

# No end in sight for stem-cell odyssey

## 幹細胞作製の終わりになきドラマ

Nature Vol.439(658-659)/9 February 2006  
David Cyranoski

ヒト胚のクローン作製に成功したという韓国人科学者の主張は破綻し、研究に空白地帯が生じている。だが、アドバンスト・セル・バイオロジー社は今後の研究について慎重な姿勢をみせている。David Cyranoskiが報告する。

今から約2年前、ヒト胚のクローン作製に成功する可能性が最も高い研究グループの1つとして、米国マサチューセッツ州ウースターにある小さなバイオテクノロジー会社、アドバンスト・セル・バイオロジー社（以下、アドバンスト社）の研究チームの名が挙げられていた。

アドバンスト社では既に、ヒトの初期胚（桑実胚）のクローン作製に成功していた。同社は、紆余曲折を経ながらも、家畜のクローン作製研究からヒト胚性幹細胞研究へと進んできたという歴史をもつ。研究担当副社長 Robert Lanza によれば、その時点で研究を次の段階へ引き上げ、ヒト胚のクローン作製に取り組む態勢は整っていた。「成功目前でした。できれば実現させたかった」と彼はいう。

しかし、2003年の終わり近くになって同社は、当時韓国以外では無名に近かったソウル大学の動物クローン作製の専門家、Woo Suk Hwang（黄禹錫）がヒトのクローン胚を作製し、そこから幹細胞株の作製に成功したという発表をまもなく行うとの情報を得た。この研究成果（W. S. Hwang *et al.* *Science* **303**, 1669-1674; 2004）は、後にねつ造であることが判明し、今年の1月に論文は撤回された。それでも Hwang の研究発表はアドバンスト社の研究に打撃を与え、同社のこの研究計画が再びスタートを切ることはないかもしれない。

アドバンスト社は1994年に設立され、当初は家畜の生殖生物学研究を専門としていた。ところが、バイオテクノロジー会社ジェロン社の創始者 Michael West がアドバンスト社の最高経営責任者となり、再生医療を専門とする Lanza が研究部門の責任者として入社した1999年に、同社はヒト生殖生物学研究へと大きく舵を切る。そしてその後まもなく、さまざまなヒト幹細胞の開発プロジェクトに取り組むようになった。

しかしやがて、患者のクローン胚から作製された幹細胞だけが患者とまったく同一の遺伝子構成であり、拒絶反応を引き起こすおそれがないことがわかるようになる（本号 pp.8-11,12-15 参照）。そこでアドバンスト社は、体細胞核移植法（「治療目的のクローン作製」とよばれることもある）をヒトに応用することを決めた。だが、米国内ではこの研究分野をめぐる激しい論争が行われていた。「それが大いに物議をかもし研究であることはわかっていました。しかし、医療における潜在的可能性を考え、適切な決定だと判断しました」と Lanza は当時を思い起こす。「ただ、論争の激しさは予想以上のものでした」と彼は残念そうに認める。

2001年になると、同社のヒト細胞のクローン作製研究において、初めて大きな進展がみられた。極めて初期のヒト胚（6細胞期）のクローン作

製に成功したのだ（J. B. Cibelli *et al.* *J. Regen. Med.* **2**, 25-31; 2001）。しかし、この成功を報じた論文は発生生物学者の注意を引かなかった。クローニングのある専門家は匿名を条件に、「基本的に失敗に終わった実験を報告する、つまらない論文だと多くの科学者は考えていた」と話す。Lanza はそのような評価に異論を唱える。「確かに、あれは初期データでした。でも当時は研究に対する噂が広まってきていて、論文を発表する必要があった」と説明する。

### 成功目前だった

2003年10月には、それよりもさらに大きな進展があったと Lanza はいう。体細胞核を移植した16個のヒトの卵のうち、13個が桑実胚に成長したのだ。桑実胚はより成熟した段階の胚である。しかし、そこから幹細胞株を作製することはできなかった。その後の実験で、細胞を培養する際に用いた培養液に問題のあることがわかった。それが幹細胞株の作製に失敗した原因だったかもしれないと Lanza は話す。だが、実験は成功目前だったというのが彼の主張だ。

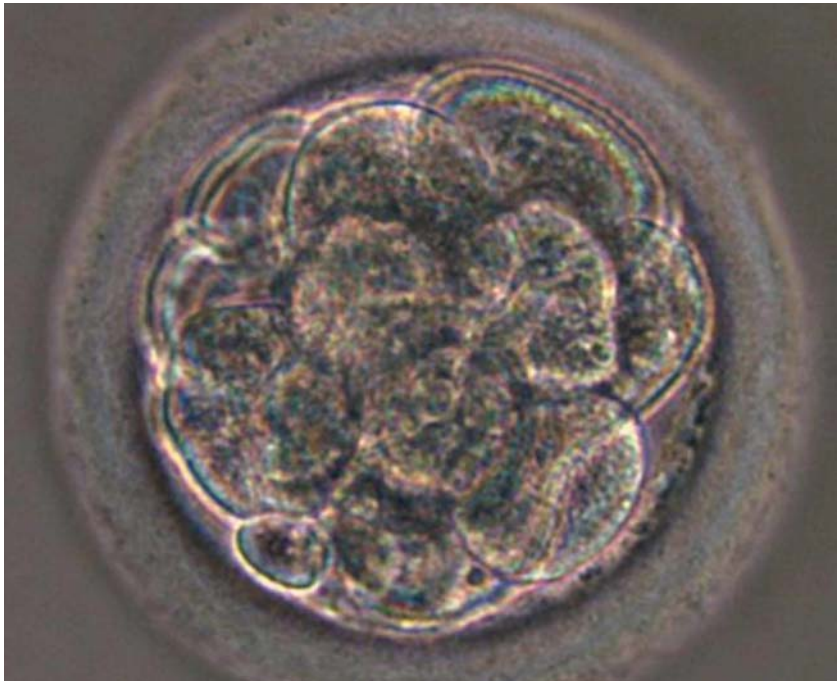
しかし、韓国の研究グループによる研究論文の発表計画に関する情報が流れてきて、それまでの研究は棚上げとなってしまった。「我が社は負け組といわれました」と Lanza は苦々しい表情で時を振り返る。研究資金だけ

ではなく、もともと不足ぎみだったドナー提供による卵子（卵ともいう）の在庫も底をついた。「ピペットが買えなくなりました。数千ドルもするヒトの卵はなおさらです」とLanzaはいう。

Lanzaは、Hwangの研究に表立って異議を唱えた数少ない科学者の1人となった。2004年2月12日に報道されたUPIとのインタビューの中で彼は、韓国での研究成果を法医学的DNA鑑定によって独自に検証すべきだと主張した。しかし、Hwangと最も激しい競争を繰り広げていたライバルであるLanzaのクレームに耳を傾ける者はいなかった。

Hwangの論文撤回にもかかわらず、アドバンス社はいまだに研究の最前線に戻る形勢にない。ベテランの企業再建スペシャリストで2005年1月にアドバンス社の最高経営責任者に就任したWilliam Caldwellによれば、むしろ収入源の発掘こそが同社の最優先課題だという。「資金量が潤沢でないので、会社として基礎研究よりも商品開発に重点を置きたい」と彼は話す。

2005年1月、同社は800万ドル（約9億2000万円）のベンチャーキャピタルを調達し、その直後に「リバースバイアウト」を行った。これは財務操作の1つで、実際に大した事業を行っていない上場企業（このケースでは、米国ユタ州に本社がある、アメリカ先住民の人形を作っているTwo Moons Kachinasという人形メーカー）が非上場企業（アドバンス社）を買収し、アドバンス社を上場企業にしてしまうというものだ。これは資金調達を必要とする会社にとって、時間とコストのかかる新規株式公募を行うことなく、簡単に株式による資金調達ができる方法だ。同社は昨年9月、さらに1800万ドル（約20億7000万円）の調達に成功した。現在のアドバンス社には「創業以来、最も潤沢な資金がある」とCaldwellはいう。



実現間近？ 2003年にアドバンス・セル・バイオロジー社が体細胞核移植法を用いて作製したヒト桑実胚クローン。

### 投資家に好印象

アドバンス社が医療分野での応用技術に力を注いでいる点が投資家に好印象を与えている、とCaldwellは話す。その1つとして、ヒト胚細胞を網膜色素上皮に分化させ、黄斑変性症の治療に使えるようにすることを目指している研究がある（I. Klimanskaya *et al. Cloning Stem Cells* **6**, 217-245; 2004）。また、患者のDNAと適合しない幹細胞による治療が、患者の免疫系によって拒絶されないようにするための方法も研究している。

Lanzaは今でも、長期的にはヒト胚のクローン作製に潜在的な可能性があるという希望的観測を捨ててはいない。彼の研究チームは最近、胚を破壊せずにマウスのクローン作製実験を行える方法があることを明らかにした論文を発表した（Y Chung *et al. Nature* **439**, 145-147; 2006）。この手法の効率は非常に高く、5個か10個程度の卵があればヒト胚のクローンを1つ作製できると主張する。これに対しHwangの研究では、2000個以上の卵を用いたとされている。

しかし、体細胞核移植法を用いたヒト胚のクローン作製に対するLanzaの楽観的な見方に賛同する者は限られている。オックスフォード・バイオサイエンス・パートナーズ（米国マサチューセッツ州ボストン）に所属するベンチャーキャピタリストDouglas Fambroughは、「私の知る限り、アドバンス社以外にこの研究を行っている企業はない」と語る。米国の幹細胞研究を主導する1人も、匿名ながらより痛烈な批判をする。「ヒト体細胞核移植法の特許に相当な商業的価値がある、という見方そのものに疑問を感じている。なので、Hwangの研究によって会社の資金調達が邪魔されたというLanzaの主張を聞かされたとき、自分は目を白黒させてしまう」。

Caldwell自身は、そのような実験の成果にアドバンス社の将来を賭けるつもりはさらさらでないようすだ。「我が社では、この研究に関する他社の動向を評価してはいるが、多大な資源を投入する予定はない」とCaldwellは話している。 ■