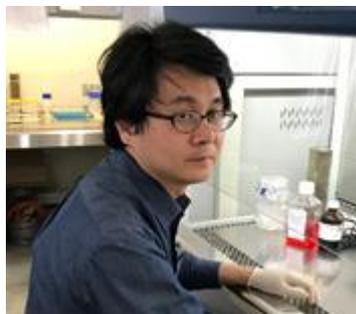


ヒト iPS 細胞を用いた多発肝のう胞症 (Polycystic liver disease) の *in vitro* モデル作製

東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学 准教授 紙谷聡英 先生



Cellartis iPS Cell to Hepatocyte Differentiation System (製品コード Y30055) のユーザー様である東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学 紙谷聡英 先生らによる本製品を用いた肝疾患モデル作製の研究成果が *Stem Cell Research* に掲載されました。

【論文名】 An *in vitro* model of polycystic liver disease using genome-edited human inducible pluripotent stem cells
Akihide Kamiya *et al.*, (2018) *Stem Cell Research* **32**,17-24.

紙谷先生よりご研究の内容と結果や本製品についてのインタビューにお答えいただきましたので、是非ご覧ください。

■ 研究内容と結果

多発肝のう胞症 (polycystic liver disease, PLD) は肝臓内に胆管細胞に由来するのう胞が多発する希少疾患であり、のう胞の巨大化による周囲の臓器の圧迫などが問題となる。変異胆管細胞の増殖などが原因とされ、Protein Kinase C substrate 80K-H (PRKCSH) などが病因遺伝子として報告された。しかし、ヒト細胞を用いた多発肝のう胞症のモデル系が存在しないことが病態解析を困難にしている。

本研究では、ヒト iPS 細胞から肝前駆細胞、さらに胆管前駆細胞への分化誘導を行った。得られた細胞を細胞外マトリクスに包埋培養し、胆管マーカー (サイトケラチン 7, 19) 陽性で肝細胞マーカー (αフェトプロテイン) 陰性の胆管様構造体を誘導できることを見出した。次に PRKCSH 遺伝子座をゲノム編集酵素 (CRISPR/Cas9) で変異させたヒト iPS 細胞を作製し、*in vitro* で病態解析可能なモデル構築を行った。PRKCSH 変異 iPS 細胞からは野生型と比べて多数の胆管様構造体を誘導できることがわかり、PRKCSH 変異が胆管系への分化促進等に関わる可能性を示した。以上の結果から、ヒト iPS 細胞とゲノム編集技術を用いることで難治性胆管疾患の *in vitro* モデルが構築できることがわかった。

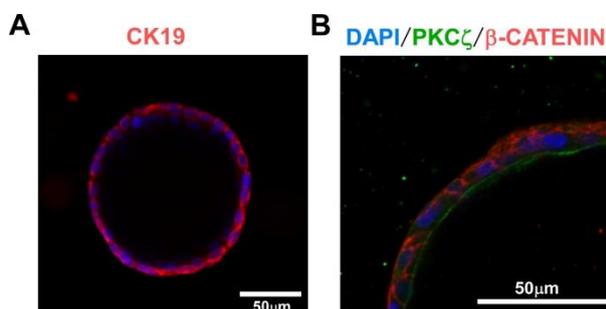


図 1. ヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞から誘導した胆管様 Cyst 構造

A : ヒト iPS 細胞から肝前駆細胞・胆管前駆細胞を誘導し、細胞外マトリクスゲル包埋培養を行った。胆管マーカー-cytokeratin19 (CK19) 陽性の Cyst 構造体が得られた。

B : 胆管様 Cyst 構造における細胞膜極性。Basal 側(βcatenin)、Apical 側(PKCζ)それぞれに特異的なタンパク質が局在する。ヒト iPS 細胞から肝前駆細胞の誘導には Cellartis iPS Cell to Hepatocyte Differentiation System を用いた。

(Kamiya *et al.*, *Stem Cell Research*, 2018 より引用)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506118302113>

■ 製品についてのインタビュー

質問 1. Cellartis iPS Cell to Hepatocyte Differentiation System を使ってみようと思ったきっかけは？

ヒト iPS 細胞から肝臓系の細胞への分化誘導には様々な手法が多く、多くの研究グループから報告されており、我々も論文として報告しています。一方で細胞分化が不安定であったり、iPS 細胞の培養に必要なフィーダー細胞が肝分化に影響するのではという懸念もあり、フィーダーフリーで iPS 細胞が培養できる Cellartis の System を試すことにしました。

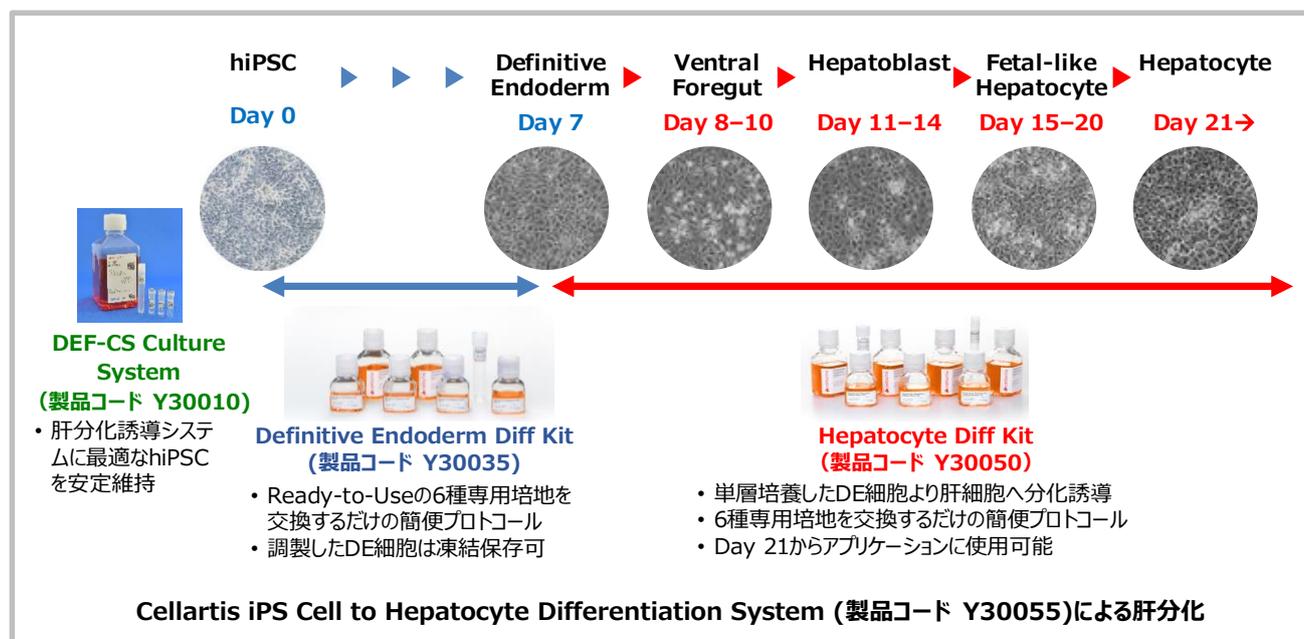
質問 2. 実際に使ってみた感想はいかがでしたか？

Cellartis のフィーダーフリーの iPS 細胞培地および iPS Cell to Hepatocyte Differentiation System の両方を使用したのですが、それまでに使用していたフィーダー細胞を用いる培養法に比べて簡単に継代培養できる上に、Hepatocyte Differentiation System による肝細胞分化が非常に安定しており、実験の効率が格段に上がりました。

質問 3. まだ使われたことがない方に対して、一言お願いします。

ヒト iPS 細胞から肝細胞分化の過程では、細胞密度などによって分化効率が大きく影響され、実験結果がそれに影響されることがよくあります。Cellartis のシステムの利点は、各実験試行でのぶれが少なく結果が安定していることにあり、実験の効率化を求める方にお勧めできると思います。

— ご協力有難うございました —



タカラバイオ株式会社

Website <http://www.takara-bio.co.jp>

2019年1月22日作成