

細胞リプログラミングと発がん

○山田 泰広, 田中 彰人
(京都大学 iPS 細胞研究所 動物実験施設)

分化した体細胞に4つの異なる転写因子を導入することで、胚性幹細胞 (ES 細胞) とほぼ同等の細胞、すなわち induced pluripotent stem cell (iPS 細胞) の樹立が可能となった。iPS 細胞は無限に増殖させることが可能であり、かつ全ての体細胞に分化するという特徴から、再生医療のソースとして大きな期待を集めている。一方でマウス iPS 細胞から作製されたキメラマウスには腫瘍形成が頻繁に見られ、iPS 細胞を用いた安全な再生医療の実現のためには、iPS 細胞由来の腫瘍発生を制御する必要がある。iPS 細胞からの腫瘍発生にはゲノム異常とともに、エピゲノム制御異常が関与していることが予想されるが、その詳細な発がんメカニズムについては未だ明らかとなっていない。我々は、細胞初期化と発がんの接点を明らかにするために、薬剤依存性に山中4因子 (Oct3/4, Klf4, Sox2, Myc) を誘導可能なマウス (Reprogrammable マウス) を作製した。成体マウス体細胞に初期化因子を強制発現させると、様々な臓器に異型増殖性病変が生じることが分かった。異型増殖性病変は初期化因子発現停止後に速やかに消失した。しかしながら、一部の異型細胞は初期化因子発現停止後も増殖を続けることが明らかとなった。本発表では、reprogrammable マウスの異型増殖性病変の解析から明らかとなりつつある、エピゲノム制御異常を背景とした、細胞リプログラミングと腫瘍発生の接点を議論したい。