

PRESS RELEASE (2011/6/27)

マウスの皮膚細胞から肝細胞を直接作製する方法の開発に成功

概要

九州大学生体防御医学研究所の鈴木淳史准教授らは、マウスの皮膚細胞に遺伝子導入と適切な培養環境を提供することで、皮膚細胞から機能的な肝細胞を直接作製することに成功しました。本成果は、ヒト皮膚細胞からの肝細胞作製とその臨床応用や創薬研究への展開に繋がる成果です。

なお、本研究は、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 個人型研究 (さきがけ) の一環として行われ、本研究成果は、2011年6月29日 (英国時間) に英国科学雑誌である「Nature」のオンライン速報版で公開されます。

背景

最近になって、細胞の周辺環境や遺伝子発現パターンに人為的操作を加えることで、その細胞がおかれた分化状態を強制的に変更して全く別の性質をもった細胞を生み出せることが明らかとなりました。この現象はダイレクトリプログラミングとも呼ばれ、これまでに皮膚から抽出した繊維芽細胞を神経細胞や血液系細胞、心筋細胞などへと直接変化させることが可能になっています。ダイレクトリプログラミングとは異なり、繊維芽細胞の分化状態を白紙に戻して作製されたものが人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) です。再生医療の実現に向けた潮流の中で iPS 細胞が重要な位置を占めることは言うまでもありませんが、iPS 細胞には腫瘍形成の危険があり、また、iPS 細胞から目的の細胞を狙って分化させることはまだ難しく、さらなる研究が必要です。これに対し、ダイレクトリプログラミングによって繊維芽細胞から目的の細胞を直接作製することができれば、iPS 細胞が抱える重要な問題のいくつかを解消できると考えられます。そのため、上述した細胞以外でも、目的の細胞を繊維芽細胞から直接作製することが強く望まれており、世界中で精力的に研究が行われております。

内容

今回、鈴木准教授らは、マウス胎仔及び成体マウスの繊維芽細胞に Hnf4α と Foxa (Foxa1, Foxa2, Foxa3 のいずれかひとつ) という肝細胞分化に関連した 2 つの転写因子を導入し、コラーゲンや肝細胞増殖因子を含む肝細胞分化に適した培養環境を提供することで、繊維芽細胞を肝細胞に非常によく似た細胞へと直接変化させることに成功しました。作製した細胞 (induced hepatocyte-like cells: iHep 細胞) は肝細胞の形態的特徴や遺伝子・タンパク質発現を有し、肝細胞特有の機能 [グリコーゲンの蓄積や低比重リポタンパク質 (LDL) の取り込み、アルブミンの分泌、アンモニア代謝、シトクロム P450 活性、脂質代謝、薬物代謝など] をもったまま培養下での増殖・維持が可能で

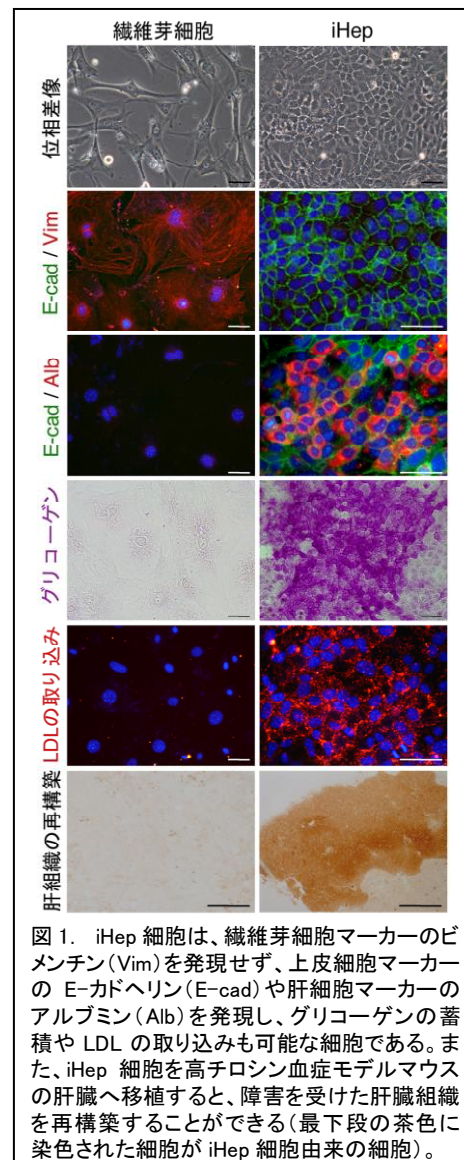


図 1. iHep 細胞は、繊維芽細胞マーカーのビメンチン (Vim) を発現せず、上皮細胞マーカーの E-カドヘリン (E-cad) や肝細胞マーカーのアルブミン (Alb) を発現し、グリコーゲンの蓄積や LDL の取り込みも可能な細胞である。また、iHep 細胞を高チロシン血症モデルマウスの肝臓へ移植すると、障害を受けた肝臓組織を再構築することができる (最下段の茶色に染色された細胞が iHep 細胞由来の細胞)。

(図 1)。また、肝機能不全で死に至る高チロシン血症モデルマウスの肝臓へ iHep 細胞を移植すると、肝細胞として障害を受けた肝臓組織を機能的に再構築し、マウスの致死率を大幅に低減させることが可能です (図 1)。

■効 果

本研究成果は、ヒト iHep 細胞の作製に向けた基盤科学となり、iHep 細胞を用いた細胞移植や人工肝臓、創薬研究への応用が期待できます。

■今後の展開

ヒト iHep 細胞の作製に向けた研究を進めるとともに、その基礎研究として、マウス iHep 細胞の作製効率の改善やウイルスを用いない iHep 細胞作製法の検討、導入因子の標的遺伝子の特定などの研究も進めます。こうした研究によって得られる知見は、ヒト iHep 細胞の作製に大きな影響をもたらすと考えられます。

【お問い合わせ】

<研究に関すること>

九州大学生体防御医学研究所 准教授

鈴木 淳史 (すずき あつし)

TEL/FAX : 092-642-6793

Mail : suzukicks@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<JSTの事業に関すること>

科学技術振興機構 イノベーション推進本部 研究推進部

原口 亮治 (はらぐち りょうじ)

〒102-0075 東京都千代田区三番町5 三番町ビル

TEL : 03-3512-3525 FAX : 03-3222-2067

Mail : presto@jst.go.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く