

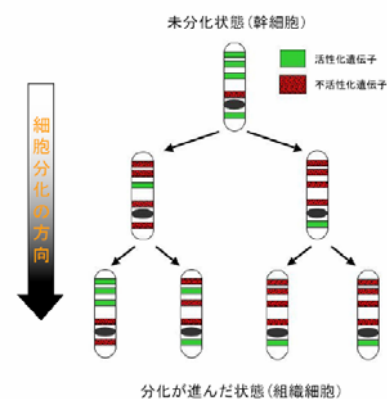
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-5. ケミカルバイオロジーとその周辺分野
小項目	2-5-2. 幹細胞分化制御機構のケミカルバイオロジー

概要	
<p>拒絶反応のない再生医療の早期実現のためには、体細胞から幹細胞への脱分化技術の確立および幹細胞から望む細胞への分化誘導調節技術の確立が必要不可欠です。低分子化合物を用いて複雑な生命現象を解明しようとする研究戦略であるケミカルバイオロジー研究は、幹細胞の分化誘導調節機構の解明にとって非常に有効であると期待されます。ここではどのような低分子プローブを準備できるかが研究進捗の鍵を握っていますが、天然有機化合物のライブラリーこそ理想的な低分子プローブとしての要件を満たしているといえます。</p>	<p style="text-align: center;">Table of Contents</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 幹細胞とは ● リプログラミング ● エピジェネティクス ● ケミカルバイオロジー ● 低分子プローブとしての天然有機化合物の可能性
現状と最前線	
<p>幹細胞とは</p> <p>幹細胞とは、さまざまな細胞へと分化できる多分化能を有する未分化細胞のことで、生体内では各組織に組織幹細胞が存在し、それぞれの細胞へと分化・増殖することで常に細胞数を一定に維持する役割を担っています。ES細胞(Embryonic Stem Cell: 胚性幹細胞)は、受精卵が胚盤胞と呼ばれる段階で形成される内部細胞塊から樹立された幹細胞であり、体を構成するすべての細胞へと分化できる多分化能をもち、培養皿でほぼ無限に増殖させることが可能であるため、再生医療の切り札として近年注目を集めています。</p> <p>リプログラミング</p> <p>2006年に京都大学の山中らは繊維芽細胞に4つの遺伝子を導入してES細胞と同様に全能性を有する幹細胞へのリプログラミングに成功するという画期的な報告を行いました[Yamanaka et al. <i>Cell</i> 126, 1-14, (2006)]。この報告は倫理的に使用が困難な未受精卵を使用せずに、しかも拒絶反応が起こらない自分の体細胞から全能性幹細胞を作り出すことが出来る可能性を示す技術として注目されています。</p> <p>エピジェネティクス</p> <p>ところで、人体は230種類、約60兆個という多くの細胞から成り立っていますが、そもそもは1個の細胞である受精卵から分化・増殖を繰り返してできあがったものであり、60兆個すべての細胞は同一の遺伝子を有しています。細胞の分化過程では遺伝子配列自体は変化するわけ</p>	

ではなく、ヒトで約29,000ある各遺伝子発現のオン・オフの状態だけが変化します。すなわち必要な遺伝子の発現はオンになり、不必要な遺伝子の発現はオフとなって、オン/オフの組み合わせが決まることでそれぞれの細胞の運命も決定されます(右図参照)。

この遺伝子発現プログラムを決定するメカニズムがエピジェネティクスであり、DNA やクロマチン構成タンパク質であるヒストンのメチル化やアセチル化による化学修飾が深く関わっていることが知られています。幹細胞の分化過程においては、増殖/分化因子によるシグナル伝達や、細胞間相互作用等が刺激となって遺伝子発



遺伝子発現パターンと細胞分化の関係の概念図

現プログラムが決定されます。幹細胞の分化誘導調節機構を解明するには、これらの刺激が遺伝子発現プログラムにそれぞれどのような影響を及ぼすかを同定することが必要となります。

ケミカルバイオロジー

幹細胞の分化誘導調節機構に関する研究は、これまで遺伝子導入やノックアウトといった遺伝子機能そのものを制御する技術によって行われてきました。一方、遺伝子産物であるタンパク質(酵素)の機能を低分子プローブによって制御することで、複雑な生命現象を理解しようとする化学遺伝学(ケミカルジェネティクス)がケミカルバイオロジー研究の有力な手段の一つとして注目されています。たとえば、2004年に米国Scripps研究所のSchultzらは、reversineという低分子性化合物を用いてマウスの筋芽細胞を多能性前駆細胞へと脱分化を誘導し、そこから脂肪細胞および骨芽細胞を再分化誘導することに成功しています [Schultz et al. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 410-411, (2004)]. 低分子プローブ投与下でのシグナル伝達の変化と、それにとともなうエピジェネティックな修飾、遺伝子発現パターンの変化、および細胞の表現系を関連付けて解析することが可能な細胞分化系を準備すれば、細胞分化誘導調節機構のケミカルバイオロジー研究が可能となります。

低分子プローブとしての天然有機化合物の可能性

何十億年という生命の歴史を生き残り、何らかの生物学的意義(すなわち標的になる生体分子)が存在するはずの天然有機化合物は、未知の標的分子を幅広くかつ効率的に探索できる理想的な低分子プローブであるといえます。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

心筋・神経など通常では修復されない特定の組織細胞への分化誘導技術の確立。

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

体細胞を幹細胞へとリプログラミングして、そこから望む細胞へと分化誘導する技術の確立。

キーワード

幹細胞、リプログラミング、エピジェネティクス、ケミカルバイオロジー、低分子プローブ

(執筆者: 中尾 洋一)