

課題番号 51

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
 (近畿大学農学部生物機能科学科)
 対応者：松居 靖久
 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 6 万 1 百円
 旅費 13 万 9 千 9 百円

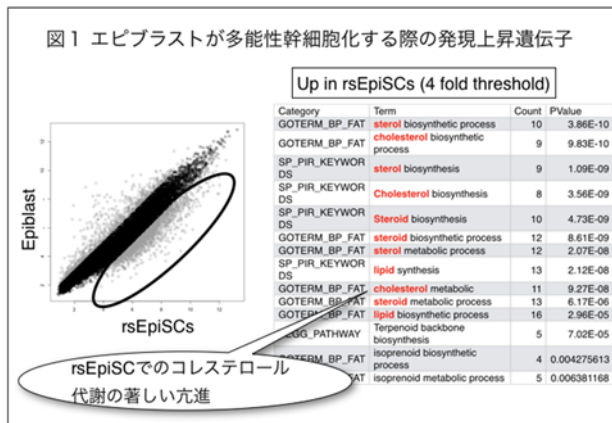
[2] 研究経過

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。

2015 年、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。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、加齢医学研究所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：(1) 2019 年 4 月 22 日
 (2) 2019 年 11 月 8 日



[3] 成果

(3-1) 研究成果

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を見出した (図1, 以下未発表データ)。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関わらず、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事が期待され、実際にヒト iPS 細胞を皮下に移植した免疫不全マウスにおいて、コレステロール阻害剤はその腫瘍原性 (テラトーマ形成能) を減弱させた (次項 図3)。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。

図2 コレステロール阻害剤の細胞死誘導効果

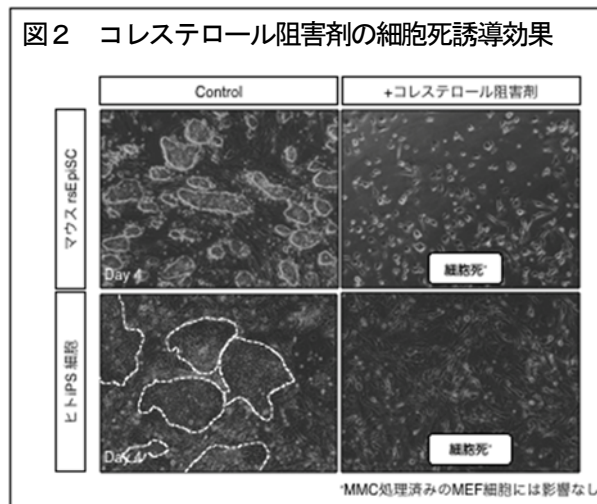
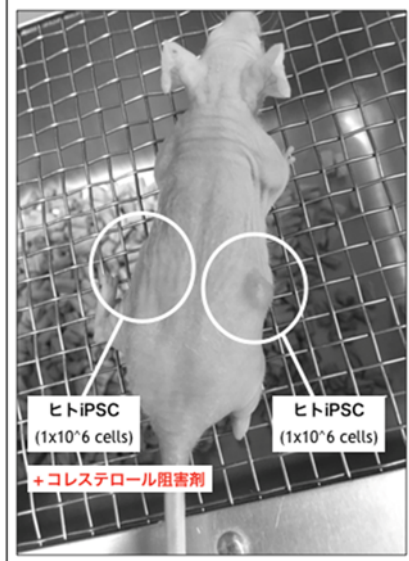


図3 造腫瘍性への抑制効果



(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究による成果は、「2020年度AMED橋渡しAシーズ及び分野融合型研究シーズ」への採択につながった。

研究課題名：未分化ヒトiPS細胞の腫瘍形成リスクの除去と成熟分化細胞の純化を目指す技術開発

登録シーズ番号：A-149

研究費配分内定額：1,110,000円

コレステロールは細胞にとって必要不可欠であり、細胞と外部環境との境界である細胞膜を構成する主要な脂質のひとつである。このようにいかなる細胞も持ち合わせている特性を利用した、「腫瘍化の恐れのある未分化iPS細胞の除去」ならびに「成熟分化細胞」を精製/純化するための技術は、様々な組織・細胞の移植に適用されることが想定され、またがん細胞への効果も含めて極めてユニバーサルな基幹技術となることが期待される。

[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。