

世界初! 万能性幹細胞から成熟した小腸上皮細胞への 分化誘導法の構築

<ポイント>

- マウス、ヒト ES 細胞から 2 つの薬物を加えることで非常に高効率に小腸上皮細胞を作成。
- 分化した小腸上皮細胞は小腸上皮を構成する様々な細胞に分化し、機能も有していた。
- ES 細胞や iPS 細胞を用いた創薬研究や再生医療の可能性が示された。

熊本大学の大垣総一郎氏（博士課程学生）、糸 昭苑教授らは、世界で初めてマウス、ヒト ES 細胞から非常に高効率に成熟化した小腸上皮細胞への分化誘導法を構築しました。

万能性幹細胞を用いた小腸上皮細胞への分化誘導研究は発生研究や薬物動態研究において重要であり、また重篤な炎症性腸疾患などの治療法として腸上皮細胞の移植を必要とするため再生医療においても重要です。

今回の研究ではマウス、ヒト ES 細胞を用いて Wnt シグナル^{注1)}を活性化する化合物と Notch シグナル^{注2)}を抑制する化合物を添加することにより非常に高効率に小腸上皮の前駆細胞に分化誘導することを発見しました。またこの細胞を長期間培養することで機能を有した様々な細胞に分化しました。

今回の結果より、ES 細胞や iPS 細胞を用いた創薬研究や再生医療の可能性が示されました。本研究は、2013 年 2 月 5 日（日本時間）に米国科学雑誌『Stem Cells』に発表されました。

<論文名>

“Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages” (Wnt シグナルと Notch シグナルが腸上皮細胞への分化を導く)

<著者名>

大垣総一郎、白木伸明、糸和彦、糸昭苑（熊本大学）

<研究の背景と経緯>

小腸上皮は食物の栄養素とともに、薬物を吸収する組織として生物が生きるためにたいへん重要な組織です。そのため、先天性小腸閉鎖などの病気は致死的であり、重篤なものには移植しか治療法がありません。多能性幹細胞から小腸上皮細胞を分化誘導できれば、再生医療のみならず、先天性の腸疾患と小腸の発生研究など、基礎医学へ貢献できると期待されます。一方、これまでは成体幹細胞に関する研究が多く、多能性幹細胞からの分化誘導研究がほとんどされていません。最近、ヒトの人工多能性幹細胞（iPS 細胞）から大腸の腸管上皮細胞への分化誘導が報告されましたが（参考文献 1）、小腸上皮に関する研究がほとんどないのが現状です。

<研究の内容>

本研究では、Wnt シグナルを活性化し、Notch シグナルを抑制することでマウス、ヒト ES 細胞から非常に効率よく小腸上皮の前駆細胞に分化させられることを示しました。

まず、本研究グループがこれまでに構築した分化誘導方法により、マウス ES 細胞を内胚葉細胞まで分化誘導し（参考文献 2）、その後、様々なタンパク質や化合物を添加し小腸上皮細胞へ分化を促進する条件を探索しました。その結果、Wnt シグナルを促進する BIO と Notch シグナルを抑制する DAPT という化合物を加えることにより、小腸上皮の前駆細胞へと分化した細胞の数が劇的に増加することを発見しました。また添加する化合物の濃度を上げることにより、小腸の中でも最も後方に位置する回腸上皮の細胞へ分化誘導しました。ヒト ES 細胞においても同様に高効率に分化誘導できました。これらのマウス、ヒト ES 細胞由来小腸上皮細胞は長期間培養することにより、小腸上皮を構成する様々な細胞に分化誘導し、粘液の分泌やアルカリフォスファターゼ活性^{注4)}などの機能を有していました。また、この培養系でマウス ES 細胞から小腸上皮分化には、FGF シグナルが重要な働きを示すことを見つけた。しかし、この FGF はマウスとヒトで異なった作用をすることが分かりました。

<本研究の応用と今後の課題>

本研究により、世界で初めてマウス、ヒト ES 細胞から効率よく小腸上皮の細胞へ分化誘導できることが示されました。今回は示していませんが、同様の方法でヒト iPS 細胞からも効率よく小腸上皮の細胞に分化することも確認しています。今後はこの万能性幹細胞由来の小腸上皮細胞を用いることで創薬研究や再生医療または病因の解明、基礎医学への貢献に期待ができます。

<参考図>

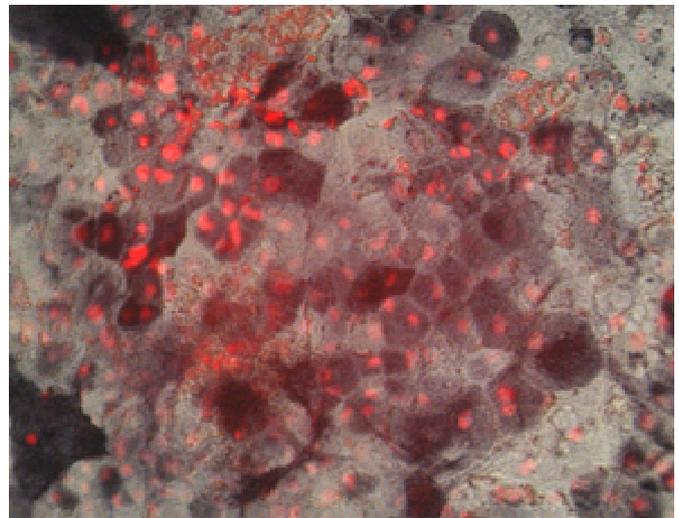
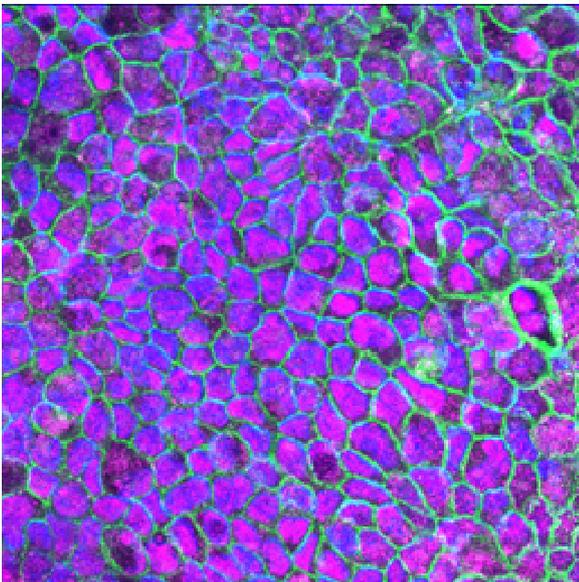


図 1: マウス、ヒト ES 細胞由来小腸上皮細胞

小腸上皮細胞の核を赤で染色している。(左)マウス ES 細胞由来小腸上皮細胞。(右)ヒト ES 細胞由来小腸細胞。アルカリフォスファターゼ活性(黒色)を有していることがわかる。

<用語解説>

注1) Wnt シグナル

細胞増殖に関与するシグナル伝達のひとつ。様々な生物種で広く保存されており、小腸上皮において重要であることが分かっている。

注2) Notch シグナル

Wnt シグナルと同様に広く保存されたシグナル伝達系。小腸上皮幹細胞においては未分化性の維持に関与している。

注3) アルカリフォスファターゼ活性

小腸上皮においては吸収腸細胞に発現する酵素。病気の診断などにも使われる。

<参考文献>

参考文献1 :

Spence JR et al., Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. Nature. 2010

参考文献2 :

Shiraki N et al., Guided differentiation of embryonic stem cells into Pdx1-expressing regional-specific definitive endoderm. Stem Cells. 2008;26:874-885.

【お問い合わせ先】

大垣 総一郎 (オオガキ ソウイチロウ)

熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野 博士過程1年
糸 昭苑 (クメ ショウエン)

熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野 教授

〒860-0811 熊本県熊本市本荘 2-2-1 発生医学研究所 2階

Tel: 096-373-6806, Fax: 096-373-6807

E-mail: ogaki3@kumamoto-u.ac.jp (大垣)

skume@kumamoto-u.ac.jp (糸)