

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「幹細胞のエピジェネティクス」(細胞移植治療の実現に向けた細胞アイデンティティ制御)
2. 研究開発代表者： 山田泰広 (国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所)
3. 相手国研究代表者： ナギー アンドラス (マウント・サイナイ病院 サミュエル ルネンフェルド研究所 (カナダ))
4. 研究開発の成果

**Aim and goal of the joint research**

本研究では、細胞初期化因子発現によって出現するiPS細胞を含む準安定的細胞の樹立、分化に関わるエピジェネティック修飾状態、遺伝子発現状態の変化を解析することにより、細胞アイデンティティの維持、変化に関わるエピジェネティクス制御機構を理解することを目指す。得られた知見は、細胞アイデンティティを積極的に制御する手法ACsA (Assisted Cell-state Alteration)に応用することで、高効率の細胞運命の制御方法の開発を目指す。開発したACsA法を疾患原因細胞に応用し、疾患発症メカニズムの解明やその治療法開発に発展させる。

**Outcomes of the research**

日本側、カナダ側ともに細胞初期化に関連して出現する準安定的な細胞を同定し、それぞれの特徴を解析した。日本側研究グループは生体内で体細胞が初期化できる生体内細胞初期化モデルを作製した。生体内での一過性の初期化因子の発現により、がん細胞に類似した細胞が出現することを示した(*Cell* 2014)。さらにiPS細胞前駆細胞の完全初期化においてKlf4が重要な役割を持つことを示した(*Stem Cell Reports* 2015)。カナダ側グループは試験管内細胞初期化システムを用いて従来の多能性幹細胞とは異なるF-Class細胞の樹立を報告した(*Nature* 2014, *Nature* 2014, *Nature Comm* 2014, *Nature Comm* 2014)。それぞれの細胞において、網羅的遺伝子発現解析、エピゲノム解析を行った。

**Collaboration between Japanese and Canadian research teams**

上述の準安定的細胞の解析において、両国の研究者間での情報交換が重要な役割を果たした。生体内初期化失敗細胞(*Cell* 2014) とiPS細胞前駆細胞(*Stem Cell Reports* 2015) の解析は、Yamada GroupとWoltjen Groupの共同研究であり、Woltjen GroupとNagy Groupは共著論文(*Methods in Molecular Biology* 2015)を出版した。日本、カナダ両研究グループはそれぞれ独立した細胞初期化可能マウスを作製しており、研究サンプルの相互利用を行った。Shinkai Groupは日本、カナダの各研究グループとともにエピゲノム解析を行った。

**Future prospect**

細胞初期化に関連して出現する3種類の準安定的細胞(生体内初期化失敗細胞(*Cell* 2014)、iPS細胞前駆細胞(*Stem Cell Reports* 2015)およびF-Class細胞(*Nature* 2014, *Nature* 2014))の比較検討を行う。既に、網羅的遺伝子発現状態を直接比較するために、同一プラットフォームを用いたマイクロアレイ解析を行った。また日本、カナダ両研究グループそれぞれが開発した細胞初期化可能マウスを解析し、細胞アイデンティティの維持、変化に関わる知見をヒト細胞に応用することで、ヒト疾患発症メカニズムの理解や安全で効果的な細胞移植医療開発に応用する。