

肝細胞治療分野 紙谷研究室

Kamiya Lab



主研究者：紙谷 聡英（特任准教授）

共同研究者：近田 裕美（PD）

共同研究者：井田 絹代（RA）

難治性肝疾患に対する肝幹細胞移植療法の確立

キーワード：肝幹細胞、iPS細胞、肝再生、肝発生

どのような研究に取り組むのか Background and Motivation

肝臓は生体内で最大の臓器であり、代謝・解毒・タンパク合成などの多様な重要な機能を持つ。ウイルス感染やアルコール過剰摂取・メタボリックシンドローム等に起因する肝機能の破綻は、肝硬変・肝癌といった症状をもたらす。このような重篤な肝疾患に対する根治療法として肝臓移植が用いられるが、ドナー数の不足などの問題点も多い。そこで本研究室では、肝臓移植に替わる肝幹細胞を用いた新規細胞移植療法の確立を目指す。

我々が構築した肝幹・前駆細胞の純化および増殖・分化誘導技術をベースに以下の研究を推進する。

1. 肝幹・前駆細胞の増殖・分化の分子メカニズムの解明

肝幹・前駆細胞は高増殖能と成熟肝細胞・胆管細胞への多分化能を持つ細胞だが、生体外では長期の増殖能力が制限されている。そこで、試験管内で肝幹細胞のStemness（幹細胞としての能力）を維持できる培養系の樹立や培養肝幹・前駆細胞からの成熟肝細胞への分化誘導の効率化を行う。

2. ヒト多能性幹細胞からの肝幹細胞誘導系の構築

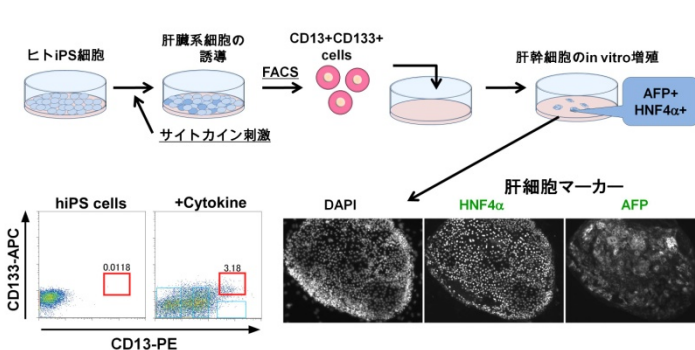
ES細胞、iPS細胞といった多能性幹細胞は、様々な臓器の構成細胞への分化能を持ち試験管内でほぼ無限に増殖できる、再生医療のソースとして理想的な性質を持つ。さらに患者サンプルからのiPS細胞を樹立することで、免疫的に拒絶を受けない細胞移植が可能となる。本研究室では、ヒトiPS細胞からの肝幹・前駆細胞様細胞の誘導・純化や試験管内での長期増殖系の確立を行っている。

どのような点が新しいか Originality

肝臓ドナーから分離したヒト成熟肝細胞やヒトiPS細胞からの成熟肝細胞分化誘導系など、すでに成熟分化した機能的肝細胞を用いた肝炎ウイルス研究や薬物代謝研究が現在行われている。しかし、成熟肝細胞は生体外ではほとんど増殖能力を持たないことから、大量の機能的な肝細胞を得るには技術的な問題点がある。そこで、本研究室では高増殖性の肝幹・前駆細胞に注目し、生体肝組織中の肝幹・前駆細胞の分離・培養技術の確立やヒト多能性幹細胞からの肝幹・前駆細胞の誘導系を構築する。試験管内で大量に肝幹・前駆細胞を増殖させた後に機能的な肝細胞へと誘導することで、肝疾患への細胞移植療法や創薬のための薬物動態試験に使用できる細胞を簡便に得られる系の構築を目指す。

研究展望とインパクト Impact and Perspective

肝臓は薬物代謝の中心臓器であり、創薬過程では肝臓における代謝産物の毒性評価が重要である。しかし、薬物代謝を主に司る酸化還元酵素であるチトクロームP450ファミリーは、生物種間でその基質特異性や活性が異なることが知られており、実験動物での評価だけでなくヒトにおける肝毒性等の評価にはヒト肝細胞を用いた実験が必須となっている。本研究室の目標である、肝幹細胞の試験管内増殖系および成熟肝細胞への分化誘導系を構築することで、細胞移植療法だけでなく、新規薬物のスクリーニングにも利用可能な機能的肝細胞を大量かつ簡便に得ることが可能になると考えている。



CD13⁺CD133⁺（肝幹細胞マーカー）で、hiPS細胞由来の肝幹細胞に似た細胞を純化・培養できる

図1 ヒトiPS細胞培養系からの肝幹細胞様細胞の分離

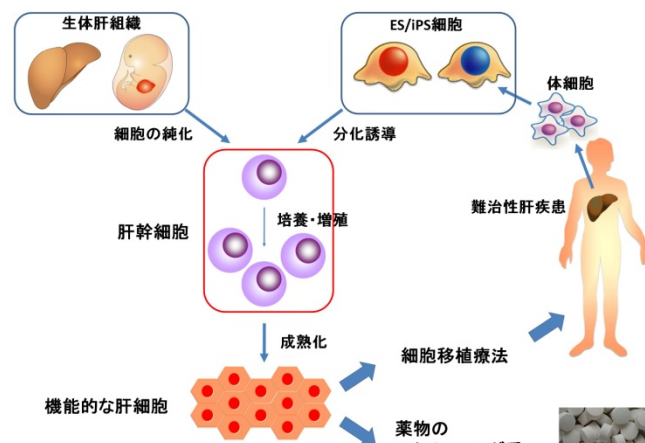


図2 幹細胞を用いた難治性肝疾患の治療

■ その他情報:

www.u-tokai.ac.jp/tuiist/tt/announcement_kamiya.html

■ CONTACT:

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143
東海大学 創造科学技術研究機構医学部門
紙谷 聡英
Phone 0463-93-1121 (Ext. 2783)
Fax 0463-95-3522
Email kamiya@tokai-u.jp