

# History of reprogramming, embryonic stem cells and induced pluripotent stem cell

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/19110">http://hdl.handle.net/2297/19110</a>

## 最近のiPS細胞研究までの歴史

### History of reprogramming, embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells.

金沢大学医薬保健研究域医学系再生分子医学

横 田 崇

2006年、TakahashiとYamanakaが、マウス繊維芽細胞に4因子(Oct3/4, Sox2, c-myc, Klf4)を、それぞれレトロウイルスベクターで導入することにより、マウスiPS細胞を世界に先駆けて樹立した。同様にして、2007年にヒトiPS細胞も樹立している。iPS細胞はES細胞に似た形態、遺伝子発現様式を持ち、また、高い増殖能と、さまざまな細胞へと分化できる多能性もES細胞に匹敵する。さらに、キメラマウス作成、遺伝子ターゲットングも、効率の点ではES細胞に劣るものの、ES細胞同様に可能であることが示されている。ES細胞の抱える倫理的な問題や、移植後免疫拒絶を回避できることから、細胞移植治療への応用が大いに期待されている。しかし、4因子をレトロウイルスベクターで導入したiPS細胞に由来するキメラマウスで腫瘍形成が観察されることから、レトロウイルスではなく、アデノウイルスベクターを用いた手法、プラスミドベクターを用いた手法、低分子化合物に置き換える手法、タンパク質導入法などが検討されている。さらに最近、トランスポゾンを用いて4因子遺伝子の導入後、トランスポゼースを用いて導入遺伝子を取除く手法が開発されている。iPS細胞の出現は、ES細胞の存在を排除するかのような間違った認識を社会が持ち始めている。しかし、ES細胞とiPS細胞は車の両輪であり、片方だけでは車はうまく走らないのである。

これらの研究の基礎となった歴史を振り返ってみたい。1958年、カエルによるクローン動物作成の成功から、細胞分化では核内の基本的遺伝情報は変化せず、分化細胞も受精卵と同様の遺伝情報を持つことが明らかとなった。この実験は、カエルの卵には体細胞をリプログラミングする能力があることを示唆している。クローン哺乳類の作製は、1997年、クローンヒツジ“ドリー”の誕生まで待つ必要があった。それまでは、哺乳類体細胞のリプログラミングは無理という固定概念が、研究の発展の障害になっていたのである。また、2001年、体細胞のリプログラミングはES細胞との細胞融合でも引き起こされることも明らかとなってきた。これらの研究から、未受精卵やES細胞には初期化因子とも呼ぶべきものが存在することが示唆されていた。

マウスES細胞の歴史は、1954年StevensとLittleによる雄マウスの精巣に奇形種が自然発症することが発見されたことに端を発する。この奇形癌腫から胚性癌腫(EC)細胞が樹立された。1974年、EC細胞を胚盤胞に注入しキメラマウスを作製できることが報告された。このことは、EC細胞がキメラ状態で、in

vivoで正常組織に分化できることを示したものであり、驚くべき成果であった。1981年、EvansとKaufmanは、奇形癌腫を経ずに、胚盤胞から直接多能性を有する幹細胞の樹立を報告した。この細胞が、今日言うところのES細胞である。1984年に、Bradleyらは、この細胞を用いてキメラマウスを作製できること、生殖系列に伝達できることを示した。ES細胞の培養には、フィーダー細胞が用いられてきた。1988年、フィーダー細胞由来分化抑制因子が白血球抑制因子(LIF)と同じものであることが明らかとなった。1987年、ThomasとCapecchiがES細胞と相同組換え手法を用いた最初のノックアウトマウスの報告を行った。この手法は瞬く間に普及し今日では数千のノックアウトマウスが作製され、遺伝子機能が解析されている。この手法が医学生物学研究に与えた大きなインパクトにより、2007年、「マウスの胚性幹細胞を使って特定の遺伝子を改変する原理の発見」というタイトルで、Capecchi, Evans, Smithiesの3人がノーベル医学生理学賞を受賞している。1998年、Thomsonらにより、世界で最初にヒトES細胞の樹立に成功したという報告があった。この報告により、ヒトES細胞を用いた再生医療の実現に向けて社会から大きく期待が高まり、万能細胞を用いた再生医療がマスコミに大きく取り上げられるようになった。

2007年、マウス着床早期胚の胚体組織から樹立されたEpiSC(post-implantation epiblast-derived stem cells)細胞は、胚盤胞から樹立されたES細胞と形態が類似するが、キメラ形成能やLIF要求性が異なることが報告された。これまでの研究から、ヒトES細胞はマウスEpiSC細胞と性質が似ているとされる。マウスとヒトES細胞の性質の相違は、樹立時期、細胞が異なることに由来する可能性がある。一方、ヒトiPS細胞はマウスiPS細胞と性質の相違が指摘されている。ヒトiPS細胞の特性には細胞株でばらつきが大きいとの指摘もあり、iPS細胞は臨床応用を行う前にその特性を注意深く解析し、理解する必要がある。

2008年、米国ジェロン社により、世界初の脊椎損傷治療のためのヒトES細胞由来神経細胞の臨床移植研究が、FDAにより承認されて世界の注目を集めている。治療効果が認められれば、再生医療の実現に向けて社会から大きく期待が高まるであろう。iPS細胞に関しても臨床応用への期待が高まるのが期待される。今やiPS細胞の研究は華々しい注目を浴びているが、それは地道な基礎研究の積み重ねの結果であり、流行に媚びない、普段の地道な基礎研究がいかに重要であるかを思い知らされる。