

骨格筋再生治療

大澤 裕

(臨床神経 2011;51:922)

Key words : リプログラミング, 筋ジストロフィー

筋ジストロフィーの骨格筋再生には筋衛星細胞や血管周細胞など様々な前駆細胞が関与すると考えられているが、これらの前駆細胞の単離と培養には複雑な手技が必要となる。またマウス胎児線維芽細胞 (MEF) から樹立された多能性胚性幹 (iPS) 細胞は再生医療の細胞ソースとして期待されているが、骨格筋細胞への分化誘導は容易ではない。一方で一旦分化した体細胞を別の体細胞に“direct reprogramming”する再生医療にも最近注目が集まっている。われわれは骨格筋分化のマスター転写因子を導入することで、線維芽細胞を筋細胞へ分化誘導する direct reprogramming 戦略による筋ジストロフィー細胞治療の可能性について検討している。まずアデノウイルスベクターでマスター転写遺伝子を MEF へ一過性に大量導入したところ、単核筋芽細胞から多核筋管細胞、更には分化融合して筋線維様形態となり自発的な収縮を開始した。この過程で骨格筋分化制御転写因子群の経時的な発現誘

導によって、ジストロフィンなどの骨格筋細胞骨格蛋白質や速筋及び遅筋特異的ミオシン重鎖が発現した。次いで、このマスター転写因子導入 MEF を NOG 免疫不全マウス骨格筋へ細胞移植すると type I, IIA, 及び IIB 線維への分化と生着を認めた。さらに筋ジストロフィーモデルマウス (ラミニン欠損 *dy* マウスおよびカベオリン-3 欠損マウス) への移植でも免疫抑制剤投与下で生着した。興味深いことに導入筋線維だけでなく、その周囲の非導入筋線維においても欠損蛋白質であるラミニン α -2 およびカベオリン-3 の発現回復がみとめられた。線維芽細胞がマスター遺伝子の導入によって筋細胞となり、*in vitro* でも *in vivo* でも筋線維まで分化したことから、direct reprogramming 戦略による骨格筋再生治療が可能と考えられた。今後は、リプログラミングと大量供給が可能な体細胞の選択、効率の良い欠損遺伝子導入治療との組み合わせについて研究を進める必要がある。

Abstract

Skeletal muscle regeneration therapy

Yutaka Ohsawa, M.D.

Department of Neurology, Kawasaki Medical School

(Clin Neurol 2011;51:922)

Key words: reprogramming, muscular dystrophy