

病理学 2

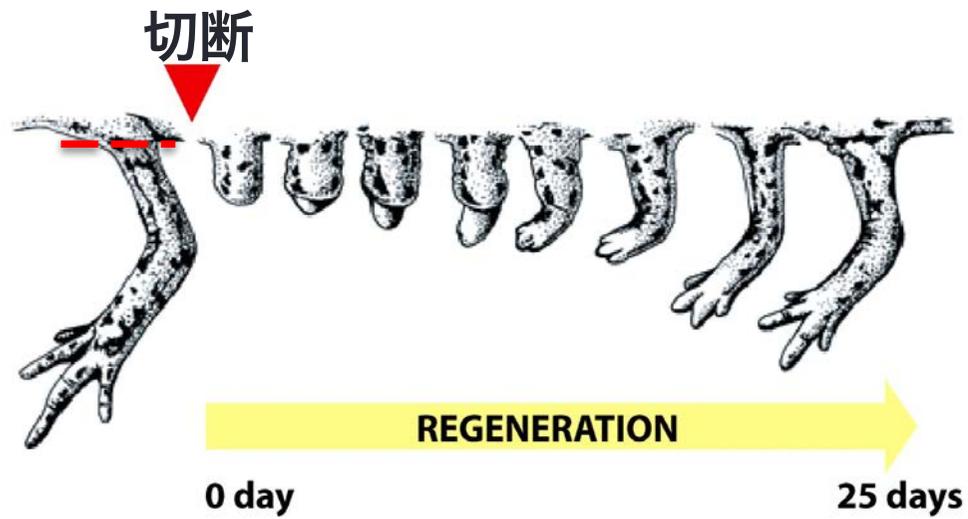
組織再生

フロンティア医学研究所組織再生学部門

三高 俊広

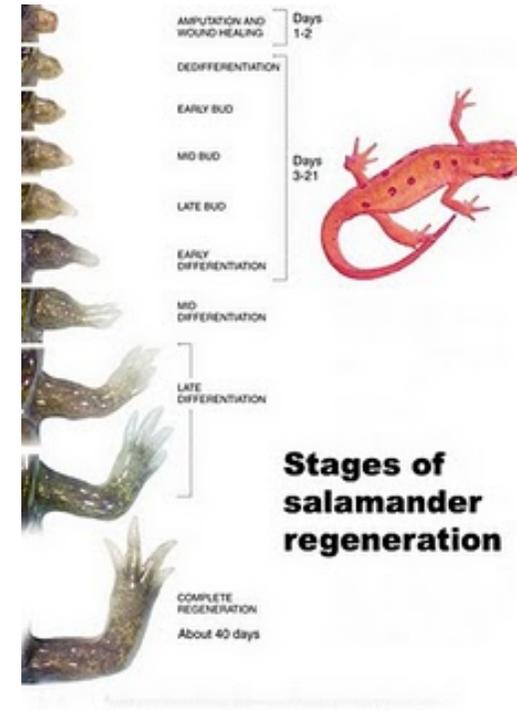
両生類の肢再生

イモリの下肢の再生



Molecular Biology of the Cell 5th から引用

サンショウウオの上肢の再生



“ヒトの体は再生するだろうか？”

ヒトの指は再生するか？



NO

指が生えてくることはない

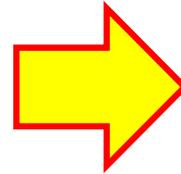
「再生」の定義

形態的にもまた機能的にも、失われた組織
と同等に復元されること

ヒトの指の再生

切断された指は再生しないが

繋ぐことはできる
(機能的に再生することは可能)

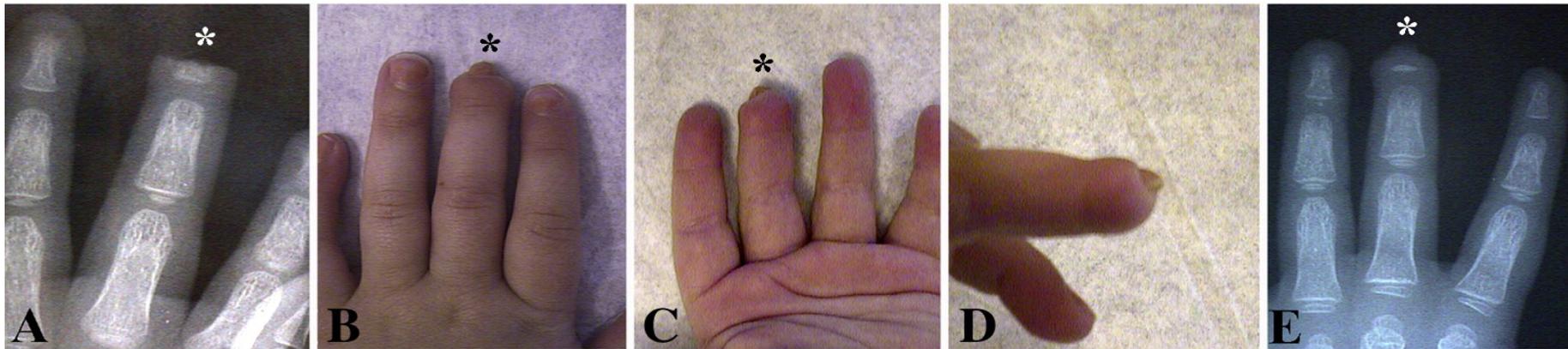


弘前大学整形外科HPより

定義の上では、「再生」とは言わない

ほ乳類の指先の再生

2歳の子供が指先を切断してしまった



Han M et al. Dev Biol 315(1): 125-135 (2008)

爪の一部がちょっとだけ再生

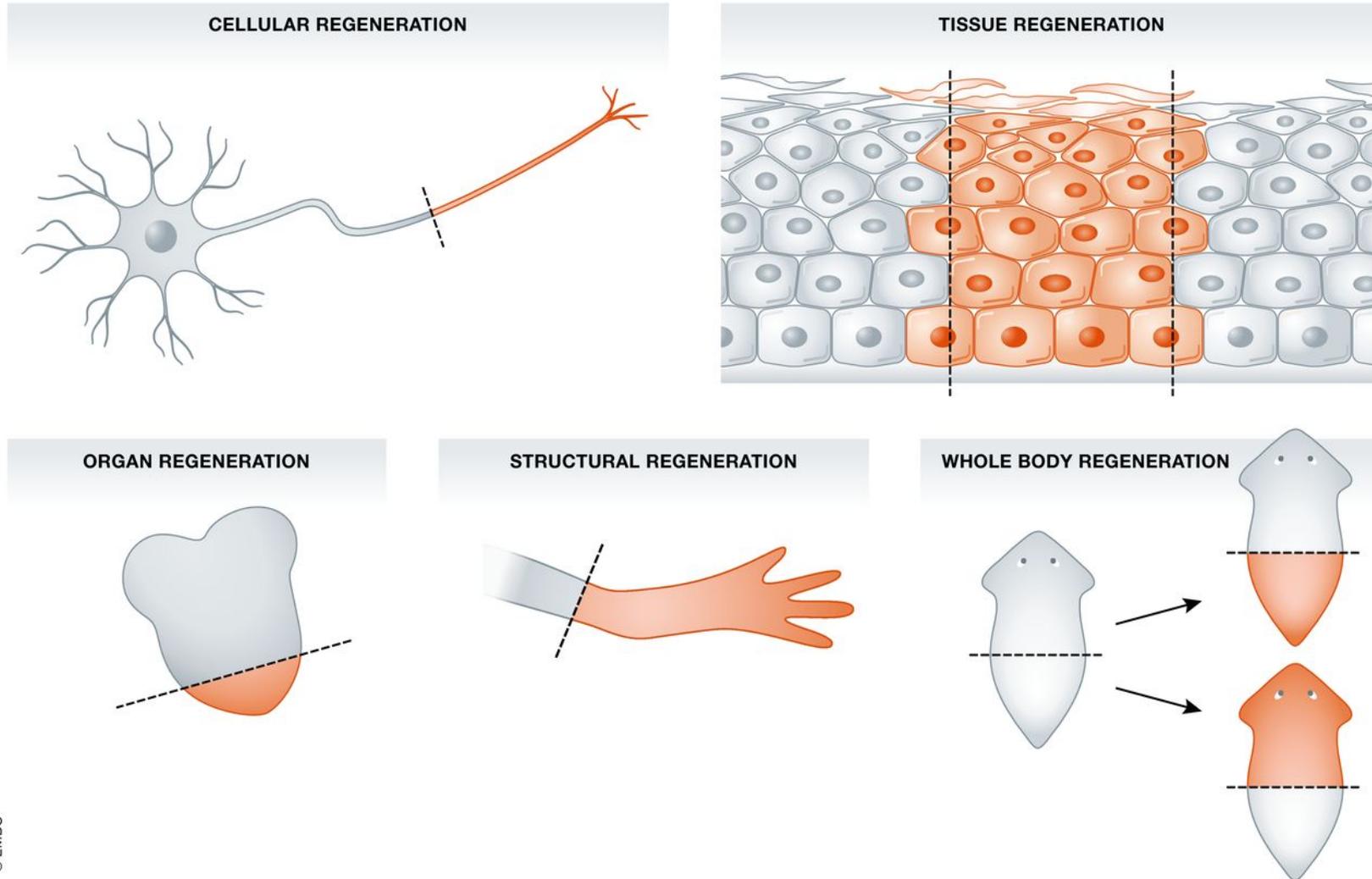
ほ乳類においても条件が整えば組織の再生が起こる可能性がある

動物における再生の仕組みについて考えるのが本講義の目的

- | | |
|----------------------------|-------|
| 1. Cellular Regeneration | 1 細胞 |
| 2. Tissue Regeneration | 多細胞 |
| 3. Organ Regeneration | 器官・臓器 |
| 4. Structural Regeneration | 個体の一部 |
| 5. Whole body Regeneration | 個体全体 |

The five types of regeneration in animals

動物における “再生 Regeneration”

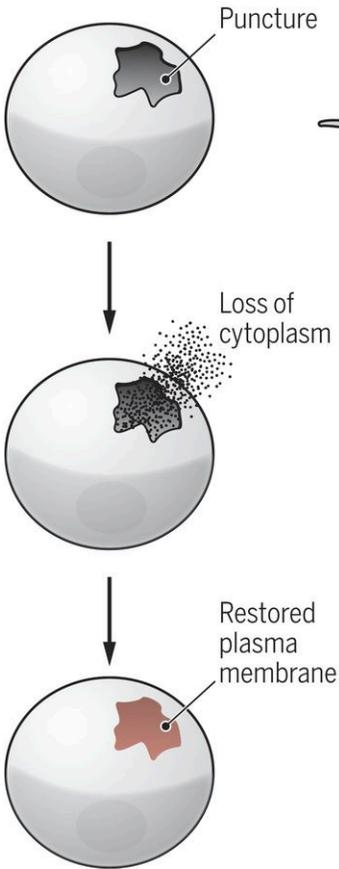


1. Cellular Regeneration

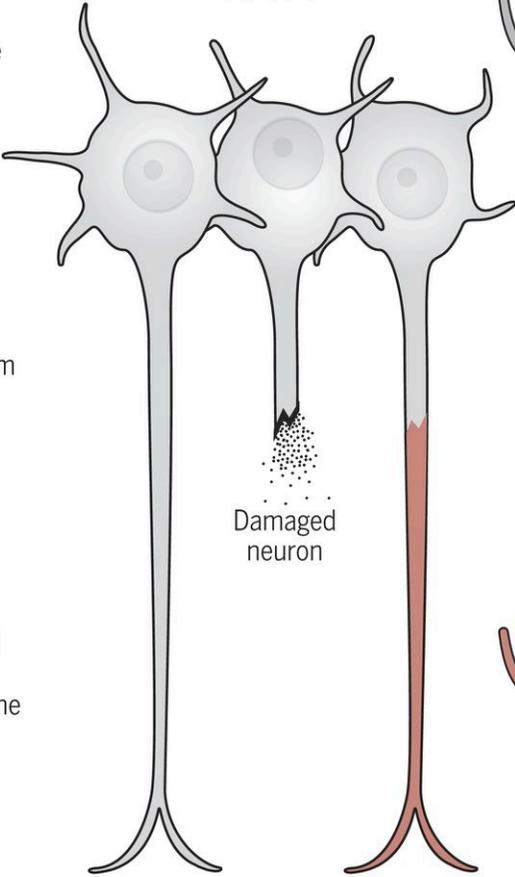
1. Cellular Regeneration

アフリカツメガエル

Xenopus oocyte

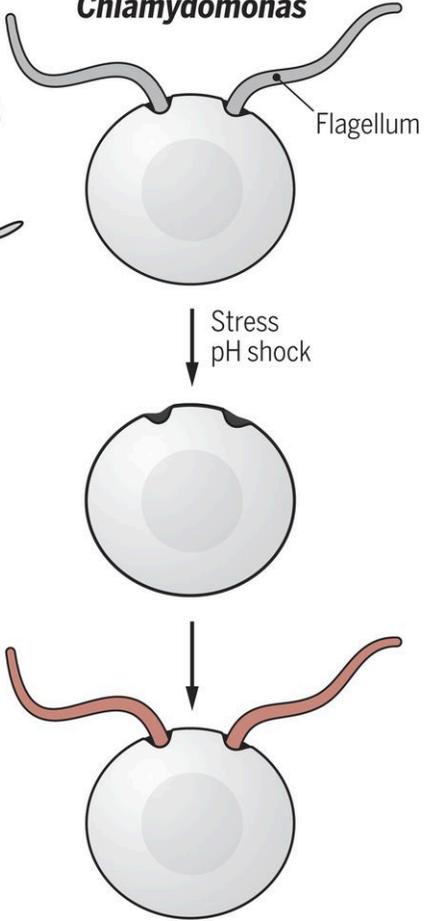


Neurons



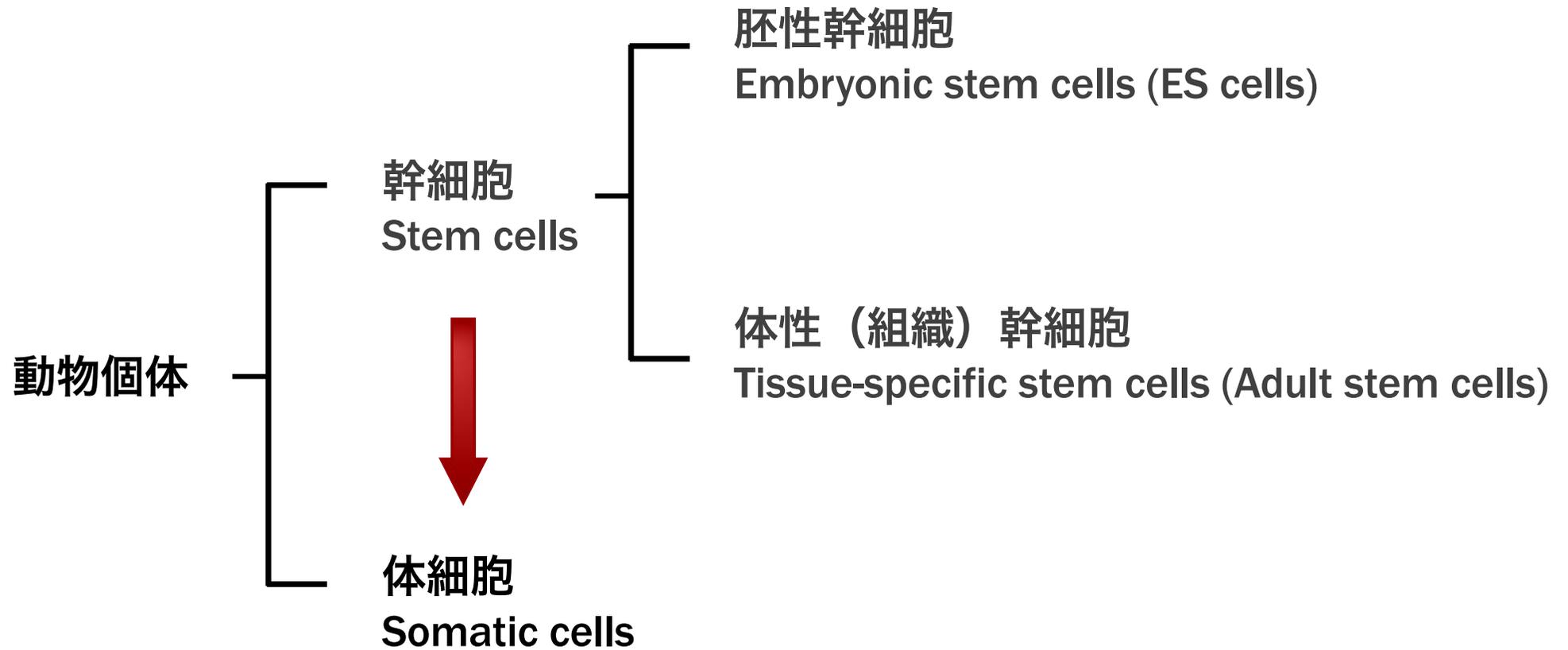
コナミドリムシ

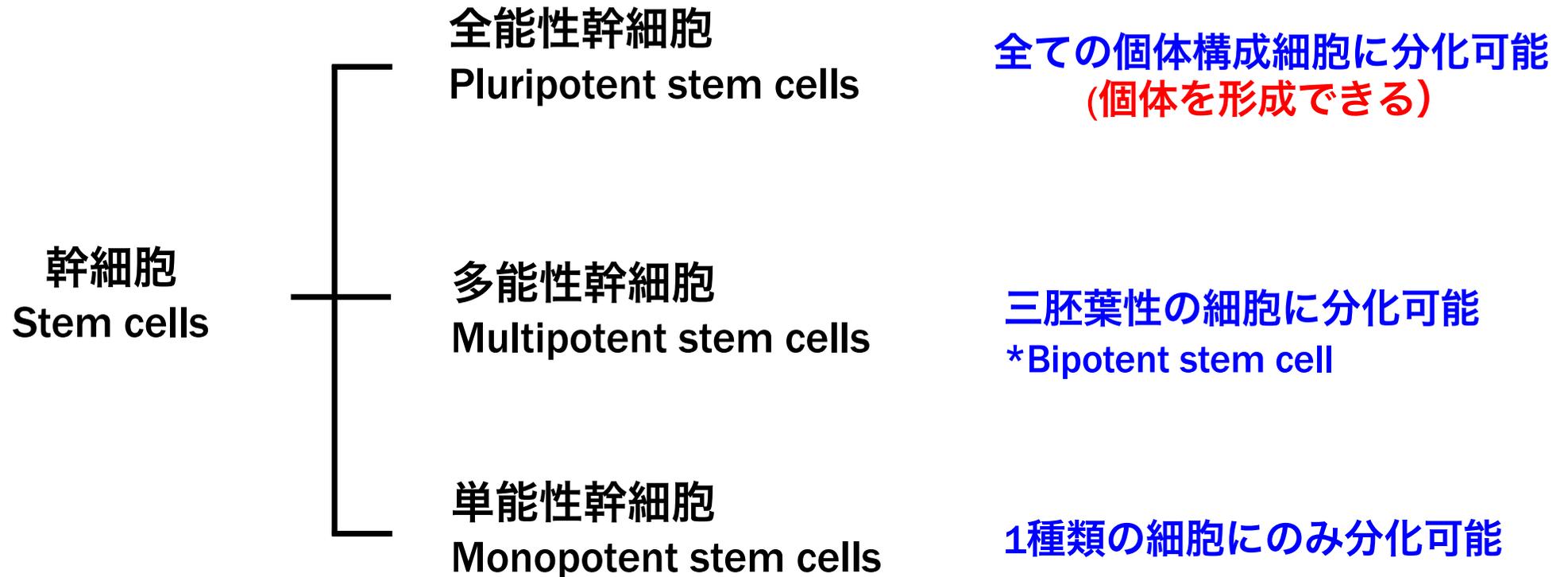
Chlamydomonas



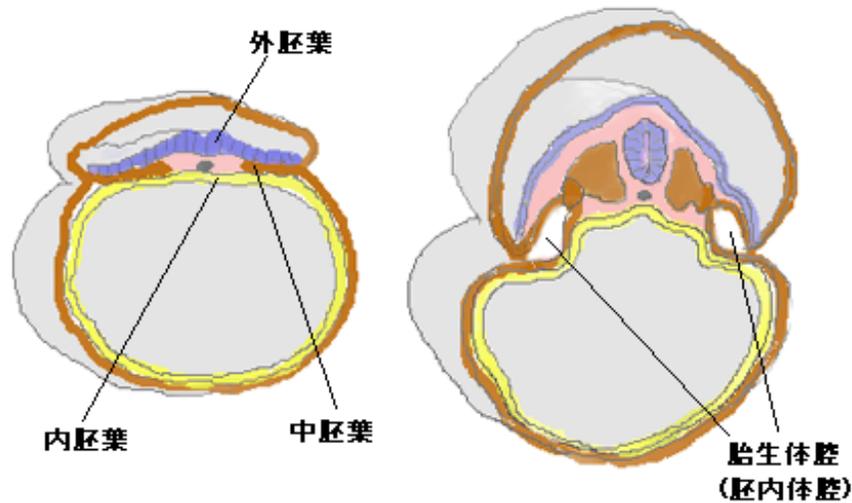
Cardiac myocytes

どちらの細胞も増殖できない





受精卵 → 胞胚 → 三胚葉



外胚葉
Ectoderm

- 皮膚
 - └ 汗・脂腺
 - └ 毛
- 感覺器
- 神經

中胚葉
Mesoderm

- 筋肉
- 骨
- 結合組織
- 心臟・血管
- 脾臟・リンパ管
- 腎臟・尿管
- 性腺

内胚葉
Endoderm

- 消化管
- 消化腺(唾液腺等)
- 肺
- 肝臟、脾臟
- 腹膜・胸膜
- 喉頭・気管
- 膀胱・尿道

- 全能性幹細胞 (Pluripotent [totipotent] stem cells)

全ての細胞に分化可能な細胞 (個体を形成できる)

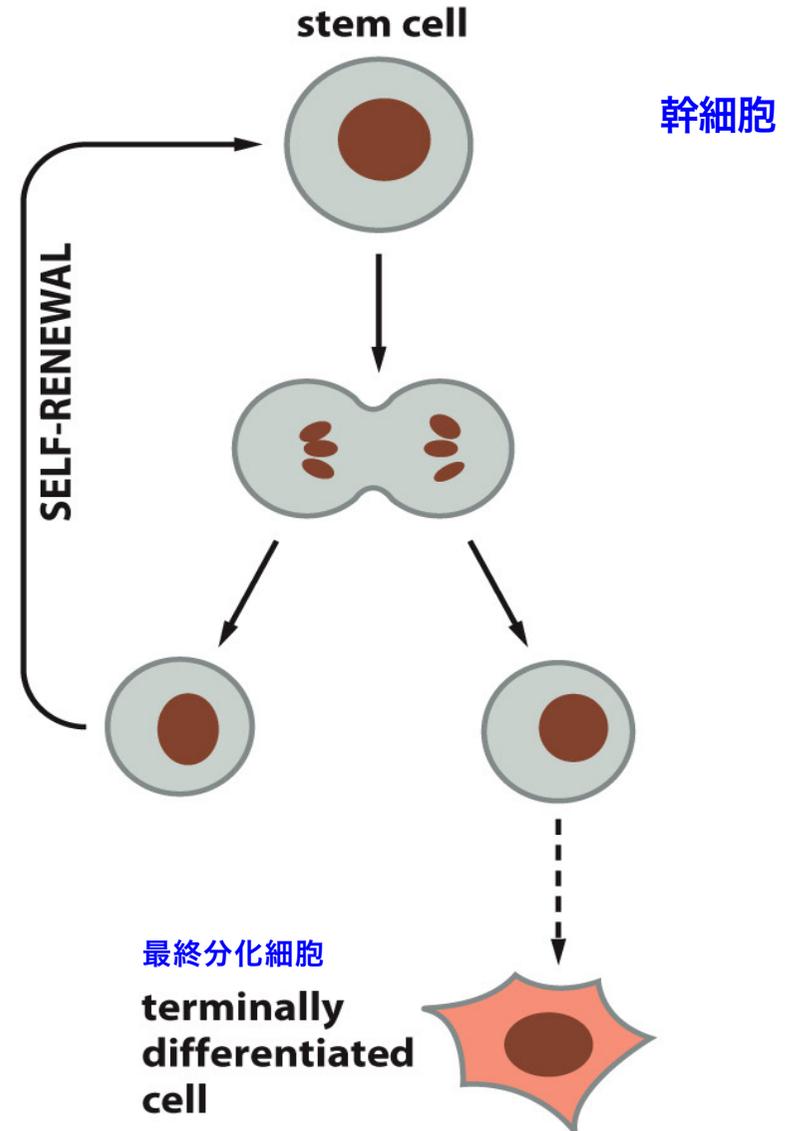
- ES細胞 Embryonic stem cells
- iPS細胞 Induced pluripotent stem cells

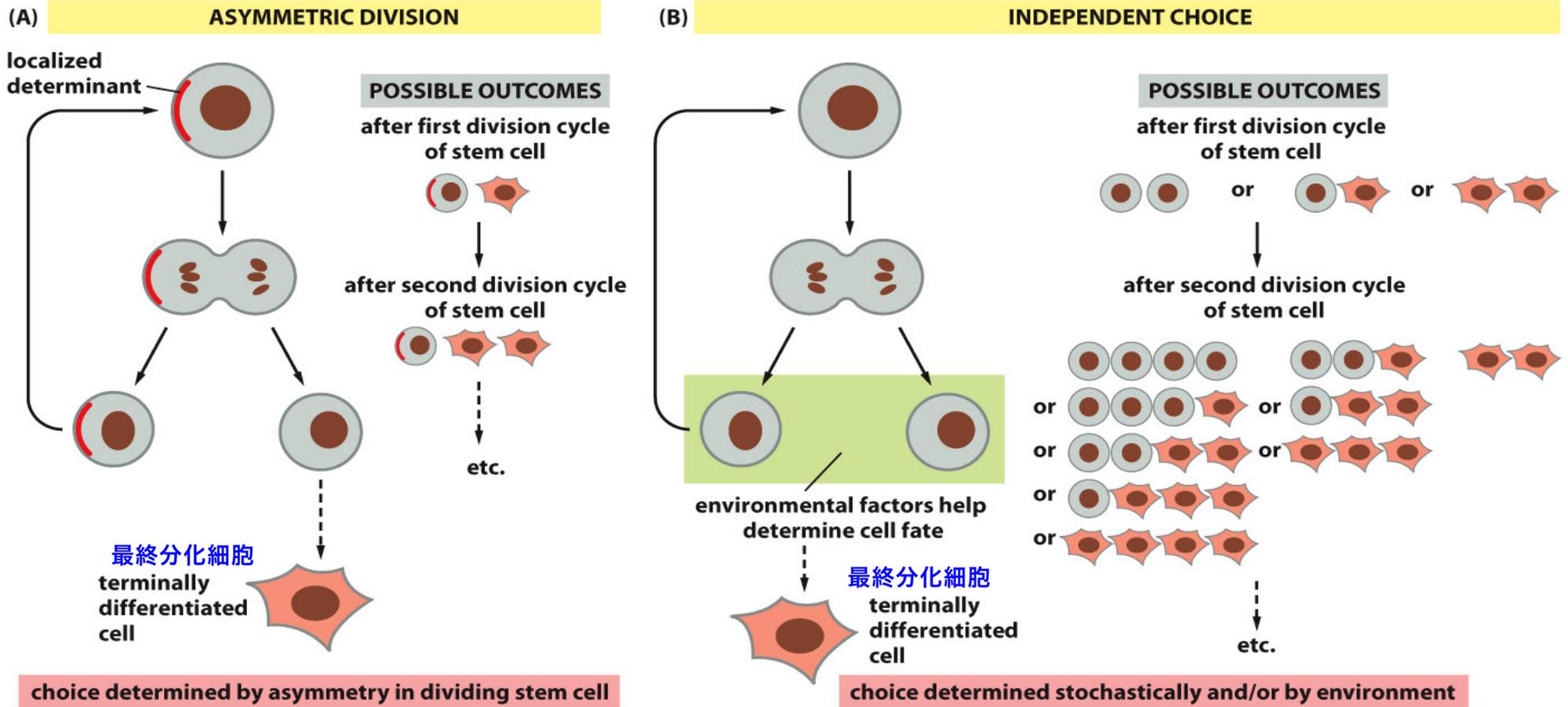
- 多能性幹細胞 (Multipotent stem cells)

三胚葉性の細胞に分化する能力を持つ細胞

- 造血幹細胞 Hematopoietic stem cells
- 間葉系幹細胞 (骨髄、脂肪、臍帯血) Mesenchymal stem cells

- 未分化能の維持（自己保持能）
- 自己複製能
- 嬢（分化）細胞の供給





前駆細胞 (Progenitor cells) : 最終分化した細胞と同様の分化能を持ち、尚かつ多数の娘細胞を生み出せる能力を持つ細胞

(大元の) 幹細胞の細胞周期の特徴

造血幹細胞の場合

静止期 (G0-G1) にある

S, G2, M期の細胞 : 5%以下
G0期 : 75%

Allsopp R, et al. J Exp Med, 193:917 (2001)

幹細胞 (Stem cells)



Transit-amplifying (TA) cells

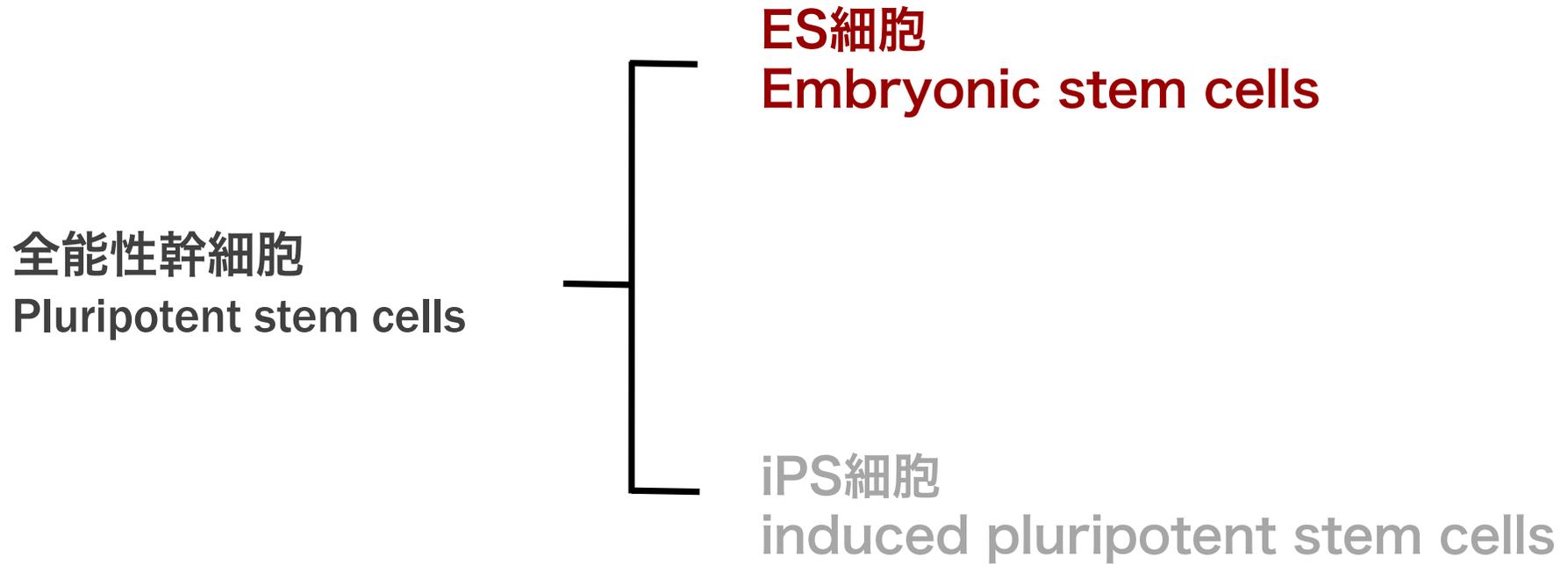


前駆細胞 (Progenitor cells)

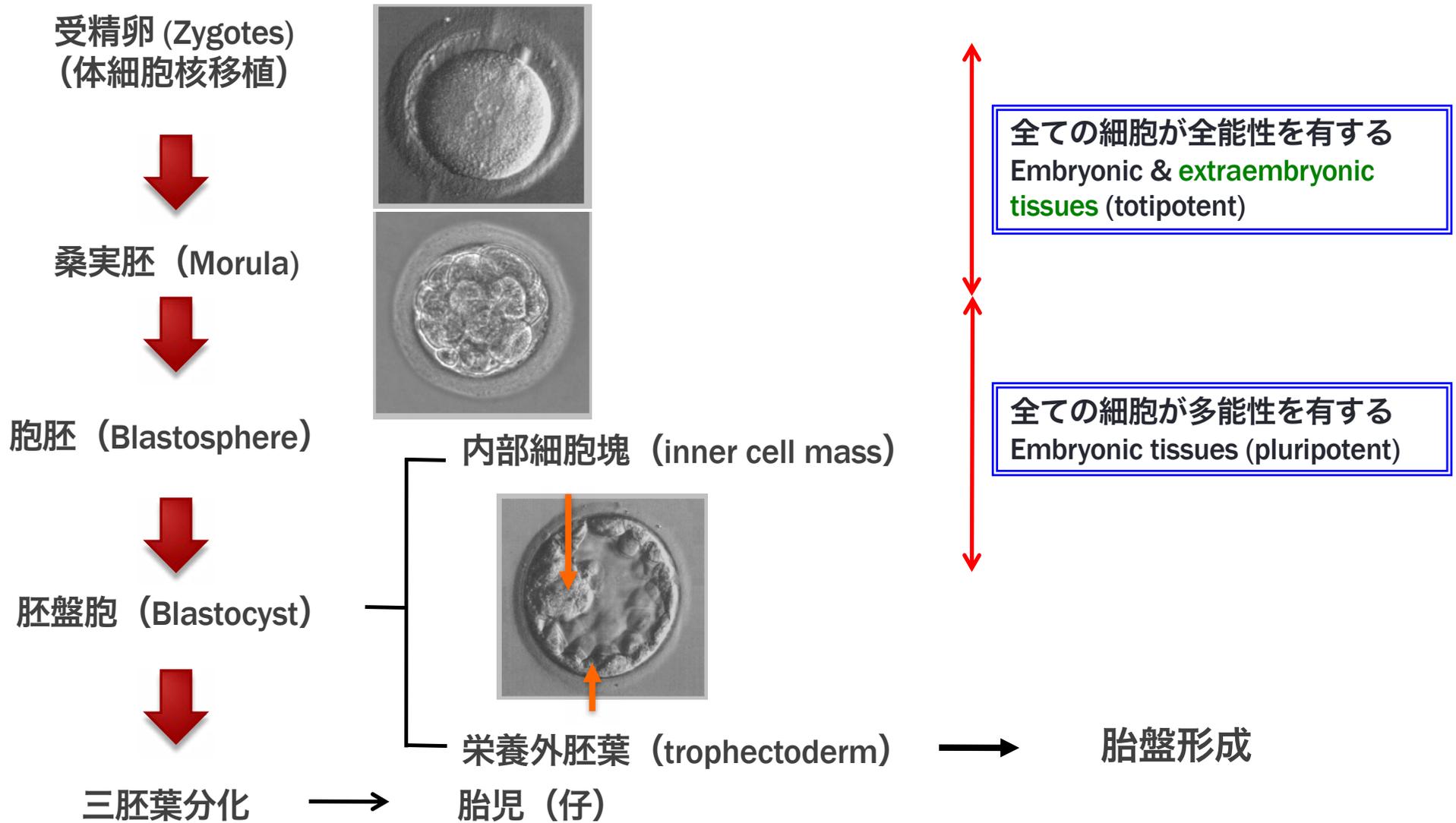


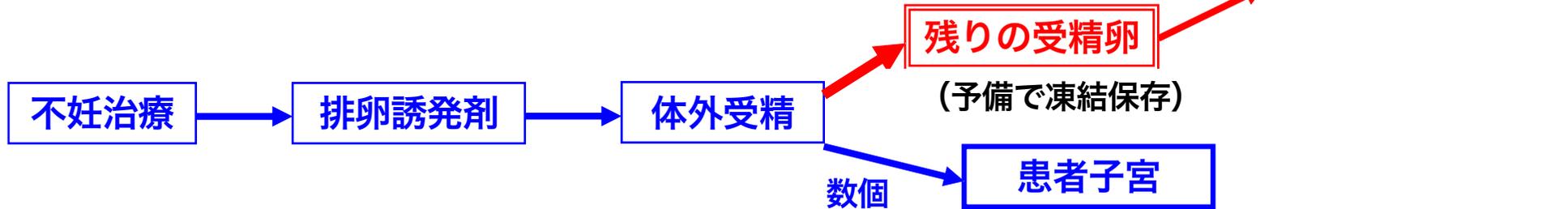
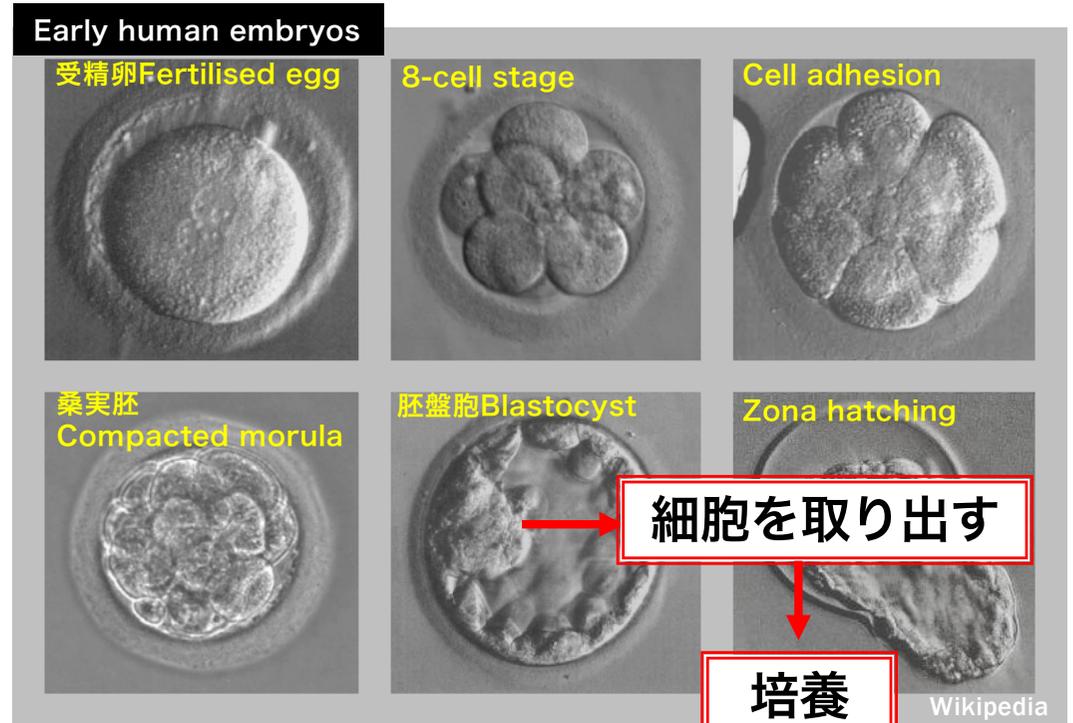
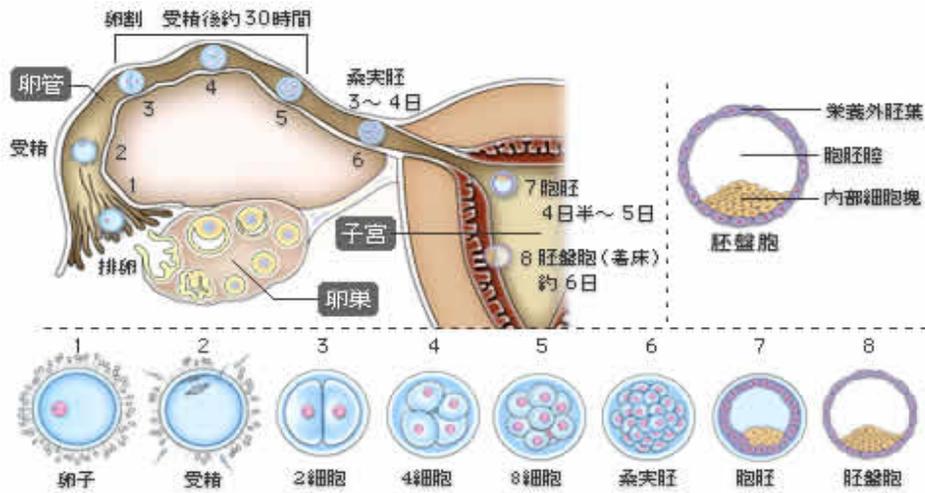
分化細胞 (Differentiated cells)

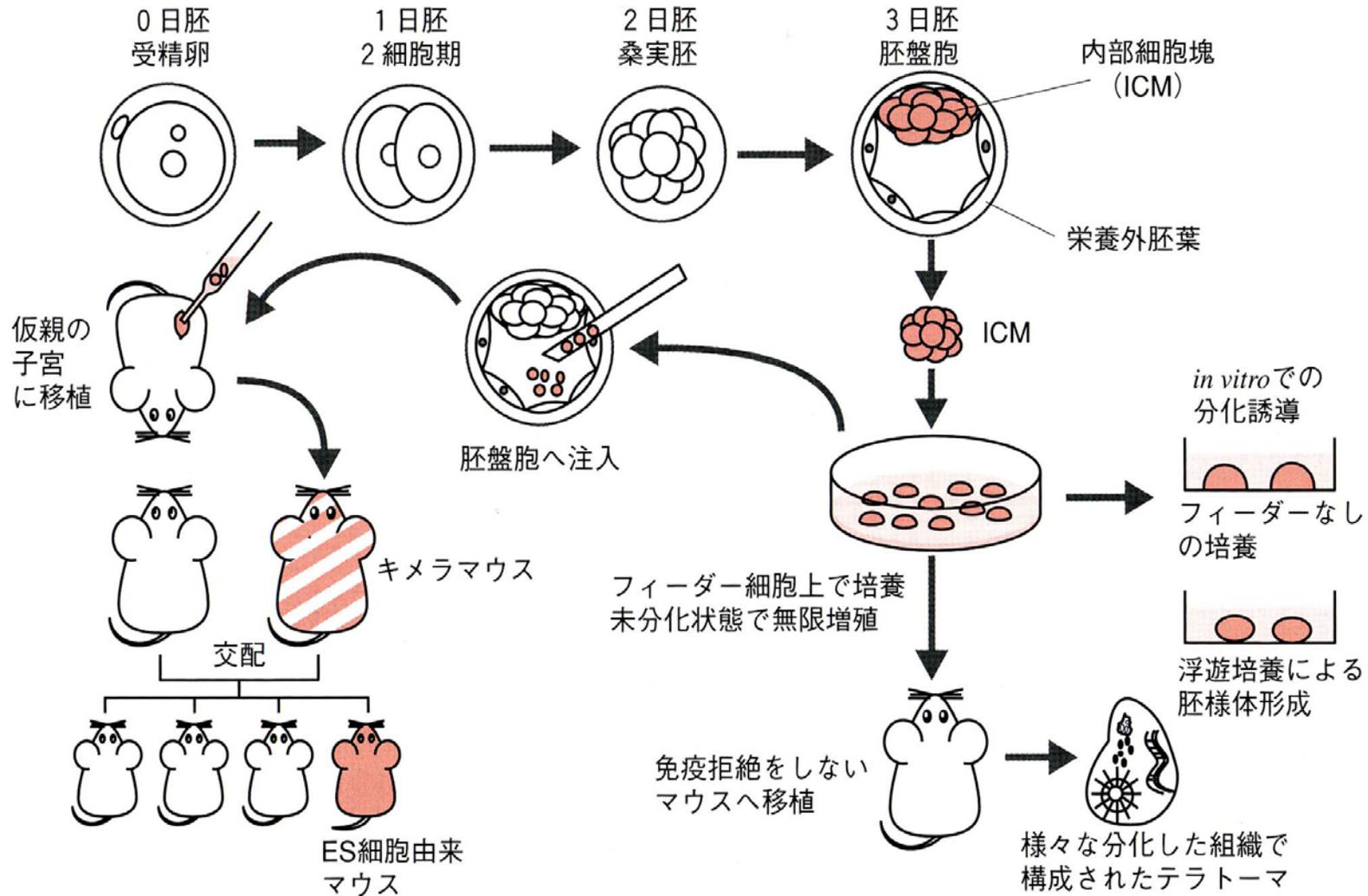




* 全ての細胞に分化可能な細胞（個体を形成できる）

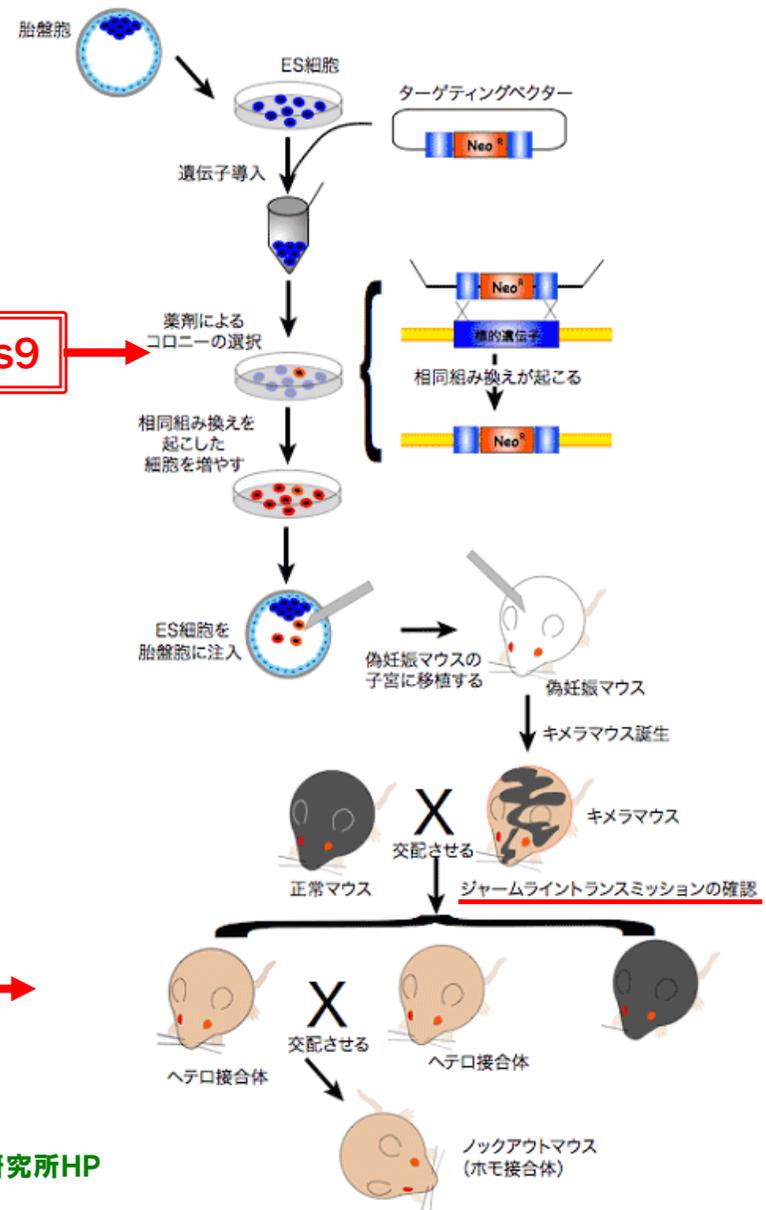








Crispr/Cas9



精子か卵子にES細胞由来の細胞

細胞が全能性 (Pluripotency) を持つことを示すには？

細胞を胚盤胞 (Blastocyst) に入れると正常発生し、
キメラ動物になる

- **倫理的問題点** 不妊治療に用いられなかった受精卵を使用する
 - 受精卵の滅失（ヒトに成長する可能性をなくすこと）の問題
 - 健康なボランティアからの未受精卵の提供の問題



 - 受精卵を提供する夫婦への適切なインフォームドコンセントに関する説明
 - ヒトES細胞の樹立・分配・使用の徹底的な管理
 - 研究の倫理審査等について定めた指針の公開・施行
- **技術的問題点** ほぼ全てのクローンには何らかの欠陥が見つかっている；
テロメア長が短い、エピジェネティック異常
- **拒絶反応が起こる** ES細胞由来の細胞は、患者のMHCと異なる可能性が高い

・腫瘍（奇形腫）形成の可能性

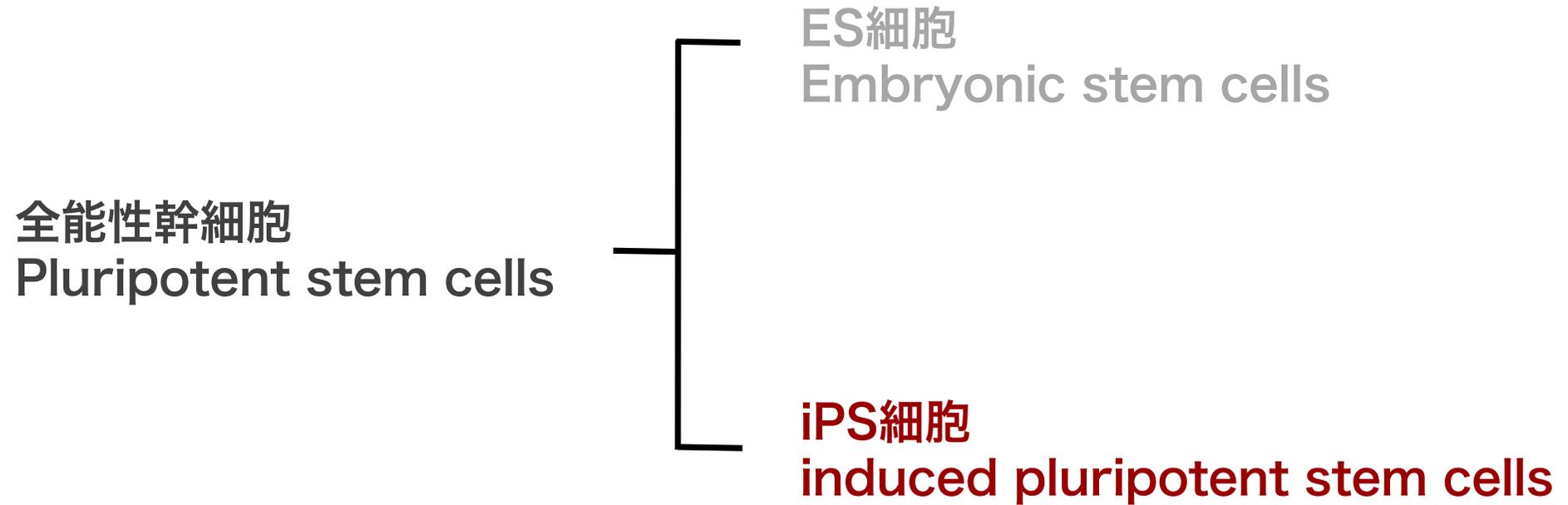
未分化な細胞を本来の組織とは別の部位に移植すると奇形腫 (Teratoma)が形成される

奇形腫 Teratoma



3胚葉由来の細胞・組織からなる

ヒトの卵巣・精巣腫瘍でよく見られる



2006年8月



体細胞から全能性幹細胞を作ることができた
(iPS細胞：人工多能性幹細胞)

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}
¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan
 *Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp
 DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

SUMMARY

Differentiated cells can be reprogrammed to an embryonic-like state by transfer of nuclear contents into oocytes or by fusion with embryonic stem (ES) cells. Little is known about factors that induce this reprogramming. Here, we demonstrate induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic or adult fibroblasts by introducing four factors, Oct3/4, Sox2, c-Myc, and Klf4, under ES cell culture conditions. Unexpectedly, Nanog was dispensable. These cells, which we designated iPS (induced pluripotent stem) cells, exhibit the morphology and growth properties of ES cells and express ES cell marker genes. Subcutaneous transplantation of iPS cells into nude mice resulted in tumors containing a variety of tissues from all three germ layers. Following injection into blastocysts, iPS cells contributed to mouse embryonic development. These data demonstrate that pluripotent stem cells can be directly generated from fibroblast cultures by the addition of only a few defined factors.

Oct3/4
Sox2
C-Myc
Klf4

or by f
et al., 2
contain
to some
play im
also
s
05; Tada
ES cells
ripotency
ctors that
ll identity
otency in
(Nichols
al., 2003),
l., 2003),
both early
function
embryos and ES cells. Several genes that are frequently
upregulated in tumors, such as *Stat3* (Matsuda et al.,
1999; Niwa et al., 1998), *E-Ras* (Takahashi et al., 2003),
c-myc (Cartwright et al., 2005), *Klf4* (Li et al., 2004), and
β-catenin (Kielman et al., 2002; Sato et al., 2004), have
been shown to contribute to the long-term maintenance
of the ES cell phenotype and the rapid proliferation of
ES cells in culture. In addition, we have identified several
other genes that are specifically expressed in ES cells
(Maruyama et al., 2005; Mitsui et al., 2003).
In this study, we examined whether these factors could
induce pluripotency in somatic cells. By combining four
selected factors, we were able to generate pluripotent
cells, which we call induced pluripotent stem (iPS) cells,
directly from mouse embryonic or adult fibroblast cul-
tures.

INTRODUCTION

Embryonic stem (ES) cells, which are derived from the inner cell mass of mammalian blastocysts, have the ability to grow indefinitely while maintaining pluripotency and the ability to differentiate into cells of all three germ layers (Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981). Human ES cells might be used to treat a host of diseases, such as Parkinson's disease, spinal cord injury, and diabetes (Thomson

RESULTS

We selected 24 genes as candidates for factors that induce pluripotency in somatic cells, based on our hypothesis that such factors also play pivotal roles in the maintenance of ES cell identity (see Table S1 in the Supplementary Data available with this article online). For

Please cite this article in press as: Takahashi et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, Cell (2007), doi:10.1016/j.cell.2007.11.019



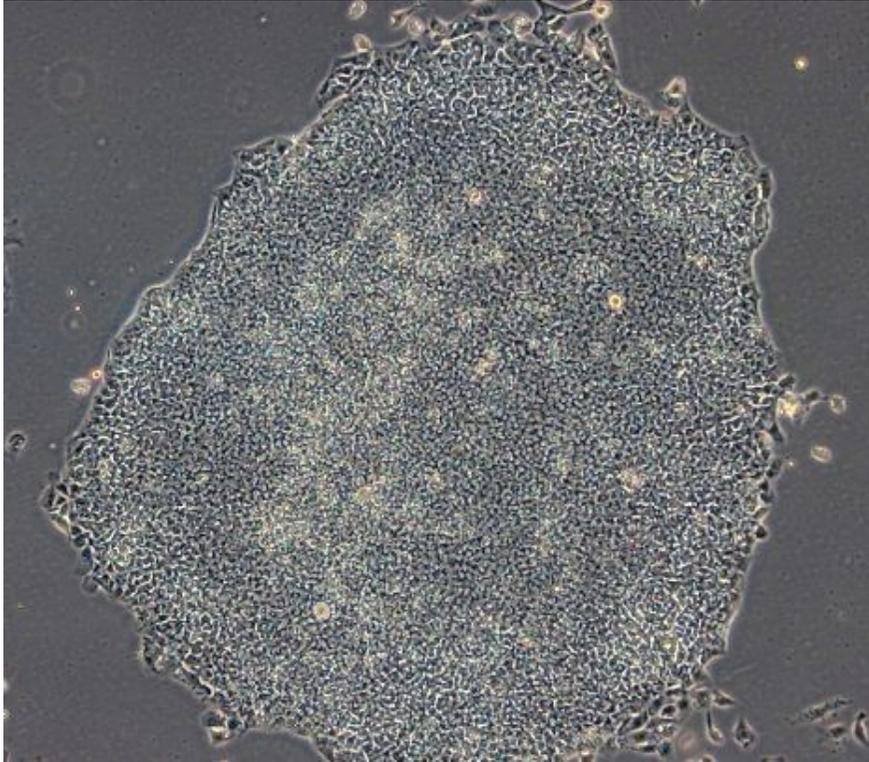
2007年11月

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

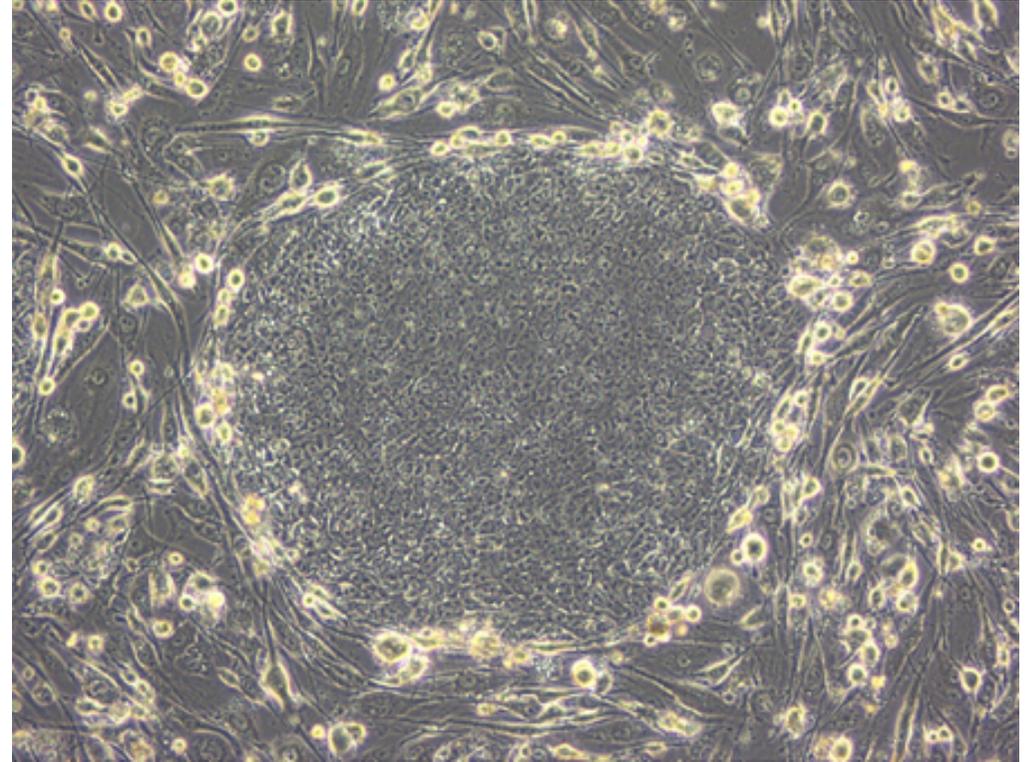
Kazutoshi Takahashi,¹ Koji Tanabe,¹ Mari Ohnuki,¹ Megumi Narita,^{1,2} Tomoko Ichisaka,^{1,2} Kiichiro Tomoda,³ and Shinya Yamanaka^{1,2,3,4,*}

¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan
³Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA 94158, USA
⁴Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
 *Correspondence: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp
 DOI 10.1016/j.cell.2007.11.019

山中先生は、この仕事でNobel Prize



Human ES cells



Human iPS cells

(1) Somatic cell nuclear transfer 体細胞核移植 (Cloning)

未受精卵に体細胞の核を移植すると遺伝子は初期化される

Differentiated cells retain the same genetic information as early embryonic cells

1975: cloned frogs ← Prof. J. B. Gurdonカエルの皮膚細胞核移植

1996: cloned sheep "Dolly" ← Dr. I. Wilmutの乳腺細胞核移植

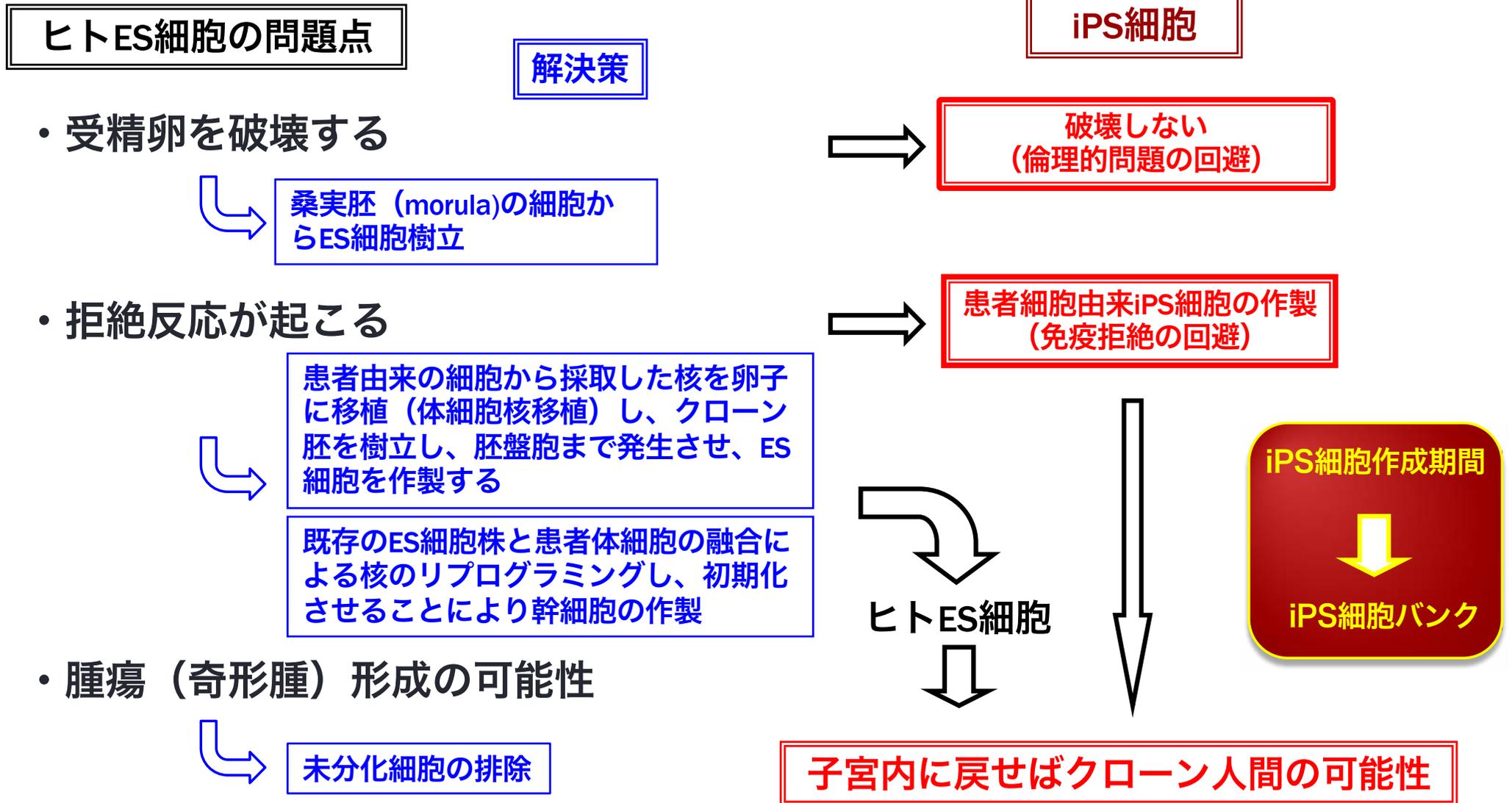
(2) Pluripotent stem cell lines such as ES cells の研究が進んでいた

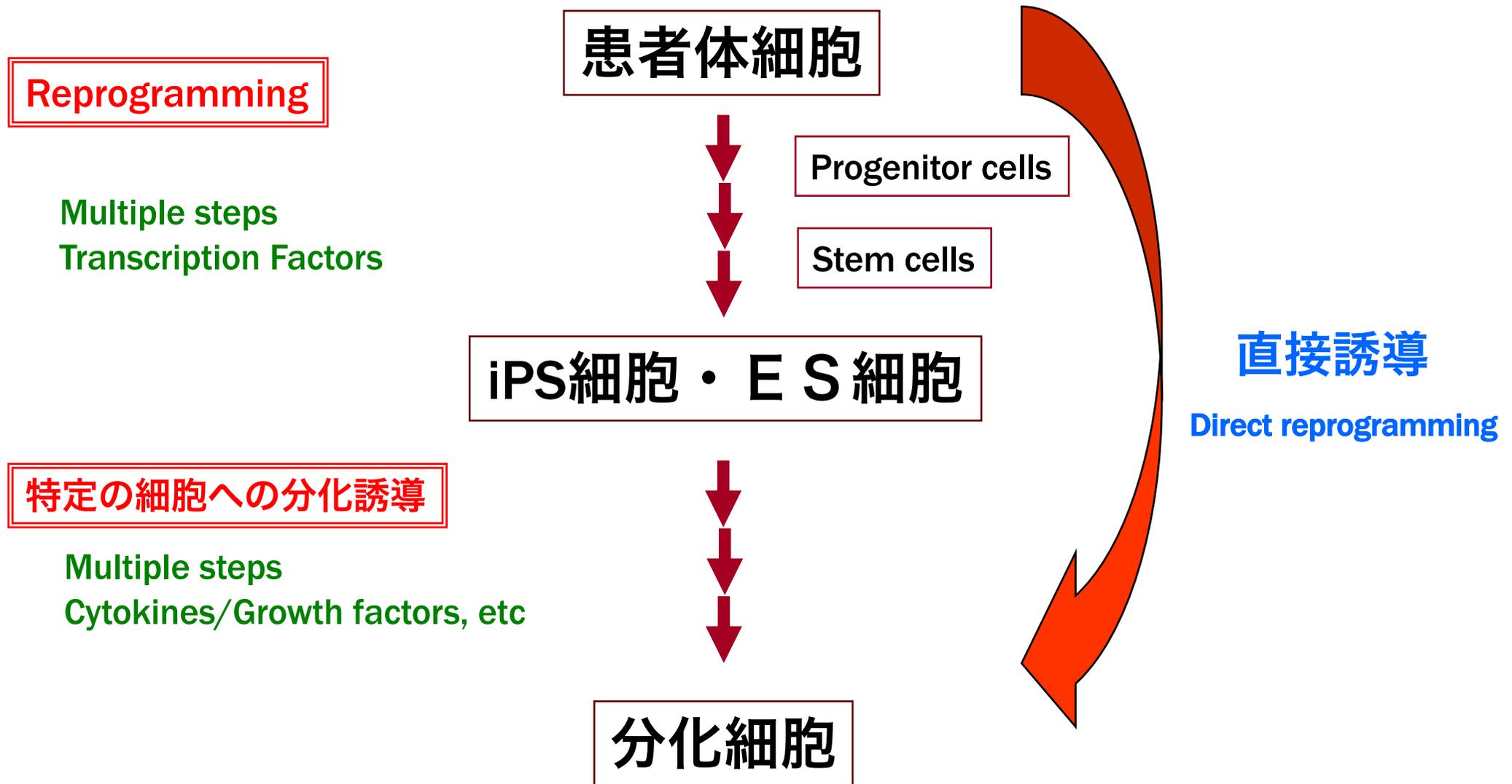
(3) 初期化遺伝子が同定されていた

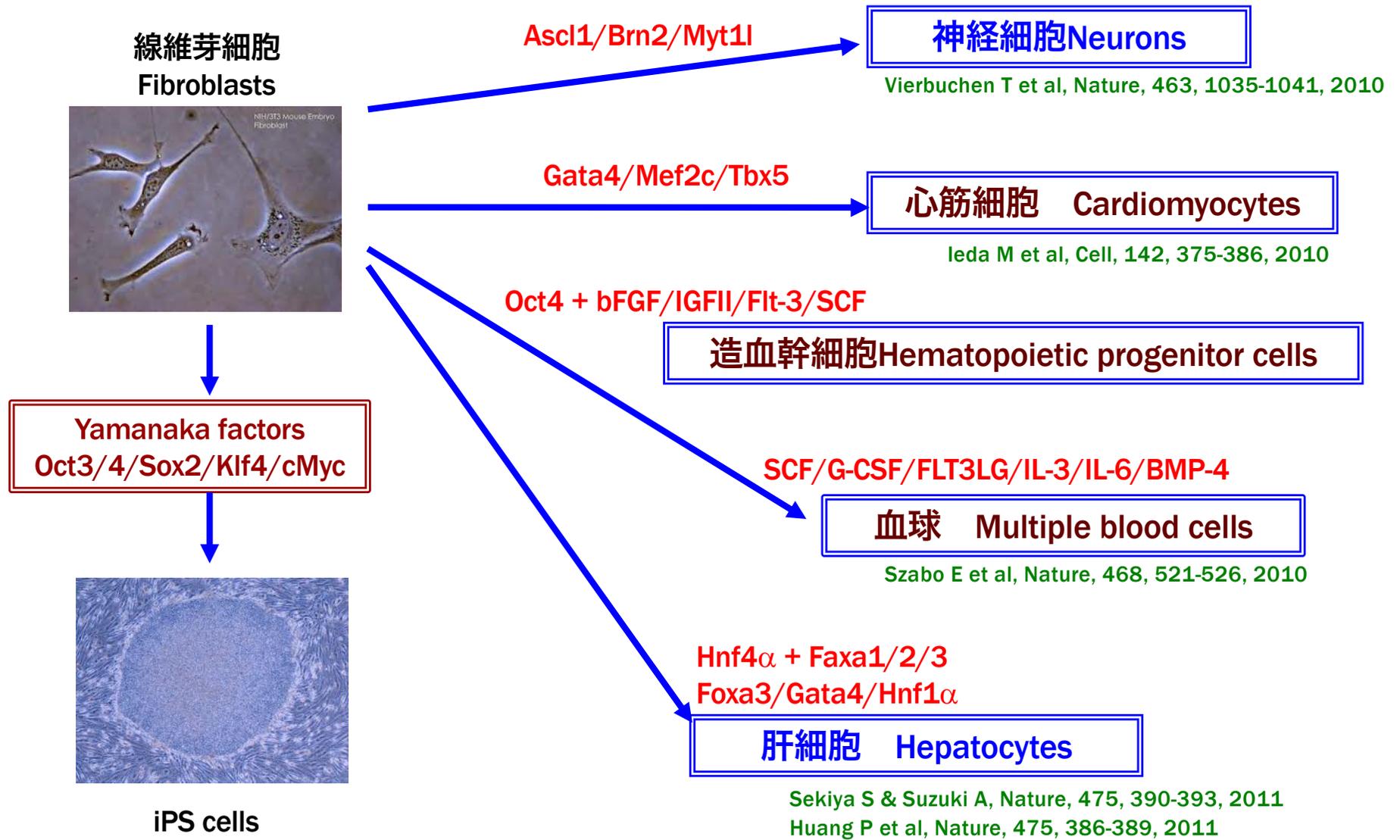
(4) 転写因子 (transcription factors) が細胞の運命決定の "Master gene"

MyoD (1987): Formation of myofibers in fibroblasts

C/EBP α (2004): B & T lymphocytes to macrophages







全能性幹細胞 Pluripotent stem cells

- 全能性を持つ – 全ての組織の細胞に分化可能
- ES細胞、iPS細胞がある
- 再生医療への応用が期待されている
- 胚性幹細胞の利用には克服すべき問題点がある
 - 倫理的な問題
 - 技術的な問題
 - 腫瘍（奇形腫）形成



2. Tissue Regeneration

2. Tissue Regeneration



- 生理的再生系組織 (Physiologically renewal system)

皮膚・毛、小腸、血球

- 条件再生系組織 (Conditionally renewal system)

肝臓、結合組織、血管内皮、平滑筋

- 非再生系組織 (non-renewal system)

神経細胞、骨格筋、心筋

Physiologically renewal system

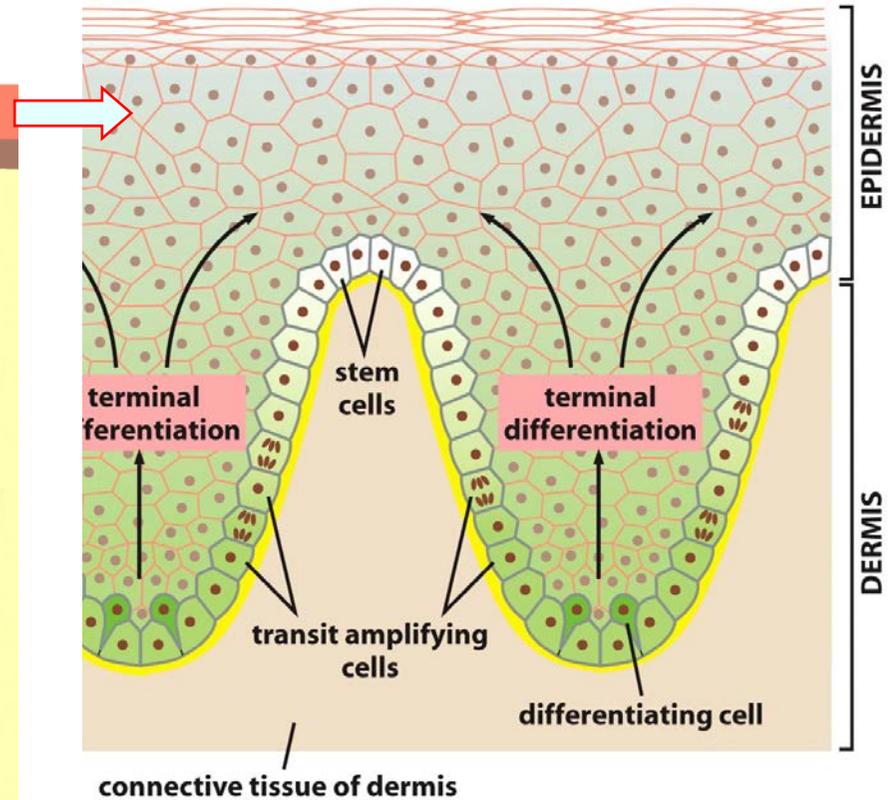
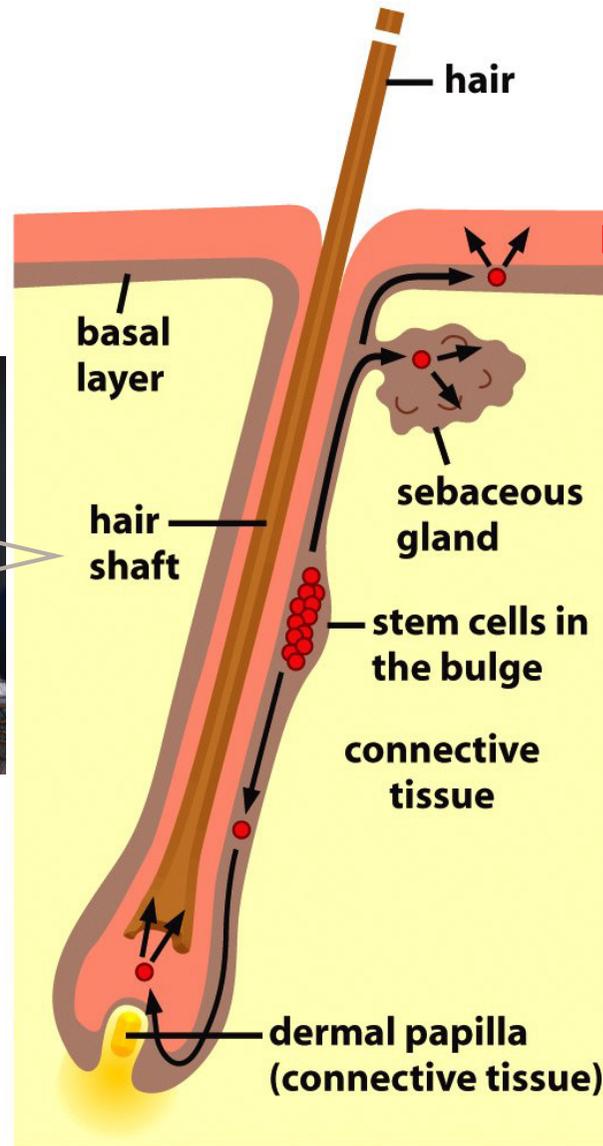
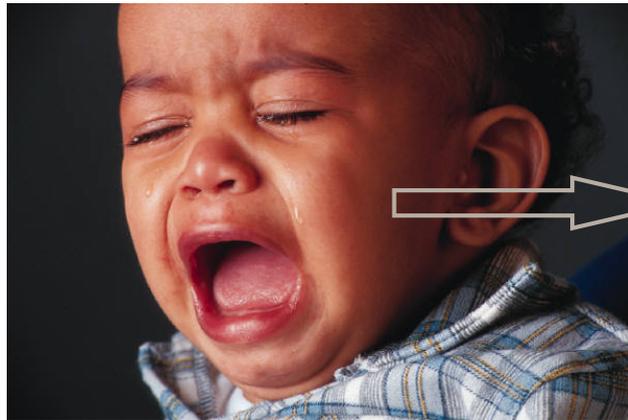
- 皮膚：
 - 約1ヶ月
- 爪：
 - 0.1 mm/日 再生するのに3-6ヶ月
- 毛髪：
 - 1.2 cm/月 (20~40代) 0.9 cm/月 (60代)
 - 約10万本 50-100本/日脱毛 2~7年成長
- 血液：
 - 赤血球 120日
 - 顆粒球 ~2週間
 - T細胞 4~6ヶ月 B細胞 数日~数ヶ月
 - 血小板 10日
- 小腸：
 - 吸収上皮細胞 2~4日
 - 杯細胞 3~5日
 - Paneth cells 約30日
- 子宮内膜：
 - 28-30日周期
- 精子：
 - ~64日

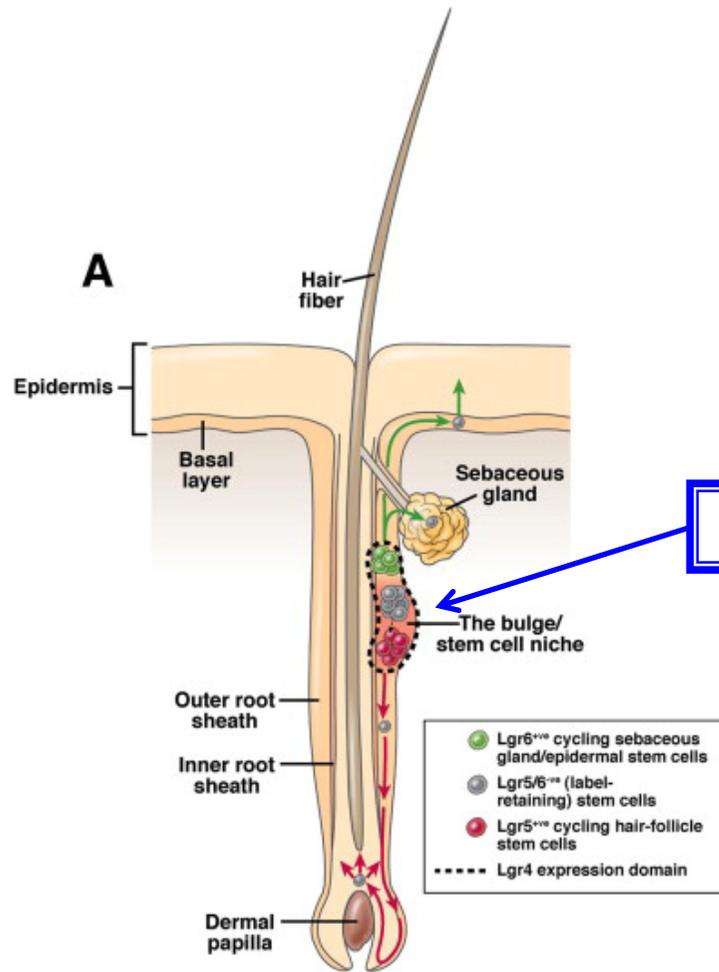
組織幹細胞 (Stem cells) が細胞を生み出している

2. Tissue Regeneration

ヒトの皮膚組織

生体
Human body





Bulge

Differentiated cells: 皮脂腺、皮膚

↑ 分裂し、毛の細胞に分化する

Transit amplifying cells (TA cells; short-lived)

↑ 分裂し、TA cells供給

Lgr6+ Intermediate stem cell population

Stem cells (Label-retaining cells; long-lived)

↓ 細胞分裂少ない

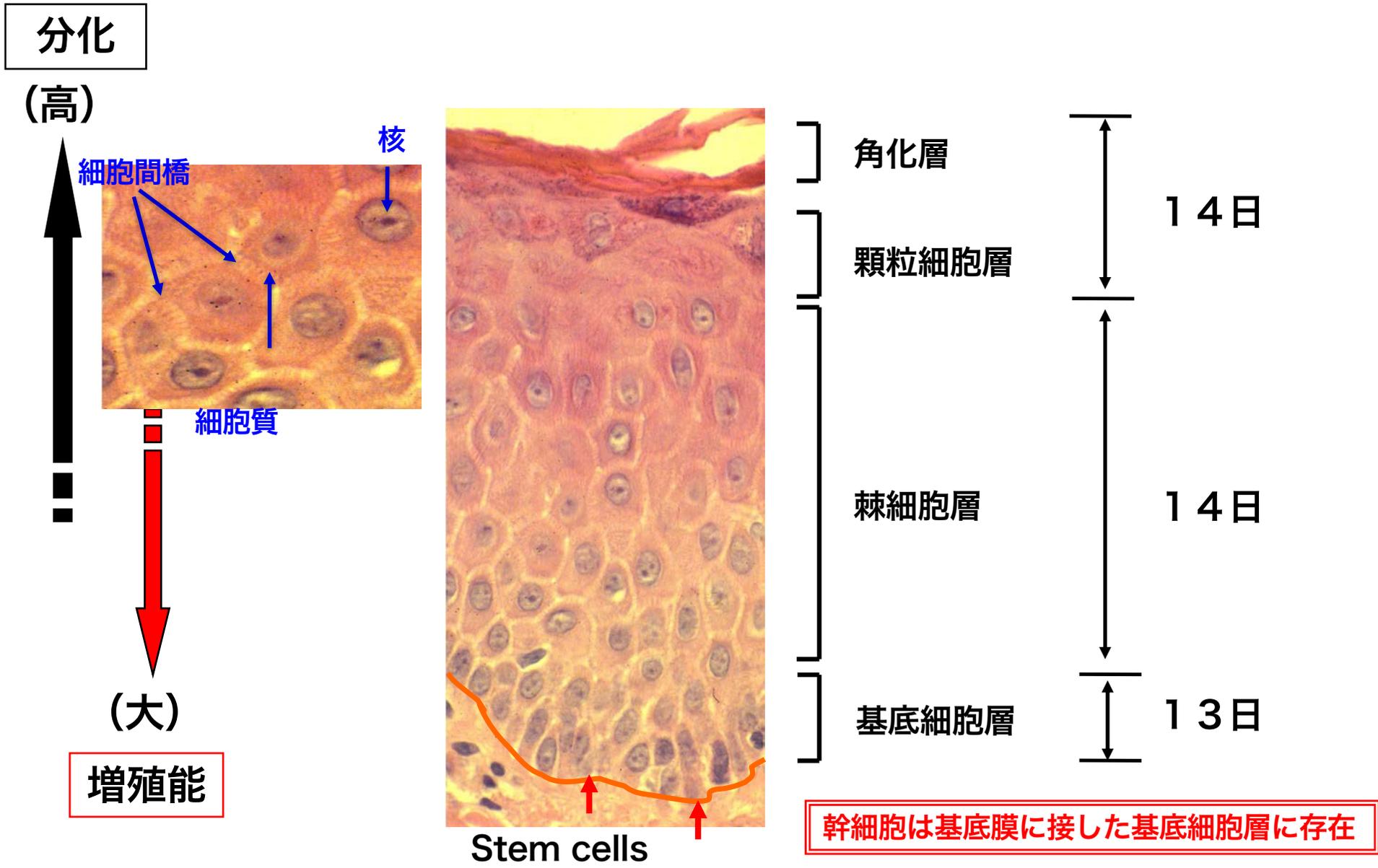
Lgr5+ Intermediate stem cell population

↓ 分裂し、TA cells供給

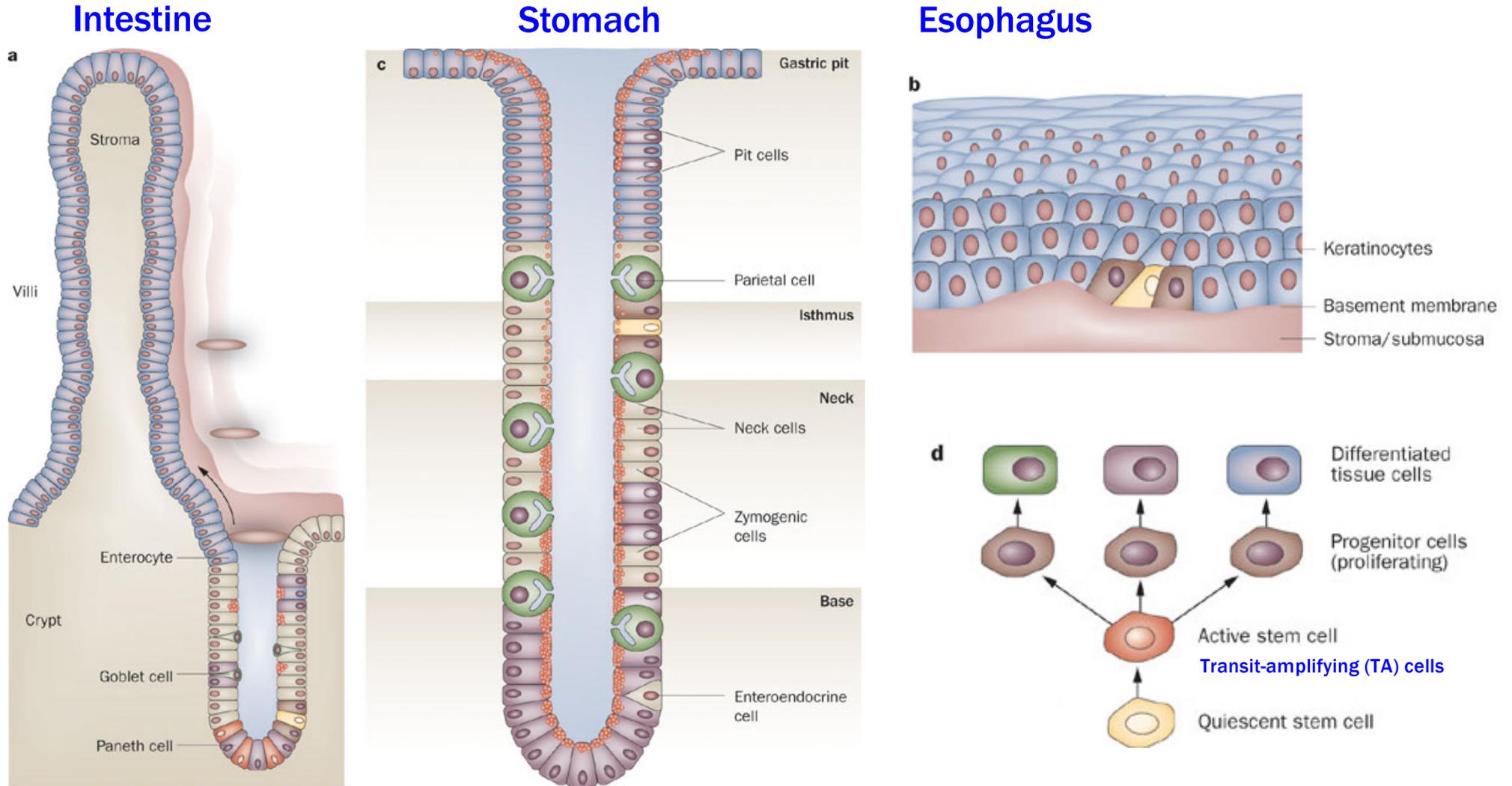
Transit amplifying cells (TA cells; short-lived)

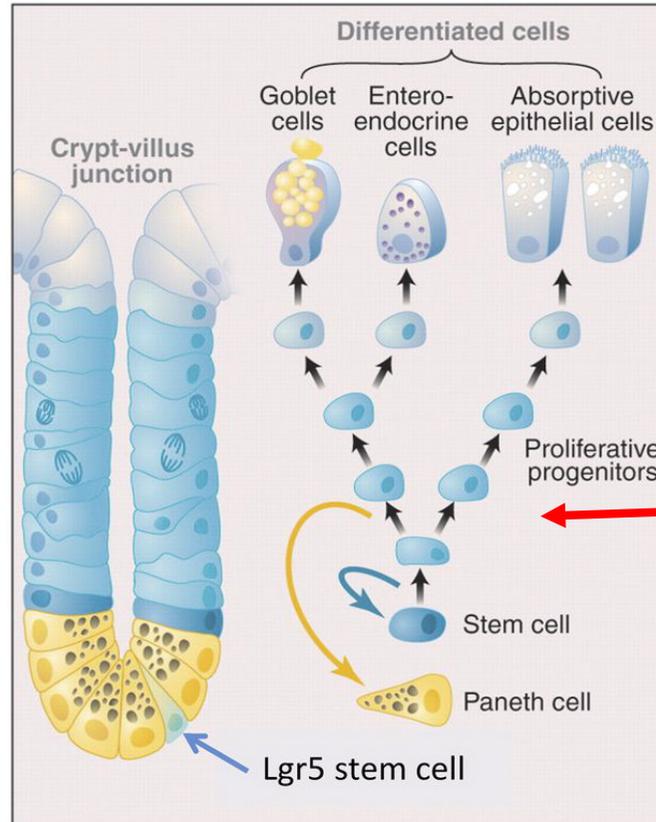
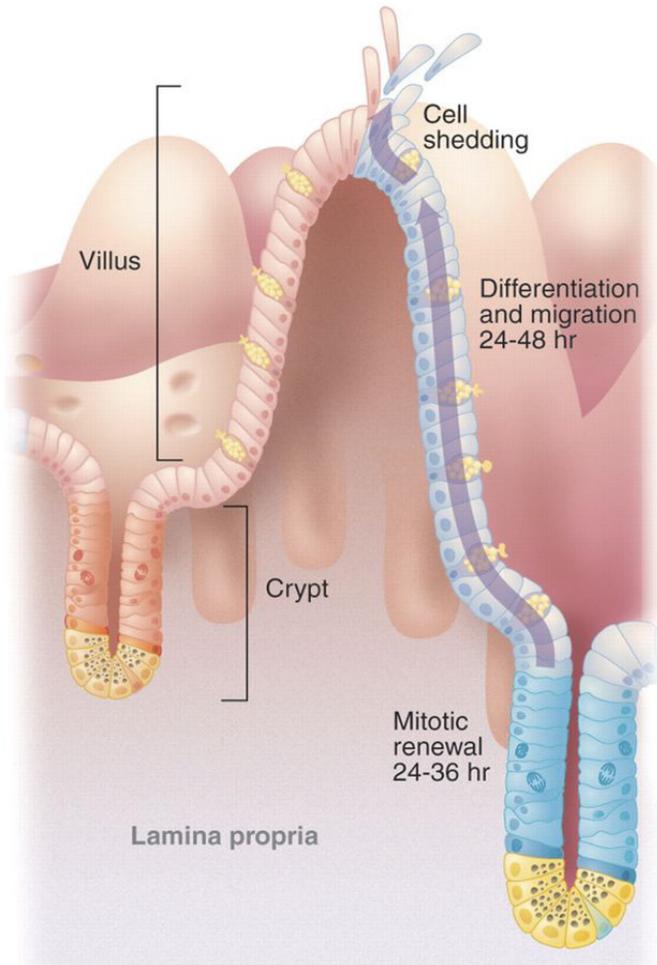
↓ 分裂し、毛の細胞に分化する

Differentiated cells : 毛



2. Tissue Regeneration 消化管組織における幹細胞の種類と存在部位





Differentiated cells

15 TAs x 16~32 = 240~480 cells/日

TA cells

產生 16~32 cells/TA cell/日

Lgr5⁺-CBC cells

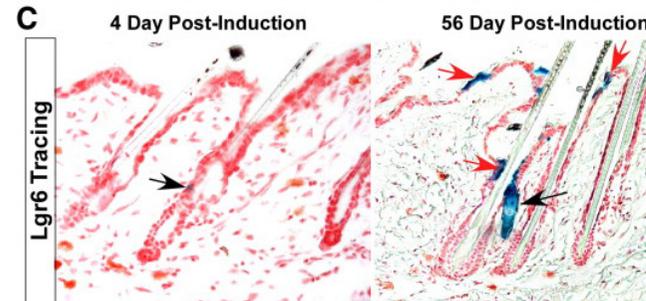
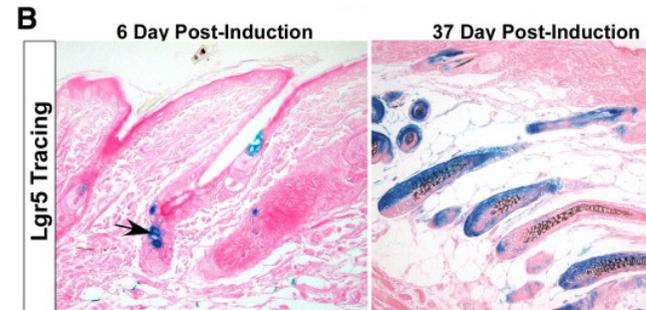
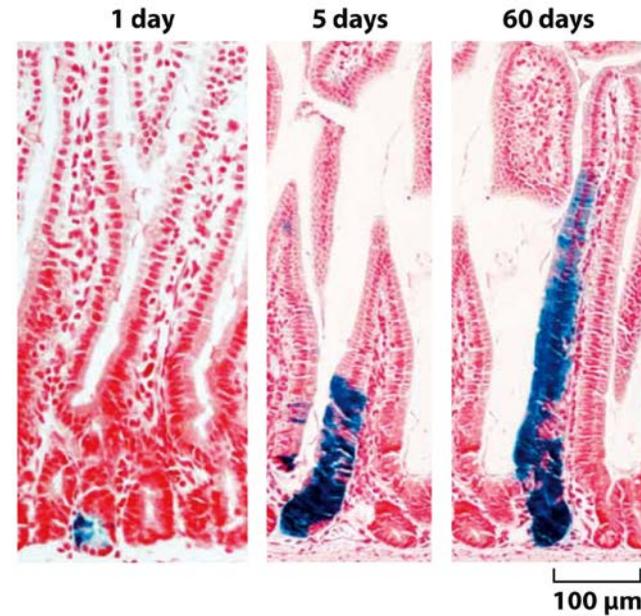
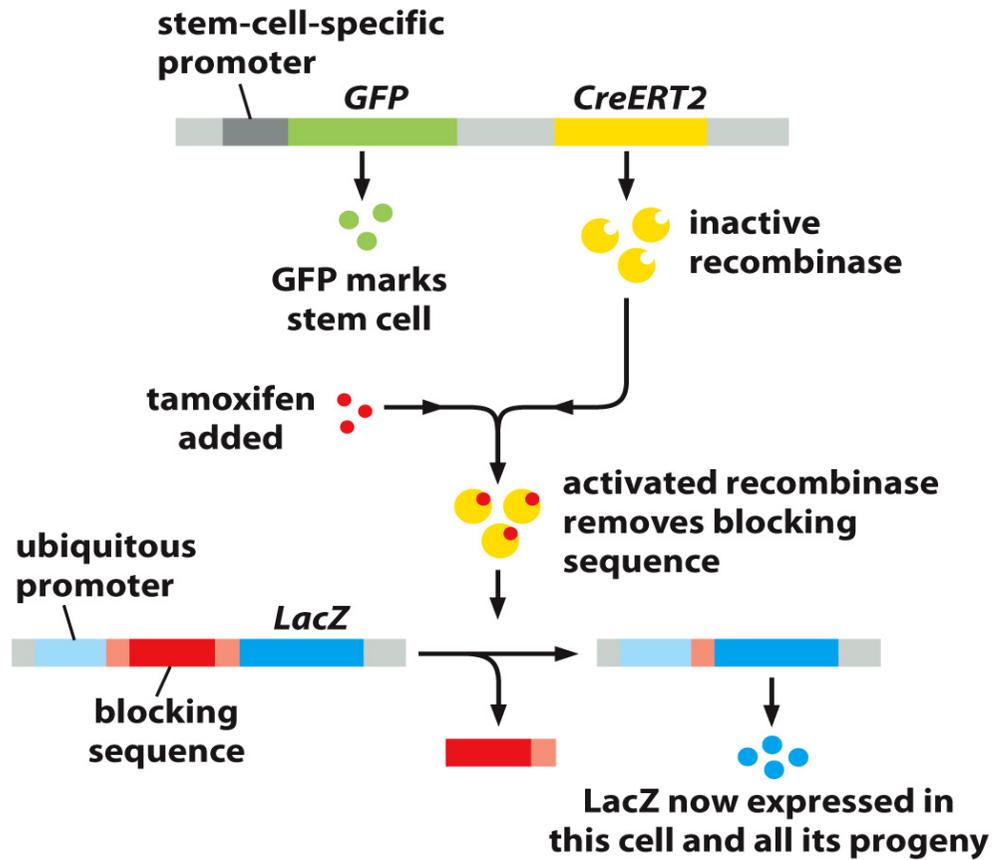
~15 cells at a crypt bottom

Lgr5⁺ cells

Multipotent stem cells at crypt bottom

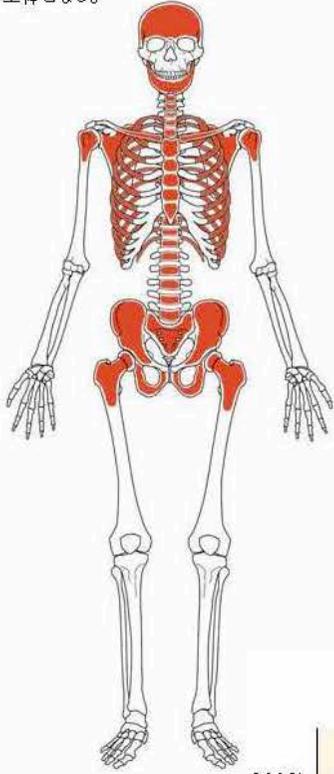
Lgr5⁺ cells
Quiescent, rarely dividing

Marked Lgr5⁺ cells persist for the lifetime of a mouse

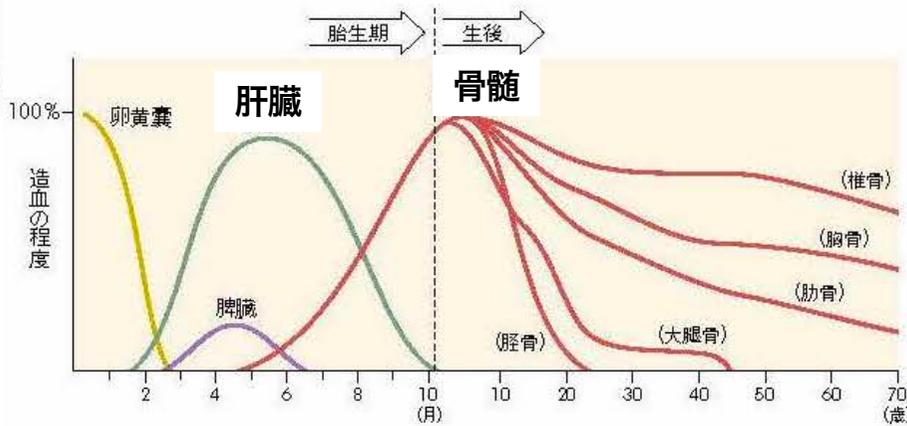
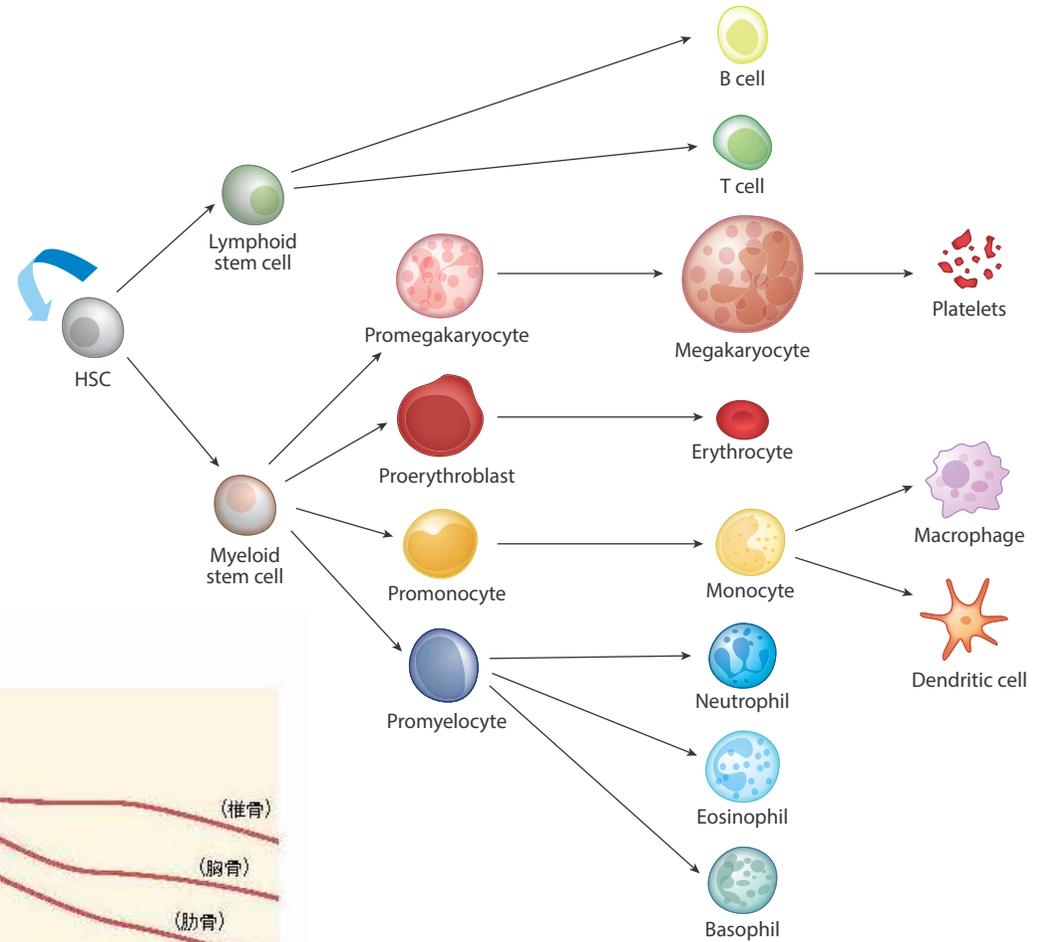


6 成人の造血部位 (赤色骨髓)

青年期以降、長管骨の骨髓は四肢末端から徐々に黄色骨髓に置き換わり、躯幹部の扁平骨が造血の主体となる。



骨髓中には血液を産生する大元の細胞 (幹細胞) が存在



マウス骨髄中の造血幹細胞の頻度：

200 ~ 1000 cells

(<0.1% of CD133⁺ cells)

Long-term quiescent (reserved: backup)
HSCs: 1 division/145 days

- 99% of long-term HSCs divide on average every 2 months

Cheshier SH et al. PNAS 96:3120, 1999

- The apex of the hematopoietic hierarchy that divides about 5 times during the lifetime of a mouse



造血幹細胞 Actively cycling (primed)

有核細胞

4 x 10⁶ 細胞

赤血球

2.4 x 10⁸ 細胞

5x10⁶ cells/dl BW 60 kg
60 x 0.08 = 4.8 L = 48 dl
全血中のRBC数：5x10⁶x48 = 2.4x10⁸ cells

115歳で亡くなった女性の献体から判ったこと

Holstege H et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res.* 2014 May;24(5):733-42.

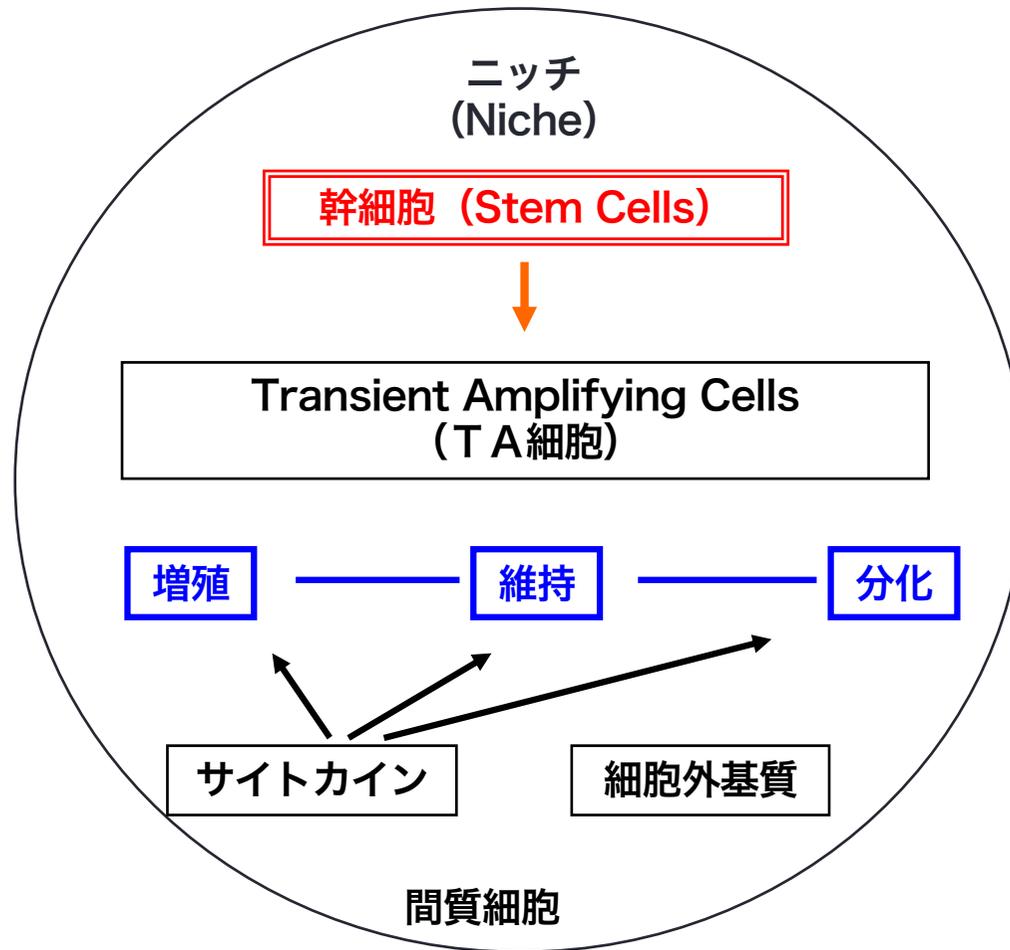
- 末梢血中の白血球は、たった2個の造血幹細胞由来であった
- 白血球のtelomere長は、脳神経細胞に比較して17倍短かった

Most hematopoietic stem cells may have died from 'stem cell exhaustion', reaching the upper limit of stem cell divisions."



Stem cell exhaustion is a likely cause of death at very old ages?

幹細胞の増殖・分化・維持に必要な環境：サイトカインと間葉細胞（ストローマ細胞）



被爆者（大量の放射線を浴びた人）にどのような障害が起こるか？

どの組織に障害が起こりやすいか？

放射線障害 → 細胞分裂時 → DNA鎖の切断 → 細胞死（ネクローシス）

盛んに増殖している細胞（ステム細胞）



- 骨髄
- 消化管
- 毛髪

細胞寿命

赤血球 120日
リンパ球 数日

吸収上皮 4~5日

毛根の細胞が死ぬ

急性障害

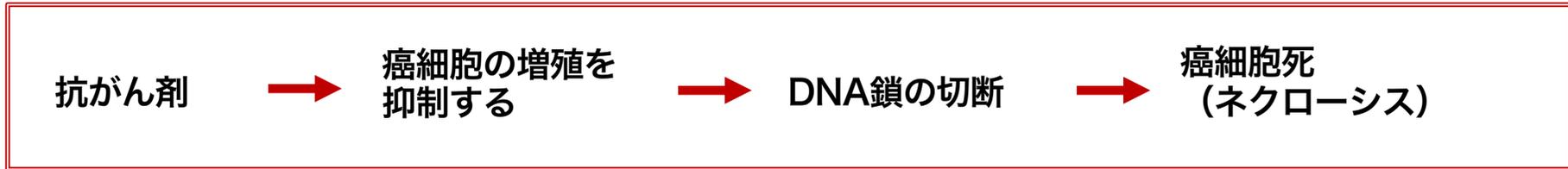
- 貧血・免疫不全
- 下血
- 脱毛

慢性障害

白血病・甲状腺癌

抗がん剤治療を受けている患者にどのような障害が起こるか？

どの組織に障害が起こりやすいか？



盛んに増殖している正常（ステム細胞）細胞も障害を受ける



• 骨髄

細胞寿命

赤血球 120日
リンパ球 数日

• 消化管

吸収上皮 4~5日

• 毛髪

毛根の細胞が死ぬ

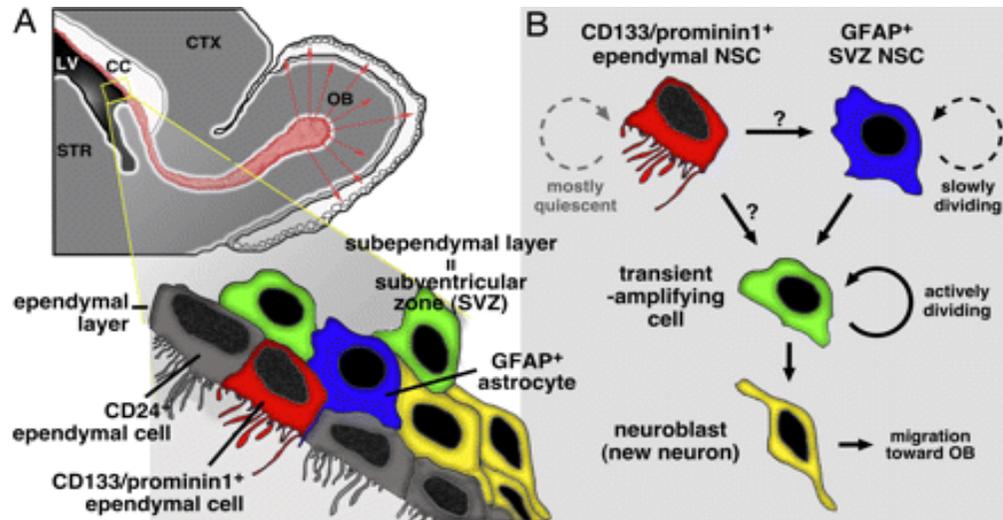
• 貧血・免疫不全

• 下血

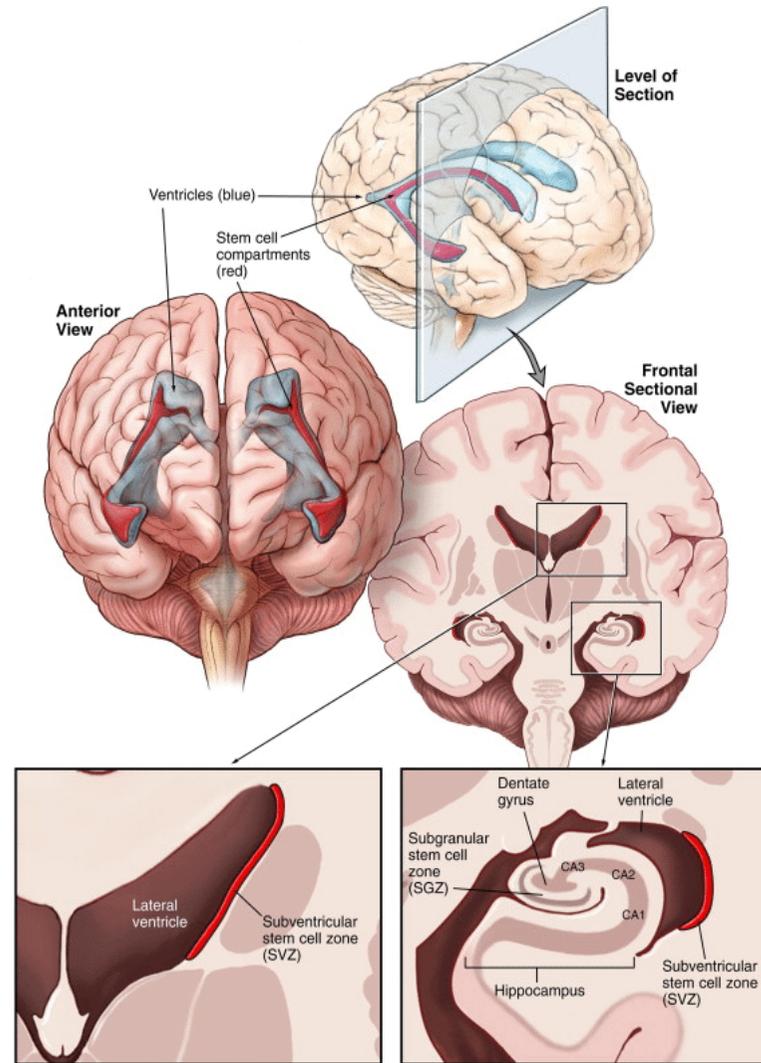
• 脱毛

中枢神経系の神経幹細胞

- 海馬歯状回
- 脳室周囲（側脳室）
- 嗅球



Nakafuku M et al. PNAS, 2008



© 2006, MediVisuals Inc.

Barani IJ et al. Int J radiat Oncol biol Phys, 2007

体性（組織）幹細胞

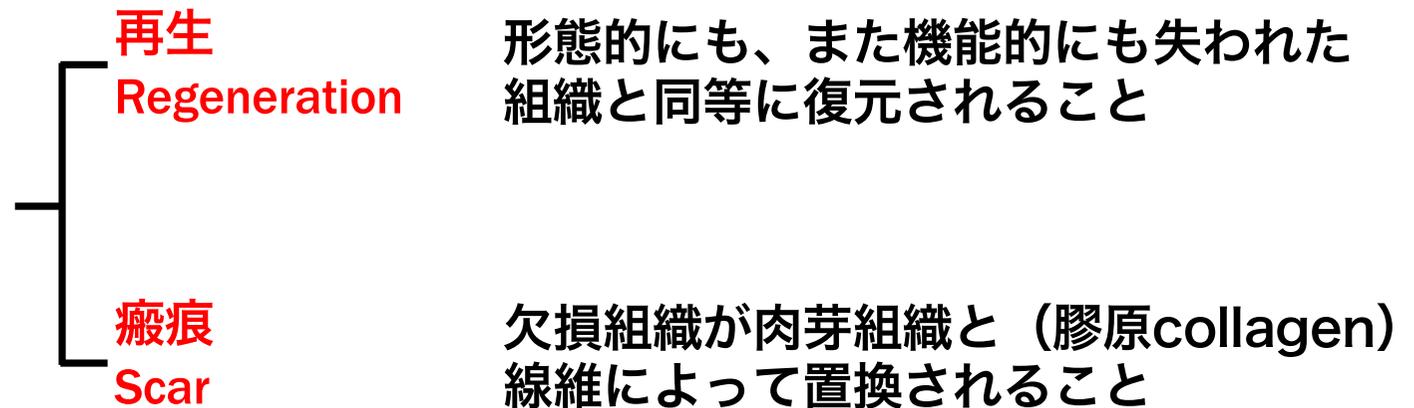
- 生理的再生系組織において存在が明瞭
 - 血液、皮膚、消化管において研究が進んでいる
- 通常静止期にあり、細胞分裂は通常抑制されている
- 非対称分裂によりTransit-Amplifying (TA)細胞を産生し、TA細胞が分裂し分化細胞を供給する
- 非再生系組織においても幹細胞は存在する
- 幹細胞の増殖・分化・維持に必要な微小環境をニッチ (niche)という

創傷 (Wound) : 体表面や体内臓器組織の損傷又は欠損

創傷治癒
Healing of wound

損傷部位が元の組織と同等に復元するか（再生）、瘢痕 (Scar)を残して修復(Repair)される機転

創傷治癒
Healing of wound

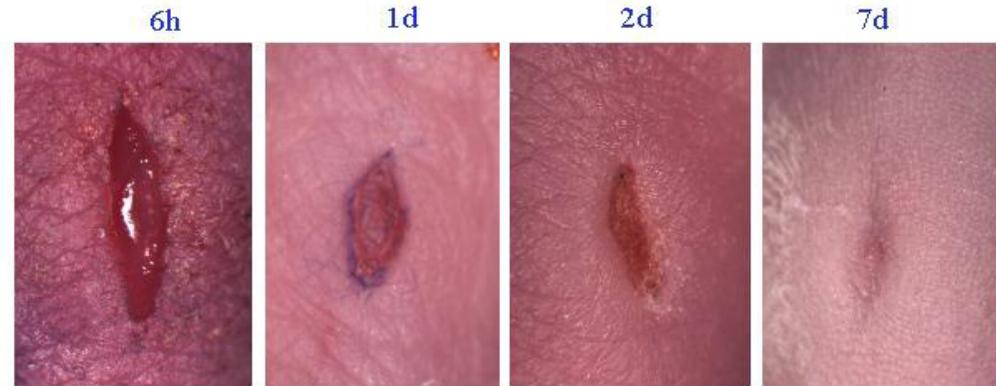


*線維： 生体内の繊維については「線維」が使われる

再生する場合

切創 (手術創)

Control



再生しない場合



上腕の3度の熱傷

表皮化と拘縮により自然治癒



やけど後の肥厚性拘縮

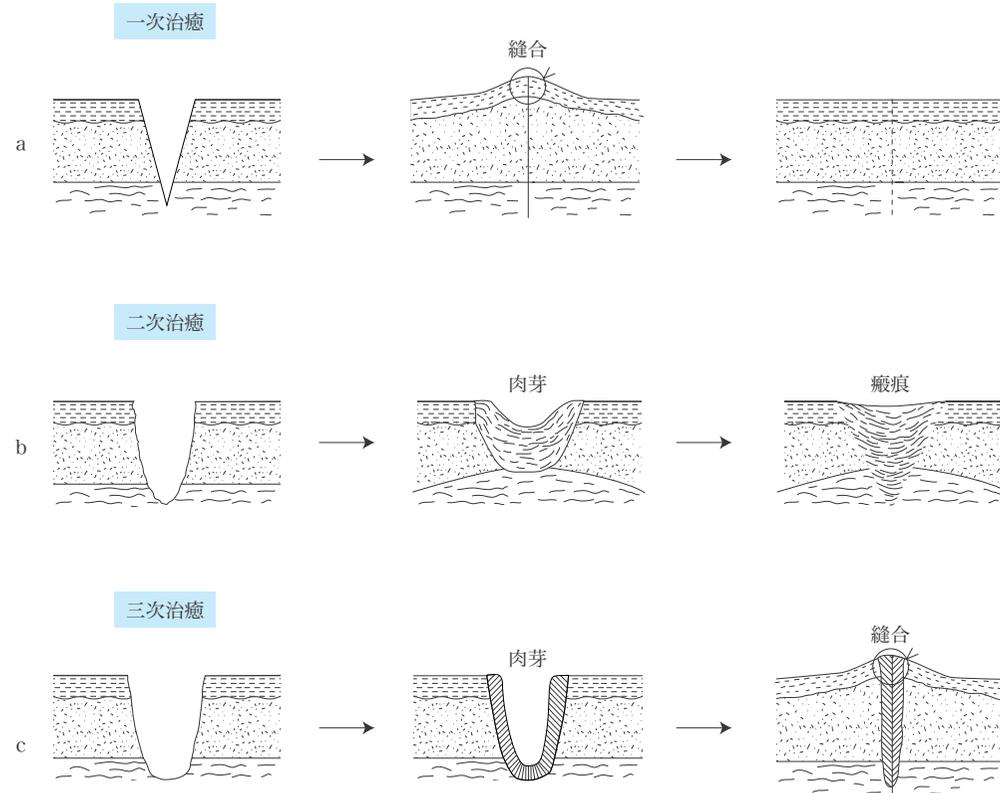


一年後自然治癒

Wound Healing Center Homepageより

受傷後、組織内で細菌が増殖するには6~8時間必要とされる。この時間が創閉鎖の目安とされる“Golden time”と呼ばれる

創傷治癒形式



➤ 1次治癒

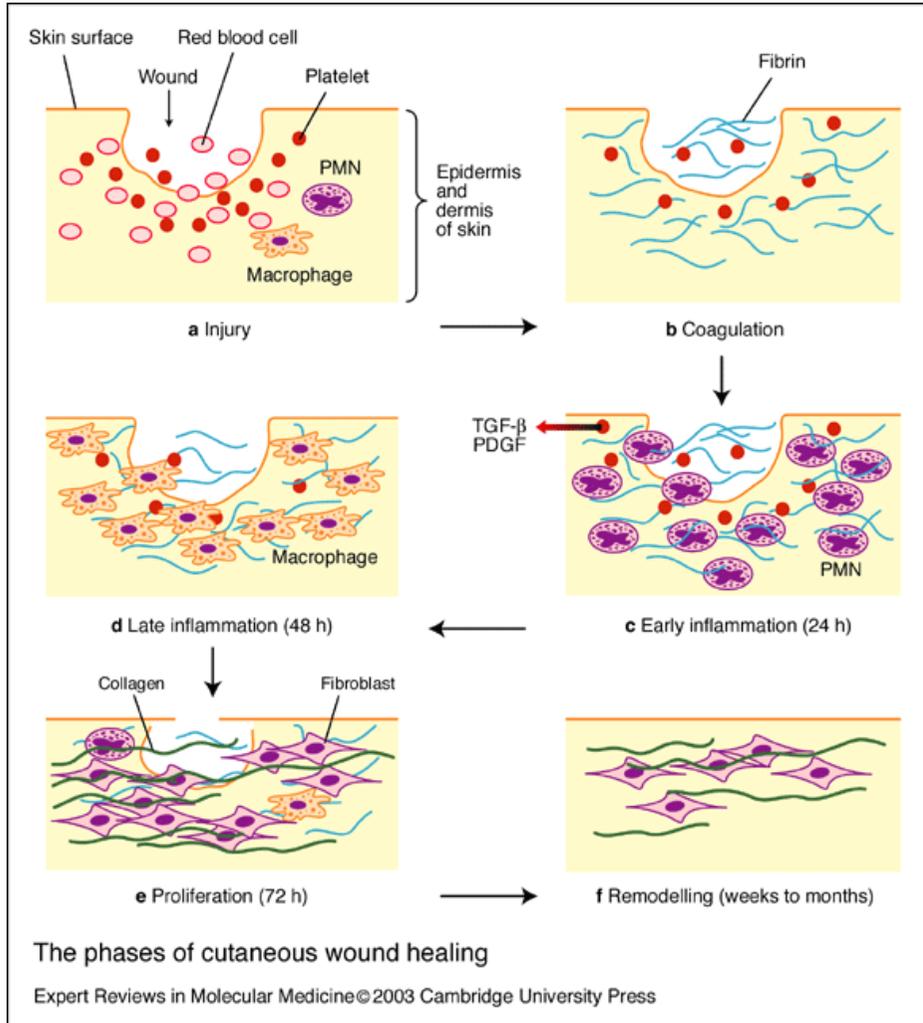
鋭い刃物や手術などで切った傷は縫合すると、化膿しないかぎり細い1本の線の傷が残るが、治癒までの期間が短くきれいに治る。Golden time内にある創は合併症を併発する事なく1次縫合可能な治癒形式

➤ 2次治癒

皮膚の欠損が大きい創や、汚染の著しい創、Golden timeが過ぎた感染創に対しては、縫合できないので開放創のままとして治癒過程を進める場合

➤ 3次治癒

2次治癒で、主に感染を伴う創傷に対して意図的に一定期間開放創として処置し、創が清浄化した後に縫合閉鎖する場合



第一期：炎症反応期

受傷後4, 5日

- 血液凝固により止血し、血小板から放出されたサイトカインにより、好中球、リンパ球、単核球の遊走が起こる
- 単核球が貪食細胞（マクロファージ）になり、放出するサイトカインにより線維芽細胞の遊走を促進する
- **(炎症の四徴)** が起こる

第二期：増殖期（肉芽形成期）

受傷後～1, 2週

- 線維芽細胞による膠原線維（コラーゲン）産生
- 毛細血管の発達
- **肉芽組織形成**

第三期：安定期

- コラーゲンの産生と分解が平衡化
- 細胞成分の減少
- **癢痕化(Scar formation)**

器質化
Organization

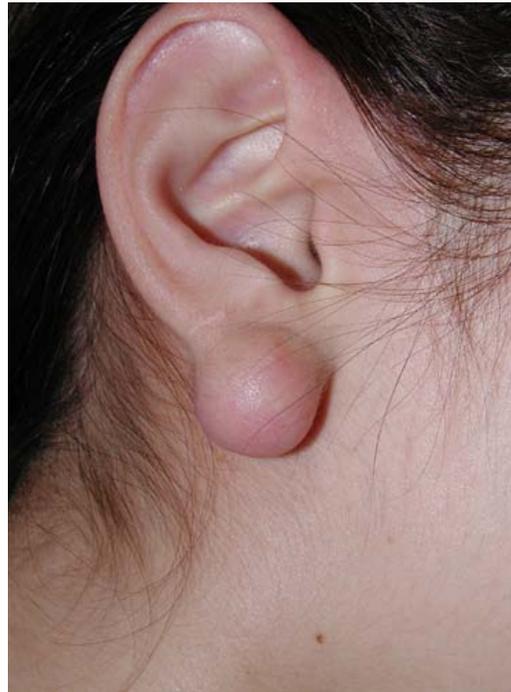
創傷治癒過程で膠原（コラーゲン）線維が過剰に作られることによっておこる

皮膚から盛り上がった腸詰状、線条状の硬い組織（良性線維増殖性病変）

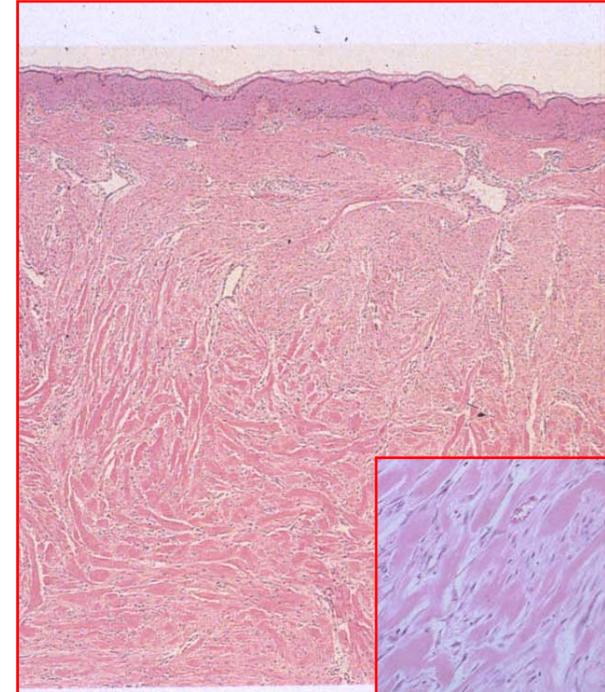
内因性・外因性：放射線被曝者や若い女性、精巣摘出患者に多い



胸部外科手術跡



ピアース跡



真皮に膠原線維

ヒトの体において

- 正常組織は、その再生の仕方から3つに大別される

- 生理的再生系組織
- 条件再生系組織
- 非再生系組織

- 創傷が治癒する過程には2種類ある。

再生 (Regeneration) と修復 (Repair)  元通りなるか、瘢痕 (Scar) を残す
ケロイド (Keloid) 形成

- 創傷治癒は、炎症期、肉芽形成 (組織 Granulation) 期を経る
- 再生するか否かは、組織と創傷の程度及び治療法による



3. Organ Regeneration



Prometheus Bound, Peter Paul Rubens
(Philadelphia 美術館蔵)

ギリシア神話の時代

Prometheus

ギリシア神話

人間に火を与えたことで、Zeusの怒りをかい、コーカサスの山の岩に鎖で繋がれ、永遠に大鷲に肝臓をついばまれる刑に処された。Prometheusは不死の身であったので肝臓は翌朝には元に戻ってしまう。死ぬことも出来ず、毎日、永遠に苦しむ。

ラット2/3部分肝切除 Partial Hepatectomy (PH)

Higgins & Anderson
Arch Pathol (1931)

EXPERIMENTAL PATHOLOGY OF THE LIVER

I. RESTORATION OF THE LIVER OF THE WHITE RAT FOLLOWING
PARTIAL SURGICAL REMOVAL *

GEORGE M. HIGGINS, Ph.D.

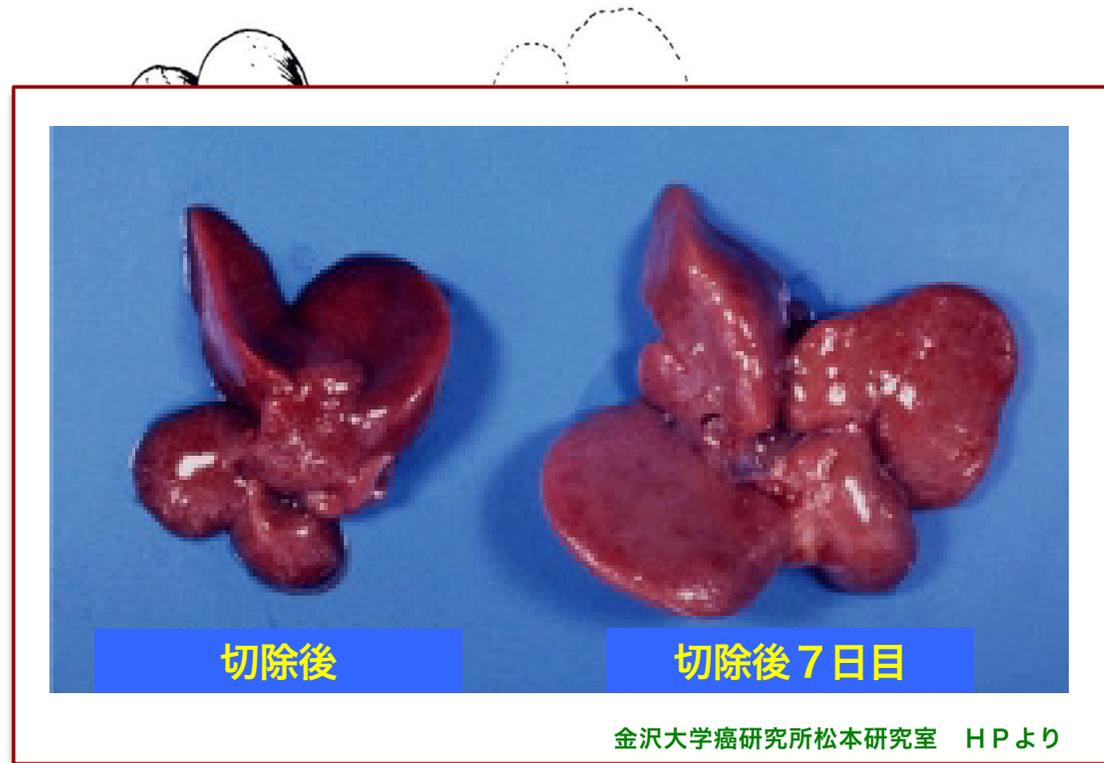
AND

REUBEN M. ANDERSON, M.D.

Fellow in Surgery

ROCHESTER, MINN.

Since on the surgical removal of from 65 to 75 per cent of the hepatic parenchyma compensatory hyperplasia of the remaining lobes follows so rapidly, the questions arise (1) whether a liver so quickly restored performs the usual hepatic functions in a manner to make it comparable to a normal liver, (2) whether the glycogenic function and the bile-secreting function are as effective in the new parenchyma and (3) whether the defense mechanism, or its detoxifying activity, is any less effective in a recently restored liver than in a normal one. These questions, as well as many others, must be answered before knowledge of the liver is complete. Before physiologic or pathologic studies of this sort are possible, complete data must be available concerning such pertinent facts as: (1) when restoration begins following partial removal, (2) when it is most active, and (3) when it is complete, or when the normal ratio of the weight of the liver to the weight of the body is restored.



切除後

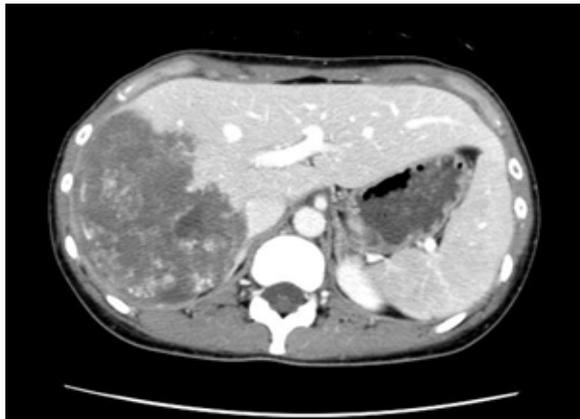
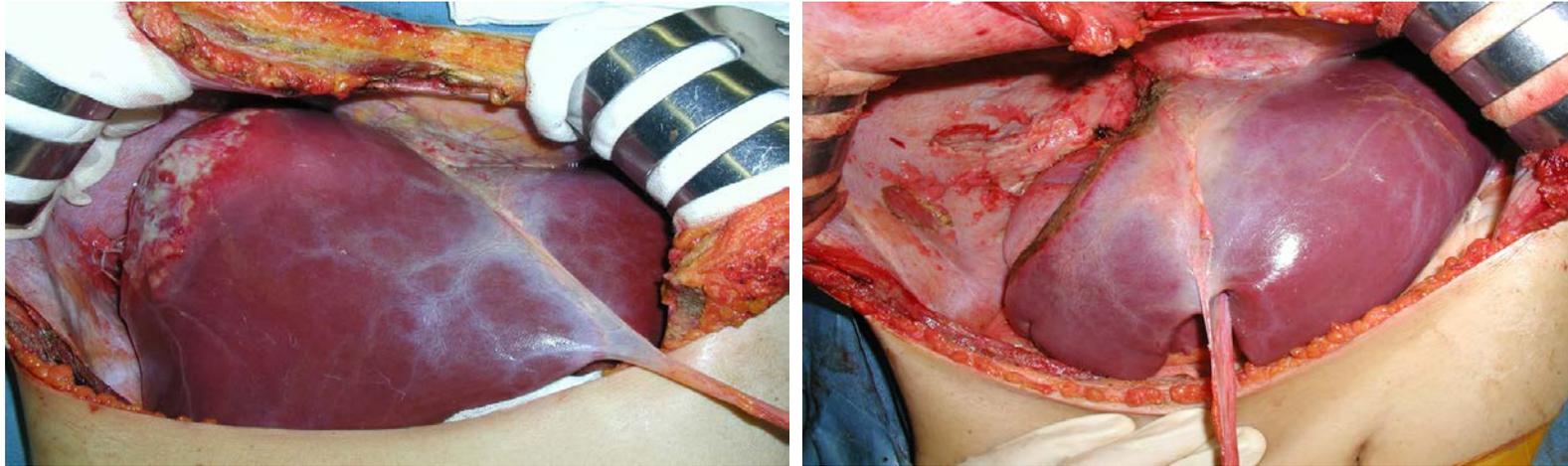
切除後7日目

金沢大学癌研究所松本研究室 HPより

Two weeks

Three weeks

Four weeks



術前

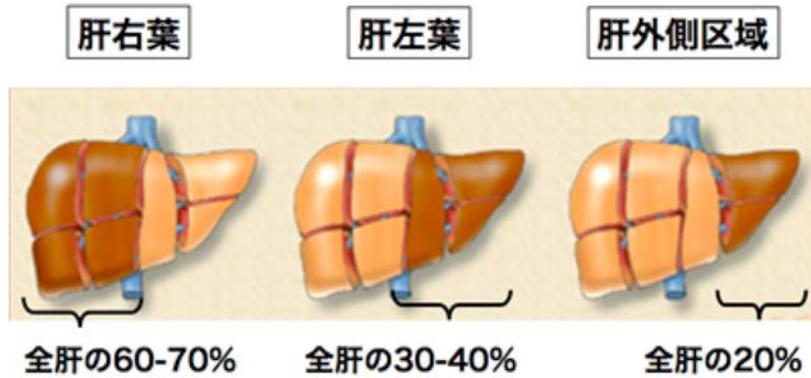


術後1ヶ月

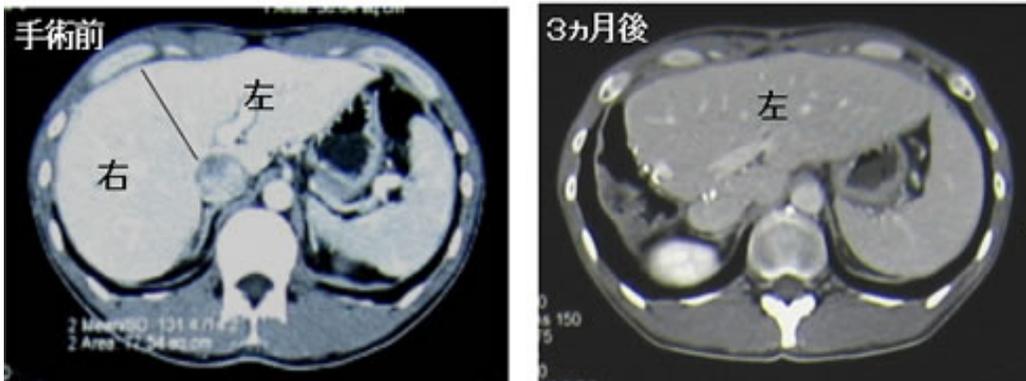


術後5年

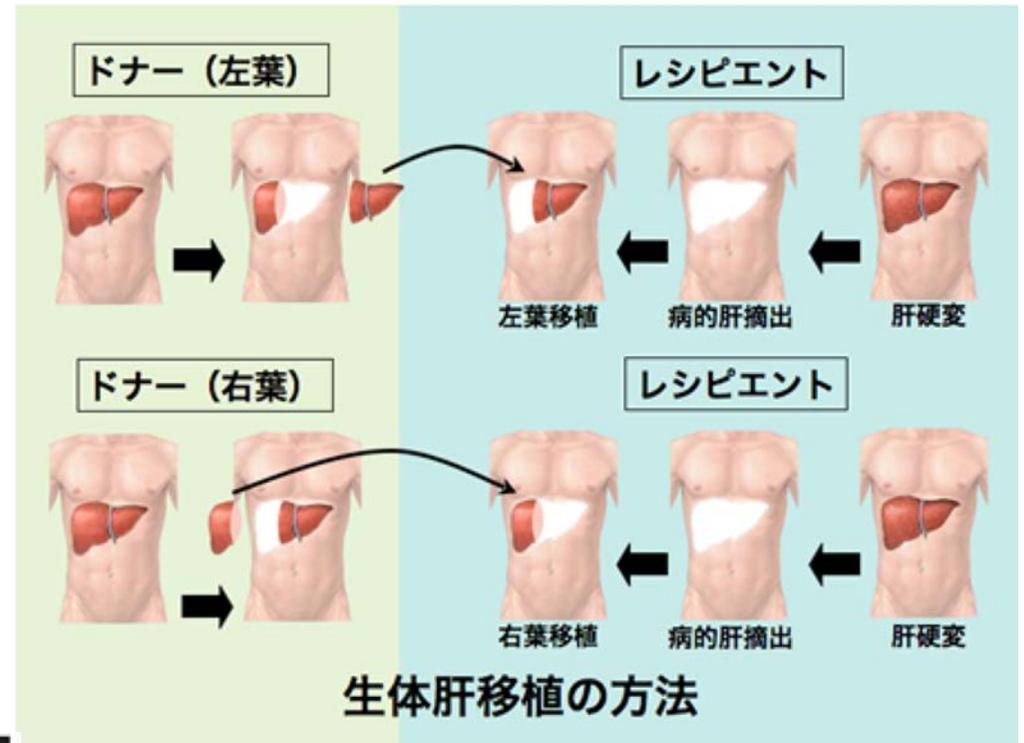
手術方法



Donor肝臓の再生

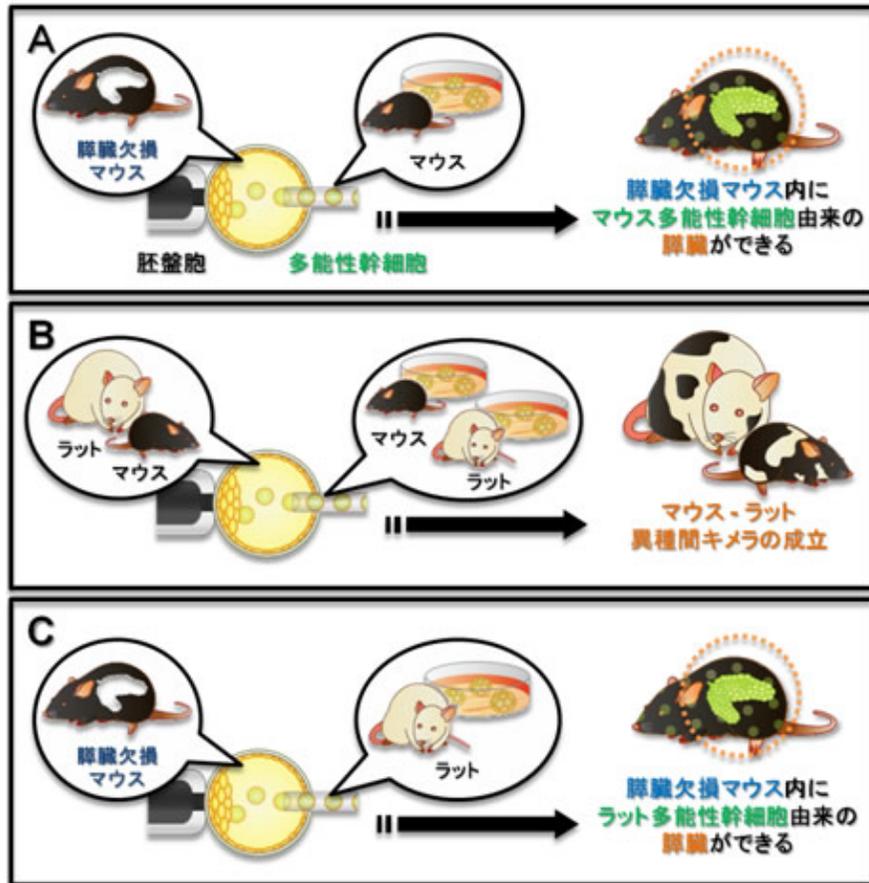


<奈良医大HPより>



徳島大学外科HPより

全能性幹細胞からの組織・臓器形成法



Kobayashi T et al. Cell. 2010 Sep 3;142(5):787-99.

1) 胚盤胞補完法を利用した多能性幹細胞からの臓器作出

Pdx1 KO mouseの胚盤胞 (Blastocyst)にEGFP遺伝子を導入したES細胞 (iPS細胞) を注入し、仮親の子宮に移植し、出産させた。生まれたマウスには、多能性幹細胞由来の膵臓 (GFPで緑色の蛍光を発する) が形成されていた。

2) マウスおよびラット多能性幹細胞を用いた異種動物間キメラの成立

次に異種動物間におけるキメラ形成能を確認するため、多能性幹細胞 (ES細胞もしくはiPS細胞) を用いたマウス-ラット間の異種動物間キメラ作製を試みた。EGFP標識したマウス多能性幹細胞をラットの胚盤胞に、逆にEGFP標識したラット多能性幹細胞をマウスの胚盤胞に注入したところ、マウスおよびラットの多能性幹細胞は互いの胚発生に寄与し、出生後も生存可能な異種動物間キメラの作製に成功した。

3) 異種間胚盤胞補完法を用いて、マウス体内にラットの膵臓を作る

ラットiPS細胞をPdx1 KOマウスの胚盤胞に注入することで、異種動物間胚盤胞補完法を介してラットの膵臓をマウス体内に作り出そうと試みた。その結果、Pdx1 KOマウス体内で一様にEGFP蛍光を示すラットiPS細胞由来の膵臓を作出することに成功した。

クローンブタ (免疫拒絶の抑制)

朝日新聞記事より

動物体内で人の臓器、基礎研究を容認 薬開発などに期待

佐藤建仁 2017年10月24日21時39分



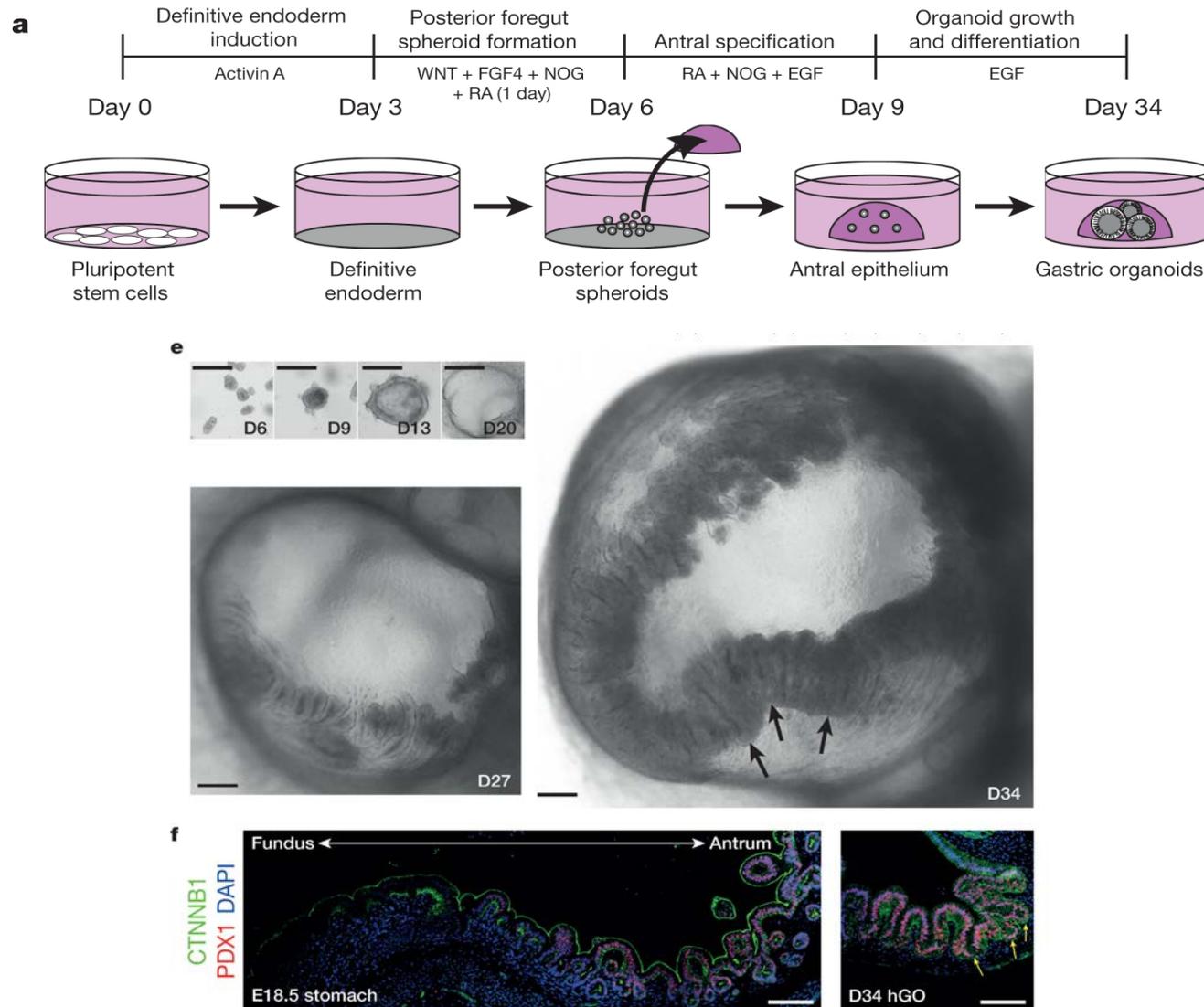
動物の体内で人の臓器を作る基礎研究について検討してきた 文部科学省 の専門委員会は24日、薬の開発や病気の原因解明などに利用できる可能性があるとして容認することを大筋で了承した。文科省 は今後、関連指針の改正案を示し、来年度中に改正する方針だ。

生命科学分野の基本方針を決める政府の 生命倫理 専門調査会 は2013年、動物の体内で人の臓器を作る基礎研究を容認する見解をまとめた。その後、文科省 の委員会が具体的な指針改正にむけて、倫理面の課題などを検討してきた。

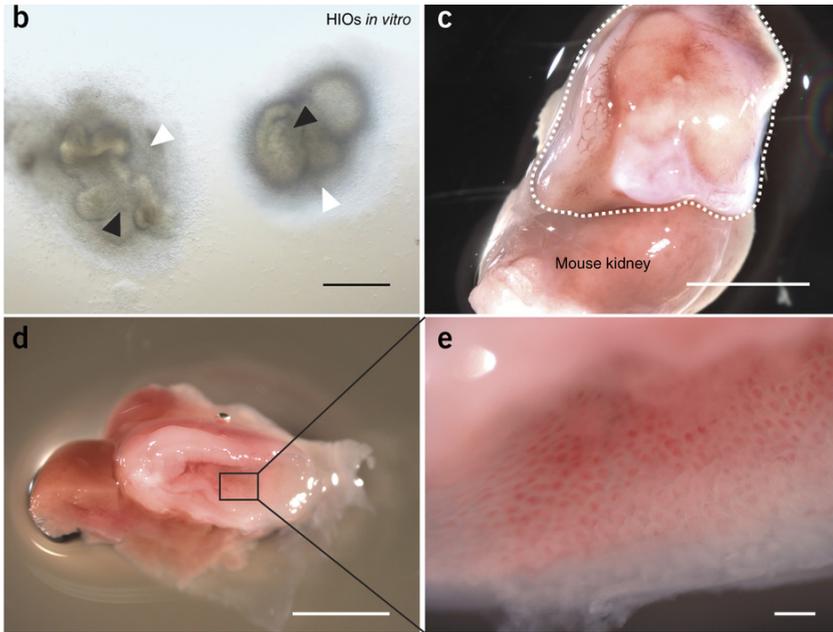
対象となる研究では、動物の 受精卵 が成長した段階の胚(はい)に、人の細胞から作った iPS細胞 などを注入した「動物性集合胚」を作る。例えば、膵臓(すいぞう)ができないようにしたブタの胚に人の iPS細胞 を注入し、ブタの子宮に移植すると、人の膵臓を持ったブタの子どもができる。

この日の委員会では、最新の研究成果を踏まえ、動物性集合胚から生まれた動物について、人の言語を話すなど高い認知機能を持つ可能性は極めて低いと指摘。「現時点では安全性などの理由から人への移植を認めることは考えられない」としつつ、基礎研究の必要性を認め、指針が禁じてきた動物性集合胚の移植や出産を容認した。

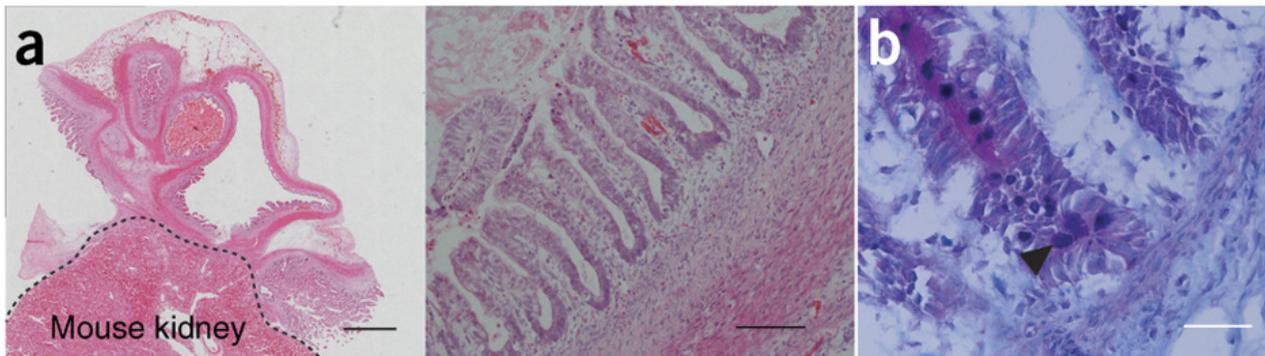
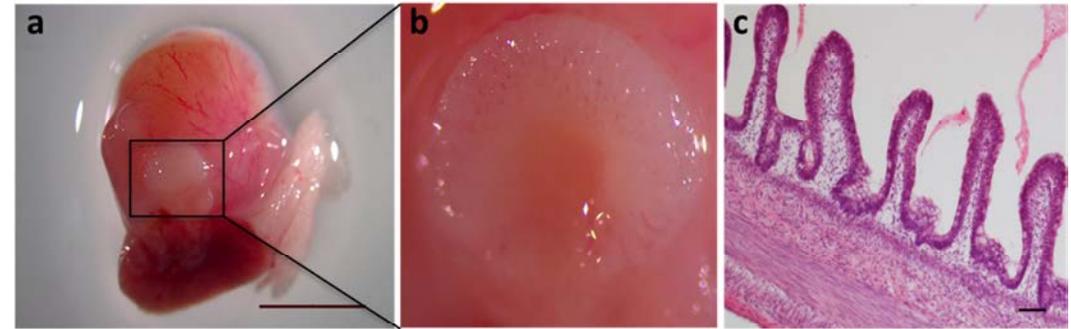
委員会では引き続き、人の 脳神経 や 生殖細胞 を作ることを目的とした研究を認めるかなどを議論。早ければ年内に報告書をまとめる。これを受け、文科省 は今年度中に指針の改正案を示すことを目指すという。(佐藤建仁)



Human ES細胞由来



Human iPS 細胞 由来



Key Point 4

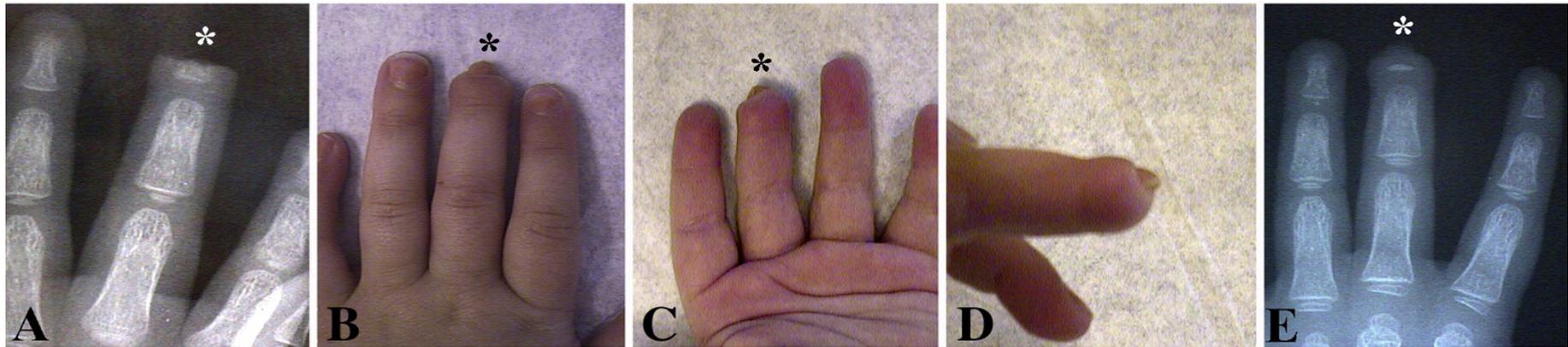
臓器再生

- ヒトにおいても再生する臓器がある
 - ✓ 肝臓は、2/3切除しても再生する → 生体肝移植に応用
- 胚盤胞補完法を用いると、異種動物体内にヒトの臓器を造ることが基礎研究レベルで可能になった（法的に認められた）
- 多能性幹細胞（ES細胞、iPS細胞）から臓器の原器を作ることが可能になった



4. Structural Regeneration

2歳の子供が指先を切断してしまった

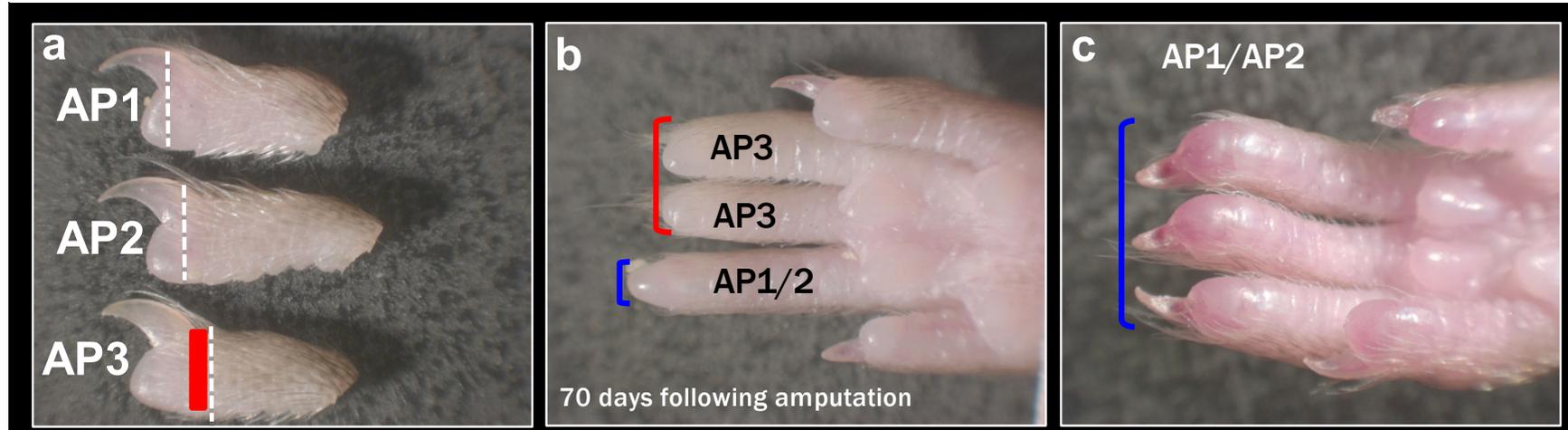


Han M et al. Dev Biol 315(1): 125-135 (2008)

爪の一部がちょっとだけ再生

ヒト (ほ乳類) の指は再生しない？

2011年のNatureに、マウスの指先が再生することを証明する、論文が出た

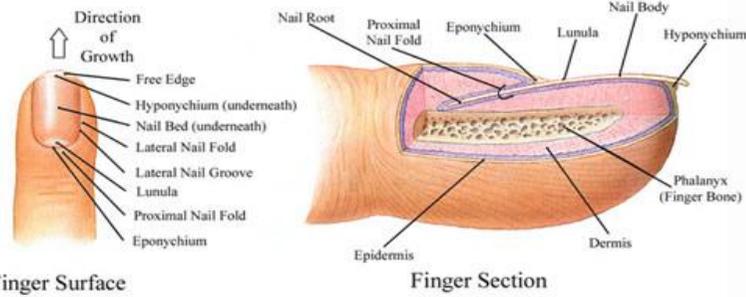


Germ-layer and lineage-restricted stem/progenitors regenerate the mouse digit tip
 Rinkevich Y, Lindau P, Ueno H, Longaker MT, Weisman IL. Nature 476: 409-414 (2011)

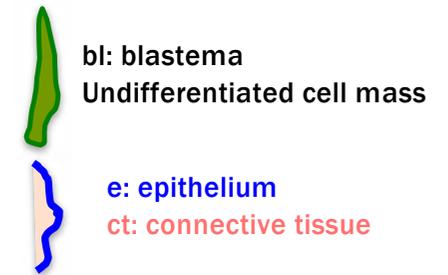
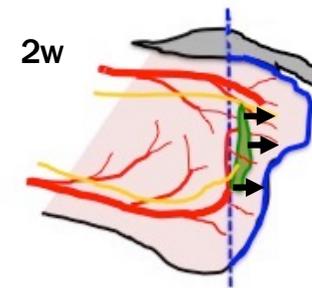
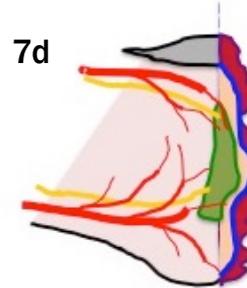
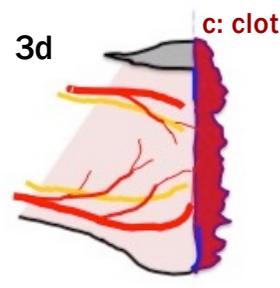
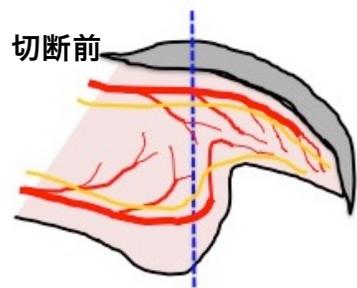
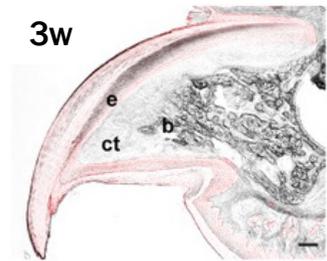
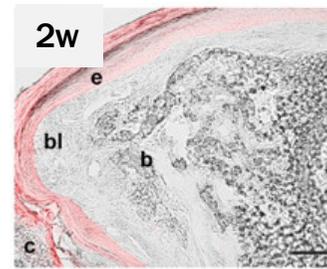
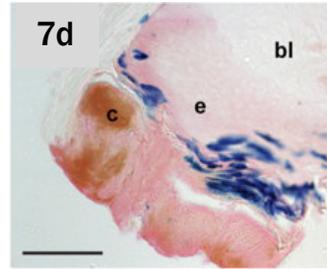
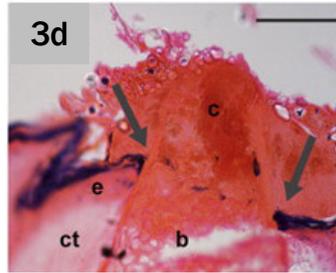
AP2-3の部分にそれぞれの組織を作る細胞（組織幹細胞）が存在する



4. Structural Regeneration



In rodents and humans, multi-tissue regeneration occurs if the digit tip is removed **distal to the nail bed**



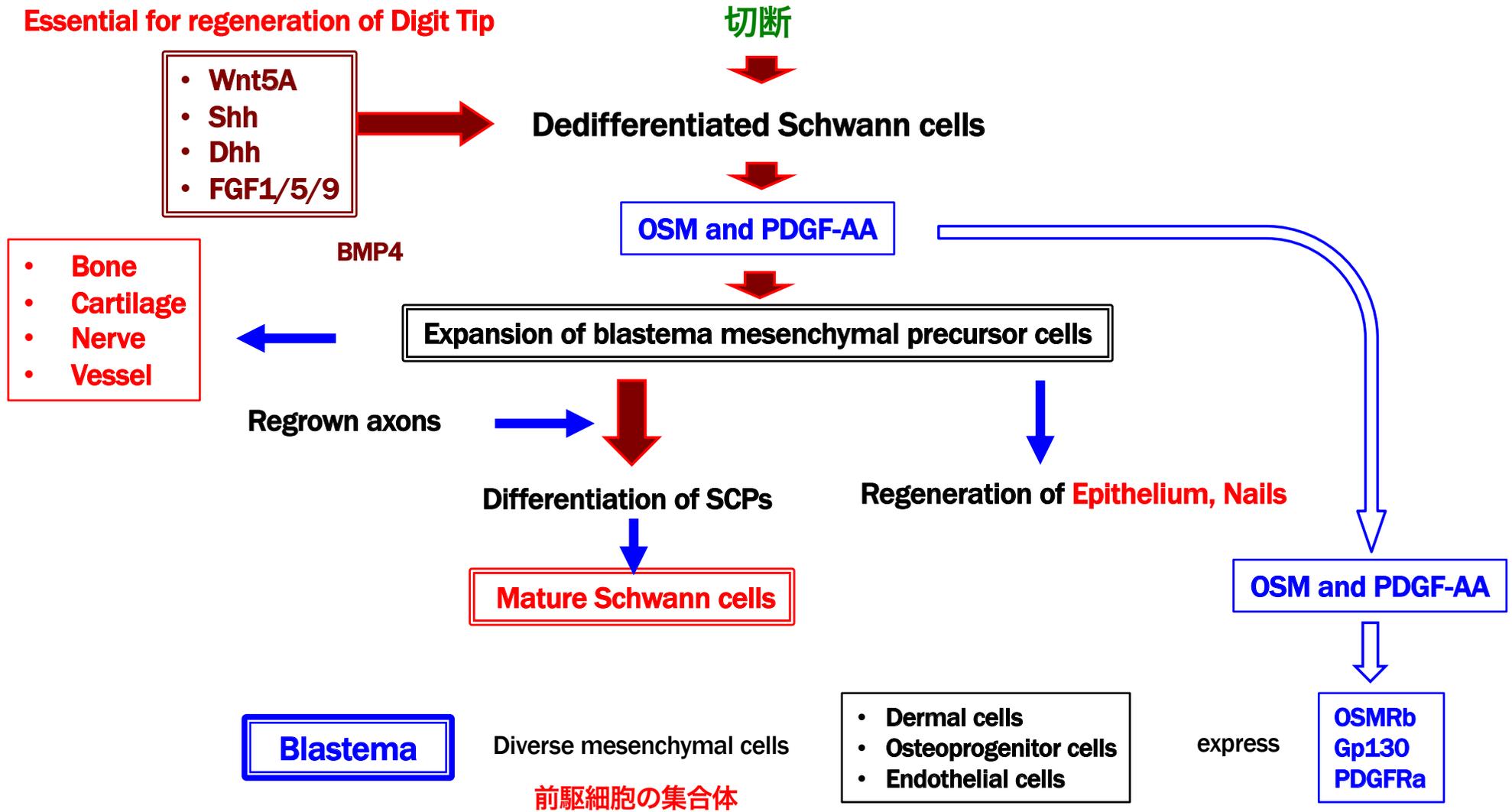
Blastema

間葉系細胞の集合体
Mesenchymal cells

様々な組織の**前駆細胞**が集まっている

Schwann cell precursors

- 血管
- 骨・軟骨
- 皮膚
- 結合組織





5. Whole body Regeneration

体細胞核移植卵が産仔へ発生する割合
0.1~5%

核の由来	分化の程度	遺伝子の修飾	核移植後の個体への発生能
初期胚	-	-	正常個体
ES 細胞	-	- ~ +	正常個体、 産後直死
胎仔期生殖細胞	-	+	胎仔期で死滅
分化した体細胞	+	- (?)	形態形成異常、 産後直死 正常個体
体性幹細胞	+or-	- (?)	?

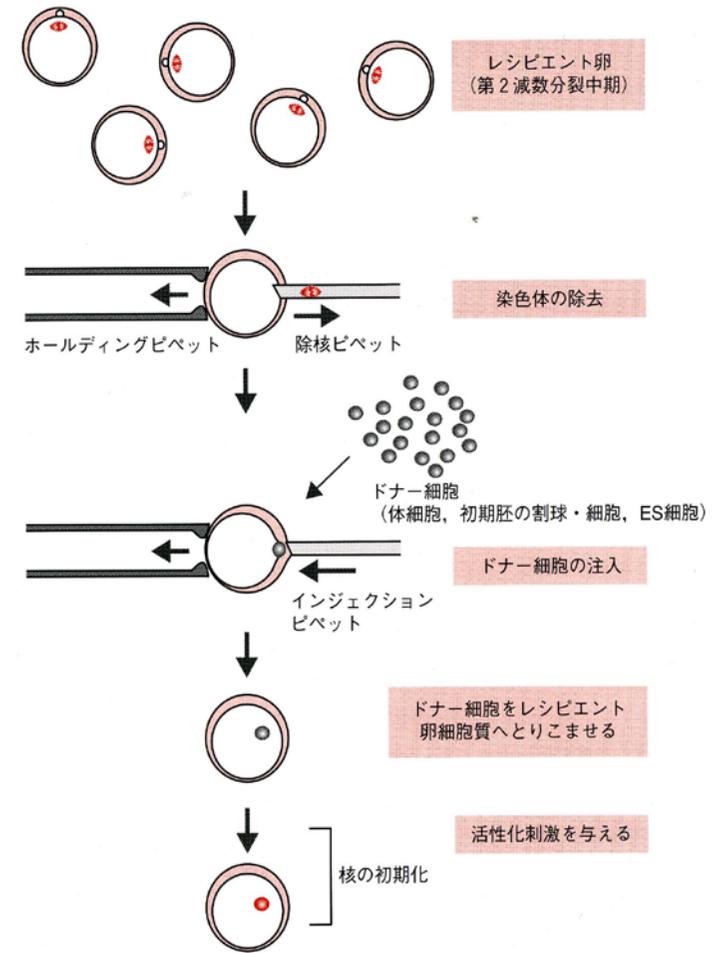


図1 ◆核移植の概略

クローン羊ドリー

英国ロスリン研究所
Dr. Ian Wilmut
6歳雌羊乳腺細胞の核移植
約270回目