

多能性幹細胞を用いた環境汚染物質の毒性評価研究

SATテクノロジー・ショーケース2016

■ はじめに

胚性幹細胞(ES細胞)や人工多能性幹細胞(iPS細胞)は多能性幹細胞と呼ばれ、刺激に応じて様々な体細胞へと分化することが可能な細胞である。特に近年ではiPS細胞を再生医療に応用することを目指した多くの研究が実施されている。一方で、毒性研究においても創薬の分野での応用が実施されている。しかしながら、環境汚染物質に対する毒性評価においてはまだ十分に応用されていないのが現状である。iPS細胞は様々な健康者や疾患患者からも樹立されており、iPS細胞を毒性分野で応用が推進されるならば、個人差や疾患モデルでの評価といった、これまで簡便に実現が困難であった観点から研究を進めることが可能となる。

多能性幹細胞を用いた毒性研究としては、2つの実験系が考えられる。一つは発生毒性であり、多能性幹細胞は、実際の胚発生期と同様に三胚葉(内胚葉、中胚葉、外胚葉)に分化し、それぞれから各体細胞への系列へ成長していくことが知られているため、擬似的な*in vitro*での発生毒性の評価系として用いることができる。また、二つ目としては、化学物質の標的となる様々な体細胞へのソースとして多能性幹細胞を利用する*in vitro*評価系であり、iPS細胞を用いることで様々な遺伝的背景や疾患を考慮した*in vitro*毒性解析が可能になると期待できる。我々が現在、この2つの側面から、多能性幹細胞を用いた環境汚染物質の毒性評価について研究を実施している。

■ 活動内容

1. 多能性幹細胞を用いたフタル酸エステル類の発生毒性研究

マウスiPS細胞に、発生毒性を示すフタル酸エステル類を曝露し、三胚葉への分化を調べた。その結果、代表的なフタル酸エステルであるDEHPが内胚葉および中胚葉への分化を抑制した一方で、外胚葉への分化を促進することがわかり、何らかの機序により三胚葉への分化に偏りを生じさせていることが示唆された。

2. 多能性幹細胞を用いたメチル水銀の発生毒性研究

ヒトおよびマウスES細胞を用いて、メチル水銀の発生毒性を調べた。その結果、メチル水銀によって影響を受ける神経系への発達を調べたところ、ヒトES細胞を用いた場合ではメチル水銀の曝露によって顕著に抑制されたのに対し、マウスES細胞を用いた場合ではメチル水銀の影響

は弱かった。こうした毒性の種差はこれまでの毒性研究においても示されており、本ES細胞を用いた毒性評価系においてもメチル水銀の毒性や種差が再現されたと考えられる。

3. 多能性幹細胞を用いた大気汚染物質の毒性解析

PM2.5といった大気汚染物質の標的となる肺胞は、肺胞上皮細胞とマクロファージで構成される。現在、iPS細胞から肺胞上皮あるいはマクロファージに分化させて大気汚染物質の毒性を評価する実験系を目指した研究を行っている。

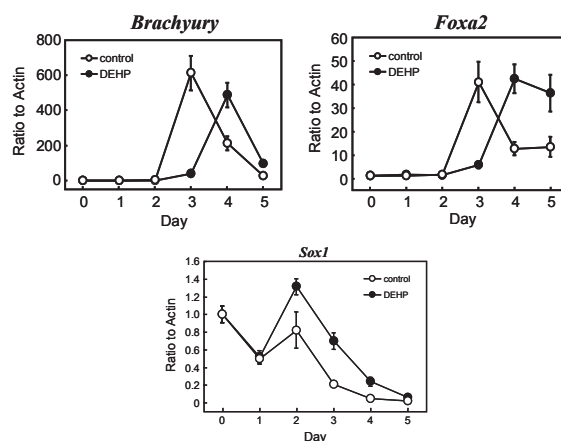
■ 関連情報等(特許関係、施設)

(参考文献)

- He, X., Imanishi, S., Sone, H., Nagano, R., Qin, X.Y., Yoshinaga, J., Akanuma, H., Yamane, J., Fujibuchi, W., Ohsako, S. Effects of methylmercury exposure on neuronal differentiation of mouse and human embryonic stem cells. *Toxicol. Lett.*, 212, 1-10, 2012.

(特許)

- 曾根秀子、永野麗子、大迫誠一郎他、「胎生プログラミングに対する影響を評価するための方法」(登録日:平成27年7月31日、特許番号 特許第5783504号)。



代表発表者 伊藤 智彦 (いとう ともひろ)
 所属 国立研究開発法人国立環境研究所
 環境健康研究センター
 問合せ先 〒305-8506 茨城県つくば市小野川 16-2
 TEL: 029-850-2420
 itotomo@nies.go.jp

■キーワード: (1) 多能性幹細胞
 (2) ES 細胞, iPS 細胞
 (3) 環境汚染物質
 ■共同研究者: 曾根秀子(国立環境研究所)