



家田真樹

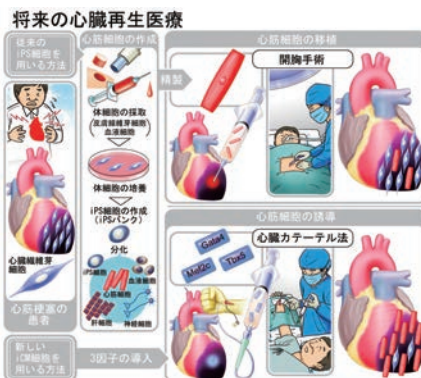
21世紀COEプログラムPD →
Gladstone Institute of Cardiovascular Research →
慶應大学医学部循環器内科 特任講師

心筋直接リプログラミングによる心臓再生

心臓病は死亡原因の常に上位を占め、新しい治療法の開発が望まれる。心筋細胞は終末分化細胞で再生できないため、心臓は障害を受けると線維癭痕化し最終的に心不全に至る。そのため心臓再生研究が注目を集めているが、臓器として捉えた場合、心臓は心筋、線維芽細胞、血管、神経などさまざまな種類の細胞より構成されており、包括的に心臓の発生・再生を理解する必要がある。しかしこれまでの研究では細胞間の相互作用やその制御機構は注目されておらず、また心臓内に存在する心筋以外の細胞を心筋に転換し心臓再生するという発想は皆無であった。私はまず臓器全体で発生・再生を理解するため、心臓発達における心筋細胞、神経、線維芽細胞の細胞間相互作用とその分子基盤に関する研究を行った。次にこれらの研究で得た異なる細胞間の遺伝子発現プロファイルをもとに、心筋細胞特異的に発現する遺伝子を見出し、さらにその中から心筋を誘導する心筋リプログラミング因子を同定した。最終的にはこの心筋リプログラミング因子を用いて心臓内線維芽細胞から心筋細胞を直接作製する全く新しい心臓再生法の開発を目標としている。

まず心筋と神経の相互作用の研究では心筋細胞から神経栄養因子や抑制因子のセマフォリンが分泌されていることを発見した。これらの分子により心臓内の神経発達が制御されること、その破綻が予想もしなかった心臓の発達異常や致死性不整脈、無痛性心筋梗塞などの心臓病の原因となることを示した (Ieda et al, J Clin Invest 2004, Circulation 2006, Nature Medicine 2007)。またこれまで不明であった心臓内に多数存在する線維芽細胞の発生過程における役割を明らかにした。心臓内の線維芽細胞が特異的分泌たんぱくを産出し心筋細胞の成長に寄与していることを示した (Ieda et al, Dev Cell 2009)。現在、臓器連関、細胞間相互作用研究は循環器病学で注目の研究分野となっている。

2010年には複数の心筋特異的転写因子の導入により線維芽細胞から心筋細胞を直接誘導することに成功した (Ieda et al, Cell 2010)。これは長年にわたり達成困難と考えられていた研究であり、体細胞を特定の因子を用いて目的の細胞に直接転換するという新たな研究領域の先駆けとなる発見であった。2012年には生体内でも心筋リプログラミング因子の直接導入によりマウス心筋梗塞部の線維芽細胞から心筋細胞への直接転換に成功した (Inagawa et al, Circ Res 2012)。この直接リプログラミングによる新しい心臓再生法は内在する心臓線維芽細胞を直接心筋細胞に転換し臓器を再生するという従来にない独創的な研究であり、臨床への応用や発生・再生研究への波及効果が期待される。



【図】
iPS細胞を用いた心臓再生(上)と心筋直接誘導法による新しい心臓再生法(下)の比較

代表論文

1. Ieda, M., Fu, J.D., Delgado-Olguin, P., Vedantham, V., Hayashi, Y., Bruneau, B.G., and Srivastava, D. Direct Reprogramming of Fibroblasts into Functional Cardiomyocytes by Defined Factors, Cell 142:375-386, 2010.

21世紀COE/グローバルCOEに参加して

現在行っている心筋リプログラミング研究は海外で開始した研究ですが、そこにつながった細胞間相互作用の研究は主に留学前に慶應大学で行ったものです。21世紀COE/グローバルCOEでの基礎研究の積み重ねのおかげで当時は全く予想もしなかった大きな発見につながりました。またCOE拠点形成事業が行っているCOEX MEETINGでもこれまでに3回発表させていただき、そこで自分の研究内容を他の人に伝える技術や方法などを福田先生、松尾先生ほか多くの先生方より御指導いただきました。ここで学んだことは現在の海外発表や研究費のヒアリングの際にも大いに役立っています。このように私の研究者としての基礎を育ててくださった場としてCOE拠点形成事業の関係者各位に感謝します。