

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： ヒト人工染色体を用いた iPS 細胞の作製と遺伝子・再生医療

2. 研究代表者： 押村 光雄（鳥取大学染色体工学研究センター 教授）

3. 研究概要

本研究は、1) 遺伝子搭載サイズに制限がなく、自立複製するミニ染色体であるヒト人工染色体 (HAC) ベクターを用いて、効率よくがん化の危険性がない安全な患者由来 iPS 細胞を作製し、2) その iPS 細胞に、さらに 治療用遺伝子、分化誘導用遺伝子、分化細胞分取用遺伝子を搭載した HAC ベクターを導入し、筋ジストロフィーおよび糖尿病の遺伝子治療・再生医療に役立てることを目標としている。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

HAC による iPS 作製(マウス)、HAC による遺伝子変異修正とモデル動物(マウス)の治療効果確認、HAC 導入効率促進技術開発など、基本的に計画通りに進んでいると考える。ヒト細胞では HAC 導入によって未だ iPS は出来ていない。リプログラミング因子遺伝子の染色体への組込みやベクターを用いない iPS 細胞の作製方法はいくつも開発され、この HAC ベクターを使おうとした動機づけの一部については後れをとっている感は否めない。しかし、一つの HAC ベクターにより iPS 細胞作製・分化細胞作製・安全モニターが可能にするという構想に従って、研究は適切に進められてきたものと考えられる。iPS 細胞作製における HAC の利用以外の、他の技術開発は順調に進捗している。HAC は DMD 治療のように巨大な遺伝子を導入するのに適したほぼ唯一の手法であり、その意味でサイエンスの価値は高い。腫瘍化した細胞を自殺させる安全措置として HSV-TK の導入が追加されているが、2重3重の安全策の一環として意味はあると思われるものの、根本的な対策ではないと考えられる。HAC の研究としては、科学的・技術的に非常に高いものであるが、iPS 細胞研究への貢献については、十分とは言えない点がある。残念ながら、人工染色体研究の波及効果が十分に活かされているとは言い難い。サイトカインや増殖因子の添加による膵 B 細胞分化誘導法の技術開発が進み、関連する転写因子を強制発現させ機能性膵 B 細胞への分化を誘発するシステムの開発は中止されている。

4-2. 今後の研究に向けて

ヒト iPS 細胞作成における人工染色体の利用についての研究は、進捗状況が思わしくないため、他の筋ジストロフィーの研究などに絞り込んだ研究を展開したほうが望ましいと思われる。HAC に関する技術の応用は期待できるが、どの程度国際的に受け入れられる技術になるのか現段階では不明である。優れた論文を出版することにより世の中の関心を集める等、技術的優位性を認知させるための積極的なアクションが必要である。ヒトに応用できれば、貢献度や社会貢献のインパクトは大きいが、道のりはまだ遠いと思われる。今後、適切な協力者と共同することによって、成果を活用していくことを検討すべきである。HAC については、多くの遺伝子を搭載しているので、その発現制御が厳密に行われないと、リプログラミング、リプログラミングされた細胞の安定維持、分化誘導、分化された細胞の安定維持、などの効率が低下することも考えられるので、この点は注意すべきであろう。

4-3. 総合評価

HAC ベクターを iPS 細胞誘導や iPS 細胞の分化誘導およびそのモニタリング、さらには糖尿病や筋ジストロフィーのような疾患の機序解明や治療等に使用するシステムの開発はユニークであり、研究の深度や発展性も評価できるものである。本研究で開発されている HAC には多数・他種類の遺伝子を搭載し、個別に発現制御できるという利点がある。初期化に関わる因子の組み合わせを、HAC に搭載して誘導能を検討することも可能である。さらには、iPS 細胞研究だけでなく、個々の生命現象に関わる遺伝子のセットのコンビナトリアルな機能を検証したり、スクリーニングしたりするのに有用な実験系であり、臨床応用の可能性も含めてインパクトの大きな研究である。今後ともこの利点を最大限に活用できる方法を検討するべきである。