

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	斉 藤 陽 一
主 論 文 題 名 NEUROD1 efficiently converts peripheral blood cells into neurons with partial reprogramming by pluripotency factors (NEUROD1遺伝子と初期化因子による部分的リプログラミングを利用した末梢血細胞から神経細胞への直接転換の技術開発)				
(内 容 の 要 旨) ヒトiPS細胞（人工多能性幹細胞）を用いた疾患感受性細胞の作製は、病態解明や創薬研究に大きく貢献してきた。しかし、iPS細胞の樹立と分化誘導には時間と手間がかかるうえ、エピジェネティクス情報のリセットにより、後天的ゲノム修飾が関与する病態発症メカニズムを捉えにくくなる可能性が指摘されている。そこで近年、体細胞をiPS細胞の状態を経由せずに直接目的の細胞へと変換する「ダイレクトリプログラミング」という手法が注目されている。このダイレクトリプログラミングという技術は皮膚由来の線維芽細胞を用いることが多いため、採取時の侵襲性が高いという課題があった。 本研究では、採血後比較的容易に分離・調整することのできる末梢血中のT細胞に着目し、部分的リプログラミング技術を駆使した新たな神経細胞誘導法を確立した。具体的には、bHLH型転写因子NEUROD1と山中4因子（OCT3/4、SOX2、KLF4、c-MYC）をセンダイウイルスベクターに搭載しT細胞へ導入することで、約20日という短期間で神経細胞様形態を示す細胞が産生されることが分かった。これらの細胞につき、RNAシーケンスを用いた網羅的な遺伝子発現解析や電気生理学的試験を行ったところ、グルタミン酸作動性神経マーカーが高発現しており、電位依存性Na ⁺ チャネル阻害薬やグルタミン酸受容体拮抗薬による神経活動の抑止が確認された。以上のことより、誘導細胞の多くが機能的なグルタミン酸作動性神経細胞であることが明らかになった。 さらに、シングルセルRNAシーケンス解析やCre-LoxPシステムを用いた系譜解析の結果から、多くの細胞が、多能性幹細胞状態を経ずに血液細胞由来のエピジェネティクス情報を保持したまま神経細胞へ変換されることが示された。これは、従来のiPS細胞を介して神経細胞を誘導する方法とは異なり、エピジェネティック修飾を含む患者特有の情報を反映できる可能性が高まるため、特に加齢や環境要因による変化が重要となる神経疾患研究において大きな意義を持つ。 本技術は、ドナーの侵襲を大幅に軽減しつつ機能的な神経細胞を短期間に大量作製できる点で、ハイスループットスクリーニングによる創薬研究の迅速化に貢献すると期待される。加えて、部分的リプログラミングには細胞の若返り効果が示唆されており、将来的には加齢や神経変性疾患に対する革新的な治療法開発につながる可能性がある。以上より、本研究は疾患解明や創薬研究のみならず、遺伝子治療や再生医療の分野においても新たな研究基盤の構築へ寄与すると考えられる。				