

## 研究者からのコメント（三嶋理晃教授）

ヒト iPS 細胞を効率よく気道上皮細胞に分化させる方法を確立することができました。培養室で生まれた気道繊毛上皮細胞が体の中と同じように振動し、粘液を動かす能力を持つことが分かりました。この研究を肺の難病を治療する研究に役立てていきたいと思えます。

### 概要

肺の気管を覆う気道上皮細胞は粘液を分泌し繊毛の運動によって流れを作り出すこと（粘液繊毛クリアランス）によって、異物や病原体を除去するのに重要な役割を果たしています。これまでヒトの細胞でこの研究を進めるためには患者さんやボランティアの方から同意を得て取得した気道上皮細胞が用いられてきましたが、気道繊毛上皮細胞を制限なく入手することは難しかったため、解決手段の一つとしてヒト iPS 細胞を気道上皮細胞に分化させる技術の開発が期待されてきました。

今回、三嶋理晃教授の研究グループの後藤慎平特定助教（京都大学医学部附属病院 呼吸器内科）、小西聡史大学院生（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座）らは、ヒト iPS 細胞を段階的に分化させ、表面蛋白質 Carboxypeptidase M (CPM)を用いて肺の元となる細胞（腹側前方前腸細胞）を単離し、サイトカインや化合物などを加えながら様々な条件で三次元培養を試みました。その結果、昨年報告した肺胞上皮細胞の分化誘導法とは異なり、繊毛上皮細胞、クラブ細胞、基底細胞、粘液産生細胞、神経内分泌細胞といったさまざまな気道上皮細胞の成分を含む嚢胞構造を作る方法を開発しました。また、様々な発生のプロセスで分化に重要とされる Notch シグナルを抑制すると、気道繊毛上皮細胞や神経内分泌細胞が効率よく誘導されることが分かりました。さらにヒト iPS 細胞から作られた気道繊毛上皮細胞の機能を解析するため、分化誘導した繊毛上皮細胞をシート状に培養する方法を開発し、大阪大学大学院生命機能研究科／医学系研究科の月田早智子教授、立石和博大学院生との共同研究により、ヒト iPS 細胞から作られた気道繊毛上皮細胞が、体の中と同じように規則正しく振動し、粘液を動かす機能を持つことを示しました。

呼吸器内科の診療では COPD、気管支喘息、気管支拡張症など、気道の粘液繊毛クリアランスの異常をもたらす疾患は非常に多く、一方で、嚢胞性線維症や原発性繊毛機能不全症など粘液繊毛クリアランスに直接関係する遺伝子の異常により、若年時から感染症を繰り返す重篤な疾患も見過ごせません。ヒト iPS 細胞から気道上皮細胞に分化させる技術が確立したことで、これらの病態解明や創薬の研究が大きく前進することが期待されます。

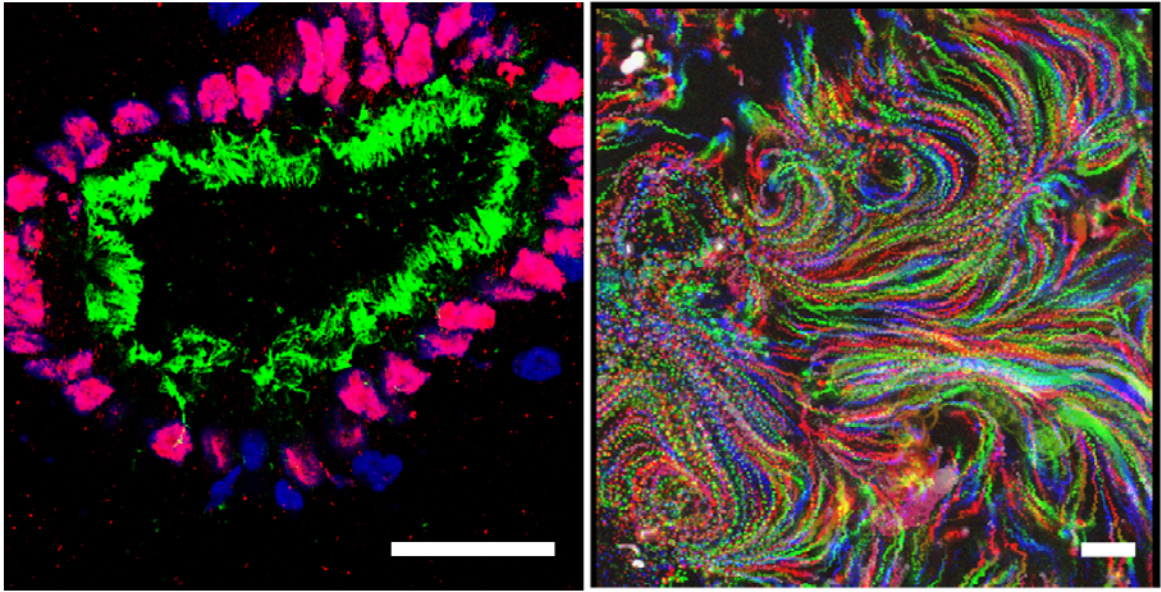


図 1

図 2

図 1：ヒト iPS 細胞由来の気道繊毛上皮細胞が嚢胞構造を形成し、多数の繊毛が内側に向かって伸びる様子。赤：FOXJ1、緑：Acetylated tubulin、青：核。図中のバーは 25  $\mu\text{m}$  を示す。

図 2：ヒト iPS 細胞由来の気道繊毛上皮細胞をシート状に培養し、上から蛍光ビーズを載せたときのビーズの軌跡。時間経過毎に色分けしてイメージ化したところ、繊毛の動きによって蛍光ビーズが一定の方向に流れることが分かった。図中のバーは 25  $\mu\text{m}$  を示す。