

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

平成15年度採択研究代表者

山中 伸弥

(奈良先端科学技術大学院大学 遺伝子教育研究センター 教授)

「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」

1. 研究実施の概要

胚性幹 (ES) 細胞はブラストシストの内部細胞塊に由来する細胞で、癌細胞に匹敵する高い増殖能と、体を構成するすべての細胞へと分化できる多能性を有している。この2つの特性を利用して、ES細胞を糖尿病やパーキンソン病などに対する細胞移植療法の細胞供給源として使用することが大きく期待されている。

しかしヒトES細胞にはいくつかの重大な問題点が存在する。まず培養がマウスES細胞に比べて困難である。第2に、ヒトES細胞の利用には受精卵の破壊という倫理的問題が立ちふさがる。第3の問題点として、ES細胞からの奇形腫形成も臨床応用に際して障害となる。これらの問題点や拒絶反応を考慮に入れると、真に臨床応用できる幹細胞は次の要件を満たす細胞であると考えられる。

1. 患者自身の体細胞に由来すること
2. ES細胞と同様に分化多能性を有すること。
3. マウスES細胞と同様に高い増殖能を有し、培養法が確立していること。
4. 腫瘍形成能を持たないこと。

体細胞クローンの成功により、終末分化した細胞核も、分化全能性を取り戻せ得ることが示された。ES細胞が分化多能性、高い増殖能そして腫瘍形成能を維持している分子メカニズムを正確に理解できたら、体細胞から理想的幹細胞を作り出すことに大きく近づくはずだ。また最近、骨髄内にES細胞に近い分化多能性細胞の存在することが報告された (*Nature* **418**: 41-9, 2002)。有効な分離法を確立できれば、ES細胞に代わる移植細胞の供給源となる可能性がある。そのためには多能性細胞のマーカー遺伝子の同定が必要である。

私たちはES細胞の特性維持機構の理解を目的に、ES細胞で特異的に発現している遺伝子群ECAT (ES cell associated transcript) を同定した。そしてECAT4 (Nanog) は分化多能性維持に必須のホメオボックス転写因子であること、ECAT5 (ERas) は恒常活性型のRas蛋白質であり、ES細胞の増殖を促進することを見いだした。本研究においてはECAT遺伝子群の機能解析を進めるとともに、ECAT遺伝子群を利用して真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立を目指す。

2. 研究実施体制

山中グループ

① 研究分担グループ長：山中 伸弥

(奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター、教授)

② 研究項目：

1. リプログラミング因子の探索
2. ECAT遺伝子の上流因子の同定
3. Nanog、STAT3などの標的遺伝子の同定
4. Nanogの結合蛋白質の同定
5. 他のECAT遺伝子群の機能解析