

薬物による線維芽細胞リプログラミングで得られた 視細胞は視機能を再建する

Mahato B, Kaya KD, Fan Y, et al.
Pharmacologic Fibroblast Reprogramming Into Photoreceptors Restores Vision
Nature. 2020 ; 581 : 83-8.

この論文はヒト線維芽細胞に化合物を添加することによりダイレクトリプログラミングを起こし視細胞を作製、それを視細胞変性マウスに移植し、視機能を回復したという報告である。

ダイレクトリプログラミングは線維芽細胞から *MyoD* 遺伝子の導入により筋肉細胞を作り出した、*NeuroD* *Ascl1* などで神経細胞を作り出したところから始まったが、初期にはその組織特有の遺伝子の発現はあるものの、元の線維芽細胞特有の遺伝子発現を消失させることができなかった。その後、線維芽細胞の遺伝子プロファイルを失った肝細胞を作ることに成功しているが、この論文でも線維芽細胞の特徴的な遺伝子は抑制し、視細胞特有の遺伝子発現をみている。しかも化合物によるダイレクトリプログラミングであり、十分とはいえないもののその機能も視細胞変性マウスへの移植による視機能回復で確認している。では、この手法は臨床的にはどういう位置付けになるだろうか。

現在、均質な視細胞を作り出す方法は多能性幹細胞から作ったオルガノイドを用いる方法で、2020年6月にiPS細胞由来幼若網膜オルガノイドから小さな網膜シートを切り出して組織として移植する臨床研究が了承され、現在準備中である。線維芽細胞からダイレクトリプログラミングで作った視細胞はオルガノイド由来視細胞に比べ、まだ均一性を担保することが難しい。それでもダイレクトリプログラミングはiPS細胞を作製する必要がなく細胞製造期間を短縮できるため、自家移植ではアドバンテージがある。ただし、中枢神経は拒絶反応が少ないため自家移植のメリットは網膜色素上皮に比べ少ない。また、生体内でのダイレクトリプログラミングによる視細胞生成と機能回復の研究も報告されており、コントロールははるかに難しいものの成功すればさらにメリットがあるであろう。

株式会社ビジョンケア
高橋 政代