

幹細胞の多能性維持と分化のメカニズム

依馬 正次

滋賀医科大学、動物生命科学研究センター、幹細胞・ヒト疾患モデル研究分野、
科学技術振興機構・さきがけ

胚性幹(ES)細胞は、胚盤胞期の内部細胞塊から単離される多能性幹細胞であるが、発生過程においてどのような分子機構で多能性が獲得されるのか不明な点が多い。我々がKlf (Kruppel-like factor) family memberの一つであるKlf5についてノックアウトマウスを作製したところ、胚盤胞期に胚致死となることを見出した。表現型を解析する過程で、多能性マーカーであるNanogを発現する段階前に細胞周期異常が起こることを見出した。このような表現型を引き起こす分子機構はこれまで不明であったが、Fgf-FgfR- MAPK経路が過剰に活性化されていることを示唆する遺伝子発現変化が起きていた。このシグナル経路を遮断する化合物の添加により、初期胚の表現型がほぼレスキューできることから、Klf5は初期胚においてFgf経路を抑制することで多能性獲得を保証する鍵分子として機能することを明らかにしたと考えられる。

一方、我々はマウスES細胞を用いた循環器系細胞への分化研究から、血管の発生機構に興味を持ち研究を行っている。血管新生の分子メカニズムを包括的に理解することを目標として、血管内皮細胞のトランスクリプトームを把握することを試みたところ、遺伝子名は既知であるものの血管内皮細胞における機能については未知である遺伝子、また遺伝子名すら付与されていない未知遺伝子群を多く含んでいた。パイロット的にヒト培養血管内皮細胞におけるノックダウンを行ったところ、VEGF依存性の管腔形成を顕著に阻害する遺伝子を見出した。3遺伝子についてノックアウトマウスを作製し、2遺伝子について網膜血管新生の安定化に寄与することを見出した。以上のことから、我々の手法により、個体レベルで血管新生に寄与し得る遺伝子が探索可能であることが示された。同定された遺伝子には、ヒト腫瘍においても高発現しているものが含まれており、生理的血管新生のみならず腫瘍血管新生に寄与するかどうか今後の課題である。