

研究室紹介



ゲノム医学研究センター
発生・分化・再生部門
奥田 晶彦



ゲノム医学研究センター発生・分化・再生部門では、2001年の部門発足時からES細胞の研究を中心に行っており、2006年のiPS細胞の登場からは、iPS細胞研究にも研究室のかなりの勢力を投入しています。複数の種類の細胞へと分化・変換する潜在能力と、その能力を維持したまま増殖することができるという2つの性質が幹細胞を定義付ける特徴であります。ES細胞も、幹細胞の一つですが、神経幹細胞や造血幹細胞などのいわゆる組織幹細胞と比較した場合、これら幹細胞を定義付ける2つの特質において大変大きな違いが見られます。具体的には、ES細胞が持つ多能性は、体を構成する全ての種類の細胞へと変換する能力を持ち、増殖能に関しても半永久的にその能力を維持することができます。このことは、各組織幹細胞が、基本的にその幹細胞が存在する組織を構成する細胞種しか生み出すことしかできず、増殖性に関しても決して無限ということはないことを考えると大きな違いであると言えます。そして、私たちのES細胞に関しての主な研究は、これらES細胞が持つ2つの卓越した生物学的な性質が、どのような分子メカニズムによって支えられているかを解き明かすことであります。そして、私たちは、それらの研究から生み出される研究成果をES・iPS細胞を用いた再生医療における安全性を高める方法を生み出す上で貢献することを目標に研究を行っています。また、ES細胞が示す無限の増殖性は癌細胞を彷彿させるものであるため、私たちは、ES細胞と癌細胞の類似性を分子レベルで明らかにすることにも力を注いでいます。

iPS細胞研究に関しては、iPS細胞が作られる過程で起こっている分子メカニズムを明らかにすることを主な目的として研究を行っています。iPS細胞は、倫理面、及び免疫面からの理由から、再生医療の為に用いる移植可能な細胞の供給源として、ES細胞より適した細胞であります。但し、安全性の面では、

少なくとも現時点ではES細胞に劣っています。それ故、私たちのiPS細胞研究における最大の目標は、iPS細胞を安全性においてES細胞と同等の細胞にすることです。その目標を達成することでiPS細胞は、ES細胞と比べ、数多くのメリットを持ち、デメリットな部分が全く無い細胞という位置づけを獲得することになります。

以下に、当研究室で過去に行ってきた、あるいは現在遂行中の研究について簡単に紹介させていただきます。

ES細胞特異的転写補助因子UTF1の機能解析

UTF1は、酵母の分子遺伝学的手法を駆使して部門長である奥田が、埼玉医科大学講師時代にES細胞特異的転写補助因子をコードする遺伝子としてクローン化したものですが、当部門、及び研究所内RI実験施設との共同で、ES細胞や、胎盤の細胞の増殖に関係していること、胎盤を持つ哺乳類特異的な遺伝子であることなどを明らかにしました。

ES細胞と神経幹細胞の両方で機能するSox2遺伝子の機能及び発現調節領域

ES細胞の未分化性維持に寄与することが知られていたSox2遺伝子の、胎児脳での重要性をコンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から証明し、かつ、Sox2遺伝子近傍にES細胞と神経幹細胞の両方で機能する2つのエンハンサー（SRR1, SRRR2）を同定しました。

Nucleostemin遺伝子の機能解析

Nucleostemin (NS) 遺伝子は、ES細胞のみならず、今まで調べられてきたあらゆる種類の幹細胞で高発現していることが知られています。しかし、私たちは、幹細胞の種類によって、NS遺伝子の重要性が大きく異なることを明らかにしました。特に、ES細胞は、

NS 遺伝子の発現を抑制すると、生存自体維持できなくなることを明らかにしました。

ES細胞におけるc-Myc転写因子の機能解析

ES細胞が、ES細胞としての特質を維持する上で、Oct3/4転写因子などと同様、癌原遺伝子産物の一つであるc-Mycタンパク質も必須であると考えられていましたが、私たちは、c-Mycタンパク質のES細胞の必要性は、細胞の培養条件によって大きく異なり、ES細胞としての新しい培養条件であるグラウンドステート培養条件下では、c-MycはES細胞としての未分化性維持において全く必要ないことを明らかにしました。そして、この研究成果は、新聞などのメディアにより大きく取り上げられました。

c-Myc転写因子過剰発現により誘導されるアポトーシスの抑制因子の同定

c-Myc転写因子は、癌細胞なので高発現し、細胞増殖を促進していますが、正常細胞で高発現すると、その細胞に対してアポトーシスを誘導することが知られています。私たちは、このc-Myc転写因子の細胞の種類によって発揮される機能が異なることに興味を持ち、最近新たに研究プロジェクトを立ち上げました。その結果、私たちは、c-Mycタンパク質が、細胞の種類によって、細胞増殖とアポトーシスのいずれのフェノタイプを惹起するかを決定する責任分子の同定に成功しました。

主要論文

- 1) Maeda I, Okamura D, Tokitake Y, Ikeda M, Kawaguchi H, Mise N, Abe K, Noce T, Okuda A, Matsui Y. Max was identified as a repressor of germ-cell related gene expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Commun* 2013;4:1754.
- 2) Hikichi T, Matoba R, Ikeda T, Watanabe A, Yamamoto T, Yoshitake S, Tamura-Nakano M, Kimura T, Kamon M, Shimura M, Kawakami K, Okuda A, Okochi H, Inoue T, Suzuki A, Masui S. Transcription factors interfering with dedifferentiation induce cell type-specific transcriptional profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:6412-7.
- 3) Hishida T, Nozaki Y, Nakachi Y, Mizuno Y, Iseki H, Katano M, Kamon M, Hirasaki M, Nishimoto M, Okazaki Y, Okuda A. Sirt1, p53 and p38 (MAPK) are crucial regulators of detrimental phenotypes of ESCs with Max expression ablation. *Stem Cells* 2012;30:1634-44.
- 4) Hishida T, Nozaki Y, Nakachi Y, Mizuno Y, Okazaki Y, Ema M, Takahashi S, Nishimoto M, Okuda A. Indefinite self-renewal of ESCs through Myc/Max transcriptional complex-independent mechanisms. *Cell Stem Cell* 2011;9:37-49.
- 5) Nomura J, Maruyama M, Katano M, Kato H, Zhang J, Masui S, Mizuno Y, Okazaki Y, Nishimoto M, Okuda A. Differential requirement of Nucleostemin in embryonic stem cell and neural stem cell viability. *Stem Cells* 2009;27:1066-76.
- 6) Masui S, Shimosato D, Toyooka T, Nakatake Y, Yagi R, Takahashi K, Okochi H, Okuda A, Matoba R, Sharov AA, Ko MS, Niwa H. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2007;9:625-35.
- 7) Sakaguchi T, Nishimoto M, Miyagi S, Iwama A, Morita Y, Iwamori N, Nakauchi H, Kiyonari H, Muramatsu M, Okuda A. Putative stemness gene Jam-B is not required for maintenance of stem cell state in embryonic, neural, or hematopoietic stem cells. *Mol Cell Biol* 2006;26:6557-70.
- 8) Miyagi S, Nishimoto M, Saito T, Ninomiya M, Sawamoto K, Okano H, Muramatsu M, Oguro H, Iwama A, Okuda A. The Sox2 regulatory region 2 functions as a neural stem cell-specific enhancer in the telencephalon. *J Biol Chem* 2006;281:13374-81.
- 9) Nishimoto M, Miyagi S, Yamagishi T, Sakaguchi T, Niwa H, Muramatsu M, Okuda A. Oct-3/4 maintains the proliferative embryonic stem cell state via specific binding to a variant octamer sequence in the regulatory region of the UTF1 locus. *Mol Cell Biol* 2005;25:5084-94.
- 10) Miyagi S, Saito T, Mizutani K, Masuyama N, Gotoh Y, Iwama A, Nakauchi H, Masui S, Niwa H, Nishimoto M, Muramatsu M, Okuda A. The Sox-2 regulatory regions display their activities in two distinct types of stem cells. *Mol Cell Biol* 2004;24:4207-20.