

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

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、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-腸内細菌の間の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。

2023年度はマイクロ流体デバイス上で、ヒトiPS細胞から腸管への分化誘導を行い、腸管チップの開発を試みた。分化誘導に使用する増殖因子の最適化を行った結果、腸管上皮細胞マーカーおよび間質細胞マーカーが高発現したヒトiPS細胞由来腸管細胞を作製できた。また、二つの流路を持つマイクロ流体デバイス内で、生理的に妥当な速度で培地を灌流することで、ヒトiPS細胞由来腸管細胞のさらなる成熟化を試みた。培地灌流の結果、上皮細胞層と間質細胞層が並んだ、ヒト腸管に類似した多層構造を有する腸管チップを構築することができた。培地灌流を行った腸管チップでは、静置培養した腸管チップよりも、ムチン産生能や薬物代謝酵素活性等が高かった。以上より、ヒト腸管の構造および機能を再現した腸管チップを開発することができた。