多能性幹細胞における細胞膜受容体シグナルの役割

石塚 俊晶, 五嶋 葉月, 小澤亜也子, 渡邊 康裕

胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) といった多能性幹細胞は, 自己複製能と多分化能を有することが知られている (1). 特に, 体細胞より人工的に作製できる iPS 細胞は, 倫理面や移植免疫の問題をクリアできるため, 幹細胞治療の有力なソースとして期待されている. これまでの研究により, 多能性幹細胞の多分化能の維持, 増殖, あるいは特定の細胞への分化誘導に, いくつかの細胞膜受容体を介したシグナルが関与していることが明らかになっている. マウス ES/iPS 細胞における多分化能維持および増殖には, Leukemia Inhibitory Factor (LIF) による LIF 受容体を介した Jak/Stat3 の活性化が重要であり, Wnt 受容体による LIF シグナルとの協調作用なども報告されている. 一方, 多能性幹細胞における G タンパク質共役型受容体の役割に関しては, Han らが, マウス ES 細胞において, アドレナリン受容体やアンジオテンシン受容体の刺激が DNA 合成や細胞増殖を促進させることを明らかにし, それらの受容体の関与を示唆している (2). 我々も, α_1 -アドレナリン受容体を介した刺激が, Jak/Stat3 には影響せず, MEK/ERK および PI3K/Akt の活性化を介して, LIF 存在下のマウス iPS 細胞の増殖を促進させることを見出した (3). さらに, ヒト iPS 細胞においても, α_1 -アドレナリン受容体やアンジオテンシン type 1 受容体を介した刺激が増殖を促進させた. 一方, ヒト iPS 細胞における $G_{\alpha q}$ の発現を siRNA によりノックダウンさせると, MEK/ERK や PI3K/Akt のリン酸化低下とともに α_1 -アドレナリン受容体やアンジオテンシン type 1 受容体の刺激による増殖促進作用が阻害された (4). 以上のことから, 多能性幹細胞の増殖には Gq 共役型受容体シグナルが関与している可能性が考えられる.

マウスやヒトの ES/iPS 細胞の心血管系細胞への分化誘導には, TGF β スーパーファミリーの 1 つである Bone Morphogenetic Protein (BMP) やアクチビンの受容体シグナルが重要であることが明らかになっている. 一方, Yan らは, Gs 共役型受容体の 1 種である β -アドレナリン受容体の刺激が, マウス ES 細胞の心筋細胞への分化を促進することを報告している (5). また, cyclic AMP analog である dibutyryl cAMP の刺激

が, 心筋細胞や血管平滑筋細胞への分化を増強することも報告されている (6). 我々も, ヒト iPS 細胞を, BMP-4 およびアクチビンとともに β -アドレナリン受容体アゴニストであるイソプロテレノールで刺激すると, 心血管系細胞への分化促進作用が明らかになった (未発表データ). 一方, BMP, アクチビン, Wnt などの因子はマウス ES 細胞の神経分化を阻害するのに対して, レチノイン酸, FGF-8, dibutyryl cAMP などの因子は神経分化を促進することが報告されている. 我々は, マウス iPS 細胞由来胚様体をレチノイン酸とともにイソプロテレノールで刺激すると, 神経前駆細胞への分化が促進され, PKA 阻害薬 H89 の前添加によりその作用が抑制されることを明らかにした (7). これより, β -アドレナリン受容体を介した cAMP/PKA シグナルは, 多能性幹細胞から心血管前駆細胞あるいは神経前駆細胞への分化増強に寄与している可能性が示唆される.

多能性幹細胞をより効率的に増殖・分化させることができれば, 幹細胞治療のより有力な供給源になりうる可能性がある. その意味でも, 多能性幹細胞の薬理的制御に関する研究が, 今後の再生医療研究に与える影響は少なくないと考えられる.

著者の利益相反: 開示すべき利益相反はない.

文 献

- 1) Takahashi K, et al. Cell. 2006;126:663-676.
- 2) Han HJ, et al. J Cell Physiol. 2007;211:618-629.
- 3) Ishizuka T, et al. Eur J Pharmacol. 2011;668:42-56.
- 4) Ishizuka T, et al. Eur J Pharmacol. in press.
- 5) Yan L, et al. Develop Growth Differ. 2011;53:772-779.
- 6) Chen Y, et al. Cell Biol Int. 2006;30:301-307.
- 7) Ishizuka T, et al. Neurosci Lett. 2012;525:60-65.

キーワード: 多能性幹細胞, 細胞膜受容体, G タンパク質
防衛医科大学校 薬理学講座 (〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2)
E-mail: tishizu@ndmc.ac.jp 原稿受領日: 2013 年 6 月 10 日, 依頼原稿

Title: Involvement of membrane receptors in proliferation and differentiation of pluripotent stem cells
Author: Toshiaki Ishizuka, Hazuki Goshima, Ayako Ozawa, Yasuhiro Watanabe