

【基盤研究(S)】

生物系(農学)



研究課題名 胆嚢・胆管の形態形成, 再生能と先天性疾患の分子機構の解明

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

かないよしあきら
金井 克晃

研究分野: 農学

キーワード: 発生, 病態

【研究の背景・目的】

脊椎動物間で保存された内胚葉形成の初期分化因子である SOX17 は、器官形成後期において、内胚葉由来の胆管前駆細胞(胆嚢・胆嚢管, 肝外胆管, 総胆管, 膵管の予定領域)に再発現し、成体まで一部の胆管細胞で維持されることが明らかとなっている。この SOX17 陽性の胆管(前駆)細胞は、膵島の内分泌細胞, 肝細胞への分化能を有する内胚葉幹細胞様の特性を維持しているだけでなく、胆管の形態形成, 管構造の分岐, 管壁の維持に関与し、そこでの SOX17 の発現低下により、先天性の胆管閉塞, 胆汁鬱滞, 新生子肝炎・胆管炎の原因となっていることをこれまで見出している。本研究課題は、胆管系の発生・形態形成, 隣接する肝, 膵組織の部分除去による再生過程での SOX17 陽性の胆管前駆細胞の動態・機能を明らかにすることにより、哺乳類の胆管系の構築の分子機序とその形成異常による肝・膵・胆管系の先天性疾患の分子基盤の解明を目的とする。

【研究の方法】

本研究課題は、平成 24 年度からの 5 年間において、Sox17 変異系統を用いた解析、Sox17 欠損 ES 細胞のキメラ解析と、前腸, 原始胆管を用いた器官培養系を利用して、①SOX17(EGFP)陽性の胆管前駆細胞による、肝・膵芽と連結する胆管の初期分化から形態形成, 機能性胆管の完成までの形成機序、②Sox17(B6)ハプロ不全による SOX17 陽性の胆管前駆細胞の異常と先天性の肝・膵・胆管疾患の発症機序、③SOX17 陽性胆管前駆細胞での大規模なトランスクリプトー

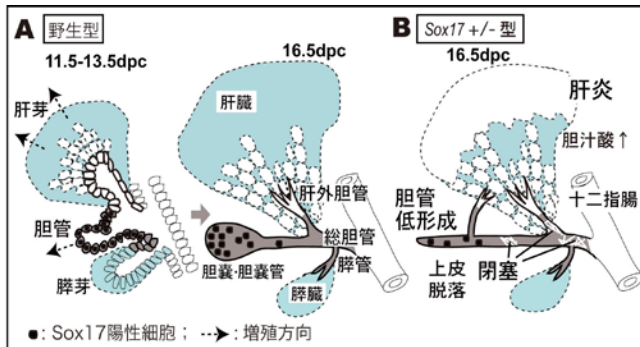


図 1. Sox17ハプロ不全による新生子肝炎

ム解析による SOX17 標的遺伝子群の同定、

④TRECK(Toxin Receptor Cell-Knockout)法を利用した胎生期の肝臓, 膵島細胞の部分除去による、SOX17 陽性の胆管前駆細胞の相補的な多分化能について解析する。これらの異なった角度からの Sox17

陽性の胆管前駆細胞の解析により、胆嚢・胆管の形態形成の分子機序と肝臓, 膵臓発生との関連性, 胆管系の分化・発達・再生過程における SOX17 を中心とした分子基盤の全体像を解明することを目標とする。

【期待される成果と意義】

本研究課題により、SOX17 陽性の胆管前駆細胞の特性の全貌解明が達成できれば、胆嚢・胆管の形態形成機序と先天性疾患の発症機序の解明に繋がり、その予防・出生前診断の技術の開発に大いに貢献できる。また、SOX17 陽性の胆管前駆細胞において、内胚葉幹細胞としての移植用組織の利用により、再生医療による胆肝膵の先天性疾患の克服に繋がる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Saund RS et al., Gut endoderm is involved in transfer of left right asymmetry from the node to the lateral plate mesoderm in the mouse embryo. *Development*, 139(13):2426-2435, 2012.
- Uemura M et al., Expression and function of mouse Sox17 gene in the specification of gallbladder/bile-duct progenitors during early foregut morphogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 391(1):357-363, 2010.
- Hara K et al., Evidence for crucial role of hindgut expansion in directing proper migration of primordial germ cells in mouse early embryogenesis. *Dev Biol*. 330(2):427-439, 2009.
- Matsui T et al., Redundant roles of Sox17 and Sox18 in postnatal angiogenesis in mice. *J Cell Sci*. 119(17):3513-3526, 2006.
- Kanai-Azuma M et al., Depletion of definitive gut endoderm in Sox17-null mutant mice. *Development*. 129(10):2367-2379, 2002.

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度
157,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/kaibo/index.html>