

研究成果報告書の概要

講 座 等 名	iPS・幹細胞再生医学講座	事業推進者名	人見 浩史
所 属 部 門	代謝部門		
分担研究課題	iPS・幹細胞を用いた分化誘導法と分子イメージングを用いた評価法の開発 ：細胞移植・再生医療への応用		
キーワード	iPS 細胞、分化誘導法、評価法開発、再生医療		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	6 名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割） 人見浩史（教授）：研究全般の指導及び統括 服部文幸（研究教授）、藤岡龍哉（准教授）、白水泰昌（講師）、 松岡由和（助教）、山下裕美（助教）：実験計画の立案及び実施			
研究成果の概要（令和元（2019）・令和 2（2020）年度の研究成果について） ヒト iPS 細胞を用い、内分泌領域再生医療を目指した基礎及び臨床研究、心臓再生医療の高度化を目指した基礎研究、造血・免疫系細胞の再生医療研究を行った。 1) iPS 細胞による内分泌領域再生医療の実現 腎性貧血に対する新規細胞療法の開発 再生医療における内分泌細胞の臨床応用を目的として、腎性貧血の新規治療法開発を行った。ヒト iPS 細胞を用いて、エリスロポエチン産生細胞を分化誘導することに成功した。そこでヒト iPS 細胞由来エリスロポエチン産生細胞を生体に導入することにより、エリスロポエチンを生理的に補充する研究を行った。さらにエリスロポエチン産生機構を解明することにより、新規腎性貧血治療を開発している。ヒト iPS 細胞を用いることで、免疫抑制の必要ないエリスロポエチン産生細胞を大量に作製することも可能であり、需要の増す腎性貧血治療に対して有効な手段になりうる。 腎性骨異常栄養症に対する新規細胞療法の開発 慢性腎不全に合併する腎性骨異常栄養症に対して、iPS 細胞を用いた研究を行った。腎機能が低下すると、カルシウムおよびリンの代謝異常、活性型ビタミン D 欠乏に伴って、様々な骨病変を呈する。iPS 細胞から独自の方法で誘導した副甲状腺ホルモン産生細胞を用い、腎性骨異常栄養症の病態解明と新規治療法を開発を行った。また骨粗鬆症に対して副甲状腺ホルモンが臨床で使用されており、iPS 細胞由来副甲状腺細胞の臨床応用に向けた研究を行った。 内分泌細胞分化誘導法の開発と臨床応用に向けた取り組み エリスロポエチン産生細胞や副甲状腺ホルモン産生細胞以外に、ヒト iPS 細胞から様々な内分泌細胞を分化誘導する方法の開発を行った。ヒト iPS 細胞由来内分泌細胞を再生医療に臨床応用する利点としては、少ない細胞数で機能することができ、評価系が確立していることがあげられる。iPS 細胞を用いた内分泌細胞の分化誘導法開発に注力して研究を行い、さらに臨床応用するために移植デバイスの開発や実験動物モデルの作製を行った。 2) iPS 細胞による心臓再生医療の高度化 ヒト iPS 細胞を用いた心臓再生医療の基盤技術開発と、臨床応用で必要とされる技術革新の研究を行った。心臓領域における臨床応用として、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた重度心不全治療法や、再生医療技術を用いた心房細動治療法を開発している。基盤技術の開発研究として、再生医療全般に応用できる安全性向上方法の開発やナノメディスンの研究をしており、さらに基礎研究の充実として、心臓の創傷治癒反応の網羅的解析を行った。これらの研究プロジェクトを列記する。 1. iPS 細胞由来心筋細胞を用いた重度心不全治療方法の開発 2. 心房細動の再生医療技術を用いた治療方法の開発 3. iPS 細胞を用いた再生医療全般に応用できる安全性向上方法の開発 4. 心臓の創傷治癒反応の網羅的解析と再生医療への応用 5. iPS 細胞を用いたナノメディスンの開発 6. iPS 細胞の多種組織分化、創薬・健康促進分野への Translation 7. AI を搭載した次世代多能性幹細胞自動培養装置の開発 8. モノクローナル抗体を用いる心房梗塞の臨床検査法の開発			

9. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた、新型コロナウイルス感染に関する研究

3) iPS 細胞による造血系・免疫系の再構築および疾患病態解明と新規治療法開発

ヒト iPS 細胞由来造血幹細胞の分化誘導法を開発した。さらに制御性 T 細胞の再生を目指し研究を行った。これらの研究成果を用いた病態モデル作製や、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態の再現により、免疫疾患や白血病の病態解明と新規治療法の開発をしている。制御性 T 細胞に関する研究成果を列記する。

1. iPS 細胞の樹立：末梢血中のポリクローナルな T 細胞を材料として iPS 細胞を安定して樹立する手技を取得した。
2. T 細胞誘導に用いる feeder 細胞の作製：ヒト iPS 細胞から T 細胞系への誘導には feeder 細胞として OP9 細胞、及び OP9 細胞に DLL-1 あるいは DLL-4 を強制発現させた細胞株が用いられる。DLL-4 高発現 OP9 細胞株が入手困難であるため、当講座では DLL-4 高発現 OP9 細胞株を作製した。
3. Tet-On システムによる制御性 T 細胞作成遺伝子発現ベクターの作製：ヒト iPS 細胞から制御性 T 細胞を誘導する過程で必要なベクターを作製した。