

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：30-4B

課題名：PFIC1 型の重篤な小腸吸収不全に対する治療法開発

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター研究所  
（所属・職名） 生殖医療研究部・部長

（研究成果の要約）PFIC1 型-iPS 細胞の特性解析を行い、ミニ腸（PFIC1 型ミニ腸）を樹立することに成功した。PFIC1 型ミニ腸の特性解析を行い、小腸の上皮機能に関わるトランスポーター等遺伝子発現動態を解析した。胆汁酸のトランスポーターである SLC10A2 の発現がコントロールに比し 50%弱と発現が有意に低下していた。蛍光胆汁酸を用いた胆汁酸吸収可視化モデルの構築にも成功した。PFIC1 型ミニ腸による胆汁酸吸収能評価のプラットフォームを構築し得た。

### 1. 研究目的

PFIC1 型は ATP8B1 遺伝子の常染色体劣性遺伝形式をとり乳児期から胆汁うっ滞性肝硬変に進行する。一方で、肝外症状も重篤であり特に、小腸吸収不全が肝移植後の患者 QOL に大きな影響を与える。ATP8B1 は生体膜脂質二重層においてリン脂質を細胞外側から細胞質側へと転移させる ATPase-フリッパーゼとして機能している。ATP8B1 遺伝子がコードする FIC1 タンパク質は肝臓内の細胆管にありトランスポーターとして働いている。一方、小腸吸収不全の主体である抱合型胆汁酸塩のトランスポーター SLC10A2 を介した胆汁酸の吸収不全のメカニズムはいまだ解明されていない。本研究の目的は、PFIC1 型の小腸吸収不全病態メカニズムの解明を目指しつつ、胆汁酸取込トランスポーターの SLC10A2 発現賦活化による小腸吸収不全克服を可能とする化合物探索を行う。最終的に、PFIC1 型の生体肝移植後 QOL の劇的な改善を目指していく。

### 2. 研究組織

阿久津英憲	研究所生殖医療研究部
笠原群生	臓器移植センター
阪本靖介	臓器移植センター
福田晃也	臓器移植センター
内田 孟	臓器移植センター
清水誠一	臓器移植センター
柳 佑典	臓器移植センター
武田昌寛	臓器移植センター
上遠野雅美	臓器移植センター

久保田智美 臓器移植センター

### 3. 研究成果

これまで、PFIC1 型患者由来 iPS 細胞からミニ腸（PFIC1 型ミニ腸）を樹立することに成功し PFIC1 型ミニ腸の作製も安定的に行えることが実証されたのは大きな成果である。

PFIC1 型ミニ腸の特性解析を行い、小腸の上皮機能に関わるトランスポーター等遺伝子発現動態を解析した結果、コントロールミニ腸と大きな差は認められなかった。一方で、胆汁酸のトランスポーターである SLC10A2 の発現がコントロールに比し 50%弱と発現が有意に低下していた。今年度は、PFIC1 型ミニ腸を胆汁酸取込の可視化モデルの開発を行った。胆汁酸取込系として Taurocholate uptake assays の応用によりミニ腸で胆汁酸取込が可視的にライブで観察できることを確認し（図 1）、PFIC1 型ミ

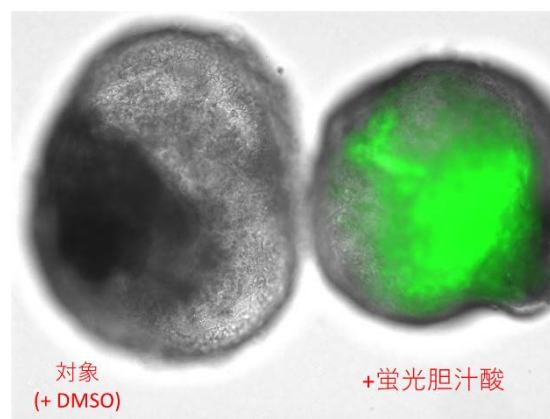


図 1 蛍光胆汁酸の可視化評価

ニ腸では胆汁酸取込が抑制傾向にある結果を得た。次年度以降ではより詳細に検証しモデルとしての適合性を解析するとともに創薬スクリーニングとしての評価も行っていく。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究に関連する臨床研究計画（「腸に異常を有する疾患の疾患特異的 iPS 細胞による疾患モデルの作成、疾患解析および治療法開発に関する研究」）は国立成育医療研究センター倫理委員会ですでに承認を受け（受付番号 927）、PFIC1 型の組織由来 iPS 細胞の樹立と研究を行っている。