

# おれんじ通信

第 8 号

特集：講演 iPS 細胞研究の進展



発行：おれんじの会（山口県特発性大腿骨頭壊死症患者会）

連絡先：〒755-0035 山口県宇部市西琴芝 2-14-17-703

TEL 080-8865-7202

代表世話人：渡邊 利絵

Eメール：[yorangeion@yahoo.co.jp](mailto:yorangeion@yahoo.co.jp)

URL <http://blog.canpan.info/orange083/>

## 講演「iPS 細胞研究の進展」の掲載にあたって

今回、再生医療の最前線の特集に当たり文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワーク様のご厚意で報告書の転載を快く了承いただき、厚く御礼申し上げます。ノーベル医学賞受賞の山中伸弥教授のグループの研究報告の内容は理解しやすく、日々難病と対峙する多くの人々に希望をもたらすものです。皆様の力となればと願い掲載させていただきました。

## 1. 事務局活動報告

厚生労働省からのパブリックコメント募集について。障害者総合支援法（旧 自立支援法）が平成 25 年 4 月から施行されます。新法では障害者の範囲に難病患者を含めて福祉サービスの対象とします。まだ対象疾患や対象者の範囲については確定しておらず、（大筋では難病 130 種類と関節リウマチ、程度は厚生労働大臣が定めるとなっています）この部分についてのパブリックコメントを募集するものです。

締切が平成 25 年 1 月 12 日で時間が短かったため、事務局から皆さんにお知らせする時間がなく、誠に勝手ながら世話人の個人名で提出いたしました。以下に掲載します。

### 障害者の日常生活および社会生活を総合的に支援するための法律第 4 条第 1 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める程度（案）に関する意見

「厚生労働大臣が定める程度」の規定は、今回案において昭和 47 年の難病対策対策要綱における定義を踏襲した「継続的に日常生活、社会生活に相当な制限を受けるもの」となっておりますが、必ずしも難病患者の生活の現状を正確には反映していない表現で

あると考えます。

特発性大腿骨頭壊死症においては、内部疾患と異なった意味での日常生活や社会生活の制限をきたしますが、治療の時期や治療方法によって同一疾患であってもまた同一患者においてもその程度は大きく変動します。

若年者で発症早期では、免荷（体重をかけさせない）を厳重に指示します。

進行例では若年者であってもいずれは人工股関節全置換術を選択せざるを得ませんが、将来の再置換の可能性を考えると手術時期をなるべく遅らせたいと保存的に経過観察を選択する症例も少なくありません。この患者群では股関節痛による日常生活制限、歩行制限を様々な程度に伴います。具体的には立ち座り動作、車の乗り降り、階段や段差の昇降、しゃがみこみなどです。平地歩行はいったん歩き出せば比較的スムーズにできることが多いのですが予期せず股関節の激痛で突然歩行不能となることもしばしばおこります。良い時と悪い時の変動が大きい症例もあります。

骨切り手術を行い、経過良好な症例では長期にわたってとても良い股関節機能の時期があり、日常生活、社会生活、スポーツを含む余暇活動においても健常人となんら遜色のない機能である場合もあります。このような患者では難病であることを周囲の偏見を恐れて隠してしまい、無理を重ねていることもあります。結果的に 10 から 20 年後に二次性の関節症変化のために人工股関節全置換術を必要とすることになります。

人工股関節全置換術を実施した場合、疼痛、可動域、歩行能力いずれも良好になり、日常生活、社会生活における制限は軽減されますが、人工関節の場合は医学的な観点から患者指導として禁忌の動作(しゃがみこんではいけないなど)、重量物の扱いの禁止、原則として杖の常用、重労働や中等度以上のスポーツの禁止を生涯において行います。

以上を総合的に考えますと、告知案で示されている「施行令別表に掲げる特殊の疾病による障害により継続的に日常生活または社会生活に相当な制限を受けるもの」ではなく、第 27 回難病対策委員会資料（対象疾患及び対象患者の考え方）を引用させていただきますと、「特殊の疾病により生活面への長期にわたる支障がある程度」とすることが妥当だと考えます。

平成 25 年 1 月 12 日 （個人情報省略）

## 2. 今後の活動予定

「福祉の祭り」 3 月 3 日 宇部市総合福祉会館 （団体紹介、バザーなど）

問い合わせのうえ、条件が満たされていれば、申込みを検討します。



3. 次のページから、山中伸弥教授の講演「iPS細胞研究の進展」を掲載しています。



**山中 伸弥**

Shinya Yamana

京都大学 iPS 細胞研究所 所長  
文部科学省 iPS 細胞等研究  
ネットワーク運営委員会 委員長

**PROFILE**

1987 年 3 月  
神戸大学医学部 卒業  
1993 年 3 月  
大阪府立大学大学院医学研究科 修了  
1987 年 7 月  
国立大阪病院 臨床研修医  
1993 年 4 月  
Postdoctoral Fellow, Gladstone  
Institute of Cardiovascular Disease,  
San Francisco, CA, USA  
Research Fellow, University of  
California, San Francisco, CA, USA  
1996 年 1 月  
日本学術振興会 特別研究員  
1996 年 10 月  
大阪市立大学医学部薬理学教室 助手  
1999 年 12 月  
奈良先端科学技術大学院大学  
遺伝子教育研究センター 助教授  
2003 年 9 月  
奈良先端科学技術大学院大学  
遺伝子教育研究センター 教授  
2003 年 10 月  
独立行政法人科学技術振興機構  
CREST 研究代表  
2004 年 10 月  
京都大学再生医科学研究所  
再生誘導研究分野 教授  
2007 年 8 月  
Senior Investigator, Gladstone  
Institute of Cardiovascular Disease,  
San Francisco, CA, USA  
2007 年 9 月  
Professor of Anatomy, University of  
California, San Francisco, CA, USA  
2007 年 10 月  
京都大学物質-細胞統合システム拠点  
教授  
2008 年 1 月  
京都大学物質-細胞統合システム拠点  
iPS 細胞研究センター センター長  
2008 年 4 月  
独立行政法人科学技術振興機構  
山中 iPS 細胞特別プロジェクト  
研究総括  
2010 年 4 月  
京都大学 iPS 細胞研究所 所長

**講演**

**iPS細胞研究の進展**

①

**文部科学省iPS細胞等研究ネットワーク**

文部科学省iPS細胞等研究ネットワークは5つのプロジェクトで構成され、文部科学省を中心に国から様々な形で大きなご支援をいただいています。ネットワークでは、800名を超える研究者らが連携して情報を共有し、様々な研究材料を交換して、iPS細胞等を用いた再生医療や創薬等の研究を進めています。そして、シンポジウム等を通して国民の皆さんにいち早く研究成果を発信することを目的としています(図1)。

**iPS細胞とは**

皮膚細胞に4つの遺伝子を導入し、形や能力の全く異なるiPS細胞(人工多能性幹細胞)の樹立に成功したことを平成18年にマウスで、翌19年にヒトで報告しました。

iPS細胞はほぼ無限に増やせる非常に高い増殖能力と、様々な薬剤で処理することによって、私たちの体にある200種類以上の細胞へと分化する能力があることから、iPS細胞は万能性があるとも言われています。

iPS細胞を作製するには、まず、腕や太ももなどから数ミリの薄い皮膚組織を採取します。そして、その小さな皮膚組織を10センチ程度のプラスチック製の培養皿で培養すると、線維芽細胞が生え出し約2週間で培養皿一面を覆う程に増えます。それに4つの遺伝子を導入すると3~4週間程で、皮膚の細胞の中から形の全く異なる細胞が出現します。それがiPS細胞です。iPS細胞は場所と費用が許せば無限に増やすことができます。そして、増殖したiPS細胞は、薬剤や色々な方法で刺激することにより、多様な細胞へと変化します。現在では、皮膚の細胞からだけではなく、

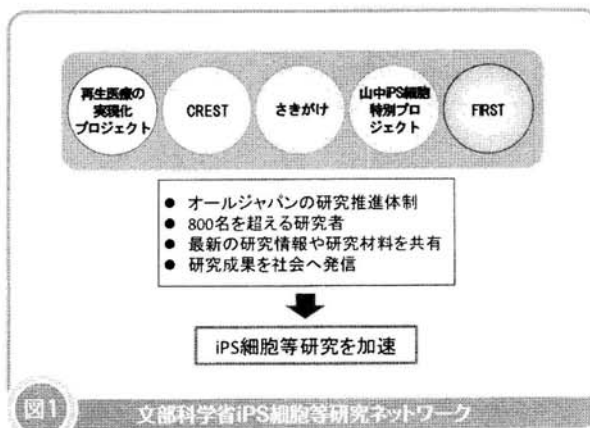
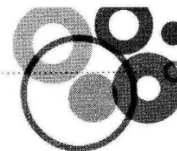


図1

文部科学省iPS細胞等研究ネットワーク

注) 左上よりお読みください。



②

わずかな血液の細胞からでもiPS細胞を作製することができます。

### iPS細胞の可能性

iPS細胞は再生医療と創薬等への応用が期待されており、世界中の研究者がiPS細胞技術を用いてこれらの研究をしています(図2)。

ヒトの遺伝子配列は、99.99%程度は同じですが、個人によってわずかな違いがあります。この違いが、背の高さや病気のなりやすさ等様々なことに影響しています。患者さんの皮膚や血液から作製したiPS細胞は、糖尿病や高血圧等の病気にかかりやすいといったその方の遺伝情報がそのまま含まれていると考えられています。

iPS細胞技術を用いることにより、患者さんの遺伝情報を保有した疾患の細胞を含む様々な種類の体細胞を大量に作製することができます。この技術で大切なのは、例えば50歳で患者さんが心臓病を発症した場合、この方の細胞からiPS細胞を経て作製した心臓の細胞は、病気になる前の0歳の時の状態に近いと考えられています。そのため、病気になった心臓に、iPS細胞から作製した元気な心臓の細胞を移植することで、心臓機能の回復を図る再生医療の実現が期待されています。

また、患者さん由来のiPS細胞から作製した細胞を培養し、患者さんの体で過去に起こったことを体外でもう一度再現することで、病気のモデルが作れると期待されています。この病態モデルを利用することで新しい薬の開発が大いに進むと期待されています。

### 再生医療への利用法

現在、我が国はiPS細胞を用いた再生医療研究に関して、世界のトップを走っています。最も臨床研究に近いと考えられているのは、網膜の細胞が悪くなり視力を失う病気で、iPS細胞から作製した網膜の細胞を移植して、視力回復を図るものです。平成25年頃には、効果や安全性を研究する臨床研究が始まると考えられています。

また、パーキンソン病や脊髄損傷、心不全、血小板や赤血球が不足する血液の病気等に対しても、iPS細胞から治療に必要な細胞を作製し移植することによって、これらの病気の治療を目指した臨床研究が近い将来始まると期待されており、私たち京都大学iPS細胞研究所(CiRA)でも多くの研究に協力したいと考えています。

### 問題点と解決策

iPS細胞は患者さん自身の細胞から作製できるため、例えば受精卵を用いるES細胞にある倫理的な問題

や、移植に伴う免疫拒絶反応も回避できると考えられます。

しかし、患者さん1人1人からiPS細胞を作製するには多額の費用がかかります。再生医療用のiPS細胞は、クリーンルームと呼ばれる非常に清潔な環境を維持した部屋で作製しなければなりません。また、培養に使用する試薬等も厳密に検査、品質管理されたものを使う必要があるため、研究用のiPS細胞を作製するのと比較して100倍程度の費用がかかります。さらに、iPS細胞を作製して他の細胞へと作り変えるには半年から1年の時間を要します。

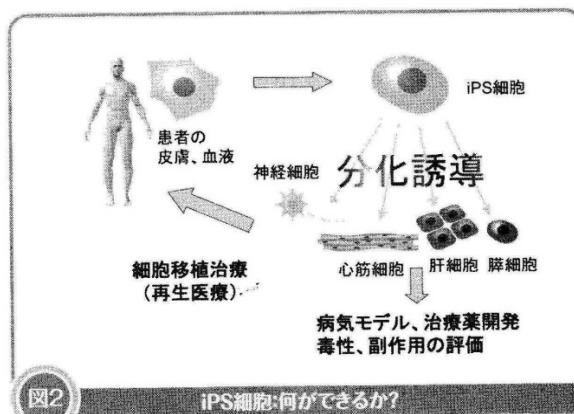
例えば脊髄損傷の場合、治療に有効な時期があるため、1年という長い時間を待つ猶予がありません。そこで、現在私たちは患者さん自身の細胞からiPS細胞を作る研究に加え、予めiPS細胞や神経、心臓等の細胞を作って保存しておくiPS細胞ストックという計画を進めています。

### iPS細胞ストック

iPS細胞ストックは、予め健康なボ

講演

iPS細胞研究の進展



よりお読みください。

③

ランティアの方から、血液や皮膚をいただいたり、また、胸帯血バンクから移植に使用できなかったHLA型ホモのサンプルをいただき、それらの細胞からiPS細胞等を作製して保存しておくという計画です。

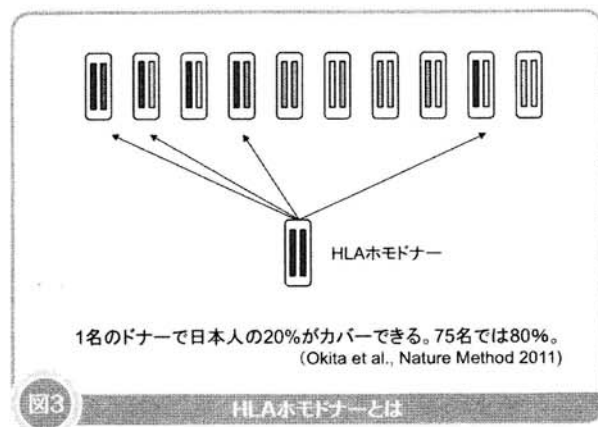
細胞移植の場合、患者さんご本人の細胞ではないため移植すると免疫拒絶反応が起こるといった問題がありますが、細胞の型であるHLA型を合わせることで免疫拒絶反応を弱めることができると考えられています。HLA型は両親からそれぞれ違う型が遺伝するため、数万種類の組み合わせがあり、全種類集めるのは、事実上不可能です。

図3で10個の四角をそれぞれの細胞、その中の赤色や緑色等の色がHLA型であると仮定します。この10名は全て異なる組み合わせをもっているため、それぞれに使用可能なiPS細胞ストックを作る場合、この10種類全てのiPS細胞を作製しなければなりません。

しかし、皆さんご存じの通りO型の血液は他の血液型の方にも輸血する

ことが可能です。実は、これと同様の現象がHLA型にも存在し、それは、偶然両親から同じHLA型を遺伝したHLA型ホモと呼ばれる細胞の型です。

例えば、両親から赤色のHLA型を遺伝したHLA型ホモの方から作ったiPS細胞を、上の赤色とそれ以外の違う色のHLA型をもつ方(図3左から1,2,4,9番目の方)に移植すると、この4名の方はもともと赤色のHLA型をもっているため、自分と区別ができず免疫拒絶反応を起こしません。この場合、たった1人のドナーの方から10名中4名の方に移植が可能であるという計算になります。実際に日本人で最も頻度の高いHLA型ホモの方の細胞からiPS細胞を作製すると、それだけで日本人の20%がカバーでき、75名の異なるHLA型ホモの方がおられると、約80%をカバーすることが可能となります。CiRAではまずこのような75名のHLA型ホモの方を探索し、ご協力をいただくことで、多くの日本人に移植可能なiPS細胞ストックを構築することを目標としています。



②

そのため、まず京都大学医学部附属病院で、ご協力いただける方の検査と血液や皮膚細胞の採取を行い、CiRAでiPS細胞を作製してストックする予定です。そして、ストックしたiPS細胞を病院、研究機関、企業へ分配し、移植や各種の医療応用に役立てていこうと計画しています(図4)。

既にCiRAでは、再生医療用のiPS細胞を作製するためにFacility for iPS Cell Therapy(FiT)という、細胞準備・調製のための施設を稼働させています。また、京都大学医学部附属病院では平成23年12月にiPS細胞臨床開発部が設置されました。iPS細胞臨床開発部では、HLA型解析等を含むiPS細胞の品質管理を行い、ドナーの方への説明や組織の採取等様々な検査が行える体制を整えており、iPS細胞ストック構築に向けた準備が着々と進んでいます。

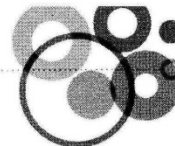
### 創薬への応用

iPS細胞を用いた創薬について、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を例に挙げてご紹介いたします。

ALSは全身の筋肉が少しずつ麻痺し、徐々に話すことも手足を動かすこともできなくなり、最後には呼吸もできなくなる進行性の病気です。ALSは筋肉が少しずつ麻痺していきませんが、原因は、運動神経である運動ニューロンにあります。人は、腕を曲げようとする、脳が腕の筋肉に曲がりなさいという命令を出します。その命令を脳から腕の筋肉まで伝える伝達役が運動ニューロンです。

ALSは患者さんの体内で、運動ニューロンだけが少しずつ変性したり、死滅したりする結果、筋肉が次第にやせ細って麻痺していく病気です。

注) 左上よりお読みください。



④

この病気は100年以上前から知られており、多くの研究者が研究してきましたが、残念ながら未だに有効な治療法はありません。人の病気は、多くの場合マウスや犬、猿等のモデルがあり、そのモデルで原因を研究し、薬の開発が行われてきました。そして、動物モデルを用いて開発した薬が人にも効果があった例が多々あります。

しかし、ALSは病気の原因や薬を探索するためのよい病気のモデルがありません。ALSの場合も最初は元気なマウスが途中から少しずつ麻痺するというモデルマウスがあります。そのモデルを用いていくつかの薬が開発されましたが、マウスには効果があっても、人には効果がないということを繰り返してきました。そのため、ALSに関してはやはりヒトの細胞で研究する必要があります。

ところが、患者さんから運動ニューロンをいただいたとしても、それはすぐに変性しているか、死んでしまった後です。また、神経の細胞は増殖しないため、運動ニューロンをいただいても、研究に使用するとすると、すぐなくなってしまう。病気の原因の究明や薬の開発には多量の細胞が必要となるため、研究用細胞の不足という問題がありました。iPS細胞技術の開発により、この問題を回避することができました。

患者さんの細胞からiPS細胞を経て作製した運動ニューロンには、病気へのかかりやすさ等、患者さんの遺伝子の情報が全て引き継がれているので、現在、世界中の研究者がこの運動ニューロンを用いて、病気の原因究明や新しい薬の探索を進めています。CiRAでも、神経内科医の井上治久准教授がALS患者さんと健康

な方それぞれのiPS細胞から、運動ニューロンを作製することに成功しています。そして、iPS細胞の段階では両者に違いは認められませんが、そこから運動ニューロンを作製すると、違いが生じることを発見しました。神経細胞は突起を伸ばしますが、ALS患者さん由来のiPS細胞から作製した神経細胞は、突起が健常者由来の細胞と比較して明らかに短いことが分かってきています。現在、このような違いが生じるメカニズムの研究や、短い突起を正常に戻す薬の開発に取り組んでいます。

### 世界の現状と日本

現在、世界中で iPS 細胞を用いた創薬の研究が大きく動いています。アメリカでは日本でいう厚生労働省にあたる研究機関 NIH やカリフォルニア、また、イギリスやフランスでもアルツハイマー病、統合失調症、糖尿病等、様々な疾患の方の細胞から iPS 細胞を作製し、それをバンクにして、世界中の研究者や企業へ提供する計画が実行に移されようと

しています。

再生医療の分野において日本は現時点ではトップを走っておりますが、これらの疾患や創薬の分野で油断していると、外国に追い越されるのが危惧されます。iPS細胞は日本発の技術なので、何とか負けないように日本の研究者、文部科学省、厚生労働省のご支援をいただいで、さらに研究を進めていきたいと思っております。

### 今後の目標

CiRAでは今後10～20年で、①iPS細胞技術を確認した上で知財を確保すること、②再生医療用のiPS細胞ストックを構築すること、③いくつかの病気について前臨床試験をクリアし臨床試験を始めること、④患者さん由来のiPS細胞を用いて薬の開発を行うことを目標としています。これからもネットワーク中心に日本の研究者が力を合わせて研究に邁進、努力していきますので、今後ともご支援のほど、よろしく申し上げます。

講演

iPS細胞研究の進展

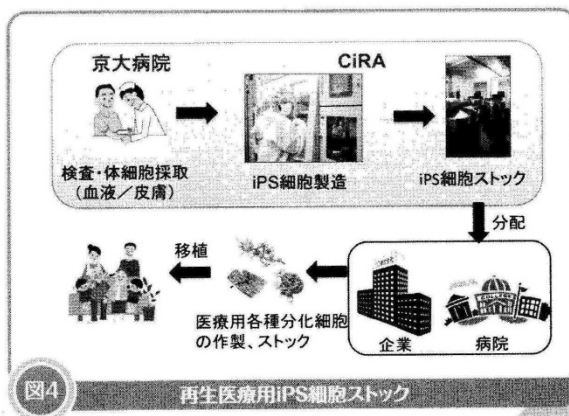


図4

再生医療用iPS細胞ストック

[文部科学省 iPS細胞等研究ネットワーク第4回合同シンポジウム 報告書より転載]

文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワーク第 4 回合同シンポジウム報告書より転載。

#### 4. 海外の医学文献より

##### 50 歳以下の患者でのセメントレス人工股関節全置換術、10 年以上の追跡調査。

Ryan K. Takenaga, MA, MD, et. al. J Bone Joint Sur Am. 2012 DEC; 94(23): 2153-2159

若い人の人工股関節の耐久性については、高齢者のそれに比べるとあまり報告がなかった。50 歳以下の 100 人の患者（115 股関節）を追跡調査した。内訳は変形性股関節症 32 例 39 股関節、特発性大腿骨頭壊死症 31 例 35 股関節などである。初回手術で、第 2 世代、ポーラスコーテッドの大腿骨ステムとセメントレス臼蓋コンポネントを使用した。患者には最低 10 年の追跡調査を行った。結果はセメント使用人工股関節全置換術を行った同年齢のグループと比較した。

【結果】10 年後の調査時（平均 12 年後）73 患者（82 股関節）が調査可能だった。17 人が死亡、10 人が行方が分からなかった。手術時の年齢は平均 40.1 歳だった。

3 名がステム周辺骨折が原因で再置換していた。臼蓋シェルや大腿骨ステムの緩みで再置換したものはなかった。エックス線所見でも緩みはなかった。これに対してセメント使用群では非感染性の緩みで再置換するものがあり成績は良くなかった。

ほかの原因で再置換になったものはセメントレスとセメントありとでは同等で、セメントレス群 12 例でポリエチレンの摩耗、反復性脱臼 2 例などだった。

WOMAC スコアは股関節機能を痛み、可動域制限、機能について 100 点満点で評価するものであるが、術前平均値 38.2（範囲 0～95）、37（0～87.5）、41.6（0～95.6）最終追跡時 85.4（25 から 100）、68.9（0～100）、75.5（11.3～100）だった。

大腿痛は最終追跡時 14 股関節（17%）にあり、11 例が軽度、1 例が中等度、2 例が重度だったが日常的な活動が制限されているという人はいなかった。

【活動性】最終追跡時、73 名中 59 名が歩数計を使った身体活動レベルのモニターに同意した。64 名が 6 分間歩行テストを実施した。

歩行量は年間換算で 154 万歩（範囲 77,000～326 万歩）ほとんどの人が 100 万から 220 万歩の間だった。（訳者注：一日換算では 4200 歩平均になります）

6 分間歩行の平均距離は 323m（8 から 503m）で、性別・年齢・体重を一致させた正常人の予測値（519m）より明らかに劣っていた。しかし、調査した患者のうち全くの健康な人は 25 例で、11 例が 1 つの合併疾患、28 例が 2 つ以上の合併疾患があった。6 分間歩行の成績の悪い人ほど合併症の数が多かった。（訳者注；人工股関節の問題でなく、内科的な合併症で歩くのが遅いということです）



## 5. お知らせとお願い

経費削減のため、次回より紙媒体不用で会報を電子メールで受け取り希望という方、ご一報ください。会報は現在 Word2010 で作成しています。互換モードが必要な方はその旨もお知らせください。参考資料は PDF です。

医学文献の原文をご希望の方も連絡をお待ちしております。紙か PDF か希望をお知らせください。(フリーソフトで自炊した PDF なので紙を推奨しますが)

医療講演会を今年こそは開催したいと思います。そこで、皆様からの希望をお聞かせいただきたく存じます。なるべく具体的に、時期と曜日時間帯、地域・場所(例; 下関市民会館、山口グランドホテル、など) テーマ(例; 再生医療、表面置換型人工関節、人工股関節再置換など)。特発性大腿骨頭壊死症に限らず、難病・障害者の使える社会保障制度や就労支援の現状、政策の学習でも、笑って元気が出る話でも、ためになって元気が出るものなら大歓迎です。ただし、特定の宗教関連やスピリチュアルな内容は遠慮させていただきます。できれば連絡ははがきかメールでお願いします。

## 編集後記

昨年、全国のご当地ゆるキャラ中、山口県のちよるるが堂々の 2 位になりました。人を和ませてくれるゆるキャラ、幼稚だという向きもありますが、今やいい大人もハローキティやリラックマなどの雑貨や服などを持っていることは珍しくありません。

最近の 30 から 40 代女性のあいだでゆるキャラが流行っていることについて、精神科医の香山リカ氏がこんな警告をしています。「かわいいキャラクターを外出時にも常に携帯し、それに癒され続けなければ自分がつぶされてしまうような状況は、子供の教育や収入、戸建てに住むなどの目標に対するストレス、不安や葛藤を反映している。その矛盾に気づき問題をどう解決するのか具体的な行動にまで至っていない」

ゆるキャラがもてはやされる世相は、そうなるとストレス、不安、葛藤に満ちているということになるのでしょうか。ちょっと考えさせられました。(文責 渡邊利絵)



ご存知、山口県代表キャラクターの「ちよるる」。