

解禁日時:2019年3月19日(火)午前9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3月18日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「 ヒトiPS細胞を用いた疾患モデルを開発し、難治性肝疾患の病態解明に成功 」 — 先天性肝線維症の治療法開発へ期待 —

#### 【ポイント】

- 胎児期に始まる胆管形成の異常と進行性の肝線維化を生じる遺伝性の肝疾患である先天性肝線維症<sup>\*1</sup>は、しばしば小児期に肝移植を必要とする難治性の病気であり、新規治療法の開発にむけた病態の解明が急務であった。
- ヒト iPS 細胞から、この病気を再現して解析が可能な疾患モデルを世界で初めて開発し、胆管細胞が産生する IL-8<sup>\*2</sup> が本疾患でみられる胆管の異常と進行性の肝線維化に重要な役割を果たすことを発見し、先天性肝線維症を克服する治療の新規標的となりうることを発見した。
- 肝移植以外には治療法がない先天性肝線維症に対する新たな治療法の開発が進むと期待され、本研究で用いたヒト iPS 細胞を利用した病態解析が、今後多くの難治性疾患について病態解明と創薬が加速されることも期待される。

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)と角田 知之 大学院生らの研究グループは、東海大学、済生会横浜市東部病院、東京大学、スタンフォード大学との共同研究で、ヒト iPS 細胞を用いて、遺伝性の難治性肝疾患である先天性肝線維症を模倣するヒト iPS 疾患モデルを世界で初めて開発しました。本モデルでの解析により、この病気の原因となる詳細な分子機構を新たに発見しました。この研究は文部科学省 科学研究費補助金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 Journal of Hepatology (ジャーナル・オブ・ヘパトロジー)に、2019年3月19日午前0時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

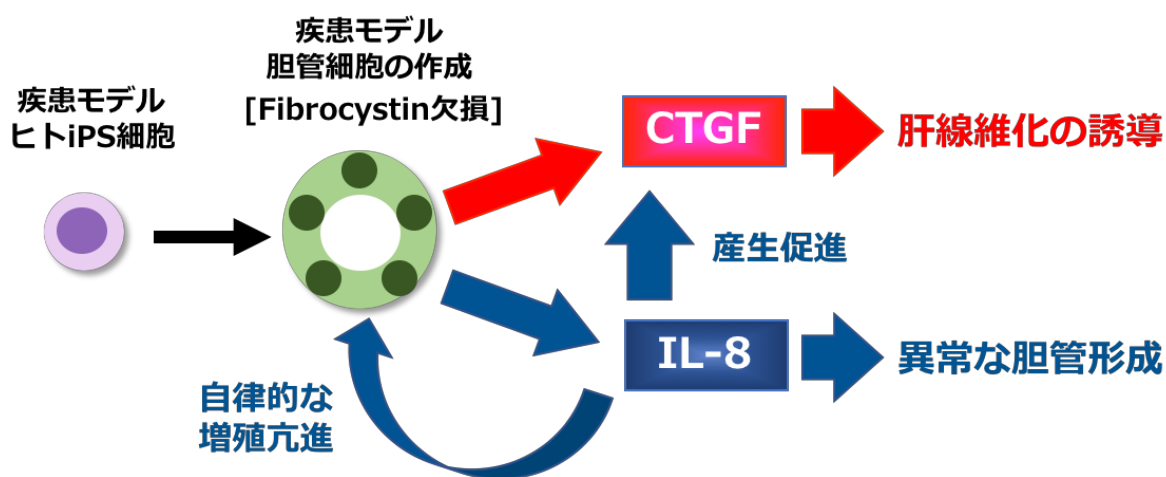
ヒト iPS 細胞は、再生医療の実現のみならず、多くの疾病の病態解析や治療法の開発の有用な手段としても注目を集めています。遺伝性疾患である先天性肝線維症は、一般的に広く知られる「肝硬変」とは病気の状態がかなり異なっており、さらに肝移植以外には治療法がないことから、病態の解明と新しい治療法の開発が求められてきました。これまでは主に、マウスなど、この病気の動物モデルを用いた研究がなされてきましたが、動物モデルと実際の患者さんの病態には隔たりが大きいことが問題でした。また、本疾患の原因となる遺伝子の変異が多彩なため、患者さんの細胞を用いて研究すること自体も難しいといった課題がありました。

そこで、この病気の原因は、肝臓の胆管細胞にあることが想定されていたので、研究グループが得意とするヒト iPS 細胞培養技術と遺伝子改変技術を用いて、ヒト iPS 細胞のゲノムに対して、先天性肝線維症の原因とされる Fibrocystin (PKHD1 遺伝子) を欠損させ、その iPS 細胞を胆管細胞へと誘導することによって、先天性肝線維症の胆管細胞を模倣する疾患モデルを新たに開発できると考えました。そして、作成した疾患モデルを解析することにより、先天性肝線維症の病態解明と新しい治療法の開発につながる結果が得られると考えました。

### 【研究成果の概要】

研究グループは、健康者由来ヒト iPS 細胞に対して、ゲノム編集技術を用いて、先天性肝線維症の原因となる Fibrocystin (PKHD1 遺伝子) を欠損させ、先天性肝線維症の胆管細胞を模倣する疾患モデルを新たに開発しました。この疾患モデル胆管細胞は、IL-8 を多量に産生していることを発見しました。さらに、分泌された IL-8 によって胆管細胞自体の細胞増殖が異常に促進されるとともに、肝臓で線維化を誘導する CTGF<sup>43</sup> の産生が亢進することを明らかにしました(図)。これらの変化は、遺伝子の異常によって、胆管細胞に存在する一次繊維<sup>44</sup> が変質することで、細胞内 MAP キナーゼ経路が異常に活性化することに起因することをつきとめました。IL-8 を抑制すると、細胞増殖や CTGF の産生亢進を抑制することができました。ヒト iPS 疾患モデルでの解析で得た、IL-8 や CTGF の発現亢進といった異常は、この難治性疾患の実際の患者さんでも認められていました。

<図:ヒトiPS細胞モデルにより明らかとなった先天性肝線維症のメカニズム>



先天性肝線維症では、先天的なFibrocystinの異常がある。Fibrocystinを失った胆管細胞では、IL-8産生が亢進し、胆管細胞自身の過剰な増殖を引き起こすことで、異常な胆管が形成される。IL-8は同時に胆管細胞からCTGF産生を促進させることで、周囲に強い線維化を誘導する。

### 【研究成果の意義】

胆管細胞が産生する IL-8 と CTGF が、先天性肝線維症でみられる胆管形成の異常と進行性の肝線維化に重要な役割を果たすことが解明されました。この病気は小児期に肝移植が必要となることもある難治性の病気であり、新規治療法の開発にむけた病態解明が急務とされていました。本研究で今回つきとめた IL-8 と

CTGF を抑制する治療を開発することが、先天性肝線維症の治療に有用である可能性を示しており、現在は肝移植以外には治療法がない難治性疾患の治療開発への応用が期待される結果です。

本研究は、ヒト iPS 細胞を用いた疾患モデルを開発することで初めて、遺伝性難病の病態について詳細な分子機構が明らかにできた点で意義が高く、今後、他の難治性疾患に関する研究においても、この手法を広く応用できることが期待されます。

## 【用語解説】

### \*1 先天性肝線維症

PKHD1 遺伝子の異常に起因する遺伝性肝疾患である。PKHD1 遺伝子がコードする Fibrocystin は胆管の内腔面にある一次繊毛を構成する蛋白質の1つである。本疾患では Fibrocystin の機能異常により、胎児期の胆管形成に異常をきたし、拡張した異常な胆管が数多くみられるとともに、出生後には症例によって進行性の肝線維化が認められる。この肝線維化は、肝硬変とは異なっており、炎症細胞浸潤や肝星細胞の活性化が弱く、肝臓の門脈周囲に線維化が強くなる。重症例では小児期に肝不全に至るが、治療法は現在のところ肝移植のみであり、本邦では小児慢性特定疾患に指定されている。

### \*2 IL-8<インターロイキン-8>

IL-8 は、白血球、線維芽細胞、内皮細胞など、生体内の様々な細胞から産生されるサイトカインで、炎症性疾患の病態にも深く関与する。先天性肝線維症における IL-8 の関与についてはこれまで全く報告されていなかった。

### \*3 CTGF<Connective Tissue Growth Factor>

CTGF は結合組織の増殖因子として主要な分子の一つであり、体内の臓器で広く発現する。線維芽細胞や血管内皮細胞などから分泌され、様々な臓器の線維化において重要な役割を果たすことが知られている。主に TGF-β1 などのサイトカイン刺激によって産生され、コラーゲン、フィブロネクチンといった細胞外基質の産生を促進する。

### \*4 一次繊毛

細胞表面から突出している短い毛の形状の構造物で、タンパク質のフィラメントでできているものを繊毛と呼ぶ。胆管では、1細胞あたり1本の一次繊毛が内腔側に存在し、胆管の内腔を流れる胆汁の流れや、中に含まれる物質などを検知して、シグナルを細胞内に伝達していると考えられている。他の臓器も含めて、繊毛の異常によっておこる疾患群は『繊毛病』とも呼ばれている。

## 【論文情報】

掲載誌: Journal of Hepatology

論文タイトル:

Loss of Fibrocystin Promotes Interleukin-8-Dependent Proliferation and CTGF Production of Biliary Epithelium

## 【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

角田 知之（ツノダ トモユキ） Tsunoda Tomoyuki

東京医科歯科大学

消化器病態学分野 大学院生

### ・研究領域

先天性肝疾患・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・消化器疾患

**【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 FAX:03-5803-0268  
E-mail: skakinuma.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