



第 326 回つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：骨格筋幹細胞のリプログラミングと血管ニッチ：筋ジストロフィーの新たな治療法の開発

演者：朝倉淳 先生（あさくら あつし）

Stem Cell Institute, Paul & Sheila Wellstone Muscular Dystrophy Center, Department of Neurology, University of Minnesota Medical School

日時：2011 年 3 月 10 日（木）17:00-18:30

会場：4B482 室

要旨：

骨格筋の幹細胞であるサテライト細胞は、筋再生に必須である。我々は、骨格筋細胞誘導転写因子である MyoD がサテライト細胞の自己複製に対して抑制的に働いていることを見出した(1, 2)。さらに、我々は、サテライト細胞から人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) にリプログラムすることに成功した(3)。MyoD はこのサテライト細胞の iPS 細胞へのリプログラミングを抑制した。従って、サテライト細胞の自己複製及び iPS 細胞へのリプログラミングには、MyoD の抑制が必須であると考えられた。そこで我々は、MyoD の機能を抑制する bHLH 型転写因子として、Mouse Achaete Scute Homolog 4 (MASH4) を同定した。MASH4 は MyoD を阻害することにより、サテライト細胞の自己複製を正に制御していた。臨床応用としては、筋ジストロフィーの幹細胞移植に MASH4 遺伝子を導入したサテライト細胞が有効であると考えられる。最近、サテライト細胞の幹細胞ニッチとして血管系が注目されている。筋ジストロフィーにおける血管系の影響を解析する目的で、*Flt-1* ヘテロ変異マウス (*Flt-1*^{+/-}) とジストロフィン変異マウス (*mdx*) を掛け合わせ、*mdx:Flt-1*^{+/-} マウスを作成した。*Flt-1* は VEGF の負のリセプターとして働き、*mdx:Flt-1*^{+/-} マウスは骨格筋の血管密度が増加し、サテライト細胞の増加及び筋組織・機能の改善が観察された。さらにジストロフィンとユトロフィンの二重変異マウス (*mdx:utrophin*^{+/-}) はより重篤な筋ジストロフィーの表現系を示し、生後約 3 ヶ月で死亡するが、*mdx:utrophin*^{+/-}:*Flt-1*^{+/-} マウスの寿命は、約 5 ヶ月に延長された(4)。現在、筋ジストロフィーを含めた神経筋疾患の新たな治療法として *Flt-1* を阻害し血管新生を誘導する方法を、筋ジストロフィーモデルマウスを用いて検討中である。

1. Asakura A, Hirai H, Kablar B, et al. Increased survival of muscle stem cells lacking the MyoD gene after transplantation into regenerating skeletal muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 16552-16557. (2007)
2. Hirai H, Verma M, Watanabe S, et al. MyoD regulates apoptosis of myoblasts through microRNA-mediated down-regulation of Pax3. *J. Cell Biol.* (2010)
3. Watanabe S, Hirai H, Asakura Y, et al. MyoD gene suppression by Oct4 is required for reprogramming in myoblasts to produce induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* In press. (2011)
4. Verma M, Asakura Y, Hirai H, et al. *Flt-1* haploinsufficiency ameliorates muscular dystrophy phenotype by developmentally increased vasculature in *mdx* mice. *Hum. Mol. Genet.* 19: 4145-4159. (2010)

本セミナーは、人間総合科学研究科生命システム医学専攻「医学セミナー」も兼ねており、単位の一環でもあります。また TSMM セミナーは、医科学セミナーIIに関連したセミナー(世話人:久武幸司)でもあります。

生命科学動物資源センターとの共催でもあります。

連絡先： 人間総合科学研究科 高橋 智 (内線 3383)

【筑波分子医学協会 (TSMM) 主催】HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

TSMM セミナー担当 筑波大学基礎医学系 加藤 広介