

# リボソームによる細胞のリプログラミング機構

## Reprogramming of human somatic cells by ribosome

熊本大学 太田訓正

iPS 細胞の創造により、最終分化を終えた細胞でさえ、新たな外部刺激によりリプログラミングがおり、多能性を獲得することが証明された。しかし、iPS 細胞は4つの山中因子 (Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc) を導入して作製された人工細胞であり、からだの中には存在しない。我々は、ヒト皮膚細胞に自然界に存在する乳酸菌を取り込ませると、細胞塊が形成され、リプログラミングの誘導がおり、三胚葉由来の細胞に分化できる多能性細胞が作製できることを報告した (Ohta et al., PLOS ONE, e51866, 2012)。興味深いことに、「ヒト成人由来のシュワン細胞は、ライ菌 (*Mycobacterium leprae*) に感染すると多能性を獲得する」という論文 (Masaki et al., 2013) が発表された。現在では、バクテリアが細胞に感染すると、取り込まれたバクテリアは宿主細胞をリプログラムし、その遺伝子発現に影響を与え、多能性を付与することが認識されている (Ito & Ohta, 2015)。その後、本研究助成により、乳酸菌由来のリプログラミング因子の分子実体がリボソームであることを見出した (Ito et al., Scientific Reports, 8:1634, 2018)。今振り返ってみると、「ヒト皮膚細胞が生き残った乳酸菌を取り込むと細胞塊を形成する」という現象は、乳酸菌体内に充満するリボソームに起因する結果であったと考えれば得心がいく。本研究では、1) リボソームがどのようにして細胞内に取り込まれるのか? 2) 細胞質に取り込まれたリボソームはどのようにして宿主細胞の遺伝子発現を制御するのか? という問題を明らかにし、リボソームによる多能性獲得機序の解明を目指した。

### リボソームを細胞内に取り込むメカニズム

細胞外物質が細胞内に取り込まれるメカニズムとして、エンドサイトーシスの関与が考えられる。そこで、5種類のエンドサイトーシス阻害剤の存在下で細胞塊形成実験を行ったところ、すべてのエンドサイトーシス阻害剤は細胞塊形成を約 50%抑制した。Geloan 研究グループが、トリプシン処理後の細胞は細胞外からの物質の取り込みが増強されるという内容の論文 (Serdiuk et al., 2014) を発表していたことから、直径が 50 nm である蛍光ビーズをトリプシン処理直後のヒト皮膚細胞に蛍光ビーズを添加したところ、細胞質に数多くの蛍光ビーズが取り込まれた。これらの結果は、細胞外から加えたリボソームは、エンドサイトーシスとトリプシン処理の相乗作用により細胞内に取り込まれることを示している。

### リボソームを取り込んだ細胞塊の遺伝子発現解析

ヒト皮膚細胞に、乳酸菌由来リボソームを取り込ませて作製した細胞塊が、多能性を獲得したかを調べるために、遺伝子発現解析を行い、コントロールのヒト皮膚細胞と細胞塊間における多能性遺伝子の発現を比較した。遺伝子群は多能性マーカーであるが、上グループの遺伝子群はコントロールのヒト皮膚細胞では発現が弱いが、細胞塊ではそれらの発現量が上昇している。逆に、下グループでは、ヒト皮膚細胞での発現が強く、細胞塊では発現量が減少している。この結果により、取り込まれたリボソームは宿主細胞の遺伝子発現に影響を与えることが明らかになった。今後は、分子レベルでの遺伝子発現調節機構の解明を目指したい。

本研究報告は、確固たる実験結果に基づくものであり、リボソーム内に存在するリプログラミングタンパク質を同定し、その機能的一面を解き明かせれば、リボソームの発生・細胞生物学における新しい原理の発展に結びつく発展性がある。