

同じ名前でも別のもの？

堀江 正信

人類の細胞培養の歴史を紐解くと1900年代前半まで遡る。RousとJonesがニワトリ由来初代細胞を体外で培養することに成功したが、分裂回数に限りがあった。その後、培地などの培養環境のさまざまな改良を経て、1951年にGey夫妻によって無限に増殖可能な「細胞株」である子宮頸癌由来のHeLa細胞が樹立された。細胞株は無限に増殖できるために急速に広まり、ポリオウィルスの増殖を皮切りに、ガンやタンパク質の合成、放射線効果の確認など多くの研究に用いられた。しかし、当時培養できる細胞株は異数性の細胞が多く、ガンなどの疾患特異的なものが大半であり、正常な細胞の反応を見るためには不向きであった。当時の研究者たちは大人の正常な体細胞の培養を試みたが、短期間で増殖が止まってしまうなど、研究材料にはできなかった。その後、1957年にPuckらによって牛胎児血清などを使用したヒトの正常な体細胞の培養が成功したのだが、このとき偶然サンプルとして培養していたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞の長期培養安定性を発見し、CHO細胞株が樹立された。CHO細胞株はHeLa細胞株の時と同様急速に広まり、1980年代のヒト型エリスロポエチン、組織プラスミノゲン活性化因子の生産から、現在でも有用生理活性物質生産に多く用いられている¹⁾。

このように細胞株は多くの諸先輩方の努力によって、現在も研究や物質生産に広く貢献している。しかし同じ細胞株名（たとえば「CHO細胞」や「HeLa細胞」）ではあるが、研究室や培養環境によって多くの亜株が存在し、そのすべてを把握することはもはや困難である。これは同じ学名「ホモサピエンス」である我々でも、生活環境や文化によって多くの違いが生まれていることに等しい。研究の現場においては細胞株によって現象に違いが出ないことを担保するために、いくつかの細胞株を用いて検討することが一般的であり、物質生産の現場においては生産性の高い細胞株を作成・選択し、その細胞株にあった生産プロセスの構築がなされている。これらの細胞株の利用は、極論ではあるが、大半が細胞自身の品質や特性というよりも現象や生産性に重きが置かれており、細胞自身は道具でしかない。しかし、京都大学の山中伸弥教授のノーベル生理学・医学賞の受賞により、益々現実味を帯びている再生医療分野では、この細胞株自身の品質や特性が非常に重要な意味を持つ。

ここでは私が主に研究対象にしているヒトiPS細胞株

を例にとってご紹介する。ヒトiPS細胞株は一般的に、ヒトから採取した体細胞に遺伝子を導入することで樹立され、体を構成するさまざまな細胞に分化する能力である多能性と、無限に増殖することのできる自己複製能を併せ持った多能性幹細胞株であり、再生医療のための細胞源として期待されている。皆さんは一度の遺伝子導入で、どのくらいのヒトiPS細胞株が樹立できるかご存じだろうか？ 遺伝子導入効率や導入方法などによっても変化するが、数十から多ければ百株近いヒトiPS細胞株の樹立が可能である。この中から増殖性や分化能力などの品質を評価して、目的にあった細胞株を選択してくるわけであるが、その品質評価方法はまだ確立されていない。さらに、ヒトiPS細胞株は人工的に作製された細胞株であるため、一口に「ヒトiPS細胞」といっても、株によってその特性は大きく異なる。たとえば近年、さまざまな方法で樹立したヒトiPS細胞株から細胞移植治療や医薬品の毒性評価などへの利用が期待されている肝細胞へ分化誘導を行った結果、分化特性に大きな違いが見られ、この違いはドナー（細胞提供者）の遺伝的背景に依存することを山中教授らのグループが見いだしている²⁾。さらにマウスでの報告ではあるが、導入するプラスミドの初期化因子カセットの順番でも、株の特性に大きな違いが見られることが報告されている^{3,4)}。

このように、ヒトiPS細胞株は非常に有望な細胞ではあるものの、その特殊な樹立条件ゆえの違いがさまざまな障壁となりうる。たとえばヒトiPS細胞株を用いた再生医療を展望した際、細胞自身が製品となるために、より厳格な品質管理や培養プロセス設計が求められることは自明である。したがって株ごとに特性が違えば、その株に適したプロセス設計を行わねばならなくなり、コストの増加につながる。よって、これらの株間の違いを最小限に抑える培養プロセス設計が望まれ、日本のお家芸である発酵生産技術を基礎とした生物化学工学の果たす役割は非常に大きい。

- 1) ライフサイエンスアカデミー： <https://lifesciences-ac.com>
- 2) Yamanaka, S. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **109**, 12538 (2012).
- 3) Carey, B. W. *et al.*: *Cell Stem Cell*, **9**, 588 (2011).
- 4) Stadtfeld, M. *et al.*: *Nat. Genet.*, **44**, 398 (2012).