

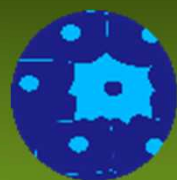


理化学研究所
生命医科学研究センター

こせき はるひこ
古関 明彦 先生

- 慢性炎症が引き起こすSASPと細胞運命転換
- 発生生物学の進歩とiPS細胞
- ナチュラルキラーT(NKT)細胞を用いる治療戦略
- 細胞運命転換のスピリチュアルなイメージ
- 複雑さと揺らぎを支えるシステム
- 鼓膜再生との類似
- 場の調整による治療というコンセプト
- 社会共創の新しいイメージ

細胞のリプログラムと『場の調整』による戦略



細胞運命転換を用いた 若返りによるがんリスク0の世界

ゼロ

座談会 2024年12月17日

宿野部 武志 × 水戸部 ゆうこ × 三成 寿作 × 松山 琴音 × 八木 伸高

一般社団法人ピーバック



どうしてもある、世の中へ

<https://ppecc.jp/>

地域でがんサロン
～CancerおしゃべりCafé



がんになっても安心できる社会へ

<https://sites.google.com/view/cancerosyabericafe/>

企画・製作・編集

八木 伸高 大桃 慶子
松山 琴音 栗原 千絵子

@一般社団法人YORIAILab



健康医療における社会共創
コミュニティ・ラボ

治験アンバサダープログラム
<https://www.yorialab.com/>



YORIAILab
キャラクター
ピッピー



水戸部 ゆうこ さん

がんサロンCancerおしゃべりCafé
ピアサポーター

がんでも生きづらさを抱えなくてすむ
社会であってほしい / 地域で、がんを
患った人に寄り添い、がんへの理解を
社会へ促す活動をしています。

著書「がんなのに、しあわせ」

宿野部 武志 さん

一般社団法人ピーバック
代表理事

社会福祉士 / 両立支援コーディネー
ター / 透析歴38年(3歳時慢性腎炎に
罹患) / 病気をもつ人の“こえ”の価値
を医療・社会に届け、より良い医療に
繋げる活動をしています。

慢性炎症が引き起こす SASPと細胞運命転換



八木 今日は、理化学研究所生命医科学研究センターの古関明彦さんから新しいがん治療戦略の取り組みについてお話いただきます。古関さんはAMEDムーンショット型研究開発事業の中で、「細胞運命転換を用いた若返りによるがんリスク0の世界」のプロジェクトマネージャーをされています。これは、「2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステナブルな医療・介護システムを実現」というゴールを掲げたムーンショット目標7の中のプロジェクトの一つで、がんの治療・予防を同時に可能にできないかということで研究をされています。

患者さんの立場の方々がこうした研究をどのように受け止めるか、ということがとても重要だと思うので、今日は、一般社団法人ピーバック代表理事の宿野部武志さん、がんサロンCancerおしゃべりCafeピアサポーターの水戸部ゆうこさんにお越しいただきました。どんどんいろいろな質問を寄せていただけたらと思います。また、倫理や社会の観点からどんなふうにこの研究がみえるか、ということで京都大学IPS細胞研究所の三成寿作さん、そして臨床研究のマネジメントを専門とする日本医科大学の松山琴音さんにも議論に参加していただきます。

では、古関さん、まずは研究内容について、説明いただけたらと思います。

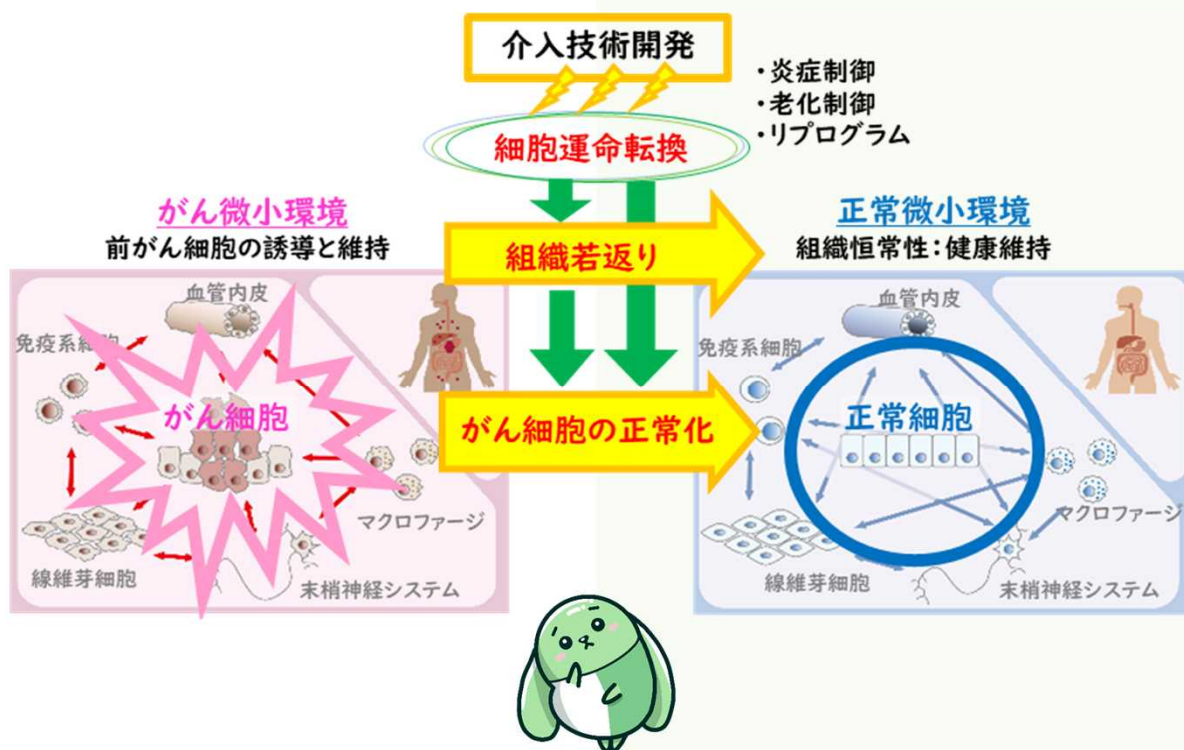
古関 皆さんご参加いただきありがとうございます。少し難しい、複雑な部分のある研究ですが、できるだけみ砕いて説明したいと思います。

今までのがん治療は、外科手術や薬物治療など、がんそのものに対する介入でした。近年ではがんそのものではなく免疫システムに介入する方法が開発されています。がんになると、免疫細胞が疲れて働かなくなりますが、もう一度起こしてあげると、きちんと治ります。起き過ぎてしまうとリウマチになることがあります。



SASPによって“がん”という状態から“正常な”状態に戻していけないかということを考えている

免疫療法にはいろいろありますが、二つの概念を応用した方法に取り組んでいます。一つは、「細胞運命転換」、リプログラミングとも言います。もう一つは「細胞老化分泌現象」(Senescence-associated secretory phenotype)、SASPというものです。



老化によってSASPという、サイトカインやケモカインなどのタンパク質が細胞から分泌される現象がおこり、がんを引き起こす慢性炎症となり、細胞に良い影響も悪い影響も及ぼすことが知られています。ところが、このSASPが、細胞の若返りなどの「細胞運命転換」を引き起こす潜在的な能力があることがわかってきました。つまり「諸刃の剣」なのです。

私たちは、iPS細胞(人工多能性幹細胞)の技術を応用することを考えています。iPS細胞は、身体の細胞に遺伝子を導入して、受精したばかりの胚のように初期状態に戻し、そこから分化していろいろな種類の細胞をつくることのできる、という技術です。このように細胞が初期化するメカニズムをリプログラミングといいます。これを応用して、がん細胞に対して「細胞運命転換」を起こさせることで、がん細胞を正常な細胞に戻すというものです。

つまり、iPS細胞をつくる技術をつかって、ある細胞集団にリプログラミングをかけたときに、この集団にリプログラミングがものすごく進んだ細胞とあまり進んでいない細胞が混ざっていると、SASPという現象が起こって、細胞が分泌タンパクを出し始め、その周りの細胞のリプログラミングを助けることがわかってきたのです。

発生生物学の進歩とiPS細胞



ここで少し、発生生物学がどのように進歩して、iPS細胞に辿りついたか、説明しましょう。「全能性」というのは、身体のあらゆる部分に分化することができる能力のことです。ネズミの受精卵は、通常の体内の細胞がもつ染色体と同数の卵にあった核と精子から入ってきた核が融合して2倍体になり、その翌日頃には2細胞に分裂します。この2つの細胞がそれぞれ2つに分裂すると、どの細胞も一匹のネズミをつくることができます。牛だと8細胞になるまでこれが可能なので、1個の卵から8頭の牛をつくるができます。このような1つの個体となることができる能力が「全能性」です。

受精胚ができた翌日から3日目にかけて「胚盤胞」がつくられてきます。3日目になると明らかに外側と内側が分かれて、胚の中の細胞それぞれに運命が決定されて、これはネズミになる細胞、胎盤になる細胞、羊膜になる細胞と決まっています。



このように細胞は時間が進むとどんどん分化して初期状態には戻れないと考えられていましたが、山中伸弥先生やジョン・ガードン先生が、分化した後の細胞から逆戻りして「全能性」ではないとしても「多能性」をもつ状態に戻すことができる、ということを見せたのです。実はこの考え方は既に第2次世界大戦が終わる頃にコンラッド・ワディントンというイギリスの生物学者が示していました。

ES細胞(胚性幹細胞)というのは、生殖補助医療などで要らなくなった受精胚を壊して、いろいろな細胞に分化させる、という技術です。iPS細胞は、受精胚ではなく、身体の細胞から、同じような多能性を持たせることに成功しました。臓器のもとになる細胞をつくれることが分かったのが2000年になります。これが重大な発見で、山中先生はノーベル賞を受賞しました。

ナチュラルキラーT(NKT)細胞を用いる治療戦略



このリプログラミング技術をいかに治療法の開発に応用できるか、と私たちが実験を重ねているのがナチュラルキラーT(NKT)細胞という免疫細胞です。NKT細胞からiPS細胞をつくって、そのiPS細胞をもう一度NKT細胞にして投与する、という方法を試みました。

このリプログラミングのプロセスの中で、細胞が若返る状態があることがわかってきたのです。この時、リプログラミングの程度のちがう細胞が混ざっていることで起きる現象を上手にコントロールすることで、治療効果を出していけないか、ということです。SASPによってサイトカインやケモカインなどのタンパクが分泌しますが、その数は、100とか200種類とか、そんな数ではない、500種類かもしれない。何が大事な要素として含まれているのか、なんでそんなにたくさんの種類が必要なのかは誰もわかっていませんが、ここから黄金のカクテルがそのうちできるかもしれないし、できないかもし



れない。ある人には黄金であっても、ある人には悪くしてしまうかもしれない。このSASPによって、がんという状態から正常な状態に戻していけないか、ということを考えています。

細胞運命転換の スピリチュアルなイメージ



宿野部 細胞運命転換とSASPという二つの概念について教えていただきました。SASPには、正の側面もあれば負の側面もあるということで、その見極めが本当にすごく難しいのだろうな、と思いました。

古関 ものすごく難しいです。いったい何種類のカクテルをつくって試せばいいのか。カクテルが薬になる可能性も毒になる可能性もあるので、簡単ではないです。

ただ、生体がもともと持っている恒常性はものすごく強いです。老化の定義は恒常性の喪失とすら言われているので、もともと持っている恒常性をどこまで元に戻せるかは、チャレンジになると思います。

宿野部 最初にこのテーマをいただいたときに、一般の患者市民が「運命」という言葉に対して何を想像するだろうか、と考えました。サイエンスや医療を基盤にして治療を受けている中で「運命」という言葉を聴くと、それはサイエンスとは違うカテゴリーにあるので、占いではないですが、ある意味スピリチュアルな言葉として受け取ってしまいました。



お話を聞いたら、「運命」という言葉の意味がわかってきましたが、がん治療の中にはエビデンスのない治療法もあってそれに引っ掛かってしまう人が残念ながらいるので、そうしたことに気をつけていこう、という中で「運命」という言葉がどう受け取られるかというところを考えます。

古関 「運命」というのは、実は、僕らがつくった言葉ではな

く、もともと発生学で使われていた言葉なのです。基本的に人間の表現型はおおよそ同じです。それぞれの細胞の運命は、その横にいる細胞が、周りに信号を送り、それによって同じ形が出来上がってきます。このため発生学者は「発生運命」「細胞運命」といった言葉を使うのですが、それは基本的には発生学のテーマのような部分です。

水戸部 運命というとならがないというか、自分ではどうにも変えられない、自分という体と人生を、歩いていかなければいけない感じがします。でも今日のお話から、集団の中に光を当てる人がひとり入ってくることで、その人の影響でいろいろなところが変わっていくような感じがして、そうした可能性が人の社会でもあってほしいと思いながら伺っていました。

「運命」というのは、実は僕らがつくった言葉ではなく、もともと発生学で使われていた言葉なのです。その細胞の運命は、その横にいる細胞が、周りに信号を送り、それによって同じ形が出来上がってきます。

古関明彦

古関 独裁者のような人が入ってくることもあるので、そういう人たちが出てこないように制度で縛ると、逆に良い人が現れることも抑制してしまいます。

水戸部 人を見ているような、人の社会を見ているような感じがしました。

古関 多かれ少なかれ、そういった側面はあります。細胞性粘菌などは1個の細胞で数種類の状態があり、ものすごく大きな模様をつくったり、ルールのある渦巻き模様をつくったり、いろいろなことをします。相互作用とか細胞の増殖などが加わりながらいろいろなものを表現します。生物学から社会の構造などを学べる部分はあると思います。

水戸部 面白いな、似ているな、と思いながら、伺っていました。

宿野部 負の面と正の面があるところで、よりそう思いますよね。

水戸部 物語というか、ドラマを見ているような、戦っているという感じもあります。

複雑さと揺らぎを支えるシステム



三成 教科書にはある程度固まった知識が載っていますが、免疫学の内容はどんどん変わっていきますよね。サイトカインの数にしても役割にしても、研究者にも分かっていないことがまだまだあるということが社会に伝わっていないような気がします。

古関 全くそのとおりです。研究者はいつも最後に何かが「分かった」と言いたい傾向がありますが、そうすると分かりやすいことに関心が集まります。500個のサイトカインやいろいろな遺伝子の発現、そこに免疫細胞がどのくらい関与しているか、どんどん細かく細分化されるので、一時的に受け入れられるモデルとして説明しますが、そこは新たな出発点にすぎなくて、次の議論がそこから始まります。

三成 細胞に対する「運命」や「時間」という言葉の使い方は、かつてのモデルがそのまま使えるのでしょうか。iPS細胞の作製を通じて、細胞の時間を巻き戻す、細胞を若返らせる、といった認識や表現は今後も変わらないのでしょうか。

古関 時間は一つの軸に過ぎません。違う状態にすることができる、ということを山中先生たちがiPS細胞によって示されました。時間軸によって、山中先生たちのiPS細胞によって示された違う風景になるのかもしれません。

人間が病気になると
それは何年もかかると
その細胞の小さな空間
の中だけでも小さな細
多量のやり取りが行く
わかれやすさがある
なことはいろいろ大々
研究分野の人が集ま
ることで多面的に研究
することです

古関明彦

三成 環境によって細胞のもつ意味や、振る舞いが変わるということは、細胞のあり方が場に依存するということで、細胞の状態にも揺らぎが生じるわけですね。ある細胞になったからといって、機能が一定というわけではなく、その場その場で役者のように役割を変えていくわけですね。

宿野部 細胞が正のメッセージを送ったり、負のメッセージを周りに送ったりということですが、例えば正のメッセージが周りに送られ、その環境が変わるとして、それ以外の部分では均衡を取ろうとして負のメッセージを送りだすとか、そんなことはありますか。

古関 いくらでもあると思います。僕らが実験的に計れる時間のスケールは短く、培養細胞などの実験だと1週間程度です。でも人間が病気になるときは何年もかかって、それぞれの細胞と細胞のとても小さな空間の中でのすごく多くのやりとりが行われます。

がんはとんでもなく複雑な現象なので、大切なことはいろいろな研究分野の人が集まって多面的に研究することです。治療介入の方法にしても、NKT細胞だけではなく、細胞の表面に出ているタンパク質やサイトカインなどに対し、いろいろな種類のモノクローナル抗体を準備しておいて、どの病気に使えるかまずは動物実験でチャレンジして、可能性があるなら患者さんに参加してもらって臨床試験を進めていく、という仕組みが必要です。

アメリカなら、一つのベンチャーが一つのモノクローナル抗体を開発して、当たりがありそうなら財力のある別の会社へ会社や特許を売って、といったアプローチがありますが、日本ではそこはまだ弱いですね。

鼓膜再生との類似



松山 私は以前に鼓膜の再生をする再生医療の支援業務に関わったことがあります。耳が聞こえなくなっていってしまっている人にとっては古傷なわけですが、足場を入れ、そこに成長因子を入れ、鼓膜を張らせるというのですが、傷をつけます。傷をつけることにより、治そうとするものが集まってきて、傷が治ろうという過程を利用して鼓膜を張らせます。

SASPの話も、ひょっとしたらもともと生体が持っていた創傷治癒過程が、慢性炎症やがん化の契機になっている部分もあるのかもしれないと思いました。ネットワーキングをしながら何かを治していく機能が備わっているのです、どうすれば治療のほうに行けるとか、という探索と似た部分があると思いました。



古関 考え方としては、ほとんど同じではないかと思います。それまでAという状態で平衡が出来上がっていたところを、Bという状態にしてあげる、その介入が何なのか。私たちは、まずは山中因子ではないか、と考えているわけです。しかし、傷を入れることによって、傷が入ったところにはサイトカインやケモカインの誘導とか、免疫細胞もいろいろ集まってきて、いろいろなことが起こり始めます。それが制御可能なかどうか、正しい方向なのか、それを見極めるのはかなり難しいことです。

場の調整による治療というコンセプト



宿野部 それは学問として確立されてきているのですか。場の調整というか、今までは抗がん剤とか細胞治療といったピンポイントのエッセンスが強かったですが、今の話はフィールドが動いて、場が調整されていくような、何かきっかけを与えてあげれば、それがシステムとして機能して、その場が変わっていき、トータルとして治療していくというメッセージがある気がします。

松山 確かに今まではあまりなかったものです。場面、場面でそれを使っているだろうと思われるものはあります。例えば糖尿病の患者さんの骨髄の中で、本当だったら骨髄の幹細胞が機能しないといけなく、糖のストレスを受けてすぐ疲れ切って、本当は働かないといけなく細胞が機能を失って傷が治らない。

生理学のほうでそうした研究をされている先生もいて、場が大事という概念そのものは出てきています。しかしそこに注目してその環境を変えていきましょう、ということがあまりなされてこなかったように思います。

古関 まさに、どのように場を変えるかというところは一番重要なところですよ。ただ複雑過ぎてよく分かっていませんでした。隣り合った細胞と細胞の間の相互作用や、そこからどのように広がっていくのか、そこを解析する技術も出始めてきているので、今後の何年間で研究が大きく進むことを期待しています。

社会共創の新しいイメージ



三成 臨床試験のあり方も変わるかもしれないですね。臨床試験では、これまで治療ターゲットや作用メカニズムが明確であることが求められてきたように思います。場を評価するとすると、インプットやアウトプット

といった概念も適合しないところがあるように思います。

松山 手術で切除したり、薬で生体の機能に作用したり、といったコンセプトとは異なるけれども、患者さんや社会の側のニーズがひょっとしたら状況を動かして、社会共創の役割を果たすかもしれません。メカニズムで全部説明されていなくても、患者さんたちが望むような結果でみて改善するのなら、それはリスクと比べてどうかという観点で薬にしましょうという考え方もあると思います。そこは患者さん、社会と一緒に薬をつくっていく考え方の源泉という気がします。

宿野部 患者さんには生活があるわけですね。朝、昼、晩の食事、仕事に行くとか、歩くとか走らなければいけないとか、飲み会に行ったら、飲みたくないけどお酒を飲まなければいけない、といった外部からの要因があります。そうした中でどのように研究、治療、薬を考えていくのか、それを社会共創というのかかもしれませんが、そこをどう融合して、つまるところは一人一人のオーダーメイドになるとしたら大変な労力、お金、時間がかかるので、どのように最適化するか、ということがありますね。



水戸部 私はがんの個別相談をしています、お金がかかるよね、という話になることがよくあります。エンドレス治療で、子どものため、家族のために生きていたいし、必要な治療上の対応が分かっている、生きていくことでお金がかかるという苦しさは進行がん患者にはあります。

延命する治療が開発されることは本当にありがたいし、感謝しているし、医療関係者からの支え、寄り添いなども日々すごく感じていますが、一方では子育てもあるし、日本は子育てにお金がかすくかかりやすいですね。それに、さらに追い打ちをかける形で医療費がかかる。どちらに重心を置くか、本当に悩みどころです。

古関 経済的な問題は本当に大事な部分です。どんな精密さ

で治療をするのか、どんな健康食品がいいのか。食事でも気をつけて、腸内環境を整えるなど、医療以外で重要なこともあります。

でも、占い師に相談しても解決にはならないし、精神科医の診療が解決になる場合も限られています。患者さんに安心をどのように届けるのか、研究成果だけではなく、取り組んでいるところをお伝えできれば、もしかすると支えにしていただけなのかもしれないと思います。

宿野部 先生の研究を多くの人に知っていただきたいと思います。一般市民は普段は医療に関わっていないし、いつか病気になることを忘れています。薬のことも治験のことも知らない人も大勢います。一方で、治療に全力を注がなければいけない患者もいるし、病気を抱えながら仕事をしている、食事でも身体にいいものを必ずしもとれない、という人もいます。

外部からの影響は、どのぐらい治療や薬に影響があるのか、どんな気持ちでいることが自分にとって、体にもいい影響があって、生きるモチベーションになるのか、いろいろな要素がある中で、いかにして自分の最適化を見つけていくか、という意味で社会共創は本当に大事だと思います。先生の研

究を分かりやすく、小学生、中学生が理解できるぐらいにかみ砕いて広く知ってもらった上で、私たちも考えていかなければと思います。

古関 研究者というのは閉じこもって研究ばかりしてしまいがちです。それを変えていく必要があると思います。コロナの前は、年に1回ぐらいずつは市民講座的なものをやらせていただいていたのですが、それがコロナ禍で難しかった時期がありました。しかし今は、少しずつ戻ってきていると思います。これからもこうした機会を設けたいと思っていますし、皆さんの質問にも回答していきたいと思っています。これまでの研究成果をもっと明確に社会に対して説明するという形で、社会還元していきたいと考えています。

八木 今日はありがとうございました。とても複雑な治療法だけれども、こうしてゆっくりと対話を重ねることで、患者市民の方たちも理解できるし、それを支えていこう、という気持ちがあれば生きる力になるかもしれない、という場面をみせていただいたような気がします。実際に治療法として確立させるにはいろいろなハードルがあると思いますが、社会全体で理解を深めて、研究成果を生み出す道のりに協働していけるような場をつくっていけたらと思います。



古関明彦先生と対話会参加者・スタッフ
理化学研究所 横浜キャンパスにて 2024年12月17日

左から、杉原美希さん 森仁子さん 栗原千絵子さん 水戸部ゆうこさん 古関明彦先生
宿野部武志さん 八木伸高さん 勝井恵子さん 松山琴音さん 三成寿作さん

この記事内容に関するお問い合わせ先:

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 研究開発統括推進室 基金事業課

©2025 この記事の著作権は国立研究開発法人日本医療研究開発機構に帰属します