

2018年度  
日本再生医療学会

## 奨励賞

(基礎部門)

# Tbx6は多能性幹細胞から 中胚葉を誘導し，心血管系と 筋骨格系への分化を制御する

Tbx6 Is Critical for Mesoderm Induction and Lineage Diversification into Cardiovascular and Somite Lineages in Pluripotent Stem Cells

貞廣威太郎\* 家田 真樹

Taketaro Sadahiro

Masaki Ieda

筑波大学医学医療系循環器内科

Cardiovascular Division, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

E-mail: taketarosadahiro@md.tsukuba.ac.jp

\*受賞後の2018年9月に慶應義塾大学医学部循環器内科より移動

### KEY WORDS

Tbx6, 多能性幹細胞, 心臓中胚葉, 筋骨格系, リプログラミング

### Abstract

The mesoderm arises from pluripotent epiblasts and differentiates into multiple lineages; however, the molecular mechanisms remain elusive. Tbx6 is enriched in the paraxial mesoderm and is implicated in somite formation, but its function in other mesoderms is unclear. Here, using direct reprogramming-based screening, single-cell RNA-seq in mouse embryos, and directed cardiac differentiation in pluripotent stem cells (PSCs), we demonstrated that Tbx6 induces nascent mesoderm from PSCs and controls cardiovascular and somite lineage specification via its temporal expression. Tbx6 knockout in mouse PSCs using CRISPR/Cas9 technology inhibited nascent mesoderm and cardiovascular differentiation, whereas transient Tbx6 expression induced nascent mesoderm and cardiovascular specification from mouse and human PSCs via direct upregulation of *Mesp1*, repression of *Sox2*, and activation of BMP/Nodal/Wnt signaling. Notably, prolonged Tbx6 expression suppressed cardiac differentiation and induced somite lineages, including skeletal muscle and chondrocytes. Thus, Tbx6 is critical for mesoderm induction and subsequent lineage diversification.

### はじめに

脊椎動物の発生は内胚葉，外胚葉，中胚葉からなる3胚葉に由来することが知られている。特に中胚葉は，胚盤葉上層の細胞が原始線条に陥入することで形成され，以降は各種サイトカインによる影響を受けながら，心血管系などに分化する側板中胚葉や，筋骨格系などに分化する沿軸中胚葉などが発生する。原始線条から中胚葉への分化においては，その位置によって分化する臓器が異なっていることが知られており，心臓は原始線条の中程から派生した側板・心臓中胚葉から分化する最も早期に形成される臓器である。そして，心臓中胚葉からさらに分化した心臓前駆細胞は心筋細胞・平滑筋細胞・血管内皮細胞など，心臓を構成する細胞へと分化する<sup>1)2)</sup>。一方で，より原始線条の前方から分化した沿軸中胚葉から派生する体節は筋骨格系細胞や皮膚に分化することが知られている<sup>3)</sup>。

近年，多能性幹細胞から分化させた臓器の細胞を用いた再生医療が注目されているが，その臓器へと選択的に分化させる誘導法は，発生学の知見を応用している。中胚葉への誘導ではbone morphogenic protein (BMP)，Nodal/Activin，Wntシグナルが重要であり，これらのシグナルの発現量や発現時期に基づいて多能性幹細胞は，その分化の方向性を決定する。しかし，標的因子など分子生物学的機序に関しては，いまだ不明な点が多い。さらに多能性幹細胞から目的の中胚葉