

単一の遺伝子導入でヒト間葉系幹細胞を活性化 幹細胞を用いた再生医療の拡大



大串 始

おおぐし はじめ

hajime-ohgushi@aist.go.jp
セルエンジニアリング研究部門
主幹研究員
(関西センター)

新しいミレニアム(千年紀)を迎えて立ち上がったプロジェクトの一環として、2001年にヒト細胞を増殖加工する施設(CPC)が関西センターに構築されました。これにより、細胞を用いて難病を治療する再生医療の技術開発が可能になりました。この成果もCPCなしでは達成できず、プロジェクトを立ち上げた関係者の皆様に感謝するとともに、今後はこの技術の応用展開を目指します。

関連情報:

● 共同研究者

郷 正博(ステムセルサイエンス株式会社:当時)、竹中 ちえみ(ステムセルサイエンス株式会社:当時)

● 参考文献

1) Go MJ, Takenaka C and Ohgushi H *Exp Cell Res.* 2007 Dec 4; [Epub ahead of print]

2) 産総研 TODAY Vol.6 No.2 pp.4-7 「患者自身の間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨の再生テクノロジー」

● プレス発表

2007年12月18日「単一の遺伝子導入でヒト間葉系幹細胞の活性化に成功」

再生医療

種々の臓器の障害に対して臓器移植が行われていますが、ドナー不足は深刻です。例えば、日本では心臓移植のドナーが不足し、ドナーを求めて海外で移植を受ける患者が増え、社会問題となっています。その解決策として、患者自身の骨髄などから得られる間葉系幹細胞を用いた再生医療が一部で始まっています。

最近、京都大学の山中 伸弥 教授は、皮膚の細胞に4つあるいは3つの遺伝子(Oct4、Sox2、Klf4)を導入することによって、多分化能を持つES様細胞(iPS細胞)の作製に成功しました。また、米国ウィスコンシン大学のグループでも4つの遺伝子(Oct4、Sox2、Nanog、Lin28)を導入することによって、やはりES様細胞の作製に成功しています。これらの結果は、複数の遺伝子の導入によって細胞機能の改変が可能であることを示した画期的な成果です。しかし、複数の導入遺伝子の発現を人為的に長期にわたってコントロールすることはきわめて困難です。また、これらの人為的に作製されたES様細胞は、移植によってテラトーマという腫瘍を発生する可能性が高く、臨床応用までには解決しなければならぬ課題も多いのです。

ヒト間葉系幹細胞の活性化

産総研には、ドナーの同意のもとに、ヒト骨髄から得られた間葉系幹細胞が冷凍保存されています。このヒト間葉系幹細胞を解凍し、これらの細胞にNanogあるいはSox2遺伝子を組み

込んだレトロウイルスを作用させました。そのうち、遺伝子の導入された細胞のみを選択して、さらに数週間培養しました。

遺伝子を導入されていないコントロール細胞では増殖能は低下し、培養約3週~6週(10継代)で10倍ほどにしか増殖しませんでした。一方、Nanog遺伝子を導入したものでは、約1000倍に増殖しました。すなわち、Nanog遺伝子を導入することによって増殖能が数百倍に高まりました(図1)。

さらに、このNanog遺伝子を導入した細胞を分化誘導因子とともに培養すると、骨細胞に分化しました。コントロール細胞では、ほとんど分化しませんでした(図2、赤色の細胞が骨分化した細胞)。この能力(骨分化能)は、コントロール細胞に比べて約100倍高くなりました。これらのことから、Nanog遺伝子を導入することによって、ヒト間葉系幹細胞は増殖能ならびに分化能の双方が約100倍の活性を示すことが確認できました。

また、Sox2遺伝子のみを導入したのでは効果を示しませんでした。b-FGFというタンパク質と一緒に培養すると増殖能と分化能を回復しました。

今後の展開

今後は、遺伝子導入の方法などを改良して、2010年をめどに種々の難治性疾患患者への移植(臨床応用)を目指したいと考えています。

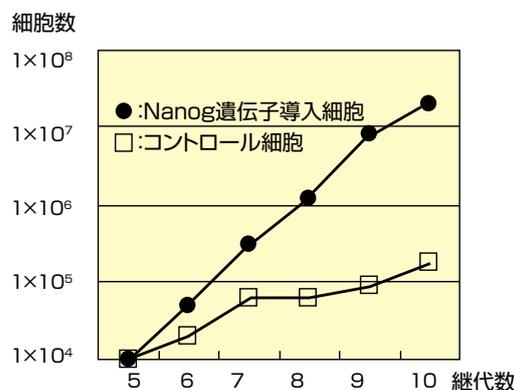


図1 間葉系幹細胞の増殖曲線



図2 間葉系幹細胞の骨への分化
(骨細胞だけを赤く染める色素で染色)