

# 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出来るようになった。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。胚操作を離れ、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）。



図1. 研究目的

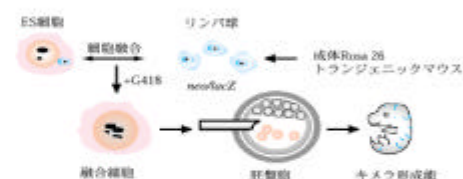


図2.細胞融合法による幹細胞のゲノム再プログラム化活性の検出

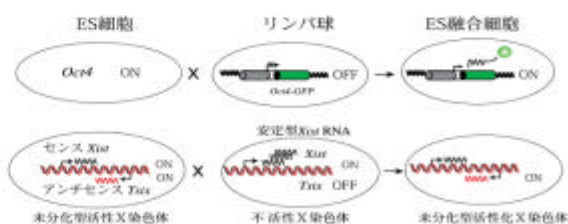


図3.ES融合細胞での体細胞由来のOct4-GFPとX染色体の再活性化  
ES融合細胞で、Oct4-GFPとXist領域の発現パターンが、体細胞型から未分化細胞型へ変化した。

## 2. 研究結果及び自己評価

### (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）。

### (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）。

#### （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ば、再生医療に貢献できると予想される。

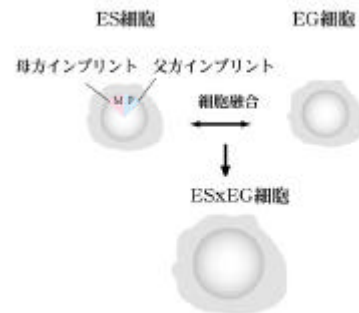


図4. EG細胞がもつ初期化活性

#### 自己評価

クローン動物発生過程では、体細胞ゲノムは極短期間に再プログラム化されるため、実際に未分化型のプログラムに戻ったか解析することは困難である。私は、ES細胞に再プログラム化活性があることを発見したことで、再プログラム化のプロセス、因子を解析するためにより扱いやすい材料を提示したことになる。組織性幹細胞をES細胞と共培養すると自然に融合した多能性細胞が出現することが報告され、さきがけ研究での成果が再度注目された。

### 3．領域総括の見解

近年のクローン動物の造成あるいは組織再生への興味から、本研究者は体細胞が全能性を示すに必要な体細胞ゲノムの再プログラム化の研究を行っている。具体的には、ES細胞と体細胞あるいは生殖性幹細胞（EG細胞）間の融合細胞の未分化状態への復帰について、様々な点から検討を重ねている。その成果として、要点については未だにブラックボックスの状態であるが、実験を積み重ねる間に考案した多能性幹細胞の作成法は特許出願されている。

### 4．主な論文

1. Tada, M., Takahama, Y, Abe, K., Nakatsuji, N., and Tada, T. (2001). Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridisation with ES cells. *Current Biology* 11, 1553-1558.
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.

### 5．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9月21日出願（国内）特願2001-290101号