

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 生理的細胞リプログラミング機構の解明とその応用

2. 研究代表者： 高倉 伸幸(大阪大学微生物病研究所 教授)

3. 研究概要

体細胞のリプログラミングは個体内でも生理的および内因性に生じることが徐々に明らかになってきた。本研究では、造血幹細胞が体細胞に遺伝子／蛋白質を供給して幹細胞化を誘導し、障害を受けた組織の再生に貢献しているとの予備的実験成果に立脚して、この分子機序を明らかにする。また、体内でこのような幹細胞化を受け入れる特殊な細胞を定義し、単離することにより、造血幹細胞による組織再生の画期的治療法の開発を目指す。

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

生体内で成熟血管内皮細胞が幹細胞へリプログラミングされる現象を見出し、血管内皮細胞において幹細胞様の性質を示す Side Population (SP) 細胞を同定した。また、DNA 複製に関わる GINS 複合体が幹細胞の急速な増殖に寄与することを示した。今後は、その機能を抑制して ES/iPS の腫瘍化を回避する方法への展開も期待される。

当初、造血幹細胞から分泌される微細小胞に注目し研究を展開したが、得られる試料量の制約により方針を転換し、研究対象を新生児の肝臓内皮細胞における SP 細胞へと変更した。そして、SP 細胞が内皮幹細胞として血管内皮細胞の中に存在することを発見した。現在、SP 細胞の自己増殖能の研究系も確立しつつある。

また、体細胞の初期化効率を改善するため、DNA 複製因子 GINS 複合体に着目し、低分子化合物によりその機能を抑制し、ES/iPS 細胞に細胞死を起こすことで腫瘍化を防止する方法を見出した。この腫瘍化の防止法には新規性があり、幹細胞研究に貢献するものであるが、実際に生体内で機能させるには、薬物の動物、ヒトでの動態、安全性を確認する必要がある。

iPS 細胞に密接に関わる研究ではないが、血管内皮細胞の幹細胞が明らかになれば、再生医療の見地から大きな波及効果が期待できる。また、GINS 複合体の制御が幹細胞化を促進する分子機構を解明することができればリプログラミング効率の改善に寄与するなど、多くの可能性を秘めた研究である。

一方で当初の計画から多くの研究項目で変更や期間延長、中断などがあり全体的に順調に進展しているとは言いがたい。既存の幹細胞からのシグナルの伝達により、具体的にどのような細胞が幹細胞にリプログラミングされるかが漠然としており評価が難しいが、内皮幹細胞を SP 細胞として同定し、それらが血管の分岐点に局在することを明らかにするなど、EPC という概念に対して興味深い成果を得つつある。今後の展開によってはより大きく発展するかもしれない。

4-2. 今後の研究に向けて

研究計画を再検討し、当初の目標である生理的細胞リプログラミング機構の解明に向けて、対象となる細胞と現象、その分子機構を絞り込む必要がある。また、応用面への展開を同時並行で進めているが、まずは基盤となる知見をしっかりと押さえることを優先し、効率的に進めるよう再度計画を見直すことが望ましい。

GINS 複合体抑制化合物の探索が行われているが、まずは、その初期化効率に対する効果を検証する必要がある。幹細胞化の促進効果が明らかになれば、幹細胞作製への応用の道を拓くことができる。また、実用化に向けてコストや時間の制約から、既存薬の適用拡大も視野に入れスクリーニングを進める方法もある。

研究の展開によって当初計画を見直すことは必要ではあるが、その際、当面の課題だけでなく、当初の目標、これまでに得られた知見、世界的な動向等を踏まえ、より具体的な成果をイメージした計画を立案していただきたい。

4-3. 総合的評価

新生児の肝臓内皮細胞における SP 細胞を対象として、その分子機構の解明を進めてきた。

当初に設定された研究項目で多くの変更がなされた点について、それが必ずしも良い方向に向かっているのではないかと、との指摘が多くあった。本プロジェクトの中心課題であった造血幹細胞由来の微細小胞の解析が中止されたが、それに代わる肝臓内皮細胞由来 SP 細胞の解析が当初目標の達成に適うものになっているか、今一度検討していただきたい。血管内皮細胞学の枠内にとどまらない展開が望まれる。

本研究において、生理的に起こっているリプログラミングに関わる因子や分子機構が解明できれば、今後の iPS 細胞研究の発展に繋がるものと思われる。そのためには研究の意義、iPS 細胞との繋がりを明確にすることも必要となる。