

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

Kazutoshi Takahashi<sup>1</sup> and Shinya Yamanaka<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>2</sup> CREST, 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.

## 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 et al., 1998). However, there are ethical difficulties regarding the use of human embryos, as well as the problem of tissue rejection following transplantation in patients. One way to circumvent

# 特定の因子によるマウスの胎児および成体の線維芽細胞培養からの多能性幹細胞の作製

高橋和利<sup>1</sup>, 山中伸弥<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> 京都大学, 再生医科学研究所, 再生誘導研究分野, 京都市 606-8507, 日本

<sup>2</sup> CREST, 科学技術振興機構, 川口市 332-0012, 日本

\* 連絡先: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp

DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

## 要旨

分化した細胞は、核内容物を卵母細胞へ移植、または胚性幹 (ES) 細胞と融合することによって胚性状態にリプログラミングすることができる。このリプログラミングを誘導する因子についてはほとんど知られていない。以下において我々は、4つの因子、Oct3/4, Sox2, c-Myc, および Klf4 を、ES細胞の培養条件で導入することによって、マウスの胎児および成体の線維芽細胞から多能性幹細胞が誘導されることを実証する。意外なことに、Nanogは不必要であった。我々が iPS (人工多能性幹) 細胞と命名したこれらの細胞は、ES細胞の形態と増殖特性を示し、ES細胞のマーカー遺伝子を発現する。iPS細胞をヌードマウスの皮下に移植すると、3胚葉のすべてに由来する種々の組織を含む腫瘍が形成された。胚盤胞に注入した場合には、iPS細胞はマウスの胚の発生に貢献した。これらの結果は、少数の特定の因子の添加によって線維芽細胞から多能性幹細胞を直接作製することが可能であることを実証する。

## 序文

哺乳動物の胚盤胞の内部細胞塊に由来する胚性幹 (ES) 細胞は、多能性を維持しながら無限増殖する能力と3胚葉のすべての細胞に分化する能力を持つ (Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981)。ヒトのES細胞は、パーキンソン病、脊髄損傷、糖尿病など多数の疾患の治療に使用される可能性がある (Thomson et al., 1998)。しかし、ヒト胚の使用には、患者への移植後の組織拒絶反応の問題に加えて、倫理的問題がある。これらの事柄を回避する1つの方法は、患者自身の細胞から多能性幹細胞を直接生成する

要旨: 論文には時間のない時にざっと読んで内容がわかる要旨が必ずついている。これをうまく書かないと詳しいところまで読んでもらえない。しかし本書では是非本文を読んでほしいので、要旨に関しては解説を省く。

遺伝子の発現: 細胞は持っている全ての遺伝子を使っているわけではなく、皮膚細胞ならその状態を維持するための限られた遺伝子のセットを使っている。従って、onの遺伝子と、offの遺伝子がある。この使われているonの状態を「発現している」と言う(英語では expression)。例としては、ヘモグロビン遺伝子は赤血球に発現していると言ったように使う。

拒絶反応: 自分の細胞からES細胞を作れない限り、臓器移植と同じで拒絶反応に見舞われる。ヒトES細胞が作れるようになってから、世界中でなんとかしてMy ES細胞を作ろうという競争が進んだ。