

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： ヒト iPS 細胞の分化能と腫瘍化傾向を反映するマーカー遺伝子群の探索

2. 研究代表者： 古関 明彦 ((独)理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター グループディレクター)

3. 研究概要

iPS細胞の臨床応用に向けて、それを用いた細胞療法の有効性と安全性を予め示す必要がある。本研究ではそのために、第1に、さまざまなヒトiPS細胞から誘導した造血・免疫細胞を用いたヒト化マウスによる疾患治療モデルの樹立を試みる。第2に、同じヒトiPS細胞の系列細胞を用いて遺伝子発現およびエピゲノム状況をグローバルに明らかにする。これらのデータを相関付けることにより、iPS細胞の有効性と安全性を反映するようなマーカー遺伝子群の抽出を目指す。

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

各種リンパ球の iPS 細胞へのリプログラミング誘導、ポリコム群のリプログラミング抵抗性因子候補としての抽出、得られたリンパ球由来 iPS 細胞のリンパ球への再分化誘導、NKT 由来 iPS 細胞の作製と NKT 細胞への再分化、さらには再分化した NKT 細胞を活性化による移植したがんの転移や再発の抑制、などの研究が着々と進められている。本研究チームが独自に開発してきた技術を用い、抗腫瘍効果を持つ NKT 細胞治療に必要な十分量の NKT 細胞を取得するために、ヒト NKT 細胞の iPS 誘導法の確立、再分化を検討している。その観点において、独自性は高く、成功したときのインパクトはある。また、免疫細胞から iPS 細胞へのリプログラミングの「不十分さ」について、面白い成果が出ている。B 細胞から誘導した iPS 細胞は、B 細胞への再分化に抵抗性を示すことが見出されている。ポリコム標的遺伝子の発現が低いことが分かり、これをマーカーとして使える可能性がある。通常、iPS 細胞はもとの細胞のエピジェネティックメモリを部分的に保持しており、B 細胞への再分化に抵抗性があるという発見は、これまでの他の系譜の細胞で得られた知見と異なるものであり、そのメカニズムの解明が望まれる。腫瘍化傾向の指標となりうる遺伝子群の同定に関しては明らかでないこと、リポーターノックインマウスのホモ接合体は致死となる予想外のことが起きたこと、また、末梢血における NKT 細胞頻度が低いためか、ヒト NKT 細胞からの iPS 細胞樹立が未達であることなどのマイナス要素も見られる。ポリコム遺伝子に関して、予想外の現象が見つかるなど興味深いのが、まだ先がみえる段階ではない。総じて、CREST という大型予算の規模を鑑みると、期待以上の成果があげられているとは言いがたい。多くのテーマが並列的に進捗していることから、十分なリーダーシップと考える。また、これまでの研究費の執行については、特に問題は見あたらない。共同研究者の業績について、はっきりしない点がある。高額の研究費が配分されていることから、共同研究者にも明確な成果発表が求められる。

4-2. 今後の研究に向けて

ポリコム群をリプログラミング抵抗性に関係するエピジェネティクス因子として抽出しており、また、iPS 細胞、造血幹細胞、間葉系幹細胞のそれぞれに特異的に発現する転写因子も同定しており、これらをもとにパスウェイ解析を行うことで、リンパ球からの iPS 細胞誘導やリンパ球への再分化、さらには造血系幹細胞の誘導等に有用な手がかりが得られることが期待される。マウス NKT 細胞からの iPS 細胞誘導、誘導 iPS 細胞の NKT 細胞へ

の再分化とそれを利用したがん治療モデルの創出は臨床応用の観点から重要な進歩である。しかし、ヒトで本当にできるのかどうかについて、楽観的な希望的観測が述べられたが、現状としては困難ではないかと思われる。ヒト細胞での研究の進展が望まれる。NKT の臨床応用の研究も重要ではあるが、これまでの研究代表者自身の研究に基づいた研究で、メインとなる研究成果もあげてほしい。マウスで確認されたポリコム群によるリプログラミング抵抗性がヒト iPS 細胞誘導の際にも見られるか、見られるとしたポリコム群の活性低下によりリプログラミング効率の上昇が見られるか、についても是非実験を進めてもらいたい。ヒト T 細胞からの iPS 化とその細胞からの T 細胞様細胞集団への試験管内分化誘導については、ほぼ成功している、ということなので、ヒト NKT 細胞からの iPS 細胞の樹立や NKT への再分化やその活性の検証の試みも進展する可能性を期待したい。

4-3. 総合評価

マウス脾臓の NKT 細胞由来の iPS 細胞の作製、その NKT 細胞への再分化、iPS 細胞由来 NKT 細胞の生体内でのアジュバント効果・移植したがんの転移や再発の抑制などの確認、などは優れた成果である。また、ポリコム群をリプログラミング抵抗性に関するエピジェネティクス因子として抽出しており、効率的な iPS 細胞誘導にとって有用な情報となることが期待される。さらに、クローン型が明確なリンパ球から iPS 細胞を樹立することの重要性と有用性を示したことなども高く評価されると考えられる。しかし、ヒト NKT 細胞についての研究など、遅延している部分もあるため奮起を期したい。今後は、1) ポリコム群が、ヒト細胞においてもリプログラミングのボトルネックになっているのかを検証すること、2) 完全な造血幹細胞の作製、3) ヒト NKT 細胞からの iPS 細胞樹立、4) iPS 細胞からのヒト NKT 細胞への再分化とその癌に対する効果、などに焦点を当てた研究が進展することを期待したい。理研の組織、研究内容と CREST の組織、研究内容を一度整理するなどして、真に研究費に見合う研究成果を出していただくよう、頑張ってください。