

特集

こんな研究にもES細胞やiPS細胞が役に立つ
—ノックアウトマウス, 再生医療, 毒性試験だけではない—

特集によせて

田川 陽一

生物工学会誌で特集「発生工学」¹⁾を組ませていただいたのは2003年であった。多くの研究室でノックアウト (KO) マウスが作製できるようになり、発生工学は大活躍であった。さらに、マウスES細胞だけでなくヒトES細胞も樹立され、ヒトES細胞を用いた再生医療に期待が盛り上がり、マウスからヒトのES細胞へと関心が高まりつつあった頃であったが、基礎研究の大切さを再認識するつもりで、あえてマウスES細胞を中心とした発生工学のトピックスを編集した。あれから10年経ったが、ヒトES細胞を用いた再生医療の実現化はまだ見えてこない。しかし、ES細胞とほとんど等価であると思われるiPS細胞が人工的に作出²⁾され、ふたたび再生医療への期待が盛り上がりつつある。そういう状況の中で、マウスES細胞を初めて樹立³⁾したEvans, 相同組換えによるKOマウスの作出法を開発^{4,5)}したCapecchiとSmithiesの3博士に2007年ノーベル生理・医学賞が与えられた。

今回は、ES細胞やiPS細胞がKOマウス、再生医療や毒性試験のためだけではないという立場で特集してみたい。とはいうものの、マウスES細胞はKOマウス作製に本当に貢献してきた。KOマウスの活躍ぶりはぜひとも入れておきたいと思い、こんな副題のある特集に、無理を言って角田、岩倉両先生にKOマウスの現状の紹介をお願いした。その次に、iPS細胞に関して升井先生に、

凍結保存液の開発について今松先生にお願いした。

図のように、ES細胞は胚盤胞の内部細胞塊由来で、その能力を引き継いだまま*in vitro*培養されている³⁾。たとえば内部細胞塊だけを取り出して遺伝子発現やタンパク質産生を調べようとしても必要十分な胚盤胞数を得ることは至難の業である。しかし、胚盤胞の内部細胞塊の*in vitro*モデルであるES細胞を必要量培養することは容易である。胚盤胞の内部細胞塊の*in vitro*モデルとしてES細胞を用いて、重金属の動態 (川瀬先生)、アミノアシルtRNA合成酵素遺伝子の新規機能の可能性 (若杉先生)を紹介する。また、近年、筆者らはマウスES細胞から肝臓形成の*in vitro*モデルの構築⁶⁾に成功した。*In vitro*肝臓形成プロセスの中でのミトコンドリア成熟過程の解析⁷⁾については玉井君に紹介をお願いした。さらに、ES細胞を用いてその他の臓器形成*in vitro*モデルも構築できれば、それらの複合系において*in vitro*生命システムを作製することも可能と思われる。DNAの化学合成から生命体を作出することが合成生物学が目指していることであるが、ES細胞から*in vitro*生命システムを構築することは、哺乳類型の合成生物の領域につながると筆者は考えている。

胚盤胞のもう一つの構成領域は、栄養芽層であるが、近年、栄養芽層の細胞も*in vitro*培養できるようになり、TS細胞と呼ばれている。胚盤胞までの初期胚を採取することは大変であるが、ES細胞とTS細胞の両方を用いた*in vitro*胚盤胞モデルの構築が可能であれば初期胚の生理機能解析は進展していくことが期待できる。

これらの研究成果は再生医療や毒性試験として応用できるものではあるが、そのような出口を意識しなくても、ES細胞は基礎研究として利用価値が大変に高いということをご理解していただければと思っている。

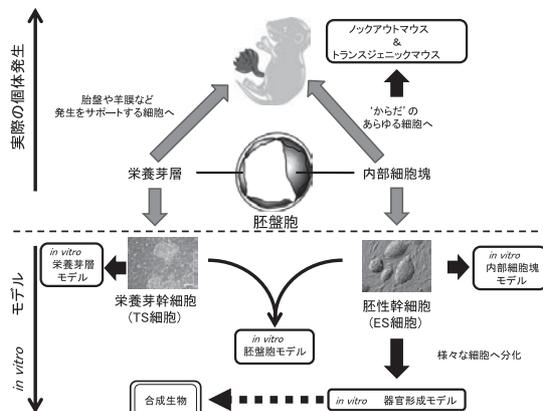


図1. 発生における*in vitro*モデルの概略

- 1) 田川陽一：生物工学, **81**, 343 (2003).
- 2) Takahashi, K. and Yamanaka, S.: *Cell*, **126**, 663 (2006).
- 3) Evans, M. J. et al.: *Nature*, **292**, 154 (1981).
- 4) Thomas, K. R. and Capecchi, M. R.: *Cell*, **51**, 503 (1987).
- 5) Doetschman, T. et al.: *Nature*, **330**, 576 (1987).
- 6) Ogawa, S. and Tagawa, Y.: et al.: *Stem Cells*, **23**, 903 (2005).
- 7) Tamai, M. et al.: *J. Biosci. Bioeng.*, **112**, 495 (2011).