

懸け橋 12月号

～再生医療による未来の創造～

茨城大学 教育学部
養護教諭養成課程

4年次 佐藤 公美

野口 遥

准教授 石原 研治

大阪教育大学

准教授 川上 雅弘

～はじめに～



朝晩の冷え込みが厳しくなり、本格的な冬がやってきましたね。風邪を引いていませんか。インフルエンザが流行する時期でもあるので、体調管理に気を付けましょう。

さて、前回の懸け橋 11月号では人工多能性幹 (iPS) 細胞について学びました。iPS 細胞は皮膚や血液など役割を持つ細胞が人為的に初期化された細胞で、異なる役割を持つ細胞に生まれ変われるという特徴を持っていましたね。今回は、iPS 細胞が樹立される前から存在し、再生医療のパイオニア「ES 細胞」に視点を当ててみましょう。

ES 細胞とは！？ 1-4)



Q. ES 細胞？何度か ES 細胞という言葉聞いたことがあるけど...

A. ES 細胞とは、胚性幹細胞 (embryonic stem cell) のことです。受精卵が分裂して胎児になるまでの段階を胚といいます。ES 細胞は、精子と卵子の受精後 6, 7 日目の胚盤胞という胚の中から取り出された細胞を培養して作製される多能性幹細胞の一つですね。古くから再生医療研究の最も中心的な存在として注目されてきた細胞なんだ。山中伸弥先生が iPS 細胞を樹立する過程で“山中因子”と呼ばれる 4 つの遺伝子を見出しましたが、これは ES 細胞の中で働いている遺伝子を参考に候補を選び絞り込んだ結果なんだよ。



Q. マウス iPS 細胞は 2006 年、ヒト iPS 細胞は 2007 年でしたね。ES 細胞はいつ樹立されたのですか。

A. 1981 年に Evans, M.J. と Martin, G.R. がマウス ES 細胞を樹立しました。それぞれの論文が *Nature* と *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* に発表されています。iPS 細胞が体細胞を初期化して作るのに対して、ES 細胞は受精卵を使って作るという大きな違いがあるのですね。

マウスの ES 細胞作製の成功の後、ついに 1998 年にアメリカの Thomson, J.M. らがヒトの ES 細胞の樹立に成功しました。その論文は *Science* に公表されています。



Q. 日本ではどうなの？

A. 日本でも 2002 年からヒト ES 細胞を輸入して研究が始まりましたが、それらの細胞の使用には制限があって誰でも好きなように研究に使用することができないわけではなかったです。そこで、京都大学再生医科学研究所の中辻憲夫教授が中心となって、2003 年に日本国内初のヒト ES 細胞株を樹立しました。現在、京都大学では樹立した ES 細胞を供給しています。中辻憲夫教授は日本の ES 細胞研究にご尽力されている研究者の一人です。



・ マウス ES 細胞 ... 1981 年に Evans MJ と Martin GR が報告

・ ヒト ES 細胞 ... 1998 年に Thomson JA が報告

Letters to Nature

Nature 292, 154-156 (1981) | DOI: 10.1038/292154a0

Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos

M. J. Evans* & M. H. Kaufman†

* Department of Zoology, and † Anatomy, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge CB2 3EJ, UK

Pluripotential cells are present in a mouse embryo until at least an early post-implantation stage, as shown by their ability to take part in the formation of chimaeric animals¹ and to form teratocarcinomas². Until now it has not been possible to establish progressively growing cultures of these cells in vitro, and cell lines have only been obtained after teratocarcinoma formation in vivo. We report here the establishment in tissue culture of pluripotential cell lines which have been isolated directly from in vitro cultures of mouse blastocysts. These cells are able to differentiate either in vitro or after inoculation into a mouse as a tumour in vivo. They have a normal karyotype.

Proc. Natl Acad Sci USA
Vol. 78, No. 12, pp. 7634-7638, December 1981
Developmental Biology

Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells

(Embryonic stem cells; inner cell mass; differentiation in vitro; teratocarcinoma cells; growth factors)

GAIL B. MARTIN

Department of Zoology, University of California, San Francisco, California 94142

ABSTRACT This report describes the establishment directly from normal preimplantation mouse embryos of a cell line that forms teratocarcinomas when injected into mice. The pluripotency of these embryonic stem cells was demonstrated conclusively by the observation that subcloned cultures, derived from isolated single cells, can differentiate into a wide variety of cell types. Such embryonic stem cells were isolated from inner cell masses of late blastocysts cultured in medium conditioned by an established teratocarcinoma stem cell line. This suggests that such conditioned medium might contain a growth factor that stimulates the proliferation or inhibits the differentiation of normal pluripotent embryonic cells, or both. This method of obtaining embryonic stem cells makes feasible the isolation of pluripotent cells from various types of mammalian embryos, including those carrying new test genes. The availability of such cell lines should make possible new approaches to the study of early mammalian development.

www.stemcell.org SCIENCE VOL 282 8 NOVEMBER 1998

Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts

James A. Thomson,* Joseph Itskovitz-Elder, Sander S. Shapiro, Michelle A. Walwitz, Jennifer J. Swiergiel, Vivienne S. Marshall, Jeffrey M. Jones

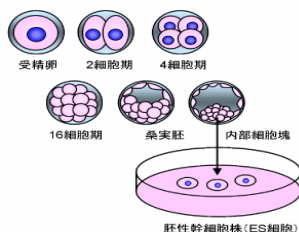
Human blastocyst-derived, pluripotent cell lines are described that have normal karyotypes, express high levels of telomerase activity, and express cell surface markers that characterize primitive embryonic stem cells but do not characterize other early lineages. After undifferentiated proliferation in vitro for 4 to 8 months, these cells still maintained the developmental potential to form trophectoderm and derivatives of all three embryonic germ layers, including gut epithelium (endoderm), cartilage, bone, smooth muscle, and striated muscle (mesoderm), and neuro-epithelium, embryonic ganglia, and stratified squamous epithelium (ectoderm). These cell lines should be useful in human developmental biology, drug discovery, and transplantation medicine.

* 今月のコラム *

・ ・ ES 細胞についての様々な考え 2, 8) ・ ・

一つ目として、ES 細胞は胚を壊して取り出された細胞であるということです。ES 細胞を作製する場合は、不妊治療などで不要になり廃棄されることが決まった胚（「余剰胚」と呼ばれます）が提供者の同意の元で利用されます。しかし、「余剰胚」だとしても、その胚を子宮内に戻せば、胎児になり赤ちゃんが産まれる可能性があります。つまり、受精卵から ES 細胞をつくることによって生命の芽を摘んでしまうという懸念があり、ES 細胞研究に対する違和感や批判が根強くあります。

二つ目は、拒絶反応です。人の身体には体内に入ってきた物質を自己と非自己に分け、非自己と判断したものを排除する免疫系という仕組みが備わっています。細菌やウイルスが体内に侵入した際にはそれらを非自己として認識し排除する仕組みでもあり、私たちが健康に過ごすためになくしてはならないものです。同様に、ヒトどうしの場合でも自己と非自己があり、これは白血球の型 (HLA) で区別されています。移植の際には、HLA を一致させ拒絶反応が起こらないようにします。しかし、臓器移植を必要とする患者さんの HLA と ES 細胞の HLA を一致させることは非常に難しいです。なぜなら、不妊治療の際の余剰胚という条件で ES 細胞が作製されるためであり、必要としている患者さんの HLA と一致する確率が低いからです。HLA が異なる組織・臓器を移植した場合、免疫系は非自己と認識してその組織・臓器を攻撃し拒絶反応がおきてしまう可能性があります。



◆ここでクイズです◆

Q1. ヒト ES 細胞が樹立されたのはいつでしょう？

- ① 1981年
- ② 1989年
- ③ 1998年

Q2. 涙は泣く時だけに出るものではありません。1日にどれくらいの涙が出るのでしょうか？

- ① 目薬 約 5 滴分
- ② 目薬 約 20 滴分
- ③ 目薬 約 100 滴分

答えは下を見よう！正解できたかな？

~ ちょこっと保健室 ~

If you can dream it,
You can do it.

(夢見ることができれば、それは実現できる。)

* 参考文献 *

- 1) 有賀雅奈, 加藤和人「幹細胞ハンドブック からだの再生を担う細胞たち」(独) 科学技術振興機構
- 2) 「ヒト幹細胞情報化推進事業」厚生労働省
- 3) 末盛博文「ヒトES細胞株の樹立とその利用」埼玉医科大学雑誌 33 (2): 37-38, 2006.
- 4) 「ヒト ES 細胞プロジェクト」<http://www.shigen.nig.ac.jp/escell/human/>
- 5) Evans MJ, Kaufman MH. *Nature* 292(5819):154-156. 1981.
- 6) Martin GR. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78:7634-7638. 1981.
- 7) Thomson JA *et al.* *Science* 282(5391):1145-1147.1998
- 8) 「iPS 細胞物語」 科学技術振興機構

アメリカ出身のアニメーター、ウォルト・ディズニー (1901-1966) の言葉です。

目標があるからこそ頑張れるということでしょうか。自信がなくなった時に、前向きになれる言葉ですね。

クイズの答え : Q1. ③, Q2. ②