

「胆管上皮細胞から成熟肝細胞への分化誘導系の確立」

研究者名: 谷水 直樹
所属・役職: 札幌医科大学・講師

研究分野
番号:H21T-1-11 分野: 医学系研究

研究キーワード
キーワード: 肝幹細胞

共同研究者:

背景・目的

重篤な肝障害に対しては肝移植が適用されるが、それにかわる治療方法として肝細胞移植が考えられる。移植には大量の細胞が必要となるので、その調整方法を確立しなくてはならない。正常および障害を受けた肝臓の胆管上皮細胞画分には、肝幹細胞としての性質を示す細胞が含まれていることが報告されている。マウスの胆管上皮細胞の培養条件を検討し、in vitroでの細胞数の増幅と肝細胞への分化を誘導する培養系を確立し、移植に適した肝細胞増産手法を開発する。

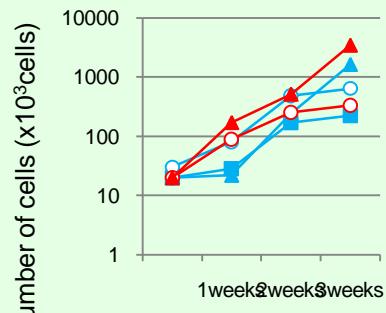
研究の成果

マウス肝臓の肝内胆管より、EpCAM陽性の胆管上皮細胞を分離した。培養に用いるディッシュのコーティングを変えて、細胞の増殖能やEpCAM発現について検討した。その結果、コラーゲンやマトリゲルなどをゲル化させ、その上で細胞培養を行なうことで、長期間にわたり未分化能を維持した状態で胆管上皮細胞を培養できることが明らかになった。また、これらの培養した細胞にウイルスベクターを用いて遺伝子を導入できることを確認した。さらに、同様の培養条件を用いると、肝外胆管や胆嚢から分離した胆管上皮細胞についても、長期間、未分化能を維持した状態で培養を継続できることが明らかになった。

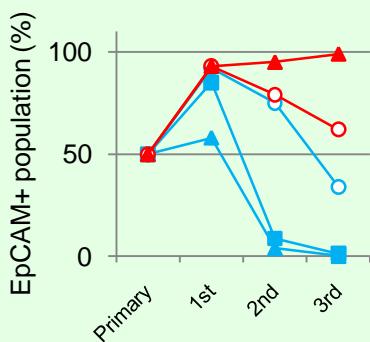
将来展望

本研究の成果により、未分化能を維持した状態で胆管上皮細胞を増幅することが可能になった。今回的方法で増殖させた細胞について、液性因子や遺伝子導入による肝分化誘導の条件を設定し、肝障害モデルマウスへの移植を行う。さらには、in vitroおよびin vivoでの膵臓細胞への分化についても検討するである。また、ヒトにおいては、肝内胆管よりも肝外胆管や胆嚢の組織を得る方が比較的容易であると考えられるので、肝内胆管だけでなく、肝外胆管や胆嚢から分離した細胞の肝細胞や膵臓細胞の分化誘導についても検討する予定である。

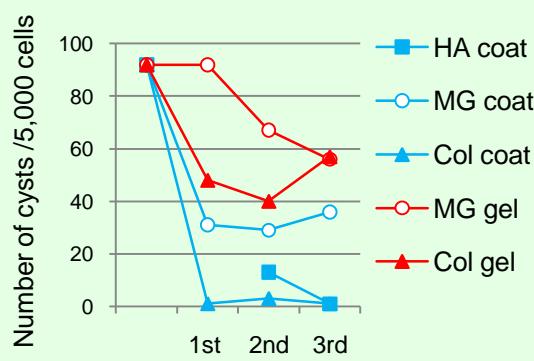
In vitroでの胆管上皮細胞の増殖と未分化性維持の検討



コラーゲンゲル上の培養で増殖能が維持された



コラーゲンゲル上もしくはマトリゲル上でEpCAMの発現が維持された



コラーゲンゲル上もしくはマトリゲル上で培養では胆管上皮細胞としての性質(シスト形成能)が維持された

コラーゲンゲルの上で培養することで、未分化能を維持した状態で胆管上皮細胞を増幅することができた