

[最近のトピックス]

iPS細胞とエピジェネティクス

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) が、京都大学の山中伸弥教授のグループによって2006年8月に開発されて以来 (1), 様々なiPS細胞が世界の多くの研究室で作られ、すさまじい勢いで研究が進んできた。前回その開発から最新の進展について報告したが、今回はその後の更なる発展について報告する。

iPS細胞は幹細胞に特異的に発現している転写因子等の遺伝子 (多くの場合4つの遺伝子) を強制的に発現させることによって作製されてきた。この幹細胞特異的遺伝子の強制発現は細胞に幹細胞特異的な細胞環境を生み出し、その結果、あらゆる細胞が幹細胞に生まれ変わる事が明らかになった (1)。その幹細胞特異的な環境とは「エピジェネティクス」な環境であることが明らかになって来ている。

「エピジェネティクス」とはDNA配列変化を伴わずに伝達される遺伝子機能の変化の事を言い、最近注目されている研究領域である。多くの場合、DNAのメチル化とヒストンのアセチル化によって制御されている。例えば、ある遺伝子の転写調節領域がメチル化されるとその遺伝子は発現しなくなる。通常の細胞では組織特異的な遺伝子のみが発現しており、その他の遺伝子は発現していない。それは「エピジェネティクス」によって発現が制御されているためである。そこに幹細胞特異的な遺伝子を強制発現させると「エピジェネティクス」の変化が起こり、細胞がリプログラミングされ、今まで眠っていた遺伝子が発現し幹細胞となる。Bhutani Nら及びPopp Cらは、この細胞のリプログラミングにおけるDNAの脱メチル化の仕組みを明らかにした (2, 3)。

このような特異的遺伝子の強制発現による細胞のリプログラミング化は、更なる発展を続けている。それは幹細胞特異的な遺伝子を発現することによって幹細胞特異的な「エピジェネティクス」環境を作ることが出来たことで、更なる期待が生じた事から始まった。その期待とは、「それぞれの細胞特異的な遺伝子を発現させれば、その細胞特異的な「エピジェネティクス」環境を生み出し、どんな細胞でもピンポイントで誘導することが可能であるか」と言うことである。その期待に答えをだしたのが、Vierbuchen Tらの実験である (4)。彼らは線維芽細胞に神経特異的に発現している遺伝子の中で3つの遺伝子 (Ascl1, Bm2, Myt11) を強制発現させ、誘導神経細胞を作ること成功した。この内胚葉由来の線維芽細胞から外胚葉由来の神経細胞への誘導はこれまで不可能と考えられていた。彼らの成功は、細胞の発生過程で生じる由来に関係なく、あらゆる細胞をどんな細胞にでも誘導することが可能であることを示すことになったのである。そしてこのことは、未来の再生医療に対して更なる大きな期待を抱かせることとなったのである。

しかしながら、遺伝子導入によって作り出された誘導細胞は、本当にオリジナルな細胞と全く同じ細胞なのであるか。その答えは「NO」であった。Kim Kらは誘導幹細胞には、その細胞が作られた元の細胞に特徴的なDNAのメチル化が、誘導後も一部残されたままである

ことを明らかにした (5)。彼らはこれを「エピジェネティックな記憶 (Epigenetic memory)」と名付けた。彼らは線維芽細胞と血液系の細胞を使ってiPS細胞を作製し、それぞれのiPS細胞のDNAメチル化のパターンを胚性幹細胞 (ES細胞) と比較した。その結果、明らかにDNAメチル化のパターンが異なっていたのである。しかも、それぞれのiPS細胞ではDNAメチル化のパターンが元の細胞毎に異なった群を形成していた。さらにこれらのiPSを血液系の細胞に再分化させると、線維芽細胞から誘導したiPS細胞よりも血液細胞から誘導したiPS細胞の方が明らかに血液細胞に分化し易かった。このように、iPS細胞では「エピジェネティックな記憶」が残っており、逆にそれが元の細胞への再分化を容易にさせる効果ももたらしていた。このような「エピジェネティックな記憶」に関する研究は他のグループからも報告されている (6, 7)。またiPS細胞以外にも幹細胞を誘導する技術があり、それは体細胞クローンを作製する場合に用いられる「核移植」である。「核移植」によって作られた幹細胞 (nt幹細胞) でもDNAメチル化のパターンが比較され、こちらの方がよりES細胞に良く似ていることが明らかになった (5)。

以上の様に、iPS細胞の作製では幹細胞としての性質が誘導されるが、ES細胞やnt幹細胞のそれとは異なり、「エピジェネティックな記憶」が残されていることが明らかになった。またこの「エピジェネティックな記憶」は様々な細胞に再分化させるときの妨げとなる可能性が出てきた。したがって、iPS細胞を再生医療へ応用するためには、エピジェネティックな環境の制御が今後の鍵となるであろう。

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) Bhutani N, et. al., Reprogramming towards pluripotency requires AID-dependent DNA demethylation, *Nature* 463, 1042-1047, 2010
- 3) Popp C, et. al., Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency, *Nature* 463, 1101-1105, 2010
- 4) Vierbuchen T, et. al., Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors, *Nature* 463, 1035-1041, 2010
- 5) Kim K, et. al., Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells, *Nature* 467, 285-290, 2010
- 6) Polo JM, et. al., Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells, *Nature Biotechnol* 28, 848-855, 2010
- 7) Ji, H, et. al., Comprehensive methylome map of lineage commitment from haematopoietic progenitors. *Nature* 467, 338-342, 2010