

(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型ミニ腸を安定的に作製することができ、本研究遂行に極めて重要な基盤が達成できた。

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

研究者	所属施設
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

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た。iPS細胞は細胞株間差が大きくオルガノイド作製など分化効率の低下が研究の進展に大きく影響するとされている。しかし、本年度、PFIC1型ミニ腸の作製を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型ミニ腸を安定的に作製することができ、本研究遂行に極めて重要な基盤が達成できた。そのため、次年度以降の計画を前倒しし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た。PFIC1型ミニ腸では胆汁酸取込が抑制傾向にあることが示唆される結果を得てきていることから、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。