

特別講演 2

遺伝子改変マウスを利用した生体内間葉系幹細胞の階層性の理解

宝田 剛志

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野

組織幹細胞の階層性(hierarchy)や系譜(lineage)の分子理解は、組織の形成/恒常性維持、その破綻による病態を理解することや、ES/iPS 細胞を利用した目的細胞に向けての適切な分化誘導技術の構築に必須である。間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell, MSC) は、間葉系組織(骨、軟骨、脂肪組織)を構成する細胞への多分化能を有する組織幹細胞である。従来の MSC 研究では、骨髄や脂肪組織等から回収した細胞を培養皿上にて増殖させ、その細胞を MSC として研究に使用している。この実験系では、生体内の MSC の性質が再現しているとは言い難く、MSC の個体レベル(*in vivo*)での性質の多くは謎に包まれている。つまり、MSC からの各分化細胞への階層性/系譜の分子的理解は、造血幹細胞のそれとは異なり、ほとんど進んでいないと言える。この現状では、間葉系組織の再生医療や、間葉系組織の恒常性破綻による病態を真に理解することは難しい。

- 1) 生体内の MSC を理解するには、MSC にて決定的に必須な因子を人為的に個体レベルで操作する技術が必要である。私達は、MSC での骨芽細胞分化に必須の因子である Runx2 (Runt-related transcription factor-2) に注目した。Runx2 全身性欠損マウスでは、間葉系組織である骨が全く形成されず、出生後間もなく死亡する。つまり、特定の細胞にて Runx2 遺伝子を欠損させることのできるマウスを開発すれば、どのような MSC が骨を形成するのに必須なのかを個体レベルで調べることができると考え、Cre/loxP システムを利用した *Runx2^{lox}* マウスを独自に開発した。同マウスでの遺伝学的解析とフローサイトメトリー解析を組み合わせた解析結果から、Prx1 と Sca1 が共陽性な MSC が最も幹細胞性の高い MSC であり、まず Sca1 陰性となり、次に Prx1 陰性 な Osterix 陽性細胞となり、そして成熟した骨芽細胞となる、という骨形成への分化過程の詳細を明らかにした。また、Prx1⁺Sca1⁺細胞から Prx1⁺Sca1⁻Osx⁺細胞になる段階までの間に、Runx2 が骨形成のうえで必須の働きを持つことが分かった。つまり、「生体内」での MSC の細胞生物学的な特徴(どのような MSC が、どのような系列をたどり、どのような細胞となり、どのような機能を有するのか)の一端が見えてきた。本講演では「間葉系幹細胞」を題材として、幹細胞の階層性/系譜の分子理解、その知見を踏まえた創薬・再生医療への展望について紹介したい。