

Cell Aggregation Culture Induces Functional Differentiation of Induced Hepatocyte-like Cells through Activation of Hippo Signaling

山本, 純平

<https://hdl.handle.net/2324/2236055>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名：山本 純平

論 文 名：Cell Aggregation Culture Induces Functional Differentiation of Induced Hepatocyte-like Cells through Activation of Hippo Signaling

(Hippo signaling を介した凝集塊形成による iHep 細胞の成熟化)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

再生医療、疾患研究への応用といった観点から、細胞のリプログラミング研究領域は急速に発展している。近年ではダイレクトリプログラミング技術の発達により肝細胞様細胞である induced hepatocyte-like (iHep) 細胞の誘導が可能となっている。これは *in vitro* 下で機能維持させることが難しい肝細胞に代わる新たな代替細胞として基礎研究、医療への応用が期待されている。しかしながら、iHep 細胞の肝機能レベルは初代肝細胞と比較すると十分ではない。そこで凝集塊形成による iHep 細胞の成熟化を試みた。凝集塊形成した iHep 細胞を解析したところ、iHep 細胞は Hippo シグナルによって急速に増殖を停止し、成熟化することが明らかになった。さらに詳細に凝集塊の形成過程のメカニズムを解析したところ、Hippo シグナルを介した細胞接着とアクチンの再構成によってエフェクター分子である Yes associated protein (Yap) が不活性化され、Hnf1 α の発現が上昇することを見出した。Hnf1 α は肝機能に関わる遺伝子の発現を制御しており、凝集塊形成による iHep 細胞の成熟化は Hnf1 α の発現上昇によって誘導されることが明らかになった。さらに *in vivo* 解析より、iHep 細胞の凝集塊は肝組織への生着能を有することを明らかにした。以上より、本研究成果は iHep 細胞の凝集塊を用いた新規の肝細胞モデルとしての基礎研究や肝疾患モデルへの応用が期待される。