

iPS細胞作製技術の登場により、多能性幹細胞の応用可能性が再注目されている。最近米国ハーバード大学の研究グループより、10種類の難病の患者からiPS細胞が作製できたとの報告があり、患者細胞と遺伝的に同一のiPS細胞の誘導ができ、種々の組織の細胞に分化できる可能性が示された。今後このようにして誘導された細胞の、病因の解明や治療法の開発への応用が期待されるとともに、染色体への遺伝子導入を伴わないiPS細胞作製法の開発や、その基礎情報としての初期化のメカニズムおよび初期化状態の理解を目的とする基礎的研究の推進が望まれる。

## トピックス / 難病患者細胞からのiPS細胞の作製

iPS細胞作製技術の登場によりES細胞の倫理的問題を回避し、多能性幹細胞の応用可能性が再注目されている。応用可能性としては、ES細胞と同じく再生医療への利用、各種正常細胞作製による創薬への利用、疾患由来細胞作製による疾患の解明と治療薬創製への利用が取り上げられている。特に疾患由来の細胞は、ある疾患を有する患者の皮膚等の細胞からiPS細胞を樹立し、これをその疾患で特徴的な病態を示す組織の細胞に分化誘導して解析に用いるという手法である。このように作製された細胞は、病因を除いて正常化できれば、患者に戻して細胞治療ができるという応用も考えられるため、現在日本を含め世界的に研究が進められている。

米国ハーバード大学を中心とするグループは、10種類の難病の患者からiPS細胞の作製を報告した<sup>1)</sup>。10種類とはアデノシンデアミナーゼ欠損重症複合免疫不全症、ゴーシェ病III型、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、ダウン症候群、パーキンソン病、若年性I型糖尿病、Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS)、ハンチントン病、レッシュナイハン症候群である。SBDSは患者の骨髄間葉系細胞を使用し、それ以外は全て細胞等の配布機関より入手した患者の皮膚線維芽細胞を用いた。*OCT4*、*SOX2*、*KLF4*の3遺伝子と、場合により*c-MYC*または*NANOG*も導入することにより、各iPS細胞作製に成功した。それぞれのiPS細胞を解析したところ、例えばダウン症候群では3本の第21番染色体が保持されて

おり、また原因遺伝子が明確なものは、ほとんどの場合それぞれの遺伝子の変異や異常が確認された。反復配列マーカの解析からは、いずれも元になった患者細胞から由来することが確認された。一方、胚様体や奇形腫の形成と、そこに含まれる細胞種の解析により、多様な細胞に分化できる多能性も確認された。また導入した前出の遺伝子の発現はiPS細胞の状態では内因性の発現に比べほとんど見られないと述べられている。以上の事実より、各種疾患の遺伝子的特性を保持した状態で多分化能を有するiPS細胞が作製できたと考えられた。

本報告により、患者細胞からそれと遺伝的に同一のiPS細胞が誘導でき、種々の組織の細胞に分化させられる可能性が示された。このことは、各種疾患の解析や治療法の研究に大きな材料が提供されたと言える。

一方で、今後このような研究においてiPS細胞を目的の細胞種に効率良く分化させる手法の開発が強く求められる。これはES細胞での研究で先行してはいるもののiPS細胞でも更なる検討が必要である。さらに研究グループは論文中で、導入した遺伝子の発現は低いと記載してはいるが、低いとはいえこのような発現がどのような影響を与えるかは不明である。染色体への遺伝子導入を伴わない、すなわち化合物やその他因子等を用いたiPS細胞作製法の開発にも期待が持たれる。そのためにも初期化のメカニズムおよび初期化状態の理解を目的とする基礎的な研究の推進が望まれる。

### 参 考

- 1) Park, I.-H., et al., "Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells" Cell Vol.134, 877-886 (2008)