

2017年度  
日本再生医療学会

奨励賞  
(基礎)

# 成熟肝細胞からの、高い再生能を有し かつ培養可能な肝前駆細胞への リプログラミング

*In vitro* reprogramming of mature hepatocytes to culturable liver progenitor cells and their potential application to regenerative medicine

勝田 毅 落谷 孝広

Katsuda, Takeshi Ochiya, Takahiro

国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野

E-mail: tkatsuda@ncc.go.jp

## KEY WORDS

肝前駆細胞 二分化能 肝細胞 胆管上皮細胞 CLiP 肝再生

## Summary

Transplantation of hepatocytes or their equivalents has been proposed as an alternative treatment for liver transplantation. However, its clinical feasibility has been questioned because of the lack of appropriate cell sources. Recently, we established a small molecule-based method to reprogram rat and mouse mature hepatocytes into progenitor cells called CLiPs (chemically induced liver progenitors). CLiPs are bipotential to produce hepatocytes and biliary epithelial cells *in vitro* in response to the appropriate inducible signals. Moreover, rat CLiPs extensively repopulate injured liver of immunodeficient mice upon intraspenic transplantation. We have also identified diploid hepatocytes as the origin of CLiPs, which would give insight into the recent finding that hepatocytes exhibit biliary plasticity under chronic injury. Thus, CLiP technology can advance the goals of liver regenerative medicine, and also contribute to understanding of the basic liver biology.

## はじめに

肝移植治療におけるドナー不足問題の解決策として肝細胞移植治療の研究が世界中で進められてきたが、臨床的に有効な治療法とみなされるには至っていない。1967年に、Eisemanらによって初めて移植不適合と判断されたドナーから採取した肝細胞を門脈経由で移植する肝細胞移植治療が提案された<sup>1)</sup>。わが国でも水戸らが精力的に肝細胞移植治療を進めてきたが、期待されたほどの効果はなく、臨床例も増えなかった<sup>1)</sup>。効果が十分でない理由として、移植する肝細胞は通常、移植不適合の肝臓(例えば線維化の進んだ肝臓など)から採取されたものを使用し、また多くの場合、凍結保存されたものであることから、細胞としての質がよくないということが考えられる。肝細胞を生体外で増やすことができれば多くの細胞数を確保できることに加え、質のよい細胞を新鮮な状態で移植することも可能になりうるが、肝細胞は生体外で増やすことができない。

そのため肝細胞の安定供給を目指し、幹細胞からの分化誘導やダイレクトリプログラミングによって肝細胞を作製しようとする研究が数多く行われてきたが、臨床応用の目途は立っていない。ES・iPS細胞から十分な機能をもつ肝細胞へと分化誘導することはきわめて難しいことが主な原因である。またこれらの細胞ソースを用いた場合、リプログラミング時の遺伝子導入による細胞のがん化や、未分化細胞の残存によるテ