

胚性幹細胞の自己複製の基盤

渥美忠男

これまで ES 細胞の自己複製には LIF や FCS あるいは BMP、そして線維芽細胞の feeder などが必須と考えられてきた。そして LIF による STAT3 の活性化が未分化性の維持や自己複製に誘導的に働いているのではないかと考えられてきた。また LIF が存在しない場合 ES 細胞は分化してしまうが、ES 細胞自身の作る FGF-4 がそこで重要な役割を果たしていることが知られていた。著者らは FGF 受容体や MEK の阻害剤を用いれば LIF、BMP、FCS そして feeder を全く加えることなく ES を樹立し、自己複製させることができる事を示した。FGF 受容体の阻害剤、MEK 阻害剤に GSK3 阻害剤を加えた 3i という新たな ES 細胞の培養方法は、従来の LIF、FCS、feeder を用いる方法よりも優れていることが他のグループからも報告されている。

紹介論文

The ground state of embryonic stem cell self-renewal.

Qi-Long Ying, *et al.* & Austin Smith. Nature 453: 519-524 (2008).

要旨

この 30 年間、胚性幹細胞は、それが最初に記述されて以来、feeder 細胞、conditioned medium、サイトカイン、増殖因子、ホルモン、牛胎児血清、血清抽出物などをいろいろ経験的に組み合わせて、樹立され、培養されてきた。結局 ES 細胞の自己複製は複数の因子による特定の転写因子経路、特にその中でもサイトカインによる STAT3 の活性化に依存していると一般に考えられている。しかしながら我々はこの論文において ES 細胞の樹立、増殖および全能性には外来性の刺激は必須ではないことを示す。自己複製は MAPK からの分化誘導シグナルを除去することで可能となる。加えて、GSK3 の阻害は細胞をより活性化し、一部抑えきれなかった分化を抑制する。サイトカインシグナルの不必要性は STAT3 欠損 ES 細胞の樹立によって完全に証明される。これらの発見は、ES 細胞は自己複製のプログラムを本来的に持っており、外からの誘導を必要としないことを示す。この性質は ES 細胞の潜在的な増腫瘍性を説明になるかもしれない。自己複製のための最少限の必要因子についての詳細な記述は全能性についての詳細な記述や解析のための適切な場を提供する。