

研究成果



平成 27 年 1 月 26 日

本研究成果は論文掲載先である Nature communications から、すでに報道解禁が設定されております。  
平成 27 年 1 月 23 日 18 時 (ロンドン時間)

テレビ・ラジオ・WEB 平成 27 年 1 月 24 日 午前 2 時 (日本時間)  
新聞 平成 27 年 1 月 24 日 朝刊

## 卵細胞で高発現する遺伝子を使って iPS 細胞の質を改善することに成功！

再生医療実現に向けて大きな貢献

### ❖ 概要

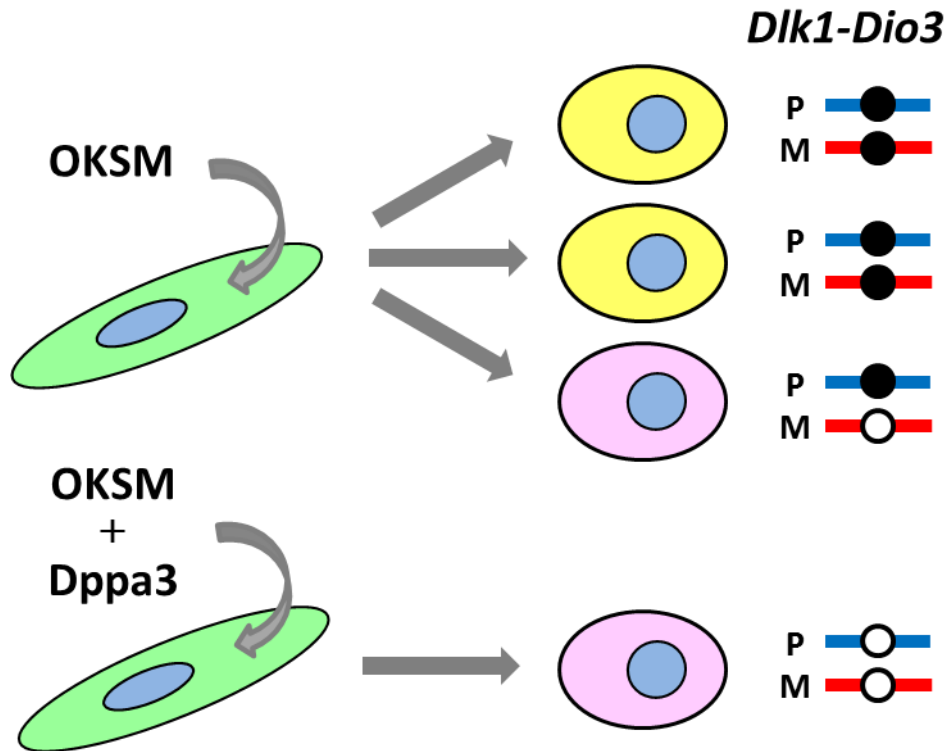
長浜バイオ大学アニマルバイオサイエンス学科の中村肇伸准教授とゲッティンゲン大学の Krishna Pantakani らの共同研究チームは、卵細胞で高発現する遺伝子 Dppa3 (PGC7、Stella) を用いることで、iPS 細胞の質を高めることに成功しました。現在までに、iPS 細胞の作製効率を高める研究は精力的になされてきましたが、iPS の質を高める研究はほとんどなされておらず、iPS 細胞を用いた再生医療実現に向けて大きなインパクトを与えることが期待されます。この研究成果は英国科学誌 Nature communications に平成 27 年 1 月 23 日付けで公開されました。

### ❖ 研究の背景

iPS 細胞は、自身の細胞から作製できるため、(1) 拒絶反応が起こらないこと、(2) 従来の胚性幹細胞 (ES 細胞) のように胚を壊す必要がなく、倫理的な問題がないこと、などの理由で近年おおきな脚光を浴びています。iPS 細胞は、従来の ES 細胞に比べて樹立効率が低いことから、臨床応用に向けて iPS 細胞の作製効率を高める研究が精力的になされてきました。その結果、現在までに、様々な方法により iPS 細胞の樹立効率を上げることができるようになってきています。一方で、最近になって iPS 細胞はその作製過程において Dlk1-Dio3 インプリンティング領域に異常なメチル化 (\*1) が生じることにより、遺伝子発現が変化し、分化能が低下することが報告されています。また、従来の Oct3/4、Klf4、Sox2、c-Myc を用いて作製した iPS 細胞よりも Sall4、Nanog、Esrrn、Lin28 を用いて作製した iPS 細胞の方が、DNA 損傷が低く、染色体異常が少ない「質の高い」iPS 細胞が樹立できることも報告されています。このように、iPS 細胞の基礎研究は作製効率を高める研究から質を高める研究へと変化してきています。

### ❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

Dppa3 (PGC7/Stella) は、受精卵の DNA メチル化リプログラミングにおいて鍵となる遺伝子です。今回、Dppa3 が、体細胞が iPS 細胞に変化する際に、Dlk1-Dio3 インプリンティング領域に異常なメチル化が入るのを防ぎ、質の高い iPS 細胞の生成に重要な働きをすることを発見しました。さらに、iPS 細胞を樹立する際に Dppa3 を用いることで、Dlk1-Dio3 インプリンティング領域に異常なメチル化が入らない、質の高い iPS 細胞を効率良く作製できることを明らかにしました (図)。ごく最近、核移植 ES 細胞 (\*2) は、iPS 細胞比較して、ES 細胞に近いメチル化状態、遺伝子発現を示すことが報告され、卵子で使われている遺伝子の中にはリプログラミングを高める遺伝子が存在することが示唆されていました。これまでに、卵細胞で強く発現する Glis1 や卵細胞に多量に存在するヒストンバリエント TH2A と TH2B が iPS 細胞の樹立効率を高めることが報告されていましたが、樹立された iPS 細胞の質に関しては検討されていませんでした。今回、卵子に多量に存在する Dppa3 が iPS 細胞の質を高める働きがあることが明らかになったことで、卵子に多量に存在する他のタンパク質と組み合わせることで、将来さらに質の高い iPS 細胞が作製できることが期待できます。



山中因子 OKSM (Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc) を用いた方法では、*Dlk1-Dio3* インプリメンティング制御領域に異常なメチル化が生じる。一方、山中因子に加えて *Dppa3* を用いることで、この異常が改善された。●はメチル化、○は非メチル化状態を示す。

\*1 メチル化：シトシンの5位にメチル基が付加されること。通常、遺伝子の制御領域がメチル化されるとその遺伝子の発現は抑制される。

\*2 核移植 ES 細胞：受精する前の卵子から染色体を取り除き、体細胞の核を移植後、胚盤胞期まで成長させて樹立した ES 細胞。iPS 細胞のように、患者自身の細胞から作製できるが、樹立するために胚を破壊するために、倫理的問題がある。

❖ 本件に関する問い合わせ先

中村 肇伸 (長浜バイオ大学アニマルバイオサイエンス学科・准教授)

E-mail: [tnakamura@nagahama-i-bio.ac.jp](mailto:tnakamura@nagahama-i-bio.ac.jp) 研究室: 0749-64-8179 携帯: 090-9981-6405