

「人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術」
平成22年度採択研究代表者

H26年度
実績報告書

家田 真樹

慶應義塾大学医学部
専任講師

直接リプログラミングによる心筋細胞誘導の確立と臨床への応用

§ 1. 研究実施体制

(1)「家田」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者: 家田 真樹(慶應義塾大学 医学部、専任講師)
- ② 研究項目
 - ・ ヒト心臓線維芽細胞から直接リプログラミングによる心筋細胞誘導系の確立
 - ・ マウス心筋梗塞モデルで内在性心臓線維芽細胞を直接心筋細胞に転換する-有効性、至適条件の検討
 - ・ 線維芽細胞から心筋細胞への直接リプログラミングにおける分子基盤を解明する

§ 2. 研究実施の概要

研究のねらい

心臓病は死亡原因の上位を占め、心臓再生医療など新しい治療法の開発が期待されている。本研究では心臓内の線維芽細胞を幹細胞を介さないで直接心筋細胞に分化転換する技術の開発、およびその臨床応用に必要な研究を行う。これまでマウス細胞に3遺伝子導入により線維芽細胞から心筋細胞への直接分化転換を確認しており (Ieda et al. Cell, 2010, Inagawa et al., Circ Res, 2012)、また世界に先駆けてヒト細胞でも5遺伝子による心筋リプログラミングを報告した(Wada et al., PNAS, 2013)。本年度は心筋リプログラミングを改善するマイクロRNAの同定とその分子メカニズム解明を行った。

今年度の研究の概要

1. 線維芽細胞から心筋細胞への直接リプログラミングにおける分子基盤を解明する

マウス線維芽細胞とヒト線維芽細胞から心筋リプログラミング促進するマイクロRNAを探索した。その結果、心筋特異的マイクロRNAである miR-133 がマウスおよびヒト心筋誘導を著明に促進することを発見した。またその心筋リプログラミング分子メカニズムの解析を行い、上皮間葉移行や線維芽細胞のマスター因子として知られる Snai1 が miR-133 の新規標的遺伝子であることを同定して論文報告した (図 1) (Muraoka et al., EMBO J, 2014)。心筋リプログラミングの分子メカニズム解明は世界初の研究成果である。

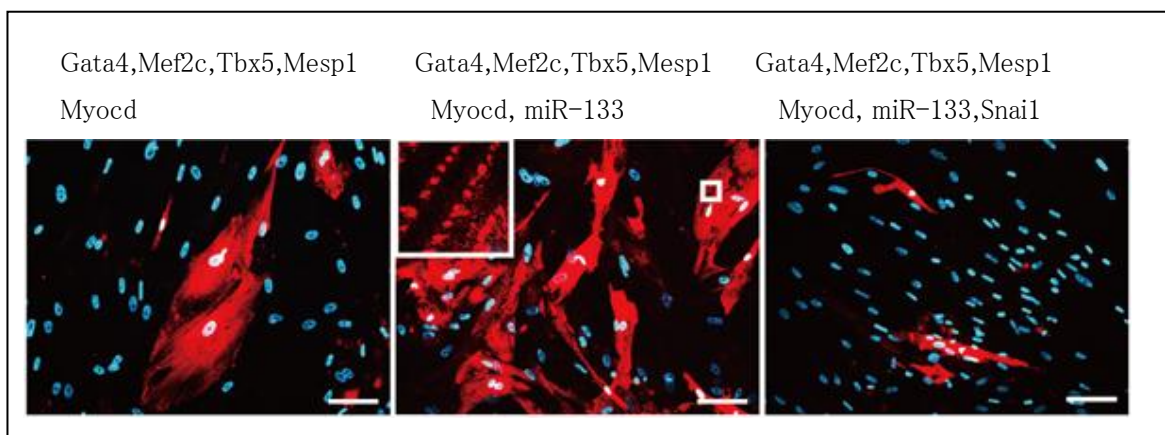


図 1 ヒト心筋誘導遺伝子に miR-133 を加えて作製したヒト心筋様細胞
5 因子のみ (左) に比べて miR-133 導入により心筋様細胞誘導が促進 (中央)。さらに Snai1 を過剰発現すると心筋誘導は抑制された (右)。細胞内部に心筋に特徴的な横紋筋構造 (強拡大像) も確認できる (Muraoka et al, EMBO J, 2014)。

2. マウス心筋梗塞モデルで内在性心臓線維芽細胞を直接心筋細胞に転換する

我々はこれまでに3遺伝子を遺伝子導入することで、心筋リプログラミングできることを示してきた。本年度は安全な心筋誘導を目指して DNA にインテグレーションしない、導入効率の良い新しいウイルスベクターの開発を行っている。