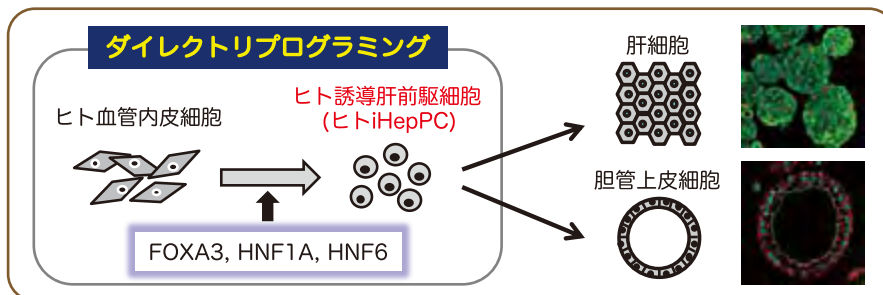
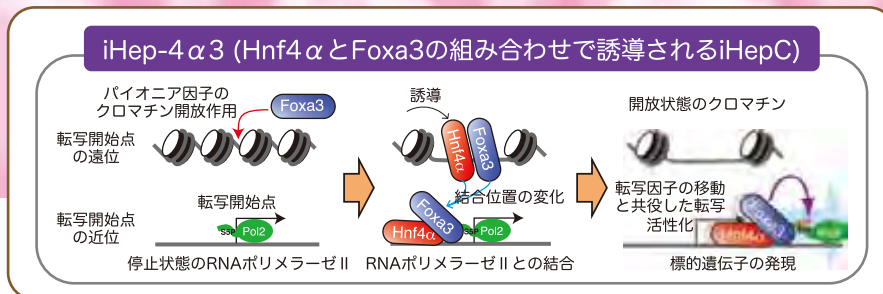




九州大学

ANNUAL REPORT OF THE MEDICAL INSTITUTE OF BIOREGULATION, KYUSHU UNIVERSITY Vol.35 2020

九州大学 生体防御医学研究所 年報 2020 第35号



九州大学

生体防御医学研究所

〈表紙イラスト解説〉



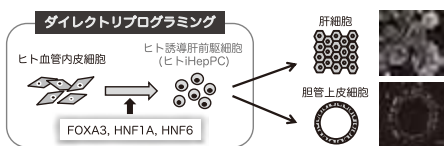
肝細胞へのダイレクトリプログラミングを
誘導する分子メカニズムの解明

器官発生再生学分野の鈴木淳史教授らは、マウスの線維芽細胞に2つの転写因子(Hnf4 α とFoxa1、2、3のいずれか1つ)を導入し、肝細胞の性質を有する「誘導肝細胞(iHepC)」へ変化させること(ダイレクトリプログラミング)に成功した(Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011)。本研究では、iHepC誘導因子の挙動を詳細に解析するとともに、iHepCの誘導過程で生じる遺伝子発現変化やクロマチン・エピゲノム状態変化を統合的に解析することで、転写因子のDNA結合から始まる一連のダイナミックな細胞状態変化の全容を解明することに成功した。

図は、本研究で解明された転写因子の新しい作用機序を示す。iHepC誘導因子の1つであるFoxa3は、同じファミリーに属するFoxa1やFoxa2と同じくパイオニア因子として転写開始点遠位に結合しクロマチン構造を開くが、Foxa3はその後速やかに転写開始点近位に転位してRNAポリメラーゼIIやHnf4 α と結合し、それらと一緒にDNA上を動くことで標的遺伝子の転写を活性化する。

Horisawa K., *Udono M., *Ueno K., Ohkawa Y., Nagasaki M., Sekiya S., Suzuki A. (* Co-second author)

The dynamics of transcriptional activation by hepatic reprogramming factors. *Molecular Cell* 79, 660–676 (2020)



ダイレクトリプログラミング法を用いて
ヒト肝前駆細胞を作製することに成功

器官発生再生学分野の鈴木淳史教授らは、3つの転写因子(FOXA3、HNF1A、HNF6)をヒトの臍帯静脈や末梢血由来の血管内皮細胞を導入することで、長期培養による安定的な増殖が可能な「誘導肝前駆細胞(iHepPC)」を作製することに成功した。作製されたヒトiHepPCは三次元培養下で肝・胆管組織様構造体を形成し、それぞれ機能的な肝細胞と胆管上皮細胞へ分化・成熟する能力をもつことが判明した。また、ヒトiHepPCから分化した肝細胞を致死率の高い急性肝不全モデルマウスの肝臓へ移植したところ、マウス肝臓内でヒト肝実質組織を再構築して機能し、高い救命効果を発揮することも判明した。

図は、ダイレクトリプログラミングによるヒトiHepPCの誘導とヒトiHepPCから肝細胞・胆管上皮細胞への分化を示す。

*Inada H., *Udono M., Matsuda-Ito K., Horisawa K., Ohkawa Y., Miura S., Goya T., Yamamoto J., Nagasaki M., Ueno K., Saitou D., Suyama M., Maehara Y., Kumamaru W., Ogawa Y., Sekiya S., Suzuki A. (* Co-first author)

Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells.

Nature Communications 11, 5292 (2020)