



機能改変型転写因子と発現時間制御による ヒト iPS 細胞からオリゴデンドロサイト分化誘導の高速化に成功

藤田医科大学(愛知県豊明市)精神神経・病態解明センター神経再生・創薬研究部門_石川充准教授、慶應義塾大学岡野栄之教授/再生医療リサーチセンターセンター長らの研究グループは、ヒト iPS 細胞^{※1}に対し分化誘導機能を改変した転写因子^{※2}の導入を行い、その発現時間の制御をすることでオリゴデンドロサイト^{※3}を短期間で効率よく誘導する新たな技術を開発しました。これにより、産生におよそ 100 日前後の培養を要すると考えられていた期間を短縮し、成熟オリゴデンドロサイトマーカー MBP(ミエリン塩基性タンパク質)^{※4}陽性の細胞を、わずか 25 日程度の培養で得ることに成功しました。この成果により、今後、実験室においてヒトのオリゴデンドロサイトをより迅速に調製することが可能になるため、精神・神経疾患の病態再現や治療法開発の促進、さらには脳神経系の再生医療への応用も期待されます。

本研究成果は、WILEY 社の学術ジャーナル「Genes to Cells」第 31 巻 3 号で発表され、併せてオンライン版が 2026 年 4 月 2 日に公開されました。

論文 URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gtc.70106>

<研究成果のポイント>

- 転写因子 OLIG2^{※5}の機能改変体 OLIG2(S147A)をヒト iPS 細胞に導入することで、オリゴデンドロサイトへの分化誘導効率を上昇させることに成功した。
- 転写因子の強制発現期間を従来法よりも短い、2~5 日程度にとどめることで、オリゴデンドロサイトの産生効率を上げることができた。
- 培養 25 日で、成熟オリゴデンドロサイトマーカーである MBP 陽性の細胞を得ることができるのは従来にない短期間となる。

<背景>

ヒト多能性幹細胞から神経系細胞を誘導する技術は、脳神経系疾患の病態モデル化や創薬、再生医療に資する重要な基盤です。中でも、髄鞘^{※6}形成を担うオリゴデンドロサイトの誘導は神経細胞やアストロサイトに比べて難易度が高く、従来法では数カ月の培養期間を要し、成熟細胞の収率も限定的でした(参考文献1)。

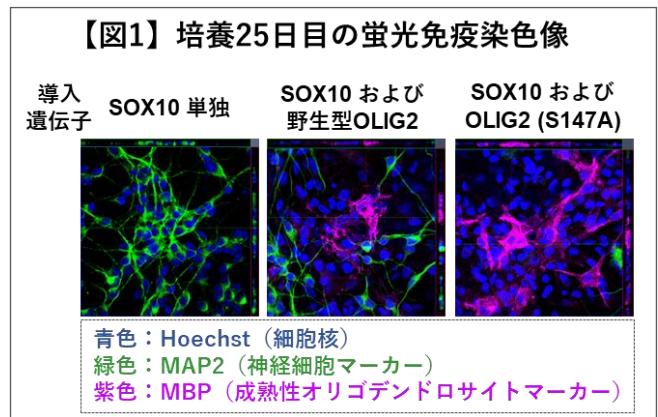
これに対し、OLIG2 や SOX10^{※7}などの転写因子を用いた分化誘導法が提案されてきましたが、これらはオリゴデンドロサイトだけでなく、神経細胞やアストロサイトへの分化にも関与するため、単純な過剰発現では分化方向を十分に制御できないという課題がありました(参考文献2)。

特に OLIG2 は、発生過程において運動ニューロンとオリゴデンドロサイトの分化を切り替える「運命分岐スイッチ」として機能する因子であり、分化の方向性は、OLIG2 のリン酸化による調節、および OLIG2 発現のタイミングに依存して決定されます(参考文献 3)。そこで本研究では、このスイッチ特性をリン酸化^{※8}部位変異(S147A)によって操作し、分化方向の制御を試みました。

<研究手法・研究成果>

(1) OLIG2(S147A)による分化指向性の制御

OLIG2 のリン酸化部位(アミノ酸 147 番目のセリン)をアラニンに置換した変異体 OLIG2(S147A)を用いることで、神経系分化指向性を抑制し、オリゴデンドロサイト系譜への分化指向性を強化しました。これにより、従来法に比べて神経細胞の混入が非常に少ないオリゴデンドロサイトを誘導することができました。【図1】



(2) 発現時間制御による分化段階の調節

遺伝子導入した転写因子 SOX10 と OLIG2(S147A)に対して、発現誘導を自在に調節できる Tet-On^{®9} システムで検討したところ、

- ・ 転写因子の「長期」発現:オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖が維持されやすい
- ・ 転写因子の「短期」発現:分化が進行し成熟性オリゴデンドロサイトへ移行されやすい

という結果を得ました。すなわち短期誘導では、成熟マーカーMBP の発現が顕著に上昇し、前駆細胞からの効率的な移行が確認されました。

(3) 分化誘導期間の短縮

本手法により、約 25 日で MBP 陽性細胞を誘導し、約 20%の細胞が該当マーカーを発現しました。これは従来の手法に比べて培養期間を大幅に短縮する結果となります。【図2】

本研究は、「転写因子の選択」に加え、「転写因子の機能調節」と「転写因子の発現時間制御」を組み合わせることで分化を制御できることを示しました。これは分化誘導法の設計指針を拡張するものとなります。



<今後の展開>

本研究で得られた細胞は MBP を発現するオリゴデンドロサイトであり、分化段階の進行を示すものです。本研究では髄鞘形成自体は評価していませんが、短期間で当該段階の細胞を得られることから、早期の髄鞘形成も期待でき、神経細胞との共培養系などを用いた機能解析系の構築が加速される可能性があります。本手法は、オリゴデンドロサイトを中心とした神経疾患研究や創薬開発の基盤となるとともに、将来的には神経系再生医療への応用にも寄与することが期待されます。

<用語解説>

※1 iPS 細胞:

京都大学の山中伸弥教授らによって 2006 年(マウス)および 2007 年(ヒト)に報告された細胞 (induced-pluripotent stem cell: 人工多能性幹細胞)。この細胞は、胚性幹細胞に類似した性質をもち、さまざまな体細胞へと分化可能であることから、再生医療や疾患モデル、創薬研究への応用に活用されつつある。

※2 転写因子:

DNA(デオキシリボ核酸)の特定の配列に結合し、遺伝子から RNA(リボ核酸)への情報転写(発現)を促進または抑制するタンパク質。細胞内の「スイッチ」として働き、いつ、どの遺伝子を働かせるかを決定することで、細胞の運命や分化、生理機能を調節する。

※3 オリゴデンドロサイト:

希突起膠細胞とも呼ばれる。神経細胞の軸索にミエリン鞘という脂質膜構造に富む電気絶縁体を巻き付けることで、高速の神経伝導を促す。また、神経軸索を保護し、神経細胞に対してエネルギー供給や代謝サポートを行う、脳神経系の正常な機能維持に必須な細胞である。この細胞の機能異常や脱落が、数多くの神経変性疾患・精神疾患の発症に関与することが知られている。

※4 MBP:

ミエリン塩基性タンパク質(Myelin Basic Protein, MBP)の略。成熟性オリゴデンドロサイトのマーカーのひとつ。

※5 OLIG2:

Oligodendrocyte lineage transcription factor 2 の略。神経幹細胞の運命決定に重要な役割を持つ因子で、中枢神経系の発達において、オリゴデンドロサイトや運動神経細胞の分化・増殖に不可欠とされている。

※6 髄鞘:

ミエリン(鞘)ともよばれる。神経細胞の軸索(電気信号の通り道)を包む脂質とタンパク質の層で、電線の被覆のような絶縁体の役割を果たす。

※7 SOX10:

Sry-related HMG-BOX gene 10 の略。アストロサイトやオリゴデンドロサイトへの分化、さらには神経堤細胞からメラノサイト(色素細胞)や末梢神経系(シュワン細胞)への分化を制御する転写因子。

※8 リン酸化:

タンパク質は様々な化学的修飾を受ける。そのうちのリン酸化とは、細胞内の情報伝達における「スイッチ」機能と考えられている。タンパク質を構成するアミノ酸のうち、主にセリンやスレオニンという特定のアミノ酸にリン酸基が結合(付加)することで、タンパク質の構造や機能が劇的に変化し、細胞の増殖や代謝などを ON/OFF 制御する。この付加・除去によって細胞の動きは精密にコントロールされている。

※9 TetOn:

ドキシサイクリン(Dox)などの抗生物質(テトラサイクリン誘導体)を添加した時だけ、標的遺伝子の発現が「オン」になる遺伝子発現誘導システム。分子生物学や脳科学研究において、特定のタイミングで目的の遺伝子を機能させたい場合に用いられる分子スイッチ技術。

<参考文献>

1. Goldman S. A., and Kuypers, N. J. (2015). How to make an oligodendrocyte. *Development (Cambridge, England)*, 142(23), 3983–3995.
2. Ehrlich M. et al. (2017). Rapid and efficient generation of oligodendrocytes from human induced pluripotent stem cells using transcription factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(11), 2243–2252.
3. Li H. et al. (2011). Phosphorylation regulates OLIG2 cofactor choice and the motor neuron-oligodendrocyte fate switch. *Neuron*, 69(5), 918–929.

<特記事項>

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)再生医療実現拠点ネットワークプログラム「精神・神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究」、「小児てんかん性脳症の革新的創薬を見据えた病態解析」、「神経疾患特異的 iPS 細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究」、「ヒト iPS 細胞を活用した、加齢依存的神経変性疾患の病態解明と新規治療法の創出を目指した研究」、「興奮／抑制均衡と神経変性疾患解析のための神経サブタイプ純化」、ゲノム創薬基盤推進研究事業「全ゲノムデータ基盤新規作用機序抗精神病薬探索プラットフォームの開発 Whole genome data-based platform for the discovery of novel mechanism-of-action antipsychotic drugs.」、JSPS 科研費 JP17K10083, JP18H05435, JP20H03567, JP22K18388, JP23H02882, JP23KK0288、地域中核・特色ある研究大学強化促進事業(J-PEAKS)・「世界トップレベルの精神・神経病態研究拠点を形成し、唯一無二のアカデミア創薬エコシステムを確立する(Fujita Mind-BRIDGe)」(JPJS00420240019)の助成を受けて実施されました。

<文献情報>

論文タイトル: Efficient Induction of Oligodendrocyte Lineage from Pluripotent Stem Cells via Temporal Modulation of OLIG2(S147A) and SOX10

著者: 石川 充^{1,2}, 泉澤 嘉希¹, Sopak Supakul¹, 岡野 栄之^{1,2}

所属: 1. 藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 神経再生・創薬研究部門
2. 慶應義塾大学 再生医療リサーチセンター

DOI: 10.1111/gtc.70106.