１．研究領域名：幹細胞の可塑性と未分化性維持機構
２．研 究 期 間：平成 14 年度～平成 18 年度
３．領域代表者：中内　啓光（東京大学・医科学研究所・教授）

４．領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

人工臓器や臓器移植に代わる新しい治療として再生医学が注目されているが、その中心となるのが幹細胞である。幹細胞は種々の細胞に分化できる「多能性」と多能性を維持したまま増殖できる「自己複製能」を兼ね備えた細胞と定義され、適切なフィードバック機構のもとで分化と自己複製を繰り返しながら各臓器・組織の発生、維持、修復を担っている。ヒト胚性幹(ＥＳ)細胞の樹立や各種組織幹細胞の分離、さらには組織幹細胞の予想を超えた分化能（可塑性）などが報告され、幹細胞に関する研究が近年急速に進展している。ところが ES 細胞由来の細胞や組織を利用した細胞移植は同種異系移植となり免疫拒絶が問題となる。従って再生医療の理想として自己の細胞によって組織・臓器を再生させる技術を確立することが望まれている。再生医療の本来の目的である自己の細胞による組織・臓器の再生の実現には、体細胞を多能性幹細胞に変換する技術、各種幹細胞を未分化状態のままで大量培養する技術、あるいは幹細胞を利用した組織・臓器の再生技術などの確立が望まれる。そこで本領域では造血幹細胞や ES 細胞を中心に蓄積されてきた幹細胞に関する知見を基盤にして、幹細胞の未分化性の維持機構、組織幹細胞の多様性と可塑性、さらには細胞の初期化機構を解明することにより、組織幹細胞の分化・自己複製を制御する技術、及び核移植をせずに体細胞を初期化する技術を確立し、自己の組織・臓器を用いた再生医学の実現に向けて幹細胞生物学という新しい学際的な研究領域を確立することを目標とした。

（2）研究成果の概要

ES 細胞ならびに各種組織幹細胞を対象として種々の角度から研究が進められた。ES 細胞に特異的に発現されている転写因子群の解析から Oct3/4 を中心とした未分化性維持の分子機構が明らかにされた。また ES 細胞と融合することによってリプログラミングされた体細胞から特定の遺伝子を除去する技術も開発された。さらに体細胞を初期化して万能性細胞に変換することは再生医療実現に向けて究極の目標であったが、僅か４つの転写因子を導入するだけで繊維芽細胞が ES 細胞と同等な能力を持つ万能細胞にリプログラムできるこが示された。まだマウス繊維芽細胞における成果であるが、ヒト細胞においても同様な技術が開発されれば患者由来の細胞による再生医療が現実のものとなる。一方、造血幹細胞や神経幹細胞といった組織幹細胞の胚葉を超えた可塑性に関してはほぼ否定的な結果となったが、各種幹細胞の分離同定ならびに自己複製の機構についても多くの新しい知見が得られ、幹細胞制御に向けて大きな進展がみられた。また、DNA 複製、細胞周期、アポトーシスなどの制御機構が幹細胞の自己複製や分化制御に関わっていることが次々と明らかとなり、老化や発癌と幹細胞の関連が新しい視点として開かれた。このように本研究領域の成果は極めて高い水準にあり、国際的にみても幹細胞研究への貢献度は高い。また５年の間に幹細胞生物学の研究を志す学生や若手研究者は増加し、知識の点でも人材の点でも幹細胞生物学の基盤を着実に固めることができたことは極めて有意義である。

５．審査部会における所見

Ｂ（期待したほどではなかったが一応の進展があった）

各計画研究の間で、研究成果のレベルにややばらつきがあるものの、転写因子の導入によって幹細胞のリプログラムが行われることや、組織幹細胞の多様性に関して共通の基盤機構を一部示すなど、幹細胞の可塑性や未分化性維持機構の研究について、一定の研究成果が得られた。