

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：組織幹細胞／前駆細胞を誘導するディレクトリプログラミング技術の開発

2. 研究代表者：妻木 範行(京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

3. 研究概要

皮膚細胞を一旦 iPS 細胞にフルリプログラミングした後に臓器細胞へ再分化させ、疾患臓器を再生させることが可能になりつつある。一方、本研究では細胞リプログラミング技術を応用し、マウス皮膚細胞から直接、軟骨前駆細胞を作り出すことを目指す。この細胞は生体で均一な軟骨組織を作り、関節疾患に対する再生医療の材料を供給しうるものである。なお、本手法では多能性の段階を経ずに目的の細胞を得るため、腫瘍化の可能性が低減し、均一な臓器組織を作製し得ると考えられる。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

ヒトあるいはマウスの線維芽細胞に3つの因子を導入し、幹細胞を経ないで直接軟骨細胞に分化誘導させる方法を確立した。更に、その誘導軟骨細胞を軟骨欠損させたヌードラットに移植し、欠損部に移植細胞由来の軟骨組織を形成できることを示した。

線維芽細胞に Doxycycline による発現制御のもとで c-Myc, Klf4, Sox9 の3因子を発現させ、軟骨細胞様細胞に直接誘導する系を確立した。また、その際に Nanog の活性化を指標に幹細胞の状態を経していないダイレクトリプログラミングであることを証明した。この系を用いて、軟骨誘導/維持に必要な遺伝子と化合物を探索する研究も進行している。また、軟骨形成過程の解析から、Salt-inducible kinase 3 (SIK3) の抑制により、誘導軟骨細胞の肥大化、細胞死を抑制できることを発見し、大きなサイズの軟骨組織塊を作るために SIK3 が軟骨形成を促進させる標的分子になりうることを示した。

種々の細胞への直接分化転換の研究が全世界で精力的に行われている中、線維芽細胞を直接軟骨細胞に分化させる技術開発は研究代表者らが初期から先鞭を付けた分野である。現在も国外に同様の研究を行っているチームはなく、世界の先頭を走っている点は高く評価できる。研究は計画を先取りするペースで進捗しており、共同研究者グループとの役割分担も明確で、チームの総合力を生かした優れた成果を創出している。

臨床応用を見据え、軟骨の肥大化・細胞死を抑制する技術、大きな細胞塊を作る技術、軟骨状態を維持する化合物の探索などが進められており、実際に臨床で使われる技術になることが期待される。また同じ因子を用いて iPS 細胞から軟骨細胞を誘導する系も確立しており、HLA タイプを網羅する iPS 細胞バンクができるのであれば、iPS 細胞を起点とした移植医療への貢献も期待される。

4-2. 今後の研究に向けて

本技術は、変性磨耗、欠損した関節軟骨を直す根本治療として期待の大きい分野であり、これまでも当初計画を先取りする形で着実に進捗してきた。その成果を進展させ今後のさらなる研究の加速に期待する。

現状の技術では、線維芽細胞から軟骨細胞を誘導してそれを増殖・維持するためには、c-Myc を含む外来遺伝子の発現維持が必要となっている。臨床応用の観点では、分化転換した軟骨細胞を増殖させた後に遺伝子を除くことが重要な課題である。そのためにも、現在の軟骨誘導因子の下流で働く遺伝子発現ネットワークの解析などにも着手していただきたい。今後の残りの研究期間で何を取り組むかは非常に重要なポイントである。効率や安全性を高めることだけを追求するのではなく、ダイレクトリプログラミングの分子機構を、エピゲノムまで含め解明し、技術の一般化につながる知見を積み上げることも期待する。

新たな研究環境の立ち上げからわずか1年ほどではあるが、研究代表者によるリーダーシップが適切に発揮され、理想的な研究実施体制で効果的な研究が推進されていることは高く評価される。今後、医学応用への展開を進める際にも、課題を明確にし、引き続き強いリーダーシップを発揮してプロジェクトを牽引していただきたい。

い。

医学応用に近い位置にあるので、軟骨細胞を安全でかつ高効率に供給するための技術開発、治療応用を目指したヒト細胞での基礎基盤的な研究、外来遺伝子を用いずに軟骨細胞誘導を誘導する薬剤のスクリーニングなどを進め、是非とも再生医療を実現していただきたい。

4-3. 総合的評価

研究代表者の強いリーダーシップのもと、線維芽細胞から軟骨細胞への独自のダイレクトリプログラミング法の確立、及び軟骨形成を制御する因子の同定とその機能解明、軟骨・骨形成への理解に向けた必要な技術開発が、それぞれ良いバランスを保ちつつ着実に推進されている。

高齢化社会において、関節軟骨は **QOL** を維持するために非常に重要である。本プロジェクトは、この分野では世界唯一と思われる内容で、ラットにおけるモデル系で **iPS** 細胞から誘導した軟骨の再生治療を成功させるなどの実績を有しており、今後の展開にも大いに期待できる。しかしながら、人工関節など周辺領域の進歩もめざましく、関節症などの治療法の適用には冷静な比較検討が必要である。**iPS** 細胞研究とも密接に関わり、戦略目標達成への貢献度も高い。