

課題番号 12

## 多能性幹細胞の不活化機構の解明

[1] 組織

代表者：岡村 大治  
(近畿大学農学部バイオサイエンス学科)  
対応者：松居 靖久  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 14 万 3 千 9 百円  
旅費 5 万 6 千 1 百円

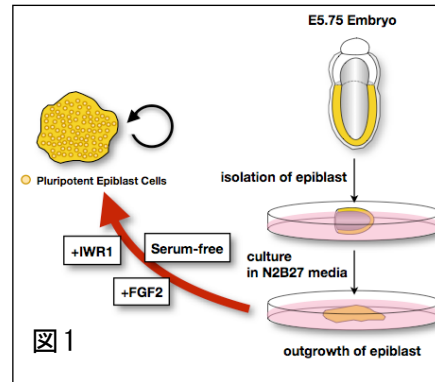
[2] 研究経過

本研究は「細胞の不活化」機構を体系的に理解することで、細胞の癌化や iPS 細胞誘導の統一原理に迫り、発癌抑制や iPS 細胞の腫瘍化抑制につながるターゲット分子の同定に結びつけることを目的として行った。

一昨年度、申請者が樹立に成功した新規多能性幹細胞 (rsEpiSCs) は、着床直後のマウス胚の多能性細胞集団であるエピブラストを Wnt シグナル抑制剤 (IWR1) と FGF2 の添加条件下で培養することで、エピブラスト細胞は無限増殖能を獲得し多能性幹細胞株として樹立される (Okamura\* et al., *Nature*, 2015)。驚くべきことにこの初代培養下において、1 胚あたり 500 細胞ほどの細胞塊であるエピブラスト細胞のほとんど (99.5%) が、多能性を持つ株化細胞 (不活化細胞) となり無限に増殖し続ける (図 1)。このことは、「細胞の不活化」機構を「細胞集団」として RNA シーケンスなどの大規模解析が実現出来る可能性を示しており、当該提案課題はここに着目した。

受け入れ教員である松居靖久教授には RNA シーケンスの解析をご担当頂いた。ご担当頂くにあたり、どのような条件の細胞を集めるべきか、またその前提条件を検証するための初期実験をどのように進めていくべきかなど、共同研究の進捗のたびに加齢医学研究所で直接お会いして、加齢医学研究内にて研究打ち合わせを行った。具体的には下記の日程で行った。

打ち合わせ実施日：2018 年 11 月 15 日

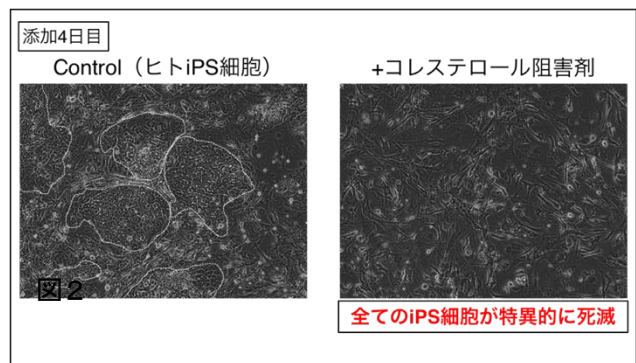


[3] 成果

(3-1) 研究成果

RNA シーケンスで見えてくるであろう発現が著しく変化した遺伝子を「無限増殖能の獲得プロセス」の上流に位置する候補分子とし、その機能解析を分子阻害薬や CRISPR/Cas9 システムによるマウス胚の培養や樹立した rsEpiSC 細胞株を用いて実施する計画である。

本年度は無限増殖能を獲得した直後のエピブラスト細胞 (rsEpiSCs) とその元となったエピブラスト細胞を材料として、RNA シーケンスによる遺伝子プロファイルの比較を行い、rsEpiSC で特異的に「コレステロール代謝」が著しく活性化されている事実を見出した。そこでコレステロール生合成の阻害剤を rsEpiSCs や同じ未分化なプライム型多能性幹細胞であるヒト iPS 細胞に添加したところ、フィーダー細胞には全く影響を与えないにもかかわらず、両細胞共、添加 2 日目には全滅した (図 2)。この発見は腫瘍原性を持つ未分化な iPS 細胞を除去する技術開発へと繋がるのが期待される。松居靖久教授とはこのプロジェクトに関し、当該共同研究費を用いて頻繁に情報交換を行いプロジェクトの迅速な完遂を目指しており、現在は順調な進捗状況である。



### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究の特色は、不死化過程にあるエピブラスト細胞の全てを材料とし RNA シーケンスや ChIP-seq 法などの「大規模解析」を実現出来る点にある。これは「無限増殖能を獲得」しつつある細胞を特定することが出来ない iPS 細胞の誘導過程や生体内における癌化のプロセスでは、現在においても極めてアプローチが難しい。私はここで見えてくるであろう分子機構は多能性幹細胞のみならず、iPS 細胞の誘導やガン幹細胞なども含めた様々な細胞の無限増殖能の獲得に共通している可能性が考えられ、癌予防薬などの新規の創薬ターゲットの探索に大きく貢献出来ると考える。

#### [4] 成果資料

現在までのところ、未だ解析途中にあることから、ここに該当するような成果はない。