

タイトル：多能性幹細胞を用いた組織発生モデリングシステムの開発

所属：長崎大学生命医科学域（歯学系）細胞生物学分野

名前：大庭 伸介

多能性幹細胞とは、分裂・増殖過程を経ても同じ特性を維持して複製する能力（自己複製能）と個体を構成する全ての細胞種に分化できる能力（多能性）を有する細胞をさす。受精後 6、7 日目の胚盤胞から細胞を取り出し、それを培養することによって作製される胚性幹細胞（embryonic stem cells: ES cells/ES 細胞）、および体細胞を初期化することにより胚性幹細胞と類似した能力を獲得した人工多能性幹細胞が多能性幹細胞に含まれる。多能性幹細胞の応用の一つとして、組織が発生する過程を再現し、モデル化しようという試みがなされている。多能性幹細胞を用いた組織発生モデリングは、組織欠損に対する細胞療法の基盤技術のほか、発生過程の解明への貢献が期待される。

本邦の歯学系研究者は、特に唾液腺および骨格組織（軟骨・骨）について、多能性幹細胞を用いた発生モデリング系の開発に貢献している。唾液腺に関しては、生理的な発生過程を再現する形で、マウス ES 細胞から口腔領域の外胚葉細胞を誘導し、唾液腺の発生に重要な転写因子を導入することで機能的な唾液腺オルガノイドの作製に成功している[1]。骨格組織（軟骨・骨）については、複数のシグナル経路の活性を発生過程に倣って段階的に調節することで、その過程を再現する手法が開発されている。特に、四肢・体幹の骨格組織が中胚葉に由来することから、ヒトあるいはマウス iPS 細胞から中胚葉系細胞を作製し、中胚葉系細胞を浮遊培養することで軟骨細胞/軟骨組織を誘導する手法や[2]、二次元あるいは三次元的に培養することで骨芽細胞/骨組織を誘導する手法が開発されている[3-4]。さらに、軟骨組織誘導法を疾患 iPS 細胞に応用することで、軟骨無形成症の治療薬候補としてスタチンが同定された [5]。また、Gorlin 症候群の患者から樹立した iPS 細胞や McCune-Albright 症候群の遺伝子変異を有する iPS 細胞に上記の骨組織誘導法を適用することで、これらの疾患における骨病変の発症機序に関する解析がなされた[6]。以上の成果を踏まえ、今後はヒト多能性幹細胞を用いたより精緻な発生モデリングシステムの開発とその病態解析、創薬への応用が期待される。

【国際比較やその意義の説明に必要な根拠】

被引用回数は 2021 年 10 月 1 日時点の Scopus データ・100 以上を記載

[1] Tanaka J et al. Nat Commun 9:4216, 2018

[2] Yamashita A et al. Stem Cell Reports 4(3):404-418, 2015 【被引用回数：121】

[3] Kanke K et al. Stem Cell Reports 2(6):751-760, 2014

[4] Zujur D et al. Sci Adv 3(5):e1602875, 2017

[5] Yamashita A et al. Nature 513(7519):507-511, 2014 【被引用回数：131】

[6] Onodera S et al. Stem Cell Reports 15(1):125-139, 2020