

iPS 細胞の誕生とその可能性

石川孝之(財)日本生物科学研究所

研究の背景

生命の起源である受精卵は、ヒトの体を構成する全ての細胞（胎盤組織を含む）を自発的に作り得る能力（分化全能性；totipotency）を有している。また、胚盤胞期胚の内部細胞塊からは、胎盤組織以外のほぼ全ての細胞へ分化できる分化万能性(pluripotency)を持った胚性幹細胞（ES）細胞が樹立され創薬、再生医療分野から大きな期待が寄せられている。ES 細胞は、培養条件によって未分化状態で増殖させたり、様々な体細胞への分化を制御することが可能である。両者のゲノムの遺伝子配列情報（ただしテロメア領域を除く）は、全く同一であるが、発現している遺伝子群（OCT-3/4、SOX2 などは、ES 細胞特異的転写因子）とその発現を制御するクロマチン修飾や DNA メチル化などエピジェネシスは、大きく異なっている。一方で、核移植による体細胞クローン動物の成功は、体細胞核内のエピジェネシスをリプログラムする因子が受精卵やES細胞の細胞質に存在することを示唆している。Yamanaka らの研究グループは、ES 細胞と分化した体細胞の遺伝子発現パターンの違いを解析してリプログラミング因子を同定し、さらに遺伝子操作による遺伝子発現パターンの変換によって体細胞を脱分化するという方法でマウスおよびヒトの induced pluripotent stem cells（人工万能性細胞）を樹立することに成功した。

マウス iPS 細胞の樹立

Takahashi¹⁾らは、マウス胎児線維芽細胞 (MFF) の遺伝子発現パターンを変換するためにマウス ES 細胞の未分化状態維持に重要な 24 遺伝子を標的としてレトロウイルスベクターを利用した遺伝子導入法を確立した。次に、ES 細胞特異的遺伝子 Fbx15 の発現を指標に ES 様細胞の単離を試みた。すなわち、Fbx15 遺伝子座にネオマイシン耐性遺伝子を導入したノックインマウスから採取した MFF に対して、24 遺伝子の導入を行い、G418 添加培地による選択培養で Fbx15 遺伝子プロモーターが機能している ES 様細胞のみを選抜したのである。彼らは、この方法で遺伝子発現パターンや細胞特性が ES 細胞に近似した ES 様細胞株 (iPS 細胞 ; 人工万能性細胞) の樹立に成功した。さらに、導入する遺伝子を絞り込む検討を進めた結果、最終的に iPS 細胞を樹立するために必要な 4 つの遺伝子 Oct-4、Sox2、Klf4 および c-Myc (Yamanaka factors)を同定した。また、iPS 細胞の pluripotency は、胚様体、ヌードマウス皮下におけるテラトーマ形成およびキメラマウスの作出実験により証明された。

マウス iPS 細胞 (第 2 世代) の作製

Fbx15 遺伝子の発現を指標に樹立された iPS 細胞 (第 1 世代) は、細胞形態や増殖能、分化能力などにおいて ES 細胞に近似していたが、遺伝子発現のパターンやゲノムのメチル化状態などに関しては、ES 細胞と同一でなかった。そこで、Okita ら²⁾ は、マウス ES 細胞の pluripotency 維持に重要な Nanog 遺伝子の発現を指標として新たな iPS 細胞の樹立を試みた。その結果、ES 細胞とほぼ同等の pluripotency を示す Nanog iPS 細胞の樹立に成功した。この Nanog iPS 細胞は、キメラマウスを介して生殖系列へ導入されることが確認された。

ヒト iPS 細胞の樹立

ヒトとマウスは、ゲノムレベルで比較的高い相同性を示すが、両者のES細胞は、細胞形態や万能性維持に必要な成長因子や発現遺伝子のパターンなどで異なる点がある。マウス iPS 細胞の成功を受けて、世界中の研究者の関心は、この手法がヒト体細胞に応用し得るかという点に集った。Takahashi¹⁾らのマウス iPS 細胞樹立で使用された遺伝子のヒト相同遺伝子（OCT-4、SOX2、KLF4 および C-MYC）を導入して、ヒト成人の皮膚から単離された線維芽細胞（36才、女性）、新生児線維芽細胞および線維芽様滑膜細胞（69才、男性）から、それぞれヒト iPS 細胞を樹立することに成功した。

iPS 細胞の可能性

ヒト iPS 細胞の誕生で、再生医療研究が常に抱えて来た生命倫理問題解決の糸口が示された。ローマ法王庁生命科学アカデミーElio Sgreccia 司教の「人工多能性幹細胞の作製が成功したことについて、胚の使用に関連した倫理問題とすべきでない」との見解は、iPS 細胞が厳格な宗教界からもコンセンサス得たことを示している。iPS 細胞の臨床応用は、導入遺伝子やレトロウイルスに起因する腫瘍発生など克服すべき技術的課題が残されているが、免疫拒絶の無い再生医療やテーラーメイド創薬を実現することによって、世界の産業構造を変えるほどの大きな可能性を持っている。

参考文献

1. Takahashi K, Yamanaka S. (2006) “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.” . Cell 126: 663-676. PMID 16904174.

2. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. (2007) “Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells.” . Nature 448: 313-317. PMID 17554338.
3. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. (2007) “Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors.” . Cell 131: 861-872. PMID 18035408.