



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY



慶應義塾大学

2025 年 6 月 18 日

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
慶應義塾大学

報道機関 各位

**世界初！直接リプログラミングで
マウス肺細胞のスピード作製に成功
～幹細胞を介さない新たな肺再生医療に期待～**

【本研究のポイント】

- 4 つの転写因子(Nkx2-1、Foxa1、Foxa2、Gata6)による直接リプログラミング¹⁾で、2 型肺胞上皮²⁾様細胞(iPUL 細胞)を約 7 日で作製することに世界で初めて成功。
- iPUL 細胞はラメラ体³⁾様構造を有し、遺伝子発現プロファイルも正常 2 型肺胞上皮(AT2)細胞と高い相同性を示した。
- 間質性肺炎(肺線維症)モデルマウスに iPUL 細胞を投与したところ、42 日後には肺胞領域への生着および 1 型肺胞上皮(AT1)⁴⁾様細胞への一部分化が確認された。
- 幹細胞を介さない新規肺上皮細胞作製技術として、再生医療への応用が期待される。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学の石井 誠 教授、慶應義塾大学医学部内科学教室(呼吸器)の福永 興吉 教授、朝倉 崇徳 助教、森田 篤帆 共同研究員らの研究グループは、東京大学などとの共同研究により、マウス線維芽細胞から肺細胞(2型肺胞上皮様細胞)を約7日という短期間で作製することに、世界で初めて成功しました。

本研究では、幹細胞を経由せずに細胞の運命を転換させる「直接リプログラミング技術」に着目し、4つの転写因子(Nkx2-1、Foxa1、Foxa2、Gata6)を用いてマウス細胞を肺上皮様細胞へ誘導しました。「iPUL細胞(induced **PUL**monary epithelial-like cells)」と命名した誘導細胞は、電子顕微鏡でラメラ体様構造を示し、網羅的遺伝子解析においても正常2型肺胞上皮(AT2)細胞と高い類似性を示しました。さらに、iPUL細胞を肺線維症モデルマウスに気管内投与したところ、肺胞領域への生着が確認され、一部は1型肺胞上皮(AT1)様細胞への分化が認められました。

本研究は、一度損なわれると元に戻すことが困難とされてきた肺の再生医療に新たな道を拓く成果であり、将来的には間質性肺炎、COPD、重症肺炎などの難治性肺疾患に対する新たな根治的治療法の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、2025年6月23日付(日本時間6月23日18時)Springer Nature グループの国際科学雑誌『npj Regenerative Medicine』に掲載されました。

1. 背景

特発性間質性肺炎は指定難病に分類され、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は世界の死因第4位、肺炎は日本において死因第5位を占めています。これらの難治性肺疾患は、現在の医療における重要な課題の一つです。いずれの疾患においても、急性または慢性的に2型肺胞上皮(AT2)細胞が障害され、その修復異常が病態形成に深く関与していると考えられています。現行の治療法では、疾患の進行を抑えることが精一杯であり、損傷した肺を根本的に再生・修復することは極めて困難です。

こうした背景のもと、再生医療の分野では幹細胞技術の応用が注目されてきました。中でも、iPS細胞技術の登場は患者自身の細胞から肺の細胞を作製する可能性を開き、肺疾患の再生・修復に向けた新たな道を示しました。しかしその一方で、初期の分化誘導プロトコルは工程が複雑かつ長期間を要し、腫瘍形成のリスクや高コストといった課題を抱えていました。技術の進歩によって一定の改善は見られるものの、依然として多くの課題が残されています。患者自身の細胞からiPS細胞を作製し、そこから高純度のAT2細胞を得るにはなお数ヶ月を要し、費用も高額です。さらに、HLA型が一致していても、拒絶反応のリスクは完全には回避できません。

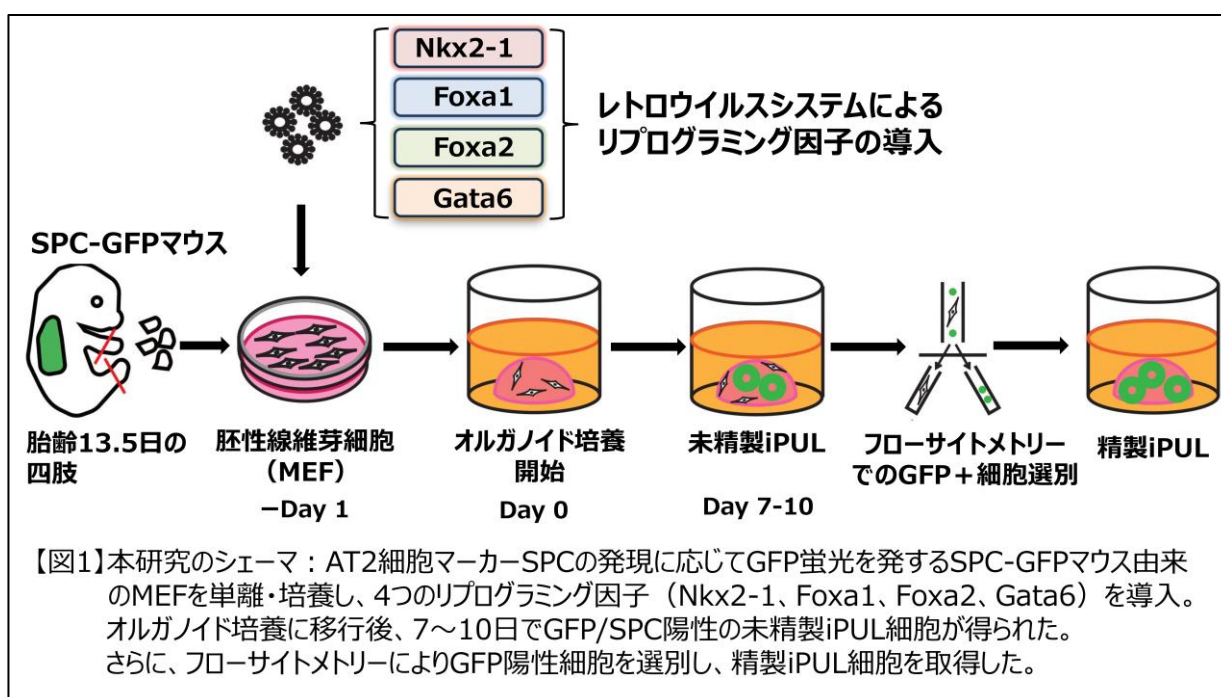
これらの課題を克服するため、私たちはより迅速かつ簡便で、腫瘍形成や拒絶反応のリスクを抑える新たな細胞作製技術として、「直接リプログラミング技術」に注目しました。これは、幹細胞を介さずに、線維芽細胞などの体細胞から目的の細胞へと直接的に運命転換させる手法です。

本研究では、この直接リプログラミング技術を活用し、肺の再生医療への応用が可能なAT2細胞の効率的な作製を目指しました。

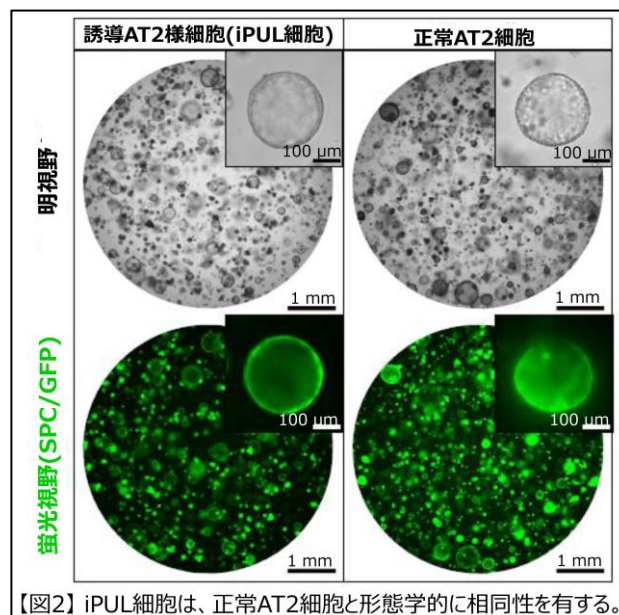
2. 研究成果

肺胞上皮細胞の誘導に向けて、AT2 細胞のマーカーである肺サーファクタント蛋白 Sftpc (SP-C) 陽性細胞の出現 (= リプログラミング効率) を指標として、肺の発生に關与する 14 の候補遺伝子から、最もリプログラミング効率が高くなる遺伝子の組み合わせを検討しました。その結果、Nkx2-1、Foxa1、Foxa2、Gata6 の 4 因子が、リプログラミングに最も有効な因子であることを明らかにしました。しかし、これらの因子を導入した二次元培養系では、リプログラミング効率は 0.002% と極めて低く、得られた細胞は十分に増殖できませんでした。この結果から、リプログラミング効率の改善および処理後の細胞の増殖能の維持が課題であることが明らかになりました。

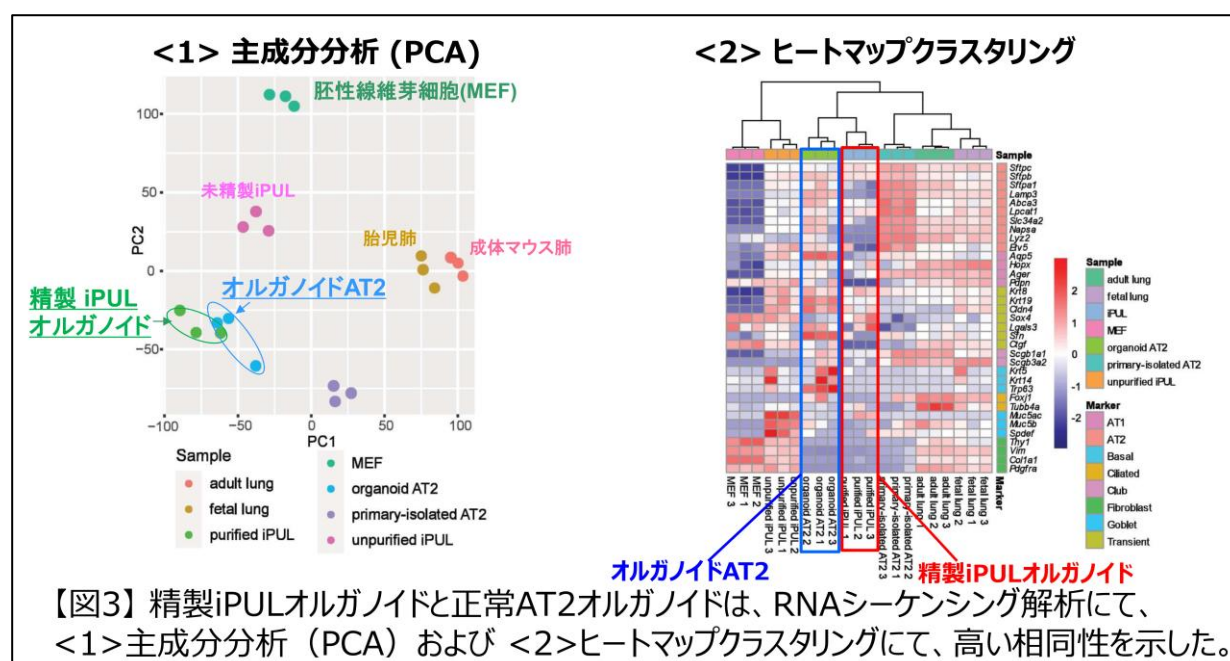
この課題を克服するため、SP-C に連動して GFP を発現する胚性線維芽細胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEFs) を使用し、無血清の三次元オルガノイド⁵⁾ 培養を導入しました。同条件で、上記 4 因子を導入したところ、7~10 日以内に約 4% の細胞が SP-C/GFP 陽性となり、2 型肺胞上皮様細胞 (iPULs: induced PULmonary epithelial-like cells) を誘導することに成功しました。この未精製の iPUL 細胞から、フローサイトメトリー⁶⁾ を用いて GFP 陽性細胞をソート (選別) し、精製 iPUL 細胞を得ました (図 1)。



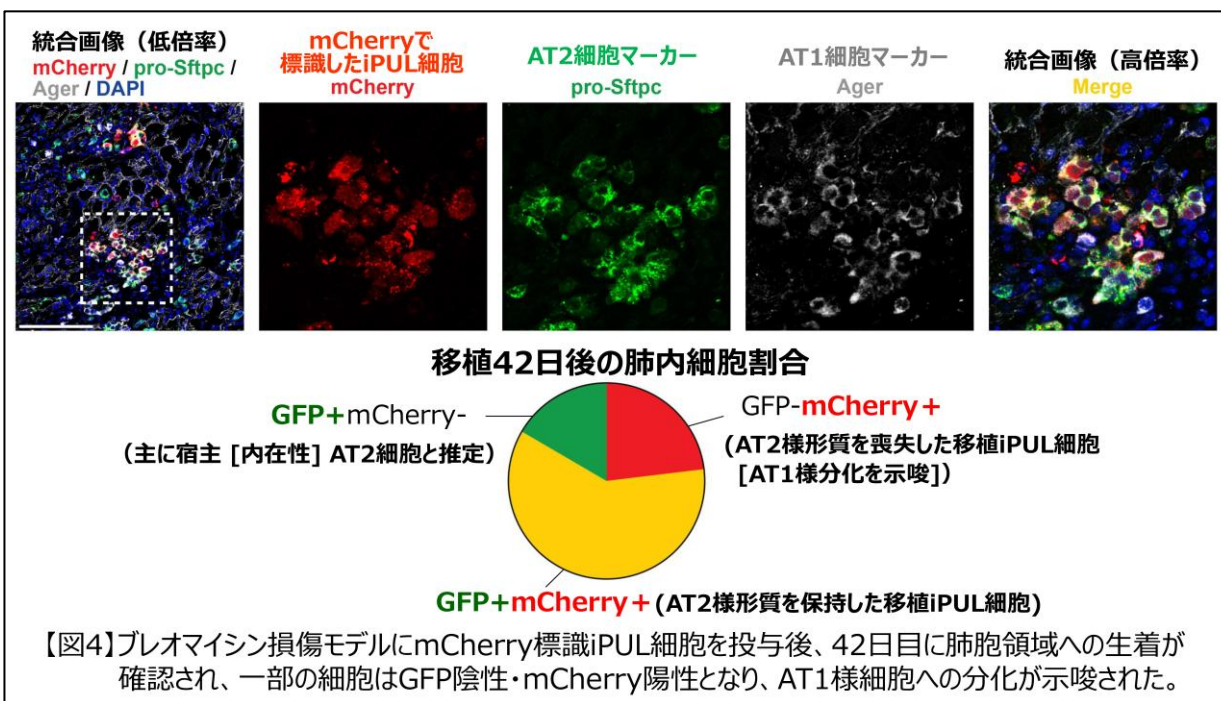
この精製 iPUL 細胞は、形態および遺伝子発現プロファイルの両面において、正常 AT2 オルガノイドと高い相同性を有していました (図 2、図3)。すなわち、iPUL 細胞は目的とした AT2 様機能を備えた細胞として十分に誘導されており、本研究の細胞作製の目的を達成したものと考えられます。さらに、精製 iPUL 細胞は 7~10 日ごとに継代培養が可能で、180 日以上にわたり増殖が可能でした。また、精製 iPUL 細胞は、正常 AT2 細胞が有する細胞内小器官であるラメラ体も確認されました。



遺伝子発現プロファイルの解析として、精製された iPUL オルガノイドと、正常オルガノイド AT2 細胞をバルク RNA シーケンシング解析より比較しました。主成分分析(PCA) およびヒートマップクラスタリングの結果、両者の高い相同性が改めて確認されました(図 3)。



次にブレオマイシンで傷害を受けたマウスの肺に、mCherry(赤色)で標識した iPUL 細胞を移植し、42 日後に解析を行いました。その結果、一部の移植細胞は42日後に肺胞領域に生着を認め(mCherry 陽性細胞)、一部は mCherry 陽性 GFP 陰性細胞を認め、AT1 様細胞への分化が示唆されました。実際 AT1 細胞で陽性となる AGER 陽性細胞を認めました(図 4)。



このことは、iPUL 細胞が AT2 細胞と同様に、肺胞領域において AT1 細胞へ分化しうる組織幹細胞的性質を有していることを示しており、単なる AT2 様形質の保持にとどまらず、肺組織の再生に必要な細胞種への分化能力を備えていることを示唆します。

3. 今後の展開

本研究では、直接リプログラミング技術を用いて、マウス線維芽細胞から短期間かつ高効率で 2 型肺胞上皮様細胞(iPUL 細胞)を作製することに成功しました。得られた iPUL 細胞は、AT2 細胞と同様の機能や特徴を備えており、目的とした細胞作製の成果を達成したものと考えられます。今後は、この技術をヒト細胞に応用し、再生医療への展開を目指します。

具体的には、患者自身の皮膚などから得られる線維芽細胞を用い、直接的に肺上皮様細胞へと誘導することで、自己細胞を用いた安全性の高い細胞治療法の確立が期待されます。また、本技術は、肺線維症や COPD、重症肺炎など、現時点で有効な治療法が限られている難治性肺疾患に対する新たな治療戦略となる可能性を秘めています。

さらに、iPUL 細胞は薬剤スクリーニングや疾患モデルへの応用も見込まれ、創薬研究への貢献も期待されます。今後は、ヒト細胞における再現性の検証に加え、安全性および有効性の評価を進めることで、臨床応用に向けた研究開発をさらに加速させてまいります。

4. 支援・謝辞

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「最適化したダイレクトリプログラミングによる革新的肺再生(JP21bm0404053h0003)」(研究代表者 石井誠)、同新興・再興感染症研究基盤創生事業(多分野融合研究領域)「新型コロナウイルス感染症後遺症の病態生理の多分野融合による解明(JP23wm0325031h9903)」(研究代表者 石井誠)、JSPS 科研費 JP24K02113, JP24K23468, JP22KJ2672, JP21J21344, JP21H02926, JP19K17682, JP18K19566, JP18H02821, JP15K19945 の支援によって行われました。

【用語説明】

- *1)直接リプログラミング:iPS 細胞などの多能性幹細胞を介さずに体細胞から目的とする細胞に直接分化誘導させること。
- *2)2 型肺胞上皮(AT2)細胞:肺の末梢に多数存在する「肺胞」と呼ばれる小さな空気の袋の内側に存在し、やや丸みを帯びた立方体状の形をしている。肺胞がつぶれないようにする物質(肺サーファクタント)を分泌するほか、肺が傷ついたときには自ら増えたり、別の細胞(AT1 細胞)に変化するなど、肺の修復を助ける働きも担う。
- *3)ラメラ体:2型肺胞上皮細胞の中に見られる層状の細胞内小器官で、肺を広げた状態に保つ働きのある「肺サーファクタント」を蓄える。
- *4)1 型肺胞上皮(AT1)細胞:肺の末梢に多数存在する「肺胞」の内側に存在し、扁平な形の細胞で、酸素と二酸化炭素のやり取り(ガス交換)を行う。
- *5)オルガノイド:試験管内で臓器や組織の構造や機能を模倣して作られた、三次元的に培養された小さな組織モデル。
- *6)フローサイトメトリー:細胞を一つずつ光で読み取り、性質の違いを調べたり、特定の細胞だけを選び出したりできる分析技術。たとえば、目的の細胞にだけ光る目印(蛍光)をつけて、正確に分離することができる。

【論文情報】

雑誌名: npj Regenerative Medicine

論文タイトル: Direct reprogramming of mouse fibroblasts into self-renewable alveolar epithelial-like cells

著者: Morita, A.(慶應義塾大学/日本学術振興会), Ishii, M.(名古屋大学/慶應義塾大学), Asakura, T.(慶應義塾大学/北里大学), Yotsukura, M.(慶應義塾大学/国立がん研究センター), Hegab, A.E.(国際医療福祉大学), Kusumoto, T.(慶應義塾大学), Namkoong, H.(慶應義塾大学), Ogawa, T.(防衛医科大学/慶應義塾大学), Nakatake, Y.(慶應義塾大学), Oda, M.(慶應義塾大学), Saito, F.(慶應義塾大学), Kamata, H.(慶應義塾大学), Hamamoto, J.(慶應義塾大学), Okamori, S.(慶應義塾大学), Ebisudani, T.(慶應義塾大学), Yasuda, H.(慶應義塾大学), Sugimoto, S.(慶應義塾大学), Kuze, Y.(東京大学), Seki, M.(東京大学), Suzuki, Y.(東京大

学), Hasegawa, N.(慶應義塾大学), Asamura, H.(慶應義塾大学), Watanabe, H.
(マウントサイナイ医科大学), Ko, M.(慶應義塾大学), Sato, T.(慶應義塾大学), Ieda,
M.(慶應義塾大学), Fukunaga, K.(慶應義塾大学)

DOI: 10.1038/s41536-025-00411-4

【研究者連絡先】

名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

教授 石井 誠 (いしい まこと)

TEL:052-744-1918 FAX:052-744-2176

E-mail: ishii.makoto.d3@f.mail.nagoya-u.ac.jp

慶應義塾大学 医学部 内科学教室(呼吸器)

助教 朝倉 崇徳 (あさくら たかのり)

TEL : 03-5363-3793 FAX : 03-3353-2502

E-mail: takanori.asakura@keio.jp

【報道連絡先】

名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課総務係

TEL:052-744-2228 FAX:052-744-2785

E-mail: iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

TEL:03-5363-3611 FAX:03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

