

解禁日時:2019年2月14日(木)午後7時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2019年2月13日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「ヒトiPS細胞由来肝星細胞の作製と細胞間相互作用を介した肝細胞の成熟化に成功」 — 肝再生医療発展への寄与、肝硬変の治療法開発に期待 —

#### 【ポイント】

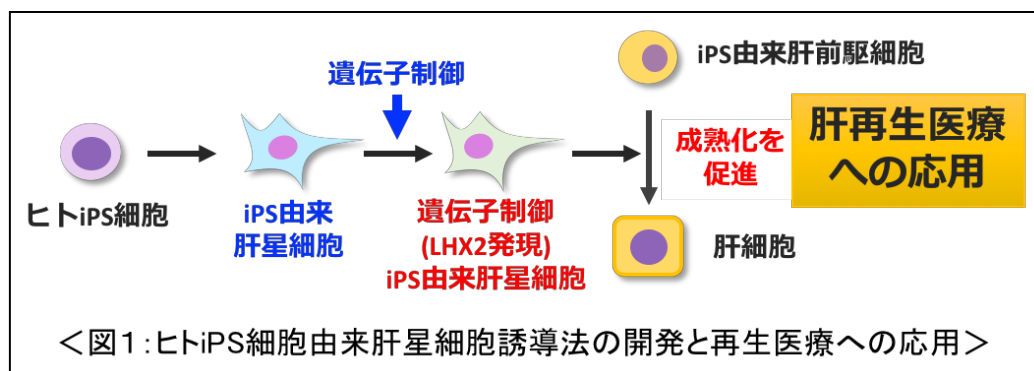
- 進行した肝硬変・肝不全には依然として肝移植以外の根治的な治療法はなく、肝硬変の形成に主たる役割を担う肝臓の細胞:肝星細胞\*<sup>1</sup>が、治療の新たな標的として注目されています。
- 本研究ではヒトiPS細胞から肝星細胞を誘導・作製する培養系を新規に構築しました。
- ヒトiPS由来肝星細胞は、未熟なヒトiPS由来肝細胞を成熟化させる機能があり、さらに星細胞側で遺伝子LHX2\*<sup>2</sup>発現を増強することで、肝前駆細胞のアルブミン発現を100倍以上に上昇させるなど、肝細胞の成熟化がさらに促進されました。
- 本研究は、ヒトiPS細胞を用いた肝再生医学の発展に寄与するとともに、多様なヒトiPS由来肝星細胞を今後の研究に利用することで、現在は有効な治療薬が乏しい肝硬変を改善するための創薬研究にも応用が期待される結果です。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座の柿沼晴准教授と朝比奈靖浩教授、同消化器病態学分野の渡辺守教授(副学長・理事)と三好正人大学院生らの研究グループは、東京大学、スタンフォード大学、東海大学との共同研究で、ヒトiPS細胞から肝星細胞を誘導・作製する培養系を新規に構築し、転写因子LHX2がヒトiPS由来肝臓前駆細胞とヒトiPS由来肝星細胞との相互作用を促進することで、ヒトiPS由来肝臓細胞の成熟化を促進することをつきとめました。この研究は文部科学省 科学研究費補助金ならびに日本医療研究開発機構 肝炎等克服緊急対策研究事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌Scientific Reports(サイエンティフィック・リポート)に、2019年2月14日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

ヒトiPS細胞を用いた再生医療の実現は国内外から多くの期待を集めています。進行した肝硬変・肝不全には依然として肝移植以外の根治的な治療法はなく、かねてより肝ドナーが不足していることから、ヒトiPS細胞を用いた肝臓再生医療はその課題を克服しうる有望な手段と考えられてきました。しかしながら、ヒトiPS由来肝細胞は、代謝機能を始めとした様々な点で、生体における肝細胞と比べ未成熟であることが、臨床応用へ向けた課題の1つとなっています。

ヒト iPS 由来肝細胞の更なる成熟化を目指すうえで、本来生体の中に存在する他の細胞種との細胞間相互作用が重要と考えられ、特に肝臓の間葉系細胞の一種である肝星細胞との相互作用が重要だと考えられています。そこで、研究グループが得意とする技術を用いて、ヒト iPS 細胞より肝星細胞を誘導する系を構築しました。誘導した細胞を利用してヒト iPS 由来肝細胞の成熟化を促せないかを確認めるとともに、遺伝子を調節できるヒト iPS 由来肝星細胞を用いて研究することで、今後の治療開発にも有益な結果を得られないかと考えました。



### 【研究成果の概要】

研究グループは、ヒト iPS 細胞から、成長因子と低分子化合物を組み合わせて培養することで、ヒト iPS 由来肝星細胞を誘導できる系を開発しました。誘導した iPS 由来肝星細胞は、生体の肝星細胞とよく似た性質を示し、炎症刺激を加えることで肝硬変の状態をつくりだす筋線維芽細胞へと変化することもわかりました。誘導したヒト iPS 由来肝星細胞は、未熟な肝細胞であるヒト iPS 由来肝前駆細胞と一緒に培養すると、成熟させる機能があることがわかりました。

次に、ヒト iPS 細胞に人工的に遺伝子発現を調節できる技術を用いて、ヒト iPS 由来肝星細胞に LHX2 遺伝子を強く発現させました。LHX2 遺伝子を強く発現させたヒト iPS 由来肝星細胞は、肝前駆細胞のアルブミン発現を 100 倍以上に上昇させるなど肝前駆細胞の成熟化をさらに強く促進することがわかりました。LHX2 遺伝子はヒト iPS 細胞由来肝星細胞から、ラミニンなどの細胞外基質産生を調節し、細胞に適切な足場を提供して成熟化に寄与していることもわかりました。

### 【研究成果の意義】

ヒト iPS 由来肝星細胞には、未熟な iPS 由来肝前駆細胞を成熟させる機能があること、その機能は LHX2 発現を調節するとさらに促進されることを解明しました。この結果は、ヒト iPS 由来肝星細胞を利用するとヒト iPS 由来肝細胞の未熟性を克服できる可能性を示し、将来的な肝再生医療への応用が期待されます。

同時に、今回の技術を応用すると、様々な遺伝子発現を調節したヒト iPS 由来肝星細胞を産生できます。肝星細胞は肝硬変を治療するためにとっても重要な細胞ですが、現在の研究ツールは限られています。今後、遺伝子発現を調節した多様なヒト iPS 由来肝星細胞を利用して研究することで、現在は有効な治療薬が乏しい肝硬変を治療するための画期的創薬研究への基盤技術となることが期待されます(図2)。

<図2:ヒトiPS細胞由来肝星細胞を利用した肝硬変治療開発への応用>



ヒトiPS細胞から肝星細胞を誘導すると、そのマーカーであるDesminを発現する細胞(赤)と $\alpha$ SMA (緑)を発現する活性化した肝星細胞がみられる。遺伝子制御の手法を利用し、肝硬変の病態を培養細胞で再現するモデルへと応用することで、新しい肝硬変治療の開発に貢献することが期待される。

### 【用語解説】

#### \*1 肝星細胞

肝臓を構成する細胞の一種。健康な状態では、肝臓で主たる機能を担う「肝細胞」を支持して、その機能を高めるために働く細胞である。しかし、慢性肝炎などの炎症がおきてしまうと、活性化してその性質を変え、線維を産生し、肝臓の線維化を進めてしまう。線維化が悪くなると肝硬変になってゆく。

#### \*2 LHX2

LHX2 (LIM homeobox 2)は体内の様々な組織において、発生・幹細胞の維持などに重要な機能を示す転写因子として知られている。マウス肝星細胞では、その活性化を抑える機能があるが、ヒト肝星細胞での機能は不明であった。

### 【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル:

LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells

### 【研究者プロフィール】

柿沼 晴 (カキヌマ セイ) Kakinuma Sei

東京医科歯科大学

肝臓病態制御学講座 准教授

・研究領域

肝硬変・肝再生・肝線維化

三好 正人 (ミヨシ マサト) Miyoshi Masato

東京医科歯科大学

消化器病態学分野 大学院生

・研究領域

肝臓疾患・肝再生・肝線維化

朝比奈 靖浩 (アサヒナ ヤスヒロ) Asahina Yasuhiro

東京医科歯科大学

肝臓病態制御学講座 教授

・研究領域

肝炎・肝硬変・肝癌

渡辺 守 (ワタナベ マモル) Watanabe Mamoru

東京医科歯科大学

消化器病態学分野 教授

・研究領域

再生医療

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座 柿沼 晴 (カキヌマ セイ)

TEL: 03-5803-5877

E-Mail: skakinuma.gast@tmd.ac.jp

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座 朝比奈 靖浩 (アサヒナ ヤスヒロ)

TEL: 03-5803-5877

E-Mail: asahina.gast@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp