

「特別講演-1」

ダイレクト・コンヴァージョンによる組織細胞の創出とマウスモデルを用いた生体内機能解析

京都府立医科大学大学院医学研究科

¹⁾ 免疫学、²⁾ 歯科口腔科学、³⁾ 形成外科学

松田 修¹⁾、山本健太^{1, 2)}、素輪善弘^{1, 3)}、岸田綱郎¹⁾

再生医学研究が著しく進展する中、移植用のさまざまな組織細胞を創出する技術が着目されている。生体内で高い機能を発揮し、なおかつ移植しても癌化の危険がない細胞を、均質かつ多数準備することが求められるが、ダイレクト・コンヴァージョン（ダイレクト・リプログラミング）は、このような移植に適した細胞を調整するには理想的な技術のひとつである。すなわち、低侵襲にドナーから採取したのち、十分に増殖させられる細胞（たとえば線維芽細胞）から、目的とする細胞に直接転換することによって、高機能でなおかつ造腫瘍性がない細胞を提供することが可能と考えられる。

本講演では、我々が行っているダイレクト・コンヴァージョンの研究を概観し、とくに得られた細胞の生体内での機能をマウスに移植して解析する研究について議論したい。

褐色脂肪細胞は食物由来の余剰エネルギーを散逸する細胞であるが、糖尿病患者ではその機能はほとんど消失している。我々は、ヒトとマウスの線維芽細胞を直接、機能的な褐色脂肪細胞にコンヴァートする技術を樹立した。すなわち、ヒトでは C/EBP- β と c-Myc 遺伝子、マウスでは C/EBP- β 、c-Myc と PRDM16 遺伝子を導入することで、90%以上の線維芽細胞を、UCP1 を高発現する褐色脂肪細胞（dBA）に誘導できた。dBA は高い代謝活性を有し、マウス dBA を 2 型糖尿病マウスに移植すると、UCP1 依存的に、インスリン抵抗性、体重増加、耐糖能異常、脂質異常症がすべて著明に改善できる。本技術は 2 型糖尿病に対する新しい再生医療をもたらす可能性がある（Kishida T. et al., Stem Cell Rep）。

一方、高齢化が急速に進む中、骨折後の癒合不全や偽関節などで、障害や長期臥床に陥る高齢者が増加している。また、歯槽骨吸収や骨腫瘍切除後の骨欠損等に対しても、骨組織の再生が望まれている。骨芽細胞は石灰化骨基質を産生し骨の形成とリモデリングに寄与する主要な細胞である。我々は、ヒトの線維芽細胞に Runx2、Osterix、Oct4、L-myc（RXOL）の 4 因子の遺伝子を導入することで、機能的な骨芽細胞を直接誘導する技術を樹立した。その効率は 80%以上であり、得られた骨芽細胞（dOB）は骨芽細胞特異的のマーカーを発現し、石灰化骨基質を多量に産生し、ヒト骨由来骨芽細胞に類似の遺伝子発現を示した。マウスの骨欠損部に dOB を移植すると、骨基質を産生して骨再生に寄与した。本研究は新しい骨再生治療に発展する可能性が期待できる（Yamamoto K. et al., Proc Natl Acad Sci USA ; Yamamoto K. et al., J Cell Biochem）。

我々は、さらにさまざまな組織細胞のダイレクト・コンヴァージョンについて研究を行っている。これらの技術を将来的に応用展開する上で、疾患モデル動物を用いた生体内機能解析実験は極めて重要な位置づけにある。