

## 松尾 顕 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

成体における新規な肝臓前駆細胞マーカー遺伝子Epiplakin1の同定  
(Identification of Epiplakin1 as a novel adult hepatic progenitor marker gene)

肝臓の部分切除時などにみられる再生は、肝細胞自体の増殖によるものであるが、特殊な条件下で成体肝臓に障害を与えると、門脈付近に肝細胞と胆管細胞に分化する能力（二分化能）を持つ前駆細胞（oval細胞）が出現する。しかし、この細胞の役割や起源については不明な点が多い。一つの原因として、CreER<sup>T2</sup>/loxPなどの遺伝子改変マウスを用いた細胞系譜解析を行える有用なマーカーが少ないことがあげられる。多能性幹細胞分野ではPlakinファミリーに属するEpiplakin1 (Eppk1) を膵臓の前駆細胞マーカーとして同定しており、申請者はEppk1が成体の肝臓前駆細胞マーカーとして有用であるかを検討した。まずEppk1抗体を用いて発生期および障害肝での発現を解析した。Eppk1は $\alpha$ -フェトプロテイン陽性の胎生10.5-11.5日の肝芽細胞では発現していたが、肝細胞と胆管細胞への二分化能を有する胎生12.5-13.5日の肝芽細胞では検出されなかった。一方、この時期以降、サイトケラチン陽性の胆管前駆細胞と胆管には発現しており、成体肝においても胆管に発現が認められた。oval細胞を誘導する障害モデルであるコリン欠乏食エチオニン添加食（CDE diet）を与えたマウスにおいては、Eppk1の発現領域はさらに広がり、A6をはじめとする複数のoval細胞マーカーの発現と重複していた。よってEppk1が新規の成体肝臓前駆細胞マーカーとして有用である可能性が示唆された。さらにEppk1欠失マウスを用いてEppk1の機能解析を行ったが、胆管発生及び成体肝障害時のoval細胞出現に異常は認められず、Plakinファミリー間の機能重複などが考えられた。

審査の過程においては、Eppk1の発現調節、肝臓再生時の機能、細胞接着や極性との関係、他のoval細胞マーカーの発現様式との比較、Eppk1を用いたoval細胞の起源解明に向けた方法論、発生期と再生時の肝臓前駆細胞の差異等について多くの質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、肝臓発生期及び障害時におけるEppk1の発現様式を詳細に解析し、成体における新規の肝臓前駆細胞マーカーとしてEppk1を提唱しており、肝臓再生機構の解明、さらには肝臓再生への応用に向けて貢献するものである。よって学位の授与に値すると判断した。

審査委員長 腎臓発生学担当教授

西中村 下登

# 審査結果

学位申請者名：松尾 顕

分野名またはコース名：幹細胞制御学

学位論文題名：

成体における新規な肝臓前駆細胞マーカー遺伝子 Epiplakin1 の同定  
(Identification of Epiplakin1 as a novel adult hepatic progenitor marker gene)

指 導： 糸 昭苑 教授

判 定 結 果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月 3日

審査委員長 腎臓発生学担当教授  
審査委員 組織幹細胞学担当教授  
審査委員 小児科学担当教授  
審査委員 免疫識別学担当准教授

西中村 隆一  
小川 峰太郎  
遠藤 文夫  
千住 寛