

## 多能性幹細胞の誘導

皮膚線維芽細胞に

Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycの4種類の遺伝子

less famous  
Specifically expressed in ES cells  
and/or Important roles in ES cells

(proto)oncogenes  
Important for proliferation of ES  
cells, but not in early embryos

ES cell-specific transcription  
factors  
Essential for pluripotency in ES  
cells and early embryos

**Pluripotency-inducing  
factors (PIF)**  
多能性誘導因子

## iPS細胞とES細胞の関係

メリット

デメリット

ES細胞

1. 多能性をもつ
2. ほぼ無限に増殖
3. 遺伝子の導入不要
4. 知見が蓄積されている

1. 移植時に拒絶の可能性あり
2. 胚利用による倫理的問題
3. 胚の入手が問題

iPS細胞

1. 多能性をもつ
2. ほぼ無限に増殖
3. 移植時の拒絶なし
4. 胚が必要ない

1. 遺伝子の導入が必要で、がん化の可能性あり
2. 初期化のメカニズムが不明

共通の課題

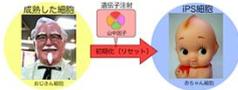
1. 多能性維持などのメカニズムが未解明
2. ほぼ無限に増殖するため、がん化の可能性あり
3. 目的の細胞、組織に分化誘導する技術がまだ確立されていない

ES細胞とiPS細胞の特徴

## 初期化因子による体細胞からのiPS細胞の誘導



人工多能性幹細胞  
iPS細胞  
(Induced pluripotent stem cell)



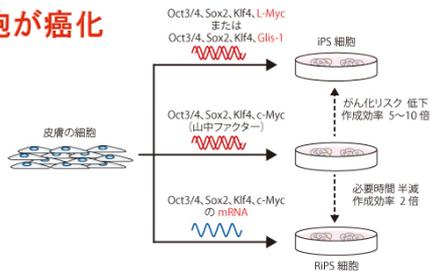
[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/nakagawa/?page\\_id=990](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/nakagawa/?page_id=990)  
<http://ameblo.jp/doctor-away/entry-11380271904.html>

## 「初期化」

山中教授は、それまで卵子を使ったクローン技術が可能にしてきた「初期化」という現象を、卵子も使わず、たった4つの遺伝子を細胞に導入することにより再現できることを、2006年マウスで、2007年にはヒトで示した。

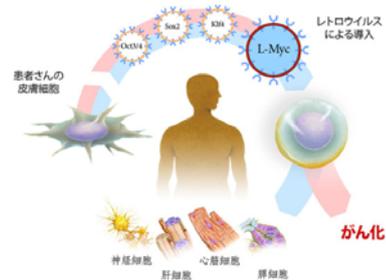
## iPS細胞の課題

### ①細胞が癌化



がん化を防ぐために...

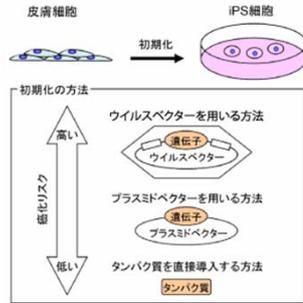
- c-Mycの代わりに誘導因子を見つける
- L-Mycを用いることで効率よく、安全なiPS細胞を樹立
- 新しいiPS細胞誘導システムの開発、iPS細胞技術の新たな応用展開



[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/nakagawa/?page\\_id=990](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/nakagawa/?page_id=990)

## iPS細胞の課題

### ②遺伝子を送り込む方法



## iPS細胞の課題 ③免疫拒絶反応?

### iPS細胞なのに拒絶反応

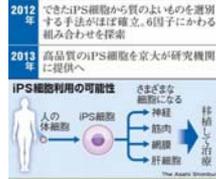
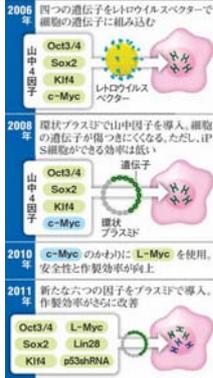
治療への応用に難題



京都府立医科大学の細胞工学者、山崎 隆一博士が、iPS細胞の免疫拒絶反応について、研究チームは、マウスの胎児から作られたiPS細胞を、免疫系が成熟したマウスに移植したところ、移植されたiPS細胞から作られた神経細胞や心筋細胞などが、免疫系によって攻撃され、拒絶反応が起きた。これは、iPS細胞が、移植された細胞と免疫系が認識する細胞と異なる遺伝子発現パターンを持っていることが原因と見られる。山崎博士は、iPS細胞の免疫拒絶反応を抑制するために、移植された細胞と免疫系が認識する細胞と一致する遺伝子発現パターンを持つiPS細胞を開発する必要があると指摘している。

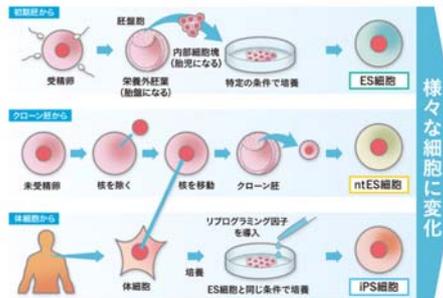
朝日新聞 2011年5月14日

### iPS細胞の作り方の進歩



さらに新たな因子の探索などが必要

(朝日新聞 2012年12月6日掲載)

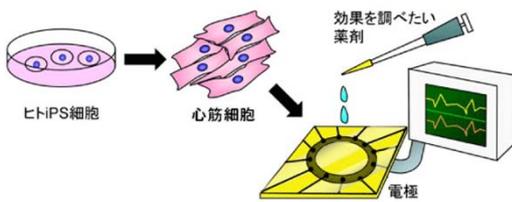


### 幹細胞の種類

<https://www.skip.med.keio.ac.jp/general/article/06/>

## iPS細胞の利用

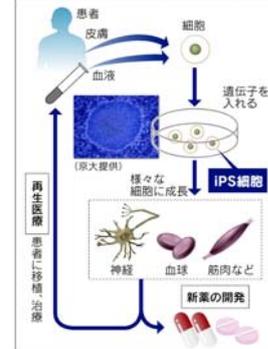
### 創薬研究への応用



<http://www.jst.go.jp/ips-trend/about/story/no10.html>

## iPS細胞による再生医療

再生医療や新薬に期待がかかるiPS細胞



## iPS細胞による再生医療

2007年12月6日、米科学雑誌「Science」の電子版に米ホワイトヘッド生物医学研究所のRudolf Jaenischらの研究グループが、iPS細胞を用いてマウスの鎌状赤血球貧血症を治療することに成功したと発表しました。



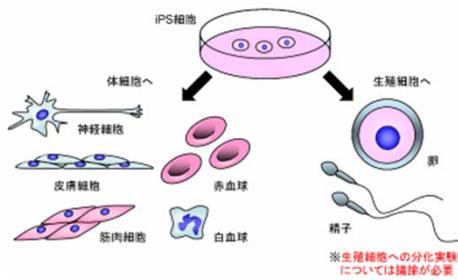
<http://www.jst.go.jp/ips-trend/about/story/no11.html>

## iPS細胞による再生医療実現に向けて

細胞・組織	研究代表者	所属	細胞・組織	研究代表者	所属
中脳神経系	高野 早之 教授	慶應大学	骨・軟骨	中内 啓光 教授	東京大学
	沼村 芳樹 グループディレクター	理化学研究所再生・発生統合科学研究センター	大腸 肛門 専門科	大島 圭 准教授	富山医科大学研究所
角膜	西田 幸二 教授	東北大学	神経幹細胞	中内 啓光 教授	東京大学
	坪田 一男 教授	慶應大学		武田 伸一 准教授	国立精神・神経センター
網膜色素上皮細胞	高橋 浩也 チームリーダー	理化学研究所再生・発生統合科学研究センター	心臓葉系細胞	中内 啓光 教授	東京大学
視細胞	高橋 浩也 チームリーダー	理化学研究所再生・発生統合科学研究センター		森 昭花 教授	熊本大学
血小板	中内 啓光 教授	東京大学			
	中内 啓光 教授	東京大学			
赤血球	沼村 芳樹 グループディレクター	理化学研究所再生・発生統合科学研究センター			
	沼村 芳樹 教授	九州大学			
	渡辺 正史 教授	慶應大学			
造血幹細胞	沼村 芳樹 グループディレクター	理化学研究所再生・発生統合科学研究センター			
	山中 伸弥 教授	京都大学			
心筋	福田 新一 教授	慶應大学			

<http://www.jst.go.jp/ips-trend/about/story/no12.html>

## 再生医療と生命倫理



<http://www.jst.go.jp/ips-trend/about/story/no13.html>

## iPS細胞の未来

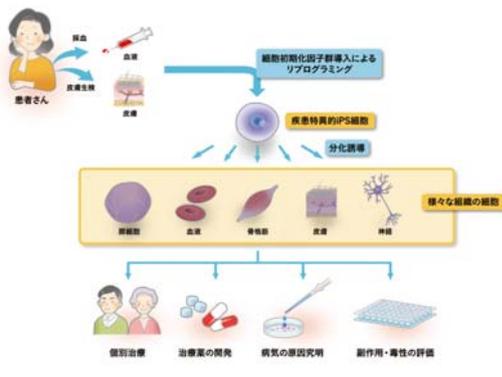
### 細胞の種類と特徴

細胞種	体性幹細胞	ES細胞	iPS細胞
作製法	体中に存在する	胚を凍って作製する	様々な細胞から作製できる
移植時の拒絶	自己細胞を利用すれば拒絶が起きない	移植の際に免疫拒絶の可能性はある	自己細胞を利用するので拒絶が起きない
腫瘍化の恐れ	腫瘍化する可能性は低い	腫瘍化する可能性がある	腫瘍化する可能性がある
その他	採取に侵襲が伴う	分化させることに成功した細胞数はまだ少ない	分化させる技術はES細胞の転写を利用できる
臨床試験について	既に世界中で臨床試験が進んでいる	臨床試験が1件進行中	臨床試験は行われていない



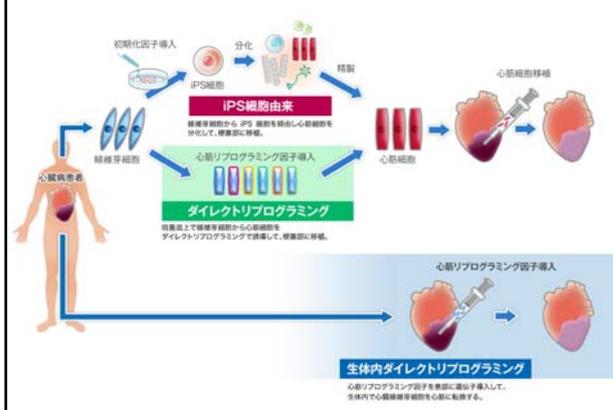
### 幹細胞の利用

<http://www.jst.go.jp/ips-trend/about/story/no15.html>



**疾患特異的iPS細胞**  
<https://www.skip.med.keio.ac.jp/general/article/09/index.html>

## 心筋梗塞再生治療の可能性



## まとめ

### 組織幹細胞

- 骨髄には造血幹細胞があり、赤血球や白血球などの血液細胞を作っています（多分化能）。
- その他、皮膚や肝臓など様々な場所で見つかっています。骨折が治るのも、髪の毛を切ってもまた生えてくるのも、それぞれの場所に存在する組織幹細胞の働き（自己複製能）のおかげです。

## まとめ

### 臨床応用における組織幹細胞と多能性幹細胞の関係

多能性幹細胞はわたしたちのからだの中のもののような細胞にもなる（分化）ことができ、培養皿のなかではほぼ無限に増殖します。