

遺伝子発現解析に基づくヒト由来線維芽細胞の分類の試み

学籍番号：47-116352 がん先端生命科学分野 樋口 洋一

指導教官 落合 淳志

[キーワード]：線維芽細胞、不均一性、USV 階層クラスター解析

[背景と目的]

線維芽細胞は生体組織の間充織に広く存在する紡錘状の細胞として認識され、上皮細胞、血管内皮細胞や血球細胞などには属さないことにより定義される。線維芽細胞はこれまで組織間充織への局在や細胞外マトリクスを豊富に産生するという特徴から、生体や臓器の支持構造を構成する結合組織細胞としての働きが注目されてきた。さらに近年の研究から、線維芽細胞は臓器形成、創傷治癒、組織炎症やがんの進展においても重要な働きを果たすことが明らかになりつつある。

しかしながら、生体に存在する線維芽細胞がどのような不均一性を有するかについては未だ明らかでない。ヒト皮膚由来線維芽細胞を用いた研究から、少なくともヒト皮膚において線維芽細胞は多様な性質をもつことが示唆されている。一方で、ヒトの内臓臓器を含む複数臓器の線維芽細胞を比較した報告は存在しない。生体に存在する線維芽細胞の不均一性を明らかにし、さらにそれを分類するためには、複数臓器に由来する線維芽細胞を横断的に比較することが求められる。

そこで本研究では、ヒト由来線維芽細胞における遺伝子発現や細胞機能がどのような不均一性を示すかを複数臓器および部位の線維芽細胞を材料に検討することを目的とした。

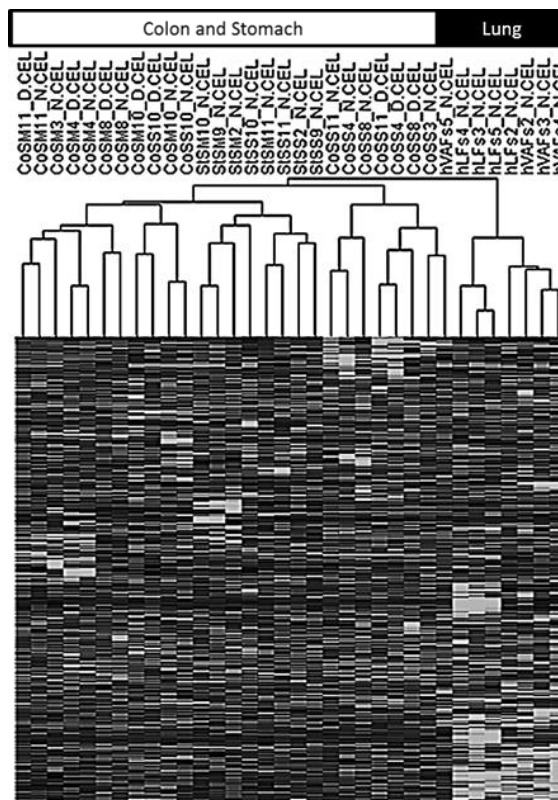
[方法]

- (1) ヒトの複数臓器より採取された線維芽細胞における遺伝子発現プロファイルを用いて網羅的に解析し、USV 階層クラスター解析によりその分類を試みた。
- (2) 線維芽細胞における細胞増殖能、細胞遊走能やコラーゲン収縮能を解析し、USV 階層クラスター解析の結果と比較、検討を行った。

[結果と考察]

(1) ヒト由来線維芽細胞の採取と、USV 階層クラスター解析による分類

ヒトの 7 臓器 11 部位より線維芽細胞が採取された。採取された細胞は、紡錘状の形態像を有し、間葉系マーカーである Vimentin, CD105 が陽性で、上皮細胞、筋系細胞、神経細胞、中皮細胞、血管内皮細胞、造血前駆細胞、血球および単



球に特異的に発現するマーカーが陰性であることから、一般に定義される線維芽細胞の特徴を有しているといえた。

採取された線維芽細胞の内、大腸、胃の漿膜下層および粘膜下層 (hCoSSFs, hCoSMFs, hStSSFs, hStSMFs)、肺の組織および血管外膜 (hLuFs, hVAFs) に由来する 6 種の線維芽細胞における遺伝子発現プロファイルについて USV 階層クラスター解析を行った。その結果、これらの線維芽細胞は個体間差ではなく採取された部位に依存した遺伝子発現プロファイルをもつことが明らかになった (図 1)。このことからヒト由来線維芽細胞は、少なくとも存在する組織解剖学的部位を基にして分類することが可能であると示唆された。

(2) 大腸、胃および肺由来線維芽細胞における細胞増殖能、細胞遊走能そしてコラーゲンゲル収縮能の検討

ヒト由来線維芽細胞における細胞機能がどのような不均一性を有するかを検討するため、大腸、胃および肺由来線維芽細胞における細胞増殖能、細胞遊走能およびコラーゲンゲル収縮能を検討した。その結果、他の線維芽細胞と比較して、細胞増殖能が有意に低い hVAFs、細胞遊走能が有意に低い hCoSMFs の存在が確認された (図 2,3)。一方、コラーゲンゲル収縮能においては、いずれの線維芽細胞間においても有意な差を認めなかった (図 4)。これらの結果から、ヒト由来線維芽細胞はその機能面においても組織解剖学的部位に依存して異なることが示唆された。

[総括]

本研究の結果によりヒト由来線維芽細胞は、その組織解剖学的部位によって分類できる可能性を示した。またそのように分類された線維芽細胞は、その機能においても不均一であることが示唆された。しかし、線維芽細胞の有する部位依存的な不均一性の生体における生物学的意義や疾患との関わりについては未だ明らかでない。従って今後の課題は、今回提唱した線維芽細胞の分類がヒト生体内においても再現されるか確認し、その働きについて検証することである。

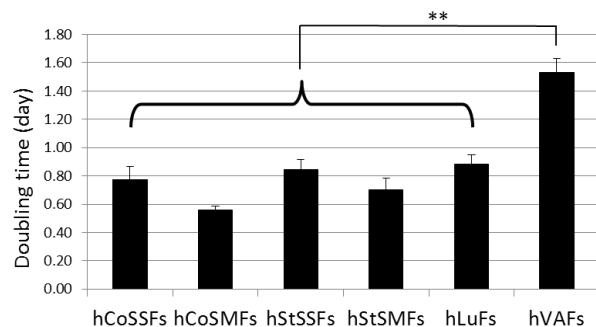


図2 線維芽細胞における細胞増殖能の検討

hVAFs は他の線維芽細胞と比較して有意に細胞増殖能が低かった (** $p < 0.01$, エラーバーは means \pm SE を示した)

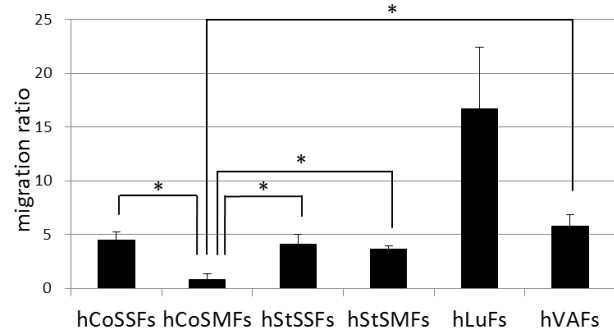


図3 線維芽細胞における細胞遊走能の検討

hCoSMFs は他の線維芽細胞と比較して有意に細胞遊走能が低かった (* $p < 0.05$, エラーバーは means \pm SE を示した)

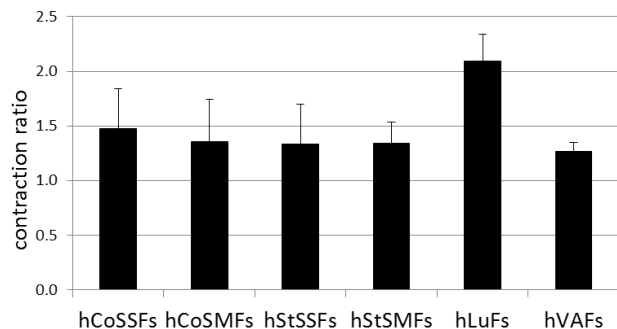


図4 線維芽細胞におけるコラーゲンゲル収縮能の検討

いずれの線維芽細胞間においても有意な差は認めなかった (エラーバーは means \pm SE を示した)