

## プレスリリース

本リリースのカラー版をご希望の方は  
下記担当者までご連絡ください。  
慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課  
広報担当 吉岡・三船



# 慶應義塾大学

Tel : 03-5363-3611 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

**解禁時間 (テレビ、ラジオ、WEB) : 2014年12月23日(火) 午前5時**  
**(新聞) : 2014年12月23日(火)付 朝刊**

2014年12月22日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## たった一つの遺伝子によりヒト皮膚細胞から血管の人工的作製 に成功

### — 虚血性疾患に対する血管新生療法に期待 —

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室の森田林平専任講師と吉村昭彦教授らは、久留米大学医学部心臓・血管内科学の安川秀雄准教授、佐々木健一郎講師との共同研究により、ヒトの皮膚細胞を血管内皮細胞（注1）に転換する遺伝子を同定しました。

血管は、組織細部に酸素や栄養等を運搬し、生命の維持に極めて重要な器官です。生活習慣病等による血管障害に対して、血管内皮細胞の移植は有効な治療法です。今回、本研究グループは血管内皮細胞の発生に重要な18種類の候補転写因子（注2）をヒト皮膚線維芽細胞（注3）に導入し、血管内皮細胞に直接転換させる因子を探索しました。その結果、たった一つの遺伝子 ETV2（注4）を導入することで、ヒト皮膚線維芽細胞を機能的な血管内皮細胞に転換できることを見出しました。

これまでもヒト皮膚線維芽細胞や羊水細胞に複数の転写因子を導入することで血管内皮細胞に転換できることが報告されてきましたが、本方法は、たった一つの遺伝子を導入することにより血管内皮細胞を作製できます。よって、高い効率と安全性を保ちながら、血管新生療法への新たな細胞ソースの開発につながるものと期待されます。

また、現在 iPS 細胞等を用い、様々な体細胞を分化誘導する研究が盛んであり、既に神経細胞や心筋細胞等の作製に成功しています。更に肝臓や腸管など立体臓器の再生も試みられていますが、細胞レベルの再生と異なり、臓器の作成・維持には血管網の付与が必須です。即ち、血管再生は臓器再生の成功を導く重要な条件の一つと考えられており、本研究結果は、臓器再生のためのより安全な血管内皮細胞の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2014年12月24日（米国東部時間）に米科学雑誌「アメリカ科学アカデミー紀要」のオンライン速報版に公開されます。

**上記の発表解禁日時の厳守をよろしくお願いたします。**

#### 1. 研究の背景

血管は、組織細部に酸素や栄養等を運搬し、生命の維持に極めて重要な器官です。血管は血管内皮細胞と壁細胞より構成されます。生活習慣病等により直接障害を受けるのは血管内皮細胞であり、血流障害に対する治療として血管内皮細胞の移植が有効です。実際に血管内皮前駆細胞（EPC）（注5）の移植は閉塞性動脈硬化症やバージャー病の血流障害に対して高い有効性を示しているのみならず、心筋梗塞や自己免疫疾患における血流改善の手段としても注目されています。しかし一方で、末梢血（注6）中での EPC の存在比率は非常に低く、治療に必要な細胞数を確保するには骨髓液や G-CSF（注

7) 投与後の末梢血から精製分離する必要があります。さらに、基礎疾患の重症度によっては採取自体が困難となる場合もあります。今回の研究で用いた、転写因子の導入による細胞転法を用いた血管内皮細胞の人為的分化誘導は、これらの問題の回避につながります。

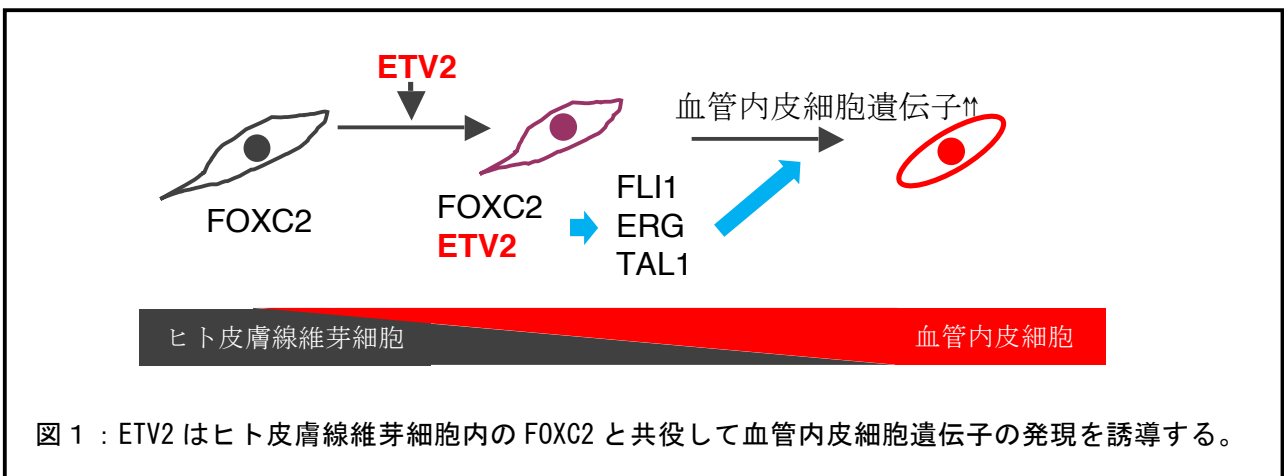
また、現在 iPS 細胞等の多能性幹細胞の培養あるいは直接細胞誘導法により様々な体細胞を分化誘導する研究が盛んであり、既に神経細胞や心筋細胞等の作製に成功しています。更に肝臓や腸管など立体臓器の再生も試みられていますが、細胞レベルの再生と異なり臓器の作成・維持には血管網の付与が必須です。即ち、血管再生は臓器再生の成功を導く重要な条件の一つと考えられています。

これら2つの観点「血流障害に対する治療」と「臓器再生の実現」から、試験管内での分化誘導による血管内皮細胞の作製は重要な課題です。これまでもヒト皮膚線維芽細胞や羊水細胞から血管内皮細胞を作成することが報告されていましたが、これらは複数の転写因子を導入し、特殊な細胞を利用する方法です。しかしより安全性を考慮すると、少ない転写因子で、かつ誰からでも採取可能な細胞を用いて血管内皮細胞を作成することが望まれていました。

## 2. 研究の概要と成果

血管内皮細胞は、発生の初期に、血液細胞と共通の前駆細胞から作られます。そこで私たちは血管内皮細胞のみならず血液細胞の発生にも重要な転写因子 18 種類をスクリーニング対象としました。その結果、たった一つの遺伝子 ETV2 を、健常人から採取したヒト皮膚線維芽細胞に導入するだけで、血管内皮細胞に 3~4%と高効率に転換することを見出しました。そのメカニズムとして、ETV2 は転写因子として働き、細胞内の別の転写因子 (FOXC2) と共役的に作用し、血管内皮細胞の分化に重要な様々な遺伝子 (ERG, FLI1, TAL1 等) の発現を誘導することで、ヒト皮膚線維芽細胞を血管内皮細胞に転換することを見出しました (図1)。

このヒト皮膚線維芽細胞から転換させた血管内皮細胞を免疫不全マウスの皮下に移植すると、1.5 ヶ月後に壁細胞で裏打ちされた成熟した血管の形成が観察されました (図2)。またマウスの下肢の血管を閉塞させて壊死を起こさせる下肢虚血モデルに移植した場合、有意に虚血を回復させることが分かりました。これらの実験により、本方法で作成されたヒト皮膚線維芽細胞から転換させた血管内皮細胞は、生体内でも機能的な血管を形成でき、虚血性疾患の治療に使用できることが明らかとなりました。本研究成果は、血管新生療法と臓器再生のためのより安全な血管内皮細胞の開発につながるものと期待されます。



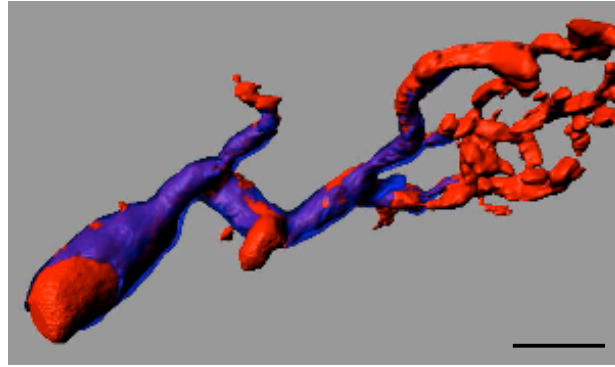


図2：ヒト皮膚線維芽細胞から転換させた血管内皮細胞を免疫不全マウスに移植したところ、1.5ヵ月後に一部の血管は壁細胞で裏打ちされた成熟血管となっている。(赤：血管内皮細胞、青：壁細胞) 黒線：50  $\mu$ m

### 3. 研究の意義・今後の展開

本研究により、たった一つの遺伝子 ETV2 を導入することにより、ヒト皮膚線維芽細胞を機能的な血管内皮細胞に直接転換できることが分かりました。この『人工的』血管内皮細胞は ETV2 が発現し続ければ安定ですが、ETV2 の発現をなくすと、血管内皮細胞のままに続ける細胞と、ヒト皮膚線維芽細胞に戻る細胞に分かれることも明らかとなりました。今後これらの細胞集団の違いをもたらす DNA レベルでの分子メカニズムを明らかにし、ヒト皮膚線維芽細胞から「ETV2 フリーの安定な血管内皮細胞」を誘導できる方法を開発できれば、臨床応用可能な、より安全な血管内皮細胞の開発につながるものと期待されます。またこれは、生体内での血管の発生のメカニズムの解明にも大いに役立つと考えられます。

### 4. 特記事項

本研究成果は主に以下の事業・研究領域・研究課題によって遂行されました。

独立行政法人科学技術振興機構 CREST

研究領域名：エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出

研究課題名：T細胞のエピジェネティック変化による免疫疾患制御

代表者：吉村昭彦

### 5. 論文について

タイトル (和訳)：“ETS transcription factor ETV2 directly converts human fibroblasts into functional endothelial cells”

(ETV2 はヒト線維芽細胞を機能的血管内皮細胞に直接転換する)

著者名：森田林平、鈴木麻友、笠原秀範、清水奈菜、七田崇、関谷高史、木村彰宏、佐々木健一郎、安川秀雄、吉村昭彦

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

(アメリカ科学アカデミー紀要) オンライン速報版で2014年12月24日(米国東部時間)に公開

## 【用語解説】

### (注1) 血管内皮細胞

血管の内表面を構成する細胞であり、血液中の成分や細胞と直接接触する。炎症により障害を受けると血管から剥離し血栓ができる。

### (注2) 転写因子

遺伝子の発現を調節するタンパク質であり、特定の塩基配列の DNA に結合することで特定の遺伝子の発現を調節する。また転写因子は他のタンパク質と結合し、様々な修飾を受けることによりその作用の強さを変えることができる。

### (注3) 線維芽細胞

全身の結合組織を構成する細胞である。皮膚ではコラーゲン等を産生し皮膚の機能を維持している。全てのドナーからの採取が比較的容易なことより、皮膚の線維芽細胞は iPS 細胞の元となる細胞として利用されている。

### (注4) ETV2

遺伝子の発現を調整する転写因子のひとつ。ETV2 が作れないマウスでは血管と血液ができないために発生の初期段階で胎生致死となることから、ETV2 は血管と血液の初期形成に必須の分子とされている。一方、ヒトの組織では精巣以外には殆ど発現していない。

### (注5) 血管内皮前駆細胞 (EPC)

末梢血（後述）中に存在する骨髄由来の細胞であり、炎症・虚血・創傷等の刺激により成熟血管内皮細胞に分化し新たな血管を形成する。重症末梢閉塞性動脈疾患に対する血管再生療法に用いられており、良好な虚血改善が認められている。

### (注6) 末梢血

血管の中を流れている通常の血液であり、赤血球等様々な細胞が存在する。血液検査の際には腕の血管から末梢血を採取する。

### (注7) G-CSF

顆粒球コロニー刺激因子の略称であり、その投与により骨髄から末梢血に一部の白血球を動員させその機能を高める。がん化学療法後の白血球減少症の治療に用いられている。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。（注：リリースによって送信先は変わります。）

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部  
微生物学・免疫学教室  
森田林平（もりたりんぺい）専任講師  
吉村昭彦（よしむらあきひこ）教授  
TEL:03-5363-3767 FAX 03-5360-1508  
E-mail: rimpeim@a7.keio.jp  
<http://new.immunoreg.jp/>

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:吉岡、三船  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3 5  
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612  
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>