

【目的】 この10年ほどで胚性幹 (ES) 細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞などの多能性幹細胞 (PSCs) から心筋細胞を効率よく誘導する手法が開発され、患者由来のヒト iPS 細胞を用いた心臓疾患研究が現実のものとなりつつある。しかしながら、このような PSCs から試験管内で作製される心筋細胞 (PSC-CMs) は未成熟であり、胎生期相当より試験管内では成熟しないことが明らかになってきた (Uosaki, Cell Rep, 2015)。そのため、成人になってから発症する心臓疾患の試験管内での疾患研究は未だ困難であると言える。我々は PSC-CMs を新生仔の心臓内に移植することで、成体相当まで成熟可能であることを示した (Cho, Cell Rep, 2017)。この結果から、PSC-CMs の内在的な転写プログラムが破綻しているのではなく、心臓組織にある細胞外微小環境やホルモンなどの液性因子といった外因性のシグナルの欠如が試験管内で PSC-CMs が成熟しない原因であると考えられた。そこで、本研究では新しい心筋細胞成熟レポーターと定量的成熟度評価系を用いて外因性シグナル、特に核内受容体アゴニストおよび細胞外マトリックスについて PSC-CMs に対する成熟促進効果について評価を行った。

【方法】 我々はこれまでの研究で、アゴニスト既知の核内受容体 20 種類が心筋細胞成熟過程で活性化している可能性を見出した。また、心筋細胞が成熟する時期特異的に発現する細胞外マトリックスを同定した。そこで本研究では、これら核内受容体アゴニストおよび細胞外マトリックスが実際に心筋細胞の成熟を促進するかを検証した。検証には、トランスクリプトームにより心筋細胞の成熟度を定量的に評価する手法を用いた。

【結果】 核内受容体アゴニスト X、Y、Z (知財上の観点からアゴニスト名は未公表) の組み合わせにより心筋細胞の成熟を促進することを見出した。一方、細胞外マトリックスではレポーター発現の増加や細胞形態の変化は認められたものの、トランスクリプトームとして評価できる成熟は見られなかった。

核内受容体アゴニスト処理による心筋細胞の成熟

