

[がん細胞におけるエピゲノム制御とがん幹細胞モデルの作製]

柴田博史^{1) 2)}, 山田泰広¹⁾
 Hirofumi SHIBATA, Yasuhiro YAMADA

教授

1) 京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門 幹細胞腫瘍学分野

2) 岐阜大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Summary

生体の正常組織においては、さまざまな分化状態をもつ細胞が存在しており、その構成にはエピジェネティックな制御が関与していることが知られている。一方で、以前よりがん組織内にも不均一性が存在することは病理組織学的に認識されていた。一般的にがんは遺伝子変異の蓄積によって発生することが知られているが、加えて、近年ではがんの発生、進展や、が

ん幹細胞、動的平衡性の形成にはエピゲノム制御も関与している証拠が蓄積しつつある。2006年に報告された細胞初期化技術は転写因子セットの強制発現によって細胞特性を改変する技術であるが、がん研究においても近年研究が活発化している。本稿では細胞初期化技術を用いたがん細胞におけるエピゲノム研究、さらにはがん幹細胞モデルの作成について論じる。

Key words

➤ がん幹細胞 ➤ 不均一性 ➤ 動的平衡性 ➤ エピゲノム ➤ 細胞初期化技術

はじめに

腸管をはじめとする成体の正常組織においては、組織幹細胞を頂点とする階層構造が存在し、さまざまな細胞種が全体としてある機能をもつ組織を構成している。これら組織幹細胞の維持、分化には、エピジェネティックな制御(エピゲノム制御)が関与している。その一方でがん組織においても、構成細胞が同一ではなく不均一性をもつことが示されており、その不均一性の形成にがん幹細胞が関与していることが提唱されている。がん幹細胞は希少であると同時に造腫瘍性の原因とされているが、その存在には現在も活発な議論が続いている。最近では、がん幹細胞を含むがん細胞の不均一性の形成、さらにはがんの発生、進展にもエピゲノム制御の変化が深く関与していることが示唆されている。2006年に報告されたiPS細胞作成技術は、遺伝

子配列変化を必要とせず細胞のエピゲノム制御状態をリセットできる技術であることから、がん研究においてもがん細胞の特性を変化させ得る技術として近年研究が加速している。本稿では、がん幹細胞に関連した最近の議論について記述の後、細胞初期化技術を用いたがんエピゲノム研究について論じたい。

正常幹細胞とがん幹細胞

幹細胞とは、自己複製能を有すると同時に分化能をもった細胞集団と定義される。正常幹細胞は、全能性幹細胞(totipotent stem cell)、多能性幹細胞(pluripotent stem cell)、多分化能幹細胞(multipotent stem cell)、単分化幹細胞(unipotent stem cell)に分類される。全能性幹細胞は1個体すべてを構成する能力を備えた細胞であ