

SL01 多能性幹細胞株の限りない可能性と医学および創薬への活用

Unlimited Potential of Pluripotent Stem Cell Lines and Application to Medicine and Drug Discovery

中辻 憲夫 (Norio NAKATSUJI)

京都大学物質 - 細胞統合システム拠点/再生医科学研究所 (Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University)

幹細胞の中でも特に注目を浴びる多能性幹細胞株 (ES細胞株やiPS細胞株) は、無制限の増殖能力によって莫大な数の細胞を無尽蔵に供給する能力を持つだけでなく、体を作るすべての種類の細胞と組織に分化して作り出す多能性を持っている。従って、多能性幹細胞を未分化な状態で大量に増殖させ、必要に応じて様々な遺伝子改変を加えたのち、目的とする細胞種へと分化させ、必要な機能を果たす分化細胞を集めて、細胞治療や創薬スクリーニングなどに活用できる。私たちが2001年に樹立したカニクイザルES細胞株 (1) は、パーキンソン病モデルサルを用いた細胞治療など多くの前臨床研究などに活用されている (2)。さらに国内で唯一ヒトES細胞株の樹立に成功して (3)、2003年から研究者への無償分配を行っている。

創薬研究においては、様々な種類のヒト細胞が求められる。新薬開発や安全性試験、毒性試験などの研究材料として必要なヒト組織細胞の入手と供給には大きな制限があるが、多能性幹細胞株は大量に増殖させた後に必要とする細胞を作ることができる。さらには、特定の試験目的のために遺伝子改変を行った疾患モデル細胞などを作ることにも可能である。私たちは、目的に応じて自由自在に遺伝子改変する技術開発を目指して、効率良い遺伝子導入方法、導入した遺伝子の発現制御系の開発 (4)、同時に2種類以上の遺伝子を組み込んで発現させる遺伝子ベクターの開発 (5)、単一細胞解離を行っても継代可能で使いやすいサブライン樹立 (6) などを行ってきた。

これらの研究を統合して、創薬スクリーニングや安全性試験などに活用できるヒトモデル細胞を創出することを目指したNEDOプロジェクトが2005年から5年計画で進行中であり、現在数種類の神経変性疾患のモデル細胞作出に成功しつつある。これらのモデル細胞は、特定のヒトES細胞株という均一な遺伝的バックグラウンドにおいて、病因遺伝子の変異型あるいは正常型という唯一の違いがどのような表現型を生み出すかを解析する、さらには変異型遺伝子を発現制御できる形で組み込むことにより異常蛋白質の発現をオン/オフした効果を解析するなど、極めて精密にコントロールされた実験系を組み立てることができる。

私たちは、創薬への活用を目指した研究に並行して、近い将来臨床応用に使用可能な品質保証されたヒトES細胞株を作り出すために、フィーダー細胞を使わない合成培地による培養維持方法の確立、ヒトES細胞用細胞プロセッシングセンター構築やGMP基準などのシステム作りを進めている。将来的には様々なHLAタイプを集めた多能性幹細胞株バンクを構築すれば、多くの患者が広く恩恵を受ける形で、細胞移植治療における免疫拒絶反応を軽減できる可能性がある (7, 8)。

多能性幹細胞はなぜ万能細胞と呼ばれるのか。その答えは、無限の増殖能力と、殆どすべての種類の細胞を作り出せる多分化能、これら両方を持つ細胞株だからである。

- 1) Suemori et al. *Devel. Dynamics*, 222: 273-279 (2001).
- 2) Takagi et al. *J. Clin. Invest.* 115: 102-109 (2005).
- 3) Suemori et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 345: 926-932 (2006).
- 4) Adachi et al. *Stem Cells* 24: 2566-2572 (2006).
- 5) Hasegawa et al. *Stem Cells* 25: 1707-1712 (2007).
- 6) Hasegawa et al. *Stem Cells* 24: 2649-2660 (2006).
- 7) Nakajima et al. *Stem Cells* 25: 983-985 (2007).
- 8) Nakatsuji et al. *Nature Biotech.* 26: 739-740 (2008)