

# 「マウスの皮膚細胞から肝細胞を直接作製することに成功」

研究期間：平成20年度～23年度（さきがけ「iPS細胞と生命機能」）

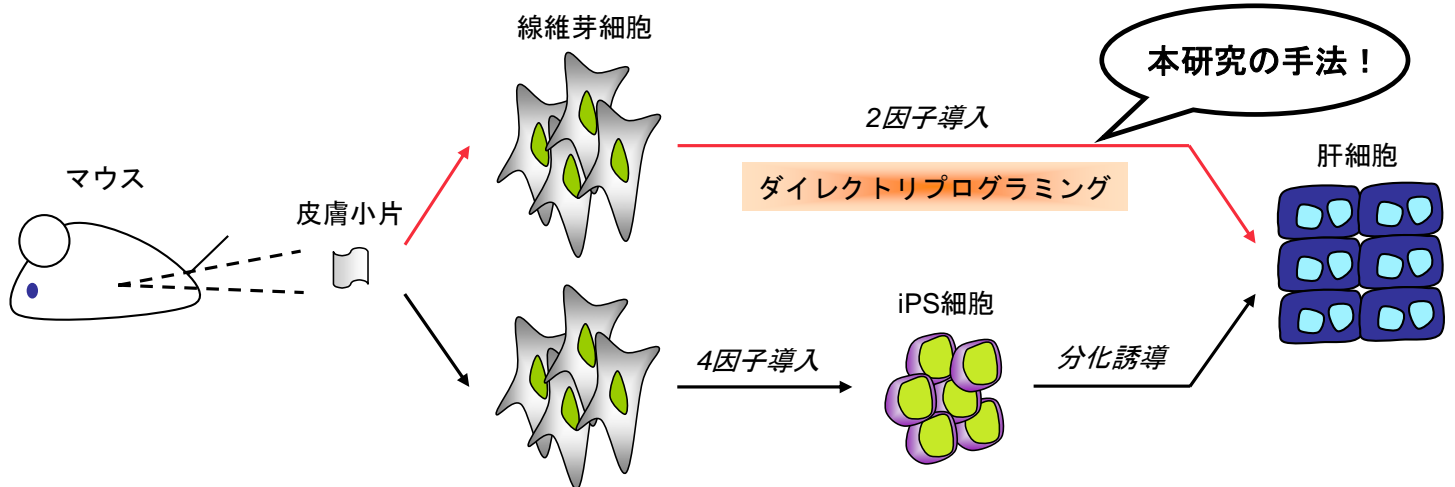
研究者：鈴木 淳史（九州大学生体防御医学研究所 准教授）

## 研究概要

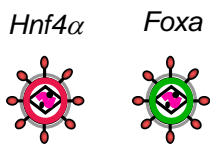
肝細胞は細胞移植医療や人工肝臓、薬剤試験など多くの面で利用価値の高い細胞です。しかしながら、生体組織から直接採取できる肝細胞の数には限界があり、また肝細胞は生体外で増殖させることが困難なために、肝細胞を用いた医療応用へのステップは実験段階を脱することができておりません。こうした問題から、我々は、肝細胞以外の細胞から肝細胞を新たに生み出すといった革新的技術の開発が必要と考え、研究を行いました。その結果、今回、ダイレクトリプログラミングという新しい手法を用いて、マウスの皮膚細胞から肝細胞の性質をもつ細胞（iHep細胞）を直接作製することに成功しました。

## 研究成果のインパクト

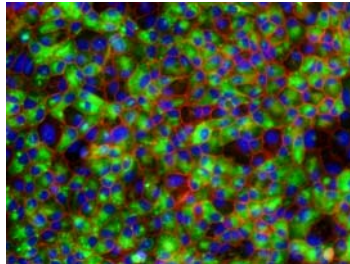
- 本研究成果を基盤としてヒトiHep細胞が作製されれば、肝疾患に対する医療展開や創薬研究への応用が期待されます。
- iHep細胞を用いることによって、ES細胞やiPS細胞から肝細胞を分化誘導する場合に比べ、時間やコストの削減が見込まれ、より安定的な肝細胞の供給が可能になると考えられます。



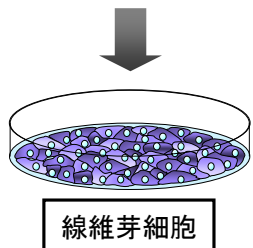
2種類の遺伝子  
(レトロウイルス)



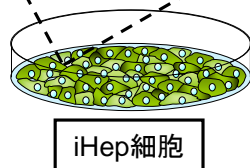
アルブミン/E-カドヘリン



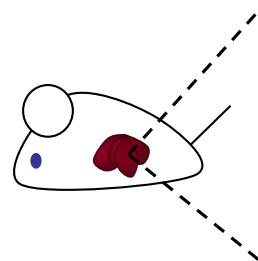
作製したiHep細胞は肝細胞の形態的特徴や遺伝子・タンパク質発現を有し、肝細胞特有の機能 [グリコーゲンの蓄積や低比重リポタンパク質 (LDL) の取り込み、アルブミンの分泌、アンモニア代謝と尿素合成、シトクロムP450活性、脂質代謝、薬物代謝など] をもったまま培養下での増殖や維持、凍結保存が可能であった。



培養  
肝細胞用培地



肝臓へ移植



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（図中、茶色に染色された細胞がiHep細胞由来の細胞）。

ヒトiHep細胞の作製へ・・・細胞移植医療や人工肝臓、薬剤試験などへの応用