

[最近のトピックス]

iPS細胞の開発とその後の進展状況

荒川 俊哉

Toshiya ARAKAWA

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生化学分野

Department of Biochemistry, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

iPS細胞 (induced pluripotent stem cell) は、京都大学の山中伸弥教授のグループによって、ES細胞 (embryonic stem cell) に代わる夢の幹細胞として2006年8月に開発された⁽¹⁾。iPS細胞は、開発後すぐさま全世界で注目を浴びる事となり、ヒトへの応用や臨床への応用を目指して、熾烈な開発競争が繰り上げられることとなった。

iPS細胞とは、皮膚などの体細胞に特定の遺伝子を導入して誘導した多能性幹細胞である。iPS細胞には、同じく多能性を持つES細胞と比べて、受精卵を扱うことが無いので倫理的な問題が無い。また自分自身の細胞を使用できるので、移植などに用いられた場合の拒絶反応の問題が無い。そのため、iPS細胞は未来の再生医療にとって最良で夢の幹細胞と言える。

iPS細胞は、初期胚およびES細胞で発現している転写因子Oct 3 / 4 およびSox 2, ES細胞の維持・増殖に関与する遺伝子c-MycおよびKlf 4 の4つの因子をマウスの線維芽細胞に遺伝子導入することによって初めて開発された⁽¹⁾。その翌年の2007年11月には、ヒトの細胞でも同様な手法を用いてiPS細胞の誘導に成功した⁽²⁾。同時期にアメリカ合衆国ウイスコンシン大学のThomson教授の研究グループによって、c-MycおよびKlf 4 の代わりに、NANOGとLIN28の2つの因子を用いることによってヒトのiPS細胞を誘導できることが報告され、導入する遺伝子にはいろいろな組み合わせが考えられることが示された⁽³⁾。

誘導されたiPS細胞を用いたマウスの発生実験では、初め胎児の発生まで確認され⁽¹⁾、その後マウスの個体発生にも成功した^(4, 5)。しかしながら、生まれたマウスは、高頻度でteratomasを発生し、誘導に用いた癌遺伝子c-Mycおよび発現に用いたレトロウイルスベクターが発癌に関与していることが示唆され、方法の改善が求めら

れた。2007年12月に開催された第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会では、c-Mycを使わずに3つの因子だけでiPS細胞が誘導できることが報告され、早くもその問題の一つに対する解答が示された。レトロウイルスベクターを使うことに関しての解決策は、ごく最近2つの報告があり、代わりにアデノウイルスベクターを用いた方法と環状DNAを用いた方法が報告された^(6, 7)。

また、体細胞より未分化な細胞を用いたiPS細胞誘導の研究も行われている。マウスの神経幹細胞を用いたiPS細胞の誘導実験では、2つの因子 (Oct 4 と Klf4, またはOct 4 と c-Mycのいずれか) でiPS細胞が誘導された⁽⁸⁾。このことは、細胞が多能性を獲得するには遺伝子の発現状態の初期化が必要であるが、それには細胞の分化状態が大きく影響していることを示している。

更に、こうした初期化因子を遺伝子導入する代わりに、特殊な化合物を使ってiPS細胞を誘導する研究も行われている。米国カリフォルニア州Scripps研究所のDing博士の研究グループは、2つの化合物 (まだ公開されていない) を用いることによって、iPS細胞が誘導できたと報告している。このように遺伝子の導入を行わずにiPS細胞を誘導することができれば、より安全な多能性細胞を作成可能となるであろう。

臨床応用への基礎研究も進みつつある。その一つは筋萎縮性側索硬化症の患者さんよりiPS細胞を誘導した研究で⁽⁹⁾、もう一つはアデノシン・デアミナーゼ欠損症、ダウン症、パーキンソン病などの遺伝子病の患者さんより誘導したiPS細胞の研究である⁽¹⁰⁾。こうした疾患の発症機序の解明や薬の開発などが大いに期待されている。

このように、今後、iPS細胞は益々研究が進展し、夢の多能性幹細胞として進化し続けることであろう。iPS細胞を用いた肝臓が完成するのも間近かもしれない。

(2008.10.10)

参考文献

- 1) Takahashi K, and Yamanaka S, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, *Cell* 126, 1–14, 2006
- 2) Takahashi K, *et. al.*, Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors, *Cell* 129, 1377–1388, 2007
- 3) Yu J, *et. al.*, Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science* 318, 1917–1920, 2007
- 4) Okita K, *et. al.*, Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells, *Nature* 448, 313–317, 2007
- 5) Wernig M, *et. al.*, In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state, *Nature* 448, 318–324, 2007
- 6) Stadtfeld M, *et. al.*, Induced pluripotent stem cells generated without viral integration, *Science online* Sep 25, 2008
- 7) Okita K *et al.*, Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors, *Science online*, Oct 9, 2008
- 8) Kim JB, *et. al.*, Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors, *Nature* 454, 646-650, 2008
- 9) Dimos JT, *et al.*, Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons, *Science* 321, 1218-1221, 2008
- 10) Park IH, *et al.*, Disease-specific induced pluripotent stem cells, *Cell* 134, 877-886, 2008