

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御等の医療基盤技術
2. 研究開発課題名：肝分化指向性 iPS 細胞からの高機能性肝組織の構築
3. 研究開発代表者： 宮島 篤（東京大学 分子細胞生物学研究所）
4. 研究開発の成果

〈目的〉 本研究の目的は、ヒト iPS 細胞から高機能性肝細胞を分化誘導するシステムの構築である。これまでにヒト iPS 細胞由来の肝前駆細胞、肝類洞内皮細胞、肝星細胞などの樹立（「宮島」グループ）、ラット成熟肝細胞を用いた酸素透過プレートによる 3 次元疑似肝組織培養系の確立（「酒井」グループ）、さらに肝細胞成熟化に関与する microRNAs の同定と機能解析（「落谷」グループ）に重点をおいて研究を行った。

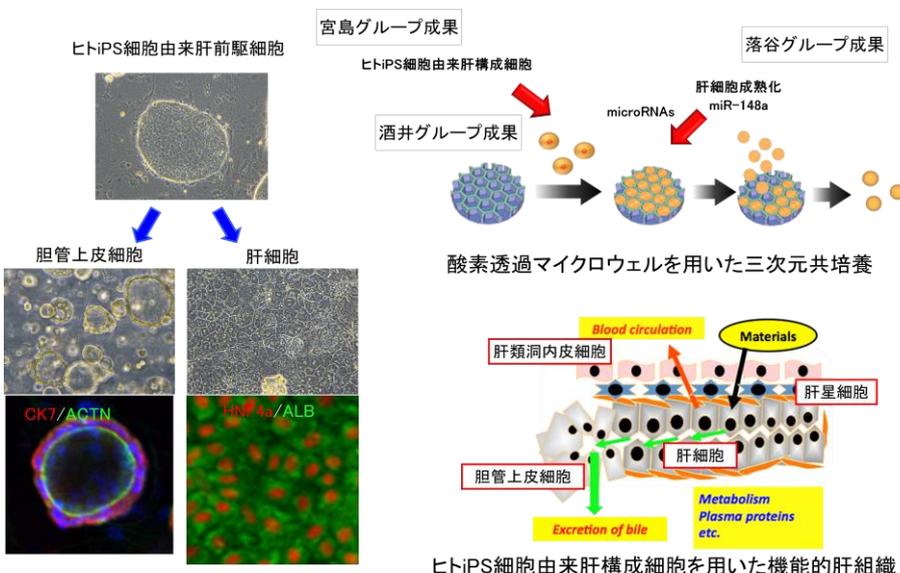
〈結果〉 宮島らは、ヒト iPS 細胞由来の肝前駆細胞の特異的な膜タンパク質として Carboxypeptidase M（CPM）を見出した。iPS 細胞から内胚葉系に分化誘導した細胞集団から CPM の発現を指標に分離した細胞は、高い増殖能を有し継代培養可能であり、AFP, HNF4a 等を発現し肝前駆細胞の特徴を示した。さらに、この前駆細胞から誘導した肝細胞は、従来法により iPS 細胞から分化誘導した肝細胞より遥かに高い薬物代謝活性を示した。また、肝類洞内皮細胞や肝星細胞細胞の分化誘導系の開発も行った。

酒井らが開発した酸素透過性材質を底面に持つ培養プレートにて、適切な酸素暴露濃度にて細胞の消費を完全充足することを通じ、自発的重層化・三次元化・大幅なマトリックス産生亢進・階層的共培養の実現等が達成された。このような酸素供給の改善と酸素濃度の制御は、ヒト iPS 細胞からの肝分化プロセスの効率化にとっても有効であった。さらにこの材質にマイクロウェル構造を付与して集団の大きさを制御したり非実質細胞を加えたりすることで、胆汁排泄といった肝組織の極性発現を大幅に亢進させることができた。

落谷らは、ヒト iPS 細胞からの肝細胞の分化／成熟化の促進に関与する分子として、microRNA148a を同定した。さらに microRNA148a は、メチル化の維持等に重要な分子である DNMT1 を制御することを明らかにした。この解析の結果をもとに、エピゲノム変化を解除することで、本来の肝機能に関与する一連の遺伝子群の発現を一斉に促進する方法論を完成させた。さらに iPS 細胞から肝細胞の元となる内胚葉を誘導する microRNAs 候補もライブラリースクリーニングにより発見した。

ヒトiPS細胞からの機能性肝組織の構築

研究代表者: 宮島 篤 (東京大学分子細胞生物学研究所 発生・再生研究分野 教授)



【作成上の留意事項】

本報告書は、当機構ホームページ上での公開を予定しています。知的財産関連の情報（*）、個人情報等公開に適さない内容を含まないようご注意ください。

- （１）研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとします。
- （２）当該年度の研究開発課題全体（研究開発分担者がいる場合はその分を含む）の成果が明らかになるように図表を含め１ページ以内で簡潔に記載してください。
- （３）本文の文字の大きさは、１０～１２ポイント程度とします。
- （４）当機構に提出の際はPDFに変換したファイルを送付してください。

（*）公表資料の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報（有効成分）、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例１．ある化合物の生物活性が新規である場合

- × AB12（名称から化学構造式が明らか）のYZキナーゼ阻害活性
- 化合物XのYZキナーゼ阻害活性
- 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例２．標的（YZキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

- × 化合物Xを有効成分とするYZキナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発
- 化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発
- 公表資料においては、YZキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。