

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	体細胞初期化を促進するための転写活性化領域の探索	
研究者所属・氏名	研究代表者：谷 哲弥 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

特定の転写因子を遺伝子導入して誘導される iPS 細胞は、初期化機構によって分化した細胞が未分化状態に転換するが不明な点が多い。そこで転写制御機構の側面から、初期化誘導転写因子に様々な転写活性制御領域を融合することでキメラ転写因子を作製し、その転写活性を強力に誘導することで、iPS 細胞への初期化を促進させることができるか検討した。

2. 研究経過及び成果

完全に分化した体細胞に転写因子 Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc を導入することにより多分化能を有する iPS 細胞へと初期化できるが、未だその効率は数%と低率であるためその分子機構を解析するのが困難である。そこで iPS 細胞への樹立効率化を目指し、初期化に必須のマスター転写因子 Oct4 の転写活性を高め初期化を促進させることを目的として転写活性化領域の探索を行った。転写活性化領域とは、共役転写調節因子やクロマチンリモデリング因子などを標的遺伝子ヘリクルートすることで転写を活性化させる。そこでウイルス及び他の転写因子由来の転写活性化領域を Oct4 に付加することでキメラ転写因子を作成し Sox2, Klf4, c-Myc とともにマウス胎児線維芽細胞へ導入し iPS 細胞への効率を比較検討した。

ヘルペスウイルス由来 VP16、HIV 由来 TAT、T 細胞白血病ウイルス由来 Tax、各細胞のマスター転写因子である MyoD、C/EBP α や Ngn3、Pdx1、Mafa、p53 から転写活性化領域を付与した結果、MyoD 及びヘルペスウイルス由来 VP16 の活性化領域でのみ効果的であった。特に骨格筋決定転写因子 MyoD の転写活性化領域を付与すると、iPS 細胞への効率が 50 倍にまで向上し、樹立にフィーダー細胞を必要としないことも明らかとなった。さらに生化学的な分析の結果から、MyoD の転写活性化領域の付加により Oct4 及び Sox2 のプロモーター領域への結合力が向上することがその原因の一つであることも明らかとなった。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

転写因子の強発現による細胞運命の転換（分化転換）は、iPS 細胞のみならず様々な細胞種で可能となっている。効率的な分化転換法の確立は、自分の細胞を他の細胞へと転換させられることから免疫拒絶のないオーダーメイド医療で貢献することが考えられる。本研究により開発した転写活性化法を用いることで、その転写活性を高め効率的に分化転換を誘導できると推測される。しかしながらどの転写因子にどの転写活性化領域を付加することが最適であるかを様々な分化転換の実験系で調べる必要がある。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Stem Cells	原著論文	2011年7月7日
第34回日本分子生物学会年会	ポスター	2011年12月13日
第34回日本分子生物学会年会	口頭	2011年12月13日