胞) は、2006 年に京都大学山中伸弥博士らがマウスで、そして、2007 年に山中らと米ウィスコンシン大学ジェームズ・トムソン (James Thomson) 博士らが同時にヒトで開発した多能性幹細胞である¹⁻³⁾。オリジナルの論文では、オクト Oct3/4, ソックス Sox2, ケーエルエフ Klf4, シーミック c-Myc の 4 つの転写因子 (山中 4 因子ともよばれる) を体細胞に導入するだけの簡便な遺伝子操作によって樹立されている (図 1A)。

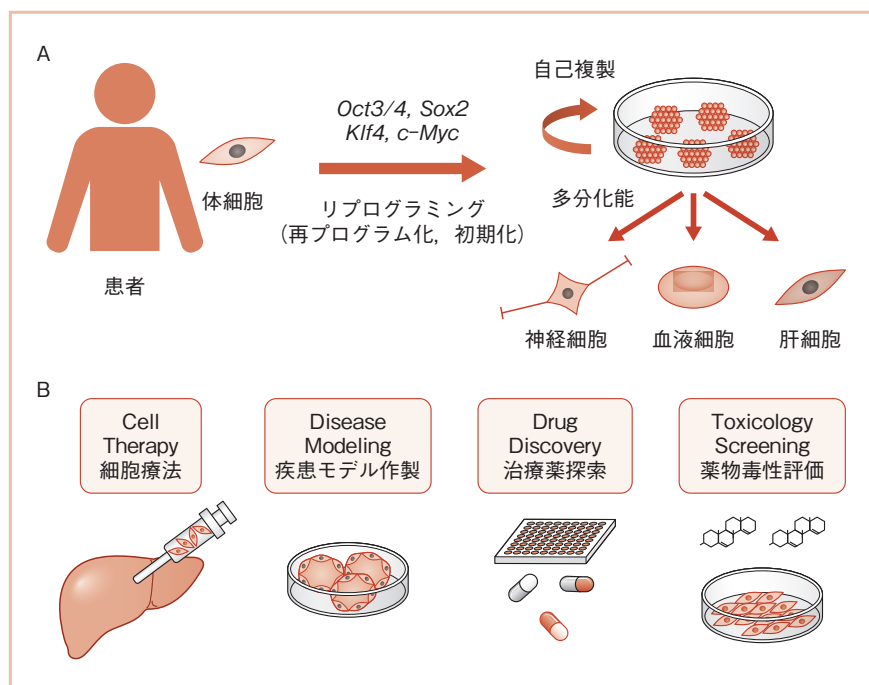
別の多能性幹細胞である ES 細胞 (embryonic stem cell; 胚性幹細胞) と形態学的にも機能的にも類似しており、同等の無限の自己複製 (self-renewal) 能と全身の細胞種へ分化する多分化能 (多能性; multipotency) を有している。

iPS 細胞の開発当初、マウスやヒトの線維芽細胞から樹立が行われたが、その後、iPS 細胞は生体内のほぼすべての細胞種から樹立可能であることが判明し、現在は患者が病院で受ける血液検査用の末梢血液 1 mL からでも樹立可能となっている。iPS 細胞が樹立されている動物種としては、マウスとヒトの iPS 細胞と比べて培養条件が十分に確立されていない可能性もあるが、サル、ラット、ブタ、イヌ、ウサギなどからの樹立が報告されている。



多能性幹細胞

全身の臓器を構成する外胚葉、中胚葉、内胚葉の 3 つの胚葉由来の細胞種に分化できる幹細胞。全能性を有する受精卵と異なり、胎盤などの胚体外組織には分化できない。ES 細胞と iPS 細胞以外に、胚性がん細胞 (embryonic carcinoma cell: EC 細胞)、胚性生殖細胞 (embryonic germ cell: EG 細胞)、mGS 細胞 (multipotent germ stem cell) などがある。



一口メモ

Oct3/4, Sox2,
Klf4, c-Myc

未分化 ES/iPS 細胞に発現する転写調節因子。Oct3/4 (POU domain, class 5, transcription factor 1 : Pou5f1) は ES/iPS 細胞の未分化維持に必須の因子。Sox2 (SRY-related HMG box 2) と Klf4 (Kruppel-like factor 4) は Oct3/4 と協調して下流遺伝子の発現を制御する。がん関連遺伝子である c-Myc は iPS 細胞樹立効率を高める。

図1 iPS細胞を用いた臨床応用と実用化を目指した研究領域

iPS細胞は、患者由来の体細胞に Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の遺伝子導入によって樹立され、無限の自己複製能と全身の細胞種への多分化能を有する (A)。iPS細胞を用いて、細胞療法、疾患モデル作製、治療薬探索、薬物毒性評価などの研究が行われている (B)。

1.2 iPS細胞の誕生

生物の個体においては、受精卵の1個の細胞が分裂を繰り返しながら、さまざまな体細胞種へと最終分化していく。全身の臓器を構成する最終分化細胞は、受精卵に由来するが多種類の細胞へ分化しうる多能性を発揮することはないと考えられていた。

しかし、1958年にイギリスのジョン・ガードン (John Gurdon) 博士らが⁸、紫外線照射で除核したアフリカツメガエルの未受精卵に、オタマジャクシの腸由来の体細胞核を移植すること (体細胞核移植〈somatic cell nuclear transfer : SCNT〉) によってクローンガエルを誕生させることに成功した。この現象は、最終分化した体細胞の核のプログラムが多能性を有する未分化状態に戻ったことを意味し、リプログラミング (再プログラミング化〈reprogramming〉) または初期化とよばれている。その後、ヒツジやマウスといった哺乳類でも体細胞核移植によってリプログラミングを起こし、クローン動物が作製された。また、体細胞とES細胞を細胞融合 (cell fusion) しても体細胞核のリプログラミングが生じることが報告され、リプログラミング誘導因子が、受精卵あるいはES細胞の細胞質に存在することが示唆された。

この知見をもとに、山中らはES細胞に発現する24の候補遺伝子を選出し、1

因子ずつを線維芽細胞に導入したが、リプログラミングを起こすことはできなかった。しかし、24 遺伝子すべてを同時に導入するという大胆な発想の実験を行ったところ、形態学的に ES 細胞に類似した幹細胞が得られることを発見した。そして、リプログラミング誘導因子の絞り込みを行ったところ、前述の 4 因子の組み合わせで十分であることがわかり、この遺伝子導入で樹立される多能性幹細胞を iPS 細胞と名付けた。

1.3 iPS 細胞の利点

現在までに、多数の幹細胞が同定または樹立されているが、再生医療の開発のために近年とくに注目を集めているのが、ES 細胞と iPS 細胞である。ES 細胞は、受精卵の中にある内部細胞塊とよばれる細胞塊を取り出し、培養することで樹立される。1981 年にマウスの ES 細胞が初めて樹立され、疾患モデルマウスの作製などによる医学の進展に多大なる貢献をした。その後、1998 年にヒトの ES 細胞が樹立され、無限に増える移植用細胞の元となる供給源が登場し、再生医療が現実のこととしてとらえられるようになった⁴⁾。

しかし、ヒト ES 細胞から作製される細胞種を再生医療に用いる場合、移植後に拒絶反応が生じて移植された細胞や組織が破壊されることや、それを抑えるために免疫抑制薬を投与したときに感染症やがんなどの重篤な副作用が生じることが問題であった。またヒト ES 細胞は、ヒトの受精卵を破壊して樹立されるため倫理的問題も生じていた。一方 iPS 細胞は、患者自身の体細胞から樹立されるため、移植後の拒絶反応の問題がない。また、受精卵を使用しないため倫理的問題も少ない。iPS 細胞は、これらヒト ES 細胞にかかわる 2 つの問題点を解決可能とし、再生医療を実現化に向けて大きく加速させた(表 1)。

また iPS 細胞の別の利点として、難治性疾患の患者体細胞より樹立される iPS 細胞を用いて病態解析や治療薬探索 (drug discovery) を行う疾患モデル作製

表 1 ES 細胞と iPS 細胞の比較

	ES 細胞	iPS 細胞
原材料	受精卵胚盤胞の内部細胞塊	皮膚や血液などの体細胞
樹立対象(ドナー)の選択	困難	容易
樹立法	内部細胞塊の体外培養	遺伝子導入
増殖能	旺盛	旺盛
分化能	全身の細胞種	全身の細胞種
遺伝子操作	可能	可能
安全性	移植後に腫瘍形成の危険性あり	移植後に腫瘍形成の危険性あり
倫理的問題	受精卵の破壊に関する問題	ゲノム情報が漏出する危険性
拒絶反応	あり	本人由来の株ではなし

(disease modeling) 研究が可能となったことがあげられる。具体的には、遺伝性疾患などの患者体細胞から病気の発症要因を有する疾患特異的 iPS 細胞 (disease-specific iPS cell) を樹立し、その iPS 細胞を病気で傷害される細胞種へ分化誘導することによって試験管内で疾患を再現するモデルを作製する。そのモデルを用いて疾患の詳しい病態解析や治療薬探索を行う (図 1B) (⇒本章「6-6 疾患再現、創薬スクリーニングへの応用」〈p.224〉参照)。

1.4 分化誘導研究の現状について

各臓器の発生過程を再現したヒト iPS 細胞の分化誘導研究がさかんに行われている。外胚葉性器官としては、ドーパミン神経、運動神経、グリアなどの神経細胞や視細胞、網膜細胞、角膜細胞などの眼や皮膚の細胞が誘導可能となっている。中胚葉性器官では、心筋や血管内皮などの心血管系細胞、血液細胞、骨・軟骨、骨格筋、脂肪、腎臓などの細胞の分化誘導の報告がある。内胚葉性器官では、肝臓、膵臓、腸、肺などの構成細胞が誘導されている。さらに、精子や卵などの生殖細胞も誘導可能となっている。

2 臨床

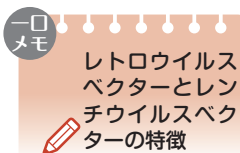
2.1 iPS 細胞を用いた臨床応用と実用化を目指した研究領域 (図 1B)

iPS 細胞から分化誘導される細胞種の移植により臓器の機能不全からの回復を図る細胞療法 (cell therapy, 狭義の再生医療) が注目を集めているが、そのほかにも iPS 細胞を用いた臨床応用と実用化を目指した研究領域として前述の疾患モデル作製研究とそれを用いた治療薬探索、さらに薬物毒性評価 (toxicology screening) などがあげられる。薬物毒性評価は、開発中の治療薬候補の毒性を、従来の人体を用いる治験ではなく、ヒト iPS 細胞から分化誘導される細胞種を用いて試験管内で検証するものであり、心筋細胞や肝細胞を中心に複数の細胞種で研究が進められている (⇒本章「6-7 薬物毒性評価」〈p.233〉参照)。

2.2 再生医療

がん化の危険性の少ない安全な iPS 細胞樹立方法の開発

iPS 細胞の開発当初、レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターによる初期化因子の遺伝子導入によって iPS 細胞が樹立されていたが、これらのベクターは、宿主細胞の染色体内に組み込まれるため、がん遺伝子の近傍に組み込まれ活性化することによるがん化の危険性が危惧されていた。この問題を解決するため、染色体に組み込まれない、がん化の危険性の少ない iPS 細胞樹立方法の開発がさかんに研究された。



ともにレトロウイルス科に属す RNA ウィルスであり、逆転写酵素を用いて合成される二本鎖 DNA が宿主細胞のゲノムに組み込まれ、そこからウイルス RNA が転写・増幅される。この性質を利用して外来遺伝子を染色体へ導入するベクターとして、基礎実験や遺伝子治療臨床試験でも汎用されているが、がん遺伝子近傍に挿入されがん遺伝子を活性化してしまうと、発がんを誘導する危険性がある。