

2021年4月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

さまざまな動物種から iPS 細胞を作出する方法の確立 ー幹細胞を用いた細胞工学の基盤となる重要なリソースー

慶應義塾大学医学部生理学教室の吉松祥助教と岡野栄之教授、日本大学生物資源学部獣医外科学研究室の枝村一弥准教授らを中心とするグループは、さまざまな哺乳動物の皮膚の細胞を用いて、最適化された遺伝子セット・培養条件によって人工多能性幹細胞（iPS 細胞；注 1）を樹立する新しい方法を確立しました。この方法で樹立された iPS 細胞はリプログラミング因子（注 2）が完全に消失している事が解析によって明らかとなり、さまざまな動物モデルを用いた細胞工学において基盤となる重要なリソースである事が分かりました。

本研究成果は、『Stem Cell Reports』オンライン版で 2021 年 4 月 1 日（米国東部時間）に公開されました。

1. 研究の背景と概要

iPS 細胞は、無限の増殖能力および生体内におけるほぼ全ての細胞系列への分化能力、いわゆる「多能性」を持つことから、再生医療や発生生物学において重要なリソースである事が知られています。これまでマウスやヒトを始めとしてさまざまな哺乳動物からの iPS 細胞の樹立が報告されてきましたが、iPS 細胞誘導に用いたリプログラミング因子の残存があると、移植実験に用いた際の腫瘍形成や細胞分化における異常が起こるとされており、リプログラミング因子が完全に消失した iPS 細胞の樹立が近年の重要な研究課題となっています。これまで、ヒト・マウス・ラットにおいてはその樹立が達成されてきましたが、それ以外の動物種においては非常に困難であるとされておりました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、まず小型霊長類であるコモンマーモセット（注 3）の皮膚から採取した線維芽細胞を用いてリプログラミング因子が消失した iPS 細胞の樹立法を検討しました。培地条件（数種類の小分子化合物や成長因子）や導入遺伝子セット（プラスミドベクター）を検討した結果、胎児および成体の由来の線維芽細胞から iPS 細胞を効率的に樹立する方法を確立しました。さらに、この方法で樹立した iPS 細胞は、三胚葉（注 4）性の細胞や始原生殖細胞（注 5）様の細胞にも分化する能力があることも分かりました。

また、同様の方法を用いて他の種（イヌ、ブタ）から採取した線維芽細胞にも応用を試みたところ、マーモセット同様にリプログラミング因子が消失した iPS 細胞の樹立が可能であることが明らかになりました。よって、本研究において開発したリプログラミング法を用いることで、分類学的には哺乳動物（哺乳綱）におけるさまざまな目（霊長目、食肉目、鯨偶蹄目）の動物から、統一された方法で高品質な iPS の樹立が可能になったと言えます。

さらに、本方法で線維芽細胞から最初に誘導される中間の細胞は神経幹細胞に似た性質（高い神経分化能、神経幹細胞特異的な遺伝子発現パターン）を示す事も明らかとなり（図 1）、今後のリプログラミング研究において、この状態の細胞の可塑性を利用する事でさらなるリプログラミングの効率化が期待されます。

よって本研究では、多種の動物モデルを用いた幹細胞リソースの整備に向けた基盤となる重要な知見が得られました。今後の幹細胞を用いた再生医療の研究や、人工配偶子誘導による品種改良などのさまざまな応用も期待されます。

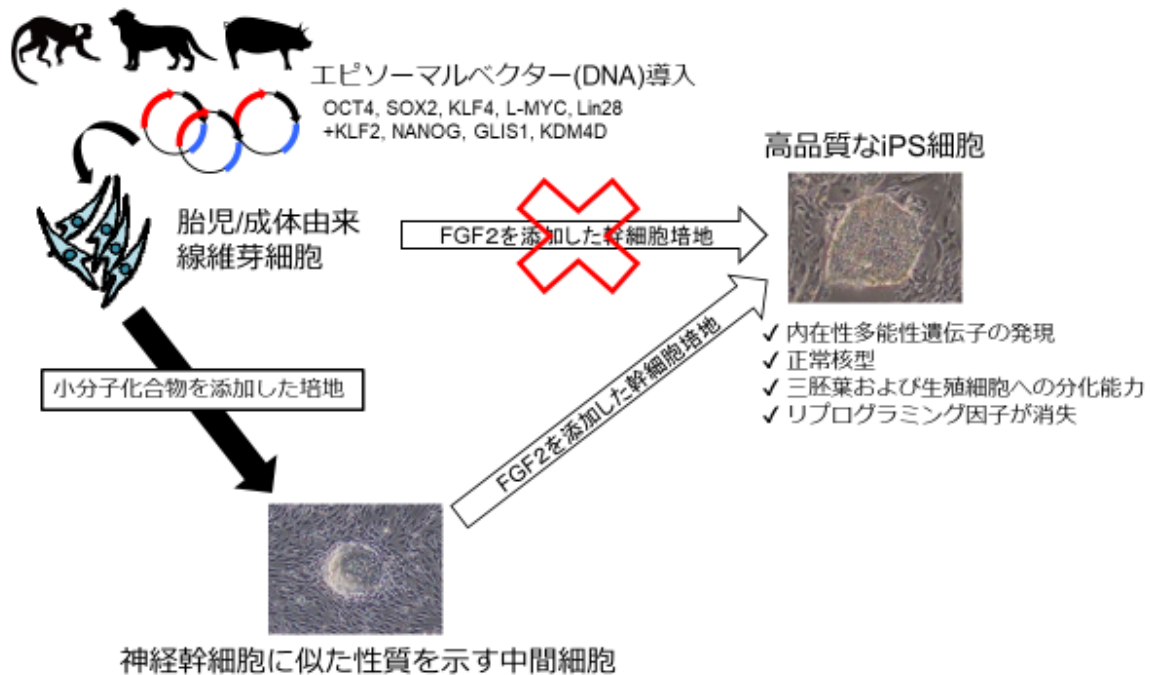


図 1：本研究の概要

小分子化合物を添加する新しい培養条件の発見により、これまで困難とされていた動物種の iPS 細胞の樹立を可能とした。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP19J12871、JP20K22660、JP20H03156、および、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「霊長類ミクロ・マクロコネクトーム解析及びマーマセット脳科学研究支援」、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート 基軸 PJ 研究推進プログラム <長寿>による支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Non-viral Induction of Transgene-free iPSCs from Somatic Fibroblasts of Multiple Mammalian Species.

タイトル和訳：多種の哺乳動物由来線維芽細胞からの外来遺伝子の抜けた iPS 細胞の樹立

著者名：吉松祥*、中嶋舞高、井口青空、佐野坂司、佐藤月花、中村真理、中島龍介、

新井恵吏、石川充、今泉研人、渡部博貴、岡原純子、野瀬俊明、竹田悠太、

佐々木えりか、ルディガー・ベアー、枝村一弥、塩澤誠司、岡野栄之*。（*責任著者）

掲載誌：Stem Cell Reports（オンライン版）

DOI：10.1016/j.stemcr.2021.03.002

【用語解説】

- (注 1) iPS 細胞 : Induced pluripotent stem cell (人工多能性幹細胞)。線維芽細胞 (皮膚由来の細胞) や血球細胞などの終末分化した体細胞に特定の転写因子を遺伝子導入することによって、生体内のあらゆる組織や細胞への分化能と自己増殖能を再獲得した細胞。2006 年に京都大学の山中伸弥教授らによって初めて報告された (Takahashi et al., Cell 2006)。
- (注 2) リプログラミング因子 : 2006 年に山中教授らが胚性幹細胞で強く発現する遺伝子の中から OCT4, SOX2, KLF4, C-MYC の 4 因子が iPS 細胞誘導に重要であることを同定したほか、これまでに NANOG, LIN28, GLIS1 などの誘導効率に関わる重要な遺伝子が発見されている。
- (注 3) コモンマーモセット : ブラジル原産の小型霊長類で、ラットより一回り大きい程度の体長と高い繁殖能力を持ち、ヒトに近似な脳科学モデルとして近年注目を集めている (<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/コモンマーモセット>)。
- (注 4) 三胚葉 : 脊椎動物において、胚発生後に最初に分かれる 3 種類の細胞集団を指す (胎盤や羊膜等の胚体外組織を含まない)。具体的には、外胚葉 (神経や表皮、感覚器に分化)、中胚葉 (骨、筋肉、結合組織、心臓、血管、血液や性腺に分化)、内胚葉 (消化管や肺・膵臓・肝臓などの臓器に分化) の 3 種類の総称として三胚葉と呼ぶ。
- (注 5) 始原生殖細胞 : オスにおいては精子、メスにおいては卵子を形成する生殖系列の細胞 (三胚葉とは別の分類とされる) のうち、胚発生においてもっとも初期に出現する細胞。成熟分化後に減数分裂を経て配偶子 (精子・卵子) となる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 生理学教室

助教 吉松 祥 (よしまつ しょう)

教授 岡野 栄之 (おかの ひでゆき)

TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445

E-mail : yoshima@a7.keio.jp or hidokano@keio.jp

<http://www.okano-lab.com>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。