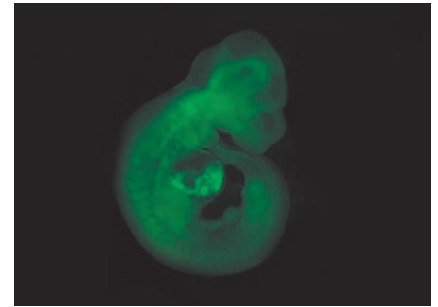


本セクションでは今年の3月号で「ES細胞」について取り上げましたが、再生医療の実現に向けては、もう1つの万能細胞「iPS細胞」をめぐる、国際的に研究競争が激化しています。

今回は、ヒト細胞では初めて、ウイルスを使わずにiPS細胞を作製した研究成果についての記事を読みましょう。



ウイルスベクターを用いないで作製されたマウスiPS細胞を導入してできたキメラマウス胎児。

KEISUKE KAJI

NEWS

語数：339 words 分野：細胞・遺伝・発生

Published online 1 March 2009 | *Nature* 458, 19 (2009) | doi:10.1038/458019a

<http://www.nature.com/news/2009/090227/full/458019a.html>

Virus-free pluripotency for human cells

Stem-cell advance could bring tailored treatments closer.

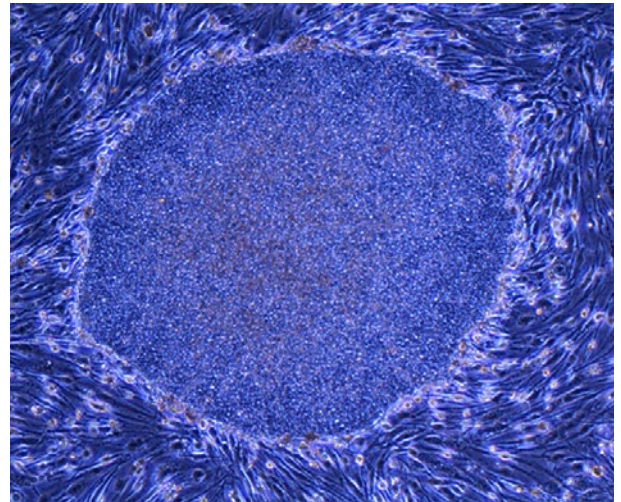
Erika Check Hayden & Monya Baker

- For the first time, specialized human cells have been transformed into a state similar to that seen in embryonic stem cells, without using viruses. The advance edges stem-cell biologists closer to clearing a barrier to using reprogrammed cells for therapies and drug screening.
- "The field has been waiting for these papers," says Marie Csete, chief scientific officer at the California Institute for Regenerative Medicine in San Francisco.
- Embryonic stem cells are pluripotent — capable of generating all the body's specialized cell types — and creating tailor-made cell lines might allow scientists to better study human diseases and test possible treatments. That looked difficult until 2006, when Shinya Yamanaka and his colleagues at Kyoto University in Japan reported that they had reprogrammed mouse skin cells into an embryonic-like state by infecting them with a virus containing four genetic factors. Yamanaka called the reprogrammed cells induced pluripotent stem (iPS) cells.
- Since then, scientists have used various viral vectors to reprogram human cells with the 'Yamanaka factors', and have used non-viral methods to reprogram mouse cells. No one had been able to reprogram human cells without using viruses — which integrate unpredictably into the genome — until now.
- Stem-cell researchers led by Andreas Nagy, of the Samuel Lunenfeld Research Institute at Mount Sinai Hospital in Toronto, Canada, and Keisuke Kaji, of the University of Edinburgh, UK, inserted genes encoding Yamanaka's factors into a piece of DNA, or cassette, that also contained a jumping gene known as piggyBAC. The teams showed that this cassette could be inserted into the DNA of mouse and human skin cells and could reprogram them back to an embryonic-like state (K. Kaji *et al. Nature* doi:10.1038/nature07864; 2009, K. Woltjen *et al. Nature* doi:10.1038/nature07863; 2009).
- The teams then used an enzyme called transposase to remove the cassette from the mouse cells. But some scientists say that until the cassette is removed from human cells, the technique is not a major advance over viral methods.
- Nagy, however, is confident that he will be able to use transposase to remove the cassette from human cells. He is currently trying to use his method to reprogram cat and dog cells.

TOPICS

iPS 細胞とは？

iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells ; 人工多能性幹細胞) は、京都大学の山中伸弥教授らによって初めて作製された、人工的に多能性を誘導した細胞である。動物は、1 つの細胞 (受精卵) が組織や器官に分化して、個体となる。このように細胞はもともとさまざまな組織になれる、多能性をもつ。ところが、動物では通常、発生のある時期を過ぎて分化が進んでしまうと、元の多能性をもつ細胞へは戻れない。多能性をもつ細胞にするには、細胞を胚の状態に初期化 (再プログラム化) する必要がある。山中教授らは、初期化因子として 4 つの遺伝子 (Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 ; これらは山中ファクターとよばれる) をレトロウイルスベクターに組み込み、マウスやヒトの培養皮膚細胞に導入し、初期化に成功した。初期化されたヒト皮膚細胞からは、心筋細胞、神経組織、腸管様組織、軟骨組織などが形成された。このように iPS 細胞は、通常の組織から採取した細胞から作製できるので、受精卵を使用する ES 細胞と違って倫理上の問題を考慮せずに、再生医療に利用できる。ただし、導入遺伝子やレトロウイルスベクターに発がん性があり、iPS 細胞のがん化の可能性を否定できない。そこで、さまざまな改良が進み、発がん性を示す c-Myc を使用しなくても iPS 細胞を作製できるようにしたり、iPS 細胞作製後、導入遺伝子を取り除く方法が考案されたり、遺伝子を使わずに直接タンパク質を細胞に入れたりする方法が考案されている。この記事では、レトロウイルスベクターを使用せずに初期化遺伝子を導入する方法について概説している。



ヒト iPS 細胞の顕微鏡写真。中央の塊が、iPS 細胞の集まり。

京都大学 山中伸弥

SCIENCE KEY WORDS

リード tailored treatment(s): オーダーメイド医療

患者ひとりひとりに合わせた治療。例として、患者の DNA 情報から、それぞれに合わせた治療を行うことが挙げられる。iPS 細胞の場合、患者から採取した細胞から作製できるので、拒絶反応のない再生組織を移植できる。

1. reprogrammed cell(s): 初期化 (再プログラム化) された細胞

上記 TOPICS の解説のように、細胞は一度分化してしまうと、元の多能性をもつ細胞には戻れない。この性質をリセットして、細胞に多能性を復活させることを再プログラミング、または初期化という。

3. genetic factor(s): 遺伝因子

遺伝子とほぼ同義語。場合によっては、遺伝子産物 (タンパク質) を示すこともある。

4. viral vector(s): ウイルスベクター

ベクターとは、目的の外來性遺伝子を、目的の細胞 (細菌や酵母、動物細胞など) に導入し、宿主細胞内で維持・増殖し、発現できるようにするための媒体核酸。目的や導入する宿主細胞に応じて、さまざまな種類のものがある。このうちウイルスベクターは、ウイルス遺伝子の毒性部分を取り除いて構築したベクターで、通常、人工的に構築したベクターよりヒト細胞への導入効率が高いが、安全性に問題が残る。

特に、宿主細胞のゲノムに組み込まれるレトロウイルスベクターは、宿主遺伝子の活性を変化させる可能性があり、白血病の発症なども報告されている。遺伝子治療でよく使用されるアデノウイルスベクターは、宿主遺伝子に組み込まれないのでレトロウイルスベクターより安全性が高いが、導入遺伝子の発現が一過性であり、持続的な発現を必要とする iPS 細胞の作製では使用がむずかしい。

5. jumping gene: トランスポゾン (transposon) のこと。

ゲノム上のある場所から、別の部位へ移る (転移する) DNA 単位。トランスポゾンは、別の遺伝子中や、制御部位に入り込んで、挿入先の遺伝子を活性化 / 不活性化したり、欠失などの DNA 組み換え反応を誘発しゲノム再編成にかかわったりする。近年、この性質を利用した、ウイルスベクターより安全性の高いトランスポゾンベクターの開発が進んでいる。

6. transposase: トランスポゼース (トランスポザーゼ)

トランスポゾンが転移するとき働く酵素。トランスポゼースは、通常、移動するトランスポゾン内部にコードされている。トランスポゾンの両端にある逆方向反復配列 (IR) を認識して切り出し、転移部位での再結合を行う。

WORDS AND PHRASES

1. specialized human cell(s): 「分化したヒト細胞」

specialized は、ここでは differentiated (分化した) という意味で用いられている。幹細胞の分裂によって生じ、機能や形態が特殊化した分化した細胞 (例えば筋細胞や神経細胞。この記事では皮膚細胞) で、多能性はないか、ほとんどない。

1. (be) transformed into ~ : 「～に形質転換する」

1. edge(s) A closer to ~ : 「A を～に少し近づける」

「じりじり近づける」というニュアンス。

1. drug screening: 「薬剤スクリーニング」

臨床試験に先立ち、動物実験や *in vitro* 実験によって、薬剤候補の生物学的作用や毒性作用を調べること。

3. generate[-ing]: 「生成する」

3. tailor-made cell line(s): 「特定の条件に合わせた細胞系」

4. integrate unpredictably into ~ : 「どのようにゲノムに組み込まれるのかが予測できない」

integrate into ~ は、「～に組み込まれる」の意味。unpredictably は、その状態が予測不能なこと。

5. inserted genes encoding Yamanaka's factors into a piece of DNA, or cassette: 「DNA 断片 (カセット) に山中ファクターをコードする遺伝子を挿入した」

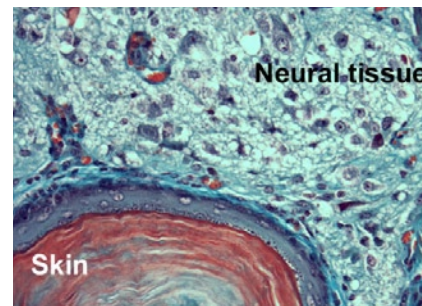
gene(s) encoding ~ は「～をコードする遺伝子」。insert(ed) A into B は、「A を B に挿入する」という意味。

参考訳

ウイルスを使わずにヒト細胞に多能性を付与する方法

この幹細胞研究の進展で、オーダーメイド治療が実現に近づくかもしれない。

エリカ・チェック・ハイデン & モーニャ・ベイカー



今回ウイルスベクターを用いないで作製されたマウス iPS 細胞からできた神経組織。

KEISUKE KAJI

1. 分化したヒト細胞を、ウイルスを使うことなく胚性幹細胞（ES 細胞）に似た状態へと形質転換する試みが、このほど初めて成功した。これにより幹細胞生物学者は、初期化した細胞を治療や薬剤スクリーニングに利用することへの障害の 1 つを、解決に向けて少しだけ前進することができた。
2. 「幹細胞生物学者は、こうした論文を待っていたのです」と、カリフォルニア再生医学研究所（米国、サンフランシスコ）の最高科学責任者 Marie Csete は話す。
3. ES 細胞は、体内のあらゆるタイプの特化した細胞を生成する能力（多能性）をもっている。この性質を利用して用途に合わせた細胞系を作製できれば、ヒト疾患をさらに詳しく研究し、治療法となりうる方法を検証できる可能性が生まれる。そのような研究は困難だろうとみられていたが、2006 年に京都大学の山中伸弥教授らがマウスの皮膚細胞を初期化して ES 細胞に似た状態にすることに成功したと報告すると、状況は一変した。ここで山中教授らが用いたのは、4 つの遺伝因子をもつウイルスをマウスの皮膚細胞に感染させるという方法であり、初期化されたこの細胞は人工多能性幹細胞（誘導多能性幹細胞；iPS 細胞）と命名された。
4. 以来、科学者はさまざまなウイルスベクターを使って「山中ファクター」をヒト細胞に導入し、これを初期化してきたが、マウス細胞の初期化には、ウイルスを使わない方法が用いられてきた。ウイルスを使う方法には、どのようにゲノムに組み込まれるのか予測できないという欠点があるのだが、ウイルスを使わずにヒト細胞を初期化することはどうしてもできなかった。
5. 今回、マウントサイナイ病院サミュエル・ルーネンフェルド研究所（カナダ、トロント）の Andreas Nagy とエディンバラ大学（英国）の梶圭介をそれぞれリーダーとする 2 つの幹細胞研究チームは、ジャンプする遺伝子（トランスポゾン）の一種である piggyBAC を含む DNA 断片（カセット）に、山中ファクターをコードする遺伝子を挿入した。そして、このカセットをマウスとヒトの皮膚細胞に導入し、これらを ES 細胞のような状態に初期化できることを明らかにした（K. Kaji *et al.* *Nature* doi:10.1038/nature07864; 2009, K. Woltjen *et al.* *Nature* doi:10.1038/nature07863; 2009）。
6. 両チームは、トランスポゼース（トランスポザナーゼ）という酵素を使って、このカセットをマウス細胞から除去することにも成功した。しかし、一部の科学者は、ヒト細胞からカセットを除去できるようになるまでは、ウイルスを使う方法から大きく前進したことにはならないと指摘している。
7. これに対して Nagy は、トランスポゼースを使ってヒト細胞からカセットを除去できるようになることを確信している。彼は現在、ネコとイヌの細胞の初期化について、この方法を試している。