特別講演

主催 ゲノム医学研究センター病態生理部門

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成29年8月7日 於 ゲノム医学研究センター6階 会議室

骨格筋幹細胞と血管ニッチの解析と胚盤移植を用いた iPS細胞の骨格筋誘導

朝倉 淳

(ミネソタ大学医学部 幹細胞研究所 筋ジストロフィーセンター)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、筋線維の構造維持に重要なジストロフィンの遺伝子欠失が原因で発症し、軽度の運動負荷でも筋線維が壊れ、筋萎縮と筋力低下が進行する筋疾患で、根本的な治療法は確立されていない。

DMDでは、本来は優れた再生能力を備えた筋組織の再生能力低下が病気の進行の要因としてあげられる。そのため、筋再生の中心的な役割を担う骨格筋幹細胞 (サテライト細胞) を生体内に移植し、健全な骨格筋を誘導する方法が、DMD治療法の1つとして期待されている。DMDの新しい治療法を確立するために、サテライト細胞の調節機構の解明が重要と考えられている。

今回の学術集会では、筋サテライト細胞に関して最先端の研究に取り組んでおられる朝倉淳先生 (ミネソタ大学) に、1) サテライト細胞と血管ニッチの解析、2) 胚盤胞補完法を用いたヒトiPS細胞からの骨格筋誘導について、研究成果をご講演いただいた。

1) サテライト細胞と血管ニッチの解析

DMDでは、血流異常が起こり、骨格筋内の血管密度が低いことが報告されている。朝倉先生らは、DMDにおける血管系の役割を解析する目的で、血管新生に重要な血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) のデコイ受容体 Flt-1 変異マウス (Flt-1^{+/-}) と、DMDモデルの mdx マウスを掛け合わせ、mdx; Flt-1^{+/-} マウスを作製した。このマウスでは、筋組織内の血管新生だけでなくサテライト細胞数も増加し、筋組織の線維化などDMD症状も軽減した。Flt-1抗体を投与した mdx マウスの骨格筋でも同様の表現型を示したことから、血管がサテライト細胞の調節機構に重要と考えられた。

さらに、骨格筋の組織透明化技術を用い血管とサテライト細胞の位置関係を検討したところ、大部分のサテライト細胞が血管から6μm以内の位置に存在していることを発

見された。In vitroでサテライト細胞と血管内皮細胞を共培養すると、未分化状態のサテライト細胞数が増加した。これらのデータから、血管がニッチとして、サテライト細胞の未分化性維持・自己複製機構に働いていることが示唆された。また、サテライト細胞が血管に与える影響を示唆するデータも紹介された。Flt-1阻害ペプチドを投与したマウスの筋組織では、サテライト細胞は血管から離れて存在するとのことであった。サテライト細胞はVEGFを高発現しており、サテライト細胞が血管をリクルートする可能性が示された。

2) 胚盤胞補完法を用いたヒトiPS細胞からの骨格筋誘導

DMDなどの筋疾患では、健全な骨格筋を誘導するために、iPS細胞から誘導したサテライト細胞を患者へ移植する治療法の確立が期待されている。しかし、ヒトiPS細胞からのサテライト細胞への誘導効率が低いなど問題は多い。朝倉先生らは、胚盤胞補完法を用いて、移植可能なiPS細胞由来の骨格筋組織を動物内で作製する研究に取り組まれている。

胚盤胞補完法は、特定の細胞系譜を欠失した動物の胚盤胞にiPS細胞を注入しキメラが成立すると、欠失した細胞がiPS細胞由来のものに置き換えられる技術である。朝倉先生らは、筋形成に必須な転写因子 Pax3 の遺伝子変異によって骨格筋組織の欠失したブタを作製し、この胚盤胞にヒトiPS細胞を注入した。その結果、新生仔ブタには骨格筋形成が認められ、ヒトiPS細胞由来の骨格筋組織が構築された。しかし、現段階で治療法として確立するには倫理的に難しいことも指摘された。

朝倉先生らは、骨格筋幹細胞に関する基礎研究に加え、遺伝子工学の技術を用いた治療法開発など、複数のアプローチでDMDの解決に取り組んでおられる姿勢が印象的

であった。我々は現在、埼玉医科大学でプロジェクトを組み、筋組織内に異所性骨が形成される難病・進行性骨化性異形成症（FOP）の治療研究に取り組んでおり、疾患の予

防法と治療法の両方の開発を進めることが重要なことを、今回の学術集会では再認識することができた。

（文責 倉谷麻衣）