



「iPS 細胞の応用へ向けた基礎研究の成果」

(平成 19～23 年度 特別推進研究 (課題番号: 19002014))

「細胞核初期化の分子基盤」

所属 (当時)・氏名: 京都大学・iPS 細胞研究所・教授・山中 伸弥

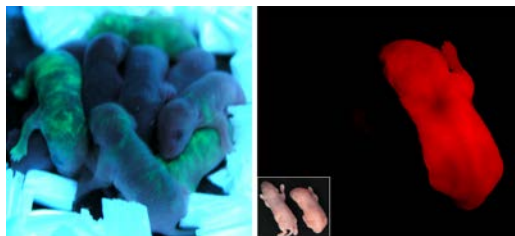
1. 研究期間中の研究成果

・背景 (事象の初歩的な説明)

胚性幹 (ES) 細胞は様々な細胞へと分化できる多能性を維持したままほぼ無限に増殖することから、移植治療用の細胞を大量に準備し、再生医療に応用することが期待されている。しかしヒト胚から樹立する ES 細胞の利用に関しては倫理的観点から慎重な運用が求められている。私達は最近、マウス皮膚由来線維芽細胞に 4 つの転写因子 (Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4) を導入すると、約 0.1% の細胞が ES 細胞に類似した人工多能性幹 (iPS) 細胞になることを見いだした (Takahashi & Yamanaka, Cell, 2006)。また、本手法によりヒト細胞からも iPS 細胞を誘導できることを実証した (Takahashi et al., Cell, 2007)。

・研究内容及び成果の概要

iPS 細胞由来のキメラマウスで腫瘍化が高頻度で認められ、レトロウイルス由来の c-Myc が原因の一つであることが分かった。樹立条件などを検討し c-Myc を用いずに iPS 細胞を作ることに成功したが、性質の点で不十分であったため c-Myc の代替因子の探索を行い L-Myc を同定した。L-Myc iPS 細胞は腫瘍化リスクもほとんど認められず、性質の点でも十分であった。レトロウイルスを用いずにプラスミドを用いることでも iPS 細胞の樹立に成功した。このことにより体細胞への初期化因子の挿入が起こらずより安全な作製方法の確立に成功した。神経細胞への分化誘導とそれらの移植実験により安全性を検討する方法の確立も行った。また、肝細胞、血液細胞、心筋細胞への分化誘導系も確立した。iPS 細胞の性状解析をディープシーケンサーなどを用いて詳細に解析する技術の導入も完了し、網羅的な遺伝子発現、メチル化解析、スプライシング解析なども行った。(写真は L-Myc を使って作った iPS 細胞由来のキメラマウス (緑色または赤色))



2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

本研究成果より、いくつかの遺伝子を細胞に導入することでその細胞の性質を容易に変えることが可能であることが証明された。細胞の性質を直接的に変えることからダイレクトリプログラミングと呼ばれている。この方法で作製された神経細胞などは応用だけでなく、基礎研究の面でも非常に有用であると考えられる。

本研究により、プラスミドベクター L-Myc を含むいくつかの因子で高率に安全な iPS 細胞が作れるようになった。この成果により、臨床応用するための iPS 細胞の作製が可能になった。

本研究により、iPS 細胞の分化指向性は元になる体細胞の種類、つまりドナーの違いによって規定されることが明らかとなった。この結果は、分化誘導法の未成熟さにも原因があることも分かり、改良を進めるキッカケにもなった。また、ドナーの差=遺伝子の差、という観点から SNP の分化誘導に対する研究の推進にも影響を与えたと考えられる。

・波及効果

本研究課題は基礎研究を重視した内容であったが、その先は iPS 細胞を臨床応用するためのものであった。細胞核初期化のメカニズム解明、初期化因子導入方法の検討、分化誘導法とドナーとの関係、などの基盤研究の成果が実り、iPS 細胞を使った移植手術がすでに行われている (写真は移植手術に使われた iPS 細胞)。今後も、基礎研究の底上げと臨床応用の両輪が噛み合うことで、より一層の応用が進むことが期待できると考えている。

iPS 細胞技術は創薬研究の流れを変えるだけのポテンシャルがあると考えている。遺伝子疾患 (遺伝子異常) を持った患者から iPS 細胞を作ることで、試験管内で患者の病態を再現することが可能である。この iPS 細胞を使った病態モデルを活用することで新たな次元での創薬探索が可能となる。これまでの動物実験での結果に比べて人体に対する影響をより正確に見られることが予想され、新薬開発に一石を投じる技術であると考えられる。

