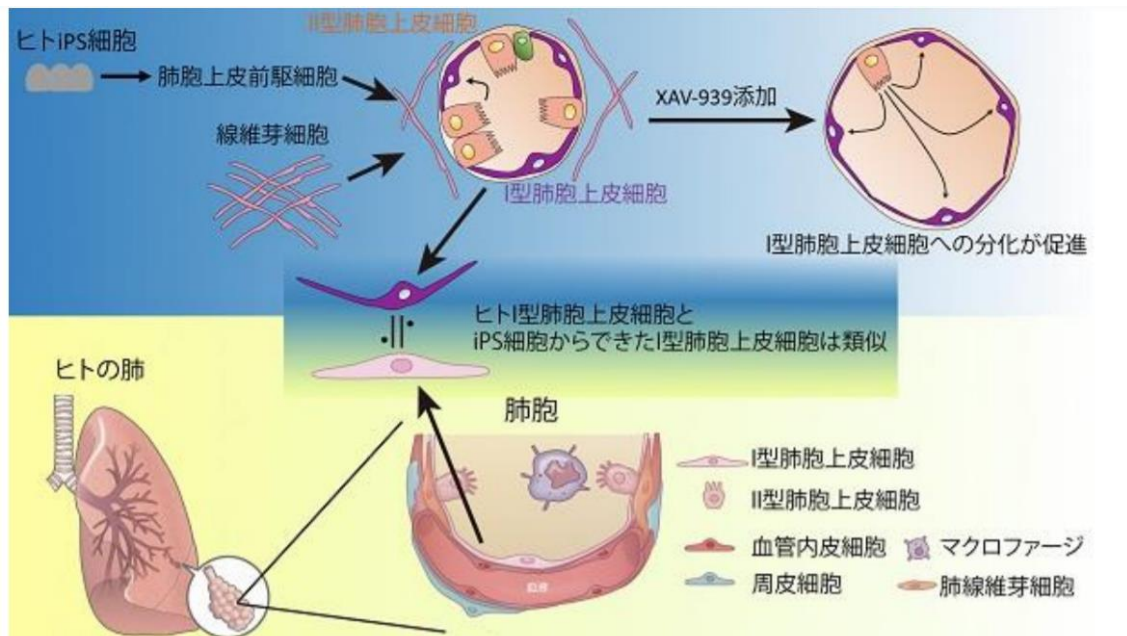


京都大学、iPS細胞を用いて肺胞上皮細胞の分化評価に成功

肺は、酸素を取り込み、二酸化炭素を排出するガス交換を行う組織です。このガス交換に重要な役割を果たす細胞として、I型肺胞上皮細胞とII型肺胞上皮細胞があります。ウイルス感染や環境刺激によって、I型肺胞上皮細胞が死ぬことが知られており、死んだI型肺胞上皮細胞を補うためにII型肺胞上皮細胞がI型肺胞上皮細胞に分化します。間質性肺炎などの呼吸器疾患では、この分化異常が病態の一因として関与することが考えられますが、分化をヒト細胞で評価する方法がなかったため、研究の大きな制約となっていました。

京都大学大学院 医学研究科後藤慎平 特定准教授、金墻周平 同研究員、呼吸器内科 池尾聡大学院生らは、東京大学大学院 鈴木穰 教授との共同研究において、ヒト iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞の 1 細胞レベルでの遺伝子解析を行い、II 型肺胞上皮細胞から I 型肺胞上皮細胞が作られる過程を示しました。ヒト iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞の培養モデルは、今後、肺の修復に関する創薬等に役立つことが期待されます。



研究の概略図

研究成果

i. ヒト iPS 細胞から作成した II 型肺胞上皮細胞から I 型肺胞上皮細胞へ分化

ヒト iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞を線維芽細胞と一緒に 3 次元で培養した後に、含まれる細胞を 1 細胞遺伝子発現解析にて評価したところ、I 型肺胞上皮細胞が含まれることがわかりました(図 1)。

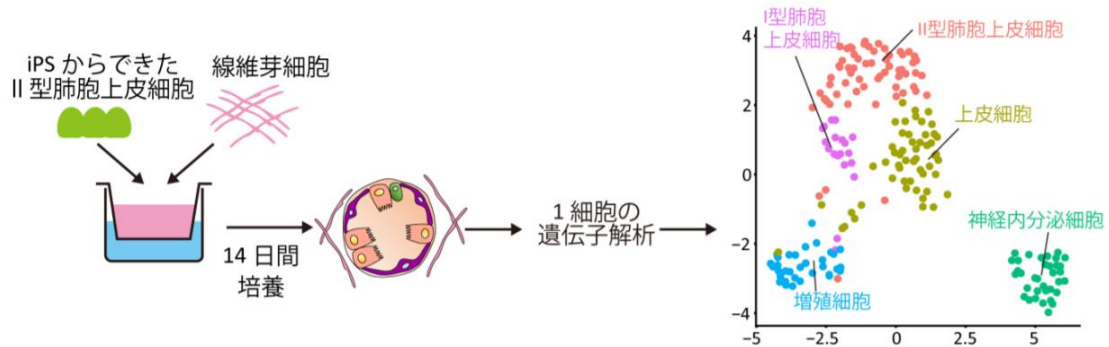


図 1 iPS 細胞からできた II 型肺胞上皮細胞と線維芽細胞の 3 次元培養後に含まれる細胞 (1 点が 1 つの細胞)

一方で、ヒト iPS 細胞から作った II 型肺胞上皮細胞だけで 3 次元培養しても、I 型肺胞上皮細胞は含まれませんでした。これらの結果は、線維芽細胞が含まれている環境で 3 次元培養すると、iPS 細胞から作成した II 型肺胞上皮細胞が I 型肺胞上皮細胞へと分化しやすいことを示唆するものです。さらに、この II 型肺胞上皮細胞を線維芽細胞と一緒に 3 次元で培養する方法で出来た I 型肺胞上皮細胞は、ヒトの肺にある I 型肺胞上皮細胞と似たような遺伝子発現パターンを示すことがわかりました(図 2)。

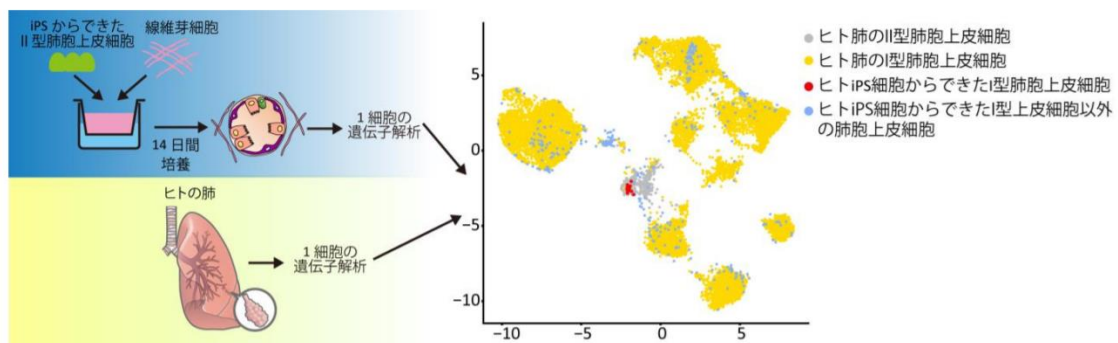


図 2 iPS 細胞からできた I 型肺胞上皮細胞とヒト肺の I 型肺胞上皮細胞の遺伝子発現比較

この結果は、iPS 細胞からできた I 型肺胞上皮細胞がヒトの肺に存在する I 型肺胞上皮細胞と似た性質を有する可能性を示しており、iPS 細胞からできた肺胞上皮細胞を使用することで、分化の過程を評価できることを示唆するものです。

ii. 従来の I 型肺胞上皮細胞との比較

iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞を、従来の方法である平面培養により I 型肺胞上皮細胞へ分化させ、1 細胞遺伝子発現解析を行ったところ、一部に正常な I 型肺胞上皮を含むものの、間質性肺炎で認められるような異常な I 型肺胞上皮細胞が含まれることがわかりました。これは、従来の平面培養を用いた方法では正常な I 型肺胞上皮細胞への分化を評価できないことを示唆するものであり、3 次元培養にて I 型肺胞上皮細胞への分化を行うことが理にかなった方法であることを支持するものです。

iii. I 型肺胞上皮細胞への分化の促進

I 型肺胞上皮細胞への分化を促進させるために、XAV-939 という化合物を、3 次元培養時に加えたところ、iPS 細胞からできた II 型肺胞上皮細胞のうち 70%以上が I 型肺胞上皮細胞になることを示しました。さらに、XAV-939 を添加した細胞は、I 型肺胞上皮細胞に特徴的な薄い細胞になるという形の変化も伴っていました(図 3)。I 型肺胞上皮細胞はガス交換を行うために特徴的な平たい形をしています。XAV-939 を添加することで模倣できた可能性があると考えています。

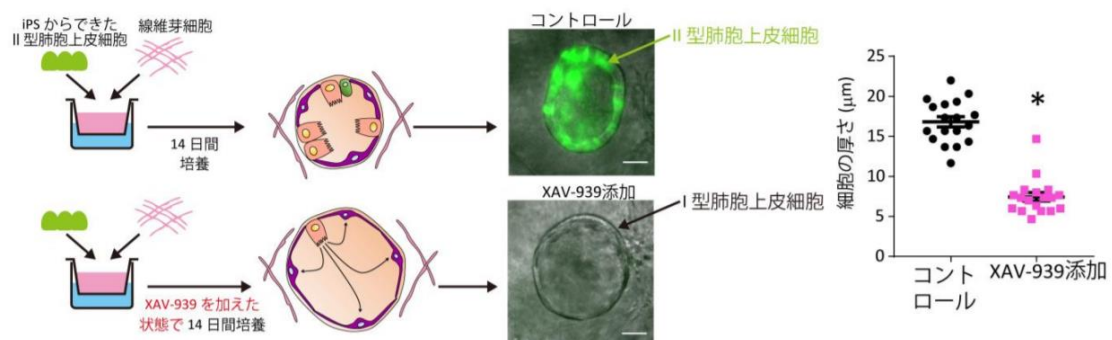


図3 XAV-939 添加による I 型肺胞上皮細胞への分化の促進(スケール = 50 μm)

今回の研究で、従来の方法よりも、ヒトの肺での I 型肺胞上皮細胞により類似した細胞を作成でき、ヒト iPS 細胞から作成した肺胞上皮細胞が、これまで評価が困難だった I 型肺胞上皮細胞に分化する過程を調べる研究に有用であることが示されました。

論文情報

タイトル Directed induction of alveolar type I cells derived from pluripotent stem cells via Wnt signaling inhibition

雑誌 Stem Cells

DOI: 10.1002/stem.3302

日本語リリース

<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-12-14-0>