

第10回麻布大学 生殖・発生工学セミナー

移植・再生医療を目指す核移植技術の意義と課題

佐藤 英明

東北大学大学院農学研究科

最近、家畜品種に関する素晴らしい事典¹⁾が出版された。牛、豚、山羊、羊などの品種が写真付きで紹介されている。世界には数多くの品種が飼育されていることを実感する。そして技術が進み、人の手で、新しい家畜が誕生している。キメラによってつくられた「ギーブ」はよく知られている。羊と山羊の特徴を併せ持つ家畜である。また、わが国でも黒毛と赤毛がまじった和牛のキメラが生まれている。さらに研究は進み、医療に使われる薬や臓器をつくる家畜が誕生している。家畜に遺伝子を導入し薬をつくったり、遺伝子を破壊して人に拒絶されない臓器をつくったりすることが可能になったからである。今まで見ることもなかった新しい家畜である。このような家畜が次々に登場している。

一方、胚性幹 (ES) 細胞は有名になり、新聞でも略語で通用する時代になった。そして再生医療を目指す核移植によるテラーメイド ES (ntES) 細胞の樹立が進んだ。しかし、韓国において論文捏造事件がおき、ntES 細胞樹立が一次とん挫した²⁾が、新たに iPS 細胞が登場し、再生医療に向けての動きが再活性化している。ES 細胞は畜産学・獣医学の研究者に活躍の場を与える細胞でもあった。ES 細胞はマウスの研究から始まったが、排卵、受精卵の培養、キメラの作製など家畜繁殖学の分野でつくられた技術をベースにして研究が進んだからである。また、テラーメイド ES 細胞の樹立には畜産学・獣医学分野で進んだ核移植技術の応用が欠かせない。そのようなことから ES 細胞に係わる畜産学・獣医学出身の研究者は多い。論文捏造事件を引き起こした黄禹錫博士 (元ソウル大学教授) も獣医学の出身であり、研究グループの主たるメンバーは畜産学・獣医学出

身の研究者と聞いていた。

このような現状を踏まえ、iPS 細胞が樹立された今、家畜を対象とする畜産学・獣医学の立場から再度、移植・再生医療を目指す核移植技術の意義と課題を明確にし、今後について考えてみることは重要と思われる。

(畜産学と移植・再生医療)

畜産学では、家畜の改良・増殖を目標に体細胞クローンや遺伝子改変技術の研究が進められてきたが、食生産への応用については、安全性の問題などクリアしなければならぬ課題が多々ある。食生産への応用のハードルは高い。そのような中で技術が、畜産学を越えて周辺領域に向かっていく。すなわち、疾患モデル家畜の生産、不妊治療、有用物質生産、ヒトへ移植可能な臓器生産、テラーメイド ES 細胞の樹立などである。欧州においては、2006年6月2日に遺伝子改変ヤギで作製されたヒト型アンチスロンビンが欧州医薬審査庁において認可された。

また、米国や韓国では、イヌやネコの体細胞クローンの生産が活性化している。食生産の中で開発された技術が、コンパニオンアニマルへ波及しつつある。そしてコンパニオンアニマルの遺伝子診断、移植・再生医療が進みつつある。

(移植医療を助けるブタ臓器の生産と課題)

人から人への臓器移植は免疫抑制剤・シクロスポリンの開発によって急速に進んだ。しかし臓器を入手できれば治療するにもかかわらず、入手できず死に至る患者も多い。移植臓器の不足が深刻になって

いるからである。最近、ガン患者からの臓器移植が話題になっているが、これも移植臓器の不足が原因している。

人から人への臓器移植には生体からの臓器も使われるようになってきているが、主流はやはり死体からの臓器移植である。移植医療は他人の死を待ってなりたつ治療でもある。他人の臓器を得て命を永らえることに対する批判もあった。しかし、移植臓器を入手するか、あるいは入手せず死を受け入れるかに面した時、多くの患者は臓器入手を望む。また、患者に接する家族、医者、看護師も臓器移植を望む。移植医療の流れは強まることはあっても弱まることはないだろう。

そして臓器不足は今後、より深刻になるだろう。こうした中、臓器不足を解消する一つの方法として異種移植が考え出された³⁾。今、ブタ臓器にもっとも注目が集まっている。臓器のサイズのみならず、解剖学や生理学的にもヒトに近い性質をもつ、多産であり必要な数の臓器をつくることのできる、病気や飼育に関する知識が備わっていることなどが理由である。

移植にあたっては拒絶反応がおきるが、2003年には、遺伝子を改変した培養細胞と体細胞クローン技術によって、最も深刻な免疫反応の一つ、超急性拒絶反応を引き起こさないブタが誕生した。臓器をサルに移植したところ、腎臓は83日間、心臓は6ヵ月間、体内で正常に働いたそうである。一方、免疫反応は、補体系の活性化を抑制しても抑えることができる。抑制因子であるCD55, CD46, あるいはCD59を導入したブタもつくられている。これらをかけ合わせると免疫反応がより起きずらいブタをつくることのできる。わが国でも超急性拒絶反応を引き起こさないブタや引き起こしづらいブタがつけられている。さらにこれらをかけあわせ、拒絶反応をより起こしづらいブタをつくることが試みられている。

一方、課題も多い。免疫反応には、超急性、急性、慢性拒絶反応がある。移植後、次々に免疫反応が起きるのである。超急性は克服できたが、急性、慢性拒絶反応への対応は手探りの段階にある。免疫抑制剤で抑えられるか、臓器の遺伝子を改変しなければならぬのか未だわからない。さらに内在性レトロ

ウイルス (PERV) についても対応が必要である。しかし、米国では異種移植の臨床応用に向けたガイドラインの作成が進められている。米国がゴーのサインを出せば、世界の状況は一変するだろう。さらに、iPS細胞を用いることによってブタ体内に100%ヒト細胞からなる臓器をつくる研究も加速するだろう。

かつて「ブタを一匹育てよう。自分の臓器をつくらせるために」といわれたことがあった。異種移植を動かすキャンペーンでもあったが、今、そのことが現実になろうとしている。

(ES細胞からntES細胞、そしてiPS細胞へ)

マウスES細胞は1981年に樹立されている。マウスES細胞が研究に欠かせない細胞になったのは、生殖細胞への分化能力をもつことによる。すなわち、ES細胞を初期胚に導入すると、将来、体となる細胞と混じり合い、キメラをつくる。キメラ個体の中でES細胞は生殖細胞に分化する。そしてそのような生殖細胞をもつ個体が誕生する。個体を交配させES細胞に由来する生殖細胞から子どもをつくることのできる。

遺伝子を改変したES細胞をつくれれば遺伝子改変個体、特に遺伝子ノックアウト動物をつくることのできる。1989年に初めて遺伝子ノックアウトマウスが作製され、それ以降、マウスにおける遺伝子機能解析やモデル動物の作製にES細胞は欠かせない細胞となった。

その後、ラット、ハムスター、ウサギ、ミンク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、サルでES細胞株の樹立が試みられた。しかし、マウスで樹立されたES細胞に匹敵する細胞は得られなかった。すなわち、マウス以外では、生殖細胞へ分化するES細胞の樹立には成功していない。その中でブタとサルのES細胞の樹立がもっとも精力的に行われた。ブタについては、ヒトに移植可能な臓器生産ブタがES細胞を樹立することにより可能と考えられたからである。私のグループもその一角を担った⁴⁾が、その後、研究を中止した。遺伝子改変細胞による体細胞クローンが可能になり、ES細胞がなくても遺伝子改変ブタをつくり出すことが可能になったからである。技術の進展により、ブタES細胞樹立の意義が失われ

た。マウスやブタのES細胞樹立の経験を生かし、その後、ヒトES細胞株の樹立に向かった研究者もいる。そして研究はテラーメイドのES細胞（ntES細胞）の樹立に向かい、iPS細胞樹立の基礎を作ったのである。

（iPS細胞の樹立と卵子の体細胞初期化・ntES細胞の意義）

ntES細胞の樹立によりテラーメイドのES細胞を得ることが可能となったが、卵子や受精卵を破壊することから倫理的な批判もあった。しかし、倫理を意識した研究も行われ、受精卵の1割球を用いてES細胞の樹立を可能にした研究も登場した⁵⁾。このような中、わが国でiPS細胞が樹立された。体細胞クローンドリーを誕生させたウイلمット博士は、iPS細胞の樹立を受けてntES細胞研究からの撤退をテレビで語っていたが、今までの卵子の体細胞初期化⁶⁾やntES細胞の研究蓄積をiPS細胞研究に活かす道を探すことも重要ではないかと思う。iPS細胞についてその安全性が議論されている。安全なiPS細胞の樹立には、ntES細胞の誘導条件の解析がより重要な意味をもつのではないかと考えている。

（畜産学・獣医学における移植・再生医療技術）

ヒトやサルでは再生医療を目指した研究が進んでいるが、畜産学、獣医学においてもntES細胞あるいはiPS細胞の樹立と利用が構想されている。ラット、そして再度ブタに熱い視線が集まっている。移植医療や再生医療に係わるモデル動物がラットやブタで作製できるのではないかという期待があるからである。

マウスではモデル動物の作製に加えて、ES細胞から卵子や精子を作る研究が進んでいる。このような研究は、モデル動物の生産に役立つだけでなく、卵子や精子の誕生・形成のメカニズムの解明にも貢献するものである。マウスの成果は家畜生産や希少野生動物の繁殖につながる可能性がある。

一方、医学と同じく獣医学においても再生医療が臨床の場に登場する日が来るだろう。再生医療は、失われた細胞・組織を再生して健康を取り戻すことを目的とする治療法である。家畜やコンパニオンアニマルにおいてntES細胞やiPS細胞が樹立されれば、治療法も変わるだろう。現在でも角膜、歯、神経、糖尿病、血管、骨において研究が進んでいる⁷⁾。さらに高齢イヌの増加は再生医療を加速させるのではないかと思う。

参考文献

- 1) 正田陽一監修：世界家畜品種事典，東洋書林，2006
- 2) 佐藤英明：畜産学をめぐる最近の話題（3）ES細胞の蹉跎と再挑戦，畜産技術，623: 41-45, 2007
- 3) 佐藤英明：アニマルテクノロジー，東京大学出版会，2003
- 4) 佐藤英明：異種臓器移植ドナーとしての遺伝子ノックアウトブタの開発，遺伝子医学，2(2): 210-216, 1998
- 5) 佐藤英明・星野由美：ES細胞と生殖医療-テラーメイドES細胞の樹立と生殖細胞の分化，医学のあゆみ，223(1): 123-128, 2007
- 6) 佐藤英明：応用動物科学／バイオサイエンス6 哺乳類の卵細胞，朝倉書店，2004
- 7) 中里文昭・杉村智史・山城秀昭・紺野耕・吉田宗芳・佐藤英明：イヌにおける再生医療の実現とその戦略，畜産の研究，61(6): 675-678, 2007