

80 遺伝子導入を伴わない毛乳頭細胞のリプログラミング

西江 渉

皮膚の毛包の毛球部に存在する毛乳頭細胞（dermal papilla cells、DP 細胞）は、Sox2、c-Myc に加え ALP も発現する特殊な組織幹細胞であり、*Oct3/4* のみ遺伝子導入すると初期化可能である。近年、遺伝子を導入せず化合物等で初期化する試みが報告されている。その際、DP 細胞を用いると他の細胞より効率的な初期化が期待できるが、DP 細胞を一旦培養系で維持すると組織幹細胞としての特性を急速に失ってしまう。本研究の目的は、組織幹細胞としての特性を維持可能な DP 細胞の培養法を確立し、遺伝子導入を伴わない DP 細胞の初期化を目指すことである。最初に、ヒト DP 細胞を FGF-2 を含有する既知の DP 細胞培養培地で培養したところ、継代に伴い ALP 発現陽性細胞が減少することを確認した。一方、DP 細胞を幹細胞用コンディション培地で培養すると、ALP 発現陽性細胞を培養可能だったが増殖は極めて緩徐であった。そこで、生体内の DP 細胞がラミニン 511 を含む多量の細胞外マトリクス（ECM）内に存在する点に着目し、ラミニン 511 上で DP 細胞を培養したところ、ALP 陽性細胞を選択的に培養可能であることが判明した。培養 DP を新生仔マウス表皮細胞と共にヌードマウス皮下へ投与したところ、新たに毛包が誘導され、組織幹細胞としての特性を維持していることを確認した。ラミニン 511 による DP 細胞への増殖効果は、 $\beta 1$ インテグリンを介し Akt のリン酸化を伴うシグナル経路のほか、 $\beta 1$ インテグリン非依存性の未知の因子の関与が予想された。最後に、DP 細胞をラミニン 511 上で BMP4 とルテオリン、FGF-2 を含む加えた幹細胞用培地で培養したところ、RNA レベルで *Oct3/4*、*Nanog* が発現誘導されることを確認した。本研究によって、組織幹細胞としての機能を維持した DP 細胞の培養法開発が確立され、培養条件によって幹細胞マーカーが発現誘導可能であることが判明した。近い将来、遺伝子導入を伴わない DP 細胞のリプログラミングの実現が期待できる。

培養毛乳頭細胞によって免疫不全マウス皮下で誘導された毛包組織

