

平成 28 年 3 月 1 日

間葉系幹細胞の新規マーカー分子メフリンの同定と機能解析

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）腫瘍病理学の高橋 雅英（たかはし まさひで）教授、榎本 篤（えのもと あつし）准教授、消化器内科学の後藤 秀実（ごとう ひでみ）教授、前田 啓子（まえだ けいこ）特任助教らの研究グループは、間葉系幹細胞の新たなマーカー分子としてメフリン（Meflin）を同定しました。

間葉系幹細胞は、骨髄や全身臓器の血管周囲に分布し、骨、軟骨、脂肪へ分化する能力を有する組織幹細胞の一つです。間葉系幹細胞は、周囲の免疫環境を調節する能力を有することも知られています。間葉系幹細胞を用いた再生医療や細胞移植療法は、拒絶反応を起こしにくく腫瘍形成能も低いことから、実に多様な疾患に対して応用が期待されています。また、癌や線維症の病態形成にも深く関与しています。

しかしながら、間葉系幹細胞の生物学的機能や治療効果をもたらす機序は、未解明の点も多数あります。その理由の一つとして、間葉系幹細胞を特異的に識別する単一マーカー分子が同定されていないことが指摘されていました。

榎本准教授、高橋教授らの研究グループは、間葉系幹細胞とその類縁の細胞に発現する新規分子として、メフリンを同定しました。メフリンは、間葉系幹細胞の中でも特に未分化な間葉系幹細胞に高く発現しており、同細胞が骨、軟骨、脂肪へ分化するとメフリンの発現が顕著に低下することが明らかになりました。また、培養細胞とノックアウトマウスを用いた実験では、メフリンは、間葉系幹細胞を未分化な状態に維持する機能を有することも明らかにしました。

以上の結果から、メフリンは未分化な間葉系幹細胞の新規マーカー分子であると考えられ、間葉系幹細胞の効率的な採取、間葉系幹細胞が関わる癌や線維症などの病態解明、さらには各種再生医療や細胞治療法の機序の解明に役立つ可能性が示されます。

本研究成果は、英国科学誌「サイエンティフィック・リポート」（英国時間 2 月 29 日付の電子版）に掲載されました。

間葉系幹細胞の新規マーカー分子メフリンの同定と機能解析

【ポイント】

- ・間葉系幹細胞は骨髄や全身の臓器に存在する組織幹細胞で、骨、軟骨、脂肪などに分化することが知られています。また、癌や線維症など多くの疾患の病態に関わることも知られています。また、心臓疾患、脊椎損傷、関節症などに対する再生医療への応用、あるいは移植片対宿主病（GVHD）や炎症性腸疾患などの難治性疾患に対する細胞治療法においても有効性が期待されている細胞です。しかしながら、これまでに間葉系幹細胞に特異的なマーカー分子は報告されていませんでした。
- ・研究グループは、間葉系幹細胞に発現する新規の細胞表面マーカー分子としてメフリン（Meflin）を同定しました。メフリンは、間葉系幹細胞とその類縁とされる細胞（血管周囲線維芽細胞など）に発現する分子であり、過去に報告されている間葉系幹細胞のマーカーに比べてより特異的であることが判明しました。
- ・また、研究グループは、メフリンが間葉系幹細胞をより未分化な状態に維持するための機能を有することを培養細胞とノックアウトマウスを用いた実験系により、示しました。
- ・メフリンの発見は、未分化な間葉系幹細胞の効率的な採取や、間葉系幹細胞が関わる疾患の機序の解明、さらには、各種細胞療法の機序の解明に役立つ可能性があります。

【背景】

間葉系幹細胞は培養皿における付着増殖能、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞への分化能、および複数のマーカー分子の発現によって定義される細胞であり、骨髄の他、全身臓器の血管周囲に存在することが知られています。また、心臓疾患、脊椎損傷、関節症などに対する再生医療への応用、あるいは移植片対宿主病や炎症性腸疾患などの難治性疾患に対する細胞治療法においても、有効性が期待されている細胞です。拒絶反応は起こしにくく、腫瘍形成能が低いことも同細胞を用いた細胞治療法の利点とされています。しかしながら、間葉系幹細胞の生物学的機能や治療効果をもたらす機序は、不明な点も多く残されています。その理由の一つとして、間葉系幹細胞を識別する特異的な単一マーカー分子が同定されていないことが挙げられています。

【研究成果】

1. メフリンは未分化な間葉系幹細胞のマーカー分子である。

研究グループは、間葉系幹細胞とその類縁の細胞（血管周囲線維芽細胞など）に特異的に発現する分子として、膜型および分泌型分子であるメフリンを同定しました。メフリンは、骨髄や各臓器の血管周囲の細胞に発現しており、過去の研究で明らかにされてきた間葉系幹細胞の局在部位とも一致しました。一方で、上皮細胞や平滑筋細胞、神経細胞、各種癌細胞などには発現が認められませんでした。メフリン遺伝子は、眼の網膜に発現する遺伝子として 20 年近く前に同定されていましたが、現在までその機能は明らかにされていませんでした。研究グループは、メフリンの発現は未分化な間葉系幹細胞で特に高く、同細胞が骨、軟骨、脂肪へ分化するとメフリンの発現が顕著に低下することを見出しました。これらの結果は、メフリンが未

分化な間葉系幹細胞のマーカー分子であることを示しています。

2. メフリンは間葉系幹細胞の未分化能の維持に関与する。

間葉系幹細胞にメフリンを過剰発現させた場合、対照群の細胞と比較して骨、軟骨への分化が抑制されました。また、メフリン遺伝子を欠失させたノックアウトマウスでは、対照群マウスと比較して骨伸長の促進や骨芽細胞数の増加が認められ、間葉系幹細胞から骨への分化が異常に促進されていることが明らかとなりました。以上の結果より、メフリンは、間葉系幹細胞を未分化な状態に保つ機能を有していることが明らかになりました。

【今後の展開】

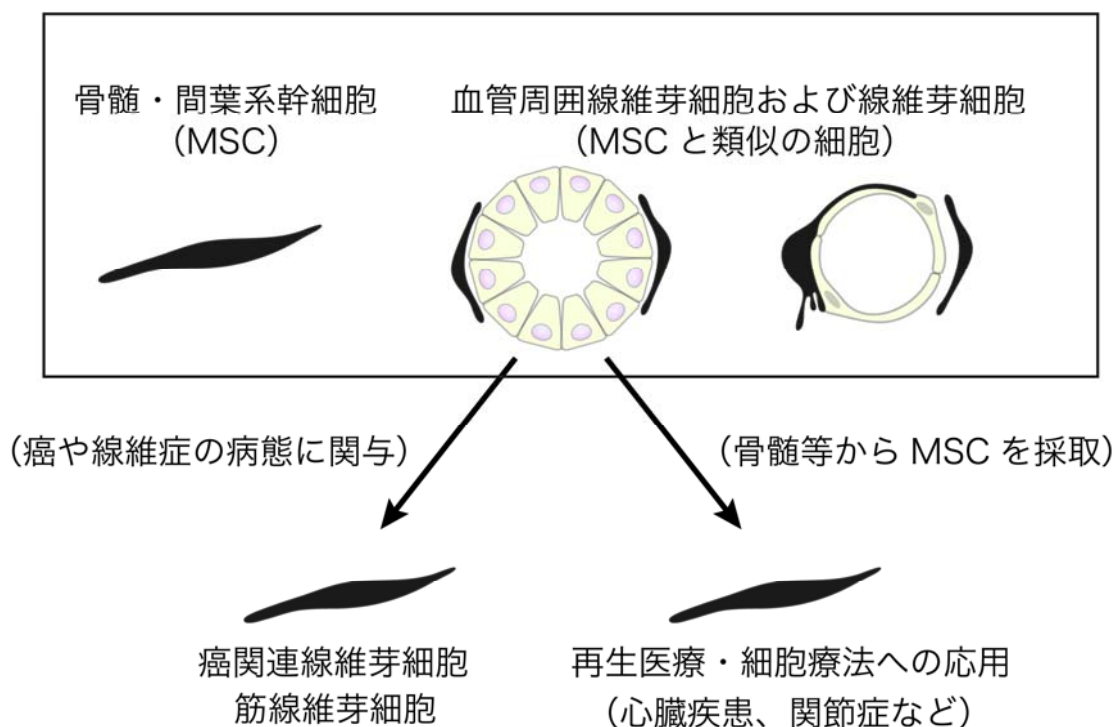
メフリンは、間葉系幹細胞の新規マーカー分子であり、過去に同定されたマーカー分子よりも特異性が高いと考えられます。本研究は、未分化な間葉系幹細胞の効率的な採取、同細胞が関与する様々な疾患（癌、線維症など）の病態の解明、あるいは同細胞を用いた再生医療や細胞治療法の機序の解明に役立つ可能性があります。

【用語説明】

メフリン：メフリン遺伝子から発現するタンパク質のこと

間葉系幹細胞：組織幹細胞の一つで、古典的には骨髄中に含まれる幹細胞のうち、培養皿に付着して増殖し、骨、軟骨、脂肪祖式などへの多分化能を有する細胞と定義される。近年は骨髄以外にも多くの臓器の血管周囲に存在することが示されている。癌の間質形成、各臓器の線維症の病態に関わるとされる他、様々な難治性疾患に対する細胞療法への応用が期待されている。

Meflin 陽性細胞



【発表雑誌】

Keiko Maeda, Atsushi Enomoto, Akitoshi Hara, Naoya Asai, Takeshi Kobayashi, Asuka Horinouchi, Shoichi Maruyama, Yuichi Ishikawa, Takahiro Nishiyama, Hitoshi Kiyoi, Takuya Kato, Kenju Ando, Liang Weng, Shinji Mii, Masato Asai, Yasuyuki Mizutani, Osamu Watanabe, Yoshiki Hirooka, Hidemi Goto and Masahide Takahashi. Identification of Meflin as a Potential Marker for Mesenchymal Stromal Cells. *Scientific Reports* (英国時間 2016 年 2 月 29 日付けの電子版に掲載)

【English ver.】

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2015/meflin_20160301en.pdf