

NEWS RELEASE

線維芽細胞からマクロファージ細胞系譜をつくる 方法の開発に成功

幹細胞をスキップして線維芽細胞からマクロファージを作る方法を開発

- マウス線維芽細胞に1つの転写因子遺伝子を導入することでマクロファージに分化する。
- 多能性幹細胞や造血幹細胞を経ることなく、マクロファージに分化する。
- 導入する転写因子遺伝子を追加することで破骨細胞やミクログリアも作れる。
- ヒト線維芽細胞からもマクロファージをつくることに成功。

【概要】

三重大学大学院医学系研究科の山根利之准教授らは、マウス線維芽細胞(注1)に1つの転写因子(注2)遺伝子 Pu.1 を導入することで、線維芽細胞が血液細胞の一種で生体において病原体などの異物の除去や代謝に関わっているマクロファージ(注3)へ分化転換することを明らかにしました。さらに導入する転写因子遺伝子を追加することで、骨のリモデリングやカルシウム代謝に関わる破骨細胞や、脳や脊髄で免疫応答や神経細胞のシナプス剪定に関わっているミクログリアを、効率よく線維芽細胞から分化させることに成功しました。またヒト細胞へ応用することで、ヒト線維芽細胞から食作用を持ったヒトマクロファージの分化させることにも成功しています。この成果は、2026年9月9日付「Cellular and Molecular Life Science」誌に掲載されました。

【背景】

線維芽細胞からマクロファージを含む血液細胞を作製する技術は、これまで数報の発表がされていましたが、いずれの方法も、胚発生のプロセスを辿らせて、いろいろな血液細胞に分化する造血細胞を一旦経由させた後に特定の血液細胞を分化させる方法を用いており、多くの日数を要したり、分化効率に課題がありました。

またマクロファージには亜系譜が多く知られていて、一般によく知られる食作用をもつマクロファージに加えて、骨を溶かす破骨細胞、脳や脊髄の神経系を調整するミクログリアや、古い赤血球を壊し鉄のリサイクルを促進する赤脾髄マクロファージなど多岐にわたります。これらの生体の特定機能に特化したマクロファージ亜系譜を線維芽細胞から作製する方法を報告した先行研究はこれまでありませんでした。

【研究内容】

本研究グループは、マウス線維芽細胞に複数の転写因子遺伝子を導入して、血液細胞に特異的に発現しているタンパク質分子を誘導する遺伝子探索を行いました。この中で Pu.1 遺伝子を単独導入することで、導入2日目にはマクロファージに特異な遺伝子発現がマウス線維芽細胞で開始することを見出しました。マクロファージは、胚発生過程では血管内皮を経て作られ、また成体では主に骨髓にいる造血幹細胞から分化しますが、線維芽細胞からの分化過程では、血管内皮や造血幹細胞に特異な遺伝子発現は認められず、線維芽細胞が直接マクロファージ系譜へ分化していることが明らかになりました。またマクロファージの分

化を支持するサイトカイン M-CSF を添加し培養することで、マクロファージが特異的に培養中で増殖してくることを示しました。出現したマクロファージをマウスへ移植すると腹腔内での長期間(12-16週)にわたって生存しました。

マクロファージには亜系譜が多く存在しています。それぞれのマクロファージ亜系譜は、異なる遺伝子発現プログラムで形成されることが知られています。そこでマクロファージ亜系譜の分化に必要な転写因子遺伝子を Pu.1 と一緒に導入すれば、線維芽細胞から様々なマクロファージ亜系譜を作製できるのではないかという発想の下、いくつかのマクロファージ亜系譜の誘導を試みました。これまでに破骨細胞の形成に必要な転写因子 NFATc1、ミクログリア発生に必要な転写因子 IRF8、赤脾髄マクロファージの分化に必要な転写因子 SPI-C の遺伝子を Pu.1 と一緒に導入することで、それぞれのマクロファージ亜系譜を効率よく作製することに成功しています(図)。

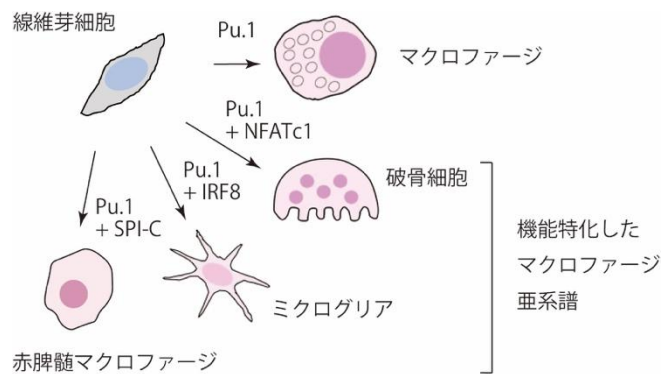


図 線維芽細胞のマクロファージ系譜へのリプログラミング

この技術を応用してヒト細胞もマクロファージへ分化転換できるのか、ヒト成人皮膚由来の線維芽細胞へ Pu.1 遺伝子を導入したところ、8日後にはマクロファージに特異的に発現するタンパク質分子を複数確認できました。このヒト細胞は顕微鏡下ではマクロファージ様の形態を示し、実験的に大腸菌の食作用を持っていることも確認できました。

【今後の展望】

マクロファージ系譜は様々な疾患に関わっています。例を挙げると、腫瘍組織には免疫系の機能を抑えて腫瘍の成長を手助けするマクロファージ亜集団がいますし、破骨細胞は骨粗鬆症や関節リウマチ、またミクログリアはアルツハイマー病などの脳疾患に関与します。他にも肺胞マクロファージの過剰活性はコロナウイルスに起因する肺炎を増悪したりと枚挙にいとまがありません。

本技術は、ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞を起点とせず、また血管内皮や造血幹細胞も経ることなく、線維芽細胞から数日でマクロファージを直接作製できるため、この技術をさらに改良して、ヒト線維芽細胞から様々なマクロファージ亜系譜を作製できれば、多様な疾患のモデル細胞の作出が期待でき、ドラッグスクリーニング、個別化医療における薬物試験などへ様々な応用が考えられます。またミクログリアなどマクロファージ亜系譜によっては、細胞移植医療への応用も期待でき、種々の疾患の治療において重要なプラットフォームとなる可能性を秘めています。

【用語解説】

- (注1)線維芽細胞:コラーゲンやフィブロネクチンなど、細胞と細胞の間を埋めている線維状の網目構造の成分となるタンパク質や糖タンパク質などを作り出している細胞。表皮下の真皮など結合組織に多く存在する。採取が容易で培養皿の中で増殖しやすいため、細胞のリプログラミング研究にはよく用いられる。
- (注2)転写因子:DNA 上の特定の塩基配列に結合し、転写(mRNA 合成)を促進したり抑制したりし、遺伝子発現を調節するタンパク質。
- (注3)マクロファージ:死細胞や細胞破片の処理、また病原体などを食べ無毒化する。また抗原提示、サイトカイン分泌を通じて免疫反応を活性化する。そのほか機能の特化した亜系譜が多く存在する。

【論文情報】

掲載誌: Cellular and Molecular Life Sciences
掲載日: 2026 年 9 月9日
URL: <https://doi.org/10.1007/s00018-026-06445-1>

論文タイトル: PU.1-Mediated Rapid Conversion of Fibroblasts into Macrophage-Lineage Cells

著者: Chie Ito¹, Hiroko Assai^{2, 3}, and Toshiyuki Yamane^{1*}

¹ 三重大学大学院医学系研究科幹細胞発生学分野

² 三重大学医学部医学科（研究時）

³ 奈良県立医科大学附属病院臨床研修センター（現所属）

* 責任著者

【謝辞】

本研究は日本学術振興会科研費(JP 17K09950、JP 23K07857)、武田科学振興財団、岡三加藤文化振興財団(OKF-15-1-57)の助成を受けたものです。

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 幹細胞発生学分野 山根 利之

TEL: 059-231-5004 E-mail: yamanet@med.mie-u.ac.jp