

(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 (所属施設) 国立成育医療研究センター研究所
(所属・職名 氏名) 生殖医療研究部・部長 阿久津英憲

(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-リッパ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

ヒト多能性幹細胞由来腸管オルガノイドであるミニ腸の特性解析、特に小腸の上皮機能に関わるトランスポーターおよび代謝機能等遺伝子発現動態を解析した結果、SLC10A2 遺伝子の転写発現レベルは正常小腸組織と同等レベルであり、タンパク質の発現動態もミニ腸粘膜上皮に局在していることが確認できた (Sasaki, et al. Stemjournal 2021)。疾患 iPS 細胞 (PFIC1-iPS) からミニ腸を解析した結果、SLC10A2 の発現低下とタンパク質発現極性が乱れていることを突き止めた。PFIC1-iPS 細胞でも疾患動態を再現したのを確認した (図 1)。疾患機序の解明と創薬スクリーニング系推進のためのより堅牢化したバイオモデルの構築ができた。

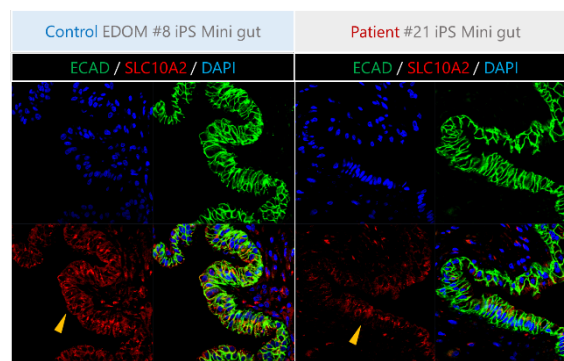


図1 PFIC1 ミニ腸で再現できたタンパク質の局在乱れ

今年度は最終年度であるが、本成果もベースに阿久津が研究代表者として申請した研究計画が AMED の 2020 年度疾患 iPS 細胞研究拠点事業に採択された。

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。