

## 本書によせて

たくさんの失敗が iPS 細胞樹立につながりました。  
失敗を恐れず、いろいろなことに挑戦してください！

山中伸弥

熱中できることがあると人生が豊かになります。  
人と違うことを恐れず、自分の楽しみを見つけてください。

高橋和利

## 序文

山中さんがノーベル賞に輝いた。予想していた事とは言え、嬉しい。特に現在 50 歳で、現役の教授である事が重要だ。実際、湯川先生、朝永先生、江崎先生（それぞれ物理学賞）、福井先生（化学賞）、利根川先生（医学生理学賞）と、私が身近に感じて来た受賞者は全員 40 - 50 歳台の受賞だ。朝永先生は 59 歳だったが、それでも大学で 5 年以上はそのまま研究されたはずだ。なぜ私が現役の教授の受賞をより重要と考えるのか？それは次世代への影響だ。すなわち第 2、第 3 の山中が日本から生まれるために、受賞者が現役の指導者として学生や研究者とじかに接する事の重要性を考えての期待だ。頑張れば指導してもらえる。それがだめでも、同じ場所で同じ空気を吸える。

私が小学校の時、教科書には湯川さんの写真が載っていた。まだまだ発展途上国だった日本の皆が誇りに思っていた。私は当時京都の下鴨に住んでおり、学区に湯川さんの家があった。そのおかげで、日本の誇りがそこのおじさんとして生きていると言う実感があった。この実感をどれだけたくさんの人に与えられるのかが山中さんの新しい課題だ。

そんな事を考えている時、一灯舎の平野会長が山中さんのオリジナルな論文を本に出来ないかと聞いてこられた。受賞の一報以後、多くの解説記事がメディアに掲載され、iPS 関係の本が書店に平積みで並ぶと言う光景に、食傷気味だった私は「これだ！なんとすばらしいアイデア！」と感心した。実際、iPS についての山中論文が出たのはつい 5 年前だ。即ち、まさに今起こったばかりの話だ。その生々しい専門論文を新たに日本語訳と解説を加えて本にする。すぐに、いろんなシーンが眼に浮かんで来た。中でも、日本中でこんなことが起こったらいいなと思ったシーンが、高校生が集まって山中さんのオリジナルな論文を輪読しているシーンだ。もしこんな風に山中さんや、山中さんの仕事が次世代に実感されたらなんとすばらしい事だろう。オリジナルな論文は専門家のもので、解説記事だけでいいのかもしれない。しかし、本物を読んでいると言う実感は重要だ。実際、今の大学生が教養の時代にオリジナルな論文を読む事は少ない。私自身も背伸びしてオリジナルな論文と初めて格闘したときの事を覚えている。免疫グロブリンの進化の論文だったが、読むと言うだけで興奮した。一人でも多くの次世代が、オリジナルな論文に触れたと言う実感を持つ。そこか

からこそ新たな山中が生まれるのではないだろうか。

こう確信して全面的に協力する事にした。2006年のマウス iPS 論文、2007年ヒト iPS 論文、そしてノーベル財団の受賞理由の3編の日本語訳を私の友人にお願いした。受賞理由はそれだけですばらしい解説だ。これを書いた、Jonas, Urban, Thomas はスウェーデンの若手幹細胞研究者で、私もずっと仲良くして来たが、本当にいい解説を書いてくれている。この実感をどれほど若い世代に伝えられるか？このため、私自身で解説を入れてみた。これにより、論文や受賞理由を伝えたい事についての実感を若い皆さんに伝えられれば幸いだ。

受賞理由として3人が書いているように、iPSがノーベル賞に選ばれた理由は、それが現代の生物学のパラダイムを変革したからだ。我々の体を構成する一つ一つの細胞が持っている遺伝子は同じでも、発生が進むと、成熟した細胞にとってあまり必要でない様々な遺伝子を使えないように鍵がかけられる。このおかげで、皮膚の細胞はいつまでも皮膚の細胞を造り続け、急に血液になったりしない。実際、皮膚細胞が神経になってしまったら私たちは生きていけない。その意味で、元に戻らない様にする機構は重要だ。しかし、山中さんはこの鍵が比較的簡単な方法で外せる事を示した。本書に載せた私の拙文にも書いたが、これを聞いた時の感激は言葉では言い尽くせない。パラダイムが変わったのだ！

最後にもう一つパラダイムシフトに関する面白い因縁話でおわろう。もう一人の日本人ノーベル医学生理学賞受賞者、利根川さんの仕事だ。利根川さんは個体の中で抗体が何百万種類も出来る機構を研究していた。そして、抗体遺伝子の一部が無くなる遺伝子再構成の存在を証明した。この発見は、私たちを構成する全ての細胞は同じ遺伝子を持っていると言うパラダイムを覆し、場合によっては遺伝子の一部を捨てる事もある事を示した。利根川さんがチャレンジしたパラダイムは、カエルの身体の細胞の核を未受精卵に移植して新しい個体を作るクローン研究の成果を基礎としていた。そう、今回山中さんと共同受賞した John Gurdon の仕事だ。こんな因縁に思いを廻らすと、やはりみんなどこかでつながっていると実感する。一人でも多く日本の若い世代が山中さんとつながる。それを願ってこの本を世に送る。

## はじめに

人（ヒト）を含む成体をつくる細胞は一つの受精卵から生まれます。ヒトでは成長するとこれが分化して 60 兆といわれる成体の細胞となります。一つの細胞が出来るには幹細胞と言われる細胞分化のもとになる細胞があり、その核にはこれから分化するためのいわば設計図が入っています。その設計図によって幹細胞は「自分自身」を作り出すと同時に「他の細胞に変化する」能力ももっています。この幹細胞により私たちの体の中で傷ついたり古くなったりした細胞が取り替えられます。怪我をしても消毒して治療すればその怪我が自力でなおるように幹細胞の役目は非常にたいせつです。この幹細胞について、世界中の生化学者は約 60 年以上にわたってその役割と人工作製を研究してきました。

現在では、幹細胞には成体幹細胞、胚性幹細胞（ES 細胞ともいう）と山中教授が作製に成功した人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の 3 種類があります。胚性幹細胞は受精卵やヒトの卵子から作製するので、ヒトの生命を操作すること、ヒト・クローンができる恐れなどの重大な倫理上の問題があり、それを活用していわゆる再生治療やパーキンソン病やがんなどの難病の治療薬の開発には問題があり、また、他人に応用すれば免疫不全の問題が起こります。

ところが山中教授の iPS 細胞は成体の一部皮膚や腸の細胞などから 4 つの遺伝子を使って作製できるのでこれは細胞の初期化（リプログラミング）と言われます。このような iPS 細胞を使って、体の一部を再生したり、治療するのは倫理上の問題や免疫上の問題は起こらないので、まさに生化学の分野での一大革命といえるでしょう。

本書はこの革命のもとになった山中教授らが書いて Cell という国際的に著名な専門誌に発表した 2 つの iPS 論文がノーベル賞の受賞の対象となったのを翻訳し解説を加えたものです。その iPS 作製の原理は意外にシンプルなものであり、高校の教科書生物 II に出てくる内容からほぼ理解できるので、若い人や、生化学や医学を志すひとびとや、難病に悩む人々

に広く読んで頂きたいと思います。この翻訳はニシカワ & アソシエイツの人が行ない、理化学研究所の発生・再生科学総合研究センターの西川伸一副センター長が監訳しました。「略語集」や巻末に用語集がついていますから広く一般の人でも読むことが出来ます。

山中教授は理研の遺伝子データ・バンクにある約 75000 の遺伝子からコンピュータを使って約 100 の遺伝子が幹細胞に関連があることをつきとめ、持ち前の、「目標にむかって突き進む強靱な意志力と忍耐力で」これを 24 の遺伝子まで特定し、そこからさらに一つずつ減らした、23 個について再生能力をチェックしていったついに 4 個に到達しました。最初の論文はヒトと同じ哺乳動物のマウスについて行なった実験で 4 個に到達したことについて 2006 年 8 月に Cell 誌に発表したものです。既に成長した細胞を未分化のものと細胞に戻すという、細胞の初期化いわゆるリプログラミングに成功したのです。これは世界的に大きな反響を呼び起こしました。その後ヒトの皮膚細胞からもリプログラミングにより iPS 細胞を作ることに成功しましたが、その実験については、同じ Cell 誌の 2007 年 11 月に発表しました。

これらの研究から山中教授は 2012 年のノーベル医学・生理学賞を受賞しました。本書の第 3 章にはノーベル賞の受賞理由の最大のものとなった細胞の初期化「リプログラミング」についてノーベル財団が行った詳しい解説が翻訳してあります。

余談ですが、私が昭和 28 年あこがれの京都大学経済学部に入った頃一回生は宇治分校に通いました。そこに、ある日、ノーベル賞受賞ホヤホヤの湯川秀樹博士が黒塗りのハイヤーで来られ「自然科学」の授業の一コマを使って、確か「現代物理学について」のお話をされました。その端正でハンサムで偉いがごく普通の紳士との出会いは一生の思い出としてまだ脳裏に焼きついています。「ワシ等も勉強すればあそこまで行けるかも知れへん」と皆思ったものです。同時に「京都大学はすごい所やなあ」と感激を新たにしました。

(平野皓正 記)

# 目次

序文	iii
はじめに	v
略語一覧	viii
第1章 特定の因子によるマウスの胎児および 成体の線維芽細胞培養からの多能性幹細胞の作製	1
第2章 特定の因子によるヒト成人の 線維芽細胞からの多能性幹細胞の作製	93
第3章 成熟した細胞を多能性になるようにリプログラミング することが出来る [ノーベル財団による発表・受賞理由]	155
第4章 iPS を考える	169
第5章 iPS の実用化, 現在の状況と将来の見通し	183
付録 A 専門論文の発表について	199
付録 B 用語集	209