

Studies on the Organogenesis and Disease Control in the Hepatobiliary and Pancreatic System 肝膵胆管形成と疾患制御に関する研究

プロジェクトリーダー 遠藤 文夫
熊本大学 医学部 教授



1. 研究の目的

重篤な肝疾患では細胞の減少あるいは障害により、肝臓機能不全に陥る。これを克服する方法としては現在肝臓移植が行われている。しかし、臓器移植ではドナー臓器の不足をきたすことは欧米諸国の現状を見ても明らかである。このような医療情勢の中では倫理的、経済的に制約の大きい現在のヒト間での臓器移植にかわる、新しい医療の方法を探ることが求められている。肝疾患の克服を目指すには肝臓を再構築する細胞を分離確立し、これを医療に応用することが一つの方法である。そこで本プロジェクトではまず肝疾患の克服を課題としている。

これには、肝臓を構成する多くの種類の細胞の前駆細胞を同定し、in vivoで臓器再構築をはかることが最終的には必要になると考えられる。しかしこれまで肝臓では、内胚葉に由来する種々の肝臓細胞に分化しうる細胞は同定されておらず、この達成のためには肝臓の発生・分化に関する基礎的理解から深める必要がある。内胚葉由来の臓器である肝膵胆管系は消化管より形成されるが、それらの分化決定には様々な転写制御因子、そして増殖分化の制御には既知あるいは未知の分泌性因子が関わっている。本プロジェクトではこれらの因子の研究を通じて肝膵胆管系形成の分子メカニズムを明らかにしたい。長期の展望としては、肝臓の発生及び組織形成機構を解析する研究を細胞移植法の研究と連動させて、医療への応用を前提として肝再構築を目指したい。胚性幹細胞から分化誘導された細胞の応用も視野に入れている。

以上のような観点から本プロジェクトでは肝臓の初期発生の研究を進めるとともに肝臓細胞の再生増殖に関する知識を蓄積し、肝疾患の克服を目指している。

2. 研究の内容

本プロジェクトではマウス等の動物モデルを用いて、肝細胞の前駆細胞あるいは肝臓を再構成する様々な細胞の前駆細胞を同定し、医療への応用を探る研究をすすめている。また、肝臓の発生にかかわる遺伝子を同定しようとしている。しかし本プロジェクトは今年度からスタートしたばかりで、計画している研究の一部が端緒についたところである。



(1) 肝細胞障害モデル

肝細胞の前駆細胞の同定には最終的には肝細胞を完全に置換するモデルが重要と考えている。この研究に応用できる条件としては肝細胞が死に至り進行性に細胞が失われること、肝細胞の死は自己の細胞内の機序で生じ、かつ周辺の細胞に影響を及ぼさないこと、そして細胞死を自在にコントロールできることである。この観点から、われわれは遺伝性高チロシン血症（フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ欠損症）に注目した。フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（以下FAH）はチロシン分解系の最終段階に位置する酵素で肝臓・腎尿細管に多く分布している。ヒトにおいてはこの酵素が欠損すると新生児期から進行する肝細胞障害が出現し、治療がなされないと早期に肝不全で死亡する。ところが、FAHを欠損するマウスは出生直後に代謝障害で死亡してしまい、そのままでは肝細胞障害を再現することは出来ない。そこで、FAH欠損マウスに別のチロシン代謝酵素HPDの欠損を導入してみたところ、FAH欠損マウスの表現型は消失し、肝障害もなく生存した。次に、このFAHとHPDの双方を欠損するマウスに中間代謝産物であるホモゲンチジン酸を投与すると、投与量に応じて肝細胞がアポトーシスに陥ることを見出した。つまり、自在にアポトーシスを作成できるモデルが作成出来たのである。この特殊な病態は肝細胞移植モデル動物としての条件を備えたものといえる。

(2) 肝実質細胞置換

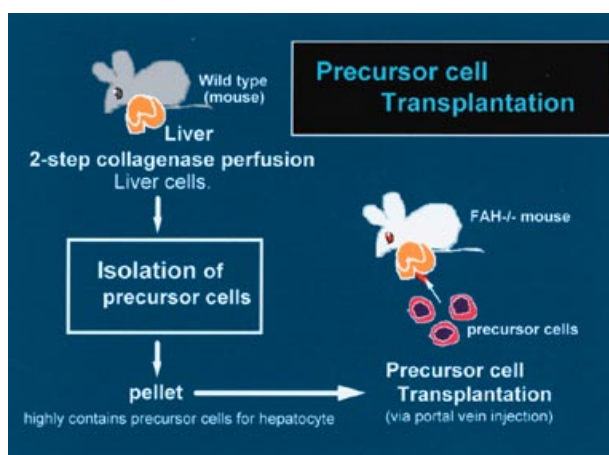
正常な機能を保った細胞を病的な肝臓細胞と置き換えることは、肝疾患の治療において当面の目標である。しかし、肝障害動物モデルにおいて肝細胞の置換を100%達成した研究は数えるほどしかない。FAH欠損マウスはその中のひとつである。そこで、上記の新しいモデルを利用して肝細胞前駆細胞の同定および細胞移植技術の確立を目指している。さらに肝臓以外の臓器に存在している肝細胞の前駆細胞の同定もこのモデルは可能にするもので、これらの研究を通して、医療へ応用可能な細胞移植方法の開発を展望している。

(3) 他の動物モデルの開発

これは開始して間もない研究であるが胆管系細胞が障害される動物モデルの開発を試みている。具体的には胆管の発生あるいは細胞死に関連している疾患のモデルの作成を始めている。このモデルを胆管系細胞の置換実験に応用したいと考えている。

(4) 肝発生に関与する遺伝子同定

この研究はコアメンバーによって開始したばかりである。初期発生における候補遺伝子のスクリーニングおよび網羅的な遺伝子同定のアプローチを予定している。最終的には消化管及び肝臓、胆管、脾臓の発生における器官形成のプロセスに関与する遺伝子群の同定をすすめる。初期発生に関与する遺伝子群の同定はin vivoにおける臓器の再生に結びつく研究として期待される。



3. 研究の体制

期 間：2000年6月～2005年3月

構 成：プロジェクト・リーダー 遠藤文夫
コアメンバー 横内裕二
リサーチアソシエイト 中村公俊
リサーチアソシエイト 大里義治
研究協力者 布井博幸

実施場所：熊本大学医学部小児科学講座
熊本大学発生医学研究センター