

## YIA-3 肝細胞と肝星細胞の不死化

脇 浩司<sup>1</sup>、田原 栄俊<sup>2</sup>、茶山 一彰<sup>1</sup>、井出 利憲<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬総合研究科分子病態制御内科学、<sup>2</sup>広島大学大学院医歯薬総合研究科細胞分子生物学)

真核生物の染色体末端にはテロメアと呼ばれる特殊な構造が存在し、ヒトでは 5(TTAGGG)<sub>3</sub> という 6 塩基の繰り返し配列に種々のテロメア結合タンパク質などが結合している。このテロメア DNA はヒト体細胞の場合、DNA 複製の際に起こる末端複製問題のために細胞分裂の度に短縮し、ある一定の長さまで短縮すると分裂を停止する(細胞老化)。テロメラーゼは、テロメアを延長する酵素で、ヒト体細胞の正常細胞では一部の細胞をのぞき発現していない。種々の正常細胞にテロメラーゼ触媒サブユニットである hTERT 遺伝子を導入すると、テロメアの延長が起こり細胞老化を乗り越えて延命もしくは不死化することが知られている。今回、我々は胎児由来正常肝細胞と新生児由来正常肝星細胞にレトロウイルス法にて hTERT 遺伝子を導入し、不死化細胞の樹立を試みた。樹立した細胞が正常細胞と同等の性質を維持して不死化しているについて調べた。また、それぞれ、導入細胞と非導入細胞で分化能発現に影響を与えるかどうかについても検討を行った。その結果、hTERT 遺伝子導入した肝細胞では albumin, CYP の発現、DNA 傷害剤(p53 依存的)に対する反応性が維持されていた。hTERT 遺伝子導入した肝星細胞でも smooth muscle actin, HGF, collagen type I の発現)が正常細胞と同等に維持されていた。一部の発現は、hTERT 導入細胞の方が強い場合もあり hTERT による細胞内機能の増強効果もみられた。これらの細胞は再生医療や hepatic fibrosis 研究の tool として応用できる可能性があると考えられた。