

【目的】 万能細胞と呼ばれる多能性幹細胞は、一般的に二つに大別される。マウスの着床前胚から樹立される ES 細胞や最終分化した体細胞から樹立される iPS 細胞などはナイーブ型と呼ばれ、マウスの着床後胚から樹立されるエピブラスト幹細胞などはプライム型と呼ばれる。このナイーブ型とプライム型はそれぞれ異なる細胞特性を持つ。その代表的な例としてキメラ形成能や X 染色体の不活性化が挙げられる。これらの性質の違いに加え、もう 1 つ大きな違いとしてエネルギー代謝がある。通常、細胞はエネルギー代謝として解糖系とミトコンドリア呼吸を利用しているが、多能性幹細胞において、ナイーブ型では解糖系とミトコンドリア呼吸の両方に依存し「二元性」を実現しているのに対し、プライム型では主に解糖系に依存していることが知られている。近年、多能性幹細胞の未分化性の維持機構におけるエネルギー代謝の関連性が明らかになりつつある。そこで今回はプライム型多能性幹細胞におけるこの偏ったエネルギー代謝が、多能性幹細胞化する過程での未分化性にどのように影響しているのかを調べることにした。

【方法】 近年、我々が樹立に成功した新規多能性幹細胞（領域選択型エピブラスト幹細胞：rsEpiSC 細胞）は、着床直後のマウス胚の未分化細胞集団であるエピブラストを Wnt シグナル抑制剤（IWR1）と FGF2 の添加条件下で培養することで、エピブラスト細胞は無限増殖能を獲得し多能性幹細胞株として樹立される。またこの細胞は、ナイーブ型であるマウス ES 細胞/iPS 細胞とは異なり「解糖系」にそのエネルギー代謝経路を大きく依存しており、癌細胞と同様のワールブルグ効果（好気性解糖）を示すことが分かっている（Okamura et al., *Nature*, 2015）。我々は多能性幹細胞におけるエネルギー代謝の役割を解析すべく、rsEpiSC 細胞または同細胞の樹立過程におけるエピブラストを材料とし、解糖系ならびにミトコンドリア呼吸の阻害効果を検証した。本実験に際し我々は、細胞・組織培養下において以下の化合物添加を実施した。ミトコンドリア呼吸の阻害剤として呼吸鎖複合体 I 内の電子の移動を妨げる Rotenone（ロテノン）を用い、一方で解糖系の阻害剤として解糖系による代謝を受けないグルコース分子である 2-DG（2-デオキシ-D-グルコース）を用い、エネルギー代謝阻害によるエピブラスト細胞の未分化性への影響を検証した。

【結果】 エネルギー代謝の調整は細胞の生死や増殖などの基本的な生理活性のみならず、細胞特性や分化多能性の維持機構に大きく影響を与えることが明らかとなった。近年、代謝物そのものが「情報」としての意味をもつことが分かってきている。「情報物質としての栄養」という観点の中で、近年特に注目されているのがクエン酸回路（TCA 回路）の中間代謝産物や補酵素である。これらの中には、ヒストンのアセチル化やメチル化修飾に関わる分子が多く含まれ、エネルギー代謝とエピゲノム情報・遺伝子発現調節の密接な関係が明らかになりつつある。我々の結果は、エネルギー代謝が単純な「活動エネルギーの源」としての役割のみならず、ときにその中間代謝産物量をコントロールすることで、細胞特性や発生・分化にも影響を与えうる可能性を示すものである。

エピブラスト細胞に対する選択的エネルギー代謝阻害

