

## なぜ筋肉と脂肪のハイブリッド細胞はできないのか？

### 筋分化と脂肪分化が排他的に起こる仕組みの解明

-肥満、再生医療などの治療応用に期待-

#### 概要

筋肉細胞と脂肪細胞は同じ間葉系の細胞から派生する発生的に近縁の細胞であるが、全く異なる性質を持つ。分化過程においてこれらの細胞の運命は排他的に決定され、それゆえそれぞれの個性は維持されている。しかしその仕組みについてこれまで明らかにされていなかった。筋分化と脂肪分化は、MyoD と PPAR $\gamma$  という 2 つのマスター制御因子によって、それぞれ制御されている。本研究において我々は、MyoD と PPAR $\gamma$  が拮抗的に作用することにより、筋肉細胞と脂肪細胞両方の特徴を併せ持つハイブリッド細胞の生成を、細胞自律的に抑制していることを見出した。MyoD と PPAR $\gamma$  は、それぞれ互いの分化プログラムを、エピジェネティックな制御を介した転写抑制とユビキチンプロテアソーム系を介したタンパク質分解という、異なるメカニズムを介して抑制していることを明らかにした。本研究は細胞の個性を維持するメカニズムに重要な知見を与えるものであり、肥満や、再生医療などの治療応用が期待される。

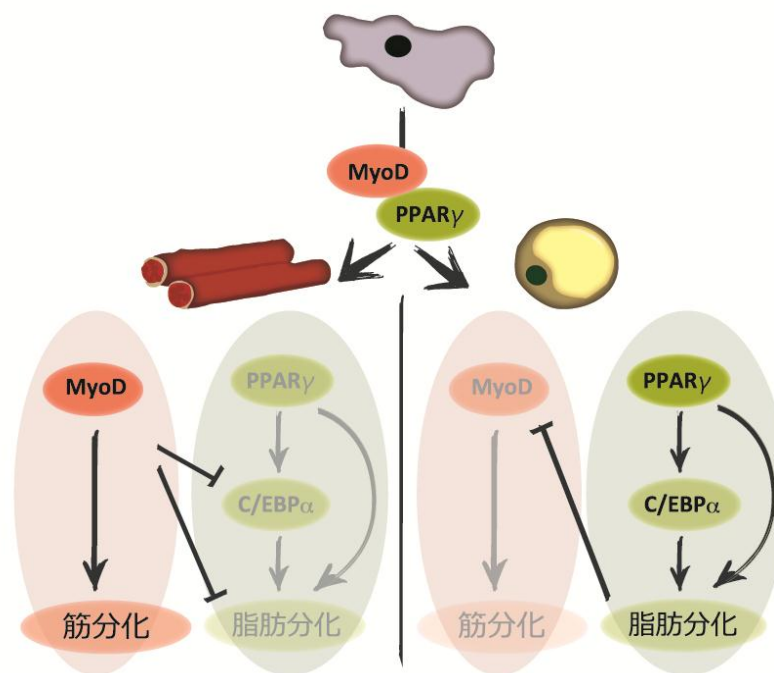
#### 1. 背景

我々の体は約 60 兆個の細胞から構成されており、およそ 260 種類の細胞に仕分けされている。それぞれの細胞型はマスター制御因子と呼ばれる少数の遺伝子によって制御されている。異なる細胞型を誘導するマスター制御因子の発現は、1 つの細胞内で同時に起こらないように調節されている。しかし生体内において細胞は無数の細胞外刺激にさらされており、それら外部シグナルが誤って 1 つの細胞内に異なる細胞型を誘導するマスター制御因子を発現させることもあり得る。我々の疑問は、異なる 2 つのマスター制御因子が細胞内に存在した時に、それぞれの細胞型の特徴を併せ持つハイブリッド細胞が生まれるのか、あるいは細胞の個性を保持しようとする仕組みが存在して、細胞はどちらかの一方の個性しか獲得しないのか、という点にあった。我々はこの疑問に答えるために、筋肉細胞と脂肪細胞の 2 つの細胞種に注目して研究を行った。筋肉細胞と脂肪細胞の分化は、MyoD と PPAR $\gamma$  という 2 つのマスター制御因子によってそれぞれ制御されることが分かっている。

#### 2. 研究手法・成果

間葉系幹細胞は筋肉や脂肪を含めた様々な細胞に分化することのできる多能性の幹細胞である。我々は間葉系幹細胞において、筋分化と脂肪分化それぞれのマスター制御因子である MyoD と PPAR $\gamma$  が、一つの細胞内でそれぞれの分化プログラムを誘導できるかどうか検討した。マウス間葉系幹細胞 C3H10T1/2

に、これら遺伝子をレンチウイルスを用いて導入した。MyoD のみ、あるいは PPAR $\gamma$ のみを C3H10T1/2 細胞に導入すると、ほぼ全ての細胞が筋肉、あるいは脂肪へと分化した。一方で MyoD と PPAR $\gamma$ の両方を同時に導入すると、筋肉、脂肪それぞれの細胞は観察されたが、両方の特性をもった細胞（脂肪滴をもつ筋繊維）は観察されなかった。また、myogenin や C/EBP $\alpha$ などの筋肉細胞あるいは脂肪細胞特異的遺伝子の発現は互いに排他的であった。これらのことから MyoD と PPAR $\gamma$ が、排他的に分化を制御していることが示唆された。次に我々は、MyoD と PPAR $\gamma$ 間の排他的相互作用を生み出すメカニズムについて検討した。その結果、脂肪細胞においては MyoD タンパク質そのものがユビキチン・プロテアソーム系によって分解されていることを見出した。一方で、筋肉細胞において、MyoD は、PPAR $\gamma$ の下流で脂肪分化を制御する転写因子 C/EBP $\alpha$ に対して、C/EBP $\alpha$ 遺伝子座のヒストンアセチル化を抑制することによって転写を抑制し、脂肪分化を抑制していることを見出した。すなわち、MyoD、PPAR $\gamma$ それぞれが誘導する分化プログラムは互いに排他的であり、転写抑制とタンパク質分解という別々のメカニズムを介して互いを抑制しあうことにより、細胞はどちらか一つの運命しか選び取ることができない、ということを示した。



### 3. 波及効果

本研究において、我々は筋分化と脂肪分化が互いに排他的に進行することによって細胞の個性を保持する仕組みを見出した。この発見は肥満や再生医療などの治療に応用されることが期待される。肥満や加齢に伴い、筋肉組織内には異所的に脂肪細胞が出現するが、その起源は筋肉細胞の前駆細胞である可

能性が示唆されている。本研究で見出した脂肪分化におけるプロテアソームを介した MyoD タンパク質の分解が、筋肉前駆細胞から脂肪細胞への運命変換に関与している可能性が考えられる。本研究の成果をもとに肥満の新しい治療戦略が生まれることが期待される。また、再生医療の分野においては、近年マスター制御因子の発現を操作することによって細胞運命を変換させ、組織の再生に必要な細胞を取得するという研究が注目されている。マスター制御因子間に分化の排他性が存在するという我々の発見は、そのような再生医療の研究に重要な知見を与えるものである。

#### 4. 今後の予定

今後は、脂肪分化において MyoD タンパク質が分解される仕組みについて、より詳細な解析を行っていく。また、MyoD タンパク質の分解を抑制することによって、脂肪細胞を減少させ肥満を治療することができるか、肥満のモデルマウスなどを使って検討する。また、本研究で発見された分化の排他性が、MyoD と PPAR $\gamma$ 以外のマスター制御因子間にも存在するか、存在するとすればその仕組みはどのようなものなのか検討する。