

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：肝細胞直接誘導法による肝再生医療基盤の確立
2. 研究開発代表者：鈴木 淳史（国立大学法人九州大学 生体防御医学研究所）
3. 研究開発の成果

重度の肝疾患では、脳死肝移植や生体肝移植が必要になるケースが少なくないが、ドナー臓器の不足は深刻であり、移植の機会に恵まれず亡くなる患者も多い。そのため、肝疾患患者に対する再生医療の実現は不可欠であり、肝細胞移植による肝再生療法の確立が強く望まれている。しかしながら、生体組織から採取できる肝細胞には限界があり、また、肝細胞は培養下で増殖させ維持することが難しいことから、肝細胞を用いた医療応用へのステップは実験段階を脱することができていない。この問題に対し、研究開発代表者らは、マウスの皮膚から抽出した線維芽細胞に肝細胞分化に関連した2つの転写因子を導入することで、肝細胞の性質をもった細胞（induced hepatocyte-like cells: iHep 細胞）を作製することに成功した。作製した iHep 細胞は肝細胞の形態的特徴や遺伝子・タンパク質発現を有し、肝細胞特有の機能をもったまま培養下での増殖や維持、凍結保存が可能であった。また、肝機能不全で死に至る高チロシン血症モデルマウスの肝臓へ iHep 細胞を移植すると、肝細胞として障害を受けた肝臓組織を機能的に再構築し、マウスの致死率を大幅に減少させることが可能であった。以上の知見から、本技術がヒトの細胞に応用されれば、作製されたヒト iHep 細胞は、将来肝細胞の代わりとして利用されることで、重篤な肝疾患に対する細胞移植医療や創薬研究への貢献が期待できる。そこで本研究では、研究開発代表者らが開発した iHep 細胞の作製法を基盤とし、「真に医療応用が可能なヒト iHep 細胞の作製」を目指して研究を遂行している。これまでに行った研究の結果、臨床応用が可能な新しい遺伝子導入技術を確立し、実際の研究に導入することに成功した。また、将来的な臨床応用を見据え、比較的採取が容易で汎用性が高いと考えられる細胞をもとに iHep 細胞を作製することを目的として研究を行ったところ、これまでに良好なデータを得ることに成功している。ヒト iHep 細胞は肝疾患に対する医療、創薬両面において有益な細胞といえることから、本研究の進展により、真に医療応用が可能なヒト iHep 細胞を作製することができれば、重篤な肝疾患に対する新しい医療の実現がより一層現実にならんと考えられる。