

気道チップによる気道上皮細胞分化への応用

京都大学 iPS 細胞研究所

曾根 尚之

線毛上皮細胞は上気道・下気道に侵入した病原体や異物を一方向性に除去し、ガス交換の場である肺胞を正常に保つ機能を担っている。そのため、線毛運動の減弱や協調運動の消失といった異常が起こると、病原体や異物が適切に排泄されず繰り返す肺炎や気管支拡張症を引き起こす。線毛機能不全症候群は主に常染色体劣性遺伝で、線毛上皮細胞に構造的・機能的な障害を引き起こす線毛病である。診断は遺伝子検査と線毛の構造と機能を評価する検査を組み合わせるおこなうが、ゴールドスタンダードとなる検査がなく、現在のところ遺伝子治療などの根本的な治療法も確立されていない。

診断が困難な原因として、これまでに 50 個の原因遺伝子が報告されているが、線毛に関連する遺伝子は 100 個以上の遺伝子があると推定されており、未知の変異も多く、遺伝子変異のパターンも多彩に存在すると考えられている。そのため、遺伝子検査を施行しても原因となりうる遺伝子変異のパターンかどうかの判別が難しい。また、鼻腔や気管支から採取した線毛上皮細胞の構造や機能を評価しても、喫煙や感染・大気汚染といった様々な外的要因で障害されることがあり、一時的な外的要因による障害か遺伝的な障害かの判別が困難な場合がある。さらに、外的な影響を受けない初代細胞を用いて線毛上皮細胞に分化誘導する方法では、線毛上皮細胞間の線毛協調運動が形成できず、採取に苦痛が伴う事や長期的に安定して分化培養することが難しい事も、病態解析が進まない原因の一つである。これまでクラミドモナス、ゼブラフィッシュ、遺伝子改変マウス等を用いたモデル動物の研究も重要な役割を果たしているが、ヒト疾患を完全に再現できない場合がある事が認識されてきたことや、動物愛護による実験動物の削減が求められるようになってきたことから、近年はヒト由来細胞を用いた研究の重要性が増している。

そこで、我々は線毛機能不全症候群患者由来のヒト多能性幹細胞と生態環境をより正確に模倣が可能な気道チップを用いる事で、細胞間の協調運動が形成された線毛上皮細胞に分化誘導し、線毛機能不全症候群の病態を再現する方法を確立した。これにより安定して線毛上皮細胞の構造と機能と協調運動の有無を評価して、確定診断ができる新たなツールになる可能性や、疾患との因果関係の評価が難しい一塩基変異による遺伝子異常でも、遺伝子編集技術を用いて因果関係を証明する事ができるツールとなりうる。この疾患モデルは、今後より簡便に診断につなげる方法の確立や新たな治療法開発につながる重要な知見だと期待される。