

## 「体細胞の分化多能性獲得と、個体発生システムの関係性」

川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床工学科 准教授 竹内 雅貴 先生

### 講演要旨

山中氏らによる iPS 細胞の樹立成功は、ノーベル生理学・医学賞受賞により大きな注目を集めただけでなく、現在、再生医療や創薬においてのヒト iPS 細胞活用が大きく期待されている。当然、実際の医療に役立てる事は社会的に非常に重要であるが、その一方で、たった3～4つの遺伝子導入によって分化した体細胞を初期化（リプログラミング）できるという事実の学術的意義は、一般的な理解が進んでいないと感じている。そこで本発表では、脊椎動物における体細胞クローンや様々な分化多能性をもつ幹細胞についてレビューし、体細胞の分化と初期化・分化多能性と未分化性の本質について独自の視点で考察する。

分化多能性とは様々な種類の体細胞へ分化できる性質の事であり、通常は未分化性の高い細胞が持っている性質である。哺乳類の個体発生において、完全に未分化の受精卵が持つ性質を分化全能性とすれば、胚性幹 (ES) 細胞や iPS 細胞は、胎盤や羊膜といった胚体外組織以外の体細胞へ分化できる多能性を持っている。この分化多能性の本質は、哺乳類の発生過程初期に形成される内部細胞塊 (inner cell mass, ICM) の持つ性質と全く同質のものと考えられる。なぜなら、ES 細胞は哺乳類初期胚の ICM から樹立され、iPS 細胞もまた、ES 細胞で発現している遺伝子の情報をもとに ICM における未分化性維持システムを再現する事で樹立可能となったからである。一方、哺乳類を含む羊膜類 (他に鳥や爬虫類からなる分類群) 以外の脊椎動物発生過程では、ICM 様の組織は形成されない。従って、ES 細胞や iPS 細胞のように高度な分化多能性をもつ幹細胞は、羊膜類においてのみ作成可能なのではないかと予想できる。羊膜類初期胚は古典的に表現するならば非常に調節性の高い“調節卵”であり、これに対し、他の脊椎動物は“モザイク卵”である。つまり、これまでに行われた多能性幹細胞の樹立は、羊膜類の胚に特異的な「細胞分化の方向・運命決定の時期が非常に遅く、未分化性を維持したまま発生する」という性質をうまく再現する事で成し遂げられたと考えられる。

私の興味は、脊椎動物における個体発生システムとその多様性がどのように獲得されてきたのか、その生物進化の歴史にある。このような観点から多能性幹細胞樹立を可能とする羊膜類の発生がどのように成立したのかを考える上で重要となるのは、胚の未分化性を他の脊椎動物よりも維持するシステムを理解する事である。未分化性維持の動物種による違いは一種の異時性であり、卵そのものに既に非対称性の情報 (胚の位置情報) を与えている他の脊椎動物胚と異なり、羊膜類、特に哺乳類の胚では内側と外側の細胞ができるまで対称性や割球の均一性を維持している。その後、哺乳類の胚発生では ICM から胚体が構築され、それを取り囲む trophoctoderm (他の羊膜類での hypoblast cells) からは胚体外組織が作られる。従って、胚体外組織が生物進化の過程でどのように獲得されたのかを推測する事が、胚発生時の異時性を成立させた原因の理解に繋がると考えられる。

脊椎動物全体を見渡してみると、初期発生過程は胚体外組織の有無だけでなく、全割／盤割の卵割様式や原腸形成時の組織配置など、形態的に多様である。脊椎動物のより祖先的な後口動物と比較し、現生脊椎動物は多量の卵黄を獲得した分類群で、卵黄の持ち方を変化させた結果として多様化したと考えられる。これまで、両生類胚は全割により生じたすべての細胞が初期三胚葉の一部へ分化する (胚体外組織が無い) 点で原索動物胚と共通であるため、この多様性の根幹を成す初期発生様式は両生類様であると広く考えられてきた。また従って、卵黄細胞を含めた胚体外組織の獲得は、盤割化の過程とリンクし、脊椎動物系統で平行して何度も起きたと認識されていた。しかしながら、私は“全割発生する両生類以外の脊椎動物”として、条鰭類系統の根元で分岐した魚であるポリプテルスの胚発生を解析し、初期三胚葉へ分化しない胚体外組織を同定した。この胚体外組織は植物局側に存在する卵黄を多く含む細胞である事から、胚体外組織の獲得が脊椎動物系統における卵黄の多量化とリンクする事が示唆される。これらの結果は、哺乳類での内部-外部と、他の脊椎動物における動-植物極の一致を示しており、両者の初期発生における異時性を理解する重要な手がかりになると考えている。

