

## 遺伝子を直接制御する合成分子で組織再生の道が開ける

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) のガネシュ・パンディアン・ナマシヴァヤム (Ganesh Pandian Namasivayam) 助教、杉山弘 (すぎやま・ひろし) 連携主任研究者 (兼 理学研究科 教授)、谷口純一 (たにぐち・じゅんいち) 理学研究科博士課程学生らの研究チームは、合成分子を用いてヒト iPS 細胞などの幹細胞を心筋細胞へと分化させる、新たな方法を開発しました。

iPS 細胞は、特定の臓器などの細胞に変化する前の細胞で、体内のどのような細胞にでも変化することができます。このように iPS 細胞が特定の臓器などの細胞へ変化することを分化といいます。iPS 細胞の分化を制御することで、病気や欠損した組織の再生や薬品開発、疾患発症のメカニズム解明などの研究が可能になります。

iPS 細胞を特定の種類の細胞に分化させるためには、臓器発生に関わる様々なシグナルを活性化させたり抑制したりすることによって遺伝子の発現を制御する必要があります。この目的のために様々な化合物が開発されてきましたが、その標的分子はシグナル上流のタンパク質に限られており、DNA にコードされている遺伝子を直接制御できる化合物はありませんでした。

そこで、研究チームは今回、iPS 細胞の遺伝子を直接制御して中胚葉 (心筋細胞など循環器系の細胞に変化する前の段階の細胞) への分化を引き起こすことを目的とし、「PIP-S2」という化合物を合成しました。PIP-S2 は iPS 細胞中で、SOX2 というタンパク質が結合する DNA 配列を見つけて、そこに結合します。PIP-S2 がターゲットの DNA 配列に結合すると、同じ場所に SOX2 は結合できなくなります。SOX2 は、転写因子としてその下流の遺伝子を制御し、iPS 細胞が中胚葉へ分化するのを妨げて細胞を初期の「未分化状態」に保つ性質があります。したがって PIP-S2 が SOX2 を阻害すれば、中胚葉への分化が引き起こされると期待されました。

研究では、PIP-S2 を iPS 細胞へ投与することで SOX2 下流の遺伝子を制御し、ヒト iPS 細胞を中胚葉へ分化させることに成功しました。また、研究チームは、この中胚葉が収縮機能を持つ心筋細胞へさらに分化できることを示しました。

これは、iPS 細胞を特定の細胞に分化させる、初めての DNA 結合性合成分子となります。また今回の研究で用いた化合物には、標的 DNA 配列を自由に変更できるという特徴があります。そのため、将来的にはヒト iPS 細胞を中胚葉以外のタイプの細胞に分化させるなど、様々な DNA 配列をターゲットとする新たな合成高分子の開発へつながることが期待されます。

本成果は、7月31日に英科学誌「Nucleic Acids Research」のオンライン版で公開されました。

### 研究プロジェクトについて

JSPS基盤研究(S)“人工遺伝子スイッチを用いた遺伝子発現の制御と機構の解明”[16H06356]

JSPS挑戦的萌芽研究“治療に有効な遺伝子を制御する自然を模倣した革新的な小分子化合物”  
[26670055]

JSPS特別研究員奨励費“人工遺伝子スイッチ SAHA-PIP による心筋細胞の誘導”[15J02111]

---

鈴木謙三記念医科学応用研究財団“細胞エネルギーアクチベーターの抗肥満作用を有する自然に倣ったスマート転写因子の開発”[16-077]

## 論文タイトル・著者

---

“A synthetic DNA-binding inhibitor of SOX2 guides human induced pluripotent stem cells to differentiate into mesoderm”

著者：Junichi Taniguchi, Ganesh N. Pandian, Takuya Hidaka, Kaori Hashiya, Toshikazu Bando, Kyeong Kyu Kim and Hiroshi Sugiyama

*Nucleic Acids Research* | DOI: 10.1093/nar/gkx693

## iCeMS について

---

京都大学 高等研究院 物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) は、文部科学省「世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラム」に平成 19 年度に採択され、平成 29 年にはその研究水準および運営が世界トップレベルであるとして、「WPI アカデミー拠点」に認定された研究拠点です。iCeMS では、生物学、物理学、化学の分野を超えて新しい学問を作り、その学問を社会に還元することを目標に活動している日本で唯一の研究所です。その新しい学問からは、汚水や空気の浄化といった環境問題の解決、脳の若返りといった医療に役立つ可能性を秘めたとてつもないアイデアが次々と生まれています。

詳しくはウェブサイトをご覧ください。 <http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/>