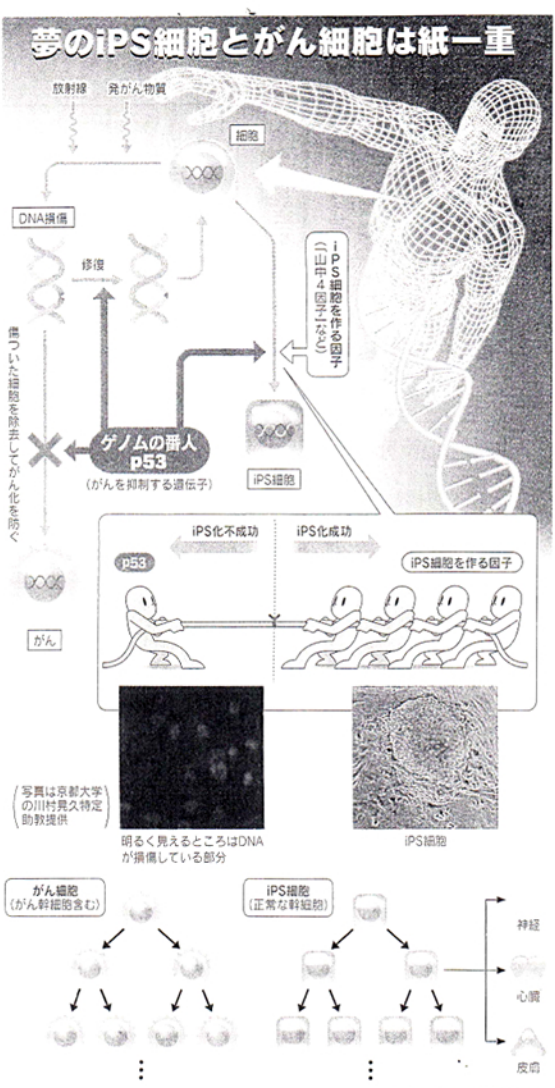
サイエンス
science

iPS細胞 がん化防げ

医療応用に向け 遺伝子解明進む

京都大学の山中伸弥教授が新型万能細胞（iPS細胞）の研究で、ノーベル賞の登竜門ともいわれる米国のラスカー賞を受賞した。皮膚細胞などに人工的に特定の遺伝子を働かせ、どんな細胞にも育ち無限に増殖できる能力を持たせた。ところが、この性質は実はがん細胞と紙一重。上手に制御して「暴走」を防ぐ工夫をしないと、iPS細胞の医療応用は進まない。

夢のiPS細胞とがん細胞は紙一重



写真は京都大学の川村晃久特定助教提供

グラフィックス　デザイン部 田口尋一

悪性の細胞をもとに作ったiPS細胞を神経や心臓などの細胞に成長させ、病気で失われた働きを取り戻す再生医療への期待は高い。しかしiPS細胞は成長とともにがんが発生する場合があり、人の体に入れるには課題もある。

解決策を探るには、そもそもiPS細胞とはどんな細胞なのかを考える必要がある。

生まれたての赤ちゃんの将来には無限の可能性があるが、大人になればある程度方向性は決まる。細胞も同じで、たとえばいったん皮膚細胞になれば皮膚のままで、細胞分裂による増殖にも限度がある。ところがiPS細胞にすると、自分をコピーしながら無限に増える能力などを再度獲得する。

iPS細胞は、皮膚細胞や神経細胞などの細胞ができる際のもとになる「幹細胞」の一種だ。普通の皮膚細胞は数十回分裂後には死ぬが、幹細胞は自分のコピーを作り続け、そこから次々に皮膚細胞ができてゆく。

そこで思い出すのはがん細胞だ。どこまでも増殖し続け体をむしばんでゆく。この場合も、がんのもとになる「がん幹細胞」が無限に増殖を繰り返しているとされる。横浜市立大学の谷口英樹教授によると、「がん幹細胞も元々は正常な幹細胞だったものが、遺伝子に複数の変化が起きて作られる」。実際に肝臓がんでそうした変化を確かめた。

同教授は「普通の細胞が、幹細胞の特徴である増殖能力など苦労して獲得してがん幹細胞になる可能性もある」と指摘する。これは、皮膚細胞などからiPS細胞を作る際のプロセスにも似ている。

がん化は元をただせば、正常な細胞が紫外線や発がん物質にさらされるうちに複数の遺伝子が傷ついたり、働きが変わったりして起きるとされる。ただが、その過程ではいくつもの防御機構があり、がん細胞の発生を防いでいる。

中心となるのが「p53」遺伝子だ。傷ついた遺伝子を持つ細胞が自ら死ぬよう働きかけて除去したり、細胞の増殖を止め修復の時間を稼いだりする。p53はがん細胞と同じようにiPS細胞の作製も妨げることがわかってきた。

iPS細胞は無限に増えるが、なかなかたくさん作れないのが難点とされる。マウスでは100～1000個の細胞を使っても数個、人では1000～10000個に数個しかiPS細胞にならない。

京大の山中教授らの方法では、皮膚細胞などに2～4個の遺伝子を加えてiPS細胞を作る。この、遺伝子を入れる操作がp53の働きを高め、作製効率を下げてしまうらしい。試しにp53の働きを抑えてみると、効率は10～100倍近くに上がるという。

がんと深いかかわりを持ちiPSの出来方にも関係するp53を手掛かりに、iPS細胞のがん化の仕組みを解明する研究も始まった。京都大学の川村晃久特定助教は米ソーク研究所留学中に、特定の遺伝子を入れてiPS細胞を作る時の、遺伝子を構成するDNA（デオキシリボ核酸）を調べた。

すると「山中4因子」とも呼ばれる4遺伝子を入れた場合はできたiPS細胞の30%、3遺伝子のみを使った場合は20%、2遺伝子では10%が傷ついていることが判明。「iPS細胞を作る因子によってDNAが傷つき、がん化するのを防ぐためにp53が活性化している。がんの原因とされる紫外線などの刺激を受けた場合と似ている」（川村特定助教）。

山中教授も「iPS細胞ができる際には、細胞は普段とは違う思いもよらない刺激を受けていると考えられる」と指摘する。p53の働きを抑えて作製効率を上げたiPS細胞は、がん化が起きやすくなることも確かめた。

こうした研究成果を生かせば、一時的にp53を抑えてiPS細胞ができやすくし、その後はがん化防ぐためにp53を活性化するなどの戦略を練ることができる。具体的な方法の研究がこれから本格化する。

遺伝子とがん抑制遺伝子が変化して起きる。p53遺伝子はがんなど悪性腫瘍（しゅよう）で高い頻度の異常が知られる。

p53は他の複数の遺伝子の働きも制御する。特に細胞の増殖に関するp21遺伝子に働きかけ、その働きを止める作用が、がん化防止につながるとされる。

（吉野真由美）

キーワード

p53遺伝子

人では17番染色体上にあり、がん細胞ができるのを防ぐために働くがん抑制遺伝子。「ゲノムの番人」（全遺伝情報）の守護神「ゲノムの番人」とも呼ばれる。人だけでなくマウスなど、種をこえて存在する重要な遺伝子。

細胞のがん化は、がん

がんを抑制