



**山田 泰広 教授**  
Yasuhiro YAMADA

**研究分野：**腫瘍病理学、幹細胞生物学

**研究内容：**遺伝子配列情報の使い方を規定するエピゲノム制御は、正常の発生や成体恒常性の維持のみならず、がんや老化関連疾患などの発症に重要な役割を果たしています。マウス発生工学とiPS細胞技術を駆使した個体レベルでのエピゲノム研究により、がんをはじめとする様々な疾病に対する独創的な疾病治療法の開発を目指しています。

1997年 岐阜大学 医学部卒  
1999年 岐阜大学 医学部第一病理学講座 助手  
2003年 マサチューセッツ工科大学 研究員  
2006年 岐阜大学大学院 医学系研究科 講師  
2008年 科学技術振興機構 さきがけ研究者(兼任)

2008年 岐阜大学大学院 医学系研究科 准教授  
2009年 京都大学 iPS細胞研究センター/iCeMS 主任研究員  
2012年 京都大学 iPS細胞研究所/iCeMS 教授  
2017年 東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター 先進病態モデル研究分野 教授

## iPS細胞技術によるがん細胞の理解と制御

### マウス発生工学、iPS細胞技術を駆使したがん研究

がん化の過程において、塩基配列の異常を伴わない遺伝子配列情報の使い方(エピゲノム制御)の異常が、重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあります。iPS細胞技術により、積極的に遺伝子配列情報の使い方(エピゲノム制御)を変えることが可能となりました。我々は、がん細胞にiPS細胞技術を応用し、がん細胞でのエピゲノム制御状態を人工的に変化させることで、がん細胞における真のエピゲノム制御異常を同定し、その意義を明らかにしようとしています。特に、「細胞初期化」に関わるエピゲノム制御とがん化との関連解明を目指しています。また、遺伝子配列変異に依存しない細胞分化の異常による発がん過程の検証を行うとともに、がん細胞の運命転換に着目した抗がん剤スクリーニングを行っています。

さらに、私たちは生きたマウスの体内でiPS細胞が誘導可能な生体内細胞初期化システム(Reprogrammableマウス)を開発しました。近年、Reprogrammableマウスを応用して、細胞老化や、組織再生、さらには個体の若返りに関する興味深い知見が明らかになりつつあります。生きたマウス個体内での細胞初期化過程を解析することで、個体レベルでのがん化、老化や組織再生の分子基盤の解明を目指し、それらの知見をがん研究へと応用したいと考えています。

### 多能性幹細胞の維持、分化、細胞初期化過程におけるエピゲノム制御機構解明とそのがん研究への応用

受精卵からの細胞分化や、分化細胞(血球細胞や線維芽細胞など)から多能性幹細胞を樹立する体細胞初期化の過程にはダイナミックなエピゲノム制御機構の改変が重要と考えられています。多能性幹細胞の維持や幹細胞の分化、細胞リプログラミング過程におけるエピゲノム制御機構の役割を、遺伝子改変マウスなどを用いて解析しています。幹細胞における遺伝子改変技術と網羅的エピゲノム解析の融合により、細胞分化や細胞運命転換におけるエピゲノム制御機構の理解を深化させ、その知見をがん細胞の理解や運命制御に応用しています。本発表では、日本発のiPS細胞技術とマウス発生工学を駆使したがん研究を紹介し、がん細胞の発生、維持に関わるエピゲノム制御の重要性について議論したいと思います。

図1 「エピゲノム発がん」のコンセプト提唱とがん細胞運命制御

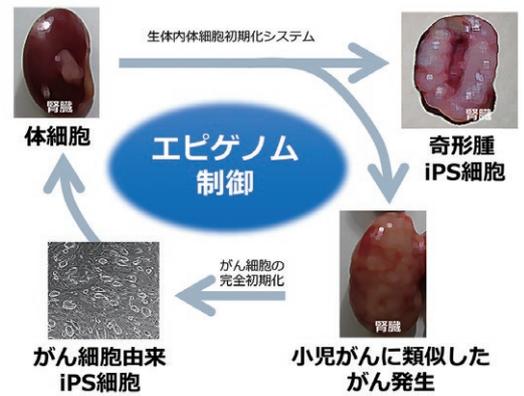


図2 がんの起始細胞の同定とがん細胞制御への応用

