

## ヒト iPS 細胞から止血効果を持つ血小板の産生に成功

### 1. 発表者：

高山直也（東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 博士研究員）

江藤浩之（東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター、幹細胞バンク 特任准教授）

### 2. 発表概要：

ヒト誘導型多能性幹（iPS）細胞（注1）は、体細胞に初期化因子（注2）を導入することで樹立され、試験管内での半永久的な自己複製能、体を構成する全ての組織へ分化する多分化能を獲得した細胞である。自己の体細胞から樹立可能であり、拒絶の受けない細胞療法のソースとして期待されている。ヒト iPS 細胞を試験管内で数種の血液細胞増殖因子、栄養細胞と培養することで、血小板のもとになる巨核球（注3）及び血小板へと誘導することができた。誘導された血小板は、マウスの生体内の障害血管部位で血栓を形成することも確認でき、正常の止血効果があることが示された。ヒト iPS 細胞は献血に代わる安定した血小板製剤の供給ソースとなることが期待される。

### 3. 発表内容：

受精卵では全ての体細胞を構成する多分化能（多能性）を有しているが、発生が進むに従い他の細胞へと分化する能力は失われていく。多分化能を失った体細胞に数種の転写因子を加えることで多分化能を再度獲得させる細胞の‘若返り’を起こす技術が、ヒト iPS 細胞の樹立である。患者さん自身の多能性幹細胞を誘導できるため、拒絶の受けない細胞療法のソースを提供できる点や、疾患発症を試験管内で詳細に研究できるといった観点から、現在世界中で研究が加速している。しかし未だに生体内で正常な機能を有する血液細胞の誘導には成功していなかった。

東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センターの高山直也研究員、江藤浩之准教授らのグループは、ヒト iPS 細胞を数種の血液細胞増殖因子、栄養細胞と組み合わせて培養することで、血小板のもとになる巨核球及び血小板へと誘導することに成功した。さらに複数のヒト iPS 細胞株を比較し、血小板産生効率が異なっていることに注目した。興味深いことに巨核球産生効率の高い細胞では、共通して初期化転写因子の一つ *c-MYC* の発現が上昇していることを突き止め、*c-MYC* が巨核球・血小板産生に重要な因子であることを明らかにした。レーザー照射し、血管に障害を誘導したマウスにヒト iPS 細胞から作成した血小板を輸血したところ、障害血管部位で血栓を形成し、正常の止血効果を持つことが示された。

血小板は核が無い上、輸血前に放射線照射や輸血フィルターを通すので、iPS 細胞の医療応用の際に懸念されている腫瘍化の危険が無く、ヒト iPS 細胞由来の血小板製剤は将来的な輸血医療への貢献が期待できる。

#### 4. 発表雑誌

ジャーナルオブエクスペリメンタルメディスン (Journal of Experimental Medicine, ロックフェラー大学プレス)

Naoya Takayama, Satoshi Nishimura, Sou Nakamura, Takafumi Shimizu, Ryoko Ohnishi, Hiroshi Endo, Tomoyuki Yamaguchi, Makoto Otsu, Ken Nishimura, Mahito Nakanishi, Akira Sawaguchi, Ryozo Nagai, Kazutoshi Takahashi, Shinya Yamanaka, Hiromitsu Nakauchi and Koji Eto.

Transient activation of *c-MYC* expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells *J. Exp. Med.* in press.

#### 5. 注意事項：

日本時間の平成 22 年 11 月 23 日午前 2 時以前の公表は禁じられています。

#### 6. 問い合わせ先：

東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター幹細胞治療研究分野

中内啓光 教授

TEL : 03-5449-5450

e-mail : stemcell@ims.u-tokyo.ac.jp

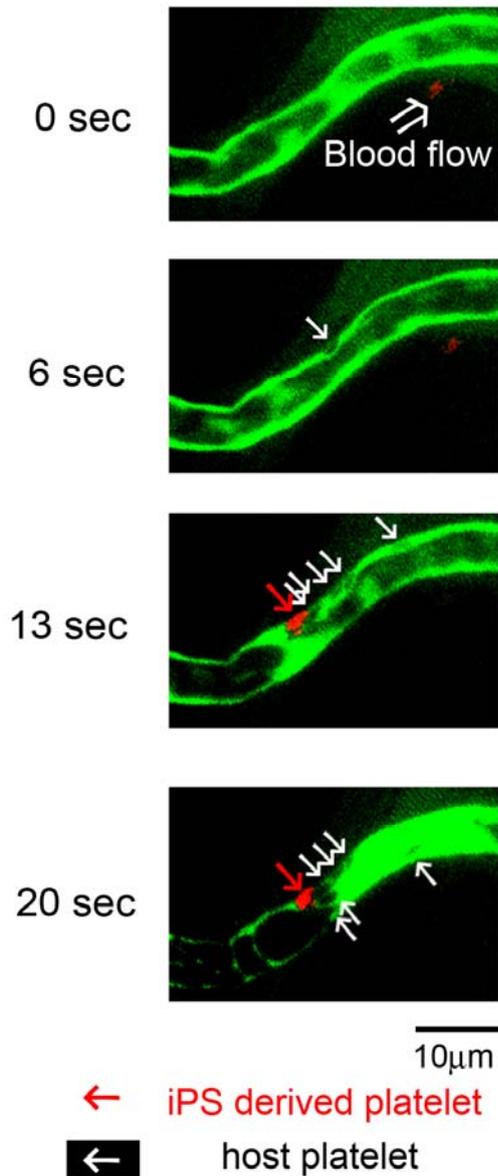
#### 7. 用語解説：

注 1 多能性幹細胞：自らを生み出す能力（自己複製能）とすべての細胞を産生する能力（多分化能）を併せ持つ細胞である。受精卵より樹立された株をヒト胚性幹（ES）細胞、体細胞から初期化因子導入により樹立されたものがヒト誘導型多能性幹（iPS）細胞である。

注 2 初期化因子：京都大学の山中伸弥先生、高橋和利先生らが同定した体細胞を多能性幹細胞へ若返らせる（初期化）転写因子。*OCT3/4*、*SOX2*、*KLF4*、*c-MYC* などが協調して働き、細胞の初期化を誘導する。

注 3 巨核球：血小板を放出する多核化した細胞であり、骨髄中にわずかに存在する。血小板放出時には骨髄中の血管壁に近づき、細胞突起を伸ばして血管内に血小板を放出していると考えられている。

8. 添付資料 :



写真の説明

ヒト iPS 細胞由来血小板を赤い色素（ローダミン）で染色し、尾静脈より輸血した。マウスの血管にレーザー照射により障害を誘発し（0 s）、高速撮影可能な共焦点顕微鏡を用いて経時的に撮影した。初めマウス由来の血小板が障害部位に接着し（6s 白矢印）、その後赤い色素で染色したヒト iPS 細胞由来血小板も障害部位に接着し（13s）、最終的に血栓形成に寄与することが明らかになった（20s）。

## 関連リンク：

東大医科研幹細胞治療研究センター・中内研究室の研究紹介HP

<http://stemcell-u-tokyo.org/sct/>

文部科学省再生医療の実現化プロジェクトHP

<http://www.stemcellproject.mext.go.jp/gaiyo/index.html>

## 補足説明

血小板は生体内の様々な血管障害により生じる出血を、血栓を形成することで防いでいる。各種悪性腫瘍に対する抗がん剤治療、骨髄移植後の致命的な血小板減少、先天性血小板減少症の大量出血時に対しては、血小板輸血が現段階の唯一の対症療法であるが、これらは現在全て献血に依存している。本邦での献血者の急激な減少、ウイルス感染症に汚染された献血者の増加も加わることで献血に代わる安定した輸血ソースを開発する研究が求められるようになってきた。また献血医療の問題点として、繰り返し血小板輸血を行うことで、主にヒト白血球型抗原（HLA）に対する抗体が産生され、血小板輸血に対して不応症になってしまうことも挙げられる。ヒト誘導型多能性幹（iPS）細胞は試験管内で無限に増殖可能であること、HLAの一致した細胞を提供できることから、我々は免疫学的に拒絶の受けない血小板を安定して産生することができるソースとして注目した。

本研究ではヒト iPS 細胞株から数種の血液増殖因子、栄養細胞を組み合わせることで、試験管内で巨核球/血小板の誘導に成功した。興味深いことに複数のヒト iPS 細胞からの巨核球/血小板産生効率を比較したところ、産生の良い細胞株全てにおいて初期化因子である *c-MYC* の発現が上昇していた。ヒト iPS 細胞からの血小板分化過程で、レトロウイルスベクターを用いて人為的に *c-MYC* の発現を上昇させると巨核球の増加を再現でき、巨核球増殖において *c-MYC* が促進的に働いていることが明らかになった。産生されたヒト iPS 細胞由来血小板は、マウス生体内での傷害血管壁で血栓形成に寄与することも確認できた。以上の結果は、遺伝子操作を用いて生体内で機能を有するヒト iPS 細胞由来血小板を大量に且つ安定して産生する可能性を示している。血小板は無核であり、輸血時に放射線照射や輸血フィルターを通すことで、ガン化の原因となる有核細胞を排除することが可能である。iPS 細胞由来血小板では、ヒト iPS 細胞を用いた細胞療法での問題点として提起されている移植細胞の腫瘍化の危険性が無いことから、現実的な治療法として期待される。

本研究は文部科学省再生医療の実現化プロジェクト「ヒト iPS 細胞等拠点整備事業」の援助により行なわれた。