

# 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 :

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	佐々木 裕之
	副査	九州大学	教授	田口 智章

### 論文審査の結果の要旨

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は急速に発展している。申請者の研究室からも、ダイレクトリプログラミング技術により、肝細胞様のinduced hepatocyte-like (iHep)細胞の誘導が報告されている。これは、in vitroで機能維持させることが難しい肝細胞に新たな代替細胞として、基礎・臨床の両面で期待されている。しかし、iHep細胞の肝機能レベルは初代培養肝細胞と比較すると十分でない。そこで凝集塊形成によるiHep細胞の成熟化を試みた。その結果、凝集塊を形成したiHep細胞は、Hippoシグナルによって急速に増殖を停止し、成熟することが明らかになった。Hippoシグナルを介した細胞接着とアクチン再構成によってエフェクター分子Yapが不活性化され、Hnf1 $\alpha$ の発現が上昇することが見出された。Hnf1 $\alpha$ 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 $\alpha$ の発現上昇により誘導されることが明らかになった。さらにin vivoでの解析により、iHep細胞の凝集塊は肝組織への生着能を有し、致死性肝機能障害マウスの生存を延長できることも明らかにされた。

これらの結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず、論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問が成されたが、それに対しいずれも概ね適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。