

肝芽細胞から胆管上皮細胞への段階的な誘導方法

ライセンス契約を受けていただき 本発明の実用化を目指していただける企業様を求めます。

iPS由来肝前駆細胞からより成熟した胆管上皮前駆細胞を効率よく取得する方法を新たに発見した。

◆背景

胆管発生過程の異常はDPMと呼ばれ、これを初期表現型とし、未だ根治的治療法のない多くの疾患が知られている。新たな治療法が望まれているが、このヒト病態を正確に模倣するモデルがないこと、ヒトとげっ歯類では胆管上皮細胞における遺伝子発現パターンが異なることにより、DPMに起因する種々の疾患についての発生初期の病態解析や治療法の開発が困難であった。そこでiPS細胞を用いた胆管上皮細胞のモデル作製が望まれていた。

◆発明概要と利点

本発明は、肝芽細胞をトランスフォーミング増殖因子(TGFβ)および上皮成長因子(EGF)を含む培地で培養することで、胆管上皮前駆細胞を製造することができる。この方法によって、経時的にDuctal Plate(DP)期様、Remodeling Ductal Plate(RDP)期様の胆管上皮前駆細胞を誘導することに成功した。

- **アクアポリン1(AQP1)がRDP期の胆管上皮前駆細胞のマーカー遺伝子となる**
AQP1遺伝子の発現を指標として、RDP期またはそれ以降にある細胞と、DP期にある細胞を分離することができた。(図1の右：AQP1が発現しているものが、RDP期)

本発明は、さらに肝芽細胞および胆管上皮前駆細胞から管腔様三次元構造の構築に成功した。

- **iPSC由来の三次元管腔様構造を有する培養物は胆管の生理的機能を有する**
ローダミン123の取り込み試験を行ったところ、三次元管腔様構造を有する培養物がローダミン123を取り込むこと、およびベラパミルの存在下ではこのローダミンの細胞内への取り込みが顕著に抑えられることが確認された。(図2)

◆開発段階

ヒトiPS細胞を用いて実証済み。

◆適応分野

- ・再生医療
- ・疾患モデル作成
- ・創薬

◆特許権

特許第7148134号

「肝芽細胞から胆管上皮前駆細胞への段階的誘導方法」

出願人：国立大学法人京都大学

◆発表状況

Stem Cell Res. 2019

Mar;35:101400.

doi:

10.1016/j.scr.2019.101400

◆希望の連携形態

- ・実施許諾契約
- ・オプション契約

◆お問い合わせ先

京都大学産学連携担当
株式会社TLO京都

〒606-8501

京都市左京区吉田本町

京都大学国際科学イノベーション棟3F

(075)753-9150

licensing_ku@tlo-kyoto.co.jp

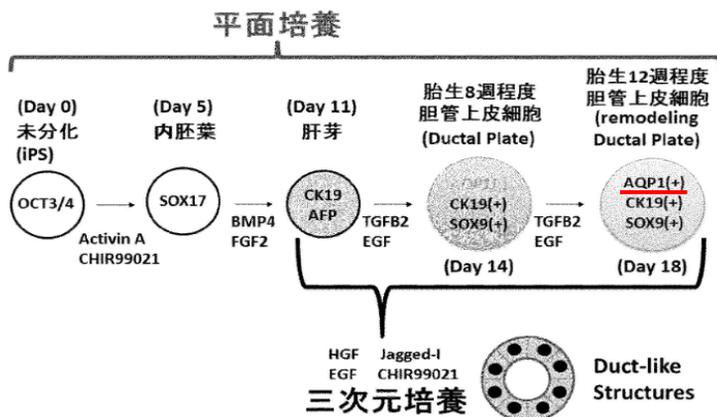


図1:iPS細胞株から胆管上皮前駆細胞の誘導の実施例の概略

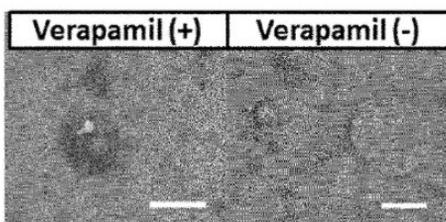


図2:ローダミン123の取り込み試験
ローダミン123は胆管上皮に発現するMDR1/p-glycoproteinとよばれるトランスポーターにより取り込まれ、ベラパミルはそのMDR1/p-glycoproteinの阻害剤である。ベラパミルの存在下ではローダミン123の取り込みが抑制されている。