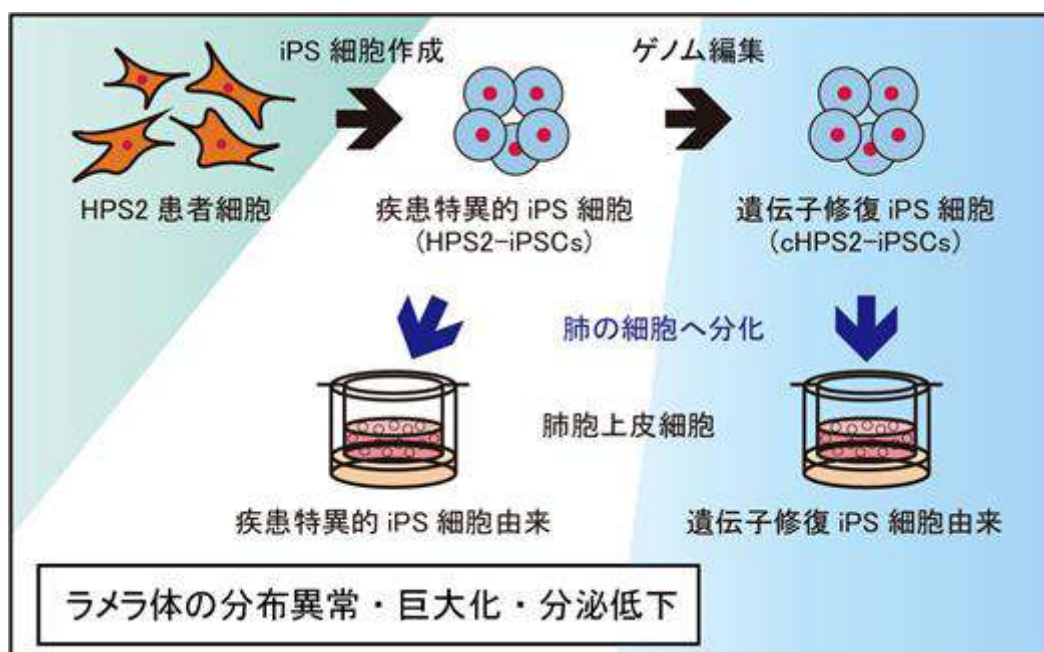


iPS 細胞を用いて遺伝性間質性肺炎の病態解析に成功—間質性肺炎の原因究明の足がかりに—

間質性肺炎はさまざまな原因で肺のガス交換の場である肺胞に炎症や損傷が起こり、酸素の取り込みがうまくできなくなる疾患で、呼吸不全が徐々に進行する難病である。肺の細胞培養は技術的に難しく、これまで患者細胞を使った呼吸器疾患研究は困難な状況にあった。

京都大学大学院医学研究科は、京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究において、遺伝性間質性肺炎を示すヘルマンスキー・パドラック症候群 2 型患者由来の iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞の解析を行い、肺サーファクタントの貯留・分泌を担う「ラメラ体」と呼ばれる構造に異常があることを明らかにした。



研究の概略図

ラメラ体から分泌される肺サーファクタントは肺が正常に機能するために非常に重要な役割を担っており、この異常が本疾患患者での間質性肺炎の発症に影響している可能性が示唆された。ラメラ体の異常や肺サーファクタントの分泌低下は他の間質性肺炎でも発症や進行に関与している可能性が過去に報告されており、iPS 細胞を用いた間質性肺炎の研究の今後が期待される。

今回の研究では遺伝性間質性肺炎を起こす HPS2 の患者由来の細胞を用いて京都大学 iPS 細胞研究所の協力を得て作成した iPS 細胞 (疾患特異的 iPS 細胞) と、その遺伝子異常に対して同研究所の協力を得てゲノム編集により修復した細胞 (遺伝子修復 iPS 細胞) を作成し

た。

それぞれの iPS 細胞から肺の細胞を作成して比較したところ、疾患特異的 iPS 細胞由来の肺胞上皮細胞内でラメラ体の分布に異常をきたすことが分かった。この現象は HPS2 患者の免疫細胞では、分泌小胞が分泌面に移動できない現象と類似しており、HPS2 患者の肺胞上皮細胞においても分泌小胞の動きに異常を来していることを示唆するものです。

また、疾患特異的 iPS 細胞由来の肺胞上皮細胞を電子顕微鏡にて確認すると、巨大に癒合したようなラメラ体が観察された。これも HPS 患者や HPS のモデルマウスでも報告されている現象と合致する結果だった。さらに、疾患特異的 iPS 細胞、遺伝子修復 iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞で肺サーファクタントの分泌を促す薬への反応を解析した。

今回の研究で、動物モデルや HPS2 患者の他種の細胞で報告されている現象が多く観察されたことから、ヒト iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞が、従来入手が困難であった患者由来の細胞を用いた研究に有用であることが示唆された。また、肺胞上皮細胞に発現する NaPi2b という蛋白質に対する抗体が、ヒトの成人肺や iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞から、肺の幹細胞として重要な 2 型肺胞上皮細胞を選別するのに有用であることも見出すことができ、このことも今後の呼吸器研究に大きく役立つものと期待される。

本研究成果は、2019 年 2 月 15 日に国際学術誌「Stem Cell Reports」にオンライン掲載された。

文 JST 客観日本編集部

日文发布原文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190215.html