

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 肝臓における造血・免疫機構の解明と肝疾患治療への応用

2. 研究代表者名： 宮島 篤（東京大学分子細胞生物学研究所 教授）

3. 研究概要

肝臓は成体における代謝の中心臓器であり、代謝異常、薬物、感染等に起因する炎症 / 免疫反応により細胞障害を生じるが、再生能も備えた臓器でもある。一方、胎生期の肝臓は主要な造血臓器であり、造血幹細胞の著しい増殖を伴った造血が行われる。本研究では、胎生肝の造血機構および成体肝の障害・再生機構の分子生物学的解析を行う。肝臓構成細胞の分離法と培養法の開発を行い、胎生期の造血幹細胞が増幅する培養系を樹立し、胎生肝の造血支持は未分化な肝芽細胞が担うことを示した。こうした胎生肝造血機構の解析を通じて、再生医療への応用に向けた造血幹細胞増幅法の開発を目指している。また、成体肝の障害・再生機構の解析から、Oncostatin M (OSM)受容体は類洞内皮細胞および肝星細胞で恒常的に発現しており、OSM がそれらに作用して肝障害の進展に抑制的に働くことが示された。肝障害・再生における肝構成細胞間の相互作用を分子レベルで解析し、新規肝疾患治療法開発の基盤を提供することを目指している。

4. 中間評価

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

肝臓構成細胞の表面抗原に対する多数のモノクローナル抗体を作製し、これらの細胞の分離を可能とした。これにより、胎生肝臓での造血支持細胞を同定し、*ex vivo*で増幅可能な造血幹細胞が胎生肝臓に存在することを示すなど胎生肝臓の造血機構の解析は進んでいる。また、成体肝臓においては、肝障害を抑制するサイトカンとしてOSMをすでに見いだしており、本研究で作製した抗体により肝構成細胞を分離して、その作用機構の解析を進めている。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

肝臓の構成細胞に対するモノクローナル抗体の作製により、肝細胞のみならず、肝芽細胞、類洞内皮細胞、肝幹細胞とされるオーバル細胞などの分離が可能となった。これにより、マウス胎生肝臓から分離した肝芽細胞が発生直後の造血幹細胞の増幅を支持する造血ニッチであることを明らかにした。一方、成体肝臓では、四塩化炭素による肝障害をOSM投与によって抑制することを見いだした。また、種々の機序による肝障害モデルにおいて、類洞内皮細胞および肝星細胞を介したOSMの抑制作用の一端を明らかにした。今後は、3つのテーマ間の関連性を明確にし、焦点を絞り新たな肝疾患治療戦略につなげて欲しい。

4 - 3. 今後の研究に向けて

造血幹細胞培養系の解析によって造血幹細胞増幅機構を分子レベルで解析すると共に、胎生肝臓に存在する体外増幅可能な造血幹細胞と同等の細胞が他の造血組織、とりわけヒトの臍帯血に存在するか検討することが重要である。こうした研究から、ヒト造血幹細胞の体外増幅法の開発

に新たな方向性が与えられる。肝疾患治療に向けた成体肝臓の障害・再生の研究においては、OSMに肝障害抑制効果が認められている。今後、研究目標を明確に絞り込んで研究を進め、新たな肝疾患治療法の基盤創製につなげて欲しい。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

本研究で示した体外増幅可能な胎児肝臓の造血幹細胞それ自体を移植医療へ利用することは現実的ではない。しかし、これと同等の細胞が胎生肝造血に近い臍帯血にも存在することが証明できれば、それは移植の重要な細胞源となりうる。野生型マウスにOSMを投与することで肝臓障害を抑制するという結果は、OSM自体を使った肝疾患治療法とともにOSMの作用機構の解析は新たな肝疾患治療戦略にもつながる。マウスの研究がヒト肝臓研究にどのように関与するかを含め、戦略を明確に絞り込んで、研究を進めて欲しい。

4 - 5 . 総合的評価

胎生肝臓、成体肝臓、肝障害の各々に関する基礎的な研究では進展している。しかし、3つのテーマ間の関連性が明確でない。本領域の戦略目標を見据えた研究目標を明確に絞り込んで、研究を進めるべきであると評価した。焦点を絞った今後の発展に期待したい。