

論文審査の結果の要旨

氏名 厚井悠太

本論文はヒト iPS 細胞を用いた肝臓モデルの作製について述べられたものであり、Introduction、Material and Methods、Results、Discussion、Conclusion の5つの章で構成されている。

肝臓の実質的な機能を担う肝細胞は生体の代謝反応において重要な細胞であることから、創薬研究での利用を目的とした需要が大きい。近年では、個別医療に適したヒト iPS 細胞からの肝細胞誘導系が多数報告されている。しかしながら、iPS 細胞由来肝細胞は生体の肝細胞と比較して代謝酵素活性等の機能が低く、機能が未熟であるといった問題があった。そこで論文提出者の厚井氏は、生体肝臓に存在し、肝細胞の機能維持や肝細胞への分化に重要であるとされている類洞内皮細胞や星細胞といった肝非実質細胞を分化誘導系に加えることが重要であると考え、新たにヒト iPS 細胞からこれらの細胞への分化誘導系の作製を試

みた。

まず、ヒト iPS 細胞から類洞内皮細胞、星細胞の分化誘導系を新たに作製するにあたり、これらの細胞の分化過程には不明な点が多く残っていたことから、マウス肝発生過程における肝非実質細胞の前駆細胞の同定とその分化培養系を作製した。その結果、類洞内皮前駆細胞の分化は TGFb シグナル阻害剤の添加によって、星前駆細胞の分化は ROCK 阻害剤の添加によって誘導されることが明らかとなった。

次に、マウス肝発生過程の解析から明らかとなった各前駆細胞の分離法やその分化培養系をヒト iPS 細胞からの分化誘導系に応用し、ヒト iPS 細胞から類洞内皮細胞、星細胞への分化誘導系を樹立した。ヒト iPS 細胞由来類洞内皮細胞は、内皮細胞様の形態を呈し、血液凝固第 VIII 因子、FCGR2B、STAB2 等の類洞内皮細胞特異的マーカーを高発現した。一方、ヒト iPS 細胞由来星細胞は、NGFR、LRAT、NES、HGF 等の星細胞特異的マーカーを高発現し、ビタミン A の貯蔵能を有した。

さらに、誘導したヒト iPS 細胞由来肝非実質細胞（類洞内皮細胞および星細胞）とヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞の共培養系を樹立し、ヒト肝臓モデルを構

築した。その結果、ヒト iPS 細胞由来肝非実質細胞は、肝前駆細胞の増殖や分化を促進することが明らかとなった。

既法の iPS 細胞からの肝細胞誘導においては、多段階的にサイトカイン等の刺激を与えて分化誘導させるものがほとんどであった。しかし本研究では、肝発生を模倣するために、生体の肝臓を構成する複数の細胞をヒト iPS 細胞から作製し、それらを組み合わせることで高機能な肝臓モデルを作製した。このような手法を活用した肝細胞誘導系はこれまでにはない新規なものである。また、作製したヒト肝臓モデルは、iPS 細胞由来の複数種の肝構成細胞を組み合わせていることから、肝発生や肝疾患時の細胞間相互作用を再現可能なモデルであり、発生生物学や創薬研究を推進する上での有用なツールとなることが期待される。

なお、本論文は、木戸丈友、伊藤利将、大山裕棋、Shin-Wei Chen、加藤由起、白髭克彦、宮島篤との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を立案、実行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断できる。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。