皮膚細胞から直接心筋細胞に転換

Skin cells converted to heart muscle cells

HEIDI LEDFORD 2010年8月5日 オンライン掲載www.nature.com/news/2010/100805/full/news.2010.394.html

マウスで皮膚細胞を心筋細胞に直接転換できたことで、将来、細胞移植しなくても、心臓にある繊維芽細胞をそのまま心筋細胞に転換できるようになるかもしれない。

胚性幹細胞(ES 細胞)のような初期状態に戻さず、3 種類の重要な遺伝子を導入するだけでマウスの皮膚細胞を心筋細胞へ直接転換することに、グラッドストーン心臓血管研究所(米国カリフォルニア州サンフランシスコ)のチームが成功した 1 。もしヒトでも成功すれば、心臓疾患の再生医療における心筋の新たな供給源となるかもしれない。

近年、幹細胞を経ずに細胞の種類を転換させる試みが増えている。こうした技術によって、幹細胞治療に伴うがん発生の可能性などの問題や、幹細胞から特定の細胞種へと分化させる難しさを回避できると考えられる。「こうした技術が幹細胞技術と完全に置き換えられるかどうかはわかりません。でも、幹細胞使用での問題の一部を解消できる戦略につながっていくはずです」と、論文の主要著者、グラッドストーン心臓血管研究所所長のDeepak Srivastava は語る。

成熟した心筋細胞を得るまで

心筋は、いったん損傷すると自己再生・修復できない。心筋梗塞などで心筋が損傷を受けると、時間の経過ともに損傷が大きくなって心臓の機能は弱まり、最後には心不全に陥る。米国には500万人の心不全患者がいるが、心臓移植手術は年間2000件しか行われていない。

これまで Srivastava たちは、幹細胞を使って心筋細胞の作製を試みてきた。 しかしながら、できた細胞は自律的に拍動したが、成熟した心筋細胞ほどは強く ならなかった。そこで、別のやり方を試みることにした。心筋細胞に高レベルで発現している遺伝子群を洗い出し、それらをさまざまに組み合わせてしぼり込んだのだ。すると、3種類の遺伝子(Gata4、Mef2c、Tbx5)があれば、心臓や皮膚の繊維芽細胞を心筋細胞へ転換できることがわかった。こうして作製された細胞をマウスの心臓へ移植したところ、正常に拍動した。この結果より、細胞移植ではなく、心臓に既にある繊維芽細胞を同様の手法で心筋細胞へ転換できるかもしれないとSrivastavaは話す。研究チームは現在、ヒトでもこの3種類の遺伝子だけで転換可能かどうかを調べている。

細胞種を切り替える

Srivastava の研究成果は分化転換研究 に大きな進展をもたらした、とボストン 小児病院(米国マサチューセッツ州)の 幹細胞生物学者 George Daley は話す。 分化転換研究は波乱に満ちた歴史をも つ。10年ほど前、複数の研究チームか ら骨髄細胞をさまざまな別の細胞種へ転 換できたという発表があった。しかしそ の後これらは、骨髄細胞がほかの種類の 細胞と融合した、人為的産物であること がわかった。それ以降、分化転換研究に 対する風当たりは強くなり、この分野の 研究者たちは、同様に思われるのを恐れ るようになったと、スタンフォード大学 (米国カリフォルニア州) の幹細胞研究 者 Marius Wernig は話す。

しかし、2006年になって、京都大学

の幹細胞研究者である山中伸弥らが、4 種類の遺伝子を導入するだけで繊維芽細胞を新しい種類の幹細胞へ転換できたことを報告した。この幹細胞は「人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)」と名付けられた。この成果により、分化転換研究者たちは、この分野に希望を確信できたのである。

その後この分野は勢いを増し、Wernig らは今年1月、繊維芽細胞からニューロンへの転換に成功した。彼はこの過程を分化転換ではなく「直接転換」とよんだ²。Daley の推測では、細胞種の直接転換を競っている研究チームは現在100以上あるという。「再生医療に幹細胞は本当に必要なのかという疑問が出てきてもおかしくない³」という人もいる。

さらなる勉励を

しかし、Wernig はこう語る。「直接転換という分野はまだ緒に就いたばかりです。実際に使う際には幹細胞のほうが有利な場合もあるはずです」。例えば、幹細胞はよく増殖するため、大量の細胞が必要な場合は有用かもしれない。

一方 Daley は、分化転換した細胞についてもっと研究する必要があるという。彼は最近、iPS 細胞が「元の細胞の重要な記憶」をもっていることを報告した⁴。この記憶は、遺伝子発現に影響を及ぼすこともある DNA のメチル化という形で残っている。Srivastava らは、そうした修飾を数個の遺伝子の近辺で探したが、ゲノム全域のスキャンはまだ行っていない。

「実際、分化転換した細胞が元の組織の記憶をもっているとしたら、心配になりますね」と Daley は話す。そうなれば、この技術の融通性は狭まってしまい、記憶の違いを最小限にするために、ごく近縁の細胞種への分化転換しかできなくなるだろう、と彼は述べている。

(翻訳:船田晶子)

^{1.} leda, M. et al. Cell **142**, 375-386 (2010).

^{2.} Vierbuchen, T. et al. Nature **463**, 1035-1041 (2010).

^{3.} Nicholas, C. R. & Kriegstein, A. R. *Nature* **463**, 1031-1032 (2010). 4. Kim, K. *et al. Nature* doi:10.1038/nature09342 (2010).