

京都大学	博士（医学）	氏 名	古山賢一郎
論文題目	Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine (成体肝臓・膵外分泌・腸における Sox9 陽性前駆細胞領域からの持続的細胞供給)		
(論文内容の要旨)			
【背景・目的】成体臓器の生理的維持は論理上、①既存細胞の自己増殖と②幹細胞からの新生分化という2つの細胞供給機構によって担われる。これまでの研究では肝臓や膵臓における既存細胞の自己増殖は示されていたが、成体肝臓・膵臓の生理的維持に関わる幹細胞の存在は証明されていなかった。本研究の目的は、成体肝臓、膵臓の幹細胞システムを明らかにする事である。【方法・結果】＜1. 成体肝臓・膵臓・腸管の Sox9 発現領域＞ 成体臓器幹細胞の同定にむけて、胚葉を超えた様々な臓器形成時に細胞を未分化状態に保つ働きをもつ転写因子 Sox9 に着目した。肝臓と膵臓外分泌組織は、枝分かれた樹状の管構造（胆管・膵管）に実際の臓器機能を担う細胞（肝細胞・膵外分泌細胞）が連結した共通の構造を持ち、胆管・膵管は十二指腸乳頭部を介して腸管に接続している。これら一連の樹状構造（胆管・膵管・十二指腸乳頭部・腸管陰窩）が Sox9 を発現していた。＜2. 成体 Sox9 発現細胞の系譜解析＞ 成体マウス（2ヶ月齢）の Sox9 陽性細胞の系譜解析法の結果、成体腸管細胞、肝細胞、膵外分泌細胞は生理的条件下で Sox9 陽性幹/前駆細胞領域からの持続的細胞供給を受けていることが示された。＜3. 成体幹細胞システムの確立＞ 成体幹/前駆細胞システムが、臓器形成過程のどの時期に確立されるかを調べるために、胎生期の解析を行った。胎生期の肝臓は Sox9 陰性肝芽細胞から生じるが、発生中期に胆管構造が形成される時期を境として、Sox9 陽性幹細胞からの肝細胞分化が始まることがわかった。胎生期造血臓器から消化器外分泌・代謝中枢の臓器へと、その機能転換の準備を始める時期に幹細胞システムの変換が起こっていると考えられた。一方、膵臓においては、胎生膵 Sox9 陽性細胞は、内分泌・外分泌を含む全ての膵細胞へと分化したが、生後約1週で内分泌細胞への分化能力を失い、外分泌特異的幹細胞へと変換することが分かった。これは内分泌細胞塊が膵管構築を離れ、独立した機能単位としての膵島構造を形成する時期に一致していた。【考察】本研究から、臓器の組織構造/機能と幹細胞システムは互いに関連したものであるという概念を導くことができる。つまり、成体腸管、肝臓は構造的に極めて類似した機能単位を形成しており、この1単位が腸液・胆汁の分泌といった外分泌機能と、吸収した栄養分や代謝産物の血流への放出といった一種の内分泌機能の両方を担っている。この機能単位は Sox9 陽性前駆細胞領域（腸管陰窩・胆管）と連続しており、ここからの新規細胞供給を受けている。ところが、膵臓においては外分泌機能と内分泌機能は独立した機能単位で担われており、外分泌組織は腸管・肝臓と同様に連続した Sox9 陽性領域（膵管）からの細胞供給を受けるが、構造的に隔絶された内分泌組織（膵島）はこの幹細胞システムから逸脱している。これは糖尿病治療の困難さの一面を説明しているかも知れない。また、種々の肝障害モデルと細胞系譜解析法の組み合わせから、肝障害時に Sox9 陽性幹細胞からの細胞供給システムが強まることが判明した。今後、癌を含む肝臓・膵臓・腸の疾患を幹細胞システムの異常という観点から見直すというコンセプトにより、本質的な病態の解明や治療方法の開発に貢献することが期待される。			

(論文審査の結果の要旨) 申請者は、成体肝臓・膵臓・腸管の臓器維持に関わる臓器幹細胞の同定をめざした。胚葉を超えた様々な臓器形成時に細胞を未分化状態に保つ働きをもつ転写因子 Sox9 に着目し、成体臓器幹細胞マーカーの候補とした。発現解析の結果、成体臓器では樹状構造を呈する胆管・膵管、さらには十二指腸乳頭部を介して腸管陰窩の幹細胞領域へと繋がる連続した構造が Sox9 を発現していた。 Inducible Cre-loxP を用いた Sox9 発現細胞の運命追跡の結果、腸管陰窩から腸絨毛細胞へ、膵管から膵外分泌細胞へ、胆管から肝細胞へといった持続的な細胞供給が観察され、生理的条件下の臓器維持に関与する事を明らかにした。また種々の肝障害モデルを用い、肝障害後の再生過程においても Sox9 陽性胆管からの分化が起きている事を確認した。 さらに、胎生期臓器形成における Sox9 陽性細胞の振る舞いを解析した結果、組織構築形成にともなう幹細胞システム変換が観察され、組織構造と機能・幹細胞システムは相互依存していることが示唆された。 以上の研究は肝臓・膵臓の成体臓器幹細胞の解明に貢献し、幹細胞治療による再生医学に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成２３年４月２５日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			