

器官発生再生学分野

Division of Organogenesis and Regeneration

教授
鈴木 淳史

Professor : Atsushi Suzuki, Ph.D.

E-mail : suzukicks@bioreg.kyushu-u.ac.jp

Profile

- 東北大学理学部卒業、筑波大学大学院医学研究科修了
- 2002年、筑波大学・特別研究派遣学生/日本学術振興会・特別研究員として米国ソーク研究所に留学、博士号(医学)取得後も引き続き米国ソーク研究所にてリサーチアソシエイト/日本学術振興会・海外特別研究員として研究に従事
- 2005年、理化学研究所発生再生科学総合研究センター・研究員
- 2007年、理化学研究所発生再生科学総合研究センター・基礎科学特別研究員を経て、九州大学生体防御医学研究所器官発生再生学分野・特任准教授(SSP学術研究員)
- 2008年、JST・さきがけ研究員を兼務、肝細胞研究会会長賞受賞
- 2009年、文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞、日本再生医療学会若手研究奨励賞受賞
- 2011年、九州大学生体防御医学研究所器官発生再生学分野・准教授、AMED-CREST・研究代表者
- 2012年、日本分子生物学会三変化学奨励賞受賞
- 2013年、九州大学生体防御医学研究所器官発生再生学分野・教授(現職)
- 2015年、日本学術振興会賞受賞
- 2017年、九州大学生体防御医学研究所・副所長
- 2021年、日本再生医療学会賞(基礎部門)受賞



幹細胞の機能解析を通じて器官の発生・再生・疾患のメカニズムを解明する

■研究概要

肝臓や腸などは同じ内胚葉に由来するため、言わば兄弟関係にあると言える。ところが、各器官の発生や再生、恒常性維持のメカニズムは驚くほど複雑であり、その多様性に驚かされる。我々は、幹細胞の存在が曖昧な肝臓と、幹細胞の存在が不可欠な腸や食道を研究対象とすることで、消化器系器官に存在する幹細胞システムの多様性を包括的に捉え、その詳細なメカニズム、および疾患との関係について研究を進めている。肝臓の研究では、その複雑かつ巧妙な再生様式と幹細胞システムの解明を目指す。そして、その成果を肝再生不全から生じる病変(線維化や肝硬変、肝がんなど)の発生機序の解明、および治療技術の開発につなげたい。また、幹細胞システムを理解しやすい腸や食道においては、幹細胞の自己複製や細胞分化のメカニズム、幹細胞の性状異常と腫瘍形成の関連性について研究を進めている。将来的には、得られた知見や技術を結集してさらに研究を進め、肝臓や膵臓、胃、腸、食道などの消化器系器官全般に対する再生制御と疾患治療を実現したいと考えている。

<最近の研究トピック> 一度決まった細胞の運命は、通常、変更されることはない。しかしながら、細胞の周辺環

境や遺伝子発現パターンに人為的操作を加えることで、その細胞の分化状態を強制的に変更し、全く別の性質をもつ細胞を生み出せることが明らかになってきた。この現象は「ダイレクトリプログラミング」と呼ばれ、将来の革新的医療を担う新しい技術として注目されている。我々は、肝細胞へのダイレクトリプログラミングについて研究を行い、マウスの皮膚細胞に2種類の転写因子を導入することで肝細胞(iHepC)へのリプログラミング誘導に成功し(Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011)、その分子メカニズムを解明した(Horisawa, et al., *Mol. Cell*, 2020)。また、確立した肝細胞直接誘導法を基盤としてさらに研究を進展させ、3種類の転写因子を用いてヒトの血管内皮細胞から増殖能と肝細胞・胆管上皮細胞への二分化能を有する肝前駆細胞(iHepPC)を誘導することに成功し(Inada et al., *Nat. Commun.*, 2020)、さらにマウスの皮膚細胞やヒトの血管内皮細胞に4種類の転写因子を導入することで腸上皮オルガノイドを形成する腸前駆細胞(iFIPC)の誘導にも成功した(Miura and Suzuki, *Cell Stem Cell*, 2017)。これらの成果は、今後、細胞移植医療や創薬研究などの分野において、幅広い応用が期待される。

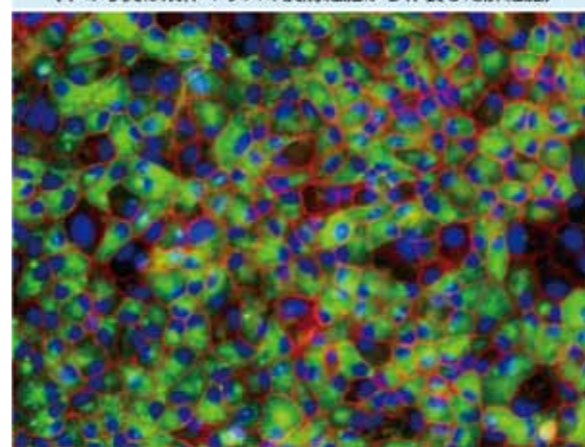
■Research Projects

Organs in the digestive system, for example, the liver and intestine, are derived from a common gut endoderm. These endoderm-derived organs, however, have their own mechanisms controlling development, regeneration, and homeostasis. Although the liver has a potential to regenerate a lost portion, there is little contribution of hepatic stem cells in regeneration. On the other hand, the intestine and esophagus need stem cells, because epithelial cells in these organs should turn into new cells for maintenance of tissue homeostasis. In our study, we are seeking to uncover mechanisms underlying liver regeneration and to clarify an uncertain stem cell system in the liver. Also, by focusing stem cells in the intestine and esophagus, we are investigating molecular mechanisms regulating self-renewal and differentiation of stem cells and the relationship between stem cell abnormality and cancer initiation. We believe that our study provides new insight into therapies for diseases in organs of the digestive system.

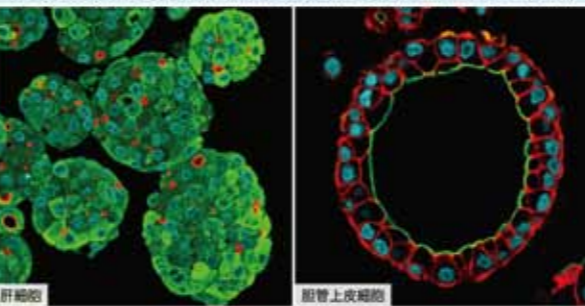
■Major Recent Publications:

1. Kawamata M., Suzuki H.I., Kimura R., et al. Optimization of Cas9 activity through the addition of cytosine extensions to single-guide RNAs. *Nat. Biomed. Eng.* 2023. (in press)
2. Inada H., Udono M., Matsuda-Ito K., et al. Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells. *Nat. Commun.* 11: 5292, 2020.
3. Horisawa K., Udono M., Ueno K., et al. The dynamics of transcriptional activation by hepatic reprogramming factors. *Mol. Cell* 79: 660-76, 2020.
4. Miura S. and Suzuki A. Generation of mouse and human organoid-forming intestinal progenitor cells by direct lineage reprogramming. *Cell Stem Cell* 21: 456-71, 2017.
5. Sekiya S. and Suzuki A. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. *Nature* 475: 390-3, 2011.

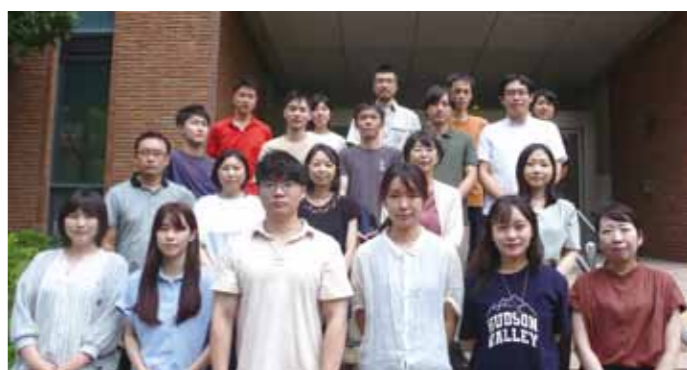
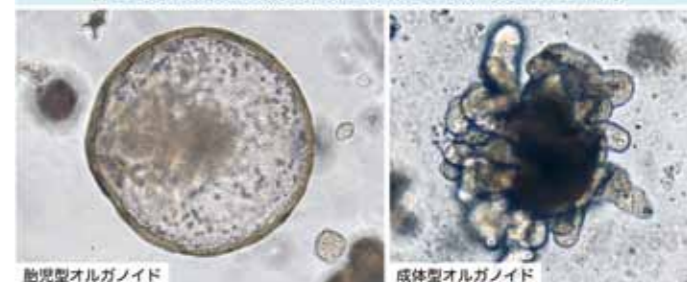
マウスの皮膚細胞から直接肝細胞を作製することに成功 (下の写真は成体マウスの皮膚細胞から作製した肝細胞)



ヒトの血管の細胞から直接肝前駆細胞を作製することに成功 (下の写真は作製した肝前駆細胞から分化誘導した肝細胞と胆管上皮細胞)



マウスの皮膚やヒトの血管の細胞から直接腸前駆細胞を作製することに成功 (下の写真は誘導した腸前駆細胞から形成される腸上皮オルガノイド)



研究ができる喜びを忘れずに、面白いと思ってもらえる研究を研究室一丸となって続けていく

Teaching Staff



准教授
堀澤 健一
Associate Professor : Kenichi Horisawa, Ph.D.



助教
川又 理樹
Assistant Professor : Masaki Kawamata, Ph.D.



助教
三浦 静
Assistant Professor : Shizuka Miura, Ph.D.