

何にでもなれる “多能性”はどう保たれるのか マウスES細胞の 原理に迫る

胚性幹細胞(ES細胞)に代表される多能性幹細胞。
“何にでもなれる”細胞だといわれます。
多能性維持の分子機構にはまだ謎も多く、
丹羽仁史教授はその解明を目指し、
日々研究を続けています。

多能性を維持する仕組みとは何か

何にでもなれることができる多能性幹細胞。代表的なものとして、受精卵からつくられる胚性幹細胞(ES細胞)がよく知られています。しかし、“何にでもなれる”という機能がどのように決まっているのか、そこにはまだ解明されていないことが多く存在します。その謎に挑むのが、マウスのES細胞の多能性維持の分子機構解明を研究テーマとする丹羽仁史教授。「ES細胞は、特定の培養条件のもとでだけ多能性を維持したまま自己複製を繰り返し、培養条件を変えれば分化します。特定の培養条件でだけ多能性を維持する仕組みとは何か、それが“問い”です。」

多能性幹細胞というと、今はiPS細胞に注目が集まります。「ES細胞で動いている転写因子を体細胞に入ると、ES細胞のような多能性を持つ細胞になるという事実を示したのがiPS細胞ですが、なぜそうなるのかという仕組みはまだ説明できていません」と丹羽教授。研究が進めば、体細胞が一定の転写因子によってなぜリプログラミングされるのか、その“問い”の答えも見つかり、丹羽教授は語ります。

「知りたい」が動機の研究があっという

丹羽教授は、大学院時代を熊本大学の山村研一教授のもと、ノックアウトマウスをつくる発生工学の最先端の現場で過ごしました。「病気のモデ

ルマウスをつくるのが目標で、その中でES細胞の安定培養の検討が主な研究となり、ES細胞に興味を持ちました」。その後、多能性幹細胞を解析するイギリスの大学へ留学し、以来約20年にわたり、この分野の研究を続けています。

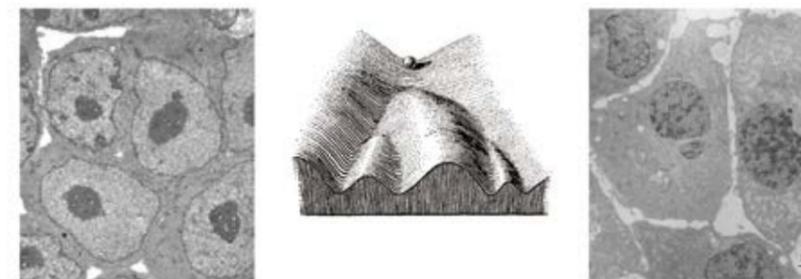
ES細胞を扱う研究というと、再生させ何かをつくる、というイメージがわきがちですが、「私の研究は多能性幹細胞そのものの性質を扱うもの。そこから何かをつくる、という研究ではありません」と丹羽教授。マウスのES細胞を研究しているのも、多能性の検証が可能だからです。一時はヒトのES細胞も扱っていましたが、「多能性を検証する一番の方法は、幹細胞が身体の上でいられるか確認すること。マウスはキメラをつくることで検証できますが、ヒトでは不可能です。マウスでやるからこそ意味がある研究と言えます」と丹羽教授は言います。

そんな丹羽教授は、近年の研究は、「何かをつくる」という医学工学的志向が強いと感じています。もちろんそういった研究も必要ですが、「一方で、“知る”というモチベーションもあってしかるべき。iPS細胞もいきなりできたわけではなく、一つひとつの分子機能を解析し、知るためのアプローチをした助走期間があったからこそ次に進めたわけです。知ることなくつくり出すと失敗します。“知ること”をきっちりやらないといけない」。丹羽教授の、基礎研究に対する揺るぎない思いです。

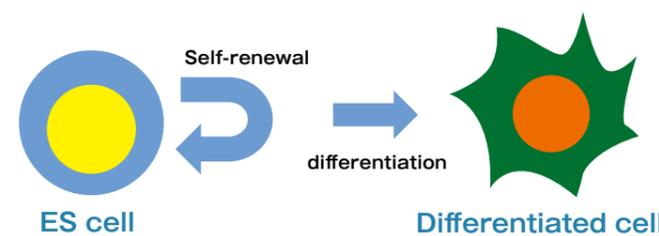
世界中で自分だけが知っている瞬間がある

そんな「研究」の魅力を、丹羽教授はこう語ります。「知るタイプの研究、つくるタイプの研究、そのどちらも、ある瞬間、世界中の誰も知らないことを自分だけが知っている、その状態をつくることのできることです」。本で何かを学ぶことはできても、それはすでに誰かが知っていること。「インターネットも同じです。検索して知ることとは、すでに誰かが知っていることですよね。そうではなく、ある瞬間純粋に、世界中で自分だけが知っている状態になることができるのが研究の現場です。自己満足かもしれませんが、それがモチベーションになっていいはず」。

もちろん、そんな瞬間を味わうためには努力が不可欠。「努力すればそういう瞬間に出会うことができる。研究の世界はプロ野球と同じで、ドラフトである程度選抜されて入っても、一軍で活躍できる人はわずか。そういう世界なんだという覚悟と強い意志をもって来てもらうべき世界だと考えています」。



Epigenetic regulation for ensuring differentiation



Teaching Staff

准教授
岡野 正樹 おかの まさき
多能性幹細胞の分化過程において、いつ、どのように、多能性が制限されていくのか、転写因子とエピジェネティクスの機能解析をとおして探っていきます。あわせて、エピジェネティクス制御のひとつであるDNAメチル化の形成・維持のしくみを明らかにしていきます。

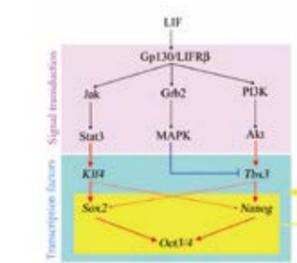
助教
遠藤 充浩 えんどう みつひろ
多能性幹細胞は、適切な条件で培養すると、未分化状態を保ちつつほぼ無限に増殖し続けることができます。その背景となる仕組みについて、転写因子とエピジェネティクス、さらにエネルギー代謝の役割に注目した研究を進めていきます。

知る 楽しみを
味わおう。

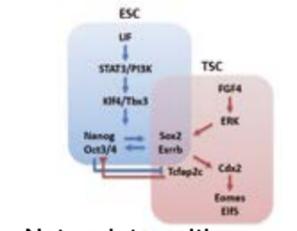
教授
丹羽仁史 にわ ひとし
niwa@kumamoto-u.ac.jp

Profile
1989年 奈良県立医科大学医学部医学科卒業
1993年 熊本大学大学院医学研究科修士、医学博士
1994年 エジンバラ大学研究員
1996年 大阪大学医学部助手
2001年 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター・チームリーダー
2015年 熊本大学発生医学研究所教授

References
●Yamane, M., Ohtsuka, S., Matsuura, K., Nakamura, A. and Niwa, H.: Overlapping functions of Kruppel-like factor family members: targeting multiple transcription factors to maintain the naive pluripotency of mouse embryonic stem cells. *Development*, 145, 2018.
●Niwa, H.: The principles that govern transcription factor network functions in stem cells. *Development*, 145, 2018.
●Niwa, H., Nakamura, A., Urata, M., Shirae-Kurabayashi, M., Shigehiro, K., Russell, S., and Ohtsuka, S.: The evolutionally-conserved function of group B1 Sox family members confers the unique role of Sox2 in mouse ES cells. *BMC Evolutionary Biology*, 16, 173, 2016.
●Nakai-Futatsugi, Y. and Niwa, H.: Zscan4 is activated after telomere shortening in mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Reports*, 6, 1-13, 2016.
●Niwa, H.: A stepping stone to pluripotency. *Cell*, 163, 1570-1572, 2015.
●Ohtsuka, S. and Niwa, H.: The differential activation of intracellular signaling pathways confers the permissiveness of embryonic stem cell derivation from different mouse strains. *Development*, 142, 431-437, 2015.
●Niwa, H., Ogawa, K., Shimosato, D. and Adachi, K.: A parallel circuit of LIF signaling pathways maintains pluripotency of mouse ES cells. *Nature*, 460, 118-122, 2009.



Transcription factor network for maintaining pluripotency



Network transition for directing differentiation