

成人の細胞に胚性幹細胞のパワーを授ける

Simple recipe gives adult cells embryonic powers

Nature Vol. 442(11)/6 July 2006

Erika Check

成人の細胞を初期化し、損傷を受けた組織や臓器の修復に用いる。もしかしたら、これは考えられているほどむずかしいことではないのかもしれない。このほど考案された化合物混合液を用いると、成体マウス細胞が胚性幹細胞(ES細胞)のようになり、しかもその作り方は驚くほど簡単だという。

ヒト胚性幹細胞は生体内のあらゆる種類の細胞となることができ(「多能性」とよばれる)、研究用にも医療用にも極めて価値あるものと考えられている。しかし、これをヒトの胚から取り出すことについては、多くの国で議論の決着がついていない。この倫理的な問題を回避するため、研究者たちはこのような細胞を別の材料から得るための研究に取り組んでいる(*Nature* **441**, 1038; 2006 を参照)。そうしたなかで、胚とは無関係に成人の細胞を胚のような状態に初期化できる化合物配合法の可能性ほど、この領域を大きく活気づける話はない。

そしてこのほど、京都大学の山中伸弥たちは、少なくともマウスで有効とみられるこうした配合法の、初めての有力なたたき台を編み出した。山中たちによれば、必要な化合物はわずか4種類。実験に用いた線維芽細胞は分裂周期の短い成体細胞で、本来ほかの数種類の細胞を生ずる能力をもつ。そしてこの線維芽細胞に先の4因子を加えると、細胞の外見と挙動がマウス胚性幹細胞と極めて類似したものになったという。「可能性としては、この4因子をヒト細胞に与えることで、倫理的問題を回避しながら多能性細胞が得られると考えられる」と山中は話す。

初期化した細胞は、「幹細胞性」に関する数々の厳しい試験をクリアすること

がわかった。胚性幹細胞が発現する重要遺伝子のいくつかを発現しているとともに、生体の主要な3細胞系統を生じさせることができ、自身と同様の細胞にも分裂できた。山中は初期化されたこの細胞を、「胚性幹細胞様細胞」とよぶ。

幸運と熟練

山中は今回の成果について、6月30日の国際幹細胞研究学会(カナダ、トロント)で発表し、成功には忍耐と工夫と幸運が必要だったと明かした。幹細胞の多能性を保つための因子として、山中らは5年をかけて24種類の候補物質を選び出した。さらに幹細胞でのみ活動する遺伝子が働かない場合には薬剤によって死んでしまうよう、成体マウス細胞の遺伝子操作を行った。そうしたうえで、遺伝子操作したこのマウス細胞に候補因子24種類の遺伝子を導入し、薬剤を投与した。その結果、死滅しなかったのは幹細胞様細胞だけであった。

山中らは1回に1個ないし数個の遺伝子を除去してこの実験を繰り返す、最終的に不可欠な化合物を4種類に絞り込んだ。このうち3因子(Oct4, Sox2, c-Myc)は、幹細胞性に重要であることがすでに知られていた。しかし、4個目の因子は意外なものだったという。しかし、幹細胞研究の競争は極めて激しいため、科学誌に正式に発表できるまでこの物質の名前を明かすのは控えたいと山中は話す。

山中の成果は、どの因子が初期化に重要であるかを確かめようとしてきた先行研究に連なるものだ。例えばプリンストン大学(米国、ニュージャージー州)のIhor Lemischkaたちは、マウス胚性幹細胞で遺伝子70個を検討している(J. Silva

et al. Nature doi:10.1038/nature04914; 2006)。また、エディンバラ大学(英国)のAustin Smithたちは、Nanogとよばれるタンパク質を研究している(N. Ivanova *et al. Nature* doi:10.1038/nature04915; 2006)。「初期化に必要な因子を示した研究はこれまでにいくつかありましたが、十分な因子を明らかにした研究はありませんでした」と山中はいう。

山中の成果が感嘆と驚きをもって迎えられたのは、重要な因子の候補物質24種類に山中がすべてをかけたことによる部分大きい。「山中はホームランを打ったようなものだ」とLemischkaは話す。

しかし研究者たちは、山中の論文は胚性幹細胞研究の必要性を否定するものではないと指摘する。なによりもこの4因子に関しては、ヒト細胞での検討が必要である。また、初期化された細胞が幹細胞と同じすべての働きをもっているのか確認がすんだわけではない。実際のところ、発現する遺伝子に同じものは多いが、異なるものもまた多い。

山中の報告は、米国会が今年後半の胚性幹細胞研究の規制緩和に関して採決を行うと発表した翌日に行われた。初期化の進展によって胚性幹細胞研究は不要になったという主張もあり、山中の論文はそうした主張を支持するために利用される可能性もある。しかしトロントの学会の参加者は、それは違うと語る。

Lemischkaも、「そのようにいう人はいるだろうが、それは間違いだ」と話す。「この細胞を理解するためにはさらに研究を重ねる必要がある。山中の研究に信頼性はあるが、だからといって初期化の問題が解決されたとする見方は決して正しくない」 ■