

千里ライフサイエンス新適塾
「未来創薬への誘い」第 66 回会合

肝細胞可塑性のエピジェネティクス機構

講 師：勝田 毅（かつだ たけし） 先生
東京大学大学院工学系研究科
化学システム工学専攻 助教

日 時：2024 年 8 月 7 日（水） 講演会 18:00～19:15 【Hybrid】
懇親会 19:15～20:15

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル 6 階 千里ルーム A
（懇親会は同ビル 5 階 Port 5）

定 員：会場参加 80 名、WEB 参加 200 名

参 加 費：講演会、懇親会とも無料

参加は事前申込みされた方（申込締切り 8 月 2 日）のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。 <https://www.senri-life.or.jp>

*** オンデマンド配信は予定しておりません。**

コーディネーター

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1 丁目 4 番 2 号

千里ライフサイエンスセンタービル 20 階

E-mail : smp-2022@senri-life.or.jp Tel : 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

肝細胞可塑性のエピジェネティクス機構

勝田 毅 （かつだ たけし）

東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 助教

講演要旨

生体肝臓には肝細胞と胆管細胞の二種の上皮細胞が存在する。これらの細胞は同じ前駆細胞に由来するが、発生後期に二種の細胞へと分化する。肝細胞は代謝や解毒、胆汁合成など肝機能全般の役割を担うようになるのに対し、胆管細胞は胆汁を肝外に排出する役割を担うようになる。このように一度分化した後は、これらの細胞は異なる細胞としてそれぞれの運命を全うすると考えられてきた。

ところが過去 10 年余りの間に、慢性障害を負った肝臓では、肝細胞の一部が胆管細胞へと運命転換することが立て続けに報告された。それ以前から障害を起こした膵臓では、腺房細胞が膵管様細胞に変化することが知られており、それが **KRAS** などの遺伝子変異に起因することがわかっていた。しかし驚いたことに、肝臓では遺伝子変異を伴わずに肝細胞が運命転換を遂げることが明らかとなった。

演者はこの不思議な現象に興味をもち、そのメカニズムをエピジェネティクスの視点から読み解くことを目指してきた。この研究を始める少し前に、iPS 細胞のリプログラミングにおいてパイオニアファクターと呼ばれる転写因子の関与が報告されていた。パイオニアファクターは通常の転写因子と異なり、閉じたクロマチンに結合してその領域をこじ開ける能力をもつ。iPS 細胞のリプログラミングにおいては、**OCT4**, **SOX2**, **KLF4** が、体細胞では閉じて不活性になっている幹細胞遺伝子近傍のクロマチンをオープンにし、リプログラミングを誘導することが判明した。これを受け演者は、同様のシナリオが肝細胞の可塑性獲得にも働くとの仮説を立て、実際に転写因子 **SOX4** がその役割を担うことを突き止めた。

本講演では、**SOX4** が肝細胞を胆管細胞へとリプログラミングするメカニズムについて、最近発表した研究内容を紹介する。また、パイオニア現象の下流で様々に起こるエピジェネティックな変化についても、幅広い解析を行ってきた。未発表の内容にはなるが、それについてもディスカッションしたい。

参考文献

1. Katsuda T, Sussman JH, Ito K, Katznelson A, Yuan S, Takenaka N, Li J, Merrell AJ, Cure H, Li Q, Rasool RU, Asangani IA, Zaret KS, Stanger BZ. Cellular reprogramming in vivo initiated by **SOX4** pioneer factor activity. *Nat Commun.* 2024, 15, 1761
2. Katsuda T, Cure H, Sussman J, Simeonov KP, Krapp C, Arany Z, Grompe M, Stanger BZ. Rapid in vivo multiplexed editing (RIME) of the adult mouse liver. *Hepatology.* 2023, 78, 486-502.
3. Merrell AJ, Peng T, Li J, Sun K, Li B, Katsuda T, Grompe M, Tan K, Stanger BZ. Dynamic transcriptional and epigenetic changes drive cellular plasticity in the liver. *Hepatology.* 2021, 74, 444-457.

講師略歴：

学歴・職歴

2023 年 10 月 - 現在 ：東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 助教
2017 年 10 月 - 2023 年 9 月 ：ペンシルベニア大学 ペレルマン医学大学院 博士研究員
2014 年 4 月 - 2017 年 9 月 ：国立がん研究センター研究所，研究員
2013 年 4 月 - 2014 年 3 月 ：国立がん研究センター研究所，リサーチレジデント
2012 年 4 月 - 2013 年 3 月 ：国立がん研究センター研究所，博士研究員
2012 年 3 月 ：東京大学大学院 工学系研究科 博士課程修了

学位：博士（工学）

受賞・その他

2022 年 P30 Digestive Disease Symposium, Poster Award
2020 年 The Regeneron Prize for Creative Innovation by a Postdoctoral Fellow, “Dream Project”, ファイナリスト
2017 年 国立がん研究センター研究所 所長賞
2017 年 日本再生医療学会奨励賞（基礎部門）
2015 年 3NC 合同リトリート，ポスター賞
2013 年 ISEV Scientific Meeting Young Investigator Award (Poster)
2011 年 JB 論文賞（日本生化学会 Journal of Biochemistry）

所属学会

日本再生医療学会

日本生化学会

日本化学工学会

肝細胞研究会