

学位論文抄録

成体における新規な肝臓前駆細胞マーカー遺伝子Epiplakin1の同定  
(Identification of Epiplakin1 as a novel adult hepatic progenitor marker gene)

松尾 顕

熊本大学大学院医学教育部博士課程生体医科学専攻幹細胞制御学

指導教員

糸 昭苑 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻多能性幹細胞学

## 学位論文抄録

[目的] 肝臓は再生能力の高い臓器である。しかし、成体で観察される肝臓再生は、肝臓前駆細胞によるものではなく、肝細胞の増殖によるものと考えられている。肝細胞の増殖が制限された条件下で肝臓に障害を起こすと、門脈付近に肝細胞と胆管細胞に分化する能力（二分化能）を持つ前駆細胞（oval 細胞）が出現し、これらの細胞は、肝臓を修復し、恒常性を担うものと考えられている。しかし、成体肝臓における前駆細胞の役割や起源については不明な点が多く、解析が進んでいない。一つの原因として、CreER<sup>T2</sup>/loxP などの遺伝子改変マウスを用いた細胞系譜解析を行える有用なマーカー遺伝子が少ないことがあげられる。私は、このような実験系に使用可能なマーカーの探索を行うことをめざした。当研究室では、すでに Epiplakin1 (Eppk1) を脾臓の前駆細胞マーカーと同定していた。私は、Eppk1 が成体において肝臓前駆細胞マーカーとして有用であるかを評価した。

[方法] Eppk1 抗体を用いて、発生期および障害肝での Eppk1 の発現を解析した。また、成体肝臓前駆細胞での発現解析のために、oval 細胞など成体肝臓前駆細胞を誘導する障害モデルであるコリン欠乏食エチオニン添加食 (CDE 食) を投与したマウスを使用した。

[結果] 胎生期において、Eppk1 は AFP ( $\alpha$ -フェトプロテイン) 陽性の胎生 10.5-11.5 日目の肝芽細胞で発現していた。しかし肝細胞と胆管細胞に分化する能力を有する胎生 12.5-13.5 日目の肝芽細胞では、Eppk1 の発現が確認されなかった。この時期以降は、CKs (サイトケラチン、胆管マーカー) 陽性の胆管前駆細胞と胆管に発現していた。障害肝では、A6 (胆管 ; oval 細胞マーカー) 陽性の肝臓前駆細胞で発現していた。

[考察] 肝臓発生及び障害肝において、Eppk1 は胆管系譜の細胞及び成体肝臓前駆細胞に発現していると考えられる。

[結論] これまでの前駆細胞マーカーと比較して Eppk1 は前腸内胚葉と発生の早い時期から発現していることから、詳細に細胞系譜解析が可能となる新規の前駆細胞マーカーとして考えられる。