

題名	iPS 細胞がつくる新しい医学
Title	New Medical Science Arising from iPS Cells
著者名	山中 伸弥
Author(s)	Shinya Yamanaka
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	Inamori Foundation: Kyoto Prize & Inamori Grants
受賞回	26
受賞年度	2010
出版者	公益財団法人 稲盛財団
Publisher	Inamori Foundation
発行日 Issue Date	8/20/2011
開始ページ Start page	104
終了ページ End page	134
ISBN	978-4-900663-26-3

## iPS細胞がつくる新しい医学

山中 伸弥

このたび第26回京都賞を受賞いたしましたことは、京都大学で日々研究をしている私にとりましてこの上ない喜び、そして光栄であります。稲盛理事長を始め財団の方々、またご選考いただきました先生方に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

また、本日はこのようにたくさんの方に私たち受賞者の講演会にお集まりいただき、感激しております。この会場で講演する機会は今年だけでも5回くらいありましたが、こんなに会場がいっぱいになったのは初めてです。また、さらに遠いモニター会場でもたくさんの方に視聴していただいております、本当にこのような素晴らしい場で講演させていただきますことを、大変喜んでおります。

### 整形外科医をあきらめ、基礎研究の道へ

私は学生時代、柔道やラグビーを一生懸命やりましたが、どうも運動神経が悪かったのか、怪我ばかりしていました。骨折だけでも10回くらいあり、昨日も頭の上から順番に数えておりましたら、途中で考えるのをやめたくなるほどで、鼻の骨だけでも2回折っています。私は整形外科医を目指して神戸大学の医学部に入学しました。医学生時代もラグビーをしており何度も骨折したのですけれども、卒業して整形外科医になりました。そして、大阪の病院で研修医として整形外科医のトレーニングを開始しましたが、残念ながら2年くらいの研修で、いかに自分に外科医としての才能がないかということがよく分かりました。

生まれて初めて自分で執刀した手術は、背中のアテロームという、皮膚のすぐ下にある脂の塊のような小さな良性腫瘍を摘出する手術です。普通の整形外科医であれば10分で終わる手術なのですが、私が執刀したところ2時間かかり、指導医の先生や看護師の方々からもあきれられました。これでは外科医としては役に立たない、自分が役に立つ道はないかということで、外科医をあきらめ、今、一生懸命基礎研究に取り組んでいる次第です。

### アメリカで学んだ2つのこと

大阪市立大学の大学院でまず4年間、基礎研究の勉強をした後、もっとしっかりとした研究者になりたい、そのためには日本よりアメリカに行こうと思いました。その

## New Medical Science Arising from iPS Cells

Shinya Yamanaka

It is a great pleasure and honor to receive the 2010 Kyoto Prize for me leading a research team at Kyoto University. I would like to take this opportunity to express my heartfelt appreciation to President Kazuo Inamori and the many others at the Inamori Foundation, as well as the members of the prize selection organization.

Today, I am thrilled to see such a large audience here at these commemorative lectures. To tell you the truth, I have had the opportunity to speak at this venue about five times since the beginning of this year, but I have never seen the hall packed like this before. I understand that there are also a large number of people who are watching a transmission of this lecture from the second venue. I am truly delighted to be given the opportunity to speak to you on this wonderful occasion.

### An orthopedic surgeon turning to fundamental research

As a student, I was dedicated to the sports of judo and rugby; however, possibly due to the fact that I was not a born athlete, I often found myself getting injured. Mentioning fractures alone, I must have broken my bones on at least ten different occasions. Out of curiosity, yesterday I tried to count the number of bones I had broken from head to toe, but there were so many that it made me want to give up. It suffices to say that just my nose was broken at least two times. I wanted to be an orthopedic surgeon and entered Kobe University's School of Medicine. Needless to say, I broke several bones while playing rugby even when I was a medical student, but after completing my course there I became a resident physician at a hospital in Osaka to undergo training in orthopedic surgery. Unfortunately, after undergoing my residency for two years or so, I realized that I had little or no talent as a surgeon.

The first operation that I performed in my life was the surgical removal of an atheroma, which is a small benign tumor, like a lump of fat that forms directly beneath the skin. An ordinary orthopedic surgeon would take only ten minutes to finish, but to the utter amazement of my supervisor and nurses, it took me a total of two hours. I thought that I was useless as a surgeon and began thinking of ways that I could be of some help. And so, I gave up my career as a surgeon and have since dedicated my time to fundamental research.



時はヨーロッパのことはあまり考えず、とにかくアメリカに行こうと思い、『Nature』や『Science』といった外国の有名な科学雑誌に出ている人材募集広告を見て、自分がやりたいと思うような研究内容の人材募集をしているアメリカの研究所に片っ端から手紙を書いて応募しました。

しかし、いかんせん、もともと外科医、しかも腕の悪い外科医で、わずか3～4年の研究経験しかない人間ですから、そういう意味不明の日本人を、給料を払って雇おうと思うアメリカの研究所はなかなか見つかりませんでした。手紙を出しても出しても返事が来ない。その中で1通だけ返事が来て、それがサンフランシスコからでした。一度電話で30分くらい話をしたら、契約成立ということで、確か11月頃でしたが、「大学院を卒業して来年の4月からうちに来なさい」と言ってくれる、とても奇特定の先生に出会うことができました。

それが、グラッドストーン研究所のトーマス・イネラリティ先生でした。当時、グラッドストーン研究所は、100年以上経っているレンガ造りの古い建物で、ここに私は1993～1996年の約3年間在籍しました (Fig. 1)。大学で博士号を取った後にさらに研究のトレーニングを積む身分として博士研究員 (ポスト・ドクトラル・フェロー) という制度があり、“ポストドク”と略しますが、私はここでポストドクとなることができたのです。

彼がトム・イネラリティ博士、私を雇ってくれた勇気ある奇特定の研究者であります (Fig. 2 左)。これは1995年のトムと私です。トムの指導のもと、私はアメリカで非常に充実した研究生活を送ることができ、いろいろなことを学びました。そのなかでも、「VW」と「NAT1」の2つが、今の私の基礎になっています (Fig. 3)。

VWを教えてくれたのはトムではなく、グラッドストーン研究所のプレジデントだったロバート・マーリー先生です (Fig. 4)。先生は私の京都賞受賞を祝うためにわざわざサンフランシスコから奥様と一緒に京都にお越しくださいました。マーリー先生はフォルクスワーゲンにずっと乗っておられ、VWはフォルクスワーゲンの頭文字ですが、もう1つ意味があります。それが“ビジョン・アンド・ハードワーク”です。研究者として、また人間として成功するためには、この2つを守れば大丈夫だと、私は今から十数年前に教えていただきました。それ以来、私はこのVとWの2つを常に心がけています。

日本人は、ハードワークは得意ですが、ビジョンを持つことが若干苦手です。私もそうですが、一生懸命働いているけれども、気がついたら何をやっているかわからな



Fig. 1

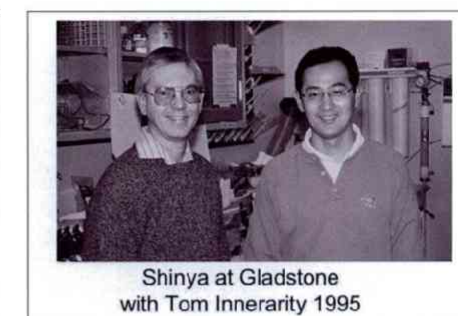


Fig. 2

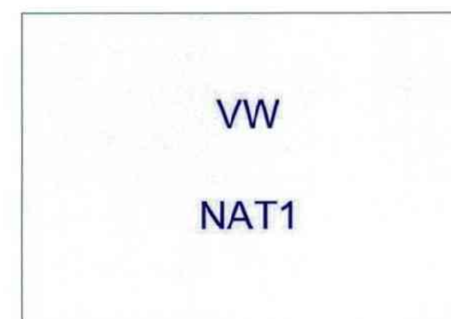


Fig. 3

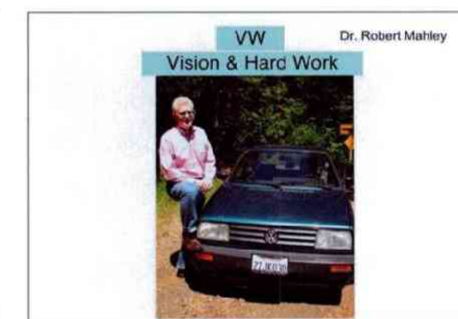


Fig. 4

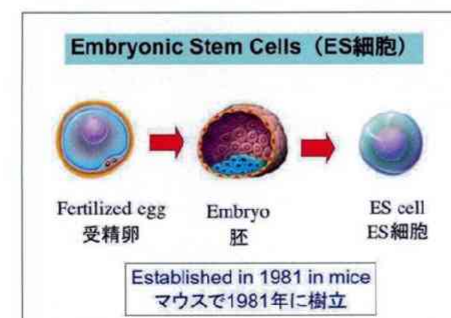


Fig. 5

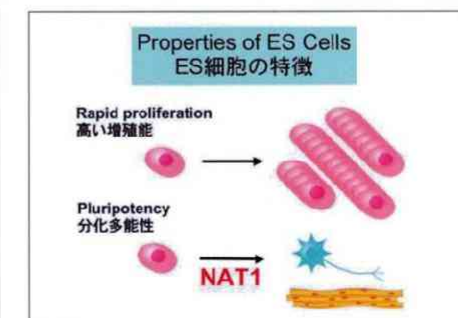


Fig. 6



いという状態に陥ることがよくあります。ですから、ビジョンをしっかり持ち、そのビジョンのためにハードワークすることの大切さを、マリー先生から教えていただきました。

もう1つの「NAT1」は、トムとの研究の中で私が見つけた新しい遺伝子の名前です。最初にこの遺伝子を見つけたのはがんの研究中だったのですが、その後日本に帰って研究を続けていくと、NAT1はES細胞（胚性幹細胞）に非常に大切な遺伝子であるということが分かりました。

### ES細胞とは何か

ES細胞とは何かというと、私たちの生命は、ネズミもカエルも同じですが、1つの卵子と1つの精子が受精して受精卵になることから始まります。たった1つの受精卵がどんどん細胞分裂を繰り返して、数日経つと「Embryo」(胚)という十数個の細胞の塊になり、お母さんの子宮に着床します。つまり、胚が子宮の壁に潜り込むと妊娠が成立し、そこからどんどん様々な臓器ができて赤ちゃんになっていきます。そこで、ちょっとかわいそうですが、胚が子宮の壁に潜り込む直前、つまり妊娠が成立する直前に、マウスのお母さんの子宮から胚を取り出し、体外でばらばらにして実験室で長期培養することに成功したのが、ES細胞です (Fig. 5)。「Embryo」(胚)からつくった「Stemcell」(幹細胞)だから、ES細胞 (Embryonic stem cells) という名前がつけられました。1981年、今から二十数年前に、イギリスの研究者がハツカネズミの胚を使ったES細胞の作成に初めて成功しました。

ES細胞は、他の細胞にはない大変な力を2つ持っています (Fig. 6)。1つ目は増殖力が非常に高いことです。1つのES細胞を1億個に増やすのは実に簡単で、場所とお金さえあれば1兆個に増やすこともできるほど、どんどん増える細胞です。もう1つは、動物の体をつくる細胞は200種類以上あると言われていますが、ES細胞からは神経でも、筋肉でも、体のすべての細胞をつくりだすことができます。これを「分化多能性」と言います。

私がアメリカで見つけたNAT1という遺伝子についてネズミを使って調べていくと、ES細胞の2つ目の特性である分化多能性に関して、NAT1が非常に大切な役割をしていることが分かりました。NAT1を見つけた時には全然予想もしていませんでしたが、私はこの時から、ES細胞はどうして他の細胞にない能力を持っている

### Two things that I learned in the United States

I learned about fundamental research for four years at Osaka City University's Graduate School of Medicine, but I still felt the need for further studies to become a more grounded researcher. For some reason, I decided to go to the United States rather than staying in Japan. I'm not sure why, but I didn't give much thought to studying in Europe at that time, and I was intent on traveling to the States. So, I closely checked classified ads in well-known foreign scientific journals like *Nature* and *Science* to send out applications to every research institute in the States offering a researcher position that I might be interested in.

However, to my great regret I was merely a rather incompetent surgeon with only three to four years' experience as a researcher, and so it was not easy to find an American institute that would agree to put a strange young Japanese man on their payroll. I kept writing letters only to receive no reply. I did receive a response from a researcher in San Francisco, though, and after talking on the phone for about 30 minutes we reached an agreement. This was probably around November (in 1992), and that commendable researcher kindly invited me to come over in the following April upon finishing my graduate school.

The man in question was Dr. Thomas Innerarity of the Gladstone Institute of Cardiovascular Disease. Back then, the Gladstone Institute was housed in a more than 100-year-old brick building, and I spent about three years there from 1993 to 1996 (Fig. 1). After receiving a Ph.D. from the university, one may undergo additional research training as a postdoctoral fellow, and it was at the Gladstone that I was accepted for a postdoctoral position.

This is Dr. Tom Innerarity, the benevolent researcher who had the courage to offer me the position (Fig. 2. left). This picture was taken in 1995. Under his guidance, I was able to enjoy a highly fulfilling life as a researcher in the United States. Of the many things that I learned there, "VW" and "NAT1" serve as the foundation of what I am doing at present (Fig. 3).

Actually, it was not Dr. Innerarity who taught me "VW," but Dr. Robert Mahley, who was at that time President of the Gladstone Institutes (Fig. 4). Dr. Mahley and his wife have kindly come all the way from San Francisco to Kyoto to congratulate me on receiving the Kyoto Prize. Dr. Mahley has been a long-time driver of Volkswagen vehicles, and so "VW" could obviously stand for Volkswagen, but there is another meaning behind it: "Vision and Hard Work." About ten and



のだろうと強い興味を持つようになり、それ以来十数年間ずっとES細胞の研究を続けています。

ですから、グラッドストーンで学んだ「VW」、それから「NAT1」が、今の私の基礎になっているわけです。

### ポスト・アメリカ・デプレッションを超えて

アメリカで充実した研究生生活を送って、よし日本でも研究を続けるぞと思って帰ってきたら、1年もしない間に病気になってしまいました。PADという病気です(Fig. 7)。今日は医療関係の方もたくさんおられると思いますが、恐らくこのPADという病名は聞かれたことがないと思います。なぜかという、私たちが勝手に名付けた病気だからです。PADとは何の略かといいますと、「ポスト・アメリカ・デプレッション(アメリカ後鬱病)」です。

アメリカでは、マリー先生が作られたすばらしい研究所の中で好きな研究を朝から晩までしていればよかったのです。スタッフにも恵まれ、研究費の心配も必要ありません。研究成果をディスカッションする相手も周りにたくさんいました。研究者にとってはすばらしい環境だったのですが、日本に帰ってくるとがらりと変わってしまいました。まず研究費がなかなか取れないこと。私はアメリカから研究用のネズミを3匹連れて帰り、そのうちの1匹にはトムという名前をつけてかわいがりました。しかし、「ねずみ算」という言葉がありますように、3匹が1ヶ月経つと20匹になり、半年経つと200匹になりました。アメリカでも「ねずみ算」で増えるのは同じですが、ちゃんとネズミの世話をしてくれる専門の人がいて、研究者は実験だけすれば良かったのです。しかし、日本では、ネズミの世話も全部自分でしなければならない。研究をしているのかネズミの世話をしているのかわからない毎日でした。

もっとつらかったのは、自分の研究を理解してくれる人が周囲にあまりいなかったことでした。医学部でネズミのES細胞の研究を一生懸命していると、周りの先生から「その研究は面白いと思うけど、もうちょっと医学の役に立つことをしたほうがいいのではないかと」アドバイスを受けました。だんだん落ち込んできて、もう研究をやめよう、下手でも手術をやっているほうがまだ役に立つかもしれないと思うようになり、本当に研究をやめる直前まで行きました。

しかし、幸いにも2つの出来事のおかげで私はPADから回復することができまし

some years ago, he told me that, as long as I held onto those two ideas, I would surely be successful as a researcher and human being. Ever since then, I have always kept these notions of “V” and “W” in mind.

It is often said that the Japanese are good at working hard, but they may not have visions. I must say that this generalization applies to me. I think that I work very hard, but I often find myself not knowing exactly what I am doing. Dr. Mahley showed me the importance of having a clear vision, and working hard to fulfill that vision.

Another important thing that I learned about in the States is “NAT1,” which is the name of a new gene that I discovered in a project Tom and I were involved in. To be precise, we were engaged in cancer research at the time that we first discovered this gene, but it was not until I returned to Japan and continued my research that I realized that the NAT1 gene plays an essential role in embryonic stem cells, or ES cells for short.

### What are ES cells?

Let me explain what ES cells are. Human life—just like that of mice and frogs—begins when one egg cell and one sperm cell join together to become a fertilized egg. A single fertilized egg then divides repeatedly over several days until it becomes an embryo, or a mass of ten or so cells, and nidates in the mother’s uterus. In other words, pregnancy begins when an embryo attaches into the uterine wall, after which it develops one organ after another to eventually become a baby. It may sound a little sad for the embryo, but immediately before it makes it to the uterine wall, that is, before pregnancy occurs, the embryo can be removed from the uterus, taken apart, and cultivated in a laboratory for a few weeks. This is how an ES cell can be created (Fig. 5). Because it is a stem cell made from an embryo, it is called an “embryonic stem cell.” In 1981, more than 20 years ago, British scientists successfully derived the world’s first ES cells from mouse embryos.

ES cells have two distinctive properties of immense potential that no other cells possess (Fig. 6). First, their proliferation potency is extremely high. It is quite simple to multiply one ES cell into one hundred million. If you have the facilities and finances, you can even increase that number to one trillion. The proliferation occurs at a surprising rate. The other property of ES cells is that they are capable of developing into any kind of cell in a body, including a nerve cell



た。まず1つ目ですが、アメリカで1998年に人間のES細胞がつくられました。ジェームズ・トムソンというウィスコンシン大学の先生が、着床直前のヒトの胚を取り出し、マウスのES細胞と同じように高い増殖能と様々な細胞に分化できる能力を持つヒトES細胞を樹立することに成功したのです。それまではES細胞といえばマウスしかなく、私もマウスの研究をしていたのですが、人間のES細胞ができました。

そうすると、ES細胞は医学のためになるということで、突然大きな脚光を浴びるようになりました。なぜかという、人間のES細胞を大量に増やし、神経細胞、心臓の細胞、膵臓の細胞など様々な細胞を大量につくりだすことができれば、脊髄損傷や心不全、糖尿病の患者さんに、元気な神経細胞や心臓の細胞、インシュリンをつくる細胞を移植することによって病気を治せる可能性があります。いわゆる再生医学に使えると期待されるようになりました (Fig. 8)。「もっと医学に関係のある研究をしろ」と言われていたのに、一気に流れが変わったのです。おかげで私はかなり元気になってきました。「そうか、ES細胞の研究は医学の役に立つんだ」と。

しかし、何事にも良いことと悪いことがございます。人間のES細胞は非常にすばらしい可能性のある細胞ですが、受精卵、胚からしかできません。そのため、心臓の悪い患者さんにES細胞からつくった心臓の細胞を移植すると、他人の細胞なので拒絶反応が起こってしまうという問題があります。さらに、たとえ医学のため、患者さんを助けるためとはいえ、生命の萌芽である人間の胚を破壊してしまっているのかという倫理的な問題があります (Fig. 9)。そのため、いまでも世界にはヒトのES細胞研究に反対の立場を表明する人はたくさんいます。このような課題はあるものの、人間のES細胞ができたことによって、私のポスト・アメリカ・デプレッションは随分軽減されました。

さらに翌年、もう1つの出来事が起こりました。1999年にそれまでの大阪から奈良先端科学技術大学院大学に研究の場を移し、初めて自分自身の研究室を持たせていただくことになったのです (Fig. 10)。奈良先端大はアメリカの研究所に負けない非常にすばらしい研究環境があります。日本の国立大学の中では研究費にも非常に恵まれ、日本中から優秀な研究者が集まり、優秀な大学院生が大勢います。ここで自分の研究室を持たせていただいたこと、また人間のES細胞ができたことによって、私のPADは消えていき、下手な整形外科医に戻ることなく、研究を続けることができました。

and a muscle cell. It is said that there are more than 200 different kinds of cells that make up the adult body. This property is referred to as “pluripotency.”

As I used mice to study the NAT1 gene that I discovered in the United States, I realized that this gene plays an extremely crucial role in pluripotency, the second significant property of ES cells. I never suspected this at all when I first discovered NAT1, but from that time on I began to have a strong interest in finding out why ES cells have abilities that cannot be found in other cells, and I have continued my research on ES cells for more than ten years ever since then.

As such, it is safe to say that “VW” and “NAT1,” which I acquired at the Gladstone Institute, provide the foundation of my research.

### Overcoming “Post America Depression”

Having led a fulfilling research life in the United States, I came home highly motivated to pursue my research interests in Japan, but became ill in less than a year. I had an illness called PAD (Fig. 7). I believe that there are many medical professionals in the audience, but I doubt that any of you have heard about this disease named PAD. That is because it is a name that some people and I jokingly came up with. PAD stands for “Post America Depression.”

In the United States, all I had to do was become absorbed in my favorite thing—doing research—day in and day out at the wonderful institute established by Dr. Mahley. I was fortunate enough to be blessed with wonderful staff members, and did not have to worry about where my research funds were coming from. I also had many persons nearby with whom I was able to discuss my research findings. It was simply an ideal environment for a researcher. However, things were completely different in Japan. First of all, research funds did not come easily. I brought three mice for research with me from the States and named one of them Tom and treated him like a pet. We have a phrase in Japan, “multiply like mice,” referring to the way that they increase so rapidly: the first three became twenty in one month, and two hundred in six months. In the States, too, they breed exponentially, but there is always someone who takes care of the mice, and researchers only need to worry about the experiments, whereas in Japan, the researchers have to take care of their own mice. I ended up spending days not knowing if I were doing research or simply taking care of the mice.

What was even more trying was that there were few people around me who



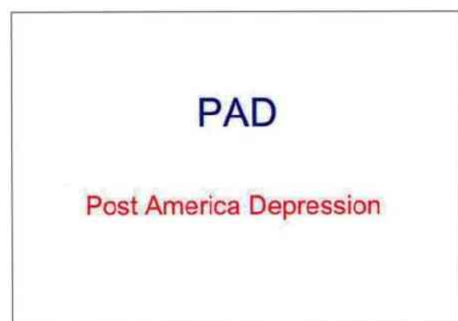


Fig. 7

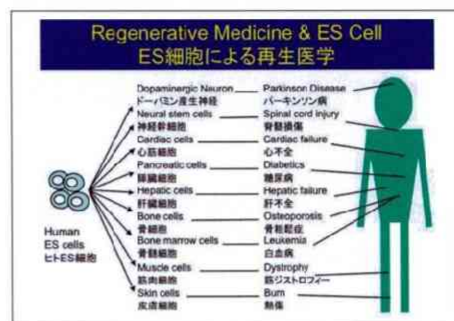


Fig. 8

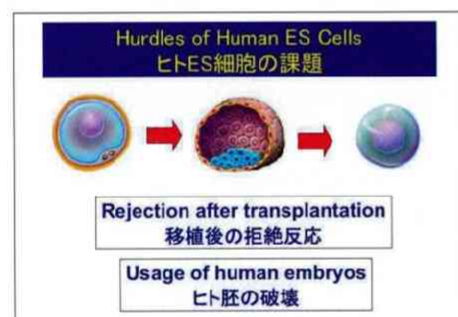


Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11

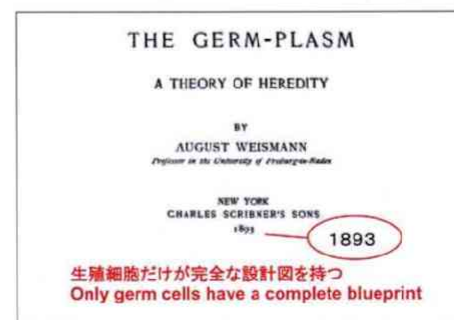


Fig. 12

understood what I was doing. I was working hard on the research of mouse ES cells at a university medical department, when my senior researchers suggested that I should try something different that would be of some value to medical science, even though they too found my research interesting. Then I began to feel down, eventually reaching the point where I began to think that I should give up my career as a researcher and return to a job as a surgeon where, even if I were clumsy, I could still be of some help. At that time, I really was on the verge of discontinuing my research.

Fortunately, two events occurred then that helped me to recover from PAD. First, human ES cells were generated in the United States in 1998. A professor at the University of Wisconsin-Madison, Dr. James Thomson, took a human embryo immediately before it became implanted in order to derive human ES cells with properties of rapid proliferation and pluripotency to differentiate into a wide range of cell types like mouse ES cells. Before that, there had only been mouse ES cells, and I too was studying mice, but now we were finally able to obtain human ES cells.

Then, ES cells suddenly came under the spotlight due to their potential benefits to medical science. If human ES cells could be multiplied in large quantities to generate various cell types, such as nerve cells, cardiac cells, or pancreatic cells, there would be a possibility of curing patients with spinal cord injuries, cardiac failures, and diabetes by transplanting cells that could generate healthy nerve cells, cardiac cells, and insulin. Expectations were suddenly high that ES cells might be used for regenerative medicine (Fig. 8). I had long been advised to do research that would contribute to medicine, but the tide had changed overnight. At that time I happily recovered my spirits, knowing that ES cell research could be beneficial to medical science.

However, there is a positive and negative side to everything. Human ES cells have truly wonderful potential, but they can only be derived from fertilized eggs and embryos. Because of this, transplanting cardiac cells differentiated from ES cells into a patient with a heart disease can result in immune rejection because, after all, they are someone else's cells. Furthermore, we are presented with an ethical issue: Should we allow the destruction of human embryos—the very germination of a human life—even if it is for the sake of developing medical science or helping patients (Fig. 9)? Naturally, there are still many people around the world who oppose the research of human ES cells. In spite of all this controversy, for me the birth



## ES細胞の課題を克服する新たなビジョンの樹立

さて、1999年12月1日に奈良先端大に着任して最初に行ったことは2000年問題への対応です。2000年1月1日、元旦の夜中12時に大学に行って、停電になっていないかどうかを確かめたのを覚えております。

2000年問題が事なきを得て、落ちついて研究を始めるに当たってまず考えたのは、魅力的なビジョンを持つということでした。そうしないと、4月に入学してくる大学院生が研究室に来てくれないのではないかと思ったのです。奈良先端大のバイオサイエンス研究科には生物系だけで二十数個の研究室があり、毎春日本全国から入学してきた約120名の新入生を取り合う争奪戦が展開されます。選ぶ権利は学生さんにあります。私のところはできたばかりの小さな研究室です。普通、研究室のトップは教授ですが、私は助教授で、上に教授がいません。一応自分の研究室ではあるものの、助教授ということで、部屋の広さもスタッフの数も他の研究室の半分という状態です。当時の私は30代で、全く無名で、研究費もあまりない。そういう研究室に学生さんが来てくれるのだろうか。大学院大学というのは学部のない大学ですから、大学院生が1人も来ないと相当まずいことになります。さて、どうしたら学生さんが来てくれるかという時に、マーリー先生の言葉を思い出し、これは魅力的なビジョンを持つことだと考えました。お金はすぐには増えませんが、ビジョンはいくらでも持てるからと、一生懸命考えてつくった研究室の長期目標が「ES細胞のような多能性幹細胞の樹立」でした。

私は、アメリカで見つけた遺伝子が偶然にもES細胞に重要な働きをする遺伝子であったことから、ES細胞の研究を始めたわけです。そして、人間のES細胞ができて、その研究が医学のために非常に役に立つ可能性が出てきました。しかし、ヒトのES細胞にはヒトの胚を使うという非常に大きな問題がある。それなら、ES細胞と同じような働きをする細胞を他人の受精卵からではなく、患者さん自身の体の細胞、例えば皮膚細胞からつくればES細胞の問題は解決すると思いました。分化した細胞をもう一度受精卵に近い状態に戻すことを、科学用語で「初期化」と呼びます。皮膚細胞を「初期化」してES類似細胞に変えようというのが私のビジョンでした (Fig. 11)。

さて、4月には120名の新入生の前でそれぞれの研究室の代表が自分の研究室の宣伝をする機会があり、私も研究室の代表として一生懸命このビジョンをとうとうと語ったわけです。私も基礎研究を始めてすでに10年以上経ておりましたから、本当にでき

of human ES cells significantly helped to ease my Post America Depression.

Another major event occurred to me in the following year. In 1999, I moved from the Osaka City University to the Nara Institute of Science and Technology, or NAIST, where I was given my own laboratory for the first time (Fig. 10). This national institute offers a splendid research environment, which is on par with that of its counterparts in the United States. With an abundance of research funds, NAIST draws many talented researchers and graduate students from around the country. Now that I had my own laboratory there and human ES cells had become a reality, my PAD began to disappear, allowing me to continue with my work without having to revert to a career as an inept orthopedic surgeon.

## Establishing a new vision that overcomes issues with ES cells

So, I took up my new position at NAIST on December 1, 1999, and the first thing I did there was to prepare for the Year 2000 computer software problem. I still remember going there at midnight on New Year's Eve of 1999 to check if the electric power had failed.

With the Year 2000 problem ending without a hitch, I was ready to resume my research, and I thought that I should have an appealing vision. Otherwise, I was afraid that graduate students entering NAIST in April would not choose my laboratory. The NAIST Graduate School of Biological Sciences had more than 20 research laboratories for biology alone, which scrambled for some 120 new students from around the country every spring when the school year begins. The choice was up to the students. Mine was a small fledgling laboratory and, while laboratories are usually supervised by professors, I was still an associate professor and had no professor above me. Although the laboratory bore my name, its space and number of staff were half the size of other laboratories because of my position as an associate professor. I was still in my thirties then, and completely unknown with little research funds. And so, I was really concerned about whether any students would choose to conduct research in my laboratory. Because NAIST is composed solely of graduate schools, it would be extremely awkward if I did not gain even a single student. After much deliberation about how I could convince students, I remembered the words of Dr. Mahley, and decided that I should set forth an appealing vision. You cannot increase funds in a short amount of time, but you can create a vision. I thought really hard and finally came up with the long-term goal



れば素晴らしい研究ですが、20年、30年、いや、もっとかかるかもしれない、それくらい難しい研究であることはよく分かっていました。しかし、120名の学生さんに話す時は、難しいということは一切話さずに、これができたらどれだけ素晴らしいかということだけを一生懸命話したところ、見事にだまされまして、3人の学生さんが入ってくれました。そのうち1人は修士で就職し、博士課程まで行ってくれたのは徳澤佳美さんと高橋和利君の2名です。さらに、実験の手伝いをしてくれる一阪朋子さんという女性も研究室に加わってくれました。それまでは1人でハードワークしていたのが、4人になると4倍ではなく16倍、いや、もっと精力的に研究をすることができました。

#### 体の設計図はそれぞれの細胞にどう伝わるのか

さて、皮膚細胞をES細胞に変えるという夢のようなことをどうやって実現するかについて (Fig. 11)、研究者以外の方に説明するのはなかなか難しい作業です。いつも一生懸命お話しして、今日は分かってもらえたかなと思うと、「先生、今日のお話はチンプンカンプンでしたが、先生の熱意は伝わりました」と言われ、なかなかうまくいきません。今日は新たな挑戦をしようと思います。

一昨日、門川京都市長と山田知事、稲盛理事長が京都賞受賞を祝うレセプションを開催してくださいました。その時、門川市長から京都の写真集をいただきました。京都の伝統ある寺院に、祇園の芸妓さん、京都国際会館を始めとする近代的な建物の写真もあり、私の大好きな駅伝の写真もある。まさに京都のすべてがこの本に詰まっているわけです。

例えば、もし門川市長が私に「アメリカに行って京都をまるごとつくって来てください」とお願いしたとします。その時、設計図になるのがこの写真集です。この本を見ると、どのようにして京都をつくればいいかが全部入っています。どうしたら寺院がつくれるか。どうしたら祇園がつくれるか。どうしたらこの素晴らしい会議場や競技場がつくれるか。

しかし、もちろん1人で全部つくことはできません。たくさんの人を雇って、「あなたはお寺をつくる係」「あなたはこの近代的な会議場をつくる係」「あなたは祇園をつくる係」「あなたは競技場をつくる係」というふうに、設計図をもとにたくさんの人に役割を分担するわけです。その時に方法は2つあります。

of my laboratory, which was “the generation of ES-like pluripotent stem cells.”

I began studying ES cells because a gene that I discovered in the United States happened to be one that plays a key role in ES cells. When human ES cells were generated, the possibility arose that my research would be of great use to medical science. However, human ES cells needed to be derived from human embryos, which is a highly controversial subject. I thought that such issues with ES cells might be resolved if I could induce cells that function like ES cells from the patients' own somatic cells, such as those taken from the skin, rather than from someone else's fertilized eggs. A process of reverting differentiated cells to a state similar to that of fertilized eggs is known as “reprogramming” by scientists. My vision was to “reprogram” skin cells into ES-like cells (Fig. 11).

April then arrived, and the heads of each laboratory were given the opportunity to publicize their laboratories before 120 new students. I of course spoke for my laboratory and eloquently explained my vision. Having spent by that time more than a decade doing fundamental research, I knew that mine would be truly wonderful if it were to bear fruit, but it was such a difficult line of research, which could take twenty or thirty years, maybe longer. However, when I spoke to the 120 students, I deliberately chose not to talk about the difficulties and focused only on how wonderful it would be if it were to become a reality. My trick seemed to work, and three students joined my laboratory. One of them took a job after the master's course, and the other two—Yoshimi Tokuzawa and Kazutoshi Takahashi—went on to the doctoral course. We also had Tomoko Ichisaka join our laboratory as a technician. Before it was only me doing the hard work, but now that we were a group of four, we were able to work with not just four times, but sixteen times the energy—no, even more than that.

#### How is the body's blueprint transmitted to each cell?

It is always a challenge to explain to non-researchers how to realize such a dream as transforming skin cells into ES cells (Fig. 11). Of course, I always do my best to explain, and I hope that I have made myself clear, when someone from the audience tells me, “Dr. Yamanaka, your explanation was all Greek to me, but I certainly realized that you are very enthusiastic about what you do.” It seems that I have yet to properly convey my message, and so I think that I may try a different tactic today. The day before yesterday, Kyoto Mayor Daisaku Kadokawa, Kyoto



1つ目は、お寺をつくる係の人にはお寺のページだけを渡す方法です。ただし、その場合は、全部のページが揃った原本を大切に保存しておく必要があります。全部ばらばらに分けてしまったら、もし3つ目の京都をつくろうと思った時に完全な設計図がなくなってしまうので、少なくとも1人は完全な設計図を持っている必要があります。それが1つの方法です。

2つ目の方法は、この本をたくさん買ってきて全員に渡す方法です。お寺をつくる係の人にはお寺のページにしおりを挟んでおいて、「あなたはしおりの挟んであるお寺のページだけを見て、その通りつくりなさい」という方法です。

この2つの方法のどちらがいいのでしょうか。どちらにも長所と短所があります。

実は、これと同じことが私たちの体の中でも起こります。私たちの体には約60兆個の細胞があり、その種類は200種類以上と言われています。でも、すべては1個の受精卵からスタートします。ですから、受精卵の中にはすべての設計図が揃っているはずですが、細胞にとっての設計図とは遺伝子だということが分かっています。遺伝子は約3万種類あります。受精卵の中にある設計図は、約3万ページある膨大な設計図です。

1個の受精卵が細胞分裂を繰り返し、ある細胞は腸の細胞に、別のある細胞は皮膚の細胞に、またある細胞はES細胞のような幹細胞にすることができます。その時に設計図がどのように伝わっていくかを考えると、2つの可能性があります。1つは、腸になる細胞は腸のページだけを受け取り、他のページはなくしてしまう。もう1つは、どの細胞にも3万ページの設計図が全部伝わっていく。2つの可能性のうちどちらが本当かというのは、生物学において100年以上にわたって大論争の的でした。

### すべての細胞は全身の設計図を持っている

これは今から100年以上前、1893年に発行されたワイズマン先生による『The Germ-Plasma Theory of Heredity (遺伝の理論)』という本です (Fig.12)。この本の中でワイズマン先生は最初の可能性、つまり、設計図の必要なページだけがそれぞれの細胞に伝わっていくという案を支持されました。生殖細胞 (男性の場合は精子、女性の場合は卵子) だけは完全なコピーを持っていて、受精するとまた新たな生命が始まる。しかし、それ以外の大多数の細胞には必要なページだけが行って、他のページはなくなってしまうと。

Governor Keiji Yamada, and President Kazuo Inamori kindly held a reception for the laureates of the Kyoto Prize. On that occasion, Mayor Kadokawa gave me a picture book of Kyoto, which features photos of traditional temples and shrines, geisha in Gion, the Kyoto International Conference Center and other modern buildings, and my favorite Ekiden long-distance relay race. You could say that everything about Kyoto is crammed into this book.

For example, if Mayor Kadokawa were to ask me to reproduce Kyoto in the United States, I would certainly use this picture book as a blueprint. This book tells you everything that you need to know to create another Kyoto, such as how to construct temples and shrines, create a Gion district, and build this wonderful conference hall or a sports arena.

But of course, I could not make everything just by myself. I would need to hire many people and allocate work to them based on the blueprint, saying, “Now, you build temples,” “You make this modern conference center,” “You create Gion,” and “You build a sports arena.” Now, there are two ways to set about doing this.

One strategy is to hand out pages showing temples only to the person who builds temples. This requires that an original book containing all of the pages be kept, because if the pages were all apart, you will not have a complete set of blueprints when you wish to make a third Kyoto. As such, at least one person needs to have a complete set of master blueprints. This is the first strategy.

The other strategy is to purchase a number of these books and hand them to each worker. For the person building temples, you might put bookmarks on the pages of temples and say, “Just check the pages about temples where a bookmark is placed, and make the temples exactly like that.”

Which strategy do you think is better? Each one has its own advantages and disadvantages.

In fact, the same thing happens in our bodies. It is estimated that our body has about 60 trillion cells, which can be classified into over 200 types. However, they all have their origins in a single fertilized egg, which means that the fertilized egg has the complete set of blueprints. We all know that genes are blueprints of cells. There are about 30,000 different genes, and so a fertilized egg essentially contains a huge, 30,000-page-long blueprint collection.

One fertilized egg divides repeatedly, with the result that some cells will develop into intestinal cells, others into skin cells, and still others into stem cells like ES cells. There are two possible ways that this blueprint is communicated: one



理論的に考えると、やはりその方が効率的に思われます。3万ページもある設計図を60兆個もある細胞に全部コピーするのは非常に無駄な話で、必要なページだけをそれぞれの細胞にコピーする方がはるかに効率的です。ですから、世界中の研究者はそれぞれの分化した細胞は、必要な設計図のページだけを持っていると考えました。

しかし、実際はそうではないことがだんだん分かってきました。ワイズマン先生の理論から70年経った1962年に、イギリスのジョン・ガードン先生がその証明に成功しました。

ガードン先生は今もご健在で、約2週間後に京都大学に来られる予定です。1962年は私が生まれた年ですが、この年にガードン先生は大人のカエルの腸の細胞からオタマジャクシをつくることに成功しました。ワイズマン先生の理論では腸に必要な設計図しか持っていないはずの細胞から、口もあれば尾もあり呼吸もするオタマジャクシができたのです。

どのようにしたかという、クローン技術、核移植です。カエルを捕まえてきて、その腸の細胞1個から核を抜き出します。核というのは細胞の中で遺伝情報、設計図を保管している大切な場所です。従来の理論では、腸の細胞から採った核には腸の情報しか入っていないと思われていました。さらに、別のカエルから、まだ受精していない卵子を採ってきます。卵子は生殖細胞ですから、従来の理論では完全な設計図が備わっているはずですが、その核を抜き出してボーと捨ててしまって、代わりに腸から採った設計図のページを入れる。核移植は大変難しい技術ですが、ガードン先生は成功され、卵子に刺激を加えると細胞分裂が始まってオタマジャクシになったという実験結果を発表されました (Fig.13)。つまり、腸の細胞の設計図の中には、少なくともオタマジャクシに必要なすべてのページがあるということが証明されたわけです。

さらに1997年には、哺乳類の核移植が成功し、「ドリー」という羊がイギリスで産まれました。産みの親はイアン・ウィルマット先生です。ドリーはミルクをつくる乳腺の細胞の核を核移植してつくりました。乳腺の細胞を取り出して普通に培養すると、本当に白い液体が出てきます。つまり、これまでの理論であれば、乳腺の細胞にはミルクをつくるために必要なページだけしかないはずですが、核移植を行うと完全な羊が生まれたのです。ということは、乳腺の細胞の中にドリーという個体をつくるすべての情報が完璧に備わっていたことが証明されたわけです。

possibility is that intestinal cells receive pages of intestines only and lose all of the other pages; and the other possibility is that the entire 30,000-page blueprint is communicated to every single cell. The question of which hypothesis is true had been the topic of controversy in biology that had lasted for more than a century.

### All cells contain the blueprint for the whole body

This is a book published more than a century ago in 1893 by Dr. August Weismann, which is titled "The Germ-Plasm—A Theory of Heredity (Fig. 12)." In this book, Dr. Weismann supported the first possibility, namely, that only the necessary pages from the blueprint are communicated to each cell. Only germ cells—sperm for men and oocytes for women—have a complete copy, and a new life begins when they become fertilized; however, to a large majority of the other cells, only the pages that they need are transmitted while all others are lost.

Theoretically speaking, this may seem to be the most efficient method. It could be highly wasteful to copy the entire 30,000-page blueprint onto some 60 trillion cells, and it would be far more efficient to copy only the necessary pages for each cell. Therefore, researchers around the world believed that each differentiated cell had only the blueprint pages that they needed.

However, it gradually became known that such was not the case. In 1962, 70 years after Dr. Weismann published his theory, Dr. Sir John Gurdon of the United Kingdom finally proved it wrong.

Dr. Gurdon is still going strong, and is due to visit Kyoto University in two weeks' time. The year 1962 is the year that I was born, and in that year Dr. Gurdon succeeded in creating a tadpole from the intestinal cell of an adult frog. From a cell that, according to Dr. Weismann's hypothesis, was supposed only to contain the blueprint pages necessary for intestines, a living, breathing tadpole with a mouth and tail was created.

Dr. Gurdon accomplished it by cloning technology, or nuclear transfer. He caught a frog from somewhere and removed the nucleus from one of its intestinal cells. Now, the nucleus is an important place where the genetic information or the blueprint is stored in a cell. The conventional theory stated that a nucleus taken from an intestinal cell would only contain information on intestines. He then took an unfertilized egg from another frog. An egg is a germ cell, and thus is supposed to have a complete set of blueprints according to the previously held theory.



## 設計図の“しおり”を探す

ドリーをつくったイアン・ウィルマット先生、そしてオタマジャクシをつくったジョン・ガードン先生のお仕事から、どんな細胞も実は完全な設計図を持っていることが証明されました。ということは、皮膚の細胞もES細胞も設計図は同じだということです。では何が違うのかというと、どのページを読むかを決める“しおり”が細胞によって違う。細胞の中でしおりの役割を果たすのは「転写因子」と呼ばれるものです。

ある細胞のしおり＝転写因子を別の細胞に入れると、細胞の性質が変わることが証明されるようになりました。今から10年前に京都賞を受賞されたヴァルター・ヤコブ・ゲーリング博士はその証明を行った一人です。

少し気持ち悪いかもしれませんが、これはショウジョウバエの横顔を電子顕微鏡でアップにした写真です (Fig. 14)。この仮面ライダーのようなものが右目です。複眼ですから小さい目がたくさんあります。左の触角は正常で、ふさふさな毛がたくさん生えています。次に右の触角を見ると、目もとは左と同じですが、先にぶどうの房みたいなものがついています。実は目のミニチュア版が触角の先についているのです。どうしてこんなことになったかというと、目をつくるのに必要なしおりを触角の部分に送り込んだのです。たった1枚のしおりを送り込んだだけで、触角になるべきところに目ができた。まさに、設計図は共通で、しおりを入れ替えるだけで細胞の性質が変わることが証明されたわけです。

このような研究を受けて、私は仮説を立てました。皮膚の細胞もES細胞も設計図は同じで、違うのは“しおり”である。とすれば、ES細胞の“しおり”を見つけて皮膚細胞に送り込めば、触角から目ができたのと同じように、皮膚細胞からES類似細胞ができるのではないかと考えました (Fig. 15)。そして、研究室のメンバーと一緒に、ES細胞における“しおり”探しを一生懸命行いました。

ちょうどその頃、平成16年に、私は稲盛財団から研究助成金をいただきました。稲盛財団は京都賞以外にも多くの活動をされています。研究助成もその一つですが、その贈呈式で稲盛理事長が自ら受賞者一人ひとりに握手して、「頑張ってください」と声をかけてくださったことを昨日のここのように覚えております。あの日の理事長のお言葉に勇気づけられ、一生懸命研究を続けて、ES細胞の“しおり”をいくつも見つけることができました (Fig. 16)。

However, he took the nucleus out of an egg and threw it away, inserting into it the blueprint pages taken from the intestinal cell. Nuclear transfer is a very difficult technique, but Dr. Gurdon succeeded and announced the results of his experiment, which stated that, when stimulated, the egg began to differentiate and became a tadpole (Fig. 13). What he proved was that the blueprint in a frog's intestinal cell at least contains all of the pages necessary for a tadpole.

Then, in 1997, a successful case of nuclear transfer in a mammal was reported with the birth of a sheep named Dolly in the United Kingdom. Her creator was Dr. Sir Ian Wilmut. Dolly was cloned by transferring the nucleus of a milk-producing mammary gland. If you take a cell from a mammary gland and simply cultivate it, you will gain white fluid. Following the conventional theory, a cell from a mammary gland should have only the pages necessary to produce milk, but the nuclear transfer resulted in a complete sheep. In other words, this proved that mammary gland cell contained the complete set of information required to create the individual sheep named Dolly.

## Searching for the “bookmark” in the blueprint

Thanks to the research work on Dr. Sir. Ian Wilmut's sheep Dolly and Dr. Sir. John Gurdon's tadpole, it was proven that every cell holds a complete blueprint. In other words, skin cells and ES cells all share the same blueprint. The difference, however, lies in the “bookmarks,” that indicate which pages are to be read among different types of cells. And it is the transcription factor that serves as a bookmark in a cell.

It has been proven that, if a bookmark, or transcription factor, of a certain cell is inserted into another cell, the characteristics of the cell will change. Dr. Walter Jakob Gehring, who received the Kyoto Prize a decade ago, is among those who proved this.

Some of you might find this to be a little disgusting, but this is a close-up profile of a fruit fly (*drosophila*) using an electron microscope (Fig. 14). What looks like an eye of the superhero Kamen Rider or Masked Rider here is the right eye of the fruit fly. Because theirs is a compound eye, you can see many small “eyes” within it. The left antenna is normal, with small hairs growing thickly on it. If you look at the right antenna, however, you will find what looks like a cluster of grapes at the tip, even though the eye is the same as that on the left. This in



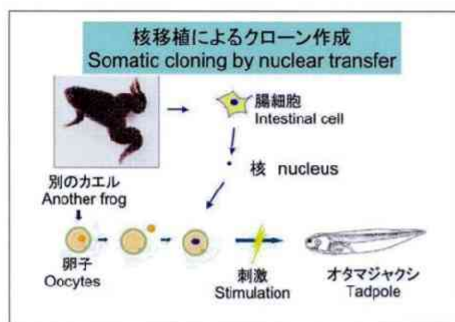


Fig. 13

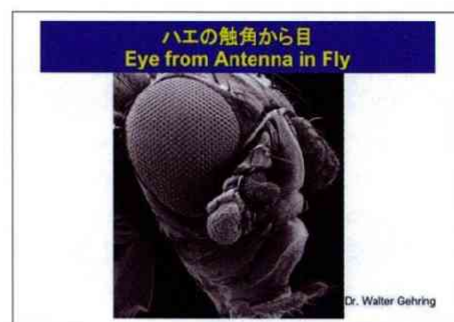


Fig. 14

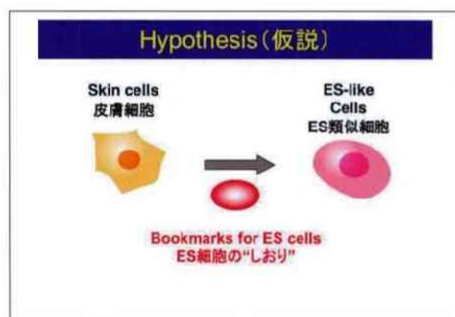


Fig. 15

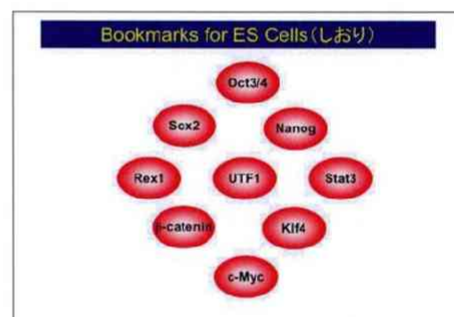


Fig. 16

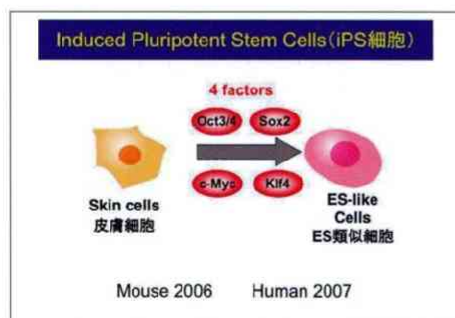


Fig. 17



Fig. 18

fact is a miniaturized version of the fly's eye hanging at the tip of the antenna. This occurred because the bookmark necessary to develop eyes had been inserted into the antenna. Inserting only a single bookmark caused an eye to develop where there should have been an antenna. What this proves is that, by simply replacing a bookmark in the common blueprint, the characteristics of cells can be changed.

Based on these research findings, I made my own hypothesis: both skin cells and ES cells share the same blueprint, and they simply use different "bookmarks." If this is the case, and if we can find the "bookmark" of ES cells and insert it into skin cells, we might be able to create ES-like cells from those cells, just like the eye that developed from the antenna (Fig. 15). Together with other members of my laboratory, we worked hard to discover the "bookmark" of ES cells.

It was just around that time in 2004 that I received a research grant from the Inamori Foundation. Providing research grants is one of the many activities that the Inamori Foundation is involved in other than the Kyoto Prize. I can remember it like it happened yesterday. At the research grant presentation ceremony, President Inamori shook hands with every single recipient and offered words of encouragement. Taking heart after hearing his words that day, I have dedicated myself to the research and discovered many ES cell "bookmarks (Fig. 16)."

### Deriving ES-like cells from skin cells

By the time I moved to the Institute for Frontier Medical Sciences at Kyoto University in 2004, we had discovered a total of 24 "bookmarks" of ES cells. When we tried to generate ES-like cells by inserting these bookmarks into skin cells, using just one bookmark did not work. It only took one bookmark to transform a fruit fly's antenna into an eye, but this time using only one bookmark did not do the trick, possibly because humans are more complicated organisms. However, our members did not give up hope and tried even harder, until we learned that if we put four bookmarks into skin cells they would turn into ES-like cells. We named them induced pluripotent stem cells, or iPS cells, and subsequently announced the generation of mouse iPS cells in 2006 and human iPS cells in 2007 (Fig. 17).

I am speaking here today on behalf of my team, and I did not generate these iPS cells alone. Rather, thanks to the splendid service of the original members of my laboratory—Dr. Tokuzawa, Dr. Takahashi, and Ms. Ichisaka—we were fortunate enough to successfully generate iPS cells. Those three members are truly precious



## 皮膚細胞からES類似細胞をつくる

2004年、京都大学再生医科学研究所に移る時には、ES細胞の“しおり”は全部で24個見つけていました。そして、このしおりを実際に皮膚細胞に送り込んでES類似細胞をつくる実験を行ったところ、1個のしおりでは無理でした。ショウジョウバエの触角を目に変えるのは1個でできましたが、やはり人間は複雑なのか、1個では無理でした。しかし、メンバーがあきらめずに一生懸命頑張ってくれまして、4個のしおりを皮膚細胞に送り込むとES類似細胞に変わることがわかり、その細胞をiPS細胞（Induced pluripotent stem cells）と名付けて、2006年にはネズミのiPS細胞の成功、2007年には人間のiPS細胞の成功を報告することができました（Fig. 17）。

今日は私が代表して話していますが、iPS細胞をつくったのは私ではなく、私の最初のラボのメンバー、徳澤さん、高橋君、一阪さんの活躍によって幸運にもiPS細胞を樹立することに成功したのです。私の人生にとって本当にかけがえのない3人です。2人の娘と同じくらい大切な私の家族であります。

今、私たちの京都大学iPS細胞研究所（CiRA）では、京都大学の医学部附属病院や北野病院等の多くの病院の協力を得て多くの患者さんのiPS細胞をつくっています。患者さんから数ミリ程度の小さな皮膚片をいただき、直径10cmくらいの培養皿に張りつけ、2～3週間もすると、皮膚細胞がお皿いっぱいになります（Fig. 18）。ただ、皮膚細胞はそれが限界で、それ以上は増えなくなります。また皮膚の細胞は、いつまで経っても皮膚の細胞でしかありません。ところが、ここに4枚の“しおり”を送り込み、1ヶ月くらいしますと、iPS細胞という全然違う細胞になります（Fig. 19）。iPS細胞になると、どんどん増えて、培養皿を10枚、100枚、1,000枚と増やすことができます。また、増やした後でいろいろな刺激を加えると多様な細胞をつくりだすことができ、例えば拍動する心臓の細胞を培養皿何十枚分もつくりだすことができます（Fig. 20）。

## iPS細胞の可能性～再生医療や創薬

iPS細胞を使った技術で何をしたいかということをお話しします。例えば、私が心臓の病気で寝たきりになっているとします。今までの医学の技術では、心臓の悪い患者さんから心臓の細胞をいただくことはできません。まだ生きているのに「心臓の細

to me. They are like a part of my family, who mean as much to me as my two daughters.

At Kyoto University's Center for iPS Cell Research and Application, or CiRA, we are generating iPS cells for many patients with cooperation from Kyoto University Hospital, Kitano Hospital, and many other medical institutions. We ask patients to offer a small piece of skin measuring several millimeters and adhere it onto a culture plate about ten centimeters in diameter. In two to three weeks, skin cells have multiplied to fill the plate (Fig. 18). However, that is the limit for skin cells, and they do not grow any further. Furthermore, skin cells will be skin cells no matter how much time has elapsed. However, if you put four kinds of “bookmarks” here, they will have turned into completely different cells—iPS cells—in about a month's time (Fig. 19). Once they have transformed into iPS cells, they continue multiplying to fill ten, one hundred, and one thousand culture plates. If you stimulate them after multiplying them, you can generate many different cells from them. For example, a sufficient number of beating cardiac myocytes can be generated to fill several dozen culture plates (Fig. 20).

## Potential of iPS cells—Regenerative medicine and drug screening

I would now like to talk about what we hope to do with this iPS cell technology. Suppose I were bedridden due to a cardiac disease. With our current medical technology, you cannot ask a patient with a heart disease to donate cardiac cells. If someone were to be asked for a few cardiac cells while still alive, they might be tempted to say, “Give me a break! Just wait until I die!” However, in this case, studying my cells after I die would not do me any good. When using this iPS cell technology, however, I would only need to provide a small amount of my skin cells, and they could then be transformed into iPS cells and multiplied, eventually creating a large number of cardiac cells. Since the cardiac cells thus created would have the same blueprint as any of my other cells, we would end up with a large quantity of my own cardiac cells. My heart would be considerably weakened due to the disease, but the cardiac cells created from iPS cells would be just as new as those that I had when I was born, long before I had contracted any disease. What we could do is to either adhere or transplant my healthy cardiac cells onto my weakened heart so that it would recover and begin functioning as it did before.

Due to the shortage of organs, it is not easy to perform a heart transplant



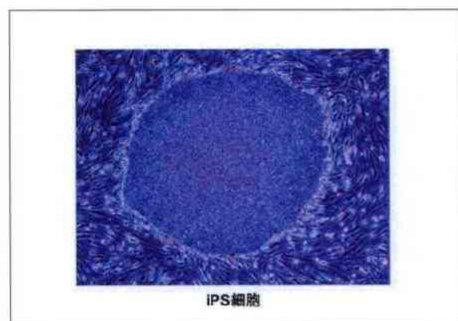


Fig. 19

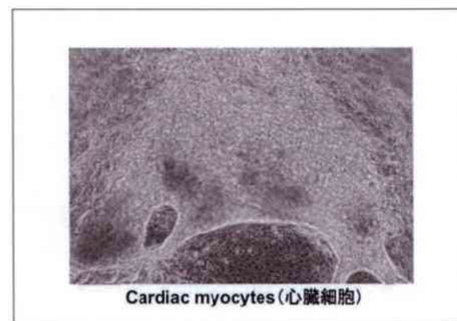


Fig. 20

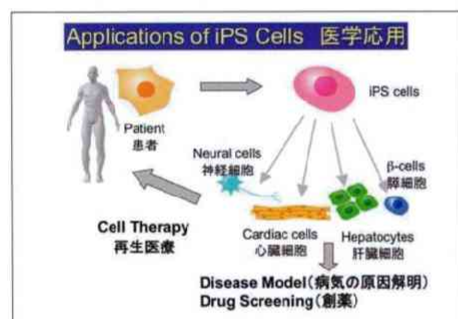


Fig. 21



Fig. 22



Fig. 23



Fig. 24

in Japan. With this technology, however, we may be able to generate as many cells as we want, and so expectations are running high for its application to regenerative medicine. Nevertheless, it is still technically difficult to create truly perfect cardiac cells, or a sufficiently large quantity of them. We also have to do more research to ensure that nothing will go wrong after the transplant and that cancer will not develop. We still have a long way to go before this technology can be put to practical use, but we expect that it will become possible in the future.

Before its application to regenerative medicine becomes a reality, there is one thing that we expect to see earlier, which is the reproduction of disease processes by culturing cells in vitro before disease has set in. Specifically speaking, by creating a disease model, we may be able to elucidate the causes of disease, and hopefully use the knowledge thus gained to develop drugs that will slow the progress of diseases, or completely cure them. Also, much is expected from applied research for drug screening, such as investigating adverse drug reactions when administering certain drugs (Fig. 21).

Actually, iPS cell research is expanding rapidly throughout the world (Fig. 22). The other day, I was surprised to find a Mini Cooper with a license plate that reads “iPS CELL” in San Francisco. Obviously, someone in the United States is working desperately on the development of iPS cells.

Thanks to the devoted efforts of Kyoto University President Hiroshi Matsumoto and generous support from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, we have this wonderful Center for iPS Cell Research and Application at Kyoto University, which stands on equal footing with its counterparts in the United States (Fig. 23). Here, more than 200 faculty and staff members are working with all their might on research and research support. I also have the privilege of having a small laboratory at the Gladstone Institute, where I spent time during my early days as a researcher. Having moved to a new building, the Gladstone Institute is now regarded as one of the leading institutes of its kind in the United States (Fig. 24). Toward the goal of making the truly practical application of iPS cell technology a reality as soon as possible, young researchers both in Japan and the United States—many at CiRA and a few at the Gladstone Institute laboratory—are putting their heart and soul into their research work.

At the research institute in Kyoto we have some rather extraordinary students, but that is all right. We're willing to put up with them since they are hard workers when it comes to research. With concerted efforts among our staff members, we



胞をちょっとちょうだい」と言われても、「いや、それはちょっと勘弁して。死んでからにして」と言いたくなると思います。しかし、死んでから研究してもらっても、私には役に立ちません。しかし、このiPS細胞の技術を使えば、皮膚細胞をほんの少し渡せば、それをiPS細胞に変えて大量に増やすことができ、増やした後で心臓の細胞を大量につくりだすことができます。その心臓の細胞は、私と同じ設計図を持っていますから、私の心臓の細胞が大量にできます。今の私の心臓は病気ですっかり弱っていますが、iPS細胞からつくった心臓の細胞は、私がゼロ歳の時の、病気になる前の細胞です。その元気な心臓の細胞を、今は弱ってしまっている私の心臓に張りつけたり、移植するなどして、何とかもう一度元気にできないかということが考えられます。

日本では臓器が足りませんから心臓移植はなかなかできません。しかし、この技術であれば細胞をどんどんつくれる可能性があるので、再生医療への応用が期待されています。本当に完全な心臓の細胞をつくるのは技術的にまだ難しく、十分な数をつくるのも難しいです。移植した後に変なことになるか、がんができないか、という研究もまだまだ必要で、実用化はまだ先のことになりますが、将来的には可能ではないかと期待しています。

再生医療よりももっと早く応用できそうだと期待しているのは、病気になる前の細胞を体外で培養することによって病気の過程を再現することです。病気のモデルをつくることで病気の原因を解明し、病気の進行を抑える、あるいは完治させる薬の開発に使えないかということを考えています。また、薬を投与した時の副作用を調べるなど、創薬のための応用研究が非常に期待されています (Fig. 21)。

実際、iPS細胞研究は世界中で急速に広がっており (Fig. 22)、先日もサンフランシスコでミニクーパーのナンバープレートに「iPS CELL」と書いてあるのを見かけました。アメリカにはこんなにiPS細胞を必死になって研究している人がいるんだなとびっくりしました。

京都大学では、松本紘総長のご尽力と文部科学省のご支援により、アメリカに負けない立派なiPS細胞研究所をつくっていただきました (Fig. 23)。ここで200名以上の教職員が今、一生懸命研究や研究支援をしております。また、かつてお世話になったアメリカのグラッドストーン研究所にも小さな研究室を持たせていただいております。今では新しいビルに移り、全米でも有数の研究所となっています (Fig. 24)。iPS細胞技術の本当の意味での応用を一日でも早く実現するため、京都大学iPS細胞研究



Fig. 25

hope to carry on with our endeavors (Fig. 25). And with the support of these fellow researchers and my family, I am determined to dedicate myself even further to my research work, taking to heart President Inamori's personal belief and the Philosophy of the Kyoto Prize, which is, rather than seeking a mere research outcome, "striving for the greater good of humankind and society."

Thank you all for coming and for your kind attention.



所のたくさんの仲間と、グラッドストーンの研究室はほんの数名ですが、日米の両方の研究所で若い研究者が本当に一生懸命研究しています。

京都の研究所には若干変わった学生さんもおまして、そのあたりは広い心で受け入れておりますが、そのような学生も研究は一生懸命やります。このようなメンバーでこれからも一生懸命努力していきたいと思います (Fig.25)。稲盛理事長や京都賞の理念は、単に研究で成果を上げるのではなく、人のため、世のためになるのがこの賞の求めているものであるということを本当にずしりと受けとめて、今後もこのような仲間、そして家族に支えられながら一生懸命研究を進めてまいりたいと思います。

本日は本当にたくさんの方のご清聴、ありがとうございました。



稲盛財団2010——第26回京都賞と助成金

発行 2011年8月20日

制作 公益財団法人 稲盛財団

〒600-8411 京都市下京区烏丸通四条下ル水銀屋町620番地

Phone: 075-353-7272 Fax: 075-353-7270

E-mail [admin@inamori-for.jp](mailto:admin@inamori-for.jp) URL <http://www.inamori-for.jp/>

**ISBN4-900663-26-3 C0000**

\*2011年4月1日付にて、公益財団法人としての認定を受け、名称を公益財団法人稲盛財団に変更いたしました。