

再生医療の基盤をなす組織幹細胞の理解に向けて

戸口田淳也，長澤丘司

2006年5月の京都大学の学内シンポジウムにおいて、当時、京都大学再生医科学研究所所属の山中伸弥教授が転写因子の導入による細胞初期化に成功したことを報告し、拍動する心筋細胞を観たときの驚きは今も鮮明に記憶している。その年の8月にマウスiPS細胞樹立の論文がCell誌に発表され、今年でiPS細胞は生誕10周年を迎えた。翌2007年にヒトiPS細胞の樹立が報告されたとき、そのわずか7年後にiPS細胞を活用した臨床研究が実施されることを予想した研究者は、少なかったのではないだろうか。この10年間のiPS細胞研究の進展は、生物学に新たな研究領域を供給し、多能性の維持機構の理解に大きく貢献してきただけでなく、再生医学そして再生医療全体の強力な推進力となり、再生医療等安全性確保法の施行や医薬品医療機器等法の改正を導いた。それにより、それまで再生医療後進国であったわが国が、一躍世界で注目されるモデルとなった。このように幹細胞に関する研究は再生医療という臨床応用に向けて展開されており、本誌においても「再生医療の最前線2010」そして「再生医療2015 幹細胞と疾患iPS細胞の研究最前線」と特集が組まれてきた。

一方で、このような再生医療の基盤となる、生体内に存在し組織の維持・再生を司る組織幹細胞の理解に関しても、細胞生物学的視点を含め多くの知見が集積されてきている。しかし改めて考えると、組織幹細胞に関する知見は、それぞれの組織における位置づけはなされているものの、組織を横断する幹細胞生物学という学理はいまだ確立されておらず、既存の学問体系のなかに幹細胞領域として存在しているにすぎない。主動的立場にある国際幹細胞学会（ISSCR）も創立から15年足らずである。再生医療の適切な推進のためには、生体内に存在して機能している組織幹細胞を理解することはきわめて重要な意義をもつ。そこで本特集号では、幹細胞生物学という学理の構築を念頭において、幹細胞に関する研究を従来の組織からの分類ではなく、幹細胞の特質を理解するためのアプローチから分類することを試みた。

幹細胞は自己複製能と多分化能で定義される細胞であり、その特質は細胞自律的なものとして理解されているが、生体内ではさまざまな制御を受けている。そこでまず第1章では生体内における基本的な制御単位である細胞-細胞間の相互作用による幹細胞制御機構に着目し、細胞表面分子の相互作用による制御、細胞間の生体力学的機構による制御、そして局所作動性液性因子による制御機構の代表的な事例をとり上げた。

次に同様に基本的な制御単位として、細胞と細胞外基質との相互作用、あるいは細胞が生体において受容する機械的刺激による作用など、**細胞と細胞をとり囲む環境の間のシグナルによる幹細胞制御**についての事例を第2章で記載した。

一方、近年の細胞培養技術の進歩、特に細胞自律的な分化能を応用した技術により、特定の組織に形態学的のみならず機能的にも類似した構造体（オルガノイド）の作製が次々と報告されている。このような構造体は分化段階の異なる細胞あるいは全く分化系譜が異なる細胞群によって形成されており、第1章と第2章で記載した細胞制御機構の基本的単位が複雑に構成された、生体において幹細胞がおかれている状況により類似した環境であることより、幹細胞の維持を理解するためにはきわめて適切なプラットフォームとなる。第3章ではこの**オルガノイドの作製およびそれを活用した研究**について、最先端の知見を紹介した。

組織幹細胞の正常な機能およびその制御機構に関する知見を得るアプローチの一つとして、**幹細胞の異常が引き起こす病態を解析する**というアプローチが考えられる。例えば再生不良性貧血の解析から造血幹細胞の制御機構を理解するというアプローチであり、幹細胞を原因とする遺伝性疾患や腫瘍性疾患、あるいは老化を幹細胞の病態として捉えるなど、いくつかの事例を第4章においてとり上げた。

最後の第5章では、**細胞のもつ情報から、幹細胞としての特質を把握する**アプローチとしてバイオインフォマティクスをとり上げ、その情報源として、トランスクリプトーム、転写因子のネットワーク、そしてメタボロームからのアプローチを紹介した。

以上、本増刊号では、研究者の視点に立って、幹細胞の理解のために必要なアプローチを紹介している。これらに加えてCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集、次世代シーケンス技術を用いたシングルセル解析、オプトジェネティクスを用いたオルガノイド内の遺伝子発現誘導など、幹細胞研究の周辺科学技術は革新的進歩を遂げつつある。本特集号の内容がこれから特定の組織幹細胞の研究に携わる研究者にとって何らかの指標となれば、望外の喜びである。