

体細胞から個体発生におけるゲノム再プログラム化機構

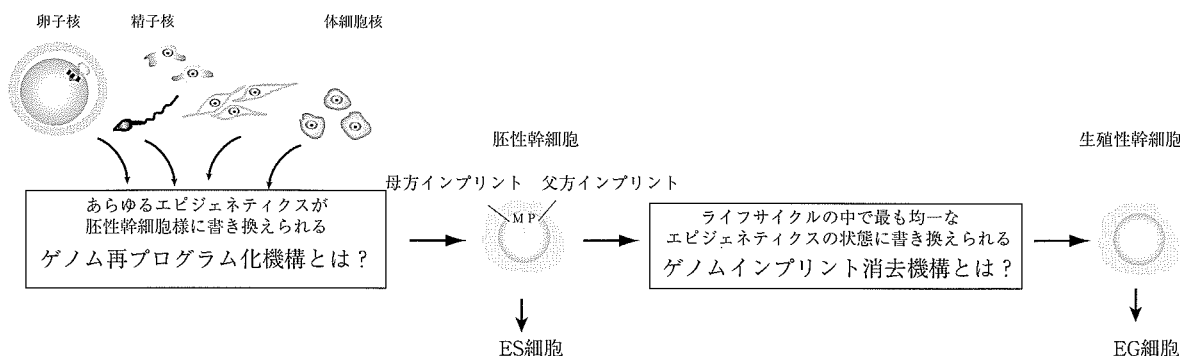
— 胚性幹細胞がもつゲノム再プログラム化活性 —

多田 政子

(京都大学・再生医科学研究所 共同研究員)

1. 研究のねらい

近年哺乳類でも体細胞クローン技術が確立され、1世代を何度も繰り返したり、生殖なしに個体数を増やしたりできるようになった。この是非は別にして、細胞ゲノムが全能性を再び獲得するゲノム若返り機構が、ゲノム再プログラム化機構といえる。リンパ球と細胞融合することによって、卵子同様の再プログラム化活性が、胚盤胞由来の胚性幹細胞（ES細胞）と、始原生殖細胞由来の生殖性幹細胞（EG細胞）にもあることを明らかにした。胚操作をはなれ、ES細胞およびEG細胞を用いて、体細胞核を再プログラム化する機構を解析する（図1）。



2. 研究成果と考察

(A) ES細胞がもつゲノム再プログラム化活性

細胞分化後の体細胞（たとえばTリンパ球）とES細胞を細胞融合することによって、体細胞のゲノムの状態が未分化幹細胞の状態へと近づくことを確認した（図2）。ES融合細胞は、1.未分化細胞形態、2.体細胞由来の*Oct-4*遺伝子の再活性化、3.体細胞由来の不活性X染色体の再活性化を示した。この四倍体融合細胞の性質は、融合前のES細胞に類似している（図3）。

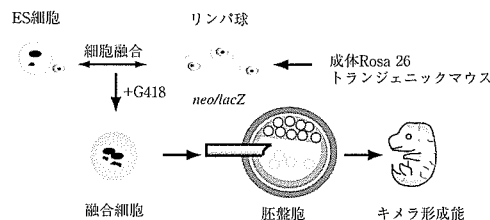


図2.細胞融合法による幹細胞のゲノム再プログラム化活性の検出

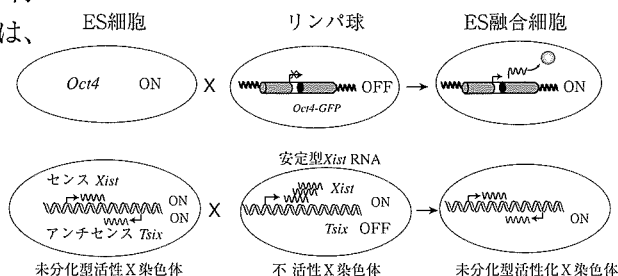


図3.ES融合細胞での体細胞由来の*Oct4-GFP*とX染色体の再活性化
ES融合細胞で、*Oct4-GFP*と*Xist*領域の発現パターンが、体細胞型から未分化細胞型へ変化した。

(B)EG細胞がもつゲノム再プログラム化活性

EG融合細胞では、ES細胞にみられる活性に加えて、4.ゲノム全体の脱メチル化活性、5.インプリントを消去する活性を示した。一方、ES融合細胞の中では、体細胞核のインプリントは安定であったが、EG細胞と融合するとES細胞のインプリントが消去された。このことから、EG細胞の初期化活性はドミナントであると考えられる(図4)。

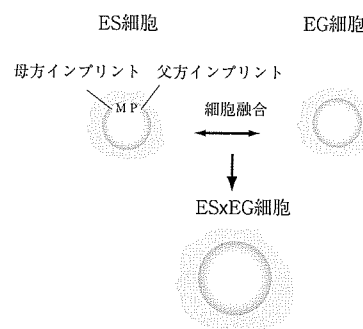


図4.EG細胞がもつ初期化活性

(C)ES融合細胞がもつ多分化能

四倍体融合細胞は、培養により増殖させることが可能であるとともに、正常二倍体細胞と同様に多種類の組織細胞を作り出す多分化能をもつことを見いだした。この結果から、生体の細胞を、細胞融合法によって再プログラム化し、自己の遺伝情報をもった幹細胞を作り出せれば、再生医療に貢献できると予想される。

3. 主な論文

1. Tada, M., Takahama, Y, Abe, K., Nakatsuji, N., and Tada, T. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridisation with ES cells. *Current Biology* 11, *in press*.
2. Tada, T., Obata, Y., Tada, M., Goto, Y., Nakatsuji, N., Tan, S., Kono, T., and Takagi, N. (2000). Imprint switching for non-random X-chromosome inactivation during mouse oocyte growth. *Development* 127, 3101-3105.

4. その他

出願特許出願 1件

『体細胞と胚性幹細胞との融合による多能性幹細胞の作成方法』科学技術振興事業団/京都大学 平成13年(日本)