

生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

出口 清香

京都大学 大学院医学研究科
大学院生

臓器間・異種間相互作用を再現できるヒト腸肝モデルの開発

研究成果の概要

胆汁酸は、腸肝循環によって肝臓-腸管間をめぐる機能性物質のひとつである。ヒトの胆汁酸は15種類の分子種が存在し、腸肝循環の過程でその構成比が変化する。肝臓や腸管そして腸内細菌は、胆汁酸の循環を介して緊密な連携をとるため、肝臓および腸管における様々な生理活性および疾患メカニズムを研究するためには、胆汁酸を介した肝臓-腸管-腸内細菌の多臓器間相互作用の理解が必須である。これまで、胆汁酸の腸肝循環に関する研究は主に実験動物を用いて行われてきた。しかし、実験動物とヒトでは、胆汁酸組成や腸内細菌叢の種類に種差が存在するため、ヒトの腸肝循環を正確に再現することは困難である。そのため、肝臓-腸管-腸内細菌が生み出す多臓器間相互作用研究に資するヒトモデルの開発が求められる。そこで本研究では、胆汁酸代謝能を有する肝臓チップおよび腸内細菌と共生した腸管チップを連結し、腸肝循環チップの開発を試みる。

2022年度はヒトiPS細胞由来肝細胞および胆管上皮細胞を搭載した肝臓チップの開発およびその胆汁酸輸送活性の評価を実施した。ヒトiPS細胞から肝細胞および胆管上皮細胞への分化誘導の途中で、マイクロ流体デバイスに播種した。本研究で用いたマイクロ流体デバイスは、多孔質膜で仕切られた上下二つの流路を持つ。上側流路に播種した細胞は、肝分化用の液性因子や増殖因子を含む培地で培養し、下側流路に播種した細胞を胆管分化用の液性因子や増殖因子を含む培地で培養した。ヒトiPS細胞由来肝細胞および胆管上皮細胞において遺伝子発現解析を実施した結果、胆汁酸代謝酵素や胆汁酸トランスポーターなどを発現していた。さらに、肝細胞の存在する上側流路から、胆管上皮細胞の存在する下側流路へ輸送される胆汁酸量を測定し、開発した肝臓チップが胆汁酸輸送活性を有することを確認した。以上より、ヒト肝臓における胆汁酸動態を再現した肝臓チップを開発した。

【代表的な原著論文情報】

1) Elucidation of the liver pathophysiology of COVID-19 patients using liver-on-a-chips, PNAS Nexus, vol. 2, No. 3, pgad029, 2023