

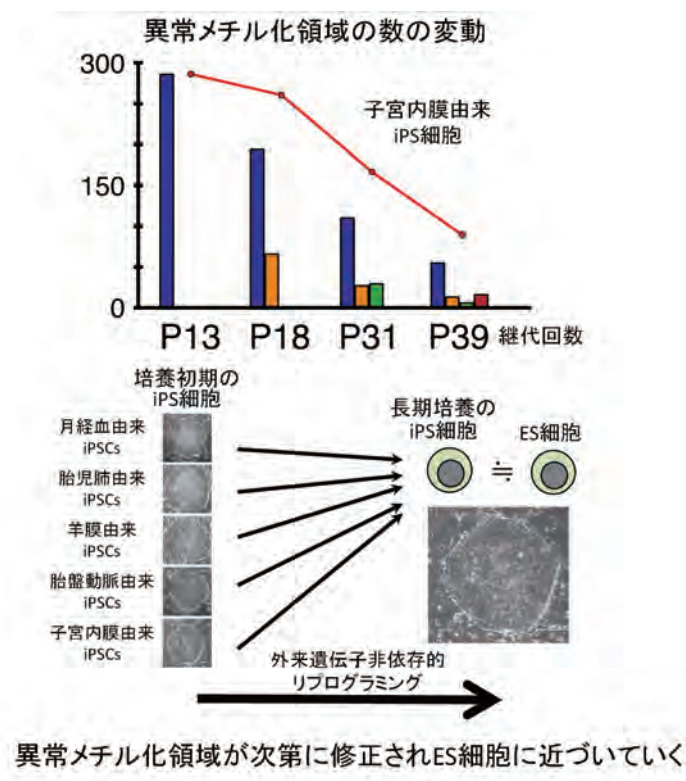
ヒト間葉系細胞及びヒトiPS細胞の臨床応用へ向けた細胞評価系確立

再生医療へ向けた間葉系幹細胞や人工多能性幹細胞(iPS細胞)の臨床応用には、安全性の確保のための細胞評価が不可欠であり、特にiPS細胞の利用にあたってはiPS細胞の特性を正確に理解することが必須となる。その上でiPS細胞のリプログラミング機構の解明は重要な課題の一つである。エピジェネティックリプログラミングは終末分化した体細胞からiPS細胞への形質転換における重要なイベントである。しかし、その実態は十分に解明されていない。我々はヒトiPS細胞におけるリプログラミング機構の解明と評価系開発を目的とし、5つのヒト体細胞(胎児肺線維芽細胞、羊膜、胎盤動脈、月経血、子宮内膜)から樹立したiPS細胞22株およびヒトES細胞を用いて網羅的なDNAメチル化解析を行い、膨大なDNAメチル化プロファイルの横断的比較解析からヒトiPS細胞の長期培養におけるDNAメチル化動態を明らかにした。これまで幹細胞は全ゲノム的には低メチル化状態であり、分化に伴って特定の遺伝子以外はメチル化されて発現が抑制されていくとされ、体細胞は幹細胞に比べて高メチル化状態であると考えられていた。しかし、我々の解析からiPS細胞やES細胞は体細胞より高メチル化遺伝子の数が多いことが明らかとなった。これらの結果は未分化状態とは分化をメチル化で抑えている状態であり、分化とは必要な遺伝子のみ限定的にメチル化を外し、組織特異的遺伝子の発現を可能にしていることを示唆する。さらにiPS細胞とES細胞との間で異なるメチル化領域(異常メチル化領域)に注目して解析を試みた結果、培養初期では異常メチル化領域が約400箇所同定されたが長期培養と共に異常メチル化領域の数は減少し、iPS細胞が長期培養と共にES細胞化していることが明らかとなった。この異常メチル化領域はゲノム上にランダムに発生し、一過性の異常高メチル化を経る。これらはiPS細胞のリプログラミング機構の一端を明らかにした成果である。異常メチル化領域のモニタリングは、よりES細胞に近いiPS細胞を同定するための新たなエピジェネティック指標として有用であることを示している。



西野光一郎

GCOE PD →
宮崎大学農学部獣医機能
生化学研究室・准教授



代表論文

Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Fukawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, Umezawa A. "DNA methylation dynamics in human induced pluripotent stem cells over time". PLoS Genetics 7(5): e1002085, 2011.