

2025 年 5 月 26 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

揺れる培養が導く、iPS 細胞の新しい時間 概日リズムを制御して骨の細胞に導く培養法を発見

【発表のポイント】

- 人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を骨の細胞に誘導する過程において、細胞を揺らして培養すると、時計遺伝子の発現リズムが減弱することを発見しました。
- この分子機構として、細胞内のシグナル伝達系における YAP^{（注 1）} と TEAD^{（注 2）} の相互作用が促され、その結果、時計遺伝子^{（注 3）} のタンパク質が分解されていることを見出しました。
- YAP と TEAD の相互作用を阻害する化合物を用いることで、iPS 細胞を揺らしながらも概日リズムを回復させ、骨の細胞への誘導を至適化できる事を実証しました。

【概要】

iPS 細胞は様々な組織への分化が可能で、再生医療への様々な応用が報告されています。概日リズムは、生体の生理機能を 24 時間周期に同調させる重要なシステムであり、近年では幹細胞の増殖や分化にも関与していることが知られています。

東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野の大川博子助教および江草宏教授らの研究グループは、マウス iPS 細胞を用いて骨芽細胞への分化を誘導する際に、従来の接着培養と、細胞を揺らして刺激を与えながらの培養（振盪培養）という培養法の違いが、細胞内の概日リズムに与える影響を解析しました。従来の接着培養では、iPS 細胞において時計遺伝子の発現に周期的なリズムを認めた一方で、振盪培養ではこのリズムが顕著に抑制されました。

本研究は、iPS 細胞を用いた再生医療やバイオエンジニアリングにおいて、生体リズムという新たな視点が培養技術の進歩に貢献することを示しています。

本研究成果は、2025 年 5 月 24 日に科学誌 Cell Death Discovery のオンライン版に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

iPS 細胞（人工多能性幹細胞）は、さまざまな組織へ分化可能な細胞として再生医療や組織工学の分野で広く研究されており、その応用範囲は年々拡大しています。一方で、生体には約24時間の周期で代謝や行動などを調整する「概日リズム（サーカディアンリズム）」が存在し、最近ではこのリズムが幹細胞の分化や機能にも関与していることが明らかになりつつあります。

今回の取り組み

東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野の大川博子助教および江草宏教授らの研究グループは、マウス iPS 細胞を骨芽細胞へ分化させる過程において、細胞の培養方法の違いが細胞内の概日リズムに及ぼす影響を解析しました。接着培養（静置した培養）と振盪培養（揺らした培養）という2つの条件を比較したところ（図1）、接着培養では *Clock*、*Bmal1*、*Npas2* といった主要な時計遺伝子が周期的に発現していたのに対し、振盪培養ではその発現リズムが著明に抑制されていることがわかりました。

また、分子メカニズムの解析を進めた結果、振盪培養では細胞内の機械的刺激に応答する YAP-TEAD を介したシグナル伝達経路が活性化されており、その下流で *Fbxl3* の発現が亢進していることを発見しました。*Fbxl3* は時計遺伝子のフィードバックループを構成する CRY タンパク質の分解を促進することが知られており、本研究では、この経路が活性化することで概日リズムのフィードバック機構が乱れるメカニズムが明らかになりました。

さらに、YAP と TEAD の相互作用を阻害する化合物（ベルテポルフィン）を振盪培養中の iPS 細胞に添加することで、時計遺伝子の発現リズムが回復し、骨芽細胞特異的マーカー遺伝子の発現が著明に増加しました。また、分化誘導された骨様オルガイドの石灰化も増強され、試験管内での骨組織への誘導能が高まることが確認されました。

今後の展開

本研究は、振盪培養という三次元的な培養環境において生じる細胞への機械的ストレスが、iPS 細胞の概日リズムおよび骨芽細胞分化に与える影響を世界で初めて見出しました。iPS 細胞を用いた再生医療やオルガノイド作製技術の発展において、概日リズムの重要性を示しており、今後の培養法の開発に新たな視点を提供することが期待されます。

本研究成果は、2025年5月24日に科学誌 *Cell Death Discovery* のオンライン版に掲載されました。

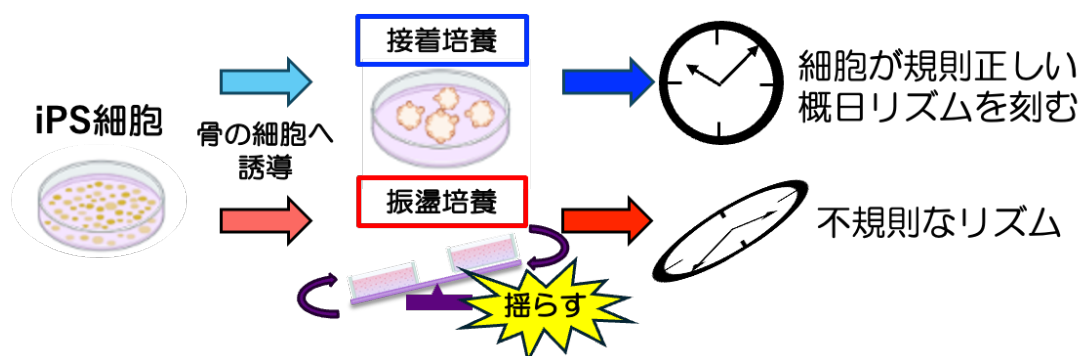


図 1. 培養方法の違いが iPS 細胞の概日リズム形成に及ぼす影響

【用語説明】

注 1. YAP:細胞が受ける力に反応して細胞核に移動し、遺伝子の発現を調整するセンサーとして働くタンパク質。組織の成長やがん化などにも関与します。

注 2. TEAD:YAP と結合して働く転写因子で、細胞の分化に影響を与える役割を担います。

注 3. 時計遺伝子:体内時計をつかさどる遺伝子で、機械的な刺激とも連動し、生理機能や組織再生に関与しています。

【謝辞】

本研究成果は、JSPS 科研費 (JP20K1859, JP22K17104, JP22H03279) , JST 次世代研究者挑戦的プログラム (JPMJSP2114) の助成を受けたものです。

【論文情報】

タイトル : Shaking culture attenuates circadian rhythms in induced pluripotent stem cells during osteogenic differentiation through the TEAD-Fbxl3-CRY axis

著者 : Yunyu Fu, Hiroko Okawa*, Naruephorn Vinaikosol, Satomi Mori, Phoonsuk Limraksasin, Praphawi Nattasit, Yu Tahara, Hiroshi Egusa*

*責任著者 : 東北大学大学院歯学研究科 教授 江草 宏、助教 大川博子

掲載誌 : Cell Death Discovery

DOI : 10.1038/s41420-025-02533-6

URL : <https://www.nature.com/articles/s41420-025-02533-6>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院歯学研究科

分子・再生歯科補綴学分野

助教 大川博子（おおかわ ひろこ）

Email: hiroko.okawa.d3@tohoku.ac.jp

東北大学大学院歯学研究科

分子・再生歯科補綴学分野

教授 江草 宏（えぐさ ひろし）

Email: egu@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院歯学研究科

広報室

TEL: 022-717-8260

Email: den-koho@grp.tohoku.ac.jp