

分化初期の酸化ストレスが細胞運命を変えるメカニズムを解明 -酸化ストレスに関連する病気の新たな治療法に期待-

ポイント

- ① 細胞は正常に分化することで生体の恒常性を維持しています。これまでに内在性の酸化ストレスが細胞運命を変えて、様々な病気を引き起こすことが示唆されてきました。しかしそのためには、細胞内環境を再現するヒトモデル細胞の構築が必須となります。
- ② 酸化ストレスを分化の任意の時期に制御できるヒト iPS 細胞の樹立に成功しました。分化初期の酸化ストレスは転写因子 FOXC1 を介して内胚葉分化を抑制し細胞運命を変化させます。
- ③ 酸化ストレス関連の病気、発がんやアルツハイマー病などのメカニズム解明と治療法開発が期待されます。

概要

細胞は正常な分化過程を経ることで、組織を形作り生体の恒常性を維持しています。この分化が損なわれることは、発がんをはじめとする病気と密接に関連しています。一方で、酸化ストレスはがんや神経変性疾患など、様々な病気と関係しています。細胞の分化運命における酸化ストレスの役割を明らかにすることは病気のメカニズムを明らかにするために重要です。しかし酸化ストレスは、主に細胞の生命活動に伴って増加するものであることから、内在性の酸化ストレスをコントロールして細胞内環境を再現するモデル細胞の構築が必須となります。

九州大学大学院医学研究院基礎放射線医学分野の岡 素雅子客員研究員（筆頭・責任著者）、大野 みずき助教らの研究グループは様々な組織への分化が可能なヒト iPS 細胞(※1)を用いて、分化のどの段階でも任意の量の酸化ストレスを制御できる新しいシステムを開発しました。内胚葉系(※2)への初期分化段階で細胞内の酸化ストレスを増加させると、転写因子(※3) FOXC1 の一過性の発現増加を介して内胚葉分化が抑制されることを見出しました。我々は、この細胞がマウスにおいて腫瘍形成能を持つことを報告しています。FOXC1 は通常、早期中胚葉の分化段階で発現している因子です。一方で、肝細胞がんや膵がん、大腸がんなどのがんで発現が増加しており、がん細胞の増殖や転移に重要な役割をもつことが知られています。異なる胚葉マーカー発現が予定された胚葉への分化を抑制することが知られていることから、酸化ストレスが中胚葉マーカー FOXC1 発現を介して内胚葉への分化運命を変えることでがん化を引き起こすことが示唆されます。

今回の研究成果は、酸化ストレスにより引き起こされる病気のメカニズムの解明と、新たな治療法の開発に期待されます。

本研究成果は英国の雑誌「Cell Death Discovery」に 2022 年 4 月 1 日（金）に掲載されました。

【研究の背景と経緯】

生体内において酸素の90%は細胞内小器官であるミトコンドリアで消費されます。そのうち1-5%がミトコンドリアにおける細胞内呼吸に伴って活性酸素種 ROS (※4)として変換されます。ROSは細胞の分化や増殖に重要な役割を持っています。一方、細胞内で過剰に漏出したROSが幹細胞分化を阻害することが示唆されることから、細胞が正常な分化運命を辿り組織を構築していくためにはROS生成量の精密な制御が重要であると考えられます。ROSは加齢とともに起きるミトコンドリア機能不全や抗酸化酵素活性の低下により増加していきます。生じた過剰なROSが細胞の分化や増殖を損なうことで神経変性疾患や発がんの原因になることが示唆されています。以上により、細胞運命におけるROSの役割を明らかにすることは極めて重要です。これまでにROSの研究は主に、細胞外からROS誘導剤や抑制剤を投与する方法が用いられてきました。しかしROSは主に細胞の生命活動に伴って増加するものであることから、内在性のROS生成をコントロールして細胞内環境を再現するヒトモデル細胞の構築が必須となります。

【研究の内容と成果】

ミトコンドリアの呼吸鎖複合体II(※5)は4つのタンパク質SDHA, SDHB, SDHCそしてSDHDにより構成されています。このコハク酸-ユビキノン酸化還元酵素をコードするSDHC遺伝子は、家族性パラングリオーマ(※6)の原因遺伝子として報告されています。マウスにおいてミトコンドリアのSDHC変異(I69E)タンパク質を発現させると、ミトコンドリアの複合体IIの機能不全を介してROS産生が増加し、胎児発育遅延がおきることが報告されています。我々は、Tet-on ProteoTuner 遺伝子発現誘導システムを用いて、ROSを増加させるSDHC変異(I69E)タンパク質と、ROSを分解する酵素カタラーゼの両方の発現を細胞内でコントロールできる、ヒトiPS細胞株を樹立しました(図1: Tet-on ProteoTuner システム)。この系により、ヒトiPS細胞がさまざまな胚葉系に分化する任意の段階で、任意の量のROSを産生、消去させることができます。内胚葉への初期分化段階で細胞内のROS量を増加させると、転写因子FOXC1の発現が増加し、内胚葉への分化が抑制されることを見出しました。さらに分化早期の段階でFOXC1発現を抑制すると内胚葉分化は改善しました。

FOXC1は早期中胚葉の分化段階で発現している因子ですが、一方では肝細胞がんや膵がん、大腸がんなどのがんで発現が増加しており、がん細胞の増殖や転移に重要な役割をもつことが知られています。我々は、この細胞がマウスにおいて腫瘍形成能を持つことを報告しています(Carcinogenesis, 1-8, doi: 10.1093/carcin/bgz081,2019)。異なる胚葉マーカーの発現が予定された分化の方向を抑制することが知られていることから、ROSが中胚葉マーカーFOXC1発現を介して内胚葉への分化運命を変えることで、がん化を引き起こすことが示唆されます(図2: 細胞運命の変更)。

【今後の展開】

分化阻害による細胞運命の転換は、発がんとの強い関わりがあります。がん幹細胞(※7)は正常な幹細胞と比較すると、分化能が限られていることが知られており、がん化能をもつ幹細胞において、その分化能を回復させることでがん化を効果的に予防することが期待できます。我々が樹立したヒトiPS細胞株は、肝細胞、膵臓β細胞、心筋細胞や神経前駆細胞など多種の細胞に分化誘導することができることができます。本研究で確立したシステムを用いることで、分化初期の過剰なROSにより引き起こされるシグナルを明らかにし、酸化ストレス関連の病気のメカニズム解明とその新たな治療の開発を目指します。

図 1

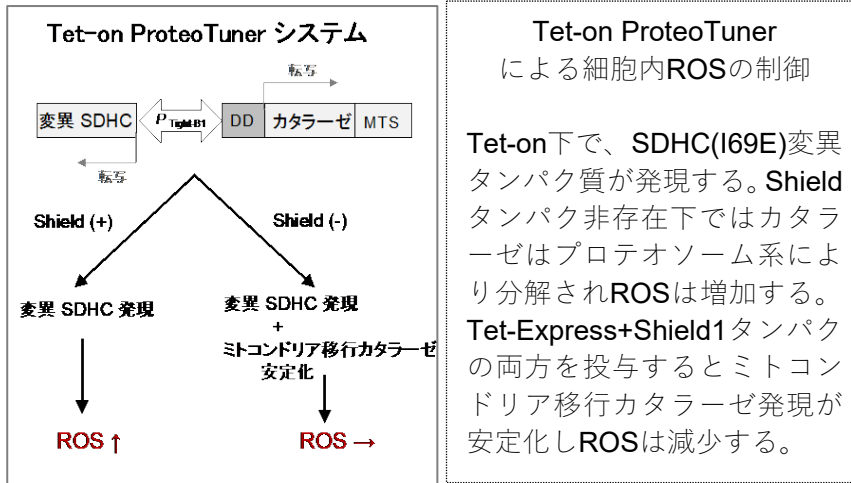
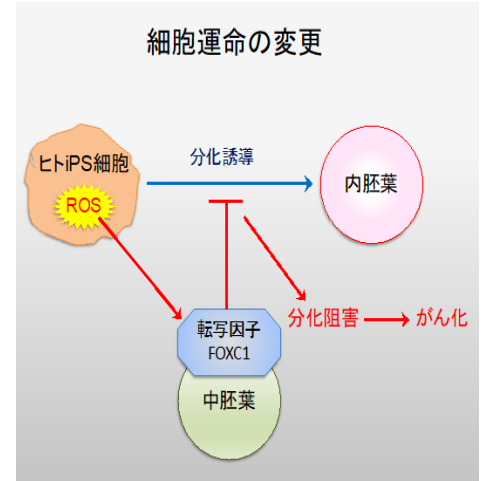


図 2



【用語解説】

(※1) ヒト iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells)

ヒト体細胞に遺伝子導入等により初期化することで作られる、様々な組織に分化する能力と増殖する能力をもつ多能性幹細胞。

(※2) 内胚葉

多細胞動物の発生初期に形成される細胞層(胚葉)の最も内側の部分。消化管や呼吸器などに分化する。

(※3) 転写因子

DNA に特異的に結合し近傍の遺伝子発現を制御するタンパク質。

(※4) 活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species)

酸素分子由来の不安定で酸化力の強い分子群。生体を構成する脂質、タンパク質や核酸を酸化することでシグナル伝達や免疫反応等に関わる。一方で、過剰な産生は細胞を障害し、発がんや神経変性疾患、糖尿病、心血管疾患、関節リウマチなど様々な病気をもたらす要因となる。

(※5) ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 II

ミトコンドリア内膜上に存在するタンパク質複合体で、細胞内呼吸(酸素を用いたエネルギー産生)を行なっている。呼吸鎖複合体 I-IVのうち、複合体 II はコハク酸を基質として酸化する。

(※6) 家族性パラガングリオーマ

頭蓋底・頸部・胸部などの傍神経節(神経細胞の集まり)から発生する、遺伝性の腫瘍。

(※7) がん幹細胞

腫瘍の中に存在する細胞で、自己複製能と腫瘍を構成する様々な細胞に分化する能力を持つ細胞。がんの再発や転移に関わることからがん治療における重要な標的とされる。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (18K07250)、Takeda Science Foundation の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌: Cell Death Discovery (2022) 8:150

タイトル: Endogenous ROS production in early differentiation state suppresses endoderm differentiation via transient FOXC1 expression

著者名: Sugako Oka*, Teruhisa Tsuzuki, Masumi Hidaka, Mizuki Ohno, Yoshimichi Nakatsu, Mutsuo Sekiguchi (*責任著者)

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00961-2>

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学医学研究院 岡 素雅子（オカ スガコ）

TEL：080-3228-5790

Mail：sugako@mbr.nifty.com

九州大学医学研究院 基礎放射線医学分野 大野 みずき（オオノ ミズキ）

TEL：092-642-6143 FAX：092-642-6145

Mail：mizuki.ohno.700@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp