

Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells

稲田, 浩気

<https://hdl.handle.net/2324/4474964>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c)The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution
4.0 International License

氏 名： 稲田 浩気

論 文 名： Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells

(ダイレクトリプログラミングによる、ヒト臍帯静脈由来ならびに末梢血由来血管内皮細胞から肝前駆細胞への誘導)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年、ダイレクトリプログラミングの技術により、分化した細胞から直接的に臓器特異的な幹細胞が誘導可能であることが報告されている。しかしながら、ヒト肝前駆細胞 (hHepPC) の誘導法に関しては報告がなされていなかった。本研究では、レトロウイルスベクターを用いて 3 つの転写因子 FOXA3, HNF1A, HNF6 をヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) に強制発現させることで、上皮細胞マーカーである E-カドヘリン、肝細胞マーカーであるアルブミンの発現を有する、増殖能の高い肝前駆細胞の性質を持った細胞への誘導が可能であることを示した。この手法で誘導した細胞を誘導肝前駆細胞 (induced human hepatic progenitor cell; hiHepPC) と名づけた。hiHepPC は三次元培養法を用いて凝集塊形成を行い培養させることで、増殖能が低下し成熟肝細胞関連遺伝子群の発現上昇が見られ、肝細胞機能であるアルブミン分泌能や尿素合成能、薬剤代謝能の著明な上昇を認め、成熟肝細胞へと分化する前駆細胞であることを示した。また、hiHepPC はマトリゲルを用いた三次元培養法により、“spheroid”を形成し、その spheroid は形態的に上皮性の胆管様構造を構築しており、胆管細胞関連遺伝子群の発現上昇を認め、さらに multidrug resistance 1 (MDR1)を介したローダミンの排泄能など胆管細胞の機能も有していたことから、胆管細胞へも分化することが可能な細胞であることを示した。さらに、肝障害を引き起こした免疫不全マウスへの移植により、hiHepPC 由来の成熟肝細胞と胆管細胞はマウス肝組織へ生着をし、生体内でも機能を発揮することを示した。また、この 3 つの転写因子 (FOXA3, HNF1A, HNF6) をヒト末梢血由来の血管内皮細胞 (HPBEC) に強制発現させても、同様に hiHepPC を誘導させることが可能で、HUVEC 由来 hiHepPC と同様に肝細胞と胆管細胞への分化能も有していることを示した。この手法で作製した hiHepPC は安定的に増殖可能で肝細胞および胆管細胞への二分化能を持つことから、肝臓疾患の基礎研究や臨床応用へのツールとして有用であることが考えられる。