

STAP細胞

元細胞の由来 論文と矛盾

理化学研究所の小保方晴子ユニットリーダーが作ったSTAP細胞の一部が、論文に記したような新生児マウスの細胞から作ったものではないことが、理研の内部資料から明らかになった。小保方氏らが論文とともに公開した遺伝子データを新たな手法で解析したところ、STAP細胞に含まれるほぼすべての細胞が、8番染色体が3本ある「トリソミー」であることが判明。マウスの場合、8番トリソミーは胎児のうち死亡し、生まれることはない。STAP細胞は新生児マウスから取って作ったのではなく、シャーレで培養された細胞だと考えられる。8番トリソミーは研究室で培養されているES細胞（胚性幹細胞）の2～3割に見られるとの報告があり、この“STAP細胞”はES細胞だった可能性が高い。

資料によると、解析したのは理化学研究所統合生命医科学研究センターの遠藤高帆上級研究員ら。東京大学の研究グループが同じ手法で解析し、同様の結果を確認している。

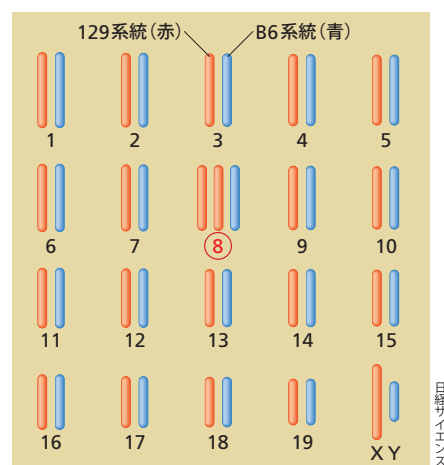
公開データを解析

小保方氏は論文を発表後、STAP細胞、STAP細胞を培養して作ったSTAP幹細胞とFI幹細胞などの遺伝子配列のデータを公開のデータベースに載せた。資料では、これを異なる観点から新たに解析し直している。

遺伝子がタンパク質を作るときは、まずDNAから必要な部分だけを転写した「メッセンジャー RNA (mRNA)」ができ、その塩基配列の情報をもとにタンパク質が合成される。同じ遺伝子でも、マウスの系統によって塩基配列にわずかな差があり、mRNAにも反映される。特に塩基配列の中の1塩基だけが異なっているものをSNP（一塩基多型）と呼び、実験に使うマウスは系統ごとに詳しく調べられている。逆にSNPを調べれば、そのmRNAがどの系統のマウスの遺伝子から作られたのかわかる。

8番トリソミー

公開されたSTAP細胞の遺伝子データを解析したところ、8番染色体が3本あった(X,Y染色体の組み合わせは一例)。



小保方氏らの論文によると、STAP細胞の元になったのは、「B6」系統と「129」系統のマウスをかけ合わせてできた雑種マウスの脾臓の細胞だ。マウスはX、Yの性染色体と常染色体を2本ずつ持つが、うち1本をB6系統の親マウス、もう1本を129系統の親マウスから受け継いでいる（上の図）。2本の染色体には同じ遺伝子が乗っており、タンパク質を作るときは、両方の遺伝子がmRNAを作る。そのため細胞内に生じるmRNAの半分にはB6系統マウスのSNP、もう半分には129系統マウスのSNPが生じるはずだ。中には染色体の一方だけで働く遺伝子や、mRNAの量が不均衡になる遺伝子もあるが、mRNAの全体を調べれば、B6系統のSNPと129系統のSNPが50%ずつ混ざったものが最も多いと予測される。

今回の解析では、小保方氏らが公開したSTAP細胞のmRNAの配列データからSNPを抽出し、既知のマウス系統のSNPデータと比較している。その結果、B6系統のSNPと129系統のSNPが50%ずつ見つかり、小保方氏らのSTAP細胞が、B6系統と129系統の雑種マウスの細胞から作られたことが確認された。

資料では1番～19番の染色体のそれぞれについて、染色体上にある遺伝子のmRNAのSNPを調べており、奇妙なことを指摘している。ほとんどの染色体のmRNAでB6系統と129系統のSNPが50%ずつ見つかったのに、8番染色体だけはB6系統のSNPが全体の33%しかなく、67%が129系統のSNPだったという。

この不均衡は、B6系統の染色体と129系統の染色体の数が異なることを示唆している。B6のSNPと129のSNPの数の比は約1:2。つまりB6由来のmRNAと129由来のmRNAの比が1:2だということで、8番染色体は、B6系統の染色体が1本、129系統の染色体が2本あるトリソミーになっていた可能性が高い(前ページの図)。

さらにmRNA配列のデータから、STAP細胞の各染色体にある遺伝子が作ったmRNAの量(発現量と呼ぶ)を計算し、ES細胞と比較している。すると8番染色体に乗っている遺伝子の発現量が、染色体異常を持たないES細胞の1.3倍多かった。8番を除く1～19番と性染色体の遺伝子の発現量はES細胞と同じで、8番染色体がトリソミーだったことが、この解析からも裏付けられた。

もうひとつ重要な点は、今回遺伝子を解析したSTAP細胞は、その細胞のほとんど全部にトリソミーが生じていたということだ。論文によれば、STAP細胞は、複数の新生児マウスの脾臓から取った細胞を酸性溶液に浸け、初期化された細胞が集まってできた塊だ。8番トリソミーのマウスは通常生まれませんが、生物に「絶対」はない。元細胞を取ったマウスの中に、これまで知られていなかった8番トリソミーのマウスがいた可能性も完全には否定できない。

だが仮に5匹のうち1匹に8番トリソミーがあったとしても、8番染色体はB6系統のものが5本、129系統のものが6本になり、SNPの比率は5:6になる。今回の解析では、SNPの比率は1:2だった。STAP細胞全体で染色体の数の比は1:2、つまりこのSTAP細胞を作っている細胞すべてに8番トリソミーが生じていたことになる。

トリソミーが生じるのは細胞の分裂時だ。分裂時には各染色体が一時的に4本になり、2本ずつ新しい細胞に分かれるが、まれに3本と1本になることがある。だがSTAP細胞は分裂・増殖はしない性質だ。トリソミーは培養中に生じたのではなく、STAP細胞の元になった細胞にすでにあったと考えられる。しかし元細胞を取った新生児マウスがすべて8番トリソミーだったということはありません、何らかの別の細胞だったとみられる。

STAP細胞の実態

では、このSTAP細胞の正体は何だろうか？ 小保方氏は論文で、STAP細胞のmRNA配列のデータを2種類公表している。1つはSMARTer、もう1つはTruSeq(いずれも商品名)と呼ばれるサンプル調製キットを用いて配列を解析したものだ。調べる細胞が同じであれば、両者の結果は一致する。資料ではそれぞれのmRNAデータから、多能性の指標となる各種の遺伝子がどのくらい発現しているかについて解析しているが、両者はまったく一致せず、異なる2つのSTAP細胞があったことが明らかになった。

SMARTerで調べたSTAP細胞には、すべての指標遺伝子が高いレベルで発現していた。先のSNP解析によって8番トリソミーがあったと判明したのはこちらのデータだ。8番トリソミーは、実験に使うために研究所などで保存しているES細胞株の2～3割に見られる、よくある事象だ。この細胞はES細胞であった可能性が高い。

一方、TruSeqで調べたSTAP細胞は、多能性の指標遺伝子がまったく発現していなかった。つまり多能性を持たない、通常の体細胞と考えられる。小保方氏はマウスの細胞を酸性溶液に浸けると指標遺伝子を発現して緑色に光り始める様子を撮影した映像を公開したが、専門家らはかねて「指標遺伝子が発現して光っているのではなく、死にかけた細胞がよく発する自家蛍光ではないか」と批判していた。これと符合する結果だ。

まとめると、小保方氏らがmRNAの配列を調べたSTAP細胞は2つあり、一方は通常の体細胞、もう一方はマウスから作ったSTAP細胞ではなく培養されていた多能性幹細胞だった。後者はES細胞である可能性が高い。

関係者によると、結果は近く論文として発表される。

(編集部：古田彩，科学ライター：詫摩雅子)

参考文献：

- BIDIRECTIONAL DEVELOPMENTAL POTENTIAL IN REPROGRAMMED CELLS WITH ACQUIRED PLURIPOTENCY. H Obokata, Y Sasai, H Niwa, C A Vacanti, T Wakayama et al. in *Nature* Vol. 505, 676-680, 2014. 遺伝子データの参照先はこれに記載。
- STIMULUS-TRIGGERED FATE CONVERSION OF SOMATIC CELLS INTO PLURIPOTENCY. H Obokata, T Wakayama, Y Sasai, C A Vacanti et al. in *Nature* Vol. 505, pages 641-647, 2014.
- TRISOMY 8: A COMMON FINDINGS IN EMBRYONIC STEM (ES) CELL LINES. Y M Kim et al. in *Molecular Cytogenetics* Vol. 6, No. 3, 2013.
- VALUE OF AN ANIMAL MODEL FOR TRISOMY. A Gropp in *Virchows Archiv A*, Vol. 395, pages 117-131, April 1982