

ヒト多能性幹細胞を用いた 疑似胚盤胞に関する研究の現状と展望

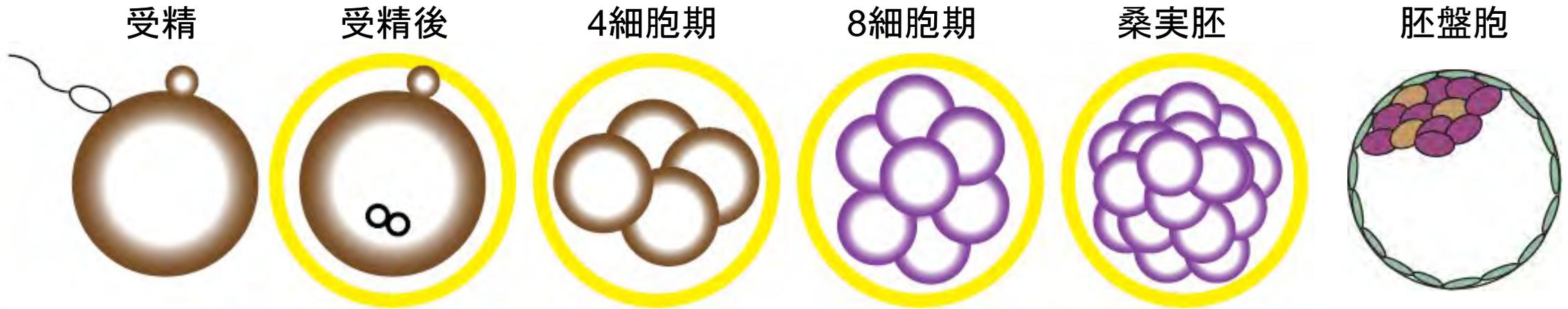
内閣府 科学技術・イノベーション推進会議 生命倫理専門調査会

京都大学 iPS細胞研究所
未来生命科学開拓部門

高島 康弘

2022年6月9日

胚盤胞とは



- 精子と卵子は卵管で受精し、受精卵は分裂（卵割）を開始します。
- 受精卵はすべての細胞に分化でき、「全能性」を有します。
- 胚盤胞期に胎盤になる細胞、卵黄嚢になる細胞、体(胚)を構成する細胞に分かれます。
- 体(胚)になる細胞はエピブラストと呼ばれ、ES細胞の元となる細胞です。
- ヒトでは胚盤胞が子宮に着床し、妊娠が始まります。

多能性幹細胞(ES/iPS細胞)の歴史

1960-70年代 胚性癌細胞 (EC細胞) 研究の発展

- 奇形癌腫細胞株の樹立 (テラトカルシノーマ、生殖細胞に由来)

1970年 マウス初期胚はEC細胞と同様の能力を持つ

- マウス皮下に移植すると、奇形 (癌) 腫を作った

1981年 マウス初期胚からES細胞が報告される

- マウスと発生工学・分子生物学を利用した研究が進歩
- マウスES細胞を用いた試験管内発生モデル

1998年 ヒトES細胞が報告される

- ヒトES細胞を利用した再生医療
- ヒトES細胞を利用した試験管内発生モデル

2006年 マウスiPS細胞が報告される

2007年 ヒトiPS細胞が報告される

- ヒト胚に由来するという倫理的問題が消失

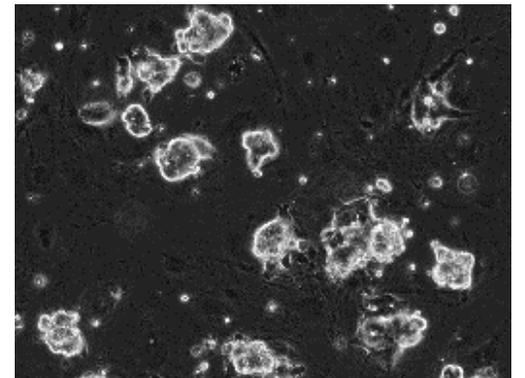
2014年 ナイーブ型ヒトES/iPS細胞が報告される

- 着床前胚からはじまる発生を解析できるようになる

Primed 型



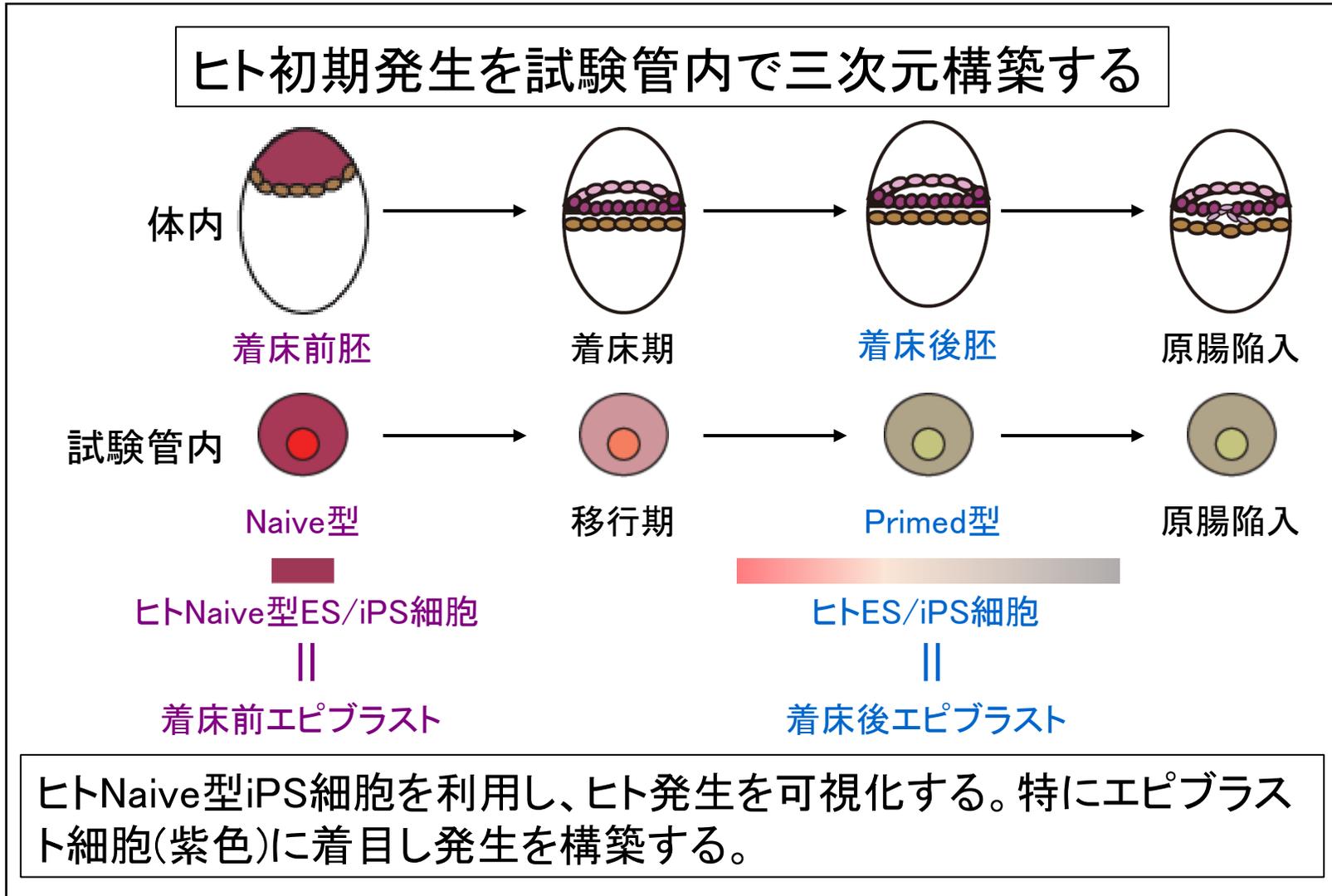
Naïve 型



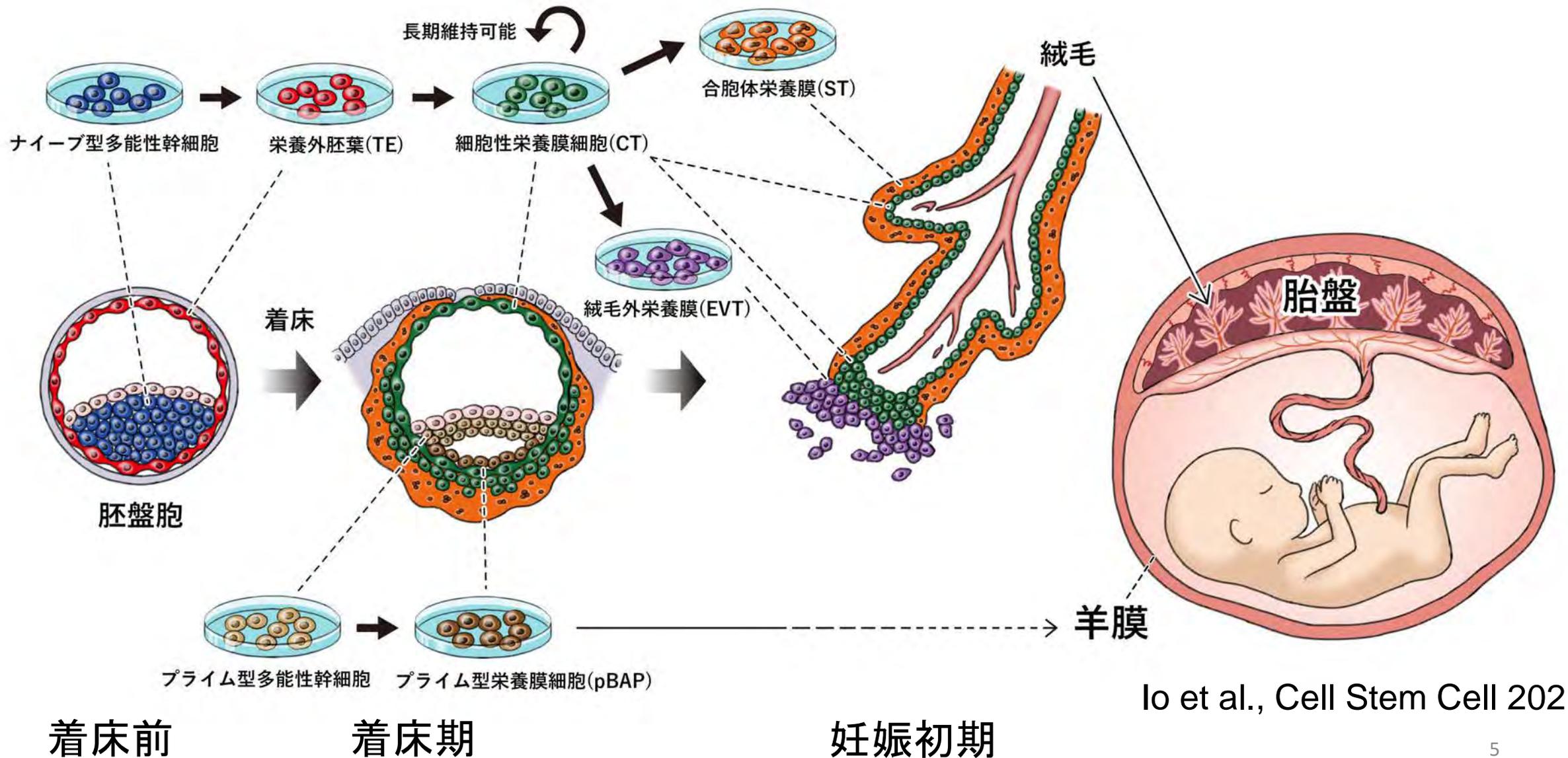
(Takashima et al., 2014 Cell)

「Naive型ヒトES/iPS細胞を用いて、 試験管内でヒト着床期の発生原理を解明する」

令和元年度-令和3年度
日本医療研究開発機構
(AMED)
「再生医療実現拠点ネット
ワークプログラム（幹細胞・
再生医学イノベーション創出
プログラム）」
研究代表 高島 康弘

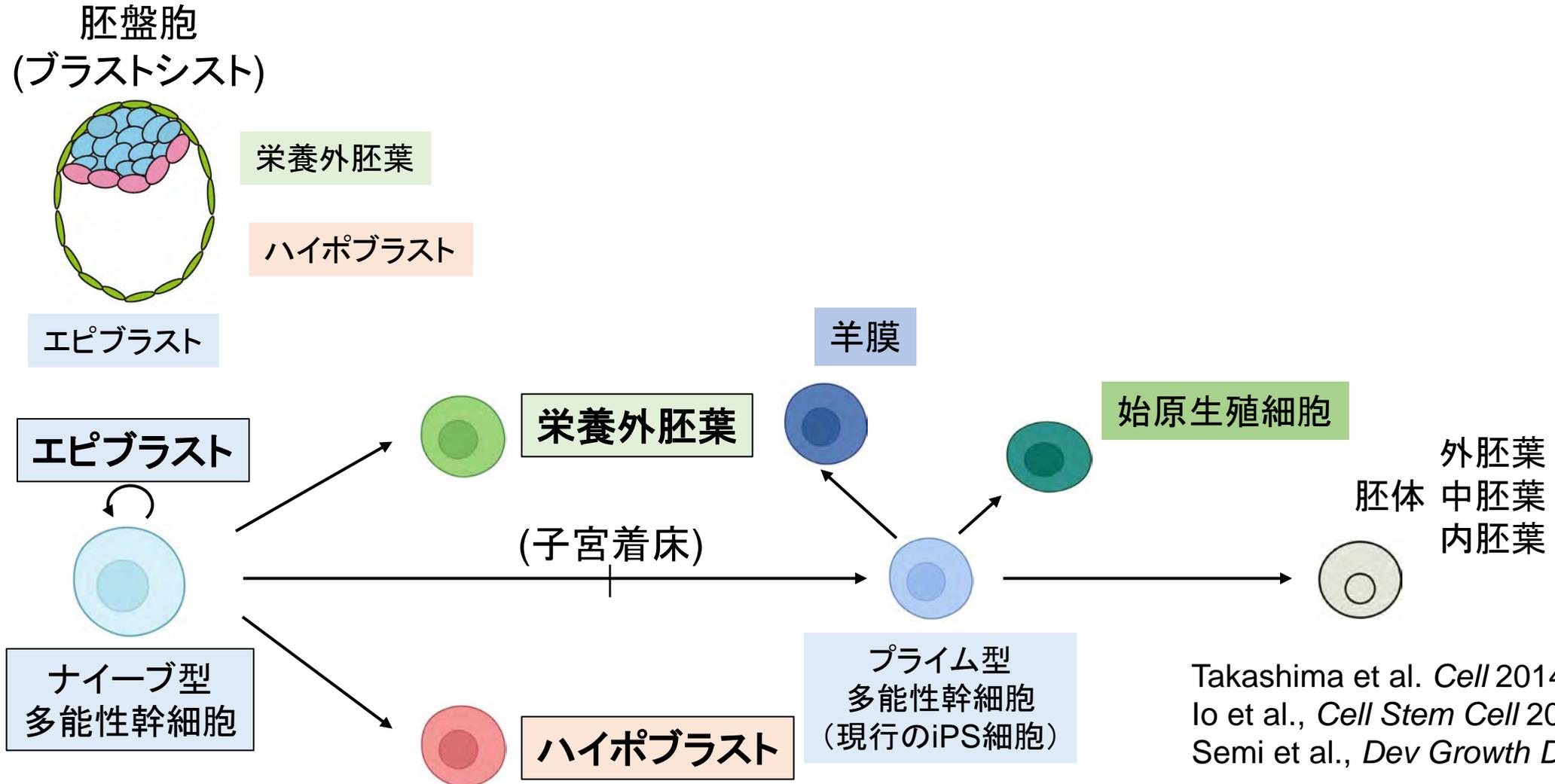


ナীব型ヒトES/iPS細胞を用いて胎盤細胞を作製



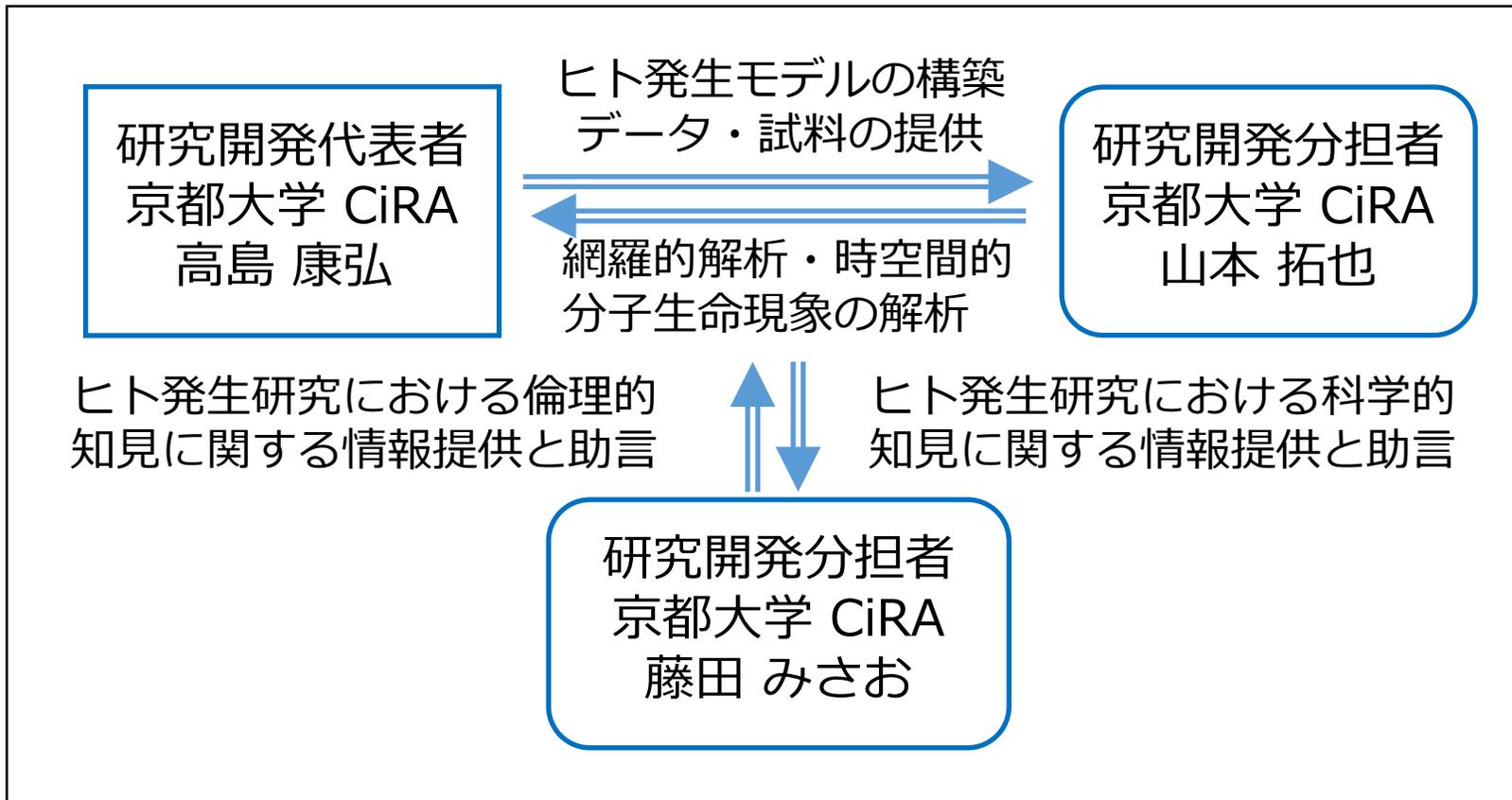
Io et al., Cell Stem Cell 2021

ナীব型ヒト多能性幹細胞を用いた細胞誘導システム



早期ライフ「幹細胞を利用したヒト初期発生学の創出」

令和3年年度 – 令和9年度
日本医療研究開発機構(AMED)
革新的先端研究開発支援事業
AMED-CREST
「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」
研究代表 高島 康弘



ヒト初期発生を模倣した革新的な試験管内における胚モデルを確立する。モデルを用いて、ヒト初期発生の生命現象を理解し、基盤となる分子メカニズムを解明することを目指す。網羅的遺伝子発現・エピゲノムを解析し、早期ライフの細胞アトラスを作成し、着床不全や流産、発生異常といった疾患を理解するための基盤を作る。新たな生命科学分野であるため、生命倫理に関する規制調査も行う。

なぜヒトの初期発生を研究する必要があるのか

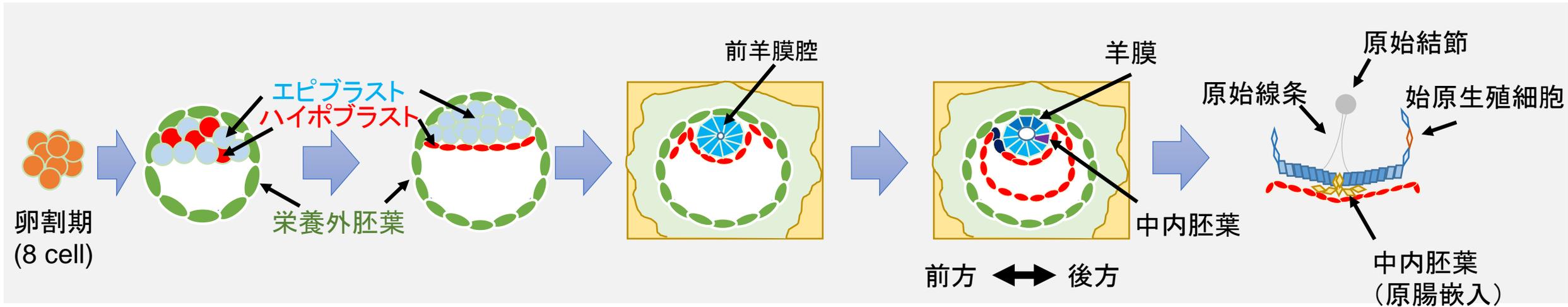
現状・問題点

- iPS細胞を用いて再生医療を目指しているが、ヒト初期発生は明らかではない
- ヒト胚の子宮着床後の発生はほぼ未解明
 - 受精後約14日(妊娠4週)以前は妊娠しているかも不明
- 妊娠が分かったとしても着床後ヒト胚の解析は困難である
- ヒト胚(余剰胚)を利用した研究はリソースや倫理面からの制限がある。
 - 日本の規制ではヒト胚は14日あるいは原始線条を越えての培養は禁止

提案:ヒト胚を用いることなくヒト初期発生を解析

- 幹細胞を用いたヒト発生モデルの構築
 - 卵割期から着床後に至るES細胞ヒト胚モデル
 - 三次元複雑臓器の原基誘導

ヒト初期発生を模倣するモデルの構築と 遺伝子発現を解明する



期待される成果

- ブラックボックスとされる着床期ヒト初期発生の解明
 - 受精後約14日(妊娠4週)以前は妊娠しているかも不明
- ヒトES/iPS細胞からの分化誘導方法の改良
 - 現状、ヒト初期発生を忠実に模倣できているのかは、不明
 - 患者さんの体の中でも機能的に働く分化細胞の誘導は困難(多くはパラクライン効果)
 - 移植医療を目指した複雑な臓器・器官を作製することは実現していない
- 原腸陥入期：細胞がダイナミックに移動し、器官・臓器の原基が形成
 - ヒト胚モデルを利用して、臓器・器官の原基を作製
 - 器官形成期は薬剤による催奇形性が知られるがヒトにおける詳細なメカニズムは不明：先天異常に関連する発生毒素因子（感染・薬剤・ホルモン等）・二分脊椎
- 不妊症に対するメカニズム・治療法の確立
 - 着床不全に対する治療法の開発

ヒト初期発生研究に関する最近の報告

- scRNA-seqによる受精卵-ヒト胚(着床前)の解析

Yan et al., Nature Structural & Molecular Biology, 2013
Blakeley et al., Development, 2015
Petropoulos et al., Cell, 2016

マウスとヒトの遺伝子発現は、完全に一致するわけではなく、ヒトでの解析も重要

- 試験管内で胚を発生させる研究

Bedzhov et al., Nature Protocols, 2014
Deglincerti et al., Nature, 2016
Xiang et al., Nature, 2020

胚を子宮に着床させることなく試験管内で発生させる。しかしながらヒト胚の使用は倫理的にも限定。

- 幹細胞を用いたヒト胚モデル研究

Moris et al., Nature, 2020: Gastruloids
Yu et al., Nature, 2021: Blastoids
Liu et al., Nature, 2021: iBlastoids
Yanagida et al., CSC, 2021: Blastoids
Kagawa et al., Nature 2021 Blastoids
Okubo et al., Bilaminoids

→ primed型多能性幹細胞由来：着床前からはじまる発生は解析できない

→ 胚を構成する全細胞がそろった胚オルガノイド^{注2}

→ **栄養外胚葉がなく、ヒト胚とは異なる**

(注1) scRNA-seq : 単一細胞RNAシーケンス); (注2)オルガノイド : 組織(オーガンorgan)に類似させて作った細胞塊

海外の動向 Wellcome Trust: Human Developmental Biology Initiative

The £10 million Wellcome-funded Human Developmental Biology Initiative (HDBI) will **build a ‘family tree’ of how cells divide and specialise following fertilisation***, to understand how tissues and organs develop and reveal new insights into how this process can go wrong.

Around 3% of babies are born with developmental defects – problems that often start very early in pregnancy such as heart defects, spina bifida and cleft palate. But we know very little about why and how they happen.

The Initiative will create ‘family histories’ of cells from four particular time-points in development or organ systems – the early human embryo, the brain and spinal cord, the blood and immune system, and the heart and lungs.

For many years, developmental studies have relied on cellular and animal models. While this has provided important information, it’s also become clear that our understanding of early human development remains extremely limited.

To address this, the HDBI will tackle some of the biggest challenges that are holding the field back. Very few labs have access to human embryo tissue samples meaning that key pieces of research that will underpin the field have yet to be carried out. And when available, this tissue is incredibly diverse, reflecting the genetic and environmental origins, making insights hard to define.

2019年7月25日