

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：人工癌細胞を用いた分化制御異常解析と癌創薬研究

2. 研究代表者：篠原 隆司（京都大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

精子幹細胞は遺伝子導入せずとも胚性幹細胞に匹敵する分化能力をもつ多能性幹細胞へと変化することができる細胞である。この精巣由来の多能性幹細胞の医療応用が可能かという点を明らかにするため、我々は、

1) 多能性精子幹細胞とES細胞との生物学的な違いを評価し、2)リプログラミング機構を解析し、その知識を応用し、3) 安定的に高い頻度でさまざまな動物から多能性精子幹細胞を樹立する方法を確立することを目的としている。

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

本研究の主目的である、「GS細胞からのmGS細胞へのリプログラミングのメカニズム」については明確な糸口を掴むには至っていない。「mGS細胞樹立の効率化」に関しては、Rac1のdominant negative mutantの導入により、GS細胞の増殖が促進されることを見いだしたのはよいが、Racの機能低下により自己複製分裂の頻度が低下し、それに伴い分化型の精原細胞が増加することを示唆する結果を得ており、mGS細胞樹立に向けて有効な精子幹細胞の新規増殖因子の同定には至っていない。胎児期の生殖細胞からGS細胞に似たeGS細胞を樹立した点は評価できるが、mGS細胞の生成効率の上昇は見られていない。「遺伝子導入によるmGS細胞の樹立」についても、活性化型Ras、c-myc、p53 dominant negative mutant または山中因子のGS細胞への導入によりmGS細胞の生成が見られることはなかった。計画通りに進んでいないと思われる点はあるものの、活性化型Rasもしくはcyclin D2/E1遺伝子をGS細胞へ導入することにより、外来のサイトカイン無しでGS細胞の自己複製が可能であることやp53 KO GS細胞へ活性化型Ras遺伝子(H-RasV12)とc-Mycが導入されたGS細胞はES細胞と非常によく似た形態をもつ細胞へと変換することを示したこと、及び精巣から直接純化して得られた精子幹細胞に活性化型Ras、c-myc、p53 dominant negative 体の遺伝子導入により、ES細胞様の形態を示す細胞が得られたのは、一定の成果と考えられる。これまでの研究費の執行について、特に問題は見あたらない。

4-2. 今後の研究に向けて

精子幹細胞の長期培養系の確立と長期培養を経てのGS細胞の獲得やmGS細胞の樹立など難しい研究を進めてきて優れた成果を上げてきたが、GS細胞からのmGS細胞への変換のメカニズム解明は困難な研究課題であろう。基本的な視点に立ち返り、精子幹細胞、GS細胞、mGS細胞間の違いを精査することにより、新しい展開が見えてくることを期待したい。ゲノム、エピゲノム解析も含め、よりバランスのある研究が望ましいと考える。更にインパクトの高い論文が出ることを期待したい。

4-3. 総合評価

精子幹細胞とそれから生まれた多能性幹細胞については、代表者の研究が世界をリードしている。研究の進展が順調とは言えない点もあるが、興味深いテーマであり、一層の努力を期待したい。iPS細胞研究へ直接的に

貢献するわけではないが、異なった視点からの波及効果は十分に認められるため、更に研究を発展させていた
だきたい。