

後天的に遺伝子に起こる突然変異は、細胞分裂時にもう1対の正常遺伝子を鋳型として修復される相同組換えの現象は知られているが、iPS細胞の細胞分裂においても異常遺伝子が相同組換えによって正常に修復されることが実証された。京都大学再生医科学研究所の多田高准教授は、1対の片方の遺伝子が先天的に異常な腎疾患モデルマウスのiPS細胞を作製し細胞分裂させ、その中から遺伝子が正常化したiPS細胞を得た。正常化したiPS細胞を用いたキメラマウスは全く腎症状を示さず正常であった¹⁾。この研究成果により、iPS細胞を用いた先天性遺伝子疾患の治療という新たな適応分野が拓けた。

トピックス / iPS細胞を用いた遺伝子疾患治療の仮説実証に成功

生物の体内では、後天的に自然に発生した遺伝子損傷は、体細胞分裂の過程で1対の片方の正常な遺伝子を鋳型にして損傷遺伝子側が修復正常化される機構があり、体細胞分裂相同組換え (spontaneous mitotic recombination) と呼ばれている。通常、このような修復機構は細胞分裂10,000回に1~2回起こると考えられている。

京都大学再生医科学研究所の多田高准教授らのチームは、この体細胞分裂相同組換えがiPS細胞の細胞分裂時にも起こり異常遺伝子が正常に修復されたクローンも得られるという仮説を実証するために、1対の片方の遺伝子が先天的に異常となっている先天性遺伝子疾患 (ヘテロザイゴート) モデルマウスのiPS細胞を作製し、仮説実証に成功した。

多田准教授らは、常染色体優性多発性嚢胞腎症 (ADPKD) と呼ばれる先天性遺伝子疾患を実証例に取り上げた。ADPKD患者の約85%はPolysystic kidney disease1 (Pkd1) 遺伝子の1対の片方の配列異常で起きる先天性遺伝子疾患である。ADPKD患者の腎臓には多くの袋状の空間ができて腎臓機能が低下し、その内数パーセントは悪化して腎臓移植が必要となる。

多田准教授らは、帝京大学の堀江重郎教授から提供されたPkd1遺伝子の1対の片側を損傷させたヘテロノックアウトマウスから、iPS細胞を作製した。iPS細胞では疾患遺伝子も保存されるが、1個のiPS細胞を分裂させてできた1万個以上のクローン1つ1つについて、Pkd1遺伝子の異常部分に体細胞分裂相同組換えが起こったかどうかを遺伝子増幅法により調べた。10,322クロンのうちの1個のクロンで、1対のPkd1遺伝子のいずれ

も正常なものが見出された。

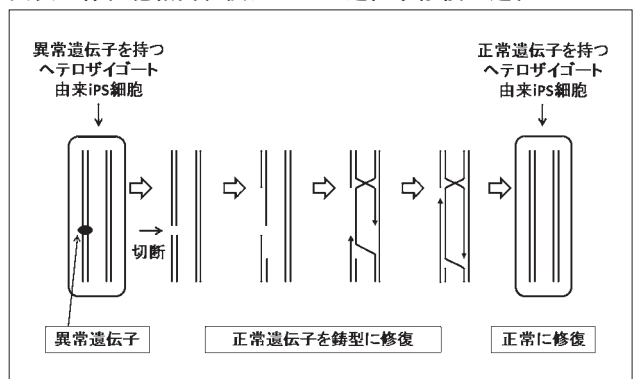
これは、iPS細胞が細胞分裂する過程で、体細胞分裂相同組換えにより損傷遺伝子の修復が行われたことによるものと考えられ、iPS細胞においてもこの修復機構が機能することを、初めて実証できたことになる。

Pkd1遺伝子の1対の片側を損傷させたヘテロノックアウトマウスの腎臓は、多くの袋状の空間ができ、腎臓機能が低下する。これに対し、疾患遺伝子が正常化したiPS細胞を用いたキメラマウスの腎臓は嚢胞腎の症状を全く呈さず、正常に機能していた。

本研究結果により、ヘテロザイゴート自身から作製したiPS細胞をもとにして遺伝子異常部位を修復し、正常組織へ分化させてから戻すという先天性遺伝子疾患に対する根本治療への道を開く基本技術を確認した。

これまではiPS細胞は再生医療への応用が主眼であったが、iPS細胞による先天性遺伝子疾患の治療という新たな適応分野が拓けた。

図表 体細胞相同組換えによる遺伝子修復の過程



科学技術動向研究センターにて作成

参 考

- 1) Li-Tao Cheng et al., Cure of ADPKD by Selection for Spontaneous Genetic Repair Events in Pkd1-Mutated iPS Cells, PLoS ONE, 7 (2) : e32018 (2012)