

【目的】ダイレクトリプログラミングは、幹細胞へ戻す初期化プロセスを経ないため、初期化プロセスを経る分化誘導法と比して効率が約 10 倍増加する。しかし既存のダイレクトリプログラミング手法は、体細胞を iPS 細胞へ戻す初期化プロセスと基本的に同じ遺伝子導入法を用いている。そのため、プロセス数は軽減されるが、発がん化リスクおよびコストの問題などは解決されていない。そこで本研究では、新しいダイレクトリプログラミング技術として、細胞の「形態」に着目した。私たちの体を構成する細胞は、それぞれの機能に応じた特徴的な形態をもっている。そのため、細胞の形態を操作することにより、その機能を変化させることができる可能性を秘めている。すなわち、細胞の形態制御が、ある体細胞から別の体細胞への直接的な変化を実現する可能性である。これは、既存の再生・細胞医療の複雑なプロセスを劇的に簡略化させるとともに、そこに内包されるがん化リスク、コスト問題を克服する。本課題では、線維芽細胞（スタート細胞）から脳組織を構成するアストロサイト（ターゲット細胞）へのダイレクトリプログラミングを試みた。アストロサイトをターゲット細胞とした理由は、脳組織を構成するアストロサイトなどの細胞は一度損傷を受けると再生が難しく、再生医療技術による展開が強く必要とされる一つの細胞であるためである。

【方法】スタート細胞にはヒト新生児皮膚線維芽細胞を用いた。ターゲット細胞には、脳神経アストロサイトを使用した。アストロサイトを形態拘束なしに二次元培養し、その画像を取得した。そして、フォトリソグラフィを使用し、ガラス基板にそのパターンを形成し、モールドとした。そのモールドの細胞培養基板となる PDMS を流し、パターンが凸状となる細胞培養基板を作製した。その後、凸部に細胞接着分子であるフィブロネクチンをコーティングし、スタート細胞であるヒト新生児皮膚線維芽細胞を播種した。

【結果】形状拘束を行わず二次元培養したヒト新生児皮膚線維芽細胞においても、アストロサイトの分化マーカーである GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) は発現されたが、それよりも高い発現が、アストロサイトのパターン上に播種されたヒト新生児皮膚線維芽細胞において観察された。この結果は、スタート細胞をターゲット細胞の形状に制御することにより、スタート細胞がターゲット細胞へ分化する可能性を示唆している。

アストロサイト形状のマイクロパターン

