



京都大学再生医科学研究所の中辻憲夫所長（右）と同大学同研究所の山中伸弥教授。京都大学にて撮影。

Profile

Reprogramming expert makes a lab in two countries

日米に研究室をもつ 幹細胞研究のエキスパート

Monya Baker

Published online: 5 July 2007 | doi:10.1038/stemcells.2007.51

<http://www.nature.com/stemcells/2007/0707/070705/full/stemcells.2007.51.html>

多能性の謎を解くため、太平洋を越えて「通勤」する山中伸弥教授

この6月、山中伸弥の名は、ニューヨークタイムズ紙やUSAトゥデイ紙をはじめとする主要メディアで盛んに取り上げられた。マウスの培養皮膚細胞を、胚性幹(ES)細胞とそっくりの細胞に変換させる技術を開発したためだ¹。同時期に他の2つの研究グループも同様の方法の有効性を報告している^{2,3}。こうした方法がヒトでも有効ならば、簡単な皮膚生検を行うことで、ひとりひとりの患者に合わせたES細胞そっくりの細胞を、胚や卵細胞を使わずに作り出すことができるだろう。すでに現在、いくつもの研究室が、細胞療法の移植用や薬剤のスクリーニング用に適した同様のヒト細胞を作り出す「レシピ」を手に入れようと、しのぎを削っている。

この発見のおかげで、世界でも最長クラスの遠距離通勤が始まった。山中は今年の8月から、10時間にも及ぶフライトを月に2回することになる（記事は7月

5日オンライン掲載）。グラッドストーン研究所（米国カリフォルニア州、サンフランシスコ）と、京都大学再生医科学研究所の間を行き来するのだ。

この通勤のきっかけは、山中の左手首に残る長く細い傷跡の記憶とともに、30年近く前にさかのぼる。柔道とラグビーに明け暮れていた若かりしころの山中は、神戸大学医学部に入学する前も在学中も病院の世話になることが多かった。そうした体験が山中を整形外科医の道へと導いたのだが、骨を固定したりギブスを割ったりする日々山中は満足できなかった。整形外科医の仕事は孤独なところがあり、ほかの研究者ともっと交流したいという思いが募った。「行き詰まりを感じ、状況を変えたいと思いました」。私が6月に京都を訪れた際、山中は当時を回想してそう語った。

脱出した最初の行き先は古典的な薬理学の世界で、大阪市立大学で犬に薬剤

を投与する日々を送った。ところがある日、進路を再び変えることになる論文を目にした。その論文には、目的の遺伝子を欠失させたマウスを作り出す方法が報告されていた。「1つの遺伝子を『ノックアウト』するということです」と山中はいう。「当時の私にとって、それは奇跡のように思えました」。そして彼は進路を変えることを決断した。当時の日本には、こうしたノックアウトマウスの作製に取り組んでいた研究者がわずかながらいたが、山中はかねてから日本を出たいと考えており、「50通か60通の履歴書」をさまざまな研究所に送付した。そして最終的に、グラッドストーン研究所のTom Innerarityから1枚のファックスを受け取った。サンフランシスコへ来ればノックアウトマウスが作れると約束してくれたのだ。

1993年、グラッドストーン研究所に到着した山中は直ちに、肝臓に腫瘍を発生

しやすいトランスジェニックマウスの研究に取りかかった。そしてc-Mycとよばれる遺伝子が、細胞が多種多様な細胞種に分化する能力、つまり多能性のすぐれたマーカーとなることに気づいた。そこで山中は、研究対象をマウスの個体全体から細胞へと移した。その後、日本へ帰国した山中は、最初に奈良先端科学技術大学院大学に勤務し、後に京都大学へ移った。

適切なマーカー遺伝子系があれば、抗生物質を投与することで、多能性関連遺伝子を発現していない細胞を死滅させることができると、山中は気づいた。とすれば、分化した細胞を再プログラミングし、それが多能性をもつかどうかを、リポーター遺伝子系を利用して調べることができるのではないかと考えた。

当初の計画では、cDNAライブラリーを使ってゲノムの広範なスクリーニングを行う予定であったが、最終的に山中は、対象を絞り込んだ方法をとることに決めた。共同研究者の高橋和利の手元には、多能性に関連する遺伝子が組み込まれたレトロウイルスベクターが揃っており、準備は整っていた。彼らは、すべてのベクターを細胞に感染させ、胚性幹細胞によく似た細胞の出現を待った。

取材に際して山中は、この研究の成功は運のよさに負うところが大きいと語ったが、グラッドストーン研究所の所長であるDeepak Srivastavaにいわせれば、山中の試みは、多数の遺伝子の組み合わせを系統的に同定する必要のある、大胆で技術的にもむずかしい実験であった。「彼は発想を飛躍させました」とSrivastavaはいう。「多能性を維持するために一群の転写因子が必要ならば、多能性を誘導するためには、それらの転写因子のうち1個か少数の組み合わせで十分なのではないかと考えたのです」。

しかし、必要なタンパク質の数を知る術はなかった。また、レトロウイルスを感染させた細胞が1個か2個の遺伝子を取り込む可能性は高いが、3～4個の遺伝子を取り込む可能性は極めて低い。多

くの研究者は、たとえ可能だとしても、多能性を誘導するためには10個以上の遺伝子が必要であると考えていた。「そんな実験を実際に行う者はほとんどいません」と、京都大学再生医学研究所の所長を務める中辻憲夫はいう。「たいがいの研究者はあきらめてしまうでしょう」。

「実のところ私達も、うまくいくとは思っていませんでした」と山中は振り返る。そして実験が成功したとき、当初は結果を公表することを躊躇した。そのころ、韓国の研究者Woo-suk Hwang(黄禹錫)によるヒト胚性幹細胞のクローン化成功の報告が、ねつ造であるとして激しく批判されており、そのため、特にアジアの幹細胞研究者のコミュニティ全体が守勢に立たされていた。山中は、結果の再現性が確認されるまで公表を延期することにした。

2006年の半ばに山中が最初の研究成果を公表すると、大きな興奮が巻き起こると同時に疑念の目も向けられた。そうしたなかでSrivastavaは、山中をなんとかしてグラッドストーン研究所によび戻そうと決心した。そして彼は研究所の出資者たちに対して、山中のような研究者には、たとえ本人が月に1週間しか研究室に来ることができなくとも、専任の実験助手(テクニシャン)、ポストドク、研究スペースを提供すべきだと説得を始めたのである。

そうした招来の動きがあったのだが、山中が太平洋をはさむ遠距離通勤者の道を選ぶことになったのは、結局のところ、日米の法規制のためであった。山中の妻は日本で医師をしているが、米国で患者を診療することはできない。そのため彼女と10代の娘たちにとっては日本に留まるほうがよい。ところが日本では、ヒトES細胞研究に関する法規制のために山中の研究が制限されてしまう。グラッドストーン研究所で山中は、ヒトES細胞におけるリポーター遺伝子系を設計・操作し、ヒトES細胞を分化させて、次にその再プログラミングを試みる予定

でいる。また京都大学では、培養皮膚細胞の研究を続け、レトロウイルスを必要としない再プログラミング技術の確立をめざすつもりだ。ゲノムに組み込まれないウイルスを使用する技術の開発にはまだ成功していないと山中は語る。

山中とグラッドストーン研究所の「永遠の」同僚たちの間には懐かしい思い出がいくつもある。Srivastavaには、山中のポストドク時代の実験助手たちが、彼を新ポストに招くための面接が終わるのを、ドアの外で待ちかまえていたことが印象に残っている。「山中にひと言あいさつしてハグをするためだけに、およそ40分も待っていたのです」。グラッドストーンの研究者に求められる条件の1つは、同僚たちと緊密に協力して仕事をすることである。そのためSrivastavaは、山中ならば、研究室に姿を見せる時間が短くともグラッドストーンのよきメンバーになれるはずだと強く思った。山中が数年前にともに研究した仲間と再び心を通わすようすを見てそれを確信したと、Srivastavaはいう。一方、山中自身は、ポストドク時代に体験したような研究者どうしの交流が待ち遠しいと話す。「ここだと、私は指示を出してばかりですから」と山中は京都の研究室を指している。「私は議論がしたいのです」。

中辻によれば、京都大学には外部に研究室をもつ教授が数人いる。中辻自身も15人のメンバーを擁する別の公的研究所を任されているが、その場所は京都南部で近い。海外の研究所と兼任の例は極めて少なく、移動にかかる時間は負担となるだろう。しかし山中はじっと立ち止まっているような人間ではない。中辻の話では、勤務時間後にキャンパス内をジョギングする山中の姿がしょっちゅう見られるそうだ。

Monya Baker は、*Nature Reports Stem Cells* のニュースエディター。

1. Okita, K. et al. *Nature* **448**, 313-317(2007)
2. Maherali, N. et al. *Cell Stem Cell* **1**, 55-70 (2007)
3. Wernig, M. et al. *Nature* **448**, 318-324(2007)